

Μετατραυματική Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια: Κλινική Προσέγγιση

Σοφία Ζυγά

Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, zygast@uop.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μετατραυματική οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να προκληθεί από αίτια που προκαλούν τραυματισμό ή ρήξη στο ουροποιητικού συστήματος από την ουρήθρα έως το νεφρό. Αποτελεί πολύ σοβαρή κλινική κατάσταση με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι είτε παροδική και αυτοπεριοριζόμενη, είτε παρατεταμένη εκδήλωση του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας με μεγάλη θνητότητα. Η πιο κοινή αιτία μετατραυματικής ΟΝΑ είναι η ανεπαρκής χορήγηση υγρών μετά αιμορραγικό shock.

Λέξεις - κλειδιά: Τραύμα, Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια, Οξεία Νεφρική Βλάβη Σύνδρομο Πολυοργανικής Ανεπάρκειας.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Σοφία Ζυγά,
Επίκουρος Καθηγήτρια,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,
Σχολή Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Σπάρτη Λακωνίας, Ελλάδα
Τηλ.:+30 2731 089 725,
E-mail:zygast@uop.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ος οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) ορίζεται η αιφνίδια αδυναμία του νεφρού να διατηρήσει το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών του οργανισμού. Παρότι από παθοφυσιολογική άποψη αυτός ο ορισμός είναι έγκυρος, επέτρεπε τον αυθαίρετο καθορισμό των σημείων αποκοπής των συνεχών μεταβλητών που υπεισέρχονται στην κλινική διάγνωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, δηλαδή του μεγέθους αύξησης της κρεατινίνης ορού ή ελάττωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Το γεγονός αυτό οδήγησε στο να υπάρχουν πάνω από 30 διαφορετικοί ορισμοί της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και ήταν απαγορευτικό για την σύγκριση των επιδημιολογικών και κλινικών μελετών για την επίπτωση, τον επιπολασμό, την πρόγνωση και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών χειρισμών αντιμετώπισης της οξείας νεφρικής νόσου (Mehta and Chertow, 2003).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ακόμα και μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού αυξάνουν σημαντικά την θνητότητα (Chertow et al., 2005). Για τον λόγο αυτό ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury), που προτείνεται αντί του παλαιότερου όρου οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Acute Kidney Failure), με βάση τα κριτήρια RIFLE περιγράφει ένα ενιαίο φάσμα απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, που εκτείνεται από μικρές κλινικά σιωπηλές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού έως τις κλινικά επείγουσες καταστάσεις που απαιτούν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Προκαλείται από:

- Ανεπαρκή νεφρική αιμάτωση (από εξωνεφρικά αίτια).
- Αρτηριακή ή φλεβική απόφραξη νεφρικών αγγείων.
- Βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος.
- Απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει στις αποφρακτικές ουροπάθειες.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση ΟΝΑ είναι η βλάβη αμφοτέρων των νεφρών ή ενός μονήρους νεφρού. Η ΟΝΑ χαρακτηρίζεται από ποικίλες μεταβολικές διαταραχές και σημαντική ελάττωση του ποσού των αποβαλλομένων ούρων, μέχρι και πλήρους ανουρίας. Σε μερικές περιπτώσεις ΟΝΑ, το ποσό των αποβαλλομένων ούρων μπορεί να είναι φυσιολογικό ή και μεγαλύτερο του κανονικού. (Levins, 2004; Kellum, 2008).

Η ΟΝΑ ανεξάρτητα από την αιτία που την προκαλεί εκδηλώνεται όταν μειωθεί ή διαταραχθεί η νεφρική αιμάτωση και/ ή η σπειραματική πίεση διήθησης. Η μετατραυματική οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να προκληθεί από αίτια που προκαλούν τραυματισμό ή ρήξη στη διαδρομή του ουροποιητικού συστήματος από την ουρήθρα έως το νεφρό. Σε κάθε περίπτωση, η κλινική έκφραση της βλάβης θα συνίσταται σε απώ-

λεια αίματος, ή στη δημιουργία αιματώματος, με συνέπεια την εκδήλωση νεφρικής ισχαιμίας (Stene, 1990; Letteri, 1987; Thadani et al., 1996; Mason et al., 1989).

Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι είτε παροδική και αυτοπεριοριζόμενη, είτε παρατενόμενη εκδήλωση του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας με μεγάλη θνητότητα. Η επίπτωση με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνεται από 0.098-8.4% (Morris et al., 1991; Regel et al., 1995) και η θνητότητα από 7-83% (Nadvi et al., 1996; Mehta et al., 2002; Υμπα et al., 2005).

Παθογένεια

Η μετατραυματική ΟΝΑ για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κύριες κατηγορίες: προνεφρική, νεφρική και μετανεφρική (Kribben et al., 1999; Racusen and Nast, 1999). Τα αίτια είναι συνήθως τα ακόλουθα:

- Προνεφρική: αιμορραγικό shock, ανεπαρκής αναπλήρωση υγρών, υψηλής πίεσης αερισμός, ενδοκοιλιακό αιμάτωμα, σήψη.
- Νεφρική: προϋπάρχουσα νεφρική νόσος, μυοσφαιρινουρία – αιμοσφαιρινουρία, νεφρικό τραύμα, απόφραξη νεφρικών αγγείων, νεφροτοξικά φάρμακα, σήψη.
- Μετανεφρική: απόφραξη ουρητήρων.

Η πιο κοινή αιτία μετατραυματικής ΟΝΑ είναι η ανεπαρκής χορήγηση υγρών μετά από αιμορραγικό shock. Ο νεφρός θα υποστεί αγγειοσυσπασση και θα μειώσει την ολική αιμάτωση (RBF) και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), ως απάντηση στη μείωση του όγκου του αίματος, που προκαλεί διέγερση του συμπαθητικού, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης και έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, ενώ η επαπαφορά του δραστικού όγκου αίματος θα αποκαταστήσει τη νεφρική αιμάτωση και ροή των ούρων.

Ενδονεφρική ανεπάρκεια προκαλείται από άμεση βλάβη των νεφρών από τραύμα, από νεφροτοξικά φάρμακα, από παρατεταμένο shock, από καθίζηση κρυστάλλων αιμοσφαιρίνης ή μυοσφαιρίνης στο νεφρό. Πολύ σπάνια, μετατραυματική ΟΝΑ προέρχεται από τραυματική απόφραξη των ουρητήρων ή της κύστης.

Γενικά, ο συνδυασμός ισχαιμίας και χημικών τοξινών, είτε εξωγενών, είτε από τα ενδογενή τοξικά συστατικά των προσβληθέντων κυττάρων καταστρέφει τα νεφρικά κύτταρα. Εφόσον δεν υπάρχει αρχικά εμφανής ανατομική βλάβη του σπειράματος, του διάμεσου χώρου ή των αγγείων του νεφρού, υπεύθυνη θεωρείται η διαταραχή της λειτουργίας των σωληναρίων και η ομάδα αυτή των νοσημάτων, που προκαλεί νεφρικής αιτιολογίας ΟΝΑ, αναφέρεται με τον όρο Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση. Συχνά στη βιβλιογραφία, ο όρος αυτός ταυτίζεται με την ΟΝΑ επειδή αποτελεί τη συχνότερη κλινική και ιστολογική της εκδήλωση. Ο μυελός του νεφρού δεχόμενος μόνο το 5-10% της RBF



είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην ισχαιμία παρά την αύξηση της αιμάτωσης της έξω μοίρας του σε καταστάσεις αιμορραγικού shock. Η επανακατανομή αυτή του αίματος προάγει την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στις μακρές αγκύλες του Henle των παραμυελικών νεφρώνων, αυτό όμως επιτυγχάνεται με κατανάλωση ενέργειας και επομένως με αύξηση της ευπάθειας σε συνθήκες υποξίας. Παρατεταμένο shock, μειώνει τον οξειδωτικό μεταβολισμό και διαταράσσει τη συμπυκνωτική λειτουργία των νεφρών. Τοξικοί κυτταρικοί μεταβολίτες συσχετίζονται με μεγάλες νεκρωτικές περιοχές, όπως συμβαίνει στο σύνδρομο κατάκωσης (crush syndrome), ενώ συχνά η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται μετά τον καθαρισμό των νεκρωτικών περιοχών. Δύο ιατρογενή αίτια ONA ενδονεφρικής αιτιολογίας είναι η χορήγηση νεφροτοξικών αντιβιοτικών (αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β) ή η χρήση σκιαγραφικών για διαγνωστικούς σκοπούς, ιδίως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ολιγουρικούς ασθενείς με αιμορραγικό shock (Better, 1992; Bone et al., 1997; Franklin and Klein, 1987; Gando et al., 1995).

Η τραυματική ραβδομύωση συμβαίνει σε σύνδρομο κατάκωσης σε χρήστες ουσιών, που περιπίπτουν σε κώμα και περιστασιακά σε αθλητές κατόπιν υπερβολικής μυϊκής άσκησης. Οι μύες αποτελούν το 40-50% του βάρους και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε δυνάμεις πίεσης-έκτασης από εξωτερική μηχανική πίεση ή από εσωτερικό οίδημα. Σε τέτοιες καταστάσεις αυξάνεται η ενδομυϊκή διάμεση πίεση και διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ σαρκειλημματικής διαφυγής και ικανότητας έκκρισης ιόντων μέσω K^+ - Na^+ -ΑΤΡάσης. Η είσοδος του διάμεσου υγρού στα μυϊκά κύτταρα ευνοείται από την ενεργοποίηση των καναλιών Ca^{++} . Η είσοδος Ca^{++} και πιθανόν Na^+ αυξάνει τις ενεργειακές ανάγκες για ιοντική έξοδο και οδηγεί σε κατανάλωση των αποθεμάτων ΑΤΡ. Σε επόμενο στάδιο ο καταβολισμός μεγαλομοριακών μορίων σε μικρότερα αυξάνει την ενδοκυττάρια ωσμωτικότητα και ευνοεί το οίδημα. Η αύξηση του ιονισμένου Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα και η έκκριση του από τα κυτταρικά οργανύλια ενεργοποιεί αυτολυτικά ένζυμα και παρεμβαίνει στη λειτουργία των μιτοχονδρίων και την παραγωγή ενέργειας. Επακόλουθο αυτών η ραβδομύωση και η μυϊκή νέκρωση. Αυτή συχνά συνοδεύεται από νευρομυϊκή βλάβη, που οδηγεί σε χαλαρή κινητική και αισθητική παράλυση. Το κύριο χαρακτηριστικό της ραβδομύωσης είναι αιμοδυναμικό shock, λόγω μειωμένου εξωκυττάρου όγκου σε συνδυασμό με καρδιαγγειακή καταστολή από οξείες μεταβολές της ηλεκτρολυτικής σύστασης του εξωκυττάρου υγρού. Η διαφυγή K^+ από τους μύς και η προκαλούμενη υπερκαλιαιμία οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, καρδιοκαταστολή, που επιτείνεται από την υπασβεστιαμία και αρρυθμιόγνεση. Συχνή επίσης επιπλοκή είναι η γαλακτική οξέωση, που επιβαρύνει περαιτέρω την καρδιαγγει-

ακή ακεραιότητα (Stene, 1990; Szweczyk et al., 1998; Tran et al., 1994).

Επίσης, αναφέρεται η οντότητα του συνδρόμου μετατραυματικού τοξικού shock σχετιζόμενου με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ύστερα από δερματικό τραύμα. Χαρακτηρίζεται από πυρετό, ερύθημα, αποφολιδωση παλαμών, πελμάτων, υπόταση, αρνητικές καλλιέργειες και προσβολή τριών ή περισσότερων οργάνων (γαστρεντερικό-έμετοι, διάρροια, μυϊκό-μυαλγία, αύξηση CPK, βλεννογόνοι- κόλπος, φάρυγγας, νεφροί-ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια, ήπαρ- αύξηση χολερυθρίνης, AST, ALT, αίμα- θρομβοπενία, ΚΝΣ- διαταραχή προσανατολισμού).

Ο βαριά πάσχων που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ παρουσιάζει πληθώρα προβλημάτων, τα οποία αντανακλούν βλάβη περισσότερων του ενός οργάνου. Οι βλάβες των οργάνων αυτών μπορεί να είναι αποτέλεσμα λοιμώξεων, τραυμάτων, διαταραχής της ομοιόστασης του οργανισμού, παραγωγή ενδογενών ή εξογενών τοξικών ουσιών και αποδίδονται στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS). Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη αντίδραση σε όργανα απομακρυσμένα από την αρχική εισβολή λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Κλινική έκφραση όλων αυτών των διεργασιών είναι το προαναφερθέν σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας. Η δυσλειτουργία των νεφρών προηγείται της υπότασης και οφείλεται σε εκλεκτική νεφρική αγγειοσύσπαση και μείωση του GFR (Knudson et al., 1988; Schor, 2002; Schrier and Wang, 2004).

Κλινική εικόνα

Σε περίπτωση αιμορραγικού shock ο ασθενής εμφανίζει χαμηλή αρτηριακή πίεση, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ψυχρά άκρα, μείωση της ποσότητας των ούρων, ξηρότητα δέρματος και βλεννογόνων, μείωση σωματικού βάρους, απώλεια της σπαργής του δέρματος.

Η εγκατεστημένη οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να είναι ανουρική (<50 ml ούρων ημερησίως), ολιγουρική (<500 ml ημερησίως) ή μη ολιγουρική.

Κατά την ολιγουρική φάση πιθανόν να παρατηρηθούν εκδηλώσεις, επιπλοκές από τα συστήματα :

- Καρδιαγγειακό (Συμφορητική καρδιαγγειακή ανεπάρκεια και υπέρταση λόγω της υπερφόρτωσης με υγρά, αρρυθμίες, περικαρδίτιδα, μυοκαρδιακό έμφραγμα, πνευμονική εμβολή).
- Κεντρικό Νευρικό (Λήθαργος, διανοητική σύγχυση, μυοκλονίες, υπεραντιδραστικότητα).
- Γαστρεντερικό (Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, εξελκώσεις, αιμορραγία).
- Αναπνευστικό (Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, πλευριτίδα)
- Λοιμώξεις.



Στο SIRS εκτός από τη νεφρική ανεπάρκεια υπάρχουν εκδηλώσεις από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το ΚΝΣ, το γαστρεντερικό και το ήπαρ, καθώς και αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές ηκτικότητας.

Η λειτουργική αποκατάσταση της οξείας σωληνιακής νέκρωσης εμφανίζεται 7-21 ημέρες μετά την εγκατάστασή της και γίνεται προοδευτικά σε αντίθεση με την οξεία της έναρξη. Στους ολιγουρικούς το ποσό των ούρων αυξάνεται σταδιακά κατά 50-100% σε σχέση με αυτό του προηγούμενου 24ώρου και μπορεί να παρατηρηθεί βαριά πολυουρία και αποβολή ηλεκτρολυτών (Schrier et al., 2004).

Θεραπεία

Για την εγκατεστημένη ΟΝΑ απαιτείται διατήρηση του ισοζυγίου υγρών, ηλεκτρολυτών και απομάκρυνση των συσσωρευόμενων προϊόντων του πρωτεϊνικού μεταβολισμού μέσω της αιμοκάθαρσης με τεχνητό νεφρό ή με περιτοναϊκή κάθαρση. Η περιτοναϊκή κάθαρση υστερεί στην κάθαρση των μικρού μοριακού βάρους ουσιών και δεν χρησιμοποιείται σε υπερκαταβολικές καταστάσεις, στις οποίες μπορεί να απαιτηθεί ακόμη και καθημερινή αιμοκάθαρση. Παρέχει καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα και δε χρειάζεται ούτε αγγειακή προσπέλαση, ούτε χορήγηση αντιπηκτικών. Η εφαρμογή συνεχούς αρτηριοφλεβικής ή φλεβοφλεβικής αιμοδιαδιήθησης πρώιμα (BUN<60 mg/dl) βελτίωσε την επιβίωση (39%) έναντι της επιβίωσης (20,3%) όσων άρχισαν θεραπεία όψιμα (BUN>60 mg/dl). Στις περιπτώσεις αιμοκάθαρσης, η διατροφή συνιστάται να περιέχει λεύκωμα υψηλής βιολογικής αξίας σε ποσότητα τουλάχιστον 1g/kg βάρους για την αποφυγή αρνητικού ισοζυγίου αζώτου και αύξησης του καταβολισμού (Teehan et al., 2003; Brivet et al., 1996; Poole and Schrier, 2005).

Πρόληψη

Η αναγνώριση προνεφρικής αζωθαιμίας και η διόρθωσή της προλαβαίνει την ισχαιμική ή τοξική βλάβη των νεφρικών κυττάρων. Η αντιμετώπιση του αιμορραγικού shock επιβάλλει την επαρκή ενυδάτωση και την εξασφάλιση της ροής των ούρων σε ποσότητα μεγαλύτερη από 0.5 ml/kg/min. Για την πρόληψη της μετατραυματικής ΟΝΑ σημαντική είναι η έγκαιρη αναγνώριση της μυσσοφαινουρίας ή αιμοσφαινουρίας (μπορεί να βοηθήσει η αλκαλοποίηση των ούρων) και η αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων. Σημειώνεται ότι η ΟΝΑ από ραβδομύωση είναι συνήθως ολιγουρική (80%), σοβαρή (στο 71% απαιτείται αιμοκάθαρση), αλλά αναστρέψιμη (100%). Αν και η μη ολιγουρική ΟΝΑ θεωρείται πιο εύκολο να αντιμετωπισθεί δεν υπάρχει ομοφωνία για τη χρησιμοποίηση μανιτόλης ή φουροσεμίδης σε αρχόμενη ΟΝΑ. Η μετατροπή της ολιγουρικής σε μη ολιγουρική ΟΝΑ δείχνει την προνεφρική αιτιολογία της (Schrier and Wang, 2004; Wang et al., 2002; Burke et al., 1983).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Better, OS. (1992). Post-traumatic acute renal failure: pathogenesis and prophylaxis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 7: 260-264.
- Bone, RC., Grozdin, CJ. and Balk, RA. (1997). Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 11: 235-243.
- Brivet, FG., Kleinknecht, DJ., Loirat, P. and Landais, PJ. (1996). Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. *French Study Group on Acute Renal Failure. Critical Care Medicine*, 24:192-198.
- Burke, TJ., Arnold, PE. and Schrier, RW. (1983). Prevention of ischemic acute renal failure with impermeant solutes. *American Journal of Physiology*, 244:F646-F649.
- Chertow, G., Burdick E., Honour M. Bonventre JV. And Bates D. (2005). Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay and Costs in Hospitalized Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16: 3365-3370.
- Fraklin, SS., and Klein, KL. (1987). Acute renal failure. Fluid – electrolyte and acid based complication. In: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Eds: Maxwell MH, Kleeman CR, Navins RG. 4th edition, McGraw-Hill Book Company.
- Gando, S., Nakanishi, Y., Kameue, T., and Nanzaki, S. (1995). Soluble thrombomodulin increases in patients with disseminated intravascular coagulation and in those with multiple organ dysfunction syndrome after trauma: role of neutrophil elastase. *Journal of Trauma*, 39: 660-664.
- Kellum, JA. (2008). Acute Kidney Injury. *Critical Care Medicine*, 36:141-5.
- Knudson, P., Charney, M. and Salcido, D. (1988). Post-traumatic toxic shock syndrome. *Journal of Trauma*, 28 : 121-123.
- Kribben, A., Edelstein, CL., and Schrier, RW. (1999). Pathophysiology of acute renal failure. *Journal of Nephrology*, 12(Suppl. 2):S142-S151.
- Letteri, JM. (1987). Post-traumatic acute renal failure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 212:211-8.
- Levins, FA. (2004). Post-traumatic acute renal failure: its pathophysiological basis and treatment. *Trauma*, 6(2): 111-120.
- Mason, JC., Joeris, B., Welsch J and Kriz, W. (1989). Vascular congestion in ischemic renal failure: the role of cell swelling. *Miner Electrolyte Metabolism*, 15:114-24.
- Mehta, RL., Pascual, MT., Soroko, S. and Chertow, GM. (2002). PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA*, 288:2547-53.
- Mehta, RL. and Chertow, GM. (2003). Acute Renal Failure Definitions and Classification: Time for Change? *Journal of the American Society of Nephrology*, 14: 2178-2187.
- Morris, JA., Mucha, P., Ross, SE., Moore, BF., Hoyt, DB., Gentilello, L., Landercasper, J., Feliciano, DV. and Shackford, S. (1991). Acute posttraumatic renal failure: a multicenter perspective. *Journal of Trauma*, 31:1584-90.
- Nadvi, SS., Mokoena, T., Gouws, E. and Haffajee, AA. (1996). Prognosis in post-traumatic acute renal failure is adversely influenced by hypotension and hyperkalemia. *European Journal of Surgery*, 162:121-4.
- Poole, B., and Schrier, R. (2005). Acute renal failure in the intensive care unit. In *Textbook of critical care*. 5th edition. F. Mitchell, E. Abraham, J. Vincent, and P. Kochanek, editors. Elsevier. Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Racusen, LC., and Nast, CC. (1999). Renal histopathology, urine cytology, and cytopathology in acute renal failure. In *Atlas of*

- diseases of the kidney. R.W. Schrier, editor. Blackwell Science. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1-9, 12.
- Regel, G., Lobenhoffer, R., Grotz, M., Pape, HC., Lahmann, and Tscherne, H. (1995). Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at German level I trauma center. *Journal of Trauma*, 38:70-7.
- Schrier, R., Wang, W., Poole, B. and Mitra, A. (2004). *Clinical and Investigative Medicine*, 114(1):5-14.
- Schor, N. (2002). Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney International*, 61:764-76.
- Schrier, R. and Wang, W. (2004). Acute renal failure and sepsis. *The New England Journal of Medicine*, 351:35-45.
- Stene, JK. (1990). Renal failure in trauma patient. *Critical Care Clinics*, 6: 111-119.
- Szewczyk, D., Ovadia, P., Abdullah, F. and Rabinovici, R. (1998). Pressure-induced rhabdomyolysis and acute renal failure. *Journal of Trauma*, 44 : 384-388.
- Teehan, GS., Liangos, O., Lau, J., Levey, AS., Pereira, BJ. and Jaber, BC. (2003). Dialysis membrane and modality in acute renal failure: understanding discordant meta-analyses. *Seminars in Dialysis*, 16:356-360.
- Thadani, R., Pascual, M. and Bonventre, JV. (1996). Acute renal failure. *The New England Journal of Medicine*, 30:1448-59.
- Tran, DD., Cuesta, MA. and Oe, PL. (1994). Acute renal failure in patients with severe civilian trauma. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (Suppl 4) : 121-125.
- Wang, W., Mitra, A., Poole, B., Falk S., Lucia, MS., Tayal, S. and Schrier, RW. (2004). Endothelial nitric oxide synthase-deficient mice exhibit increased susceptibility to endotoxin-induced acute renal failure. *American Journal of Physiology*, 287: F1044-F1048.
- Ympa, YP., Sakr, Y., Reinhart, K. and Vincent, J. (2005). Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *American Journal of Medicine*, 118:827-32.