

مروری بر نارسایی حاد کبد؛ پیش آگهی و درمان

ناصر ابراهیمی دریانی^۱، محمد طاهر^۲، سمیرا شیرزاد^۳، محمدرضا پاشایی^۲

^۱ استادا، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ دستیار، گروه بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ دستیار، گروه بیماری های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

نارسایی حاد کبدی یک سندرم بالینی نادر ولی کشنده است. سالیانه بیش از ۲۰۰۰ مورد نارسایی حاد کبد در ایالات متحده آمریکا با مرگ و میر حدود ۸۰٪ رخ می دهد. این سندرم با شروع ناگهانی آنسفالوپاتی کبدی و کواگولوپاتی ($INR \geq 1.5$) در بیمار فاقد بیماری زمینه ای کبد مشخص می شود. شایع ترین علل آن شامل هپاتیت ویروسی حاد A و B، مسمومیت دارویی (استامینوفن) و واکنش های دارویی ایدیوسنکراتیک می شود. پیش آگهی این سندرم به اتیولوژی آن، درجه آنسفالوپاتی کبدی به هنگام بستری و به عوارض آن به ویژه عفونت بستگی دارد. امروزه با استفاده از پیوند کبد ارتوتوپیک و بهبود مراقبت های ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد، بهبود خود به خودی و میزان بقای کلی بیماران به ترتیب از ۴۰٪ و ۶۵٪ نیز فراتر رفته است.

از آنجا که آشنایی با علل و شیوه های درمان این سندرم موجب افزایش میزان بقا در این بیماران می گردد، در این مطالعه بر آن شدیم که با مراجعه به منابع علمی معتبر و مطالعه مقالات متعدد در این زمینه، اصول کلی مورد نیاز جهت شناخت این بیماری را فراهم سازیم.

کلیدواژه: نارسایی حاد کبد، مسمومیت با استامینوفن، پیوند کبد، سیستم های حمایتگر کبدی

گوارش/ دوره ۱۵، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹، ۳۲-۴۷

چنان به عنوان یک سندرم شدید و غیر قابل پیش بینی با میزان مرگ و میر بالا مطرح می باشد (۱)، سالیانه بیش از ۲۰۰۰ مورد نارسایی حاد کبدی (ALF) در ایالات متحده آمریکا با مرگ و میر حدود ۸۰٪ رخ می دهد (۲)، بهبود مراقبت های ویژه و استفاده از پیوند کبد ارتوتوپیک موجب کاهش مرگ و میر از ۸۰٪ به ۳۳٪ طی ۲۵ سال گذشته شده است (۳).

زمینه و هدف

نارسایی حاد کبدی (ALF) یک سندرم بالینی نادر است که در آن اختلال شدید عملکرد سلول کبدی به سرعت منجر به تغییر سطح هوشیاری، اغما و اغلب مرگ می گردد. این سندرم با شروع ناگهانی آنسفالوپاتی کبدی و کواگولوپاتی در بیمار فاقد بیماری کبدی زمینه ای مشخص می شود و هم

تعریف

نارسایی حاد یا برق آسای کبدی (ALF) سندرم بالینی است که یا به صورت آنسفالوپاتی کبدی در نتیجه آسیب شدید کبد طی ۸ هفته از آغاز بیماری، بدون وجود سابقه قبلی بیماری کبدی بروز می کند (۴) و یا با اختلال انعقادی ($INR \geq 1.5$) و هر درجه ای از آنسفالوپاتی در بیمار بدون سابقه سیروز است که مدت بیماری وی کمتر از ۲۴ هفته بوده است، حادث می شود (۵)، نارسایی حاد کبدی بر اساس فاصله زمانی بین ایجاد زردی و بروز آنسفالوپاتی به سه دسته تقسیم می شود (۶) (جدول ۱)

نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولیعصر، بالاتر از ظفر، نبش کوچه شهید

ناصری، پلاک ۱۳۰، طبقه دوم

تلفن: ۰۲۱۸۸۷۹۳۸۹۶

نمبر: ۰۲۱۸۸۷۹۹۴۴

پست الکترونیک: nebrahim@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۱۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۹/۴/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۲۰

1 - Acute liver failure

جدول ۱: ویژگی های نارسایی حاد کبد بر اساس فاصله زمانی بین شروع زردی تا آنسفالوپاتی کبدی

| نارسایی کبدی | فاصله بین زردی-آنسفالوپاتی | علل شایع | میزان بقای خود به خودی* % | تظاهرات بالینی |
|--------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| فوق حاد | ۰-۷ روز | استامینوفن، هپاتیت حاد A | ۸۰-۹۰% | ادم مغزی شایع تراست ایسکمی (شوک کبدی) |
| حاد | ۸-۲۸ روز | هپاتیت حاد B، داروها | ۵۰-۶۰% | ادم مغزی کمتر شایع است |
| تحت حاد | ۲۴-۵ هفته | داروها، نامشخص | ۱۵-۲۰% | آسیت، ادم محیطی و نارسایی کلیوی |

* منظور از بقا خود به خودی، میزان بقا بدون پیوند کبد است.

جدول ۲: علل مختلف نارسایی حاد کبدی

| | |
|------------------|--|
| ویروسی | هپاتیت E، C، D (+/-)، A، ویروس های تب هموراژیک، سیتومگالوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس |
| داروها/توکسین ها | داروها/توکسین ها |
| وابسته به دوز: | استامینوفن، تتراکلرید کربن، مسمومیت با آمینتا، توکسین باسیلوس سرئوس، سیانوباکتریا میکروسپستینس |
| ایدیوسنکراتیک: | ایزونیازید، هالوتان، تروگلیتازون، برم فناک، سولفونامیدها، کوآموکسی کلاو، ماکرولیدها، والپروات، NSAIDs، دی سولفیرام، تالیدوماید، بتا-اینترفرون، HAART*، اکستازی، کوکائین، داروهای گیاهی |
| متابولیک/انتیک | گالاکتوزومی، عدم تحمل فروکتوز، تیروزینمی، بیماری ذخیره آهن نوزادی، بیماری ویلسون، کمبود مادرزادی آلفا-یک-آنتی تریپسین |
| نفوپلاستیک | متاستازهای سرطان پستان، ملانوما، ریه و لنفوما |
| وابسته به حاملگی | بیماری کبد چرب حاد حاملگی، سندرم HELLP |
| عروقی | سندرم بودکیاری، بیماری Venous-Occlusive، شوک ایسکمیک کبدی |
| متفرقه | هپاتیت اتوایمیون، عدم کارکرد اولیه گرفت در بیماران پیوند کبد، آسیب گرمایی |
| نامشخص | |

* Highly active antiretroviral therapy

مسمومیت کبدی استامینوفن

معمولاً طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از سوء مصرف استامینوفن نشانه های بیوشیمیایی آسیب کبدی ظاهر می شوند. (۹)، کمترین دوز دارو که می تواند مسمومیت کبدی ایجاد کند ۱۵۰-۱۲۵ mg/kg است. اما آسیب شدید کبدی به ندرت می تواند در دوزهای ۴-۳ gr/d نیز رخ دهد. (۱۰)، مسمومیت با استامینوفن در بسیاری از کشورهای غربی در حال افزایش است. یک مطالعه در آمریکا نشان داد که بروز نارسایی حاد کبدی ثانویه به استامینوفن از ۰.۲٪ در سال ۱۹۹۸ به ۵.۲٪ در سال ۲۰۰۳ افزایش یافته است. (۱۱)

عللی که در افزایش مسمومیت کبدی استامینوفن نقش دارند عبارتند از:

- سن بیش از ۴۰ سال
- مصرف تنباکو (۱۲)
- مصرف مزمن داروهای ضد تشنج

علل نارسایی حاد کبد

علت نارسایی حاد کبدی یکی از بهترین شاخص های تعیین کننده پیش آگهی و شیوه درمان می باشد. (۱)، اکثر موارد خاستگاه ویرال (A-E) دارند یا ثانویه به دارو یا توکسین ها هستند (جدول ۲). شیوع علل نارسایی حاد کبدی در مناطق جغرافیایی مختلف، متفاوت است. (۷)

در مطالعه ای که در آمریکا بر روی بیش از ۱۴۰۰ بیمار طی سال های ۲۰۰۸-۱۹۹۸ انجام شد، نشان داده شد که به ترتیب سوء مصرف استامینوفن (۴۶٪)، واکنش دارویی ایدیوسنکراتیک (۱۲٪)، هپاتیت حاد B (۷/۷٪)، هپاتیت اتوایمیون (۵/۹٪)، ایسکمی کبد (۴/۶٪)، هپاتیت حاد A (۲/۶٪)، بیماری ویلسون (۱/۴٪)، سندرم بودکیاری (۰/۹٪)، حاملگی (۰/۸٪) و سایر موارد (۴/۸٪) علل نارسایی حاد کبدی را تشکیل می دهند. لازم به ذکر است که در این مطالعه در ۱۴٪ موارد علت مشخصی برای نارسایی حاد کبدی یافت نشده است (indeterminate). (۸)

- داروهای ضد سل به ویژه ایزونیاژید

- مصرف مزمن الکل: به علت تحریک فعالیت CYP2E1 و مهار تولید گلوکوتایون (۱۲)

- روزه داری: با کاهش ذخیره گلوکوتایون و افزایش فعالیت آنزیم CYP2E1 (۱۲)

مصرف حاد الکل به دلیل رقابت با استامینوفن به عنوان سوپسترای سیتوکروم P450 می تواند نقش محافظتی در برابر مسمومیت کبدی استامینوفن داشته باشد. (۱۳)، حدود ۷۰٪ بیمارانی که در اثر مصرف استامینوفن دچار نارسایی حاد کبدی می شوند، به طور کامل بهبود می یابند و ۲-۱٪ بیماران درمان نشده دچار نارسایی کشنده کبدی می شوند. در صورت سوء مصرف شدید استامینوفن و عدم درمان، مرگ معمولاً طی روزهای ۴ تا ۱۸ پس از مصرف دارو رخ می دهد. (۹)

اختلالات متابولیک در مسمومیت با استامینوفن عبارتند از:

- هیپوگلیسمی: نماد بیوشیمیایی مصرف بیش از حد استامینوفن (با یا بدون مسمومیت کبدی) است و میزان آن شدت سوء مصرف دارو را نشان می دهد. (۱۴)

- هیپوگلیسمی: ظرف ۲۴ ساعت اولیه رخ می دهد و منعکس کننده اختلال گلوکونئوز کبدی، ناتوانی در متابولیزه کردن ذخایر گلیکوژن کبد و افزایش سطوح انسولین در گردش است.

- اسیدوز متابولیک: در نیمی از بیمارانی که سوء مصرف استامینوفن داشته اند دیده می شود و در اثر مهار مستقیم برداشت و متابولیسم اسید لاکتیک توسط کبد رخ می دهد. (۱۴)

ان-استیل سیستئین (NAC) موثرترین درمان مسمومیت با استامینوفن طی ۸ ساعت اول پس از سوء مصرف می باشد، اما اگر تا ۲۴ ساعت بعد نیز تجویز شود، سمیت کبدی را به طور قابل توجهی کاهش می دهد.

ان-استیل سیستئین خوراکی فقط به عنوان خط اول درمان در بیمارانی که آنسفالوپاتی کبدی خفیف (درجه ۱) دارند، توصیه می شود و تجویز آن باید تا زمان بهبود آنسفالوپاتی و اختلال انعقادی ($INR \leq 1.5$) ادامه یابد. با تجویز ان-استیل سیستئین، بروز آنسفالوپاتی کبدی درجه ۴ و میزان مرگ و میر تا ۷۲ ساعت پس از سوء مصرف دارو کاهش می یابد. (۱۵)،

حتی اگر در مورد زمان مصرف استامینوفن یا غلظت پلاسمایی آن شک وجود داشته باشد، تجویز ان-استیل سیستئین توصیه می شود. (۱۶)، توصیه می شود برای تمام بیماران با آنسفالوپاتی خفیف کبدی درجه ۱ یا ۲ (صرفنظر از اتیولوژی نارسایی حاد کبدی) ان-استیل سیستئین تجویز شود، چرا که این دارو باعث افزایش بقای خود به خودی بیماران می شود. (۱۷)

هیپاتیت و بررسی

علی رغم مشخص شدن یک علت قابل قبول برای نارسایی حاد کبد، انجام آزمایشهای سرولوژیک هیپاتیت برای تشخیص عفونت ویروسی حاد ضروری است. (۱)

هیپاتیت A

گرچه شایع ترین نوع هیپاتیت ویروسی حاد است اما به ندرت سبب ایجاد نارسایی حاد کبد می شود و بین علل ویروسی بهترین پیش آگهی (میزان بقا ۶۰٪) را دارد. (۱۸)، خطر بروز نارسایی حاد کبد به دنبال هیپاتیت A، همانند هیپاتیت B، با انجام واکسیناسیون از بین می رود. (۱۹)

هیپاتیت B و D

شایع ترین علت نارسایی حاد کبد در کل دنیا، هیپاتیت B است. عفونت حاد هیپاتیت B در ۱٪ بالغین موجب نارسایی حاد کبد می شود. این بیماری در کشورهای آسیایی شایع است اما در کشورهای غربی با شیوع کمتری دیده می شود. (۲۰)

نارسایی حاد کبدی ناشی از فعال شدن مجدد ویروس هیپاتیت B ممکن است طی شیمی درمانی یا درمان سرکوبگر ایمنی رخ دهد. مستندات اخیر پیشنهاد می کنند بیماران HBs Ag مثبت که شیمی درمانی می شوند، باید به صورت پیشگیرانه تحت درمان با یک آنالوگ نوکلئوزیدی (مانند لامی وودین) قرار گیرند و این درمان تا ۶ ماه پس از اتمام درمان سرکوبگر ایمنی ادامه یابد. (۲۰)، میزان مرگ و میر کلی نارسایی حاد کبد ثانویه به هیپاتیت B حدود ۶۰٪ است. بیمارانی که پاکسازی سریع ویروسی در آنها رخ می دهد در مقایسه با آنهایی که HBs Ag مثبت باقی می ماند پیش آگهی بهتری دارند (مرگ و میر ۵۳٪ در مقابل ۸۳٪) و پیوند کبد نیز در این بیماران موفقیت آمیزتر است. (۲۱)، میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به HBV و HDV بیشتر از بیمارانی است که فقط به هیپاتیت B مبتلا هستند.

هر چند تجویز داروهای ضد ویروسی در بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد B منطقی است، اما در مطالعات مختلف نشان داده شده که این درمان موجب کاهش خطر نارسایی حاد کبدی نمی شود. (۲۲)، تجویز داروی ضد ویروسی در مبتلایان به عفونت HBV حاد و نارسایی کبدی فقط به منظور مهار ویروس و کاهش خطر عود بیماری در کبد پیوندی توصیه می شود. علی رغم این که در یک مطالعه گذشته نگر بیان شده بود که درمان با لامی وودین سبب افزایش میزان بقای خود به خودی می شود. اما مطالعه ای بزرگتر نشان داد که لامی وودین در درمان نارسایی حاد کبدی ناشی از هیپاتیت B هیچ اثر مفیدی ندارد. (۲۲)

هیپاتیت C

به نظر نمی رسد هیپاتیت C به تنهایی موجب نارسایی حاد کبدی شود، هر چند که این موضوع مورد بحث و مناقشه است. (۲۳)، در یک مطالعه بر روی ۴۲ بیمار نارسایی حاد کبدی مبتلا به هیپاتیت غیر A - غیر B، ویروس هیپاتیت C در هیچ یک از بیماران یافت نشد. (۲۴)، هم چنین در مطالعات مختلف ایالات متحده شواهد عفونت HCV در نارسایی حاد کبد به ندرت وجود داشت و یا اصلاً یافت نشد. (۲۵)، بر خلاف کشورهای غربی، در تایوان

B (آلژیک و ایدیوسنکراتیک) تقسیم می شود. دقت در عوامل خطر نظیر سن، جنس و استفاده از سایر داروها در هنگام تجویز دارویی با سمیت شناخته شده کبدی، حائز اهمیت است. بر خلاف تصور غالب مردم و برخی پزشکان، فقط داروهای شیمیایی مسئول مسمومیت های کبدی نیستند، بلکه بسیاری از داروهای گیاهی هم می توانند برای کبد، مسمومیت زا باشند. (۳۱)، دو مورد نادر از هیپاتوتوکسیسیته ناشی از دارو توسط بوتاجلور^۳ و لیندان^۴ (حشره کش های صنعتی) در ایران گزارش شده است. تماس مزمن با بوتاجلور موجب توکسیسیته کلیوی و کبدی و تماس مزمن با لیندان سمیت کبدی و حتی سیروز ایجاد می کند. (۳۲ و ۳۳)

سموم باکتریال

اخیراً در یک مرکز دیالیز در برزیل، بیش از صد مورد نارسایی حاد کبد ناشی از توکسین میکروسیستین^۵ توسط باکتری کورینه باکتریوم (که در آب محلول های دیالیز تکثیر می یابد) گزارش شده است. (۳۴)، یک مورد گاستروانتریت عارضه دار شده با نارسایی حاد کبدی کشنده به دلیل مصرف غذای آلوده به توکسین باسیلوس سرئوس نیز گزارش شده است. (۳۵)، این توکسین با مهار اکسیداسیون اسید چرب در میتوکندری موجب آسیب کبدی می شود.

سایر سموم

مسمومیت قارچی (معمولاً آمانیتا فالوئیدس) ممکن است موجب نارسایی حاد کبد شود. هیچ گونه تست خونی برای تأیید وجود سم این قارچ وجود ندارد، لذا در بیمارانی که علائم شدید گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال و کرامپ شکمی) طی یک روز پس از مصرف قارچ دارند، باید به این تشخیص مشکوک شد.

آنتی دوت هایی که برای در مان مسمومیت با قارچ تجویز می شوند، عبارتند از: - پنی سیلین G وریدی (با دوز روزانه ۱۰۰۰۰۰-۳۰۰۰۰۰ U/Kg/d): اثر آنتاگونیستی ضد سم قارچ (آماتوکسین) دارد.

- سیلیبینین/سیلیمارین^۶ (با دوز ۴۰-۳۰ mg/kg/d وریدی یا خوراکی): مهار برداشت کبدی سم

- آن- استیل سیستین نیز معمولاً با این دو دارو ترکیب می شود. (۳۶) بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد ثانویه به مسمومیت قارچی باید در لیست پیوند کبد قرار گیرند، زیرا تنها درمان نجات دهنده این بیماران، پیوند کبد می باشد. مرگ و میر ناشی از مسمومیت با قارچ ۱۰ تا ۴۰٪ است. (۳۷)

بیماری ویلسون

این بیماری معمولاً در جوانان رخ می دهد و با شروع ناگهانی آنمی

3-Butachlor

4-Lindane

5-Microsystins

6-Silibinin, Silymarin

و ژاپن در ۵۰٪ بیماران نارسایی کبدی مرتبط با هیپاتیت non A-non B شواهدی از عفونت هیپاتیت C یافت شده است. (۲۶)

هیپاتیت E

هیپاتیت E یک علت مشخص و قابل توجه نارسایی کبد در کشورهای اندمیک است. به نظر می رسد که میزان مرگ و میر ناشی از آن در زنان باردار بیشتر باشد (۲۰٪-۱۵٪) در هر فردی که مسافرت اخیر به نواحی اندمیک (نظیر روسیه، پاکستان، مکزیک و هند) داشته، این ویروس باید مورد توجه قرار گیرد. البته HEV در اروپا یا ایالات متحده آمریکا به ندرت به عنوان علت نارسایی حاد کبدی مطرح می شود. (۱)

هیپاتیت غیر A-E

عفونت با ویروس هیپاتیت G در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی معمولاً به عنوان عفونت هم زمان یا ثانویه اکتسابی در زمان حوالی پیوند کبد مد نظر قرار می گیرد. در واقع به نظر می رسد که HGV یک ویروس هیپاتوتروفیک نیست. (۲۷)، یک DNA ویروس جدید (ویروس TT) در بیماران مبتلا به هیپاتیت غیر A تا G پس از انتقال خون در ژاپن گزارش شده است در آمریکا، عفونت TTV در ۲۷٪ بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی با علت نامشخص و ۱٪ اهدا کنندگان خون و ۱۵٪ بیماران مبتلا به سیروز کریپتوژنیک، گزارش شده است. هر چند که TTV در میان مبتلایان به نارسایی حاد کبدی با علت نامشخص نسبتاً شایع است اما هیچ گونه شواهدی مبنی بر رابطه علت و معلولی در ارتباط با این ویروس وجود ندارد. (۱۹)

سایر ویروس ها

عفونت با ویروس هرپس (انواع ۱، ۲، ۶) به ندرت قادر به ایجاد نارسایی حاد کبدی است. بیماران دچار ضعف ایمنی یا زنان باردار (معمولاً در سه ماهه سوم بارداری) در معرض ابتلا به این ویروس هستند. اما بروز نارسایی حاد کبد با ویروس هر پس در افراد سالم نیز گزارش شده است. (۲۸)، فقط در ۵۰٪ بیماران ضایعات پوستی وجود دارد و لذا برای تشخیص آن بیوپسی کبد کمک کننده تر است. در عفونت مشکوک و یا ثابت شده درمان با آسیکلوویر وریدی باید شروع شود. (۲۹)، سایر ویروس هایی که می توانند موجب نارسایی حاد کبدی شوند عبارتند از: ویروس ایشتاین-بار (EBV)، سیتومگالوویروس (CMV) و واریسلا زوستر (VZV).

واکنش های دارویی ایدیوسنکراتیک

ثانویه به آسیب کبدی بواسطه سیستم ایمنی توسط خود دارو یا به طور شایع تر توسط متابولیت دارو رخ می دهند. اغلب این واکنش ها ظرف ۴ تا ۶ هفته پس از شروع درمان ایجاد شده و در گروه نارسایی تحت حاد کبدی قرار می گیرند و بدون پیوند کبد پیش آگهی ضعیفی دارند. (۳۰)، هیپاتوتوکسیسیته داروها به دو گروه A (ناشی از خواص فارما کولوژیک) و

پیش آگهی و کاهش مدت زمان بستری در بیمارستان و پیشگیری از سندرم نارسایی ارگان های متعدد (MOF) می شود. (۴۳)

ایسکمی حاد کبد

این سندرم اغلب به عنوان «shock liver» مطرح می شود و معمولاً پس از ایست قلبی، هیپوولمی و افت فشار خون یا نارسایی احتقانی قلبی شدید رخ می دهد. افت فشار خون ناشی از دارو با مصرف نیاسین طولانی اثر، کوکابین یا مت آمفتامین (۴۴)، نیز ایجاد می شود. در این بیماری سطح آمینوترانسفرازها به طور چشمگیر افزایش می یابد و با پایدار شدن وضعیت گردش خون به سرعت بهبود می یابد. درمان موفق نارسایی قلبی یا سایر علل ایسکمی پیش آگهی این بیماران را تعیین می کند و پیوند کبد به ندرت اندیکاسیون دارد. (۱)

سندرم بودکیاری

ترومبوز حاد ورید کبدی می تواند به صورت نارسایی حاد کبدی تظاهر یابد. اغلب درد شکم، آسیت و هیپاتومگالی شدید وجود دارد. تشخیص با ارزیابی های تصویربرداری از کبد (سی تی اسکن، سونوگرافی داپلر، ونوگرافی با رزونانس مغناطیسی) تأیید می شود. در حضور نارسایی شدید کبد، ممکن است پیوند کبد ضروری باشد. از آنجایی که یکی از علل سندرم بودکیاری، افزایش انعقادپذیری مرتبط با بدخیمی است، قبل از انجام پیوند کبد وجود بدخیمی زمینه ای در این بیماران باید رد شود. (۴۵)

انفیلتراسیون بدخیمی

در نارسایی حاد کبدی ناشی از انفیلتراسیون بدخیمی ممکن است بزرگی شدید کبد دیده شود. تشخیص با تصویربرداری و بیوپسی تأیید شده و درمان مناسب بدخیمی زمینه ای اندیکاسیون دارد. پیوند کبد، گزینه درمانی مناسبی برای این بیماران نیست. انفیلتراسیون کبدی شدید و حاد در سرطان پستان (۴۶)، سرطان سلول کوچک ریه، لنفوم و ملانوم (۴۷) رخ می دهد.

نارسایی حاد کبد با علت نامشخص

زمانی که پس از ارزیابی های روتین، علت نارسایی حاد کبدی مشخص نشد، بیوپسی از طریق ورید ژوگولر برای تشخیص انفیلتراسیون بدخیمی، هیپاتیت اتوایمیون، عفونت های ویروسی خاص و بیماری ویلسون، کمک کننده است. علی رغم ارزیابی های کامل، علت تعداد قابل توجهی از موارد نارسایی حاد کبدی ناشناخته باقی می ماند. (۱۹)

پیش آگهی

به دلیل محدودیت دسترسی به ارگان پیوندی، فقدان درمان مناسب جایگزین برای پیوند کبد و عوارض بالقوه سرکوب ایمنی به دنبال پیوند کبد، تعیین دقیق پیش آگهی در نارسایی حاد کبدی مقوله ساده ای نیست.

همولیتیک ($Bil > 20 \text{ mg/dl}$) همراهی دارد. در ۵۰٪ بیماران که به دلیل بیماری ویلسون دچار نارسایی حاد کبد شده اند، حلقه کایزر-فلشر^۷ دیده می شود. سطح سرمی سرولوپلاسمین پایین است، اما ممکن است در ۱۵٪ موارد طبیعی باشد. افزایش سطح سرمی و ادراری مس و هم چنین اندازه گیری مس کبد تشخیص را تأیید می کند. در غیاب سایر شاخصه های بیماری ویلسون، سطح سرمی بسیار پایین آلکالین فسفاتاز یا اسید اوریک می تواند مطرح کننده این بیماری باشد. نسبت بیلی روبین به آلکالین فسفاتاز بیش از ۲ یک نشانه غیر مستقیم بیماری ویلسون تلقی می شود. (۳۸)، البته در سال ۲۰۰۸ معیارهای غربالگری بیماری ویلسون در نارسایی حاد کبدی به صورت زیر تعریف شده است:

- ۱- نسبت AST به ALT بیش از ۲/۲ (حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۸۶٪)
- ۲- نسبت ALKP به بیلی روبین تام کمتر از ۴ (حساسیت ۹۴٪ و ویژگی ۹۶٪)
- ۳- هر دو معیار با هم (حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪)

به دلیل ایجاد آسیب توبولی توسط مس معمولاً در این بیماران عملکرد کلیه نیز مختل است. در صورت وجود شواهد نارسایی حاد کبدی، کاهش سریع مس سرم توسط تعویض پلاسما یا دیالیز آلبومین می تواند موجب بهبود آسیب کبدی، کلیوی و همولیز شود. این درمان ها پیوند کبد را به تأخیر می اندازند ولی به هیچ عنوان نمی توانند به عنوان درمان جایگزین پیوند کبد باشند. درمان با روی یا شلاتورها، مس، تأثیر کمی بر پیش آگهی بیماران نارسایی حاد کبدی دارد و به دلیل خطر حساسیت نسبت به این داروها توصیه نمی شود. (۳۹)

هیپاتیت اتوایمیون

هیپاتیت اتوایمیون گاهی می تواند موجب نارسایی حاد کبدی شود. ممکن است اتوانتی بادی ها وجود نداشته باشند و تشخیص بیماری مشکل باشد. شروع درمان استروئیدی با دوز ۴۰-۶۰ mg/d در برخی بیماران مفید است، ولی قرار دادن بیماران در لیست پیوند کبد اندیکاسیون دارد. (۴۰)، البته در یک مطالعه کوچک گذشته نگر عنوان شده که درمان با دوز بالای کورتیکواستروئید نه تنها موجب بهبود پیش آگهی بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی ثانویه به هیپاتیت اتوایمیون نمی شود بلکه عوارض عفونی بیماری را نیز افزایش می دهد. (۴۱)

کبد چرب حاملگی^۸/سندرم HELLP

تعداد کمی از زنان در اواخر بارداری ممکن است دچار نارسایی پیشرونده و سریع کبدی به همراه افزایش مرگ و میر جنینی یا مادری شوند. تشخیص زودرس این سندرم ها و زایمان هر چه سریع تر (اورژانس) موجب بهبود سریع می گردد. گاهی اوقات پیوند کبد پس از زایمان نیز ضروری است. (۴۲)، اخیراً در یک مطالعه نشان داده شده که تعویض پلاسما در بیمار مبتلا به کبد چرب حاد حاملگی، دو تا هشت روز پس از زایمان، سبب بهبود

7- Kayser-Fleischer ring

8- Acute Fatty Liver of Pregnancy

جدول ۳: معیارهای KCH برای تعیین پیش آگهی در بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی

| استامینوفن | معیارهای اصلاح شده |
|---|---|
| در لیست پیوند کبد قرار گیرد اگر | قویا توصیه به قرار گرفتن در لیست پیوند کبد می شود، اگر: |
| PH خون شریانی کمتر از ۷/۳ | لاکتات شریانی پس از احیا با مایعات بیش از ۳/۵mmol/L |
| یا طی یک دوره ۲۴ ساعته هر سه مورد زیر رخ دهد: | در لیست پیوند کبد قرار گیرد، اگر: |
| انسفالوپاتی کبدی درجه ۳ یا ۴ | PH خون شریانی کمتر از ۷/۳ یا |
| زمان پروترومبین بیش از ۱۰۰ (INR>۶/۵) | لاکتات شریانی پس از احیا با مایعات بیش از ۳/۰mmol/L |
| کراتینین سرم بیش از ۳۰۰ μmol/L | در لیست پیوند کبد، اگر ظرف ۲۴ ساعت هر سه مورد زیر رخ دهد: |
| | انسفالوپاتی درجه ۳ یا ۴ |
| | زمان پروترومبین بیش از ۱۰۰ (INR>۶/۵) |
| | کراتینین سرم بیش از ۳۰۰ μmol/L |

علل غیر از استامینوفن

| |
|--|
| در لیست پیوند کبد قرار گیرد اگر: |
| زمان پروترومبین بیش از ۱۰۰ (INR>۶/۵) بدون توجه به درجه انسفالوپاتی |
| یا ۳ مورد از ۵ زیر وجود داشته باشد: |
| اتیولوژی نامطلوب (هیپاتیت سرونگاتیو، بیماری ویلسون، واکنش دارویی ایدیوسنکراتیک، هالوتان) |
| سن کمتر از ۱۰ یا بیش از ۴۰ سال |
| فاصله بین زردی و انسفالوپاتی کمتر از ۷ روز |
| زمان پروترومبین بیش از ۵۰ (INR>۳/۵) |
| کراتینین سرم بیش از ۳۰۰ μmol/L |

مرتبط با استامینوفن ۷۰٪-۸۸٪ و در گروه غیر مرتبط با استامینوفن ۹۲٪-۵۵٪ گزارش کرده اند. بررسی های مختلف نشان داده اند که معیارهای KCH برای پیش بینی پیش آگهی ضعیف ولی برای اندیکاسیون پیوند کبد ارزش بالایی دارند. (۴۹)، جهت بهبود دقت تشخیصی این معیارها اخیرا اصلاح شده و شاخص هایی نظیر لاکتات خون (۵۰) و فسفات سرم (۵۱) اضافه شدند، اما نتایج چندان رضایت بخش نبوده است.

مدل امتیازدهی برای بیماری کبدی پیشرفته (MELD score)

این سیستم اولین بار برای ارزیابی خطر مرگ و میر در بیماران مبتلا به سیروز که تحت درمان (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt) TIPS قرار گرفته بودند، به کار رفت. این مدل امتیازدهی بر پایه سه متغیر

ارزیابی دقیق و سریع پیش آگهی در بیماران مبتلا به نارسایی کبد بسیار دشوار است، انتخاب بیماران مناسب جهت انجام پیوند کبد در این حال امری حیاتی و حائز اهمیت است. طی دو دهه اخیر، مدل های تعیین پیش آگهی بسیاری جهت کمک به تصمیم گیری های درمانی ارائه شده است. (۴۸)، برخی شاخص های تعیین کننده پیش آگهی در نارسایی حاد کبد عبارتند از:

معیارهای KCH (King's College Hospital Criteria) و KCH اصلاح شده

این معیارها اولین بار در سال ۱۹۸۹ ارائه شدند و دارای دو مدل برای تعیین پیش آگهی اند و به دو گروه نارسایی حاد کبدی ناشی از استامینوفن و نارسایی حاد کبدی به علتی غیر از استامینوفن تقسیم بندی می شود (جدول ۳). مطالعات اخیر دقت تشخیصی معیارهای KCH را در گروه

کمپلکس مونومری اکتین بالاتری داشته اند. (۵۸)، امروزه نشان داده شده که سطح سرمی GC-گلوبولین که به اکتین باند نشده نسبت به میزان تام پروتئین برای تعیین پیش آگهی نارسایی حاد کبدی شاخص حساس تری است. (۵۹)

سطح لاکتات خون شریانی

در نارسایی حاد کبد به دلیل افزایش تولید لاکتات و کاهش کلیرانس کبدی آن، هیپرلاکتاتی شایع است. مطالعات اخیر نشان داده اند که می توان از لاکتات خون شریانی به عنوان یک شاخص تعیین زودرس پیش آگهی در نارسایی حاد کبدی استفاده نمود. در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی ثانویه به مسمومیت با استامینوفن اگر در بدو بستری لاکتات خون شریانی بیش از ۳/۵ mmol/L و بعد از احیا با مایعات بیش از ۳ mmol/L باشد نشان دهنده پیش آگهی بد است و دقت پیش بینی کننده آن در حد معیارهای KCH است. (۶۰)

سطح آمونیم خون شریانی

در نارسایی حاد کبدی، هیپرآمونمی با عوارضی نظیر هیپرتانسیون داخل جمجمه ای، کومای کبدی، تشنج و ادم مغزی همراهی دارد. (۶۱)، سطح آمونیم بالاتر از ۱۲۴ μmol/L با آنسفالوپاتی کبدی شدید و ادم مغزی ارتباط دارد. (۶۲)

فسفات سرم

در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی ناشی از استامینوفن غلظت فسفات در بیمارانی که زنده مانده اند، کمتر از بیمارانی است که فوت کرده اند. (۶۳)، در یک مطالعه نشان داده شد که سطح سرمی فسفات بیش از ۲/۵ mg/dl پیش بینی کننده میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی است. (۵۱)، این نکته حائز اهمیت است که معیار فسفات نسبت به KCH، حساسیت، دقت تشخیصی و ارزش اخباری مثبت و منفی بیشتری دارد. اما افزودن سطح سرمی فسفات به معیارهای KCH، ارزش اخباری مثبت را بهبود نمی بخشد. (۵۱)

سطح سرمی آلفا-فیتوپروتئین (AFP)

در سیر آسیب کبدی به همراه نکرورز وسیع، افزایش سطح سرمی آلفا-فیتوپروتئین نشانه ترمیم کبد و پیش آگهی بهتر در نارسایی حاد کبدی است. در یک مطالعه آینده نگر در ایالات متحده نشان داده شد که تغییرات آلفا-فیتوپروتئین طی نارسایی حاد کبدی برای تعیین پیش آگهی ارزشمند است و مقادیر مطلق و بالای آلفا-فیتوپروتئین سرم پیش آگهی بدی را به همراه دارد. (۶۴)

تعیین حجم کبد با استفاده از سی تی اسکن

آزوفی کبد یک عامل مهم برای تعیین پیش آگهی در نارسایی حاد کبدی

بیوشیمیایی (کراتینین و بیلی روبین و INR) تعریف شده است. این مدل در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته کبدی با هر علت و شدتی کاربرد دارد. برخی مطالعات نشان داده اند که سیستم MELD برای تعیین پیش آگهی نارسایی حاد کبد نسبت به معیارهای KCH برتر می باشد. یک مطالعه نشان داد که امتیاز MELD در ۹۴٪ بیمارانی که بدون پیوند کبد فوت نمودند بیش از ۳۰ و در ۹۱٪ بیمارانی که با درمان طبی زنده ماندند، کمتر از ۳۰ بود. (۵۲)، سیستم MELD-Na (اضافه نمودن سطح سرمی سدیم به شاخص های سیستم MELD) با دقت بیشتری می تواند میزان بقا را در بیماران مبتلا به سیروز پیش بینی کند، ولی هنوز این موضوع در بیماران با نارسایی حاد کبدی اثبات نشده است. (۵۳)

سیستم امتیاز دهی

APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

این سیستم جهت پیش بینی پیش آگهی در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد مرتبط با استامینوفن کاربرد دارد. بیمارانی که امتیاز APACHE-II بیشتر یا مساوی ۱۵ دارند، میزان بقای بدون پیوند کبد در آنها (۵۳٪) کمتر از بیمارانی است که امتیاز کمتر از ۱۵ دارند (۹۷٪). (۵۴)

در ادامه بحث مقالات متعددی در مورد این بیماران در ارتباط با پیش آگهی با انواع و اقسام داده های آزمایشگاهی آمده است که هر کدام نتیجه ای به دست داده اند. گروهی به فاکتور V، گروهی به پروتئین اتصالی ویتامین D در کبد (GC-گلوبولین)، گروهی به آمونیم خون، گروهی به لاکتات و یا مجموعه ای از اینها پرداخته اند و نتایجی را فراهم کرده اند که آموختن آنها علم را زیاد و عمر را کم می کند. البته اهمیت پیش آگهی در این است که با در نظر گرفتن آن می توان به نیاز برای پیوند پی برد.

معیارهای کلیچی (Clichy)

در معیارها، سطح فاکتور V، سن بیمار، عدم وجود آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B و سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین به عنوان فاکتورهای مستقل جهت پیش بینی میزان بقا منظور شده اند. در صورت وجود کوما یا کنفوزیون (درجه ۳ یا ۴ آنسفالوپاتی) به همراه سطح فاکتور V کمتر از ۳۰٪ در بیماران بالای ۳۰ سال انجام پیوند کبد توصیه می شود (۵۵)، از این معیارها بیشتر در شمال اروپا استفاده می شود. (۵۶)

سطح سرمی GC-گلوبولین

GC-گلوبولین یک پروتئین متصل شونده به ویتامین D است که در کبد سنتز می شود. (۵۷)، برخی مطالعات گزارش کردند که سطح سرمی آن در بیماران مبتلا به مسمومیت با استامینوفن در مقایسه با افراد طبیعی کمتر است و این کاهش سطح سرمی با درجه آنسفالوپاتی کبدی مرتبط است. بیمارانی که به دلیل نارسایی حاد کبدی فوت کرده اند در مقایسه با بیمارانی که زنده مانده اند، سطح سرمی GC-گلوبولین کمتر و نسبت GC-گلوبولین به

عفونت

عفونت شایع ترین عامل ایجاد اختلال عملکرد ارگان های متعدد و هم چنین یک عامل خطر اصلی برای بروز ادم مغزی و هیپرتانسین داخل جمجمه ای (ICH) است. بنابراین پیشگیری یا تشخیص زودرس عفونت در بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی امری ضروری است، به ویژه این که در حدود یک سوم موارد نشانه های عفونت مخفی می ماند. شایع ترین عفونت ها شامل پنومونی، عفونت ادراری و عفونت کاتتر است. تجویز آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک در برخی بیماران بروز عفونت را کاهش می دهد، اما در مجموع روی میزان بقا اثر مفیدی ندارد لذا در همه بیماران نارسایی حاد کبدی توصیه نمی شود. (۶۹)، در تمام بیماران بدحال باید تعداد کاتترهای وریدی به حداقل برسد و تعبیه این کاتترها به روش آسپتیک باشد. در بیماران فوق العاده بدحال (انسفالوپاتی یا اختلال انعقادی شدید، نارسایی کلیه، بیماران تحت تنفس مصنوعی) باید رادیوگرافی قفسه سینه، کشت خون، خلط و ادرار روزانه انجام شود.

در بیماران نارسایی حاد کبدی در موارد زیر باید آنتی بیوتیک وسیع الطیف به صورت تجربی تجویز شود:

- بیمارانی که دچار آنسفالوپاتی کبدی شدید شده اند.
- بیماران مبتلا به نارسایی کلیه.

- بیمارانی که هر یک از اجزای SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) را دارند. (۷۰)

آنتی بیوتیک و ضد قارچ پروفیلاکتیک در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی که در لیست انتظار پیوند کبد هستند نیز تجویز می گردد، چرا که وجود عفونت مانعی جهت انجام پیوند کبد است.

ادم مغزی و افزایش فشار داخل جمجمه (ICH)

هرچند بروز ادم مغزی در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی در حال کاهش است. اما افزایش فشار داخل جمجمه ای (ICP) مسئول ۲۵-۲۰٪ موارد مرگ ناشی از نارسایی حاد کبدی است. ادم مغزی بیشتر در نارسایی فوق حاد کبدی دیده می شود، چرا که تجمع سریع گلوتامین بر قدرت پاکسازی آن از آستروسیت ها غلبه می کند. (۷۱)

عوامل خطر بروز ادم مغزی عبارتند از:

- سطح سرمی آمونیاک بیش از ۲۰۰-۱۵۰ μmol/L

- وجود آنسفالوپاتی درجه ۳ یا ۴

- وجود عفونت و/ یا SIRS

به کارگیری وازوکنستریکتورها و دیالیز از ادم مغزی می کاهد و میزان آن را کاهش می دهد.

پایش فشار داخل جمجمه موضوعی است که با واژه بستگی دارد همراه است. در برخی مراکز معتبر دنیا پایش فشار داخل جمجمه به طور روتین در بیمارانی که در معرض خطر بالای ادم مغزی هستند، انجام

می باشد. در یک مطالعه بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی، حجم کبد به وسیله سی تی اسکن (CTLV) و حجم استاندارد کبد (SLV) در زمان تشخیص مورد ارزیابی قرار گرفت. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه A شامل بیمارانی بود که بدون مداخلات جراحی بهبود یافتند و گروه B را بیمارانی تشکیل می داد که به دلیل نارسایی کبد فوت کرده یا تحت پیوند کبد قرار گرفتند. در این مطالعه متوسط نسبت CTLV/SLV در گروه A بیش از گروه B و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود (p=۰/۰۰۲). بر این اساس یک معادله جدید برای تعیین پیش آگهی در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی ارائه شد که شامل بیلی روبین تام و نسبت CTLV به SLV می شود: (۶۵)

$$Z = -2.3813 - [0.15234 \times TB (mg/Dl)] + [4.5734 \times CTLV/SLV]$$

سرعت حذف ایندوسیانین سبز از پلاسما (ICG-PDR)

سرعت حذف پلاسمایی ایندوسیانین سبز با عملکرد سلول کبدی ارتباط دارد، لذا با ارزیابی توانایی حذف این ماده به وسیله dye densitometry می توان پیش آگهی بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی را تخمین زد. در مطالعه انجام شده، میزان ICG-PDR کمتر یا مساوی ۶۳/۳٪ در روز اول بیماری با حساسیت ۸۵/۷٪ و اختصاصیت ۸۸/۹٪ پیش آگهی نامطلوب در نارسایی حاد کبدی را پیش بینی می کند. (۶۶)

سیستم BiLE^۹

برای ارائه سیستم امتیازدهی BiLE، مطالعه ای بر روی ۱۰۲ بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی بستری در ICU انجام شد و بر اساس آنالیزهای منطقی با استفاده از بیلی روبین، لاکتات و اتیلوژی نارسایی حاد کبدی معادله ای جدید برای تعیین پیش آگهی بیماری و نیاز به پیوند کبد مطرح گردید: بیلی روبین (μmol/L) + ۱۰۰/۱ + لاکتات + ۴ (در اتیلوژی نامشخص، سندرم بودکیاری، مسمومیت با کومارین)

(در موارد مسمومیت با استامینوفن) + صفر (در صورت وجود سایر اتیلوژی ها) امتیاز BiLE بالای ۶/۹ با حساسیت ۷۹٪، اختصاصیت ۸۴٪، ارزش اخباری مثبت ۸۹٪ و ارزش اخباری منفی ۷۱٪ پیش بینی کننده مرگ و میر و نیاز به پیوند کبد در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی می باشد. (۶۷)

درمان عوارض ALF

اغلب بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی دچار اختلال عملکرد ارگان های متعدد می شوند که شایع ترین علت مرگ در این بیماران است. (۸)، در نارسایی حاد کبدی بارها شدن سیتوکاین های التهابی از کبد نکرده، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) رخ می دهد. این سندرم می تواند بدون وجود تظاهرات عفونت بروز کند و پیش در آمدی بر اختلال عملکرد ارگان های متعدد (MOF) باشد. (۶۸)

کاهش سنتز کبد و افزایش کاتابولیسم، هیپوفیبرینوژنمی نیز ایجاد می شود. در این بیماران فاکتورهای انعقادی II و VII و IX و X و سطح مهارکننده های انعقادی (آنتی ترومبین III، پروتئین C، پروتئین S) کاهش می یابد. به طور کلی در نارسایی حاد کبدی افزایش فیبرینولیز و انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) وجود دارد. در بیش از ۲۵٪ بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی، عامل اختلال انعقادی، کمبود ویتامین K است. لذا تجویز ویتامین K ۱۰ mg به صورت تجربی توصیه می شود. (۷۴)

تجویز پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) و پلاکت فقط برای کنترل خونریزی و یا هنگام انجام اقدامات تهاجمی (برای اصلاح INR تا حدود ۱/۵ و پلاکت تا حدود $50000/mm^3$) اندیکاسیون دارد. تجویز پیشگیرانه پلاکت در مواردی که شمارش پلاکت کمتر از $20000/mm^3$ باشد، باید انجام شود. (۷۵)

تجویز هم زمان کرایوپرسیپیتات در صورتی که سطح فیبرینوژن کمتر از $100mg/dl$ باشد، نیز توصیه شده است. اگر با درمان پلاسمای تازه منجمد شده (FFP)، INR یا PT طبیعی نشد، باید تجویز فاکتور VII فعال نو ترکیب را مد نظر قرار داد. اقدامات تهاجمی باید ظرف ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تجویز فاکتور VII نو ترکیب انجام شود. (۷۳)

خونریزی

علی رغم اختلال INR/PT در نارسایی حاد کبدی، بروز خونریزی بالینی قابل توجه فقط در ۵٪ این بیماران رخ می دهد. بر خلاف سیروز، در نارسایی حاد کبدی فشار ورید پورت طبیعی است و خونریزی بیشتر از ضایعات مخاطی سطحی رخ می دهد تا ثانویه به واریس. شایع ترین محل خونریزی در نارسایی حاد کبدی، اروزیون های معده است اما ممکن است از منشأ نازوفارنژیال یا دستگاه ادراری-تناسلی نیز باشد. (۷۶)

توصیه می شود تمام بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی که در ICU بستری هستند، برای پیشگیری از خونریزی گوارشی تحت درمان با H_2 بلوکرها یا PPI ها قرار گیرند. (۱)

نارسایی کلیه

ارزیابی نارسایی حاد کلیه در بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی شامل ارزیابی سدیم ادرار آزمایش میکروسکوپی ادرار است. نارسایی حاد کلیه در ۵۰٪ بیماران نارسایی حاد کبدی (به ویژه ثانویه به سوء مصرف استامینوفن) دیده می شود. (۶۸)

دو علت نارسایی حاد کلیه در نارسایی حاد کبدی عبارتند از: ۱- اثر نفروتوکسیک برخی اتیولوژی های نارسایی حاد کبدی (مانند استامینوفن، سولفانامید، هالوتان و سموم آمانیتا): معمولاً در مراحل اولیه نارسایی حاد کبدی رخ می دهد و با نکرز حاد توبولی مشخص می شود. (۷۷)

۲- نارسایی عملکردی کلیه (شبه سندرم هپاتورنال در سیروز کبدی): اغلب در مراحل دیررس نارسایی حاد کبدی رخ می دهد. سمیت کلیوی استامینوفن نیز همانند سمیت کبدی آن خود به خود بهبود می یابد، اما



شکل ۱: درمان آنسفالوپاتی کبدی و ادم مغزی در نارسایی حاد کبد

* پروپوفول، سوای آرامبخشی اثر درمانی هم دارد. میدانیم در این موارد اتورگولاسیون جریان خون مغز به هم می خورد و افزایش جریان خون مغز بی آمدن است. این افزایش به ویژه قبل از ادم چشمگیر مغزی قابل توجه است. پروپوفول این جریان خون را کاهش می دهد.

می شود ولی در سایر مراکز تنها در بیماران که در لیست پیوند کبد قرار دارند، فشار داخل جمجمه کنترل می شود. (۷۲)

افزایش فشار داخل جمجمه مقاوم به درمان و کاهش فشار پرفیوژن مغزی (CPP) به عنوان کنتراندیکاسیون پیوند ارتوتوپیک کبد در نظر گرفته می شود. در نارسایی حاد کبدی، میزان فشار داخل جمجمه باید کمتر از $mmHg$ ۲۵-۲۰ و فشار پرفیوژن مغزی بیش از $mmHg$ ۵۰-۶۰ حفظ شود. (۲)

درمان طبی موثر ادم مغزی در بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی با درمان آنسفالوپاتی آغاز می شود (شکل ۱).

در بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی تشنج موجب افزایش فشار داخل جمجمه و ادم مغزی می گردد. تشنج در این بیماران تظاهر بالینی واضحی ندارد و فقط با الکتروانسفالوگرافی (EEG) قابل تشخیص است. در حال حاضر درمان پروفیلاکتیک برای تشنج توصیه نمی شود، اما پایش مداوم توسط الکتروانسفالوگرافی برای بیماران در معرض خطر تشنج باید انجام شود. (۷۳)

اختلال انعقادی

بر اساس تعریف بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی، دارای اختلال انعقادی است، اختلال کمی و کیفی پلاکت نیز در این بیماران وجود دارد. به دلیل

هیپوکالمی در نارسایی حاد کبدی به دلیل درمان با دیورتیک ها یا افزایش تون سمپاتیک رخ می دهد. هیپوفسفاتی در نارسایی حاد کبدی به دلیل آلكالوز تنفسی و رها شدن انسولین ثانویه به تجویز گلوکز ایجاد می شود. (۸۰)

سوء تغذیه

تغذیه یکی از اجزای اصلی درمان نارسایی حاد کبدی است. در ابتدا باید تغذیه روده ای شروع شود. محدودیت شدید پروتئین توصیه نمی شود و در اغلب موارد تغذیه با 60 gr/d پروتئین قابل قبول است. در صورت وجود کنتراندیکاسیون تغذیه روده ای (مثلا پانکراتیت شدید) از تغذیه وریدی استفاده می شود. (۱)، تغذیه روده ای و وریدی سبب کاهش خطر خونریزی گوارشی ناشی از استرس می شوند.

درمان های بی فایده در نارسایی حاد کبدی

برخی مداخلات خاص در درمان نارسایی حاد کبدی سودمند نیستند:

- ۱- گلوکوکورتیکوئیدها: موجب افزایش خطر سپسیس می شوند. هر چند ممکن است نقش بالقوه ای در درمان هیپاتیت اتوایمیون داشته باشند.
- ۲- تجویز انسولین و گلوکاگون برای درمان بازسازی کبد (۸۱)
- ۳- هموپرفیوژن با شارکول
- ۴- پروستاگلاندین E_۱ (۸۲)

پیوند کبد

از سال ۱۹۸۳ استفاده از پیوند کبد ارتوتوپیک (OLT)^{۱۲} برای درمان نارسایی حاد کبدی توصیه شده است. این روش تنها درمان قطعی نارسایی حاد کبدی در افرادی است که از نظر کلینیکی و آزمایشگاهی شانس بقاء کمتر از ۲۰٪ دارند و توانسته است میزان مرگ و میر بیماری را تغییر دهد. حدود ۵٪ موارد پیوند کبد ارتوتوپیک در ایالات متحده برای بیماران نارسایی حاد کبدی انجام می شود و ۳۰٪-۲۰٪ بیماران نارسایی حاد کبدی تحت پیوند کبد قرار می گیرند. (۸۳)، با پیشرفت های تکنیکی، میزان بقاء پس از پیوند بسته به عوارض پیوند، از ۵۰ تا ۹۰ درصد است. بهترین نتیجه در بیمارانی دیده می شود که قبل از ایجاد عوارض بیماری، پیوند کبد شده اند. مهم ترین محدودیت انجام پیوند، کمبود عضو در دسترس است. به طور کلی هنگامی که بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی تشخیص داده می شود، ارجاع فوری وی به یک مرکز پیوند کبد ضروری است تا در آنجا شرایط پیوند به سرعت ارزیابی شود و جستجو به منظور یافتن عضو پیوندی آغاز گردد. شرایط طبی یا روانشناختی که مانعی برای انجام پیوند هستند عبارتند از: سابقه سوء مصرف الکل یا دارو، تلاش مکرر برای خودکشی و حمایت خانوادگی نامناسب. به علت سرعت بالای پیشرفت نارسایی حاد کبدی و محدودیت عضو پیوندی، اصلاح مدل های پیشگویی کننده و

نقش آن - استیل سیستئین در این بهبودی مشخص نمی باشد. (۸)، وجود سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در بدو بستری بیمار در ICU، پیش بینی کننده بروز نارسایی عملکردی کلیه در بیماران نارسایی حاد کبدی غیر وابسته به استامینوفن است. در بیماران نارسایی حاد کبدی، هر چند جایگزینی کافی مایعات و درمان عفونت بالقوه و سپسیس موجب اصلاح هیپوتانسیون می شود، اما گاهی برای حفظ فشار متوسط شریانی بیشتر از $60-50 \text{ mmHg}$ نیاز به منقبض کننده های عروقی (دوپامین) است. هر چند که تعداد کمی از بیماران ثانویه به نارسایی کلیه فوت می کنند، اما نارسایی کلیه یکی از علل مرگ و میر و بدتر شدن پیش آگهی بیماران نارسایی حاد کبدی می باشد. اقدامات لازم جهت حفظ عملکرد کلیه در بیماران نارسایی حاد کبدی عبارتند از:

- ۱- اصلاح همودینامیک بیمار
 - ۲- اجتناب از تجویز داروهای نفروتوکسیک
 - ۳- تشخیص و درمان سریع عفونت
- شواهد کافی مبنی بر مفید بودن آن - استیل سیستئین یا پروستاگلاندین برای بهبود وضعیت همودینامیک و عملکرد کلیوی بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی وجود ندارد. ترلی پرسین^{۱۱} و وازوپرسین در درمان سندرم هیپاتورنال و سیروز ممکن است مفید باشد، اما در یک مطالعه نشان داده شد که ترلی پرسین موجب افزایش جریان خون مغز و افزایش فشار داخل جمجمه می شود.

اندیکاسیون های انجام دیالیز در مبتلایان به نارسایی حاد کبدی عبارتند از:

- ۱- کاهش حجم ادرار علی رغم طبیعی بودن حجم مایعات بدن
- ۲- افزایش کراتینین سرم بیش از 3 mg/dl نسبت به کراتینین پایه
- ۳- سطح آمونیموم بیش از $150 \mu\text{mol/L}$ (۷۸)

اختلالات متابولیک

اختلالات متابولیک شایع در نارسایی حاد کبدی عبارتند از: اختلال اسید و باز، هیپوفسفاتی و هیپوگلیسمی. آلكالوز در مراحل اولیه نارسایی حاد کبدی، شایع تر است و معمولاً اختلال متابولیک و تنفسی هم زمان وجود دارد. با پیشرفت نارسایی حاد کبدی، اسیدوز متابولیک به همراه آلكالوز تنفسی رخ می دهد. بهترین درمان اختلالات اسید- باز تشخیص و درمان علت زمینه ای (درمان عفونت و تجویز آنتی دوت برای سموم) می باشد.

هیپوگلیسمی در بیش از ۴۰٪ بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی به دلیل کاهش ذخایر گلیکوژن کبدی و اختلال گلوکونئوز رخ می دهد (۷۹)، از آنجا که علائم هیپوگلیسمی به دلیل وجود آنسفالوپاتی مخفی می ماند، باید با تجویز مداوم محلول های گلوکز هیپرتونیک سطح گلوکز خون بالاتر از 65 mg/dl نگه داشته شود.

به دلیل فقدان کبد اهدایی برای پیوند کبد اورژانس، استفاده از درمان حمایت گر کبدی یا درمان های جایگزین تا زمان دسترسی به کبد پیوندی ضروری به نظر می رسد. این سیستم ها به دو دسته تقسیم می شوند:

۱) سیستم های مصنوعی (بدون سلول): شامل دو روش حلقه- بسته (closed-loop) و حلقه- باز (open-loop) می باشند. روش های حلقه- باز عبارتند از: سیستم دیالیز آلبومین یک طرفه^{۱۴} و تعویض پلاسما (۸۷)، روش های حلقه- بسته شامل: سیستم دیالیز با آلبومین پرومئوس^{۱۵} (۸۸) و سیستم چرخش مجدد جذب کننده های مولکولی است. (۸۹)، تمام روش های بدون سلول دیالیز با آلبومین برای درمان نارسایی حاد کبدی بی خطر هستند و به طور موثری سم زدایی را انجام می دهند، اما هنوز نشان داده نشده که میزان بقاء بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی را افزایش می دهند. (۷)

۲) سیستم های مبتنی بر سلول: علاوه بر سم زدایی، حمایت متابولیک نیز انجام می دهند (کبد مصنوعی بیولوژیک^{۱۶}) و شامل ۵ سیستم می باشند: سیستم ELAD^{۱۷}: از سلول های کبدی رده هپاتوبلاستوم در کبد مصنوعی استفاده می شود و به طور گسترده ای تحت مطالعه قرار گرفته است. در یک مطالعه روی ۱۱ بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی نشان داده شد که این سیستم موجب بهبود آنسفالوپاتی و تست های عملکرد کبد می شود و میزان بقاء بیماران را در روز سی ام به ۷۰٪ می رساند. (۹۰)

Hepat Assist: این سیستم در یک کارآزمایی بالینی فاز یک در سال ۱۹۹۷ و کارآزمایی بزرگ تصادفی شده بر روی ۱۷۰ بیمار (۹۱)، مورد ارزیابی قرار گرفت و هر چند میزان بقاء را افزایش داده اما تفاوت ها از لحاظ آماری معنی دار نبوده اند.

MELS^{۱۸} (۹۲): در این سیستم از سلول های کبدی خوک استفاده شده است و به طور موفقیت آمیزی در نارسایی حاد کبدی ناشی از استامینوفن به عنوان پلی برای بهبودی یا پیوند کبد عمل می کند. (۹۳)

AMC BAL^۲: تفاوت این سیستم ها در منبع توده سلولی (خوکی یا انسانی)، استفاده از پلاسما یا خون کامل، سرعت پرفیوژن یا مدت درمان (مدام در مقابل متناوب) است. تمام این روش ها بی خطر هستند و اثر بیولوژیک دارند، ولی هنوز هیچ یک از آنها توسط اداره غذا و دارو آمریکا (FDA) تایید نشده اند. (۹۴)، اهداف کوتاه مدت این سیستم ها عبارتند از: کاهش آمونیم و بیلی روبین سرم، بهبود آنسفالوپاتی کبدی، جریان خون مغزی و عملکرد کلیوی و ریوی. هدف نهایی این سیستم ها افزایش بقای بیماران با یا بدون پیوند کبد است.

افزایش تعداد عضو دهنده بسیار ضروری است. توسعه مراقبت های ویژه، پیشروی به سمت علل خوش خیم تر ایجاد کننده نارسایی حاد کبدی (مانند مصرف استامینوفن)، ایجاد سیستم های موثر حمایت گر کبدی، روش های جایگزین پیوند کبد و سیستم های ارزیابی پروگنوز دقیق تر، به بهبود بقا بیماران پیوند شده کمک کرده اند.

کنتراندیکاسیون های انجام OLT شامل (۷۵)

- بدخیمی خارج کبدی
- عفونت خارج کبدی کنترل نشده
- اختلال کارکرد چند عضوی (MOF)
- آسیب مغزی غیر قابل برگشت
- ادم مغزی غیر قابل درمان همراه با افزایش مداوم ICP ($> 50 \text{ mmHg}$)
- کاهش CCP ($< 40 \text{ mmHg}$)

روش های جایگزین OLT شامل برداشت گرفت از دهنده زنده و پیوند کبد کمکی (ALT)^{۱۳} است. ALT روشی است که در آن بخشی از گرفت کبدی به صورت هتروتوپیک یا ارتوتوپیک جایگذاری می شود و کبد خود فرد در محل اصلی اش باقی گذاشته می شود. این روش در بیمارانی که احتمال بهبود کارکرد کبد در آنها وجود دارد، استفاده می شود و با اتخاذ آن می توان پس از رژنراسیون کبد خود فرد به تدریج داروهای تضعیف کننده ایمنی را قطع کرد. (۸۴).

تا به حال هیچ اندیکاسیون واضحی برای انجام ALT تعریف نشده است. رژنراسیون به ویژه در بیماران جوان که بیماری فوق حاد یا علل ویروسی یا اتوایمیون دارند، دیده می شود. در صورتی که عملکرد کبد میزان بهبود یابد، می توان کبد پیوندی را برداشت یا اجازه داد تا آتروفی شود. (۸۵)، برداشتن کامل کبد همراه با شانت پورتوکاوال یک روش موقت است که از آن به منظور پایدار کردن شرایط بحرانی بیمار تا زمان پیدا شدن دهنده کبد مناسب استفاده می شود. (۸۶)، لازم به ذکر است که در کشور ما ایران، تنها در دو مرکز درمانی پیوند کبد انجام می شود که شامل بیمارستان امام خمینی تهران و بیمارستان نمازی شیراز می شود. از سال ۱۳۸۱ تا به حال حدود ۶۲ مورد پیوند کبد در بیمارستان امام خمینی تهران با موفقیت انجام شده است که هیچ یک از این پیوندها بر روی بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی انجام نشده است چرا که برای انجام تمام این پیوندها از کبد بیماران مرگ مغزی استفاده می شود و روند انجام مشاوره های قلب و کلیه و... طولانی است عملا قابلیت انجام پیوند کبد برای بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی وجود ندارد. در ضمن در این مرکز امکاناتی نظیر سیستم های حمایتگر کبدی (ELAD و Hepat Assist و غیره) وجود ندارد. در بیمارستان نمازی شیراز حدود ۹۰۰ مورد پیوند کبد انجام شده است که ۳٪ این پیوندها بر روی بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی انجام شده است.

سیستم های حمایت گر کبدی (Liver Support Systems)

13 -Auxiliary Liver Transplantation

- 14- Single pass albumin dialysis system
- 15- Prometheus albumin dialysis system
- 16- Bioartificial Liver
- 17- Extracorporeal Liver Assist Device
- 18- Molecular Absorbents Recirculation System
- 19- Bioartificial Endstage Liver Support System
- 20- Amsterdam Medical Center-Bioartificial Liver

هر حال امروزه با استفاده از روش های مختلف تعیین پیش آگهی، انتخاب روش درمانی (انجام پیوند کبد یا درمان طبی) آسان تر شده است. هنوز درمان مطلوب نارسایی حاد کبدی مشخص نشده ولی توصیه می شود برای تمام بیماران با آنسفالوپاتی خفیف کبدی درجه ۱ یا ۲ (صرفنظر از اتیولوژی نارسایی حاد کبدی) ان-استیل سیستئین تجویز شود، چرا که این دارو باعث افزایش بقای خود به خودی بیماران می شود. از آنجا که پیوند کبد یکی از مهم ترین درمان هایی است که میزان بقای بیماران با نارسایی حاد کبدی را بهبود می بخشد، اغلب بیماران نیازمند بستری در ICU و در یک مرکز مجرب برای انجام پیوند کبد می باشند. در صورتی که در هنگام مراجعه، بیمار کنتراندیکاسیونی برای پیوند کبد نداشته باشد و مرکز پیوند کبد نیز در دسترس باشد، لازم است مشاوره فوری با مرکز پیوند کبد انجام گیرد و بیمار در اولین فرصت به مرکز پیوند کبد منتقل شود. بدیهی است اگر در مرکز پیوند کبد در بررسی های اولیه مشخص شود که بیمار شانس بهبودی زیادی بدون پیوند دارد، پیوند انجام نمی گیرد، و اگر کبد پیوندی در دسترس بوده و بیمار شرایط پیوند را داشته باشد، پیوند انجام خواهد گرفت. لذا درمان اتیولوژی های خاص نارسایی حاد کبدی و مد نظر قرار دادن پیوند کبد برای تمام بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی باید مد نظر باشد، اگر چه به نظر می رسد درمان مسمومیت با استامینوفن توسط ان-استیل سیستئین، درمان سندرم HELLP و کبد چرب حاد حاملگی با زایمان فوری و استفاده از پنی سیلین G برای مسمومیت با آمونیاک بسیار موثر است، و نیز درمان هیپاتیت هرپسی با آسیکلوویر، هیپاتیت اتوایمیون با استروئید و تجویز لامی وودین در هیپاتیت B تا حدی اثر دارد اما پیوند کبد را نمی توان در نظر نداشت. امروزه درمان های جدیدی به عنوان سیستم های حمایتگر کبدی برای بیماران در انتظار پیوند کبد، مطرح شده است. این روش ها هم چنان محدود به کار آزمایی های بالینی هستند و تأثیر آنها روی میزان بقای بیماران نارسایی حاد کبدی به اثبات نرسیده است.

پیوند سلول کبدی

پیوند سلول کبدی برای نارسایی حاد کبدی در اواخر دهه ۹۰ مطرح شد. در آن مطالعات، از سلولهای کبدی انسانی منجمد شده برای انفوزیون به کودکان استفاده شد که موفقیت های محدودی داشت. (۹۵)، موضوعات مهمی که در این نوع درمان باید مورد بررسی قرار گیرند، عبارتند از: دوز بهینه سلول های کبدی، مکان ارجح برای پیوند (کبد، طحال یا جای دیگر)، تکنیک های بهتر نگهداری سلول های کبدی، استفاده از مهارکننده های آپوپتوز، دوز و مدت زمان مطلوب درمان سرکوبگر ایمنی، بهبود روش های پیش عملکرد سلول های پیوند شده، یافتن منابع جایگزین برای سلول های کبدی جهت پیوند (نظیر مغز استخوان، سلول های بنیادی کبد یا منبع جنینی). (۹۶) سلول های کبدی پیوند شده قادرند حمایت کبدی موقت در بیمارانی که در انتظار پیوند کبد یا بهبود خودبخودی هستند، فراهم کنند. در یک مطالعه نشان داده شد که به دنبال انفوزیون سلول های کبدی در شریان طحالی ۶۶٪ بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی تا دریافت پیوند کبد ارتوتوپیک زنده ماندند. در برخی بیماران ترمیم سلول های کبدی اندوژن در کنار سلول های کبدی پیوند شده می تواند از پیوند کل کبد جلوگیری کند. (۹۶)

نتیجه گیری

نارسایی حاد کبد هر چند بیماری نادری است اما مرگ و میر و عوارض سیستمیک زیادی دارد. این بیماری معمولاً با زردی و شروع سریع آنسفالوپاتی به همراه اختلال انعقادی تظاهر می یابد. اتیولوژی های متفاوتی برای این بیماری ذکر شده است، اما شایع ترین علل آن هیپاتیت و بروسه و واکنش های دارویی یا سموم است. یک مشکل عمده در درمان نارسایی حاد کبدی پیش بینی بهبود خود به خودی آن است. هر چند که مدل های تخمین پیش آگهی نارسایی حاد کبدی به طور گسترده به کار می روند اما بدیهی است که از دقت کافی و راضی کننده ای برخوردار نمی باشند. به

REFERENCES

- Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
- Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240-52.
- Riordan SM, Williams R. Perspectives on liver failure: past and future. *Semin Liver Dis* 2008;28:137-41.
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
- Trey C, Davidson C. The management of fulminant hepatic failure. *Progress in Liver Failure* 1970:292-8.
- Gimson AE, OGrady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986;6:288-94.
- Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-15.
- Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542-53.
- Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1980;78:382-92.
- Schiødt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-7.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
- Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:525-48.

13. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22:767-73.
14. Makin AJ, Williams R. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments. *Adv Intern Med* 1997;42:453-83.
15. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Obaid SA, Caldwell SH, Ravindra LM, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
16. Lee WM, Sorrel MF. Developing a world view toward acute liver failure. *Hepatology* 1996;24:270-1.
17. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ 2nd, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
18. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.
19. Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:480-8.
20. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline, Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology* 2004;39:1-5.
21. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
22. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
23. Ostapowicz GA, Fontana R, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
24. Sallie R, Silva AE, Purdy M, Smith H, McCaustland K, Tibbs C, et al. Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study. *J Hepatol* 1994;20:580-8.
25. Kuwada SK, Patel VM, Hollinger B, Lin HJ, Yarbough PO, Wiesner RH, et al. Non-A, non-B fulminant hepatitis is also non-E and non-C. *Am J Gastroenterol* 1994;89:57-61.
26. Yoshida M, Dehara K, Inoue K, Okamoto H, Mayumi M. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994;19:829-35.
27. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, Kolberg J, Collins M, Hassobal HM, et al. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 1998;27:877-80.
28. Schiødt FV, Davern TJ, Shakil AO, McGuire B, Samuel G, Lee WM. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003;98:448-53.
29. Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F, McGarrity TJ. Herpes simplex induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci* 2000;45:2399-404.
30. Gill RQ, Sterling RK. Acute Liver Failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-8.
31. Ebrahimi Daryani N, Hashrodi A. Drug induced liver diseases. *J Iran Med Council* 2004;22:129-50.
32. Ebrahimi Daryani N, Hosseini P, Bashashati M. Butachlor – induced acute toxic hepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:135-6.
33. Ebrahimi Daryani N, Keramati MR, Ebrahimi Daryani N, Bashashati M. Lindane – induced hepatotoxicity in human: report of rare case. *Govaresh* 2008;13:58-9.
34. Jochimsen EM, Carmichael WW, An JS, Cado DM, Cookson ST, Holmes CE, et al. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *N Engl J Med* 1997; 338:873-8.
35. Mahler H, Psi A, Kramer JM, Schutle P, Scoging AC, Bar W, et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med* 1997;336:1142-8.
36. Schneider SM, Michelson EA, Vanscoy G. Failure of N-acetylcysteine to reduce alpha amanitin toxicity. *J Appl Toxicol* 1992;12: 141-2.
37. Woodle ES, Moody RR, Cox KL, Cannon RA, Ward RE. Orthotopic liver transplantation in a patient with *Amanita* poisoning. *JAMA* 1985;253:69-70.
38. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
39. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiødt FV, Squires RH, et al. Screening for Wilson Disease in Acute Liver Failure: A Comparison of Currently Available Diagnostic Tests. *Hepatology* 2008;48:1167-74.
40. Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.
41. Ichai P, Duclos-Valle JC, Guettier C, Ben Hamida S, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003.
42. 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.
43. Martin JN Jr, Briery CM, Rose CH, Owens MT, Bofill JA, Files JC. Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Apher* 2008;23:138-43.
44. Kamijo Y, Soma K, Nishida M, Namera A, Ohwada T. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:216-7.
45. Ringe B, Lang H, Oldhafer K-J, Gebel M, Flemming P, Georgii A, et al. Which is the test surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single center experience with 50 patients. *Hepatology* 1995; 21:1337-44.
46. Agarwal K, Jones DE, Burt AD, Hudson M, James OF. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2002;97:750-1.
47. Montero JL, Muntani J, de las Heras S, Ortega R, Fraga E, De la Mata M. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration. *J Hepatol* 2002;37:540-1.

48. Wei BD, Xiao P, Lan JL. Prognostic models for acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:122-8.
49. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, Wigmore SJ, Garden OJ, Lee A, et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 2009;15:600-9.
50. Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2006;34:337-43.
51. Chung PY, Sitrin M, Te HS. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2003;9:248-53.
52. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podesta LG, Villamil FG. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13:822-8.
53. Xiol X, Gines P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three university-based laboratories of the same area. *Liver Transpl* 2009;15: 300-5.
54. Mitchell I, Bihari D, Chang R, Wendon J, Williams R. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 1998;26:279-84.
55. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 109-19.
56. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 2004;40: 192-7.
57. Gressner OA, Lahme B, Gressner AM. Gc-globulin (vitamin D binding protein) is synthesized and secreted by hepatocytes and internalized by hepatic stellate cells through Ca²⁺-dependent interaction with the megalin/gp330 receptor. *Clin Chim Acta* 2008;390:28-37.
58. Schiodt FV, Bondesen S, Petersen I, Dalhoff K, Ott P, Tygstrup N. Admission levels of serum Gc-globulin: predictive value in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996;23:713-8.
59. Schiodt FV, Bangert K, Shakil AO, McCashland T, Murray N, Hay JE, et al. Predictive value of actin-free Gc-globulin in acute liver failure. *Liver Transpl* 2007;13:1324-9.
60. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359:558-63.
61. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844-52.
62. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006;55:98-104.
63. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659-65.
64. Schiodt FV, Ostapowicz G, Murray N, Satyanarana R, Zaman A, Munoz S, et al. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2006;12:1776-81.
65. Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojio K, Kanamori H, et al. A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis. *Gastroenterology* 2009;44:615-9.
66. Merle U, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Eisenbach C. Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC Gastroenterology* 2009;9:91-6.
67. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Ri-fai K, Klempnauer J, et al. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and etiology in German Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:339-45.
68. Leithead, JA, Ferguson JW, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, Simpson KJ. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009;58:443-9.
69. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125: 755-64.
70. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32:734-9.
71. Blei AT. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure. *Neurochem Int* 2005;47:71-7.
72. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Snakil O, Han S, Harrison ME, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581-9.
73. Schilsky ML, Honiden S, Arnott L, Emre S. ICU Management of Acute Liver Failure. *Clin Chest Med* 2009;30:71-87.
74. Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, Shearer MJ, Wendon J, Williams R. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol* 2005;42:365-70.
75. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1195-1211.
76. Vaquero J, Blei AT. Mild hypothermia for acute liver failure: a review of mechanisms of action. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S147-57.
77. Joshi A, Awale P, Shrestha A, Lee M. Acute mushroom poisoning: a report of 41 cases. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2007;46:7-12.
78. Davenport A., Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993;21:328-38.
79. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157-8.
80. Caraceni P, van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet*

- 1995;345:163-9.
81. Woolf GM, Redeker AG. Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:92-6.
 82. Sheiner SB, Sinclair S, Greig P, Logan A, Blendis LM, Levy GA. A randomized control trial of prostaglandin E2 in the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;16:88A.
 83. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
 84. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J, Degott C, Belghiti J, Cherqui D, et al. Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure-a multicenter European study. *Hepatology* 1996;23:1119-27.
 85. Sass DA, Sakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005;11:594-605.
 86. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 1993;218:3-9.
 87. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol* 2005;43: 451-7.
 88. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Bartlett RH. The molecular absorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 2002;26:103-10.
 89. Rifai K, Manns M. Review article: Clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial* 2006;10:132-7.
 90. Sussman NL, Gislason GT, Conlin CA, Kelly JH. The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs* 1994;18:390-6.
 91. Demetriou A, Brown R, Busuttill R, Fair J, McGuire B, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-70.
 92. Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, et al. Clinical extracorporeal hybrid liver support - phase 1 study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation* 2003;10:460-9.
 93. Patzer J, Kramer D, Mazariegos G, Lopez-Solis R, Giraldo M, Grogan T, et al. Clinical safety evaluation of Excorp Medical Inc. bioartificial liver support system (BLSS). [abstract]. *ASAIO J* 2003;46:241.
 94. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. *JAMA* 2003;289:217-22.
 95. Strom SC, Fisher RA, Thompson MT, Sanyal AJ, Cole PE, Ham JM, et al. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* 1997;63:559-69.
 96. Strom S, Cai HB, Ellis E, Mitamura K, Miki T. Bigger may not be better when it comes to hepatocytes. *Liver Transpl* 2006;12:16-8.

An Overview On Acute Liver Failure; Prognosis and Treatment

Ebrahimi-Daryani N¹, Taher M², Shirzad S³, Pashae MR²

¹Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Resident of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Resident of cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Acute liver failure (ALF) is an uncommon, devastating syndrome of which over 2000 cases occur annually in the USA, with a mortality rate of about 80%. ALF is defined by the sudden onset of hepatic encephalopathy and coagulopathy (INR \geq 1.5) in an otherwise healthy person. The most common etiologies are acute viral hepatitis A and B, medication overdose (e.g., acetaminophen) and idiosyncratic drug reactions. The outcome of ALF is determined by its etiology, the degree of hepatic encephalopathy present on admission and by complications, particularly infection.

In the era of orthotopic liver transplantation and with improvements in the intensive care of patients with ALF, spontaneous recovery and overall survival now exceed 40% and 65%, respectively.

Increased information about the etiologies and treatment options of this syndrome will improve the survival rate of our patients. In this study, we have decided to discuss the main issues of ALF by reviewing the literature and recent papers.

Keywords: Acute liver failure, Acetaminophen toxicity, Liver transplantation, Hepatic assist systems.

Govareh/ Vol.15, No.1, Spring 2010: 32-47

Corresponding author:

Naser Ebrahimi Daryani, MD,
No.130, Second floor; Next to Zafar St, Shahid Naseri St, Vali-e-Asr
Ave, Tehran, Iran.

Tel : +98 2188793896

Fax : +98 2188799446

E-mail: nebrahim@sina.tums.ac.ir

Received: 31 May 2010

Edited: 1 Jul. 2010

Accepted: 11 Jul. 2010