

C.S.F. Anion gap in purulent meningitis

สุวรรณณี พันเจริญ*

พินิจ สติรสสมภพกุล*

จินตนา ตีรณปรีชญ์*

Phancharoen S, Satirasompkul P, Tiranaprin C. C.S.F. Anion gap in purulent meningitis. Chula Med J 1983 Jul ; 27 (4) : 191-196

Cerebrospinal fluid (CSF) anion gap was studied in the patients with purulent meningitis at Chulalongkorn hospital from October 1st, 1980 to September 30th, 1981. There were 12 patients with positive CSF culture and 52 controls. The age range was 2 to 15 months in the patients and 1 to 18 months in the controls. Analysis of CSF for Na^+ , K^+ , HCO_3^- and Cl^- were performed. The mean CSF anion gap in the patients was 12.92 ± 7.3 mEq/L. which was significantly higher than that of the control group of 0.39 ± 3.63 mEq/L ($p < 0.001$). CSF anion gap determination can be easily and rapidly performed in almost all hospital laboratories and it is very useful in the diagnosis of purulent meningitis.

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย
นี้ ยังเป็นปัญหาที่สำคัญทางเด็กอยู่มาก ทั้ง
อัตราการตายและความพิการที่เกิดขึ้นภายหลัง การ
วินิจฉัยที่เร็วและถูกต้องจะช่วยลดปัญหาดังกล่าว
ได้

ในปัจจุบัน การวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กที่เป็น
เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียนั้น นอก
จากอาการแสดงทางคลินิกแล้วยังต้องมีผลจาก
ห้องปฏิบัติการเป็นเครื่องช่วยในการวินิจฉัยด้วย
ที่ทำได้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ขณะนี้ คือ

1. การศึกษาหน้าไขสันหลัง โดยดู
 - 1.1 ลักษณะของหน้าไขสันหลัง
 - 1.2 ความดัน
 - 1.3 จำนวนและชนิดของเซลล์
 - 1.4 ระดับโปรตีน และน้ำตาล
2. การย้อม สีแกรม จากหน้าไขสันหลัง
3. การเพาะเชื้อ
4. การทำ Counterimmunoelectro-

phoresis (CIE)

วิธีที่ 1 ถึง 3 นั้น จะทำเป็นประจำ
ส่วนวิธีที่ 4 แม้จะเป็นวิธีที่เร็วและมีความไว
ดีมาก แต่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูง จึงยังไม่ได้ใช้
ในบริการทั่วไป

ในทางปฏิบัติบ่อยครั้งที่แพทย์ผู้ดูแล
ผู้ป่วย หลังจากศึกษาหน้าไขสันหลังแล้วเกิด
ความไม่แน่ใจว่าเยื่อหุ้มสมองอักเสบเป็นชนิด

ติดเชื้อจากแบคทีเรีย หรือจากไวรัส จะรอ
ผลการเพาะเชื้อมักจะต้องเสียเวลาหลายวัน

Nishimura⁽¹⁾ และ Killian⁽²⁾ ในปี
1924 และ 1925 ได้รายงานถึงระดับ Lactic
acid ในน้ำไขสันหลัง ของผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมอง
อักเสบจากเชื้อแบคทีเรียว่าจะมีระดับสูงขึ้นมา
กว่าในผู้ป่วยโรคอื่น ๆ และหลังจากนั้นก็ยังมีผู้
รายงานสนับสนุนรายงานดังกล่าวเพิ่มขึ้น⁽³⁻¹¹⁾

การหาค่า Lactic acid ในน้ำไขสันหลัง
นี้ถึงแม้ว่าทำได้รวดเร็ว และ ค่าที่ได้นี้สามารถ
แยกชนิดของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ได้ว่าเกิดจาก
เชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส⁽⁹⁻¹²⁾ แต่การหาค่า
Lactic acid ในน้ำไขสันหลังนี้ทำไม่ได้ใน
โรงพยาบาลทั่วไป แม้แต่ในประเทศสหรัฐ-
อเมริกาเอง

Paulakis⁽¹²⁾ ได้รายงานถึงความสัมพันธ์
ของ cerebrospinal fluid (CSF) Anion gap
และ CSF lactic acid พบว่า CSF Anion
Gap มีความสัมพันธ์เป็นสัดส่วน โดยตรงกับ
CSF lactic acid

สำหรับ ใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น
การหาค่า CSF lactic acid ไม่ได้ทำเป็นประจำ
ผู้รายงานจึงทำการศึกษาค่า CSF Anion
Gap ในผู้ป่วยที่เป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก
เชื้อแบคทีเรีย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยอื่นและ
ดูความแตกต่างของทั้ง 2 กลุ่มนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เริ่มตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2523 ถึง 30 กันยายน 2524 รวมระยะเวลาศึกษา 1 ปี ได้เก็บตัวอย่างน้ำไขสันหลังทั้งหมด 64 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 64 คน เป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 52 ตัวอย่าง และกลุ่มศึกษาจำนวน 12 ตัวอย่าง

น้ำไขสันหลังทั้ง 64 ตัวอย่าง นำมาหาค่า Na^+ , K^+ , Cl^- และ HCO_3^- โดยค่า Na^+ และ K^+ ใช้วิธี Flame Photometer ใช้เครื่อง Kline Flame ของ Beckman

ค่า Cl^- ใช้วิธี Titrate ด้วยเครื่อง Chloride titrator ของ American instrument

ค่า HCO_3^- ใช้วิธี Microgasometer ด้วยเครื่องของ Harleco

การแบ่งกลุ่มควบคุมและกลุ่มการศึกษา

กลุ่มควบคุม อายุระหว่าง 1-18 เดือน ถึงคุณลักษณะของน้ำไขสันหลัง ดังนี้-

- ไม่มีสีใส ความดันปกติ
- เซลล์น้อยกว่า 10 ตัว และเป็น Lymphocytes ทั้งหมด
- น้ำตาลมากกว่า 60% ของระดับน้ำตาลในเลือด
- โปรตีนน้อยกว่า 50 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์
- การเพาะเชื้อไม่ขึ้น

ในจำนวน 52 ราย 39 รายเป็นผู้ป่วยชักจากไข้สูง

ผู้ป่วยปอดบวมมีชักร่วมด้วย 4 ราย โรคหัด 4 ราย และออกจากร่วง 3 ราย

Leukemia และ Thalassemia อย่างละ 1 ราย

กลุ่มศึกษา อายุระหว่าง 2-15 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ได้รับการเพาะเชื้อในน้ำไขสันหลังเป็น H. influenza 6 ราย Streptococcal pneumoniae 4 ราย, E. coli และ Bacillus species อย่างละ 1 ราย

เมื่อได้ค่า Na^+ , K^+ , Cl^- และ HCO_3^- ของทั้ง 2 กลุ่มแล้วนำมาคำนวณหาค่า Anion gap โดย

$$\text{Anion gap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$
 จากนั้นนำค่า Anion Gap ทั้ง 2 กลุ่มมาเปรียบเทียบกันโดยใช้ unpaired student "t" test

ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่เป็น purulent Meningitis มีค่าเฉลี่ย anion gap = 12.92 ± 7.73 mEq/L ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งมีค่าเฉลี่ย anion gap = 0.37 ± 3.63 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) มีค่าเฉลี่ย CSF Cl^- = 112.3 ± 10.2 mEq/L ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งมีค่าเฉลี่ย CSF Cl^- = 121.3 ± 8.0 mEq/L ($P < 0.005$)

มีค่าเฉลี่ย CSF $\text{HCO}_3^- = 17.0 \pm 3.3$ mEq/L ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งมีค่าเฉลี่ย CSF $\text{HCO}_3^- = 19.7 \pm 2.7$ mEq/L, ($P < 0.005$) ตามตารางที่แสดงไว้

ตาราง แสดง CSF anion gap, chloride และ bicarbonate

	Control (52) Mean \pm SD mEq/L	Study(12) Mean \pm SD mEq/L	"t" t	P Value
CSF Anion Gap	0.37 \pm 3.63	12.92 \pm 7.73	8.45	< 0.001
CSF Chloride	121.3 \pm 8.0	112.3 \pm 10.2	3.33	< 0.005
CSF Bicarbonate	19.7 \pm 2.7	17.0 \pm 3.3	2.98	< 0.005

วิจารณ์

ใน serum electrolyte ปกติ undetermined anion (U.A.) = Total cation - Total anion⁽¹³⁾

$$\text{U.A.} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{+2} + \text{Mg}^{+2}) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{Protein})$$

Serum protein มีค่าประมาณ = 15 mEq/L ซึ่งใกล้เคียงกับค่าของ $\text{K}^+ + \text{Ca}^{+2} + \text{Mg}^{+2}$ เพราะฉะนั้นทำให้ใน serum มีค่า U.A. = $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ซึ่งมีค่าประมาณ 9-15 mEq/L แต่ในน้ำไขสันหลังนั้นโปรตีนและแคลเซียม ไม่สามารถผ่าน Blood brain barrier เข้าไปได้ ค่าโปรตีนในน้ำไขสันหลัง จึงต่ำมาก เมื่อเป็นเช่นนี้ เพื่อให้ cation และ anion สมดุลกัน ค่าของ Anion

อื่นจะต้องเพิ่มขึ้นนั่นคือ ค่าของ Cl^- และ HCO_3^- จะเพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

เพราะฉะนั้นในน้ำไขสันหลังปกติ U.A. จะมีค่าต่ำกว่าในเลือด Pavlakis และคณะ⁽¹²⁾ ได้ศึกษาหาค่า undetermined anion โดยเรียกว่า Anion gap ในน้ำไขสันหลังปกติ 44 ตัวอย่างได้ค่า = -0.2 ± 2.7 mEq/L ซึ่งได้ค่าใกล้เคียงกับการศึกษา⁽⁷⁾ โดยได้ค่า = 0.37 ± 3.63 mEq/L.

Lactic acid เป็นส่วนประกอบอันหนึ่งใน Undetermined anion ดังกล่าว และมีค่าเพิ่มขึ้นใน purulent meningitis⁽¹⁻¹¹⁾ สาเหตุของ Lactic acid ที่เพิ่มขึ้นนี้ ได้มีการอธิบายไว้ในหลายรายงานกล่าวคืออาจเกิดจากการขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อ Kopetsky และ Fish-

berg⁽⁷⁾ ได้ตั้งสมมติฐาน ถึงการมี Lactic acid เพิ่มในน้ำไขสันหลัง ว่าในกรณีที่มี purulent meningitis อาจทำให้เกิด "Anemia of the brain" ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มความดันในสมอง อันเนื่องมาจากสกลปริมาณการไหลของเลือดไปสู่สมอง การลดออกซิเจน และมีการ oxidation แบบไม่สมบูรณ์ของ คาร์โบไฮเดรต ทำให้มีการใช้ Anaerobic metabolism ผลทำให้มี Lactic acid คั่งและทฤษฎีนี้ ก็ได้รับการสนับสนุนโดย Paulson⁽¹⁵⁾

รายงานจำนวนมากมายที่ช่วยสนับสนุน เรื่องระดับของ Lactic acid ใน purulent meningitis แต่การหาระดับ Lactic acid นี้ ไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล ดังนั้นถ้า นำค่า CSF electrolyte มาคำนวณหา Under-terminated anion หรือ Anion gap ซึ่งจะทำได้ง่าย และสามารถทำได้ทั่วไปน่าจะเป็น ประโยชน์ได้ดีกว่า ในการศึกษานี้ได้หาค่า CSF Anion gap ในกลุ่มที่เป็น purulent meningitis มีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างเห็น ได้ชัด ค่า CSF Anion Gap ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็น ผลจากค่า Chloride, bicarbonate ในน้ำไข- สันหลังที่ลดลงและค่าของ Lactic acid และ โปรตีนในน้ำไขสันหลังที่เพิ่มขึ้น ค่า Chloride และ bicarbonate ในน้ำไขสันหลังในเด็กปกติ จะสูงกว่าในเลือด ค่าดังกล่าวจะลดลงอย่างมี นัยสำคัญเมื่อเกิดภาวะของ purulent meningitis ตามตารางที่แสดงไว้ แต่ค่า chloride และ

bicarbonate ในน้ำไขสันหลังที่ลดลงนี้เมื่อ เปรียบเทียบกับค่า Anion gap ที่เพิ่มขึ้น พบ ว่า ค่า Anion gap ที่เพิ่มขึ้นมีนัยสำคัญทาง สถิติดีกว่าคือ $P < 0.001$

ระดับของโปรตีนในน้ำไขสันหลังที่เพิ่ม ขึ้นใน purulent meningitis แม้จะมีผลทำให้ Anion gap ในน้ำไขสันหลังเพิ่มขึ้น แต่ค่าที่ เพิ่มขึ้นก็เป็นเพียงส่วนน้อย

การศึกษาในรายงานนี้จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ ในการศึกษายังมีจำนวนน้อย ทั้งนี้เพราะต้อง การศึกษาในรายที่เพาะเชื้อแบคทีเรีย ได้จากน้ำ ไขสันหลัง และเป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้น เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สรุป

ได้ทำการศึกษาระดับ Anion gap ใน น้ำไขสันหลังผู้ป่วย purulent meningitis จำนวน 12 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม จำนวน 52 ราย พบว่า ค่า Anion gap ใน น้ำไขสันหลังของผู้ป่วย purulent meningitis มีค่ามากกว่าในผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุมอย่างมีนัย สำคัญ ($P < 0.001$) ผลจากการศึกษานี้ น่า จะนำมาประยุกต์ใช้ช่วยวินิจฉัยโรค purulent meningitis ได้อย่างรวดเร็วและสามารถทำได้ ในทุกโรงพยาบาลที่มีเครื่องมือทำการตรวจ electrolyte

กิตติกรรมประกาศ ผู้รายงานขอขอบพระคุณผู้ให้คำปรึกษา
ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัชณี เซ็นศิริวัฒนา ขอขอบคุณ คุณวินัส อุกมประเสริฐกุล
หัวหน้าหน่วย Fluid & Electrolyte ภาควิชา แห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬา-
กุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ ลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ช่วยเหลือทางสถิติ

อ้างอิง

1. Nishimura K. The Lactic acid content of blood and spinal fluid. Proc Soc Exp Biol Med 1924 ; 22 : 322-324
2. Killian JA. Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. Proc Soc Exp Biol Med 1925 ; 23 : 255-257
3. Osnato M, Killian JA. Significant chemical changes in the spinal fluid in meningitis Arch Neurol Psychiatr 1962 ; 15 : 737-750
4. Glaser J. The lactic acid content of cerebrospinal fluid J Biol Chem 1926 ; 69 : 539-547
5. Wright SL Jr, Herr EF, Paul JR. The optical activity of cerebrospinal fluid in suppurative meningitis, and its lactic acid, sugar, and chloride content. J Clin Invest 1931 ; 9 : 443-461
6. De Sanctis AG, Killian JA, Garcia T. Lactic acid of spinal fluid in meningitis. Am J Dis Child 1933 : 46 : 239-249
7. Kopetzky SJ, Fishberg EH. Changes in distribution ratio, of constituents of blood and spinal fluid in meningitis. J Lab Clin Med 1933 ; 18 : 796-801
8. Prockop LD. Cerebrospinal fluid lactic acid clearance and effect on facilitated diffusion of a glucose analogue Neurology 1918 Feb ; 18 (2) : 189-196
9. Bland RD, Lister RC, Ries JP. Cerebrospinal fluid lactic acid level and pH in meningitis. Am J Dis Child 1974 Feb ; 128 (2) : 151
10. Lauwers S. Lactic-acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis (letter) Lancet 1978 Jul 15 ; 2 (8081) : 163
11. Check W. CSF lactic acid levels : an aid to diagnosis (news). JAMA 1979 Feb 23 ; 24 (8) : 781-784
12. Paulakis SG, Mc Cormick KL, Bromberg K, Peter G. cerebrospinal fluid anion gap in meningitis. J Pediatr 1980 May ; 96 (5) : 874-876
13. Winters RW. The Body Fluid in Pediatrics. Boston : Little, Brown 1973. 100-102
14. Broder G, Weil MH. Excess Lactate : an index of reversibility of shock in human patients. Science 1964 Mar 27 ; 143 (3613) : 1457-1459
15. Paulson OB, Hansen EL, Kristensen HS. Cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen and CSF acid-base parameters in patients with acute pyogenic meningitis and with acute encephalitis. Acta Neurol Scand 1972 ; Suppl 51 : 407-408