

نارسائی حاد کبد

ترجمه از: دکتر سیدحسین میرمجلسی

مختلف متفاوت است. مثلاً در انگلستان مسمومیت با آستامینوفن متعاقب اقدام به خودکشی از علل شایع است ولی این علت در کشورهای دیگر کمتر دیده می‌شود. در هر کشور، نوع ویژه ویروس‌های غالب زمینه‌ساز بروز مختلف این بیماری در آن کشور است. آشکار است که مشخص کردن علت ویژه نارسائی حاد کبد در هر بیمار از نظر درمانی از اهمیت خاصی برخوردار است.

هیپاتیت‌های ویروسی

هیپاتیت‌های ویروسی علت غالب نارسائی حاد کبد در بیشتر گزارش‌ها می‌باشند و ممکن است تا ۷۲ درصد از بیماران را دربرگیرند. خوشبختانه هیپاتیت‌های ویروسی در مجموع در کمتر از یک درصد از موارد به نارسائی حاد کبد منجر می‌شوند و علت این که فقط بعضی از بیماران دچار این عارضه می‌شوند مشخص نیست. عوامل مربوط به مقاومت بیمار و ویرولائیس و مقدار ویروس وارد شده به بدن بیمار احتمالاً نقش مهمی دارند.^(۶) غیر از ویروس هیپاتیت C که احتمالاً نارسائی حاد کبد ایجاد نمی‌کند (و یا به ندرت ایجاد می‌کند) سایر ویروس‌های هیپاتیت از A تا E ممکن است به چنین عارضه‌ای منجر شوند.

در هیپاتیت حاد ویروسی A که در آن ویروس از راه دهانی - روده‌ای وارد بدن می‌شود نارسائی حاد کبد به ندرت (کمتر از ۰/۳۵ درصد از موارد) پیدا می‌شود^(۷) ولی در سالمندان و معتادان استفاده کننده از راه وریدی مواد مخدر این عارضه بیشتر از سایر بیماران دیده می‌شود.^(۸ و ۹) پیش‌آگهی نارسائی حاد کبد در هیپاتیت ویروسی A خوب است و بیش از ۶۰ درصد از بیماران زنده می‌مانند و به ندرت نیاز به پیوند کبد پیدا می‌کنند. برعکس در هیپاتیت حاد ویروسی B در حدود یک درصد از بیماران ممکن است دچار نارسائی حاد کبد شوند. این نوع عفونت در یونان و بعضی کشورهای دیگر تا ۷۰ درصد از موارد نارسائی حاد کبد را تشکیل می‌دهد.^(۷) گرچه حضور ویروس در خون بیشتر بیماران مبتلا به هیپاتیت ویروسی B درازمدت است و تا چند هفته طول می‌کشد ولی در یک سوم تا نیمی از بیماران که دچار نارسائی حاد کبد می‌شوند HBsAg ظرف چند روز از خون ناپدید می‌شود.^(۱۰) این تصفیه سریع ویروس از خون احتمالاً حاصل واکنش ایمنی گسترده بدن بر ضد سلول‌های ویروس‌زده است. جالب توجه است که شانس زنده ماندن در این گروه از بیماران که بالایش ویروسی سریع دارند (۴۷ درصد) بیشتر

نارسائی حاد کبد عمدتاً حاصل آسیب شدید سلول‌های کبدی و یا تخریب گسترده آنان است. در نتیجه اختلال در کار کبد، اعضای مختلف بدن دچار واکنش‌های متعددی می‌شوند و گاهی در حالی که کبد رنجور شروع به بازیافت فعالیتش می‌کند مرگ بیمار را درمی‌ریاید.

نارسائی حاد کبد برحسب تعریف وقتی تحقق می‌یابد که اختلالات هوشیاری (انسفالوپاتی کبدی) و انعقادی (Coagulopathy) در شخصی که دچار بیماری حاد کبد شده است پیدا می‌شود.^(۱)

نارسائی کبدی حاد برق‌آسا (Fulminant) موقعی واقع می‌شود که علائم اختلالات عصبی - روانی کبدی ظرف هشت هفته از آغاز بیماری پیدا شوند.^(۲) نارسائی کبدی تحت حاد (Subfulminant) موقعی رخ می‌دهد که این علائم ظرف مدتی طولانی‌تر تا ۲۶ هفته بعد از شروع بیماری پیدا شوند و به این نوع اخیر نارسائی کبدی، نارسائی کبدی تأخیری (Late-Onset) هم می‌گویند.^(۳ و ۴)

نارسائی حاد کبد بیماری غیرشایع ولی نه چندان نادری است که در حدود ۲۰۰۰ مورد آن سالانه در ایالات متحده آمریکا دیده می‌شود و دارای مرگ و میری حدود ۸۰ درصد می‌باشد. در بیشتر موارد سلول‌های کبدی به طور گسترده از بین می‌روند ولی در مواردی نظیر کبد چرب حاد بارداری و سندرم رای (Reye's) نارسائی حاد کبدی نه به علت تخریب سلول‌ها بلکه به علت اختلال شدید در کار آنها به وجود می‌آید. نارسائی حاد کبد به هر علتی که باشد معمولاً دارای نمایی آسیب‌شناسی ویژه‌ای به صورت تباهی (نکروز) انعقادی سراسری لوبول‌های کبدی است. (شکل ۱ - A تا D) برخی از عوامل بیماری‌زا مانند: حلال‌های آلی یا آستامینوفن به ویژه به مرکز لوبول‌ها آسیب می‌رسانند (شکل ۱ - E تا F). در کبد چرب حاد دانه‌های ریز (میکرووزیکولر) چربی در داخل سلول‌های کبدی ظاهراً سالم جمع می‌شوند (شکل ۱ - G تا H) و این تصویر برخلاف تجمع دانه‌های درشت چربی (Large - Droplet Fat) است که در استحال چرب کبد در الکلیسم و یا در بیماران مبتلا به مرض قند کنترل نشده دیده می‌شود.^(۵)

علل نارسائی حاد کبد

در بیشتر موارد نارسائی حاد کبد متعاقب بیماری‌های کبدی و یا مصرف داروها به وجود می‌آید (جدول ۱). میزان بروز هر علت در کشورهای

از آنهایی است که همچنان HBSAg را در خون حفظ می‌کنند^(۱۱) (۱۷ درصد). گرچه ممکن است سوش‌های بخصوصی از ویروس هپاتیت B در ایجاد نارسائی حاد کبد نقش داشته باشند ولی این امر در همه بیماران صادق نیست.^(۱۲) شایع‌ترین نوع جهش که در ژنوم ویروس هپاتیت B دیده شده است اتصال یک کودون توقف (Stop Codon) به ناحیه پره‌کور (Precore) در ژن C است که در نتیجه آن آنتی‌ژن e (HBeAg) که معمولاً تولید شده به وسیله قسمت مرکزی (Core) ویروس است از طرف سلول‌های کبدی آلوده تولید نمی‌شود و وارد خون نمی‌گردد.^(۱۳،۱۴) لازم به یادآوری است که آنتی‌ژن e دارای خاصیت تولرانس‌آفرین برای سلول کبدی در مقابل اثرات تخریبی ویروس است و عدم وجود آن به واکنش‌های ایمنی تخریبی شدیدی منجر می‌شود.^(۱۵) هپاتیت غیر A غیر B در گروهی از بیماران دیده شده است. امروزه معلوم شده که بیشتر این بیماران آلوده به ویروس هپاتیت C می‌باشند. موارد نادری از نارسائی حاد کبد در این بیماران گزارش شده است. این بیماران دارای پادتن ضد ویروس C و یا RNA این ویروس بوده‌اند.^(۱۶) تباهی (نکروز) گسترده کبدی مخصوصاً در بیمارانی دیده می‌شود که به طور همزمان با ویروس‌های هپاتیت B و C آلوده شده باشند.^(۱۷،۱۸) ویروس هپاتیت D (ویروس دلتا) در بیمارانی که قبلاً به ویروس B آلوده بوده‌اند و یا به طور همزمان به ویروس B آلوده شده‌اند دیده می‌شود. در ایالات متحده آمریکا این ویروس به ویژه بیشتر در معتادان استفاده کننده از راه وریدی مواد مخدر دیده شده است. گرچه کمتر از ده درصد بیماران مبتلا به هپاتیت حاد B به ویروس D آلوده می‌باشند ولی این ویروس در بیش از نیمی از بیماران هپاتیت B که دچار نارسائی حاد کبد می‌شوند وجود دارد.^(۱۹) ویروس هپاتیت E نیز از راه دهانی - روده‌ای و گاهی به طور همه‌گیر انتقال می‌یابد و در بسیاری از بیماران با سیر برق‌آسا همراه بوده است. این بیماری بویژه در زنان باردار با مرگ و میر حدود ۴۰ درصد همراه بوده است.^(۲۰) هپاتیت حاد ویروسی E در ایالات متحده آمریکا به ندرت دیده می‌شود. امروزه آزمون‌های سروزولوژیک دقیقی برای تشخیص این ویروس وجود دارد.

به ندرت ویروس‌های دیگری نظیر ویروس سیتومگال، ویروس ایشیتا - بار و ویروس‌های هرپس ۱ و ۲ و ۶ ممکن است به نارسائی حاد کبد منجر شوند.^(۲۱) نارسائی حاد کبد ناشی از ویروس هرپس ممکن است در بیماران درمان شده با داروهای مهار کننده ایمنی پیدا شود^(۲۲،۲۳) و این بیماران را می‌توان با داروی ضد ویروس آسیکلوویر درمان کرد.

داروها و توکسین‌ها

هیدروکربن‌های فلورینه مانند تری‌کلراتیلن و تتراکلراتان ضایعات کبدی و کلیوی مخصوصاً در آنهایی که چسب‌های حاوی این مواد را از راه بینی استنشاق می‌کنند و یا در معرض حلال‌های شوینده صنعتی قرار می‌گیرند ایجاد می‌کنند.^(۲۴،۲۵) قارچ سمی آمانیتا‌فالویدس سالانه باعث مرگ تعدادی از جویندگان قارچ در فرانسه و کالیفرنیا می‌شود. بعد از

پیدایش علائم اولیه موسکارینی مانند تعریق، اسهال و استفراغ نارسائی کبد ظاهر می‌شود. تشخیص فوری این مسمومیت بسیار مهم است چون تجویز پادزهرهایی مانند پنی‌سیلین، سیلی بین و یا هر دو ممکن است مؤثر باشد.^(۲۶) در مواردی پیوند موفقیت‌آمیز کبد در درمان این بیماران گزارش شده است.^(۲۷) علاوه بر این سم‌ها که مستقیماً به کبد آسیب می‌رسانند داروهای صدمه زننده به کبد به دو گروه تقسیم می‌شوند: داروهایی که به طور قابل پیش‌بینی ایجاد عارضه می‌کنند و داروهایی که به طور غیرقابل پیش‌بینی (Idiosyncratic) ایجاد بیماری می‌کنند. آستامینوفن (پاراستامول) نمونه خوبی از داروهایی است که به طور قابل پیش‌بینی می‌توانند به ضایع شدن کبد منجر شوند و در انگلستان شایع‌ترین وسیله برای خودکشی است. پادزهر این مسمومیت آستیل‌سیستئین می‌باشد. کمبود گلوکوتایون مسمومیت حاصله از این دارو را تشدید می‌کند. در نتیجه مواد اهداکننده گروه سولفیدریل مانند آستیل‌سیستئین که باعث به وجود آمدن گلوکوتایون می‌شوند آسیب کبدی را کاهش می‌دهند. این دارو هم به صورت خوراکی و هم به صورت تزریقی موجود است.^(۲۸،۲۹) بهتر است که به محض مشاهده بیمار این دارو را بلافاصله به کار برد. سوآلی که معمولاً مطرح می‌شود اینست که فاصله زمان حیاتی در این بیماران در رابطه با درمان با آستیل سیستئین چه مدت است که تأخیر بیشتر از آن آسیب کبدی را غیرقابل بازگشت می‌کند. بسیاری از این بیماران ممکن است حتی بعد از ۳۶ ساعت از خوردن آستامینوفن از درمان با آستیل سیستئین سود ببرند.^(۳۰)

مسمومیت با آستامینوفن به مقدار داروی خورده شده بستگی دارد ولی گرسنگی، مصرف دارو و یا الکل که باعث افزایش ایزوآنزیم سیتوکروم P-450 آن می‌شود، عوارض سمی آنرا بیشتر می‌کنند. این اثر سمی مخصوصاً در معتادان به الکل و یا آنها که در زمان کوتاه مقدار زیادی الکل بنوشند و همراه با آن فقط مقدار درمانی آستامینوفن مصرف کنند بدون این که قصد خودکشی داشته باشند شدید است و به نام «سوء اتفاق درمانی» نامیده می‌شود.^(۳۱،۳۲)

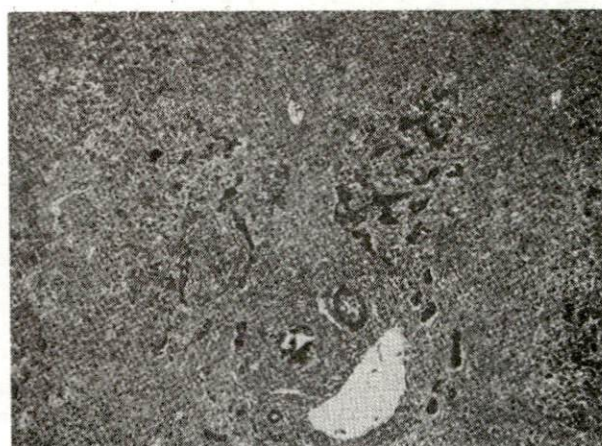
میزان بسیار بالای ترانس‌آمینازهای خون که معمولاً در حدود ۴۰۰۰ واحد در لیتر است و گاهی به بیش از ۱۰،۰۰۰ در لیتر می‌رسد از ویژگی‌های آزمایشگاهی در این بیماران است. میزان مرگ و میر در این افراد کمتر از آن است که در افرادی که به قصد خودکشی این دارو را خورده‌اند دیده می‌شود ولی در بسیاری از گزارش‌ها در حدود ۲۰ درصد می‌باشد.^(۳۳،۳۴) بروز این عارضه ظاهراً در حال افزایش است و در سال ۱۹۹۳ شایع‌ترین علت منفرد نارسائی حاد کبد در ایالات متحده آمریکا بوده است.

نام بسیاری از داروهای دیگر که به طور قابل پیش‌بینی به کبد آسیب می‌رسانند در جدول شماره ۲ آمده است. در بعضی از داروها مانند هالوتان، سولفامیدها و فنیتوئین مکانیسم‌های حساسیتی هم در ایجاد ضایعات کبدی نقش دارند.

شکل ۱ - A تا D فتو میکروگراف کبد سالم و کبد آسیب دیده در نارسائی حاد کبد



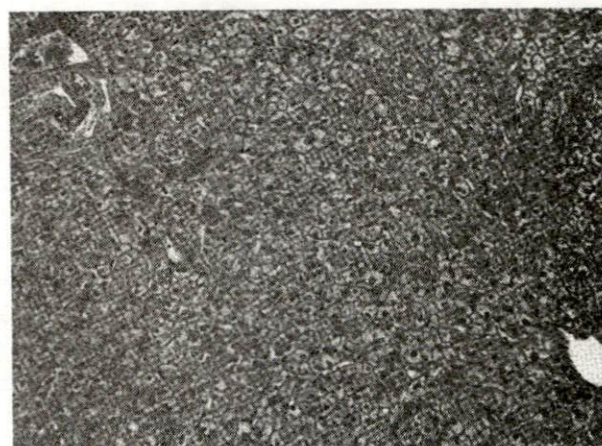
A



B



C



D

شکل ۱ - A - مربوط به زن ۵۲ ساله‌ای است که به نارسائی حاد کبد مبتلا شده است. بیمار هفت هفته بعد از این که با هالوتان بیهوشی داده شد و سه هفته بعد از شروع علائم بیماری درگذشت. در سراسر لوبول‌ها نکروز سلول‌های کبدی به طور واضح دیده می‌شود. ریزش گسترده سلول‌های کبدی فضاهای باب را به طور مجازی به هم نزدیک کرده است. (تری کروم ماسون $\times 46$).

شکل ۱ - B - بزرگ‌نمایی فضای باب و سه سیاهرگ کبدی انتهایی را نشان می‌دهد به طور پراکنده سلول‌های بازسازی شده کبدی که ظاهر دوکتول‌های صفاوی را به خود می‌گیرند دیده می‌شود. تقریباً هیچ سلول کبدی سالمی به چشم نمی‌خورد. (تری کروم ماسون $\times 115$). برای مقایسه، شکل ۱ - C و D کبد سالمی را نشان می‌دهد که نمای طبیعی سلول‌های کبدی و رابطه آنها با فضاهای باب و سیاهرگ مرکز لوبولی آشکار است. (هماتوکسیلین و اتوزین: شکل C $\times 46$ ، شکل D $\times 145$)

علل عروقی

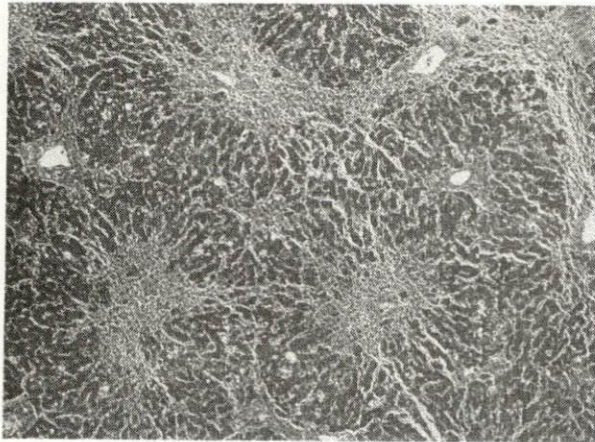
کارسینوئید،^(۳۸) سرطان پستان، کارسینوما Oat-Cell ریه^(۳۹)، آمیلوئیدوز گسترده و ارتشاح سلول‌های بلاستیک در لوسمی‌ها^(۴۰) شرح داده شده است. انسداد وریدی کبدی ممکن است منظره بالینی شبه سندرم بود - کیاری^(۴۱) و یا بیماری انسدادی وریدی کبدی (Veno-Occlusive Disease) ایجاد کند که این عوارض بویژه بعد از درمان‌های شدید ضدسرطانی و یا پس از پیوند مغز استخوان دیده شده‌اند.^(۴۲،۴۳)

علل متفرقه

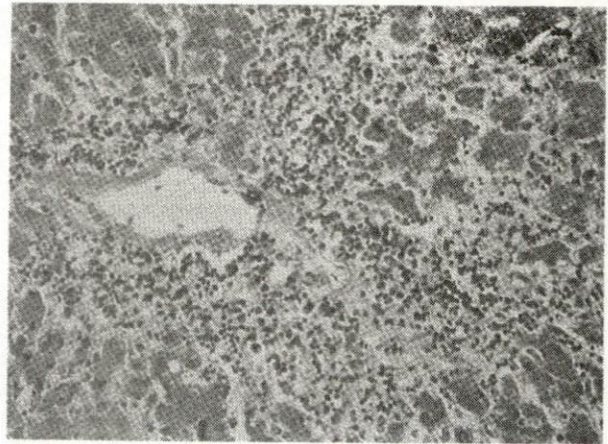
نارسائی حاد کبد ممکن است از علائم اولیه در بیماری ویلسون باشد و

ایسکمی ناشی از بیماری‌های قلبی باعث افزایش میزان ترانس‌آمینازهای سرم، نکروز مرکز لوبولی کبد و نارسائی حاد کبدی می‌شود. شایع‌ترین علت‌های ایسکمی قلبی عبارتند از: انفارکتوس میوکارد، ایست قلبی، کاردیومیوپاتی و آمبولی‌های ریوی.^(۳۵) غالباً نارسائی کلیوی نیز به طور همزمان وجود دارد ولی بیماری قلبی که زمینه‌ساز اصلی است از نظر بالینی در این بیماران چندان آشکار نیست.^(۳۶) مواردی از انسداد سسینوزوئیدی کبدی با ایسکمی متعاقب و با توقف جریان خون سسینوزوئیدی در کارسینوماهای متاستاتیک معده،^(۳۷) سندرم

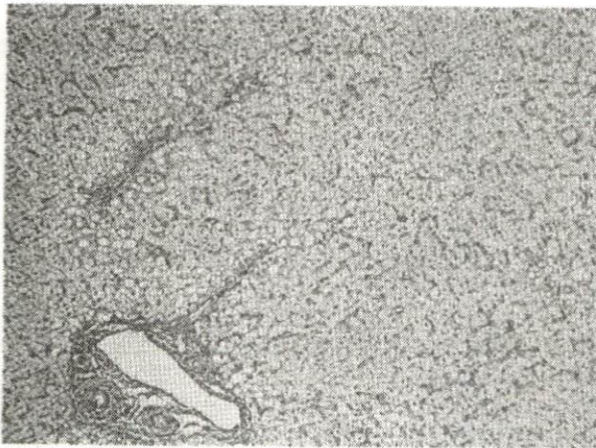
شکل ۱ - E تا H فتو میکروگراف کبد سالم و کبد آسیب دیده در نارسائی حاد کبد



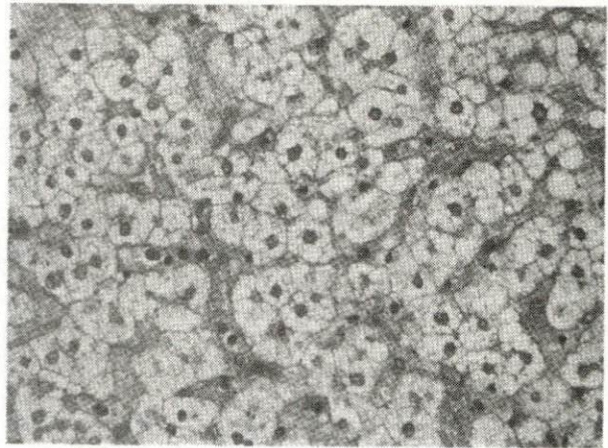
E



F



G



H

شکل ۱ - E - از کالبدشکافی کبد دختر ۱۵ ساله‌ای به دست آمده است که شش روز بعد از شروع بیماری (در سومین روز بستری شدن در بیمارستان) به علت خوردن احتمالی آستامینوفن دچار نارسائی حاد کبدی شده است. علت فوری مرگ فتق مغزی بود که در حالی رخ داد که شدت اغما و وضع کبد بیمار در حال بهتر شدن بود. در بزرگ‌نمایی کمتر نکروز انعقادی سلول‌های کبدی در اطراف ونول‌های کبدی دیده می‌شود. در سایر قسمت‌های لوپول‌ها سلول‌های کبد سالم به نظر می‌رسند و فضاهای باب دست‌نخورده می‌باشند (تری کروم ماسون $\times 46$)

شکل ۱ - F - دید نزدیکتری از ناحیه مرکز لوپولی همان بیمار است. خونریزی و نکروز در اطراف ونول‌های انتهایی کبدی آشکار است. ماکروفازهای حاوی هموسیدرین و لیپوفوکسین دیده می‌شوند. لخته‌های صفراوی در نزدیکی سلول‌های کبدی سالم نیز ملاحظه می‌شوند. تکثیر صفحات سلول‌های کبدی که ناشی از بازسازی این سلول‌ها است (و معمولاً این صفحات سلولی شامل فقط یک ردیف سلول است) نشان‌دهنده بازسازی سلول‌های کبدی است. (هماتوکسیلین و اتوزین، $\times 185$).

شکل ۱ - G - نشان‌دهنده بزرگ‌نمایی بیشتر کبد بررسی شده در کالبدشکافی بچه هفت‌ماهه‌ای است که آسپیرین دریافت کرده و بعد از بیماری سه روزهای که نمای بالینی سندرم رای را داشته، در گذشته است. در تصویر بافت‌شناسی قطرات ریز چربی شبیه تصویر دیده شده در کبد چرب بارداری است. سلول‌های کبدی حاوی ذرات متعدد ولی کوچک چربی هستند و هسته سلولی در مرکز سلول قرار دارد. این نما با نمای استحال چرب کبد که در الکلیسم و یا بیماری قند کنترل نشده دیده می‌شود تفاوت دارد. ذرات بزرگ چربی در سلول‌های کبدی که دارای هسته‌های قرار گرفته در اطراف سلول کبدی هستند دیده می‌شود (هماتوکسیلین و اتوزین، $\times 46$ ، $\times 185$)

این بیماران نسبت میزان فسفاتاز قلیائی سرم به میزان بیلی‌روبین خون کمتر از ۲ است^(۴۵) و این داده ممکن است از نظر تشخیصی در این موارد کمک‌کننده باشد^(۴۶). کبد چرب حاد بارداری در سومین ثلث حاملگی ظاهر می‌شود و با شروع ناگهانی بعدی و اختلالات روانی همراه

اگر بیمار پیوند کبد نشود تقریباً همیشه به مرگ او منجر می‌شود.^(۴۴) از داده‌های ویژه در این بیماران میزان بسیار بالای بیلی‌روبین خون با رقم‌های بالاتر از ۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (که بخشی از آن به علت همولیز است) و کاهش میزان فسفاتاز قلیائی سرم است. در بسیاری از

جدول ۱ - برخی از علت‌های اصلی نارسائی کبد

علت	عوامل ایجاد کننده
هیپاتیت ویروسی	ویروس‌های هیپاتیت A, B, C, D و یا F (۴) ویروس هرپسی ساده
آسیب‌های کبدی ناشی از داروها	آستامینوفن واکنش‌های ایدیوسینکراتیک
توکسین‌ها	تتراکلروکربن قارچ‌های سمی (آمانیتا فالوئیدس) فسفر
علل عروقی	ایسکمی بیماری انسدادی وریدی Heat Stroke ارتشاح بدخیم کبد
علل متفرقه	بیماری ویلسون کبد چرب حاد بارداری سندرم رای (REYE'S)

با کاهش قند خون و معمولاً بروز علائم پره - اکلامیسی است^(۴۸). میزان ترانس آمینازها معمولاً بالا است (کمتر از ۱۰۰۰ واحد در لیتر) ولی نه به میزانی که در مسمومیت‌های دارویی و یا هیپاتیت‌های ویروسی برق‌آسا دیده می‌شود. در عوض کارکرد کبد چنانچه با اندازه گرفتن زمان پروترومبین یا بررسی وضع عصبی - روانی بیمار ارزیابی شود شدیداً مختل است.^(۴۹ و ۵۰)

لازم به یادآوری است که ممکن است میزان ترانس آمینازها در روزهای آخر بارداری بسیار بالا برود و با همولیز، کاهش تعداد پلاکت‌ها و پره - اکلامیسی همراه باشد به این حالت سندرم HELLP می‌گویند.

Hemolysis, Elevated Liver-enzyme levels, Low Platelet) counts) در هر دو مورد، زایاندن سریع بچه الزامی است. گرچه در حدود ۴۰ درصد از موارد جنین قبل از زایمان می‌میرد. در صورتی که پس از زایاندن سریع، مادر بهبود نیابد انجام پیوند کبد الزامی است.^(۵۱)

از علل نادر نارسائی حاد کبد مواردی از آبسه آمیبی کبدی،^(۵۲) سل منتشر،^(۵۳) فعال شدن ویروس هیپاتیت B بعد از پایان شیمی درمانی^(۵۴) و پیوند مغز استخوان^(۵۵) گزارش شده‌اند.

تشخیص

صرفنظر از علت نارسائی حاد کبد در هر بیمار، این سندرم با علائم ویژه‌ای همراه است که با علائم موجود در بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کبد متفاوت است. به طور مشخص در فردی که قبلاً کاملاً سالم بوده است ناگهان علائمی غیراختصاصی نظیر بدحالی و یا تهوع ظاهر می‌شود و متعاقباً زردی و به سرعت اختلالات هوشیاری و اغما پیدا می‌شود. در نتیجه ظرف ۲ تا ۱۰ روز شخص از صورت انسانی کاملاً سالم به فردی که مشرف به موت است تبدیل می‌شود. در ابتدا معمولاً معاینه بالینی بیمار وخامت بیماری را ظاهر نمی‌سازد و ممکن است این علائم با علائم مصرف داروی زیاد (مثلاً در نوجوانی که رفتار عجیب و غریب پیدا می‌کند) و یا سپتیمی گرام منفی (که آن هم علائم مشابهی دارد) اشتباه شود. در معاینه علاوه بر اختلالات هوشیاری و زردی، کاهش یا از بین رفتن ماتیته درد کبد که نشان‌دهنده کاهش حجم کبد است دیده می‌شود. اختلالات هوشیاری و طولانی‌تر شدن زمان پروترومبین از داده‌های تشخیصی ویژه در این بیماران است. در این موارد معمولاً انجام بیوپسی کبد غیرمقدور و غیرلازم است. داده‌های آزمایشگاهی کمک‌کننده شامل میزان بالای ترانس آمینازها، کاهش میزان قند خون و آلکالوز تنفسی در آزمون اندازه‌گیری گازهای خون می‌باشد. در نوع تحت حاد، بیماری شروع تدریجی‌تری دارد و آسیت و نارسائی کلیوی پیدا می‌شوند و بیش‌آگهی بسیار بد است. در این بیماران ورم مغزی شایع نیست. برای درمان مناسب باید به این نکته توجه داشت که این بیماران ممکن است به سرعت بمیرند و از این جهت لازم است به سرعت به مراکز درمانی ویژه این سندرم انتقال یابند. از آنجا که در بیمار دچار

جدول ۲ - سیاهه ناکامل داروهائی که در آسیب ایدیوسینکروتیک کبد که منجر به نارسائی حاد کبد می‌شوند شرکت دارند

علل غیرشایع	علل نادر	علل تقویت‌کننده
ایزونیازید	کاربامازپین	الکل و آستامینوفن
وال پروآت	اوفلاکساسین	تریمتوپریم و سولفامتوکسازول
هالوتان	کتوکونازول	ریفام پین و ایزونیازید
فنی توئین	لیزینوپریل	آستامینوفن و ایزونیازید
سولفامیدها	نیاسین	آموکسی سیلین و اسید کلاوولاتیگ
پروپیل تیوراسیل	لابتالول	
آمیودارون	اتوپوسید (۱۶ - VP)	
دی سولفیرام	ایمی پرامین	
دایسون	انترفرون آلفا فلوتامید	

اغمای پیش‌رفته نقل و انتقال خطرناک است و وضع بیمار ممکن است به سرعت بدتر شود انتقال زودرس بیماری که در ابتدای بستری شدن دچار اختلالات عصبی - روانی است به مراکز پیوند کبد ضروری است.

آنسفالوپاتی و ورم مغزی

شروع آنسفالوپاتی معمولاً ناگهانی است و گاهی حتی قبل از پیدایش زردی ظاهر می‌شود. بی‌قراری، افکار پریشان، و تقلای زیاد در ابتدا دیده می‌شود ولی فقط مدت کوتاهی طول می‌کشد و اغما به سرعت فرا می‌رسد. پیش‌آگهی برای درجات ۱ و ۲ آنسفالوپاتی کبدی (خواب‌آلودگی و بی‌حالی متوسط) به طور کلی خوب و برای درجات ۳ و ۴ آنسفالوپاتی (خواب‌آلودگی عمیق‌تر تا اغمای کامل همراه یا بدون همراهی با وضعیت Decerebrate) خیلی بدتر است. موادی شبیه به بنزودیازپین به ایجاد آنسفالوپاتی در نارسائی حاد کبدی متهم شده‌اند.^(۵۷) در مغز جانوران^(۵۸) و بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبد^(۵۹) مقادیر فراوانی از ۱ - ۴ بنزودیازپین یافته شده است. این مواد با اثر بر روی اسیدگاما آمینوبوتیریک (GABA) و مهار فعالیت سلول‌های عصبی باعث خواب‌آلودگی می‌شوند. دادن مهارکننده‌های گیرنده بنزودیازپین (فلومازینیل) باعث بهتر شدن هوشیاری لااقل به صورت گذرا شده است.^(۶۰)

در بیمارانی که آنسفالوپاتی به درجه ۴ می‌رسد ورم مغزی در ۷۵ تا ۸۰ درصد موارد دیده شده است. این عارضه علت اصلی مرگ این بیماران است.^(۶۱،۶۲) در یک مطالعه کالبد شکافی ورم مغزی در نیمی از بیماران مشاهده شد، در حالی که فتق Uncus و یا مخچه در یک هشتم آنان وجود داشت.^(۶۳) در بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی کبدی حاد یا مزمن، جریان خون مغز به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد گرچه در سیروز کبدی به ندرت ورم مغز دیده می‌شود.^(۶۴) ورم مغز که نتیجه احتباس سریع آب در مغز بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبد است حاصل اختلال در قابلیت نفوذ غشای سلولی نورون‌ها^(۶۵) و حائل خونی - مغزی در آنها^(۶۶،۶۷) است. در نتیجه اضافه شدن حجم مغز در ورم مغزی که در محوطه جمجمه محبوس است فشار داخل جمجمه بالا می‌رود و جریان خون به مغز کاهش می‌یابد.^(۶۸) ایسکمی مغزی موقعی پیدا می‌شود که فشار پرفوزیون مغز (فشار خون شریانی منهای فشار داخل جمجمه) به کمتر از ۴۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر جیوه برسد.

باید تأکید کرد برگشت کامل فعالیت مغز در بیمارانی که وضع کبد آنها به حال طبیعی برمی‌گردد امکان‌پذیر است ولی گاهی ضایعات دائمی مغزی در بیمارانی که بهبود کامل یافته‌اند دیده شده است.^(۶۹) انتقال بیماران در حال اغما با هواپیما و هلیکوپتر به مراکز پیوند کبد خطرناک است زیرا در حین پرواز فشار داخل

کابین تغییر می‌یابد. حتی تغییر در وضعیت بیمار که در موقع جابه‌جائی با آمبولانس رخ می‌دهد ممکن است فشار داخل جمجمه را بالا ببرد.^(۷۰)

بیماران با فشار بالای داخل جمجمه معمولاً دچار افزایش فشار خون شریانی و کندی نبض می‌باشند. رفلکس کوشینگ و افزایش تون ماهیچه‌ای که به رژیدیتیه و وضعیت Decerebrate بدن منجر می‌شود، اختلالات رفلکس مردمک (معمولاً اتساع آن) و بالاخره حرکات تنفسی نوع ساقه مغزی و ایست تنفسی از تظاهرات این عارضه می‌باشد. این علائم که ناشی از افزایش فشار داخل جمجمه می‌باشند معمولاً دیر ظاهر می‌شوند و کمکی به تشخیص و درمان بیماری در ابتدای آن نمی‌کنند. همچنین اسکن کامپیوتری مغز راهنمای خوبی برای درمان نیست گرچه با انجام آن می‌توان وقوع خونریزی داخل جمجمه را در بیماری که سریعاً دچار اختلال هوشیاری می‌شود بررسی کرد.^(۷۱)

اندازه‌گیری فشار داخل جمجمه با ترانس دوسرهای سوب دورال یا اپی‌دورال نشان می‌دهد که تغییرات فشار داخل جمجمه به طور سریع و غیرمنظم رخ می‌دهد. گرچه قرار دادن ترانس دوسر برای اندازه‌گیری فشار داخل جمجمه عملی تهاجمی است و ممکن است به خونریزی مغزی منجر شود با این وجود در بسیاری از مراکز درمانی از گذاشتن آن خودداری نمی‌کنند و به این وسیله فشار داخل جمجمه را قبل و بعد از عمل پیگیری می‌کنند.^(۷۲،۷۳) سوزن‌های اپی‌دورال در مقایسه با سوزن‌های سوب‌دورال یا داخل پارانشیمال کمتر خطرناک است ولی حساسیت آن کمتر است.^(۷۴) اگر فشار پرفوزیون مغز به طور یکنواخت از ۴۰ میلی‌متر جیوه کمتر باشد و به درمان طبی جواب ندهد انجام پیوند کبد بی‌نتیجه است.^(۷۵)

برای درمان علائم افزایش فشار داخل جمجمه تزریق ۱۰۰ - ۲۰۰ میلی‌لیتر مانیتول ۲۰ درصد یعنی ۰/۳ - ۰/۴ گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به سرعت و از راه وریدی تجویز می‌شود و این تزریق ممکن است حداقل یک بار دیگر چند ساعت بعد هم تکرار شود.^(۶۲) بالا بردن سر تخت به ۴۵ درجه احتمالاً زبان‌آور است برای این که فشار پرفوزیون مغزی حتی با بالا بردن سر تخت به ۲۰ درجه هم کاهش می‌یابد.^(۷۶) دگزامتازون و هیپروانتیلاسیون که در درمان ضربه‌های مغزی مؤثر است در موارد نارسائی حاد کبدی بدون اثراتند.^(۷۷،۷۸) تجویز فنوباریتال معمولاً فشار داخل جمجمه را کاهش می‌دهد ولی همزمان فشار شریانی را نیز پایین می‌آورد.

اختلالات انعقادی

اختلالات انعقادی از ویژگی‌های نارسائی حاد کبدی است و فقط تا حدی حاصل اختلال در ساخته شدن فاکتورهای انعقادی به

وسيله كبد است. با اين وجود کاهش ميزان فاکتورهای V، II، VII، IX، X منجر به طولانی شدن زمان پروترومبین و PTT می شود.^(۹۸) اندازه گیری زمان پروترومبین و ميزان فاکتور V خون از مهم ترین روش های پیگیری وضع کبد در این بیماران است.^(۸۰) گرچه فیبرینولیز خفیف و انعقاد داخل عروقی منتشر تا حدی در این بیماران رخ می دهد اما این اختلالات در بیمارانی که فاکتورهای انعقادی ساخت کبدشان دچار اشکال است به سختی قابل تشخیص می باشند.^(۸۱) ميزان آنتی ترومبین III خون کاهش می یابد و ميزان مجموعه ترومبین - آنتی ترومبین در آنها بالا است.^(۸۲، ۸۳) در حداقل دو سوم بیماران تعداد پلاکتها در طول بیماری به کمتر از ۱۰۰،۰۰۰ در میلی متر مکعب می رسد و کار پلاکتها در آنها مختل است.^(۸۴) خونریزی در لوله گوارش یا جاهای دیگر بدن در این بیماران شایع است و معمولاً به مقدار پلاکتها بستگی دارد. ممکن است تزریق پلاکت به بیمارانی که تعداد پلاکت خونشان کمتر از ۵۰،۰۰۰ در میلی لیتر مکعب خون است لازم آید. تزریق پلاسمای تازه منجمد در غیاب خونریزی فایده ای ندارد.^(۸۰، ۸۱)

تغییرات کلیوی و قلبی - عروقی

تغییرات جریان خون در این بیماران از لحاظی شبیه تغییرات دیده شده در سیروز کبدی و شوک سپتیک و از نظری با آنها متفاوت است. کاهش فشار خون شریانی شایع است بعلاوه کاهش حجم خون، کاهش فاحش مقاومت عروقی سیستمیک، افزایش جبرانی بازده قلبی و افزایش ادم انترستیسیل هم پیدا می شود. نارسائی اولیگوریک کلیوی که در نیمی از بیماران دیده می شود، برحسب این که علت بیماری چه باشد پیش آگهی را بدتر می کند.^(۸۵) نارسائی کارکرد کلیوی که سندرم هپاتورنال نامیده می شود در بیشتر بیماران وجود دارد ولی ممکن است تباهی (نکروز) توبولی حاد کلیوی هم رخ دهد.^(۸۶) جریان خون کلیوی کاهش می یابد و رنین و آلدوسترون خون بالا می رود^(۸۷) در حالی که ميزان فاکتور ناتروروتیک دهلیزی خون طبیعی است.^(۸۸) به ندرت در موارد مصرف آستامینوفن یا مسمومیت با هیدروکربنها نارسائی کلیوی نتیجه مستقیم این عوامل سمی است.^(۸۹، ۹۰) انجام همودیالیز به علت ایجاد کاهش فشار خون و خونریزی مودی ندارد و ممکن است ورم مغزی را تشدید کند.^(۸۵)

انتقال و برداشت اکسیژن

میانبر زده شدن گسترده خون محیطی (Shunting) که در نارسائی حاد کبدی دیده می شود ممکن است از بسته شدن عروق کوچک به وسیله لخته های پلاکتی، ادم بافتی و یا اختلال

تون عروقی ناشی شود^(۹۰) ولی مکانیسم حقیقی آن شناخته نیست. استخراج بافتی اکسیژن کاهش یافته است و این امر مخصوصاً در بیمارانی که می میرند شدیدتر است و احتمالاً ناشی از کاهش استحصال اکسیژن به علت میانبر زده شدن عروق می باشد.^(۹۱) رسانده شدن غیرطبیعی اکسیژن بافتی که حاصل استخراج غیرطبیعی اکسیژن بافتی در طیف وسیع تری از ميزان اکسیژن تحویل داده شده به بافتها است احتمالاً یک مکانیسم جبرانی است. چنین ترتیبی از استخراج اکسیژن در سندرم نارسائی تنفسی بالغین هم دیده می شود.^(۹۲) هیپوکسی بافتی به متابولیسم غیرهوازی و در نتیجه به اسیدوز لاکتیک می انجامد که پیش آگهی و خیمی را نشان می دهد.^(۹۳) پروستاگلین که اثرات انبساطی ریزه عروقی دارد می تواند برداشت بافتی اکسیژن را افزایش دهد.^(۹۴، ۹۵) جالب توجه است که استیل سیس تئین که در درمان مسمومیت با آستامینوفن به کار می رود نیز دارای اثرات افزایش دهنده رساندن و مصرف بافتی اکسیژن می باشد و احتمالاً این کار را با تولید بیشتر اکسید نیتریک و با باز کردن میانبرهای ریزه عروقی انجام می دهد.^(۹۶) با شناختن بهتر مکانیسم تغییرات عروقی محیطی و مخصوصاً اثرات استیل سیس تئین بر آن می توان به درمان بهتر تغییرات همودینامیک در این بیماران امیدوار بود.^(۹۷)

تغییرات متابولیکی

کاهش قند خون در این بیماران شایع است و در بعضی از آنها اختلال هوشیاری را تشدید می کند. این پدیده به علت کاهش ترکیب قند تازه (Gluconeogenesis) به وسیله کبد نارسا و کاهش برداشت انسولین از طرف چنین کبد معیوبی است که به بالا رفتن ميزان انسولین محیطی منجر می شود. اندازه قند خون باید به دقت پیگیری شود و محلول ۱۰ درصد گلوکز باید تا حدی که مورد نیاز است به فراوانی به بیمار داده شود. کاهش پتاسیم خون گاهی ممکن است دادن پتاسیم به مقادیری بسیار زیاد تا روزی ۶۰۰ میلی مول را الزام آور کند. علت کاهش پتاسیم، دفع کلیوی پتاسیم در نتیجه الکالوز تنفسی است که خود ناشی از تحریک سیستم اعصاب مرکزی است و در نتیجه آن پتاسیم با هیدروژن معاوضه می شود. کاهش سدیم خون نتیجه دادن آب زیاد است، کاهش ميزان فسفر خون هم غالباً وجود دارد. اگر اختلالات متابولیکی شدید باشد اختلال نظم قلب پیش می آید هر چند که گاهی تغییرات الکتروکاردیوگرافی ممکن است تنها نتیجه ورم مغزی باشد.^(۹۸)

عفونتها

عفونت های باکتریائی و قارچی به دلایلی که کاملاً معلوم نیست

به فراوانی در این بیماران پیدا می‌شود. از علت‌های ممکنه می‌توان از کاهش فعالیت اویسونیک سرم^(۹۹) و اختلال کارکرد سلول‌های چندهسته‌ای خون محیطی^(۱۰۰) و کاهش ایمنی سلولی و هومورال بیماران نام^(۷) برد. باکتری‌می به علت این که بیماران غالباً در حال اغما هستند و کاتترهای متعددی دارند و همچنین به علت این که احتمالاً داروهای مهارکننده هیستامین H₂، استروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌های مختلف دریافت می‌کنند شایع است. در یک مطالعه پیش‌نگر ۵۰ بیمار، هشتاد درصدشان عفونت با کشت مثبت داشتند و نیمی از بقیه هم مشکوک به داشتن عفونت بودند ولی کشت‌ها در آنها منفی بود.^(۱۰۱) باکتری‌های نوع گرام مثبت، مخصوصاً استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک طلائی، در این بیماران بیشتر است و این بیشتر نشان‌دهنده نفوذ این عوامل عفونی از راه پوست است تا از راه روده که راه ورود باکتری‌های گرام منفی می‌باشد.^(۱۰۲) پیگیری دقیق از نظر بروز عفونت و درمان قاطعانه عفونت‌های احتمالی بسیار حیاتی است زیرا درمان پیشگیرانه با آنتی‌بیوتیک‌ها نقش کمی در درمان این بیماران دارد.^(۱۰۳) بروز عفونت منتشر قارچی مخصوصاً نشان‌دهنده پیش‌آگهی وخیمی برای بیمار است.^(۱۰۴)

بیماری‌زائی نارسائی حاد کبدی

گرچه علت ایجاد کننده نارسائی حاد کبدی غالباً معلوم است ولی مکانیسم دقیق بیماری‌زائی در این بیماران هنوز چندان شناخته نشده است. وجود حالت شبه شوک و ورم مغزی در همه بیماران به قاعده، وجود مکانیسم واحدی را تداعی می‌کند. گرچه آندوتوکسمی شایع است ولی همه داده‌ها را توجیه نمی‌کند.^(۱۰۵) همچنین میزان TNF α که یک واسطه درونی در شوک سپتیک است در بسیاری ولی نه در همه بیماران بالا است^(۱۰۶) و بنابراین نمی‌تواند در همه آنان تغییرات به وجود آمده را توجیه کند.^(۱۰۷) متابولیسم پروستاگلاندین‌ها در نارسائی حاد کبدی مختل است و ممکن است در ایجاد یا ممانعت از بروز هیپوکسی بافتی نقش داشته باشد، میزان پروستاگلاندین E_۲، ترومبوکسان A_۲ و پروستاگلین در موش‌های آزمایشگاهی با نارسائی حاد کبدی بالا است^(۱۰۸) با این وجود تزریق پروستاگلین که یک گشاد کننده عروقی و جلوگیری کننده تجمع پلاکت‌ها است بلافاصله پس از دادن آستامینوفن به جانور آزمایشگاهی، خاصیت محافظ کبد داشته است.^(۱۰۹) تزریق پروستاگلین در انسان باعث بهبود بازده قلب و تحویل اکسیژن به بافت‌ها شده است که احتمالاً خود ناشی از بهبود جریان خون ریزه‌عروقی است.^(۹۳) یکی از پروتئین‌های سرم که در نارسائی حاد کبد به شدت کاهش می‌یابد پروتئینی به نام Group-Specific (Gc)

Component Protein می‌باشد. کار این پروتئین اتصال آکتین رها شده از سلول‌های کبدی آسیب دیده است که به این ترتیب آنرا از جریان خون خارج می‌کند.^(۱۱۰، ۱۱۱) در جریان مسمومیت جانوران و انسان با آستامینوفن، با اندازه‌گیری این پروتئین و کمپلکس‌های حاوی آکتین و پروتئین GC در خون می‌توان سیر بیماری و زنده ماندن آنان را پیگیری کرد.^(۱۱۲، ۱۱۳) از دست رفتن این پروتئین ممکن است نقش کلیدی در بیماری‌زائی نارسائی حاد کبد داشته باشد چون با از بین رفتن این مکانیسم پالایش، رشته‌های آکتین (و پلاکت‌ها) در ریزه‌عروق محیطی رسوب می‌کنند و باعث انسداد آنها می‌شوند.^(۱۱۴، ۱۱۵)

ظاهراً بیماری‌زائی در نارسائی حاد کبد نباید حاصل عملکرد یک عامل منفرد که پیدایش همه اختلالات را توجیه کند باشد. با این وجود پیگیری پژوهش‌های پایه‌ای در این سندرم تنها راه بهتر شدن روش‌های درمانی در آینده است چون درمان‌های مختلفی که تاکنون به کار برده شده‌اند با موفقیت چندانی همراه نبوده‌اند.

درمان

سیاهه داروهایی که برای نارسائی حاد کبد به کار رفته‌اند دراز و نامیدکننده است. اقدامات درمانی استثنائی و قهرمانانه نتیجه‌ای نداده‌اند. معمولاً درمان‌های جدید در ابتدا و در چند بیمار امیدهائی ایجاد کرده است ولی در مطالعات کنترل شده بعدی بهبودی آنها به اثبات رسیده است. یکی از پژوهشگران فرانسوی به نام بانهامو^(۱۱۶) در سال ۱۹۷۲ این تصویر افسرده کننده را به این صورت بیان کرده است: «محققان معمولاً نتایج درمانی به ظاهر موفقیت‌آمیز را به چاپ می‌رسانند ولی هیچوقت درمان‌هایی را که اثری ندارند منتشر نمی‌کنند. در حقیقت بهترین آرزویی که می‌توان برای یک بیمار با نارسائی حاد کبد کرد اینست که او موردی باشد که تحت درمان جدیدی قرار گرفته باشد و آن درمان به چاپ برسد. به عبارت دیگر بیمار یا گزارشش چاپ می‌شود و بنابراین زنده می‌ماند و یا می‌میرد و گزارشی به چاپ نمی‌رسد!»

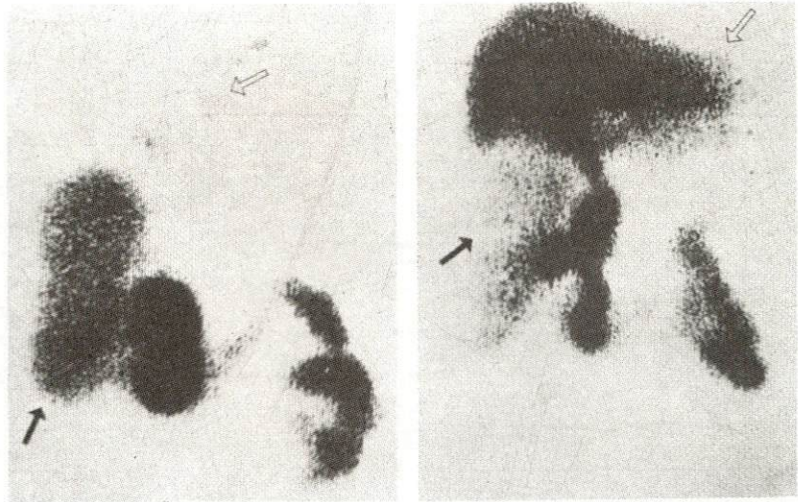
درمان‌های سیستمیک با کورتیکواستروئیدها، هپارین یا انسولین و گلوکاغون مؤثر نیستند. درمان با داروهای ضدویروسی به طور پیگیر انجام نشده است. تعویض خون یا پلاسما، همودیالیز و یا سایر روش‌هایی که بر مبنای پالایش خون از مواد سمی قرار گرفته گاهی شدت اغما را در بیمار کاهش داده است ولی اگر سلول‌های کبدی بازسازی خود را شروع نکرده باشند^(۱۱۷ تا ۱۱۹) این درمان‌ها در نهایت نتیجه‌ای ندارد. تجویز پروستاگلاندین‌ها در بعضی از بررسی‌ها با توجه به نتایج حاصله در جانوران آزمایشگاهی در ابتدا با جواب‌های امیدوارکننده‌ای همراه بود^(۱۲۰)

شکل ۲ - اسکن شنتی گرافیک شکم بیماری که به علت نارسائی حاد کبدی پیوند کبدی اضافی خارج از موضع که در قسمت تحتانی راست شکم قرار داده شده بود دریافت کرده است.

(اسید ایزوپروپیل ایمینیو - دی استیک) این ماده رادیو اکتیو از طرف سلولهای کبدی گرفته شده و از راه صفرا به روده باریک وارد می شود.

اسکن طرف چپ در ترخیص از بیمارستان گرفته شده که نشان می دهد ماده ایزوتوپ به خوبی از طرف کبد پیوند شده که در محل غیر معمول قرار داده شده، گرفته شده است (پیکان سیاه). در ضمن هیچگونه برداشتی توسط کبد خود بیمار که در بالای کبد پیوند شده واقع است (پیکان سفید) دیده نمی شود.

ظرف شش ماه بعد از پیوند (تصویر راست) کبد خود بیمار (پیکان سفید) کاملاً بازسازی شده ولی کبد پیوند شده دارای فعالیت کمتری است که احتمالاً نتیجه پس زده شدن این کبد است (پیکان سیاه)



یک ماه بعد از پیوند

شش ماه بعد از پیوند

لازم است بلافاصله بعد از بستری شدن بیمار لزوم انجام پیوند کبد مورد بررسی قرار گیرد زیرا انتقال بیمار به مراکز پیوند کبد گرچه در درجات ۱ و ۲ آنسفالوپاتی کبدی به نسبت کم خطر است اما در درجات ۳ و ۴ باید با مراقبت ویژه انجام شود. علائم ورم مغزی، عفونت‌ها و اختلالات فشار خون یا اکسیژن‌رسانی باید با دقت پیگیری و درمان شوند. بویژه باید به علائم پیدایش فتق مغزی توجه داشت و باید مخصوصاً به یاد داشت که با وجود ظواهر فوق‌العاده ناامید کننده ممکن است بیمار کاملاً به حال طبیعی برگردد و نجات یابد.

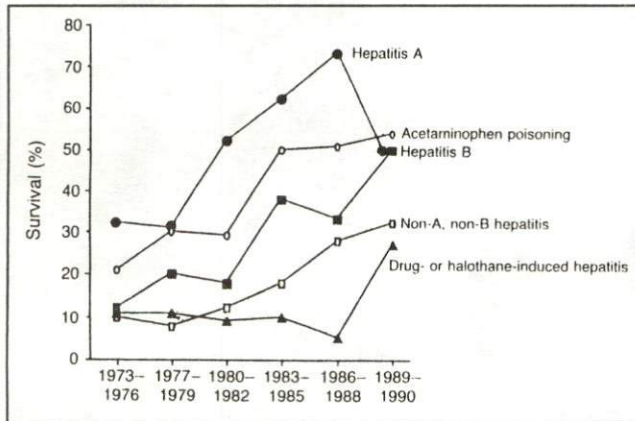
پیوند کبد

پیوند کبد قطعی‌ترین درمان در بیمارانی است که به طور حاد نسج کبد خود را از دست داده‌اند. با این وجود در ارزیابی درمانی همواره باید درمان یک بیماری بالقوه برگشت‌پذیر و کوتاه‌مدت را با یک روش درمان جراحی بزرگ در نظر داشت. اگر علائم پیش‌آگهی در غیاب پیوند کبد احتمال زنده ماندن بیمار را کمتر از ۲۰ درصد نشان دهد باید پیوند کبد انجام گردد.^(۱۲۴) قبل از پیوند کبد باید مطمئن بود که کارکرد سایر اعضای حیاتی بدن مانند مغز محفوظ مانده است و بیمار دچار عفونت نیست. همچنین باید این امکان بررسی شود که آیا ممکن است بیماری اولیه در کبد پیوند شده هم ظاهر گردد یا نه؟ علاوه بر این باید

ولی در پی آن بررسی‌های کنترل شده این نتایج را تأیید نکرد.^(۱۲۱ و ۱۲۲)

از آنجا که درمان مؤثر ویژه (جز در مورد تجویز پادزهرها) وجود ندارد اصول کلی درمانی در نارسائی حاد کبد بر رعایت اکید اصول درمانی ویژه بیماران در حال اغما مبتنی است. باید سعی کرد که علت بیماری مشخص شود چون در مورد مسمومیت با آستامینوفن و یا قارچ‌ها امکان استفاده از پادزهرهای اختصاصی وجود دارد. اقدامات درمانی اولیه شامل اندازه‌گیری میزان قند خون (و دادن محلول ۱۰ درصد گلوکز در صورت لزوم)، میزان آستامینوفن خون، میزان سرویلاسمین (در بیماران زیر ۵۰ سال) و زمان پروترومبین خون بیمار است. انجام آزمون‌های ویروس‌شناسی و بررسی‌های سم‌شناسی هم لازم است. ضروری است به وضع هوشیاری بیمار، فشار خون او و مقدار ادرار دفع شده توجه دقیقی مبذول داشت. برای جلوگیری از پیدایش زخم و خونریزی گوارشی ناشی از استرس معمولاً داروهای مهارکننده هیستامین H_۲ تجویز می‌شود.^(۱۲۳) با پیگیری میزان فشار خون شریان ریوی می‌توان حجم خون و اکسیژن‌رسانی محیطی را تحت نظر داشت. درمان افت فشار خون با دوبوتامین یا دوپامین معمولاً غیرمؤثر است و درمان با افزایش دهنده‌های فشار خون می‌تواند سبب اختلال در اکسیژن‌رسانی به بافت‌های محیطی شود.^(۹۱)

با استفاده از آن انجام نشده است. با این وجود وقوف به این معنی که میزان این فاکتور در بیماران بسیار بالاتر از افراد سالم است



شکل ۳ - بهبود شانس زنده ماندن در دو دهه اخیر در بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبد که در بیمارستان کینگز کالج لندن بستری بوده‌اند به تمایز در علت‌شان فقط بیمارانی که با درجه ۳ و ۴ آنسفالوپاتی بستری شده‌اند نشان داده شده‌اند.

جدول ۳ - معیارهای پیش‌بینی کننده مرگ و نیاز برای پیوند کبد در بیمارستان کینگز کالج لندن *

معیارها	علت نارسائی کبدی
PH کمتر از ۷/۳ (صرفنظر از درجه آنسفالوپاتی) یا زمان پروترومبین بالاتر از ۱۰۰ ثانیه و کراتینین سرم بالاتر از ۳/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۰۰ میکرومول در لیتر) در بیماران با درجه ۳ و ۴ آنسفالوپاتی	مسمومیت با آستامینوفن
زمان پروترومبین بالاتر از ۱۰۰ ثانیه (صرفنظر از درجه آنسفالوپاتی) یا هر مجموعه‌ای از سه معیار زیر (صرفنظر از درجه آنسفالوپاتی): سن کمتر از ۱۰ سال و یا بالاتر از ۴۰ سال نارسائی حاد کبد که به علت هیپاتیت غیر آ غیر ب، هالوتان و یا عوارض ایدئوسینکراتیک داروئی پیدا شده باشد. طول زردی قبل از شروع آنسفالوپاتی بیش از هفت روز باشد. زمان پروترومبین بیشتر از ۵۰ ثانیه باشد. میزان بیلی‌روبین بالاتر از ۱۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۰۰ میلی‌مول در لیتر) باشد.	تمام علل دیگر
* اقدام به پیوند کبد در موقعی انجام می‌شود که شانس زنده ماندن بیمار بدون پیوند کبد کمتر از ۲۰ درصد باشد.	

اشکالات مختلفی را که ممکن است در انجام پیوند کبد دخیل باشند برطرف کرد. این اشکالات شامل مسائل ناشی از انتقال بیمار به مرکز پیوند کبد است که ممکن است به دلیل این که بیمار دچار ورم مغزی است و یا آن که قادر به پرداخت هزینه عمل نیست و یا عدم وجود کبد برای پیوند باشند. پیوند کبد گرفته شده از گروه ABO متفاوت با بیمار با موفقیت همراه بوده است. به طور کلی شانس زنده ماندن در بیماری که به دلیل نارسائی حاد کبد، پیوند کبد شده است بیش از ۶۰ درصد است (۱۲۶ تا ۱۳۰) و ممکن است این رقم در آینده بالاتر هم برود. در هیپاتیت B به علت پالایش سریع ویروس از خون، عود هیپاتیت در کبد پیوند شده کمتر از آن بوده است که تصور می‌شده (۱۳۱، ۱۳۲). متأسفانه در حال حاضر به علت وجود اشکالات مختلف فقط در حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبد موفق به دریافت کبد پیوندی می‌شوند.

روش‌های دیگر تحفظ موقت کبد

دستگاه‌های تحفظ کبدی که از سلول‌های کبدی زنده استفاده می‌کنند به قاعده، بیش از یک پالایش کننده ضدسمی عمل می‌کنند و تا حدی کارهای پیچیده کبد را نیز انجام می‌دهند. یک دستگاه تحفظ کبدی خارج بدنی شامل سلول‌های کبدی است که در کاست‌های (Cartridges) مقرر پروژون‌پذیر جاسازی شده‌اند. این دستگاه در سگ و تعداد کمی از بیماران به کار برده شده است و با بهبود در درجه اغما، فشار داخل جمجمه و بیلی‌روبین خون همراه بوده است (۱۳۳ و ۱۳۴). در موش‌ها، پیوند سلول‌های کبدی با خرده‌کاربرهای پوشیده شده به وسیله کولاژن که به فضای صفاقی تزریق شده‌اند با موفقیت‌هایی همراه بوده است (۱۳۵). در موارد اضطراری، پیوند قسمتی از کبد به صورت کمکی در خارج از موضع معمولی کبد با نتایج خوبی قرین بوده است (۱۳۶) (شکل ۲). در این بیماران پیوند ممکن است در نهایت پس زده شود ولی احتمالاً تا آن زمان کبد خود بیمار فعالیت کامل خویش را بازیافته است. پیوند قسمتی از کبد که از خویشاوندان زنده نزدیک بیمار گرفته شده است نیز به عنوان کبد معوض دائمی به کار برده شده است. یک پیوند (Allograft) خارج از بدن حتی اگر به صورت دائمی قابل استفاده نباشد می‌تواند به طور موقت کارساز باشد. روش جذاب‌تر و کمتر تهاجمی روشی است که به بازسازی سلول‌های کبدی باقیمانده بیمار با دادن عوامل رشد سلولی کمک شود. شناخته‌ترین عامل، عامل رشد سلول کبدی (Hepatocyte Growth Factor) است (۱۳۸ و ۱۳۹) که میزان آن در خون بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبد بالا می‌رود. این عامل اکنون استخراج شده و ساختمان مولکولی آن مشخص شده است (۱۴۰) ولی هنوز در انسان مطالعاتی

می‌تواند نشان‌دهنده آن باشد که ضایع شدن سلول‌های کبدی اگر از حد معینی بگذرد احتمالاً غیرقابل برگشت می‌شود.

پیش‌آگهی

پیش‌بینی سیر بیماری امروزه که پیوند کبد به عنوان درمانی قطعی وجود دارد از نهایت اهمیت برخوردار است. به علت کم بودن نسبی تعداد بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبد در هر کشور انجام برنامه‌های کنترل شده در بیماران به تعداد زیاد غیرممکن است. در یک مطالعه انجام شده در ایالات متحده آمریکا بین سال‌های ۱۹۷۴ و ۱۹۸۲ (قبل از این که پیوند کبد به کار رود) شانس زنده ماندن ۶ درصد بود.^(۱۴۱) بیشترین تجربه در زمینه درمان این بیماران از آن واحد نارسائی کبد بیمارستان کینگزکالج لندن است.^(۱۴۲) در مطالعات انجام شده در این مرکز شانس زنده ماندن بیمار در بیست سال اخیر به تدریج افزایش یافته است و این بهبود بیش از این که به کشف درمان‌های ویژه مؤثر مربوط باشد به پیشرفت‌های درمانی در مراقبت ویژه بیماران با نارسائی حاد کبد بستگی داشته است.^(۱۴۳) (شکل ۳) گرچه شانس زنده ماندن در ۱۹۷۳ تقریباً ۲۰ درصد بوده است. ولی این رقم در سال ۱۹۸۸ حداقل در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد وپروسی A و یا مسمومیت با آستامینوفن به حدود ۵۰ درصد رسیده است.^(۱۴۴) در ۵۸۸ بیمار درمان شده در بیمارستان کینگزکالج بین سال‌های ۱۹۷۳ تا ۱۹۸۵ برای یافتن معیارهایی که امکان پیش‌بینی زنده ماندن بیمار را میسر سازد (جدول ۳) بررسی آماری Multivariate شده است. علت نارسائی حاد کبد تنها عامل مهم در پیش‌بینی زنده ماندن بیمار بوده است. زنده ماندن در بیماران دچار مسمومیت با آستامینوفن از بیماران دیگر متفاوت بود.

پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به هپاتیت غیر آ و غیر B و هپاتیت‌های دارویی از همه بدتر بود. وند بالارونده منحنی زنده ماندن بیماران نشان دهنده اهمیت مراقبت ویژه در این مرکز است و در مراکز دیگر چنین نتایجی حاصل نشده است.^(۱۱۷) بهترین برنامه برای درمان بیمار مبتلا به نارسائی حاد کبد پیدا کردن علت بیماری است چون در شرایط ویژه ممکن است پادزهرهای موجود مورد استفاده قرار گیرند. پیش‌آگهی تا حدی به علت ایجاد بیماری، اتخاذ تصمیم عاجل به انجام پیوند کبد و درمان ویژه جنبه‌های گوناگون نارسائی‌های اعضای مختلف بدن بخصوص ورم مغزی، خونریزی، عفونت و نارسائی کلیوی که در جریان نارسائی حاد کبد پدیدار می‌شوند بستگی دارد.

مأخذ:

Lee W.M., Medical Progress : Acute Liver Failure. N Eng. J. Med. 1993; 329: 1862-1872

مراجع:

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in liver diseases. Vol. III. New York: Grune & Stratton, 1970:282-98.
2. Schalm SW, de Knecht RJ. Acute liver failure: definitions and pathological variants. In: Williams R, Hughes RD, eds. Acute liver failure: improved understanding and better therapy. London: Miter Press, 1991:11-3.
3. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. Hepatology 1986;6:288-94.
4. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis 1986;6:97-106.
5. Jones EA, Schafer DF. Fulminant hepatic failure. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology: a textbook of liver disease. 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:460-92.
6. Benhamou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes. In: Williams R, Hughes RD, eds. Acute liver failure: improved understanding and better therapy. London: Miter Press, 1991:6-10.
7. Fagan EA, Williams R. Fulminant viral hepatitis. Br Med Bull 1990;46: 462-80.
8. Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. Ann Intern Med 1989;110:838-9.
9. Fagan E, Yousef G, Brahm J, et al. Persistence of hepatitis A virus in fulminant hepatitis and after liver transplantation. J Med Virol 1990;30: 131-6.
10. Saracco G, Macagno S, Rosina F, Rizzetto M. Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen: a worldwide epidemiologic and clinical survey. Ann Intern Med 1988;108: 380-3.
11. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology 1986;6:648-51.
12. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1989;2:588-91.
13. Kosaka Y, Takase K, Kojima M, et al. Fulminant hepatitis B: induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen. Gastroenterology 1991;100:1087-94.
14. Carman WF, Fagan EA, Hadziyannis S, et al. Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. Hepatology 1991;14:219-22.
15. Carman W, Thomas H, Domingo E. Viral genetic variation: hepatitis B virus as a clinical example. Lancet 1993;341:349-53.
16. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, et al. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. Gastroenterology 1993;104:556-62.
17. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. Gastroenterology 1993;104:549-55.
18. Fagan E, Ellis DS, Tovey GM, et al. Toga virus-like particles in acute liver failure attributed to sporadic non-A, non-B hepatitis and recurrence after liver transplantation. J Med Virol 1992;38:71-7.
19. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. Lancet 1982;2:945-7.
20. Asher LVS, Innis BL, Shrestha MP, Ticehurst J, Baze WB. Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. J Med Virol 1990;31:229-33.
21. Sobue R, Miyazaki H, Okamoto M, et al. Fulminant hepatitis in primary human herpesvirus-6 infection. N Engl J Med 1991;324:1290.
22. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. J Infect Dis 1991;163:1001-7.
23. Taylor RJ, Saul SH, Dowling JN, et al. Primary disseminated herpes simplex infection with fulminant hepatitis following renal transplantation. Arch Intern Med 1981;141:1519-21.
24. Baerg RD, Kimberg DV. Centrilobular hepatic necrosis and acute renal failure "solvent sniffers." Ann Intern Med 1970;73:713-20.
25. Ruprah M, Mant TGK, Flanagan RJ. Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. Lancet 1985;1: 1027-9.
26. Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K, Busuttill RW. Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. Am J Med 1989;86:187-93.

27. Pinson CW, Daya MR, Benner KG, et al. Liver transplantation for severe *Amanita phalloides* mushroom poisoning. *Am J Surg* 1990;159:493-9.
28. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAH, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ* 1979;2:1097-100.
29. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
30. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572-3.
31. Licht H, Seeff LB, Zimmerman HJ. Apparent potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *Ann Intern Med* 1980;92:511.
32. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986;104:399-404.
33. Wootton FT, Lee WM. Acetaminophen hepatotoxicity in the alcoholic. *South Med J* 1990;83:1047-9.
34. Kumar S, Rex DK. Failure of physicians to recognize acetaminophen hepatotoxicity in chronic alcoholics. *Arch Intern Med* 1991;151:1189-91.
35. Nouel O, Henrion J, Bernuau J, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant hepatic failure due to transient circulatory failure in patients with chronic heart disease. *Dig Dis Sci* 1980;25:49-52.
36. Hoffman BJ, Pate MB, Marsh WH, Lee WM. Cardiomyopathy unrecognized as a cause of hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:306-9.
37. Sawabe M, Kato Y, Ohashi I, Kitagawa T. Diffuse intrasinusoidal metastasis of gastric carcinoma to the liver leading to fulminant hepatic failure: a case report. *Cancer* 1990;65:169-73.
38. Hepatic encephalopathy in a 40-year-old woman. *Am J Med* 1991;90:374-80.
39. Krauss EA, Ludwig PW, Sumner HW. Metastatic carcinoma presenting as fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1979;72:651-4.
40. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, Pinaudeau Y, Chomette G, Dhumeaux D. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983;3:428-32.
41. Sandle GI, Layton M, Record CO, Cowan WK. Fulminant hepatic failure due to Budd Chiari syndrome. *Lancet* 1980;1:1199.
42. Woods WG, Dehner LP, Nesbit ME, et al. Fatal veno-occlusive disease of the liver following high dose chemotherapy, irradiation and bone marrow transplantation. *Am J Med* 1980;68:285-90.
43. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67.
44. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, et al. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983;84:161-7.
45. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100:1129-34.
46. Sallie R, Katsiyiannakis I, Baldwin D, et al. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure. *Hepatology* 1992;16:1206-11.
47. Rolfe DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149-58.
48. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TP. Acute fatty liver of pregnancy: a reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med* 1987;106:703-6.
49. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
50. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-43.
51. Ockner AS, Brunt EM, Cohn SM, Krul ES, Hanto DW, Peters MG. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:59-64.
52. Rab SM, Alam N, Hoda AN, Yee A. Amoebic liver abscess: some unique presentations. *Am J Med* 1967;43:811-6.
53. Godwin JE, Coleman AA, Sahn SA. Miliary tuberculosis presenting as hepatic and renal failure. *Chest* 1991;99:752-4.
54. Bird GLA, Smith H, Portmann B, Alexander GJM, Williams R. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers. *Q J Med* 1989;73:895-902.
55. Van Dam J, Farraye FA, Gale RP, Zeldis JB. Fulminant hepatic failure following bone marrow transplantation for hepatitis-associated aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:57-60.
56. Dirix LY, Polson RJ, Richardson A, Williams R. Primary sepsis presenting as fulminant hepatic failure. *Q J Med* 1989;73:1037-43.
57. Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB, Bassett ML, Jones EA. Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy? *Lancet* 1988;1:457-9.
58. Basile AS, Jaouni T, Pannell L, et al. Brain concentrations of benzodiazepines are elevated in an animal model of hepatic encephalopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:5263-7.
59. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;325:473-8.
60. Grimm G, Ferenci P, Katzenschlager R, et al. Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil. *Lancet* 1988;2:1392-4.
61. The brain in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1991;338:156-7.
62. Williams R, Gimson AES. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991;36:820-6.
63. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971;61:877-84.
64. Almdal T, Schroeder T, Ranek L. Cerebral blood flow and liver function in patients with encephalopathy due to acute and chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:299-303.
65. Traber PG, Dal Canto M, Ganger DR, Blei AT. Electron microscopic evaluation of brain edema in rabbits with galactosamine-induced fulminant hepatic failure: ultrastructure and integrity of the blood-brain barrier. *Hepatology* 1987;7:1272-7.
66. McClung HJ, Sloan HR, Powers P, et al. Early changes in the permeability of the blood-brain produced by toxins associated with liver failure. *Pediatr Res* 1990;28:227-31.
67. Kato M, Hughes RD, Keays RT, Williams R. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;15:1060-6.
68. Blei AT. Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 1991;13:376-9.
69. O'Brien CJ, Wise RJS, O'Grady JG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987;28:93-5.
70. Ede RJ, Williams RW. Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin Liver Dis* 1986;6:107-18.
71. Munoz SJ, Robinson M, Northrup B, et al. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure. *Hepatology* 1991;13:209-12.
72. Keays R, Potter D, O'Grady J, Peachey T, Alexander G, Williams R. Intracranial and cerebral perfusion pressure changes before, during and immediately after orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Q J Med* 1991;79:425-33.
73. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;16:1-7.
74. Donovan JP, Shaw BW Jr, Langnas AN, Sorrell MF. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 1992;16:267-8.
75. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157-8.
76. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Effect of posture on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with fulminant hepatic and renal failure after acetaminophen self-poisoning. *Crit Care Med* 1990;18:286-9.
77. Canalese J, Gimson AES, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625-9.
78. Ede RJ, Gimson AES, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1986;2:43-51.
79. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16:617-20.
80. Pereira LMMB, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992;33:98-102.
81. Preston FE. Haemorrhagic diathesis and control. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991:36-9.
82. Langley PG, Forbes A, Hughes RD, Williams R. Thrombin-antithrombin III complex in fulminant hepatic failure: evidence for disseminated intravascular coagulation and relationship to outcome. *Eur J Clin Invest* 1990;20:627-31.
83. Langley PG, Keays R, Hughes RD, Forbes A, Delvos U, Williams R. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991;14:251-6.
84. O'Grady JG, Langley PG, Isola LM, Aledort LM, Williams R. Coagulopathy of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986;6:159-63.
85. Moore K, Taylor G, Ward P, Williams R. Aetiology and management of renal failure in acute liver failure. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991:47-53.
86. Wilkinson SP, Blendis LM, Williams R. Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *BMJ* 1974;1:186-9.

87. Guarner F, Hughes RD, Gimson AES, Williams R. Renal function in fulminant hepatic failure: haemodynamics and renal prostaglandins. *Gut* 1987;28:1643-7.
88. Panos MZ, Anderson JV, Forbes A, et al. Human atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Gut* 1991;32:85-9.
89. Cobden I, Record CO, Ward MK, Kerr DNS. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *BMJ* 1982;284:21-2.
90. Wendon J, Alexander GJM, Williams R. Cardiovascular monitoring and local blood flow. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991:39-41.
91. Bihari D, Wendon J. Tissue hypoxia in fulminant hepatic failure. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991:42-4.
92. Macnaughton PD, Evans TW. Management of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992;339:469-72.
93. Bihari D, Gimson AES, Waterson M, Williams R. Tissue hypoxia in fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1985;13:1034-9.
94. Bihari DJ, Gimson AES, Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986;6:119-28.
95. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Gimson AE, Alexander GJM, Williams R. Effects of vasopressor agents and epoprostenol on systemic hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;15:1067-71.
96. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJM, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-7.
97. Shoemaker WC, Kram HB, Appel PL. Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and outcome prediction. *Crit Care Med* 1990;18: Suppl:S19-S25.
98. Rosenbloom AJ. Massive ST-segment elevation without myocardial injury in a patient with fulminant hepatic failure and cerebral edema. *Chest* 1991;100:870-2.
99. Almasio PL, Hughes RD, Williams R. Characterization of the molecular forms of fibronectin in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1986;6:1340-5.
100. Bailey RJ, Woolf IL, Cullens H, Williams R. Metabolic inhibition of polymorphonuclear leucocytes in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1976; 1:1162-3.
101. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
102. Wyke RJ, Canalese JC, Gimson AES, Williams R. Bacteraemia in patients with fulminant hepatic failure. *Liver* 1982;2:45-52.
103. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.
104. Walsh TJ, Hamilton SR. Disseminated aspergillosis complicating hepatic failure. *Arch Intern Med* 1983;143:1189-91.
105. Wilkinson SP, Arroyo V, Gazzard BG, Moodie H, Williams R. Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1974;1:521-4.
106. Muto Y, Nouri-Aria KT, Meager A, Alexander GJM, Eddleston ALWF, Williams R. Enhanced tumour necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1988;2:72-4.
107. de la Mata M, Meager A, Rolando N, et al. Tumour necrosis factor production in fulminant hepatic failure: relation to aetiology and superimposed microbial infection. *Clin Exp Immunol* 1990;82:479-84.
108. Abecassis M, Falk JA, Makowka L, Dindzans VJ, Falk RE, Levy GA. 16,16-Dimethyl prostaglandin E₂ prevents the development of fulminant hepatitis and blocks the induction of monocyte/macrophage procoagulant activity after murine hepatitis virus strain 3 infection. *J Clin Invest* 1987;80:881-9.
109. Guarner F, Boughton-Smith NK, Blackwell GJ, Moncada S. Reduction by prostacyclin of acetaminophen-induced liver toxicity in the mouse. *Hepatology* 1988;8:248-53.
110. Lee WM, Emerson DL, Werner PAM, Arnaud P, Goldschmidt-Clermont P, Galbraith RM. Decreased serum group-specific component protein levels and complexes with actin in fulminant hepatic necrosis. *Hepatology* 1985;5:271-5.
111. Lee WM, Emerson DL, Young WO, Goldschmidt-Clermont PJ, Jollow DJ, Galbraith RM. Diminished serum Gc (vitamin D-binding protein) levels and increased Gc:G-actin complexes in a hamster model of fulminant hepatic necrosis. *Hepatology* 1987;7:825-30.
112. Goldschmidt-Clermont PJ, Lee WM, Galbraith RM. Proportion of circulating Gc (vitamin D-binding protein) in complexed form: relation to clinical outcome in fulminant hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1988;94: 1454-8.
113. Young WO, Goldschmidt-Clermont PJ, Emerson DL, Lee WM, Jollow DJ, Galbraith RM. Correlation between extent of liver damage in fulminant hepatic necrosis and complexing of circulating group-specific component (vitamin D-binding protein). *J Lab Clin Med* 1987;110:83-90.
114. Lee WM, Galbraith RM. The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. *N Engl J Med* 1992;326:1335-41.
115. Haddad JG, Harper KD, Guoth M, Pietra GG, Sanger JW. Angiopathic consequences of saturating the plasma scavenger system for actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1381-5.
116. Benhamou JP, Rueff B, Sicot C. Severe hepatic failure: a critical study of current therapy. In: Orlandi F, Jezequel AM, eds. *Liver and drugs*. New York: Academic Press, 1972:213-28.
117. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:4439-45.
118. Berger RL, Liversage RM Jr, Chalmers TC, Graham JH, McGoldrick DM, Stohlman F Jr. Exchange transfusion in the treatment of fulminating hepatitis. *N Engl J Med* 1966;274:497-9.
119. Denis J, Opolon P, Nusinovic V, Granger A, Darnis F. Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane. *Gut* 1978;19:787-93.
120. Sinclair SB, Greig PD, Blendis LM, et al. Biochemical and clinical response of fulminant viral hepatitis to administration of prostaglandin E: a preliminary report. *J Clin Invest* 1989;84:1063-9.
121. Thiele DL. Revolutionary lifesaving therapy for acute hepatic failure, or yet another false hope? *Gastroenterology* 1990;98:1088-9.
122. Sheiner P, Sinclair S, Greig P, Logan A, Blendis LM, Levy G. A randomized controlled trial of prostaglandin E₂ (PGE₂) in the treatment of fulminant hepatic failure (FHF). *Hepatology* 1992;16:Suppl:88a. abstract.
123. MacDougall BR, Williams R. H₂-receptor antagonist in the prevention of acute upper gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure: a controlled trial. *Gastroenterology* 1978;74:464-5.
124. O'Grady JG, Tan KC, Williams R. Selection criteria and results of orthotopic liver transplantation in the UK. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991:77-80.
125. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519-23.
126. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:337-41.
127. Campbell DA Jr, Ham JM, McCurry KR, Lucey MR, Turcotte JG, Merion RM. Liver transplant for fulminant hepatic failure. *Am Surg* 1991;57:546-9.
128. Devictor D, Desplanques L, Debray D, et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992;16:1156-62.
129. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;96:1583-8.
130. Chapman RW, Forman D, Peto R, Smallwood R. Liver transplantation for acute hepatic failure? *Lancet* 1990;335:32-5.
131. Fagan EA, Ellis DS, Tovey GM, et al. Toga-like virus as a cause of fulminant hepatitis attributed to sporadic non-A, non-B. *J Med Virol* 1989;28:150-5.
132. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13:619-26.
133. Sussman NL, Chong MG, Koussayer T, et al. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 1992;16: 60-5.
134. Rozga J, Podesta L, LePage E, et al. Control of cerebral edema by total hepatectomy and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;343:898-9.
135. Demetriou AA, Rozga J, Mosconi AD. Liver cell transplantation. In: Williams R, Hughes RD, eds. *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. London: Miter Press, 1991:66-9.
136. Metselaar HJ, Hesselink EJ, de Rave S, et al. Recovery of failing liver after auxiliary heterotopic liver transplantation. *Lancet* 1990;335: 1156-7.
137. Moritz MJ, Jarrell BE, Armenti V, et al. Heterotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure — a bridge to recovery. *Transplantation* 1990;50:524-6.
138. Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, et al. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. *J Clin Invest* 1988;81:414-9.
139. Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, et al. Human hepatocyte growth factor in blood of patients with fulminant hepatic failure: basic aspects. *Dig Dis Sci* 1991;36:785-90.
140. Tashiro K, Hagiya M, Nishizawa T, et al. Deduced primary structure of rat hepatocyte growth factor and expression of the mRNA in rat tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:3200-4.
141. Rakela J, Lange SM, Ludwig J, Balducci WP. Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:289-92.
142. Hughes RD, Wendon J, Gimson AES. Acute liver failure. *Gut* 1991; Suppl:S86-S91.