



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Dexmedetomidina impede a nefrotoxicidade da colistina?



Gamze Talih^a, Aliye Esmoğlu^{b,*}, Adnan Bayram^b, Cevat Yazici^c, Kemal Deniz^d e Tutkun Talih^e

^a Akcakale State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Şanlıurfa, Turquia

^b Erciyes University, Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kayseri, Turquia

^c Erciyes University, Medical Faculty, Department of Biochemistry, Kayseri, Turquia

^d Erciyes University, Medical Faculty, Department of Pathology, Kayseri, Turquia

^e Akcakale State Hospital, Department of General Surgery, Şanlıurfa, Turquia

Recebido em 26 de abril de 2017; aceito em 25 de janeiro de 2018

Disponível na Internet em 7 de junho de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Alpha-2 agonista;
Colistina;
Nefrotoxicidade da colistina;
Dexmedetomidina

Resumo

Justificativa: Neste estudo, buscamos investigar o efeito da dexmedetomidina sobre a nefrotoxicidade da colistina em ratos.

Métodos: Trinta e dois ratos Wistar albinos foram alocados em quatro grupos: o grupo controle recebeu 1 mL.kg⁻¹ de solução salina intraperitoneal (ip); o grupo colistina recebeu 10 mg.kg⁻¹ de colistina ip; o grupo DEX10 recebeu 10 mcg.kg⁻¹ de dexmedetomidina ip 20 minutos antes da injeção de 10 mg.kg⁻¹ de colistina ip; o grupo DEX20 recebeu 20 mcg.kg⁻¹ de dexmedetomidina ip 20 minutos antes da administração de 10 mg.kg⁻¹ de colistina ip. Estes tratamentos foram continuados duas vezes ao dia durante sete dias. As amostras foram colhidas no oitavo dia. BUN, Cr, KIM-1, TAS e TOS foram examinados nas amostras de sangue e caspase-3 foi examinada nas amostras de tecido renal.

Resultados: Os valores de BUN, Cr e TOS foram significativamente maiores no grupo colistina do que no grupo controle. As alterações em BUN, Cr e TOS nos grupos DEX10 e DEX20 não foram significativas em comparação com o grupo controle, mas foram significativamente menores em comparação com o grupo colistina. Os valores de TAS no grupo DEX10 foram significativamente menores do que no grupo controle. A atividade apoptótica foi significativamente maior no grupo colistina em comparação com o grupo controle, mas não houve diferença significativa em termos de atividade na coloração da caspase-3 quando os grupos DEX10 e DEX20 foram comparados com o grupo controle.

* Autor para correspondência.

E-mail: ealiye@erciyes.edu.tr (A. Esmoğlu).

KEYWORDS

Alpha-2 agonist;
Colistin;
Colistin
nephrotoxicity;
Dexmedetomidine

Conclusão: O dano oxidativo e a apoptose desempenharam papéis na nefrotoxicidade da colistina e a nefrotoxicidade de colistina pode ser prevenida pelo tratamento com dexmedetomidina. © 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Does dexmedetomidine prevent colistin nephrotoxicity?**Abstract**

Background: In this study, we aimed to investigate the effect of dexmedetomidine on colistin nephrotoxicity in rats.

Methods: Thirty-two Wistar albino rats were allocated into four groups. Intraperitoneal (ip) saline at 1 mL.kg⁻¹ was administered to the control group and 10 mg.kg⁻¹ ip colistin was given to the colistin group. In the DEX10 group 10 mcg.kg⁻¹ dexmedetomidine ip was given 20 min before the injection of 10 mg.kg⁻¹ ip colistin. In the DEX20 group ip 20 mcg.kg⁻¹ dexmedetomidine was injected 20 min before the administration of 10 mg.kg⁻¹ ip colistin. These treatments were continued twice a day for seven days. Samples were taken on the eighth day. BUN, Cr, KIM-1, TAS, and TOS were examined in blood samples and caspase-3 was examined in kidney tissue samples.

Results: The values for BUN, Cr and TOS were significantly higher in the colistin group than in the control group. BUN, Cr and TOS changes in the DEX10 and DEX20 groups were not significant compared with the control group but they were significantly lower compared with the colistin group. TAS values in the DEX10 group were significantly lower than in the control group. Apoptotic activity was significantly higher in the colistin group compared with the control group, but there was no significant difference in terms of caspase-3 staining activity when DEX10 and DEX20 groups were compared with the control group.

Conclusion: Oxidative damage and apoptosis played roles in colistin nephrotoxicity, and colistin nephrotoxicity could be prevented by treatment with dexmedetomidine.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A pneumonia nosocomial é uma das infecções mais frequentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Aproximadamente um quarto das infecções manifestas em UTIs envolve a pneumonia nosocomial.¹ A pneumonia nosocomial observada em pacientes dependentes de ventilação mecânica é definida como pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e a taxa de incidência varia entre 7–70%.² A PAV causada pela bactéria multirresistente *Acinetobacter baumannii* é a primeira infecção mais comumente contraída em UTI.³ Esse microrganismo é resistente a muitos antibióticos, inclusive os carbapenêmicos. Portanto, embora a colistina tenha sido evitada nos últimos anos devido a seus efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos, seu uso tem sido novamente considerado na atualidade.⁴

Um dos efeitos colaterais importantes que restringem o uso de colistina é a sua nefrotoxicidade. O grau de nefrotoxicidade depende do período de uso e da dosagem de colistina. Na insuficiência renal causada por colistina, acredita-se que os túbulos proximais são afetados. Demonstrou-se em vários estudos experimentais que o estresse oxidativo e a atividade apoptótica poderiam ser responsáveis pelo desenvolvimento dessa nefropatia e que essa seria recuperável.^{5,6} Os efeitos positivos de vários agentes farmacológicos, como ácido

ascórbico, melatonina e vitamina E, foram demonstrados em nefropatia induzida por colistina.^{7–9} A dexmedetomidina é um α 2-agonista seletivo. Os adrenoceptores α 2 são os instigadores das funções renais. A estimulação do receptor α 2 provoca diurese e natriurese. Diminui a secreção de vasopressina e antagoniza o efeito nos túbulos renais.

A estimulação do receptor α -2 também inibe a liberação de renina, o que aumenta a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e causa dilatação arterial aferente. Paralelamente, a estimulação do receptor α -2 também aumenta a TFG e causa a secreção de peptídeo natriurético atrial.^{10,11}

O objetivo primário de nosso estudo foi investigar o efeito da dexmedetomidina sobre a nefrotoxicidade induzida por colistina em ratos. O objetivo secundário foi investigar o mecanismo da nefrotoxicidade da colistina.

Nossa hipótese foi que a dexmedetomidina mostraria um efeito protetor contra a nefrotoxicidade induzida pela colistina devido aos efeitos renoprotetores.

Métodos

Este estudo foi feito no Centro de Pesquisa Experimental e Clínica da Universidade Erciyes de Hakan Çetinkaya, com a aprovação do Comitê de Ética em Estudos Animais da instituição (n° 14/82 em 14/05/2014) e subsidiado pela

Unidade de Projetos de Pesquisa Científica da Universidade de Erciyes (TTU-14-5306). Foram usados no estudo 32 ratos Wistar albinos adultos (mais de oito semanas), entre 180 e 280 g. Os ratos foram mantidos no mesmo ambiente em gaiolas de plástico padrão, alimentados com ração normal para ratos e receberam água de torneira. A temperatura ambiente foi mantida a 22 °C, com períodos de claro/escuro (12 h/12 h) a cada dia. Os animais experimentais foram alocados em quatro grupos com oito ratos cada. Antes de iniciar o experimento, os ratos foram pesados para calcular as doses dos fármacos a serem aplicadas.

No Grupo S (grupo controle, $n = 8$), 20 minutos (min) após a injeção por via intraperitoneal (IP) de 1 mL.kg⁻¹ de NaCl a 0,9%, injetaram-se mais 1 mL.kg⁻¹ da solução salina IP.

No Grupo COL (grupo colistina, $n = 8$), 20 min após a injeção IP de 1 mL.kg⁻¹ de NaCl a 0,9% injetaram-se 10 mg.kg⁻¹ de colistina IP (Colimycin 150 mg IM/IV KoçakFarma Medicine).

No Grupo DEX10 (grupo colistina-dexmedetomidina 10 mcg.kg⁻¹, $n = 8$); 20 min após a injeção IP de 10 mcg.kg⁻¹ de dexmedetomidina (Precedex 200 mcg/2 mL, Hospira, Rocky Mount, NC, EUA), 10 mg.kg⁻¹ de colistina IP foram injetados.

No Grupo DEX20 (grupo colistina-dexmedetomidina 20 mcg.kg⁻¹, $n = 8$); 20 min após injeção IP de 20 mcg.kg⁻¹ de dexmedetomidina, 10 mg.kg⁻¹ de colistina IP foram injetados.

As injeções descritas acima foram administradas a cada rato duas vezes ao dia com um intervalo de oito horas (h) via injeção de insulina no quadrante inferior esquerdo. Para excluir a injeção intravenosa, primeiro cada injeção foi suavemente aspirada. O tratamento continuou por sete dias. No oitavo dia, os ratos foram sedados com pentobarbital IP (50 mg.kg⁻¹) antes da coleta de amostras de sangue. Amostras de sangue intracardiaco foram extraídas com o auxílio de uma seringa. Ao fazer a laparotomia, ambos os rins foram ressecados e colocados em solução de formaldeído a 10%. No fim do experimento, os ratos foram sacrificados por deslocamento cervical.

No último dia, o soro mantido em temperatura ambiente foi submetido à análise de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN: *Blood Urea Nitrogen*), creatina (Cr), molécula de lesão renal-1 (KIM-1: *Kidney Injury Molecule-1*), estado oxidativo total (TOS: *Total Oxidant Status*) e estado antioxidante total (TAS: *Total Antioxidant Status*). Os níveis de BUN e Cr foram medidos em um dispositivo *Sweeden Roche-Cobas*. Os níveis de KIM-1, TAS e TOS foram medidos com kits apropriados de acordo com as instruções do fabricante.

Amostras dos rins e de tecido, espessura de 0,5 cm, foram colhidas e fixadas em solução de formol a 10%. Os blocos de parafina foram preparados com os procedimentos de rotina para processamento de tecido. Para mostrar a imunorreatividade da Caspase-3, anticorpos anti-caspase-3 específicos para ratos foram usados (RB-1197-R7, *Thermo Scientific, Fremont, CA*). As preparações foram coradas manualmente por um patologista e a contagem de células foi feita.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi feita com o programa SPSS 21. O teste de Shapiro-Wilk para normalidade foi usado para

avaliar se os dados eram normalmente distribuídos. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, a análise de variância simples (Anova) foi usada para testar as diferenças entre os grupos. Os testes de comparações múltiplas de Tukey foram usados para identificar se havia diferença entre os grupos. Para a avaliação dos dados não distribuídos normalmente, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi usado. Onde houve diferenças significativas, os grupos foram submetidos a comparações pareadas para determinar em que grupos estavam as diferenças estatísticas; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Resultados bioquímicos

Os valores de BUN e Cr foram significativamente maiores no grupo COL em comparação com o Grupo S ($p < 0,001$). Nos grupos DEX10 e DEX20, os valores de BUN e Cr foram significativamente menores do que no Grupo COL ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os valores nos grupos DEX10 e DEX20 e o grupo controle ($p > 0,05$); também não houve diferença entre os grupos DEX10 e DEX20 ($p > 0,05$) (tabela 1).

O nível de KIM-1 foi menor no Grupo DEX10 comparado ao Grupo COL. No Grupo COL, KIM-1 foi maior do que no grupo controle; porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 1).

Uma diferença significativa nos valores de TAS foi encontrada entre o Grupo S e o Grupo DEX10. No Grupo COL, os valores de TAS foram baixos em comparação com os do grupo controle, mas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. No Grupo DEX20, TAS foi maior do que no grupo COL, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 1). Os valores de TOS nos três grupos foram significativamente menores que no Grupo COL (tabela 2).

Resultados imuno-histoquímicos

A análise de coloração da caspase-3 em secções de tecido mostrou atividade apoptótica nos rins dos ratos. A porcentagem de células que apresentaram caspase-3 em todos os grupos é mostrada na tabela 2. No Grupo COL, a atividade da caspase-3 foi significativamente maior do que no grupo controle. Nos grupos DEX10 e DEX20 não houve diferença significativa na atividade de coloração da caspase-3 em comparação com o grupo controle.

Discussão

Neste estudo experimental, a colistina afetou negativamente a função renal e aumentou os níveis séricos de BUN, Cr e KIM-1, enquanto a coadministração de dexmedetomidina preveniu esse efeito nefrotóxico.

Em estudo conduzido por Ozyilmaz et al.,¹² o efeito da N-acetil cisteína (NAC) sobre a nefrotoxicidade da colistina em ratos foi avaliado pela estimativa dos valores plasmáticos de BUN e Cr. No grupo colistina, os valores de BUN e Cr estavam significativamente aumentados em comparação com os

Tabela 1 Comparações dos níveis de BUN, Cr, KIM-1 e TAS nos diferentes grupos de tratamento

	Grupo S (n=8)	Grupo COL (n=8)	Grupo DEX10 (n=8)	Grupo DEX20 (n=8)	p
BUN (mg.dL ⁻¹)	17,4 ± 2,9	40,3 ± 3,9 ^a	20,7 ± 3,3 ^b	21,9 ± 1,7 ^b	<0,001
Cr (mg.dL ⁻¹)	0,4 ± 0,04	0,6 ± 0,08 ^a	0,3 ± 0,03 ^b	0,3 ± 0,04 ^b	<0,001
KIM-1 (ng.dL ⁻¹)	0,74 ± 0,1	1,02 ± 0,2	0,71 ± 0,2b	0,94 ± 0,2	0,018
TAS (μmol.L ⁻¹)	373,4 ± 19,7	322,3 ± 29,5	306,5 ± 63,4 ^c	336 ± 54,4	0,04

BUN, nitrogênio ureico sanguíneo; Cr, creatinina; KIM-1, molécula de lesão renal 1; TAS, estado/capacidade antioxidante total.

Valores expressos em média ± desvio-padrão (X ± DP); p < 0,05 significativo.

^a Significativamente alto em comparação com o Grupo S.

^b Significativamente baixo em comparação com o Grupo COL.

^c Significativamente baixo em comparação com o Grupo S.

Tabela 2 Comparações dos valores de TOS e taxas de coloração da caspase-3 nos diferentes grupos de tratamento

	Grupo S (n=8)	Grupo COL (n=8)	Grupo DEX10 (n=8)	Grupo DEX20 (n=8)	p
TOS (μmol/H ₂ O ₂ /eq.L ⁻¹)	3,2 (2,4-6,7) ^b	17,7 (14,4-23,0)	3,3 (2,9-6,8) ^b	3,9 (2,9-6,8) ^b	<0,001
Porcentagem de coloração da Caspase-3	10 (5-10)	10 (10-20) ^a	10 (10-20)	10 (5-10)	0,021

TOS, estado/capacidade oxidante total.

Valores expressos em mediana (mínimo-máximo).

^a Significativamente alto em comparação com o Grupo S.

^b Significativamente baixo em comparação com o grupo COL.

controles. Os autores relataram que não houve mudanças significativas nos valores de BUN e Cr no grupo de tratamento NAC/colistina.

Em muitos estudos, demonstrou-se que a nefrotoxicidade de colistina depende da dose aplicada e que o possível dano causado pela nefrotoxicidade ocorreu nos túbulos proximais. PCysC parece ser mais confiável que pCr, e uNGAL parece ser o fator mais sensível da nefrotoxicidade de colistina.¹³ Medimos os valores séricos de KIM-1 porque pensamos que poderiam ser usados como um marcador para o diagnóstico precoce na nefrotoxicidade por colistina. Porém, o KIM-1 não é um marcador usado com frequência na prática.

Yousef et al.⁹ investigaram o efeito do ácido ascórbico sobre a nefrotoxicidade da colistina em ratos. Colistina foi aplicada durante vários dias, o que resultou em uma dose cumulativa de 36.5 mg.kg⁻¹. Os valores urinários de N-acetil β-d-glucosaminidase (NAG) e os valores plasmáticos de Cr foram medidos para detectar danos nos túbulos proximais. No grupo colistina, Cr e NAG urinário estavam elevados; enquanto no grupo tratado com ácido ascórbico e colistina, esses valores permaneceram baixos. Demonstrou-se em secções coradas com hematoxilina e eosina (H & E) que houve dano tubular no grupo colistina e que a atividade apoptótica aumentou em cultura celular. A aplicação de ácido ascórbico diminuiu esse efeito. Em outro estudo, os mesmos pesquisadores obtiveram resultados positivos com melatonina para evitar a nefrotoxicidade da colistina em ratos.⁸

Em conjunto, esses estudos mostraram experimentalmente que a nefrotoxicidade da colistina pode ser diminuída com o uso de antioxidantes como o ácido ascórbico e a melatonina.

Ghlissi et al.⁷ relataram que em seus estudos do efeito da vitamina E sobre a nefrotoxicidade de colistina em ratos a

vitamina E melhorou os valores de malondialdeído (MDA), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx) e glutatona redutase (GSH). Acredita-se que a nefrotoxicidade da colistina seja causada por dano oxidativo e que o efeito protetor da vitamina E contra a nefrotoxicidade pode ser devido a seu efeito antioxidante.

O melhor método para o tratamento ou prevenção da nefrotoxicidade por colistina ainda é desconhecido porque seu mecanismo não foi totalmente compreendido, embora muitos estudos que investigaram o mecanismo da nefrotoxicidade tenham sido feitos. Ozkan et al.⁶ pesquisaram a redução do efeito do dano renal através do efeito antiapoptótico do extrato de semente de uva (GSPE: *Grape Seed Extract*) e o papel da apoptose na nefrotoxicidade da colistina. Em seu estudo,⁶ os pesquisadores investigaram os casos das caspases 1 e 3, calpaína 1, iNOS, eNOSve e TUNEL através de avaliação histopatológica, além de fazer mensurações plasmáticas de BUN e Cr. No grupo colistina, a caspase-3 foi maior do que no grupo controle e menor no grupo colistina+GSPE. Com base nesses achados, relatou-se que a atividade apoptótica dependente da caspase poderia ser responsável pelo dano causado pela colistina.

Como o objetivo primário deste estudo foi investigar o mecanismo da nefrotoxicidade da colistina e a caspase-3 foi usada como marcador para avaliar a atividade apoptótica, verificamos que a taxa de coloração da caspase-3 foi significativamente maior no grupo colistina em comparação com o grupo controle. Esse resultado mostra que a apoptose pode ser efetiva na nefrotoxicidade da colistina e que a via da caspase-3 pode estar envolvida.

A estimulação do receptor α-2 provoca diurese e natriurese, diminui a secreção de vasopressina e antagoniza o efeito dos túbulos renais. Além disso, relatou-se que a estimulação do receptor α-2 diminuiu a secreção de

vasopressina renal e aumentou a secreção do fator natriurético atrial (ANF) e a TFG.^{11,14}

Bayram et al.¹⁵ avaliaram a função renal em pacientes submetidos à nefrolitotomia percutânea, aplicaram-se infusões intraoperatórias de dexmedetomidina. Os pesquisadores relataram que dexmedetomidina diminuiu significativamente os níveis de renina. Os mesmos pesquisadores relataram que dexmedetomidina poderia prevenir aumentos plasmáticos de endotelina renal-1 em um estudo randômico e duplo-cego com pacientes pediátricos submetidos à angiografia cardíaca e que o dano renal diminuiu.¹⁶ Com base nesse estudo, considerou-se que dexmedetomidina tem um efeito protetor contra a nefrotoxicidade da colistina. Em nosso estudo, aplicamos duas doses diferentes de dexmedetomidina para encontrar a dose eficiente. Dexmedetomidina causa hipotensão e bradicardia através de seu efeito simpático. Esse efeito é mais evidente em altas doses e pode prejudicar a perfusão renal.¹⁷ Os valores mais elevados de KIM-1 no grupo DEX20, em comparação com o grupo DEX10, podem ser atribuídos a esse efeito. Novos estudos são necessários para determinar a dose ideal de dexmedetomidina que produza um efeito renoprotetor.

Vários estudos demonstraram que dexmedetomidina tem um efeito antiapoptótico.^{18,19} A caspase-3 pode ser usada para detectar apoptose em dano renal.²⁰ Em nosso estudo, avaliamos a atividade apoptótica através da imunocoloração da caspase-3. Nos grupos DEX10 e DEX20, a taxa de coloração da caspase-3 foi menor do que no grupo colistina, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Podemos dizer que dexmedetomidina tem um efeito antiapoptose na via da caspase-3, mas são necessários estudos mais abrangentes que investiguem o efeito de dexmedetomidina sobre a apoptose em várias doses e que avaliem as vias afetadas.

Como uma limitação deste estudo, o nível de uNGAL poderia ter sido reavaliado a essa dose, mas não conseguimos coletar urina suficiente dos ratos devido às deficiências técnicas.

Em nosso estudo, o efeito nefrotóxico da colistina resultou em disfunção do túbulo proximal. Acredita-se que o dano oxidativo e a apoptose podem ser mecanismos da nefrotoxicidade. Dexmedetomidina pode prevenir a nefrotoxicidade causada pela colistina em ratos, mas ainda não sabemos em que extensão esses resultados podem ser transpostos para humanos.

Conclusão

Todas as aplicações foram feitas sob o controle veterinário, de acordo com a Declaração Universal dos Direitos Internacionais dos Animais, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Erciyes (data: 14/05/2014 n° 14/82).

Este estudo foi subsidiado pela Unidade de Coordenação de Projetos de Pesquisa Científica da Universidade Erciyes ERÜ/BAP Projeto n° TTU-14-5306.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1114.
- Alp E, Güven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004;3:17.
- Mehndiratta MM, Nayak R, Ali S, et al. Ventilators in ICU: a boon or burden. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19:69-73.
- Yilmaz GR, Guven T, Guner R, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:476-85.
- Suzuki T, Yamaguchi H, Ogura J, et al. Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6319-24.
- Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3463-9.
- Ghissi Z, Hakim A, Sila A, et al. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. *Environ Toxicol Phar*. 2014;37:960-6.
- Yousef JM, Chen G, Hill PA, et al. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4044-9.
- Yousef JM, Chen G, Hill PA, et al. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:452-9.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14:13-21.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54:146-65.
- Ozyilmaz E, Ebinc FA, Derici U, et al. Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? *Intensive Care Med*. 2011;37:41-146.
- Keirstead ND, Wagoner MP, Bentley P, et al. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers. *Toxicol Sci*. 2014;137:278-91.
- Pettinger WA. Renal alpha 2-adrenergic receptors and hypertension. *Hypertension*. 1987;9:3-6.
- Bayram A, Esmaoglu A, Akin A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:539-44.
- Bayram A, Ulgey A, Baykan A, et al. The effects of dexmedetomidine on early stage renal functions in pediatric patients undergoing cardiac angiography using non-ionic contrast media: a double-blind, randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:426-32.
- Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-8, discussion 269-70.
- Billings FT, Chen SW, Kim M, et al. alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295: F741-8.
- Si YN, Bao HG, Xu L, et al. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1843-51.
- Yang B, El Nahas AM, Thomas GL, et al. Caspase-3 and apoptosis in experimental chronic renal scarring. *Kidney Int*. 2001;60:1765-76.