

ตับวายแบบเฉียบพลันในเด็ก

ยง ภู่วรรณ* รัชนี เซ็นศิริวัฒนา*
 วิรัช บริรักษ์จรรยาวัตร** ดนัย สนิทวงศ์*

Poovorawan Y, Sensirivatana R, Borirakchanyavat V, Snid-Vongs D,
 Fulminant hepatic failure in childhood. Chula Med J 1981 Nov;
 25 (6) : 1115-1124

Fulminant hepatic failure is defined as severe, acute impairment of hepatic function culminating in hepatic encephalopathy, which usually develops within 3 weeks after the onset of symptoms. The common causes of fulminant hepatic failure in this paper are fulminant viral hepatitis B and toxic hepatitis. The mortality rate of hepatic failure is 80 percent. The purpose of this paper is to analyze the clinical signs and symptoms, biochemical changes, complication and treatment in 10 cases of fulminant hepatic failure in childhood.

Fulminant hepatic failure หมายถึง แรงแฉะรวดเร็ว ยังผลให้เกิด hepatic encephalopathy โดยทั่วไปอาการ
 ภาวะที่มีการสูญเสียการทำงานของตับอย่างรุนแรง

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จะเกิดขึ้นภายใน 3 อาทิตย์นับตั้งแต่เริ่มมีอาการ⁽¹²⁾ สาเหตุในเด็กที่พบบ่อยคือ Reye syndrome ส่วนสาเหตุอย่างอื่นซึ่งพบได้น้อยมีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัส โดยเฉพาะไวรัสตับอักเสบบี และพิษจากสารพิษหรือยา⁽⁹⁾ Fulminant hepatic failure มีอัตราการตายค่อนข้างสูงถึง 70-95 เปอร์เซ็นต์^(9,13) อัตราตายในเด็กต่ำกว่าในผู้ใหญ่การรักษาโดยทั่วไปเป็นการรักษาตามอาการและป้องกันอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น รายงานนี้เป็นรายงานการศึกษาย้อนหลัง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงสาเหตุของ fulminant hepatic failure โดยไม่รวม Reye syndrome ศึกษาถึงลักษณะอาการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเพื่อที่จะเน้นให้เห็นความสำคัญของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงในประเทศของเรา

ผู้ป่วยและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาทะเบียนประวัติผู้ป่วยตับวายที่มารับการรักษาในภาควิชากุมารเวช-

ศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2517 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม 2524 รวมเวลา 7 ปี 7 เดือน จำนวน 10 รายได้นำข้อมูลมาศึกษาถึงสาเหตุในการเกิดภาวะตับวาย ลักษณะอาการ ความรุนแรงของโรค ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นและผลการรักษา

ผล

ผู้ป่วยเด็ก fulminant hepatic failure จำนวน 10 ราย เป็นเพศชาย 5 ราย เพศหญิง 5 ราย อายุระหว่าง 4 เดือนถึง 14 ปี ผู้ป่วยมีประวัติให้เลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดมาก่อน เกิดอาการ 3 ราย ผู้ป่วยให้ประวัติของตัวเหลืองจนถึงมีอาการทางสมองระยะเวลาตั้งแต่ 3-20 วัน ลักษณะอาการ ขนาดของตับ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การให้การรักษา ผลการรักษา อาการแทรกซ้อน รวมทั้งผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อตับ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของไข้สมองอักเสบเฉียบพลัน FULMINANT HEPATIC FAILURE

NO.	AGE (YR) SEX	HISTORY OF BL. TX.	ONSET TO COMA DAYS	LIVER PALPATION C.M. BELOW COSTAL MARGIN	SGOT SGPT	SERUM NH ₃	HBSAG	TREATMENT	COMPLICATION	RESULT	LIVER PATHOLOGY	N. B.
1	8 F	+ D.H.F.	7	0	1060 535	220	+ VE	CONVENTIONAL EX. TX. CORTICOSTEROID	G. I. BLEEDING	DEAD	MASSIVE NECROSIS	
2	13 M	-	7	0	285 495	-	+ VE	CONVENTIONAL EX. TX. CORTICOSTEROID	-	DEAD	NOT DONE	
3	5 ¹ / ₂ M	-	14	3	520 530	330	+ VE	CONVENTIONAL CORTICOSTEROID	ACUTE RENAL FAILURE	DEAD	NOT DONE	
4	13 F	-	20	0	660 300	31	+ VE	CONVENTIONAL EX. TX. CORTICOSTEROID	ACUTE RENAL FAILURE	DEAD	NOT DONE	
5	4 ¹ / ₂ M	++++ C.G.D.	6	5	910 920	-	+ VE	CONVENTIONAL	-	DEAD	MASSIVE NECROSIS / C GIANT CELL TRANSFORMATION	
6	8 F	+++ THALASSEMIA	3	3	>1350 1150	330	- VE	CONVENTIONAL EX. TX.	-	SURVIVE	NOT DONE	
7	12 F		3	2	275 150	100	- VE	CONVENTIONAL EX. TX.	-	SURVIVE	NOT DONE	
8	2 M	-	10	0	440 500	110	- VE MOTHER + VE	CONVENTIONAL EX. TX. CORTICOSTEROID	-	DEAD	MASSIVE NECROSIS	
9	8 F	-	3	2	1080 540	140	- VE	CONVENTIONAL	ACUTE RENAL FAILURE ACUTE PULMONARY EDEMA	DEAD	FATTY CHANGE	PHOSPHIDE + VE IN URINE
10	1 ¹ / ₂ M	-	3	0	1250 910	135	-	CONVENTIONAL EX. TX. CORTICOSTEROID	G. I. BLEEDING	DEAD	MASSIVE NECROSIS	FeSO ₄ INGESTION 0.65 GM/KG

D.H.F. =

DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

C.G.D. =

CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

CONVENTIONAL =

SUPPORTIVE TREATMENT, 10 % DEXTROSE, VITAMIN K., NEOMYCIN

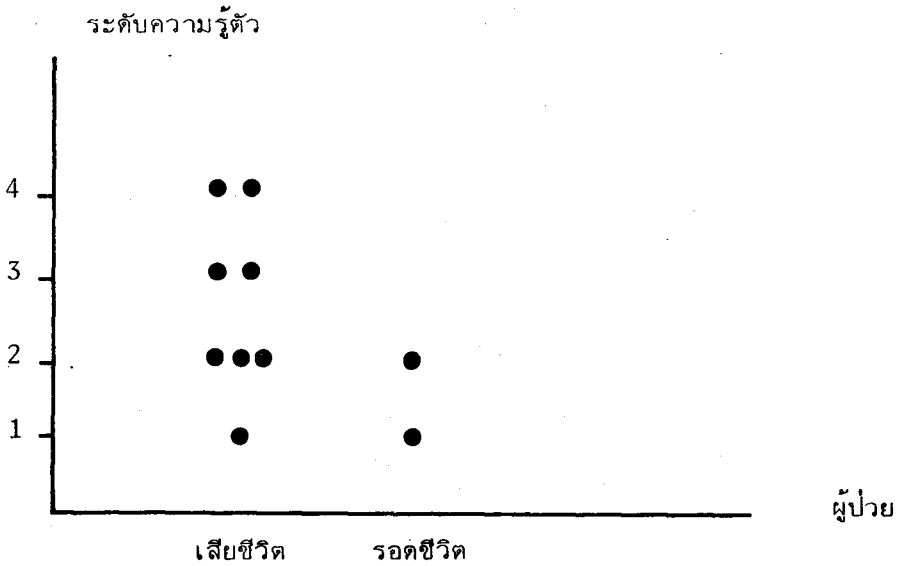
EX. TX. =

EXCHANGE TRANSFUSION

สาเหตุของโรคในการทำให้เกิดตับวาย มีสาเหตุมาจากตับอักเสบจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 5 รายตับอักเสบจากสารพิษ 2 ราย เป็นสาร phosphide, เหล็กอย่างละ 1 ราย ไม่ทราบสาเหตุ 3 ราย

ระดับความรู้สีก แบ่งระดับตาม Trey และ Davidson⁽¹⁸⁾ โดยแบ่งระดับความรู้สีก

ของผู้ป่วยเป็น 4 ระดับ พบว่าผู้ป่วยตอนแรก รับไว้รักษาอยู่ในระดับที่ 1,2 ราย ระดับที่ 2, 4 ราย ระดับที่ 3,2 ราย ระดับที่ 4,2 ราย ผู้ป่วย 2 รายที่รอดชีวิต ระดับความรู้สีกอยู่ในระดับที่ 1 และ 2 อย่างละ 1 ราย ส่วนระดับความรู้สีกใน ระดับที่ 3 และ 4 4 ราย เสียชีวิต ดังแสดงใน รูปที่ 1

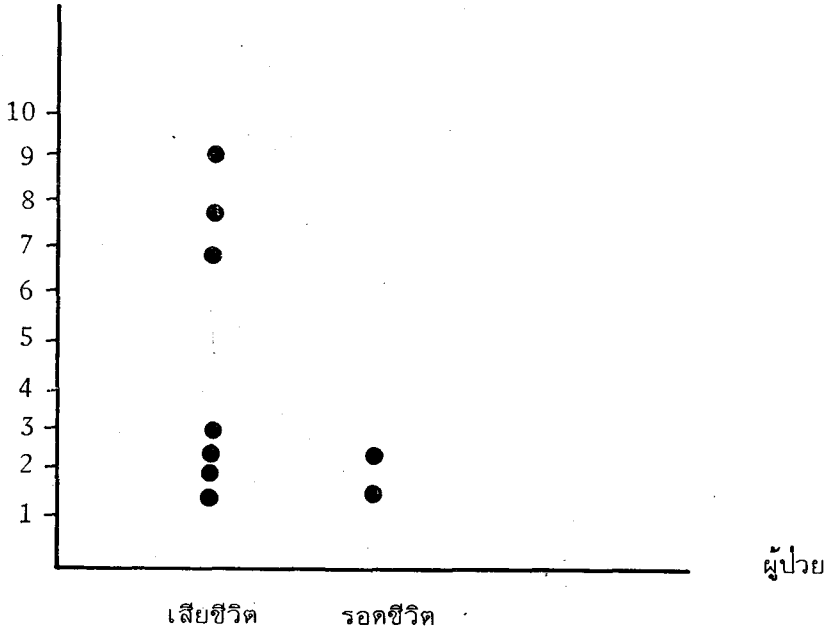


รูปที่ 1 ระดับความรู้สีกของผู้ป่วย fulminant hepatic failure

Prothrombin time ของผู้ป่วย fulminant hepatic failure จะพบว่ายาวนานกว่าปกติ 8 ใน 9 ราย ในผู้ป่วย 1 ราย ที่มีค่าของ prothrombin time ปกติ เป็นผู้ป่วย

ตับวายจากสารพิษ phosphide ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะมี prothrombin time ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตดังแสดงในรูปที่ 2

PROTHROMBIN TIME (เท่าของปกติ)

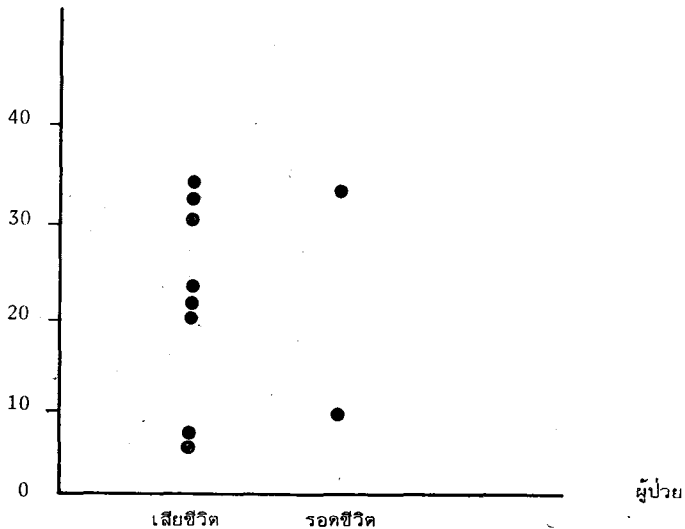


รูปที่ 2 แสดงค่า prothrombin time ในผู้ป่วย fulminant hepatic failure

ระดับของบิลิรูบินในผู้ป่วย จะมีค่า
ระดับบิลิรูบินรวมระหว่าง 4.8-36.0 มิลลิกรัม
เปอร์เซ็นต์ 7 ใน 10 รายมีค่าของบิลิรูบินรวม

มากกว่า 20 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ดังแสดงใน
รูปที่ 3

บิลิรูบินรวม (มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์)



รูปที่ 3 แสดงระดับค่าของบิลิรูบินรวมในผู้ป่วย fulminant hepatic failure

อาการแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วย fulminant hepatic failure คือ มีภาวะไตวายแบบเฉียบพลัน 3 ราย เลือดออกในทางเดินอาหาร 2 ราย acute pulmonary edema 1 ราย และมีภาวะการบวมของสมองจากการตรวจศพ 4 ราย ผู้ป่วยเสียชีวิต 8 รายใน 10 รายคิดเป็น 80 เปอร์เซ็นต์

บทวิจารณ์

Fulminant hepatic failure พบได้ไม่บ่อยนัก แต่มีอัตราการตายของโรคสูง มีผู้ให้ความสำคัญรวบรวม สรุปผลงานเกี่ยวกับ fulminant hepatic failure ไว้หลายรายงาน (4,12,28) สาเหตุสำคัญที่พบในรายงานนี้คือตับอักเสบจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากการศึกษาศึกษาของ Psacharopoulos⁽⁹⁾ ในผู้ป่วยเด็ก fulminant hepatic failure จำนวน 31 คน พบว่า 26 คน เป็นการอักเสบของตับจากเชื้อไวรัสแบบเฉียบพลัน โดยตรวจไม่พบ HBsAg 3 รายเกิดจากได้รับ acetaminophen มากเกินขนาดและเกิดจากเห็ดเป็นพิษ halothane อย่างละ 1 ราย Mathiesen⁽⁸⁾ ได้ทำการศึกษาไวรัสตับอักเสบนิก เอ, บี และที่ไม่ใช่ เอ และ บี (non A non B) ในผู้ป่วย fulminant hepatic failure จำนวน 22 ราย พบว่าเป็นเชื้อไวรัส บี 9 ราย นิก เอ 4 ราย

ทั้งนิกเอ และบี 1 ราย ไม่ใช่ เอ และ บี (non A non B) 6 ราย และ 2 รายอาจเกิดจากพิษของ disulfiram และจากการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าพบ HBsAg ใน fulminant viral hepatitis ประมาณ 43-60 เปอร์เซ็นต์ (11,16,17) ในตับวายที่เกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย⁽²²⁾ ในรายงานนี้พบในเพศชาย 3 ราย เพศหญิง 2 ราย เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนน้อยจึงไม่มีความแตกต่างทางเพศ กลไกการเกิดตับวายและการทำลายเซลล์ตับจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นกลไกทางภูมิคุ้มกันต้านทานโรค ในผู้ป่วย fulminant hepatic failure ที่เกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีการกำจัดเอา HBsAg ออกไปจากกระแสโลหิตได้เร็วกว่าผู้ป่วยตับอักเสบบีจากเชื้อไวรัสที่ไม่มีอาการตับวาย และในผู้ป่วย fulminant hepatic failure ประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย สามารถตรวจพบ anti HBs และ HBsAg ในเวลาเดียวกัน ซึ่งต่างกับในผู้ป่วยตับอักเสบบีจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่ไม่มีอาการตับวายกว่าจะมี anti HBs ขึ้น ต้องใช้เวลาเป็นอาทิตย์หรือเป็นเดือน⁽²²⁾ นอกจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดคือพิษจากสารพิษหรือยาที่ได้รับเกินขนาดพบได้ โดยเฉพาะในเด็กวัย 1-5 ปี เป็นวัยอยากรู้อยากเห็น ชอบสำรวจ และมักจะหยิบ

สิ่งของเข้าปาก โอกาสเกิดอุบัติเหตุจากสารพิษ จึงพบได้บ่อย⁽¹⁾ ในผู้ป่วยตับวายโดยทั่วไปจะคลำตับไม่ได้เนื่องจากการทำลายของเซลล์ตับ นอกจากตับวายที่เกิดจากพิษบางชนิด เช่น phosphide พยาธิสภาพของเซลล์ตับจะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นแบบ fatty liver⁽¹⁵⁾ จึงยังคลำตับได้ในขณะที่เกิดตับวายขึ้น ผู้ป่วย 1 รายที่เกิดตับวายจากการกินเหล็กเข้าไปมากเกินไปขนาดปริมาณเหล็กที่กินเข้าไปแล้วทำให้เสียชีวิตจะเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม⁽²⁾ ผู้ป่วยรายนี้กินยาบำรุงเกินขนาดโดยอุบัติเหตุซึ่งมีปริมาณเหล็ก (elemental iron) 130 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พยาธิสภาพตับที่เกิดจากพิษเหล็กจะเป็นแบบ hemorrhagic necrosis ที่บริเวณ peripheral หรือบริเวณรอบ ๆ portal ของ liver lobule⁽⁶⁾ ผู้ป่วยรายนี้พยาธิสภาพเป็นแบบ massive necrosis ซึ่งอาจเป็นผลจากเหล็กเองหรือภาวะขาดออกซิเจนและช็อคในผู้ป่วยเข้ามารวมด้วย

ระดับความรู้ตัวของผู้ป่วยเมื่อเข้าสู่ระดับที่ 3 หรือ 4 แล้วทุกรายเสียชีวิต ผู้ป่วย 2 รายที่รอดชีวิตจะมีระดับความรู้ตัวอยู่ในระดับที่ 1 และ 2 เช่นเดียวกับรายงานของ Psacharopoulos พบว่าระดับความรู้ตัวผู้ป่วยเมื่อเข้าสู่ระดับ 4 อัตราตายจะสูงถึง 94 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเทียบ

กับอัตราตายทั้งหมด 72 เปอร์เซ็นต์⁽⁹⁾ Saunders⁽¹⁹⁾ พบว่าอัตราตายเมื่อเข้าสู่ระดับที่ 3 เป็น 65 เปอร์เซ็นต์ แต่เมื่อเข้าสู่ระดับที่ 4 จะเป็น 85 เปอร์เซ็นต์ ในรายงานนี้ผู้ป่วยที่มี prothrombin time ยาวนานมักจะเสียชีวิต ผู้ป่วย 2 รายที่รอดชีวิตมีค่า prothrombin time ยาวนานไม่เกิน 2 เท่าครึ่ง มีผู้รายงานว่าค่า prothrombin time ในรายที่รอดชีวิตจะสั้นกว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิต⁽⁹⁾ ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เช่น ระดับบิลิรูบิน ระดับเอนไซม์และแอมโมเนียในเลือด ไม่มีส่วนสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ความสมดุลของกรดต่างในผู้ป่วยตับวายส่วนใหญ่จะเป็นแบบ alkalosis⁽¹⁰⁾ และระดับของ bicarbonate ในเลือดในกลุ่มที่เสียชีวิตจะสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต⁽⁹⁾

ภาวะไตวายพบได้บ่อยในผู้ป่วยตับวายจากรายงานนี้พบได้ถึง 3 ราย Wilkinson⁽²⁰⁾ พบภาวะไตวายร่วมด้วยในผู้ป่วยตับวายถึง 43 เปอร์เซ็นต์ และยังแบ่งไตวายที่พบออกเป็น 3 อย่างคือ prerenal uremia, acute tubular necrosis และ functional renal failure (hepatorenal syndrome) มีรายงานรวบรวมสรุปถึงเรื่อง hepatorenal syndrome ไว้อย่างละเอียด⁽²¹⁾

ปัญหาเรื่องเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยมากจะออกจากการ erosion ในกระเพาะอาหาร หลอดอาหาร และการที่มีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด Mac Dougall⁽⁶⁾ ได้ทำการศึกษาโดยให้ H₂ receptor antagonists (Cimetidine) ในผู้ป่วยตับวายพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในรายงานนี้ผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อนจากเลือดออกในทางเดินอาหาร 2 ราย

อาการแทรกซ้อนในระบบทางเดินหายใจ พบได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว ปัญหาทางเดินหายใจอุดกั้น การสำลักเศษอาหารอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ acute pulmonary edema พบได้ในระยะสุดท้ายของผู้ป่วยตับวาย Trewby⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาอุบัติการณ์และการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิด pulmonary edema ในผู้ป่วยตับวาย 37 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยโดยตรวจทางรังสีเอกซเรย์ ส่วนการเกิด pulmonary edema เกิดขึ้นจากการเพิ่ม permeability ของหลอดเลือดในปอด และ pulmonary edema นี้ยังพบร่วมกับการบวมของสมอง ดังนั้นการเกิด pulmonary edema อาจเกิดจาก central origin หรืออาจจะเป็นส่วนประกอบร่วมกันในการทำให้เกิดโดยไม่เกี่ยวข้องกับหัวใจ⁽¹⁷⁾

ในผู้ป่วยตับวายจะพบว่ามีการบวมของสมองร่วมด้วย 30-50 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย และมักจะเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต Harnid และคณะ⁽⁸⁾ ได้ทำการทดลองโดยทำให้เกิดตับวายในหนู โดยการผูกและตัดเส้นเลือดไปเลี้ยงตับ พบว่าความดันในกระโหลกศีรษะจะค่อย ๆ สูงขึ้นจนกระทั่งสูงมากก่อนเสียชีวิต และพบว่าการใช้ methylprednisolone ในขนาดที่สูงและทันทีหรือก่อนที่จะเกิดสมองบวมสามารถป้องกันการเกิดการบวมของสมองได้ Ware⁽¹⁹⁾ ได้ศึกษาศพผู้ป่วยตับวาย 32 คน พบว่ามีการบวมของสมองร่วมด้วย 16 คน ในพวกที่มีการบวมของสมองจะมีอายุน้อยกว่า และมีระยะของการหมดสติในระดับ 4 นานกว่า

โรคนี้มีอัตราการตายสูง จากรายงานนี้สูงถึง 8 ใน 10 ราย (80 เปอร์เซ็นต์) อัตราตายใกล้เคียงกับรายงานที่ผ่านมา⁽⁹⁾ อัตราตายจะเพิ่มสูงขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีระดับความรู้ตัวเข้าระดับ 4 หรือมีอุณหภูมิร่างกายต่ำ⁽⁷⁾ ผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีอัตราการตายสูงกว่าในผู้ป่วยเด็ก สาเหตุการตายที่พบบ่อย ภาวะเลือดออก ระบบหายใจ และการไหลเวียนของโลหิตล้มเหลว ภาวะการบวมของสมอง ภาวะไตวายและการติดเชื้อ⁽¹⁴⁾

จากรายงานนี้เป็นรายงานภาวะตับวายในเด็กจะเห็นว่าสาเหตุที่สำคัญในบ้านเราซึ่งเป็นบริเวณ endemic ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

จึงเป็นเหตุให้พบภาวะตับวายจากเชื้อไวรัสตับ
อักเสบบี ได้สูง แตกต่างจากรายงานภาวะ
ตับวายในเด็กทางประเทศยุโรป⁽⁹⁾ ดังนั้นควร
จะได้ให้ความสนใจในการที่จะลดการติดเชื่อ
ไวรัสตับอักเสบบี ในเด็กในประเทศของเรา

สรุป

รายงานผู้ป่วยตับวายในเด็ก 10 ราย
ที่มารับการรักษาในภาควิชากุมารเวชศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระยะเวลา
ตั้งแต่ 1 มกราคม 2517 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม
2524 เป็นเด็กชาย 5 ราย เด็กหญิง 5 ราย
สาเหตุที่พบเกิดจากไวรัสตับอักเสบบี 5 ราย

จากสารพิษ 2 ราย เป็นเหล็ก และสารฟอสไฟต์
อย่างละ 1 ราย ไม่ทราบสาเหตุ 3 ราย อาการ
แทรกซ้อนที่พบมีภาวะไตวายแบบเฉียบพลัน
3 ราย เลือดออกในทางเดินอาหาร 2 ราย
acute pulmonary edema 1 ราย และมีการ
บวมของสมอง 4 ราย ผู้ป่วยเสียชีวิต 8 ราย
ใน 10 ราย จากรายงานนี้จะเห็นว่าสาเหตุของ
ตับวายในเด็กที่พบในบ้านเรามีสาเหตุสำคัญ
จากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งแตกต่างจาก
รายงานทางประเทศยุโรป จึงควรให้ความสนใจ
ในความสำคัญของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ใน
ประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. วรวิทย์ กิตติวัชร. ชง กุวัชรธรรม โชติมา บัณฑิตานนท์ : อันตรายจากสารพิษในเด็ก จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2524 พ.ศ. ; 25 (3) : 11
2. Einhorn A.H. : Iron poisoning. In Rudolph A.M. Text book of Pediatrics, 16th edition. Appleton-Century-Crofts, New York ; 1977 : 790-793
3. Hanid M.A., Mackenzie R.L., Jenner R.E., Chase R.A., Mellon P.J., Trewby P.N., Janota I., Davis M., Silk D.B.A. and Williams R. : Intracranial pressure in pigs with surgically induced acute liver failure. Gastroenterol 1977 Jan ; 76 (1) : 123-131
4. Jenkins P.J. and Williams R. : Fulminant viral hepatitis. Clin Gastroenterol 1980 Jan ; 9 (1) : 171-189
5. Luongo M.A. and Bjornson S.S. : The liver in ferrous sulfate poisoning : A report of three fatal cases in children and an experimental study. N Eng J Med 1954 Dec ; 251 (25) : 995-999
6. Mac Dougall B.R.D., Bailey R.J. and Williams R. : H2 receptor antagonist and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Lancet 1977, i : 617-619
7. Margolis J. Hypothermia, a grave prognostic coma. Arch Intern Med 1979 Jan ; 139 (1) : 103-104
8. Mathiesen LR, Skinoj P, Nielsen JO, Purcell RH, Wong D, Ranex L. Hepatitis A,B, and non-A-non-B in fulminant hepatitis. Gut 1980 Jan ; 21 (1) : 72-77

9. Pascharopoulos HT, Mowat AP, Davies M, Portmann B, Silk DBA, Williams R. Fulminant hepatic failure in childhood. *Arch Dis Child* 1980 Apr; 55 (4): 252-258
10. Record CO, Iles RA, Cohen RD, Williams R. Acid base and metabolic disturbance in fulminant hepatic failure. *Gut* 1975 Feb; 16 (2): 144-149
11. Redeker AG, Yamahiro HS. Controlled trial of exchange transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet* 1973 Jan 6; 1 (7798): 3-6
12. Rueff B, Benhamou JP. Acute hepatic necrosis and fulminant hepatic failure. *Gut* 1973 Oct; 14 (10): 805-815
13. Saunders S.J., Hickman R., Macdonald R. and Terblanche S.J. The treatment of acute liver failure. In: Popper H., Schaffner F, eds. *Prog Liver dis. Vol 4* New York: Grune & Stratton 1972: 333-344
14. Sherlock S.: *Diseases of the liver and biliary system 5th edition* Blackwell scientific publication Tokyo 1975, pp. 107-121. "Acute (Fulminant) hepatic failure"
15. Stephenson J.B.P.: Zinc phosphide poisoning. *Arch Environ Health* 1967 Jul; 15 (1): 83-88
16. Trepo C.G., Robert D., Motin J., Trepo D., Sepetjian M. and Prince A.M.: Hepatitis B antigen (HBsAg) and/or antibodies (anti-HBs and anti HBe) in fulminant hepatitis: Pathogenic and prognostic significance. *Gut* 1976 Jan; 17 (1): 10-13
17. Trewby P.N., Warren R., Contini S., Crosbie W.A., Wilkinson SP, Laws J.W. and Williams R.: Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterol* 1978 May; 74 (5) 859-865
18. Trey C and Davidson C.S.: In Popper H, Schaffner F: *Prog Liver Dis, Vol III* New York, Grune and Stratton, 1970: 282
19. Ware A.J., D'Agostino AN and Combes B.: Cerebral edema: A major complication of massive hepatic necrosis *Gastroenterol* 1971 Dec; 61 (6): 877-884
20. Wilkinson S.P., Blendis L.M. and Williams R.: Frequency and type of renal and electrolyte disorder in fulminant hepatic failure. *Bri M J* 1974 Feb; ii: 186-189
21. Wong P.Y., McCoy GC., Spielberg A., Milora R.V. and Balint J.A.: The hepatorenal syndrome *Gastroenterol* 1979 Dec; 77 (6): 1326-1334
22. Woolf I, El Sheikn N, Cullens H., Lee W.M, Eddleston A.L.W.F., Williams R. and Juckerman A.J.: Enhanced production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B. *Bri M J* 1976 Sep; ii: 669-671
23. Zieve L.: Hepatic encephalopathy: Summary of present knowledge with an elaboration on recent development. In: Popper H, Schaffner F eds. *Pro Liver Dis Vol 6* New York: Grune and Stratton 1979; 327-341