

SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM TOAN CHUYỂN HÓA Ở BỆNH NHÂN NGỘ ĐỘC CẤP METHANOL VÀ ETHANOL

Lương Mạnh Hùng¹, Lê Đình Tùng¹, Hà Trần Hưng^{1,2,*}

TÓM TẮT: *Mục tiêu:* So sánh đặc điểm của toan chuyển hóa và một số triệu chứng lâm sàng kèm theo giữa ngộ độc cấp methanol và ethanol. *Đối tượng và phương pháp:* nghiên cứu mô tả phân tích trên 41 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol và 33 bệnh nhân ngộ độc cấp ethanol có toan chuyển hóa điều trị tại Trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 01/2015 đến 08/2017. *Kết quả:* Tuổi trung bình của nhóm methanol cao hơn nhóm ethanol ($40,68 \pm 14,3$ so với $32,79 \pm 11,3$). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu ở nhóm methanol cao hơn hẳn nhóm ethanol (70,7% so với 9,09%, $p < 0,001$). Các trị số pH, HCO_3^- , kiềm dư (BE) và khoảng trống anion (AG) có giá trị tốt phân biệt ngộ độc cấp methanol và ethanol (đều có AUC trên 90%). Riêng lactat và khoảng trống áp lực thẩm thấu không có giá trị phân biệt giữa 2 loại ngộ độc rượu có toan chuyển hóa. Giá trị pH $< 7,3$, $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$, BE < -8 và AG > 30 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Các triệu chứng lâm sàng đi kèm biểu hiện toan khác biệt giữa ngộ độc methanol so với ethanol là thời gian triệu chứng xuất hiện muộn, nhìn mờ, hôn mê, tụt huyết áp và suy hô hấp. *Kết luận:* Có sự khác biệt về toan chuyển hóa và một số triệu chứng kèm theo giúp định hướng phân biệt ngộ độc cấp methanol với ethanol.

Từ khóa: toan chuyển hóa, methanol, ethanol

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngộ độc rượu là một vấn nạn của xã hội. Trong đó có hai loại rượu thường gặp là ethanol và methanol. Nếu chỉ là ngộ độc rượu ethanol việc cấp cứu và điều trị thường dễ dàng, ít biến chứng, hầu như không tử vong trừ khi người bệnh có hạ đường huyết nặng kéo dài. Nhưng trong rượu uống có methanol thì rất độc và nguy hiểm, tỷ lệ tử vong cao, nhiều biến chứng nặng như mù mắt, toan chuyển hóa nặng, suy hô hấp, sốc, suy đa tạng, tổn thương thần kinh trung ương. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy một số thay đổi về xét nghiệm có thể giúp người thầy thuốc định hướng chẩn đoán phân biệt giữa 2 loại ngộ độc rượu ethanol và methanol, cũng như đánh giá độ nặng của ngộ độc [1], [2], [3], [4]. Toan chuyển hóa do ngộ độc methanol có khoảng trống anion (anion gap - AG) tăng cao do sản phẩm chuyển hóa độc là acid formic

và ở giai đoạn muộn kết hợp thêm với tăng acid lactic do format ức chế hô hấp tế bào. Ngộ độc methanol cũng gây tăng khoảng trống áp lực thẩm thấu (osmolar gap - OG). Tăng khoảng trống áp lực thẩm thấu $> 10 \text{ mosm/L}$ phối hợp với toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion kinh điển được xem là đặc điểm chẩn đoán ngộ độc methanol. Tác giả Hovda nghiên cứu trên các bệnh nhân ngộ độc methanol trong vụ dịch ở Na Uy đề xuất phối hợp đặc điểm lâm sàng với giá trị AG và OG để xác định các bệnh nhân cần điều trị thuốc giải độc đặc hiệu [5]. Tác giả Mycyk khuyến cáo trong trường hợp nghi ngờ, dùng diễn biến hai đỉnh trong tương quan giữa OG và AG (OG giảm dần, AG tăng dần) trong xác định bệnh nhân ngộ độc methanol.

Đánh giá đặc điểm của toan chuyển hóa ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol và ethanol, trong đó chủ yếu là phân biệt giữa toan chuyển hóa do ngộ độc methanol và toan ceton, toan lactic do ngộ độc ethanol, giúp quyết định lựa chọn biện pháp điều trị thích hợp, hoàn toàn khác biệt giữa 2 loại ngộ độc rượu. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi nghiên cứu nhằm mục tiêu so sánh đặc điểm của toan chuyển hóa và một số triệu chứng lâm sàng kèm theo giữa ngộ độc cấp methanol và ethanol.

¹ Trường Đại học Y Hà Nội,

² Trung Tâm Chống Độc bệnh viện Bạch Mai

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Hà Trần Hưng

Email: hatranhung@yahoo.com

Ngày nhận bài: 22/8/2017

Ngày phản biện: 25/8/2017

Ngày chấp nhận đăng: 8/9/2017

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ngộ độc rượu cấp có toan chuyển hóa điều trị tại Trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai từ 01/2015 – 08/2017.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân
- + Bệnh sử có uống rượu hoặc hóa chất nghi ngờ có chứa rượu.
- + Xét nghiệm có toan chuyển hóa: $\text{HCO}_3^- < 22$, nếu $\text{pH} < 7,35$ toan chuyển hóa mất bù, nếu $\text{pH} \geq 7,35$ toan chuyển hóa còn bù [6]
- Tiêu chuẩn chẩn đoán ngộ độc methanol, ethanol: methanol máu $> 20\text{mg/dL}$ [7] hoặc ethanol máu $\geq 50\text{mg/dL}$ [8] bằng sắc ký khí (GC).
- Tiêu chuẩn loại trừ: Ngộ độc phối hợp với chất độc khác (thuốc an thần, thuốc trừ sâu, diệt cỏ...) hoặc các bệnh phối hợp khác gây toan chuyển hóa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu:
- + Nghiên cứu mô tả phân tích
- + Cỡ mẫu: Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập tất cả các trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh nhân. Tổng số 74 bệnh nhân.

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Khí máu động mạch, các xét nghiệm sinh hóa, đo áp lực thẩm thấu được lấy mẫu máu tại các thời điểm: vào viện, sau 1 giờ, sau 3 giờ, sau 6 giờ, sau 12 giờ hoặc sau thẩm tách máu (HD) lần 1, sau 24 giờ hoặc sau HD lần 2 và lúc ra viện. Các xét nghiệm sinh hóa được tiến hành tại Khoa sinh hóa bệnh viện Bạch Mai. Khí máu động mạch được lấy tại giường và xét nghiệm tại Trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai bằng máy GEM 3000. Đo áp lực thẩm thấu máu được lấy mẫu tại giường và xét nghiệm tại Trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai, bằng máy Löser 2.4 của CHLB Đức.

Định lượng methanol và ethanol: lấy máu tĩnh mạch 3 ml vào ống sinh hóa có chống đông, bảo quản tủ đông ≤ -4 độ C, khi vận chuyển dùng thùng đá lạnh và mẫu gửi viện Giám định pháp Y, khoa Hóa Pháp thực hiện xét nghiệm bằng phương pháp sắc ký khí ở

thời điểm vào viện, sau HD lần 1, sau HD lần 2 (ở các BN sau HD lần 1 methanol còn $> 20\text{mg/dl}$ phải lọc HD lần 2). Sử dụng máy ủ mẫu GC6890N và máy phân tích mẫu ATG1888.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Các số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0, tính tỉ lệ %, trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh 2 tỷ lệ bằng test χ^2 , so sánh 2 giá trị trung bình dùng t test. Phân tích đường cong ROC xác định giá trị chẩn đoán của thông số.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

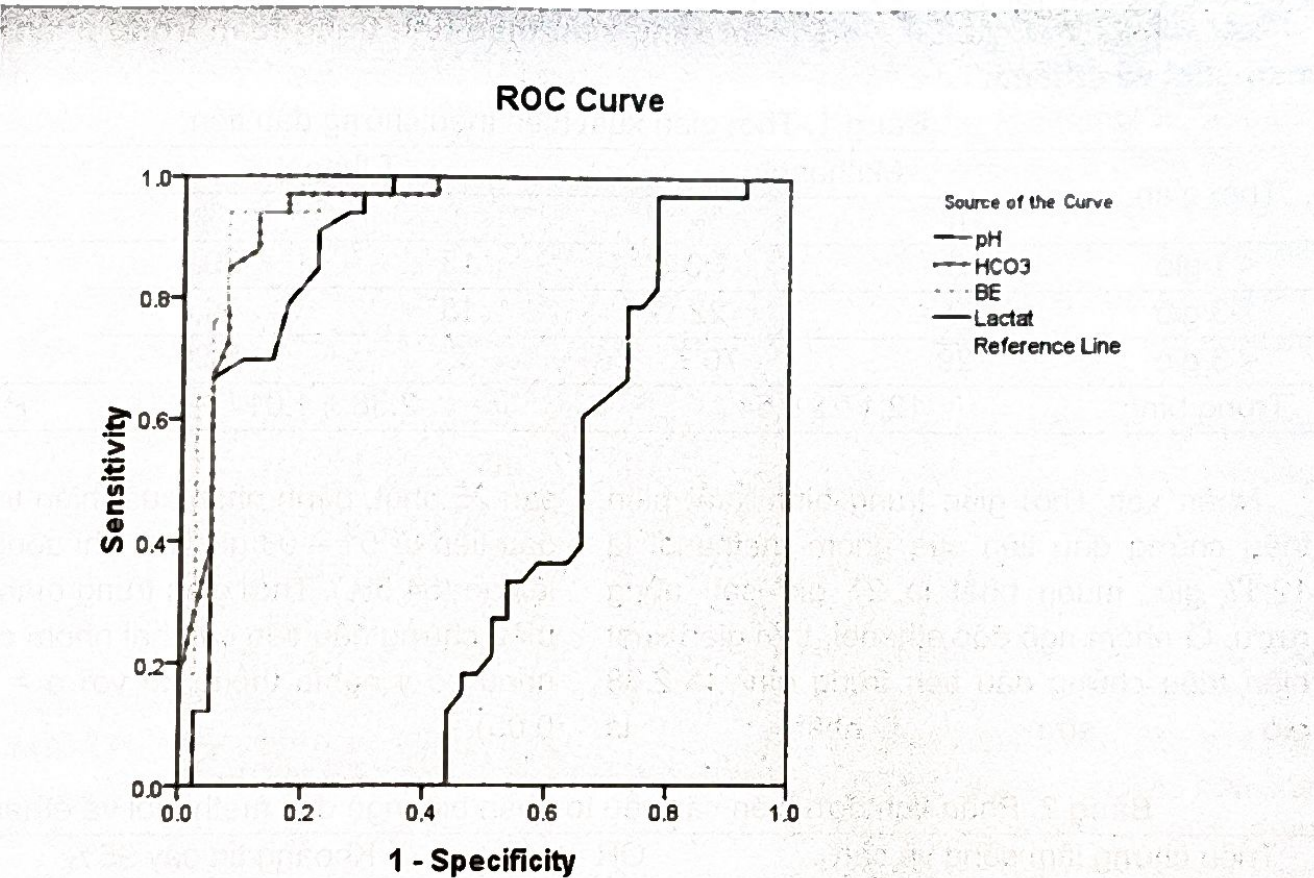
Tổng số có 74 bệnh nhân, trong đó có 41 bệnh nhân ngộ độc cấp (NĐC) methanol và 33 bệnh nhân NĐC ethanol đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Tuổi trung bình của nhóm methanol cao hơn nhóm ethanol lần lượt là $40,68 \pm 14,3$ và $32,79 \pm 11,3$. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu nhóm methanol cao hơn nhóm ethanol (70,7% so với 9,09%, $p < 0,001$).

3.2. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các thông số khí máu động mạch trong chẩn đoán phân biệt ngộ độc methanol với ethanol

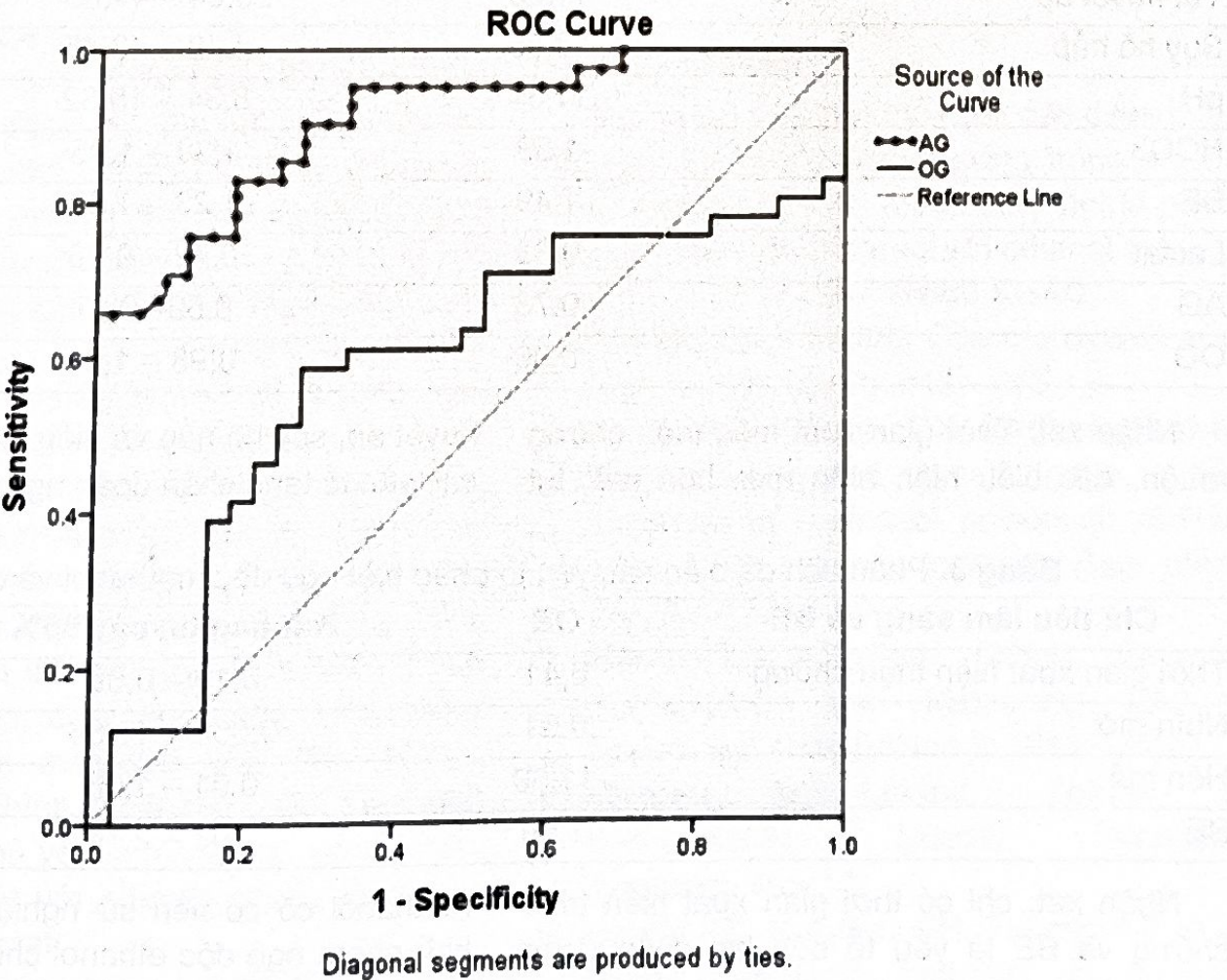
Nhận xét biểu đồ 1: pH có giá trị phân biệt NĐC methanol và ethanol (diện tích dưới đường cong là 90,2%, $p = 0,037$). HCO_3^- và trị số kiềm dư BE còn có giá trị tốt hơn nữa giúp phân biệt NĐC methanol và ethanol (đều có $\text{AUC} = 95,7\%$, $p = 0,001$). Riêng lactat không có giá trị nhiều để phân biệt giữa 2 loại ngộ độc rượu có toan chuyển hóa ($\text{AUC} = 36,3\%$, $p = 0,044$). Điểm cắt là $\text{pH} = 7,3$, $\text{HCO}_3^- = 15$ và $\text{BE} = -8$ có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.

3.3. Độ nhạy và độ đặc hiệu của AG và OG trong chẩn đoán phân biệt ngộ độc methanol với ethanol

Nhận xét biểu đồ 2: Khoảng trống anion (AG) có giá trị tốt phân biệt NĐC methanol và ethanol (diện tích dưới đường cong (AUC) là 90,9%; $p = 0,033$). Khoảng trống áp lực thẩm thấu (OG) không có giá trị phân biệt giữa 2 loại ngộ độc rượu có toan chuyển hóa ($\text{AUC} = 8,5\%$; $p = 0,209$). Điểm cắt có chỉ số J cao nhất với độ nhạy (0,66) và độ đặc hiệu = 1.



Biểu đồ 1. Giá trị của các thông số khí máu động mạch trong chẩn đoán phân biệt ngộ độc cấp methanol với ethanol



Biểu đồ 2. Giá trị của AG và OG trong chẩn đoán phân biệt ngộ độc cấp methanol với ethanol

3.4. Giá trị của các biểu hiện lâm sàng kèm theo tình trạng toan trong phân biệt ngộ độc methanol và ethanol

Bảng 1. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên

Bảng 1. Thời gian xuất hiện triệu chứng				
Thời gian	Methanol		Ethanol	
	n	%	n	%
< 1 giờ	3	7,3	13	39,4
1-3 giờ	9	22	18	54,5
> 3 giờ	29	70,7	2	6,06
Trung bình	12,17 ± 8,54		2,38 ± 1,01	
P = 0,026				

Nhận xét: Thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng đầu tiên của nhóm methanol là 12,17 giờ, muộn nhất là 27 giờ sau uống rượu. Ở nhóm ngộ độc ethanol, thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên trung bình là 2,38 giờ sớm nhất là

sau 25 phút, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng đầu tiên từ 01 – 03 giờ sau khi uống chiếm tỷ lệ cao (54,5%). Thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng đầu tiên của hai nhóm có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$ ($p < 0,05$).

Bảng 2. Phân tích đơn biến các yếu tố phân biệt ngộ độc methanol và ethanol.

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Thời gian xuất hiện triệu chứng	0,33	0,17 – 0,64	0,001
Hôn mê	7,16	2,49 – 20,57	0,001
Nhìn mờ	45,18	5,62 – 363,45	0,001
Tụt huyết áp	11,58	3,04 – 44,05	0,001
Suy hô hấp	13,95	4,48 – 43,45	0,001
pH	11,37	8,34 – 15,52	0,001
HCO ₃	1,59	1,30 – 1,95	0,001
BE	1,49	1,23 – 1,82	0,001
Lactat	0,83	0,72 – 0,96	0,014
AG	0,78	0,69 – 0,87	0,001
OG	0,99	0,98 – 1,00	0,065

Nhận xét: Thời gian xuất hiện triệu chứng muộn, các biểu hiện nhìn mờ, hôn mê, tụt

huyết áp, suy hô hấp và biểu hiện toan máu là các yếu tố tăng chẩn đoán ngộ độc methanol.

Bảng 3. Phân tích đa biến các yếu tố phân biệt ngộ độc methanol và ethanol.

Chỉ tiêu lâm sàng và BE	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Thời gian xuất hiện triệu chứng	0,41	0,19 – 0,89	0,026
Nhìn mờ	0,01	0,001 – 13,56	0,223
Hôn mê	11,69	0,01 – 1,06	0,479
BE	1,69	1,03 – 2,76	0,036

Nhận xét: chỉ có thời gian xuất hiện triệu chứng và BE là yếu tố độc lập chẩn đoán phân biệt ngộ độc methanol với ethanol.

4. BÀN LUẬN

70,7% bệnh nhân ở nhóm ngộ độc

methanol có tiền sử nghiện rượu, trong khi nhóm ngộ độc ethanol chỉ có 9,09%. Như vậy, nghiện rượu là một trong các yếu tố nguy cơ dễ ngộ độc methanol vì thực tế lâm sàng thường gặp là bệnh nhân nghiện rượu.

thường xuyên uống rượu không nguồn gốc, rẻ tiền, dễ uống rượu pha bằng cồn công nghiệp methanol. Tỷ lệ bệnh nhân nghiện rượu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn cứu của Gholamzera tỷ lệ bệnh nhân nghiện rượu chỉ có 13,7% [10]. Nguyên nhân là trong nghiên cứu của Gholamzera có rất nhiều bệnh nhân ngộ độc do cố ý tự tử chiếm gần 40%, những bệnh này lựa chọn methanol nguyên chất là chất dùng để tự tử.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm chung của những bệnh nhân nhóm methanol là triệu chứng xuất hiện muộn (trung bình 12,17 giờ) khác với ethanol xuất hiện triệu chứng ngay. Tuy nhiên, thời gian xuất hiện triệu chứng của NĐC methanol trong nghiên cứu của chúng tôi sớm hơn thời xuất hiện triệu chứng trung bình trong nghiên cứu của Nohza.

Tại thời điểm nhập viện, chúng tôi thấy tình trạng toan chuyển hóa nặng và mất bù chủ yếu gặp ở nhóm methanol (39/41 bệnh nhân), trong khi nhóm ethanol tình trạng toan chuyển hóa chủ yếu còn bù và tỷ lệ mất bù chỉ chiếm 2/33 bệnh nhân. Theo nhận xét của Barceloux, pH máu dưới 7,25 trong ngộ độc methanol là toan chuyển hóa nặng cần phải lọc máu [11] và trong nghiên cứu của chúng tôi có 33/41 bệnh nhân phải lọc máu trong khi đó nhóm ethanol không có bệnh nhân nào phải lọc máu. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với Beatty với pH trung vị 7,13 [12] và Hovda pH trung vị 7,2 [5], Nozha pH trung vị 7,22 [10].

Khi chúng tôi tìm hiểu giá trị của khí máu động mạch trong chẩn đoán phân biệt giữa ngộ độc methanol với ethanol thấy BE và HCO_3^- , tiếp đến là pH có giá trị chẩn đoán cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy lactat ở nhóm methanol có xu hướng tăng cao hơn nhóm ethanol tuy nhiên không khác biệt có ý nghĩa, điều này chứng tỏ các bệnh nhân ở nhóm methanol vào viện thường muộn (trung bình 27,8 giờ) lúc này toan chuyển hóa chủ yếu là toan lactic và để chẩn đoán phân biệt với ethanol chúng tôi không thể dựa vào lactat.

Khoảng trống anion (AG) trong nhóm methanol rất cao (34,9 mmol/l). Kết quả này phù hợp với lý thuyết trong ngộ độc methanol

do sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của methanol là acid formic sẽ gây ra tình trạng toan và tăng AG, lượng methanol uống càng nhiều, nồng độ methanol máu càng cao thì AG càng cao. BN càng đến muộn methanol càng được chuyển hóa thành acid formic càng nhiều thì AG càng tăng cao sản phẩm chuyển hóa. Do vậy AG tỉ lệ thuận với mức độ nặng của bệnh.

Tại thời điểm nhập viện hầu hết bệnh nhân nghiên cứu ở hai nhóm đều có tăng khoảng trống ALTT (OG). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với lý thuyết ngộ độc methanol và ethanol do sự có mặt của chúng cũng có vai trò tạo ra nồng độ thẩm thấu trong máu. Do đó, OG không có giá trị chẩn đoán phân biệt.

Khi phân tích đơn biến nhiều yếu tố khác biệt giữa hai nhóm toan chuyển hóa do methanol và ethanol, tuy nhiên kết quả phân tích đa biến logistic cho thấy chỉ có thời gian xuất hiện triệu chứng muộn và kiềm dư thấp là 2 yếu tố độc lập phân biệt ngộ độc methanol với ethanol. Có lẽ do cơ mẫu còn hạn chế nên một số yếu tố như nhìn mờ, suy hô hấp, tuần hoàn còn chưa đạt mức khác biệt có ý nghĩa thống kê.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cho thấy các đặc điểm toan chuyển hóa nặng, tăng khoảng trống anion, triệu chứng xuất hiện muộn có ý nghĩa phân biệt ngộ độc cấp methanol với ethanol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Văn Đính (2005), Cồn metylic, Hồi sức cấp cứu toàn tập, tr. 413 – 415.
2. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N et al (2004), Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. Intensive Care Med. Sep;30(9):1842-1846
3. Marco L.A. Sivilotti (2004), Ethanol, Isopropanol, and Methanol, Medical Toxicology, Third Edition 3: 1211 – 1220.
4. Michael D Levine, Tobias D Barker (2009), Toxicity, Alcohols, medscape Nov 11
5. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB et al (2005). Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. J Intern Med;

- 258(2):181-190.
6. Singh V, Katana S, Gupta P (2013), Blood gas analysis for bedside diagnosis. *Natl J Maxillofac Surg*, 4(2), 136 – 141
 7. Lee, C.Y. et al (2014), Risk factors for mortality in Asian Taiwanese patients with methanol poisoning. *Ther Clin Risk Manag*. 10: p. 61-67.
 8. Jame A Kruse (2003) "Alcohol and Glycol Intoxication" *Saunders Manual of Critical Care*, pp 233 – 240
 9. ICD 10, "F 10", Bảng phân loại quốc tế bệnh tật lần thứ 10, Nhà xuất bản y học, tr 194
 10. Massoumi G, Saberi K, Eizadi-Mood N et al (2012). Methanol poisoning in Iran, from 2000 to 2009. *Drug Chem Toxicol*; 35(3):330-333
 11. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP et al (2002). American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*; 40(4):415-446.
 12. Beatty L, Green R, Magee K et al (2013). A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. *Emerg Med Int* ; 638057(10): 3-9.

SUMMARY

COMPARISON OF THE CHARACTERISTICS OF METABOLIC ACIDOSIS IN ACUTE METHANOL AND ETHANOL POISONING

Luong Manh Hung¹, Le Dinh Tung¹, Ha Tran Hung^{1,2}

¹Hanoi Medical University,

²Vietnam Poison Control Center - Bach Mai hospital

Objectives: To compare the characteristics of metabolic acidosis and some clinical features between acute methanol and ethanol poisoning. **Subjects and Methods:** An observational study was conducted in 41 patients with acute methanol intoxication and 33 patients with acute ethanol poisoning who present metabolic acidosis on admission and treated at Poison Control Center of Bach Mai hospital during 1/2015 to 08/2017. **Results:** The mean age of the methanol group was higher than that of the ethanol group (40.68 ± 14.3 vs. 32.79 ± 11.3). The percentage of alcoholism in methanol group was significantly higher than that of ethanol group (70.7% vs. 9.09%, $p < 0.001$). The pH, bicarbonate, base excess (BE) and anion gap (AG) were good values to differentiate methanol and ethanol poisoning (all AUCs were over 90%). However, lactate and osmolar gap (OG) did not distinguish between two types of alcohol poisoning with metabolic acidosis. The pH value < 7.3 , $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$, $\text{BE} < -8$ and $\text{AG} > 30$ had the highest sensitivity and specificity. Besides characteristics of metabolic acidosis, other clinical symptoms which were significantly different between methanol and ethanol intoxication were late onset of symptoms, blurred vision, coma, hypotension, and respiratory failure. **Conclusion:** The study showed the differences of the characteristics of metabolic acidosis and some accompanying symptoms that might help to differentiate methanol and ethanol poisoning.

Key words: metabolic acidosis, methanol, ethanol