

Ratlarda intravenöz kontrast madde uygulamasının göz içi basıncı, göz yaşı miktarı ve oksidatif stres üzerine etkileri

The effects of intravenous contrast substance administration on intraocular pressure, tear amount and oxidative stress in rats

ÖZET

Endirekt radyografi, anjiyografi, intravenöz ürografi ve bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik prosedürlerde sıklıkla kullanılmakta olan iyotlu radyo kontrast ajanlar genellikle güvenli olmalarına rağmen ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu çalışmada intravenöz iyonik yüksek ozmolar kontrast madde uygulamasının göz içi basıncı, göz yaşı miktarı ve göz dokusu oksidan ve antioksidan parametreler üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışma grupları Grup 1 (Kontrol) ve Grup 2 (Ürografi) olmak üzere 2 gruptan oluştu ve toplamda 16 adet wistar albino ırkı dişi rat kullanıldı. Denemenin ilk günü kontrol grubuna intravenöz olarak 6 ml/kg dozda serum fizyolojik, grup 2'ye ise aynı dozda kontrast madde uygulaması yapıldı. İntravenöz uygulamalardan sonraki 1, 6, 12, 24 ve 48. saatlerde göz içi basıncı ve gözyaşı miktarları ölçüldü. Denemenin 48. saatinde ölçümler yapıldıktan sonra bütün ratlar ötanazi edildi ve göz dokuları çıkarıldı. Göz dokusunda oksidatif hasar ve antioksidan aktivite durumunu ortaya koyabilmek için malondialdehit ve redükte glutasyon düzeyleri ile katalaz ve glutasyon peroksidaz enzim aktivitelerine spektrofotometrik olarak bakıldı. Göz yaşı miktarı ölçümlerinde schimer tear test (STT-1) stripi, göz içi basıncı ölçümlerinde ise tonometre olarak rebound tonometre Tonovet® kullanıldı. Ürografi uygulamasından sonraki 1, 6, 12, 24 ve 48. saatlerde yapılan ölçümlerde kontrol ve ürografi grupları arasında göz içi basıncı ve gözyaşı miktarları açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Aynı uygulamanın göz dokusunda malondialdehit düzeyini ($P<0,005$) anlamlı şekilde arttırdığı görüldü. Göz dokusu redükte glutasyon düzeyi ile katalaz ve glutasyon peroksidaz enzim aktiviteleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. İntravenöz kontrast madde uygulamasının göz dokusunda oksidatif strese neden olduğu ve bunun da uzun sürede oküler etkisinin olabileceği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde, göz, oksidatif stres.

ABSTRACT

Although iodinated radiocontrast agents, which are frequently used in radiological procedures such as indirect radiography, angiography, intravenous urography and computed tomography, are generally safe, they can cause serious side effects. In this study, it was aimed to investigate the effect of intravenous ionic high osmolar contrast agent administration on intraocular pressure, tear amount and oxidant and antioxidant parameters of eye tissue. Study groups consisted of 2 groups, Group 1 (Control) and Group 2 (Urographin), and a total of 16 Wistar albino female rats were used. On the first day of the experiment, 6 ml/kg of physiological saline was administered intravenously to the control group, and the same dose of contrast agent was administered to group 2. Intraocular pressure and tear amounts were measured at 1, 6, 12, 24 and 48 hours after intravenous administration. After measurements were made at the 48th hour of the experiment, all rats were euthanized and their eye tissues were removed. In order to reveal the oxidative damage and antioxidant activity in the eye tissue, malondialdehyde and reduced glutathione levels, catalase and glutathione peroxidase enzyme activities were measured spectrophotometrically. Schimer tear test (STT-1) strip was used for tear amount measurements, and rebound tonometer Tonovet® was used as tonometer for intraocular pressure measurements.

How to cite this article

Cellat, M., İşler C.T. (2022). The effects of intravenous contrast substance administration on intraocular pressure, tear amount and oxidative stress in rats. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 7(2), 169-178. <https://doi.org/10.31797/vetbio.1087898>

Research Article

Mustafa Cellat^{1a}
Cafer Tayer İşler^{2b}

¹Department of Physiology,
Faculty of Veterinary
Medicine, Hatay Mustafa
Kemal University, Hatay,
Turkey

²Department of Surgery,
Faculty of Veterinary
Medicine, Hatay Mustafa
Kemal University, Hatay,
Turkey

ORCID-

^a[0000-0003-2559-096X](https://orcid.org/0000-0003-2559-096X)

^b[0000-0002-1910-8316](https://orcid.org/0000-0002-1910-8316)

Correspondence

Mustafa CELLAT

mcellat@mku.edu.tr

Article info

Submission: 15-03-2022

Accepted: 24-07-2022

Online First: 04-08-2022

Publication: 31-08-2022

e-ISSN: 2548-1150

doi prefix: 10.31797/vetbio

• <http://dergipark.org.tr/vetbio>

This work is licensed under a
Creative Commons Attribution 4.0
International License



No statistically significant difference was found between the control and urographin groups in terms of intraocular pressure and tear amounts in the measurements performed at 1,6,12,24 and 48th hours after urographin administration. It was observed that the same application significantly increased the malondialdehyde level ($P<0.005$) in the eye tissue. There was no significant difference between the groups in terms of reduced glutathione level and catalase and glutathione peroxidase enzyme activities in eye tissue. It was evaluated that intravenous contrast agent administration causes oxidative stress in the eye tissue and this may have a long-term ocular effect.

Keywords: Contrast agent, eye, oxidative stress.

GİRİŞ

Radyografik kontrast maddeler, radyografi ve bilgisayarlı tomografi gibi X-ışını tabanlı görüntüleme tekniklerinde iç organ ve yapıların görünürlüğünü artırmak için kullanılan tıbbi ajanlardır. İyot bazlı kontrast maddeler genellikle iyonik veya iyonik olmayan ve monomerik ve dimerik olarak sınıflandırılır ve genellikle damarları, dokuları, organları ve idrar yolunu görselleştirmek için kullanılır. Normal ve patolojik alanları ayırt etmede yardımcı olurlar. Radyografik kontrast maddenin yan etkileri, kaşıntı gibi hafif bir rahatsızlıktan hayati tehlike arz eden bir acil duruma kadar değişebilir (Lightfoot vd., 2009). Radyokontrast medya (RCM) radyolojik prosedürlerde sıklıkla kullanılır. Ancak RCM'nin yan etkisi bu maddenin kullanımını sınırlar (Yeşildağ vd., 2009). Kontrast maddenin en önemli yan etkileri aşırı duyarlılık reaksiyonları, tiroid fonksiyon bozukluğu, kontrast kaynaklı nefropati (Thomson ve Varma, 2010) ve hepatotoksitedir (Yeşildağ vd., 2009). Ayrıca iyotlu kontrast madde uygulamasından sonra submandibular tükürük bezlerinin ağrısız bilateral genişlemesi ile karakterize olan sialadenitis komplikasyon olarak gelişebilir (Nazzaro vd., 2013). RCM'nin neden olduğu hepatotoksitenin patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte oksidatif stresin etkili olabileceği bildirilmektedir (Yeşildağ vd., 2009). İyot, yüksek kontrast yoğunluğuna sahip kontrast maddelerde kullanılan önemli bir elementtir. Tipik radyolojik prosedürde kullanılan bir kontrast

madde dozu, vücutta serbest iyodür olarak serbest bırakılabilen yaklaşık 13500 µg serbest iyodür ve 15 ile 60 gr arasında değişen bağlı iyot içerir (Molen vd., 2004). Bu aslında önerilen günlük iyodür alımının (150µg) 90 ila birkaç yüz bin katı akut iyodür yüküdür (Trumbo vd., 2001). Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanma kapasitesine sahip olan iyotlu kontrast maddeler böbrek fonksiyonları normal olan insanlarda yaklaşık 90-120 dakika arasında vücuttan elimine edilebilirken böbrek fonksiyon bozukluğu olan insanlarda bu süre haftalara uzayabilmektedir (Aydın vd., 2020). Enjekte edilen iyodürün %98'i böbrekler tarafından elimine edilir ve tükürük, ter ve gözyaşı bezleri gibi diğer organlardan sadece %2'si atılır. Normalde, enjekte edilen kontrast madde dozu, sialadenitise neden olmak için yeterince yüksek bir iyodür konsantrasyonu sağlamaz, ancak kontrast maddenin böbreklerden atılımının bozulması, iyodür serbest kalmasına neden olur ve tükürük bezlerinin inorganik iyodür konsantrasyonuna olanak tanır (Nazzaro vd., 2013). Kontrast maddenin renal kan akışını azalttığı ve renal arter vazokonstriksiyonu yoluyla iskemik reperfüzyon hasarına neden olduğu gösterilmiştir (Zhao vd, 2016). Artan oksidatif stres ve azalan nitrik oksit üretimi kontrast madde nefrotoksitesinin patogeneziinde önemli rol oynamaktadır (Agmon vd., 1994; Myers vd., 2006). Oksidatif stres, oksidanların üretimi ile hücrelerin antioksidan savunma potansiyeli ve ayrıca hasar onarım mekanizmalarının fazla oksidanları destekleme yeteneği arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanır. Bu dengesiz durum doku hasarına neden olabilir veya tüm hücre

bileşenlerinde toksik türlerin üretilmesine neden olabilir (Jensen 2003; Sies 2018). Sağlıklı gözlerde, kontrollü oksidan üretimi, sinyal yollarının koordinasyonunda hayati önem taşır (Sies vd., 2017). Farklı kuru göz hayvan modellerinde konjonktiva ve gözyaşı filminde reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar hücrelerde artış olduğu vurgulanmaktadır (Choi vd., 2016; Pinazo Duran vd., 2014; Yarosz ve Chang, 2018).

Kuru göz hastalığı, günlük aktivitelerini ciddi şekilde engelleyebilecek hastalık semptomları ile hastaların görme ve yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olan, çok faktörlü, sıkıntılı bir durumdur (Baudouin vd., 2018). Artmış oksidatif hasarın farelerde gözyaşı bezinin fonksiyonel olarak azalmasına ve kuru göz hastalığına neden olduğu bildirilmektedir (Draper vd., 1998; Rios vd., 2005). Çok sayıda araştırma, oksidatif stresin katarakt, retrolental fibroplazi, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, otoimmün ve inflamatuvar üveit, endotelial korneal distrofi ve granüler korneal distrofi tip 2, retina ışık hasarı, prematüre retinopatisi ve kanser gibi çeşitli oküler durum ve hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir (Dogru vd., 2018; Reuter vd., 2010; Tangvarasittichai ve Tangvarasittichai, 2018; Ung vd., 2017).

Gözün optik özelliklerini korumak ve iç dokulara biyomekanik destek sağlamak için göz içi basıncı (GİB) gereklidir. Başlangıç çizgisinden sapmalar, GİB değişikliğinin büyüklüğüne, yönüne ve süresine bağlı olarak çeşitli görme sorunlarına neden olabilir. Oküler hipertansiyon retina dekolmanlarına neden olabilirken (Fine vd., 2007), oküler hipertansiyon retina ve optik sinirde glokomatöz dejenerasyona neden olabilir (Morrison vd., 2011). Aşırı oksidatif stres GİB yükselmesine katkıda bulunabilir ve bunun tersi de geçerlidir. Kontrolsüz oksidatif stres ve antioksidan savunma eksikliği, yüksek GİB'de

mitokondriyal yetmezliğin ve hücre kaybının başlıca nedenleri olabilir. Spesifik olarak, ön kamaradaki ROS, aköz hümeür çıkışını bozabilir ve ardından GİB yükselmesine neden olabilir (Fahy vd., 2016; Knox vd., 2007; Pease vd., 2000; Salinas Navarro vd., 2010). Hem oküler hipertansiyonu hem de birincil açık açılı glokomu olan hastalarda reaktif oksijen türlerinde artış ve antioksidan kapasitede azalma olduğu görülmüştür (Jabbehdari vd., 2021).

Bu çalışmada intravenöz kontrast madde uygulamasının göz içi basıncı, göz yaşı miktarı ve göz dokusu oksidan ve antioksidan parametreler üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METHOD

Hayvan materyali

Çalışmada; HMKÜ Deneysel Hayvanları Merkezi'nden temin edilen 180-250 g ağırlığında 32 adet wistar albino ırkı dişi rat kullanıldı. Deneysel uygulamalar laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanım şartlarına (12 saat aydınlık-12 saat karanlık ve 21±1 oC) uygun olarak yürütüldü. Ratlara deneysel uygulamalar süresince standart ticari yem (pelet yem) ve musluk suyu ad-libitum olarak sağlandı.

Deneysel grupları

Bu çalışmada her grupta 8 rat olmak üzere 2 grupta toplam 16 adet wistar albino ırkı dişi rat kullanıldı. Çalışma grupları Grup 1 (Kontrol grubu) ve Grup 2 (Urografin) olmak üzere toplam 2 gruptan oluştu. Çalışma başlamadan önceki 48 saatlik zaman diliminde ratlar sudan mahrum bırakıldı. Ratlarda kontrast maddenin kullanım dozu Özbek ve ark. (Özbek vd., 2015)'nin makalesi esas alınarak planlandı. Gözyaşı miktarı ölçümünde schimer tear test (STT-1) stripi kullanıldı. Strip alt göz kapağı medial kantusuna yerleştirildi, bir dakika beklendi ve süre sonunda stripteki ıslanan kısım okunarak gözyaşı miktarı belirlendi. Göz içi

basıncı ölçümü ise tonometre ile yapıldı. Tonometre olarak rebound tonometre Tonovet® (Icare Finland Oy, Vantaa, Finland) kullanıldı.

Grup 1 (Kontrol Grubu): Bu gruptaki ratlara denemenin ilk günü 6 ml/kg dozda ve tek doz olmak üzere serum fizyolojik kuyruk veninden intravenöz olarak uygulandı. İntravenöz serum fizyolojik uygulamasından sonraki 1,6,12,24 ve 48. saatlerde göz içi basıncı ve gözyaşı miktarları ölçüldü.

Grup 2 (Urografin): Bu gruptaki ratlara denemenin ilk günü 6 ml/kg dozda ve tek doz olmak üzere iyonik yüksek ozmolar kontrast madde (Urografin %76, 50 ml, meglumin/sodyum diatrizoat, Bayer, Germany) kuyruk veninden intravenöz olarak uygulandı. İntravenöz urografin uygulamasından sonraki 1,6,12,24 ve 48. saatlerde göz içi basıncı ve göz yaşı miktarları aynı şekilde ölçüldü.

Denemenin 48. saatinde göz içi basıncı ve göz yaşı miktarı ölçümleri yapıldıktan sonra ratlar anestezi (ketamin (60 mg/Kg İM) + ksilazin (10 mg/Kg İM) altında dekapitasyon yöntemi kullanılarak sakrifiye edildi ve göz dokuları çıkarıldı. Alınan göz doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkandı ve biyokimyasal analizler yapıncaya kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklandı.

Göz dokusu MDA ve GSH düzeyi ile CAT ve GSH-Px enzim aktivite analizleri

Derin dondurucudan (- 80°C) çıkarılan dokularda oksidatif hasar ve antioksidan aktivite durumunu ortaya koyabilmek için spektrofotometrik olarak malondialdehit (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri ile katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri incelendi. Lipid peroksidasyonu seviyesi, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler konsantrasyonuna göre ölçüldü ve elde edilen MDA miktarı, lipid peroksidasyonunun bir indeksi olarak kullanıldı. MDA seviyesi 532 nm'de protein gramı başına nanomol cinsinden ifade edildi (Placer vd., 1966). GSH düzeyi, Sedlak ve Lindsay

tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak ölçüldü (Sedlak ve Lindsay, 1968). GSH seviyesi 412 nm'de protein gramı başına nanomol olarak ifade edildi. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px, EC 1.11.1.9) aktivitesi, Lawrence ve Burk tarafından tanımlanan metoda göre belirlendi (Lawrance ve Burk, 1976). 340 nm'de GSH-Px enzim aktivitesi, gram protein başına uluslararası birimler olarak ifade edildi. Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6) aktivitesi, 240 nm'de hidrojen peroksit (H₂O₂) ayrışımının ölçülmesi ile belirlendi ve kg/protein olarak ifade edildi (Aebi, 1983). Protein analizleri için Lowry ve ark.'nın metodu kullanıldı (Lowry vd., 1951).

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analiz SPSS programı (22.0 software, IBM) kullanılarak yapıldı. Çalışmadan elde edilen tüm parametreler ortalama±standart sapma (SD) olarak sunuldu. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ve varyansın homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Grup içi istatistiksel değerlendirmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc Tukey testi kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme ise bağımsız t testi ile analiz edildi. p<0.05 Değeri istatistiksel önem derecesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Makroskobik bulgular

Çalışmada kullanılan hayvanların çalışma öncesinde genel sağlık ve göz hastalıkları yönünden yapılan kontrollerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmadı. İlk uygulamalar sırasında schimer stripleri yerleştirilirken deney hayvanları bu uygulamalara karşı savunma refleksleri gösterdi ve uygulamalarda zorluklar yaşandı. Daha sonra muayeneye adapte oldular ve uygulamalar kolaylıkla gerçekleştirildi. STT miktarının ürografin grubunda makroskobik olarak arttığı gözlemlendi ise de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Göz içi basıncı bulguları

Tonometre ile yapılan göz içi basıncı ölçümlerinde her iki gruptaki ratların sağ ve sol gözleri arasında önemli bir farklılık

bulunamadı. Ayrıca kontrol grubu ile ürografın grupları arasında göz içi basıncı açısından istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Göz içi basıncı ile ilgili bulgular Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Göz içi basıncı bulguları

Saatler	Sağ göz		Sol göz	
	Kontrol	Ürografın	Kontrol	Ürografın
1.saat	11.06±0.42	11.13±0.38	11.11±0.29	11.31±0.38
6.saat	11.01±0.33	11.26±0.30	11.09±0.29	11.43±0.30
12.saat	11.07±0.41	11.29±0.18	11.34±0.36	11.34±0.28
24.saat	10.90±0.21	11.16±0.25	10.94±0.35	11.14±0.30
48.saat	10.93±0.31	11.04±0.34	10.96±0.32	11.17±0.13

Göz yaşı miktarı bulguları

Schimer tear test ile yapılan gözyaşı miktarı ölçümlerinde göz içi basıncında olduğu gibi her iki grubun sağ ve sol gözleri arasında farklılık

saptanmadı. Yine kontrol ve ürografın grupları göz yaşı miktarları açısından kıyaslandıklarında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Gözyaşı miktarı ile ilgili bulgular Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2. Gözyaşı miktarı bulguları

Saatler	Sağ göz		Sol göz	
	Kontrol	Ürografın	Kontrol	Ürografın
1.saat	2.07±1.24	2.43±0.98	2.07±1.24	2.43±0.98
6.saat	2.86±0.90	2.71±0.76	2.86±0.90	2.71±0.76
12.saat	2.71±1.11	2.86±0.90	2.71±1.11	3.00±1.15
24.saat	1.57±0.79	2.57±0.98	1.57±0.79	2.57±0.98
48.saat	2.86±0.69	2.86±0.69	2.86±0.69	2.86±0.69

Göz dokusu MDA ve GSH düzeyi ile CAT ve GSH-Px enzim aktivite bulguları

Ürografın grubunun göz dokusu MDA düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında ürografın grubunda MDA düzeyinin istatistiki açıdan anlamlı derecede arttığı belirlendi (P<0,005).

Ürografın grubunda göz dokusu GSH düzeyi ile GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı fakat kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiki açıdan anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. Göz dokusu MDA ve GSH düzeyi ile CAT ve GSH-Px enzim aktivite bulguları Tablo 3'de sunuldu.

Tablo 3. Göz dokusu MDA ve GSH düzeyi ile CAT ve GSH-Px enzim aktivite bulguları

Parametre	Kontrol	Urografın
MDA (nmol/g prot)	10.93±1.07	12.59±1.07*
GSH (nmol/g prot)	2.61±0.75	2.18±0.39
GSH-Px (IU/gr prot)	25.32±2.80	23.82±2.44
CAT (k/g prot)	30.74±2.94	29.67±1.80

*; gruplar arası istatistiksel farkı gösterir (p<0.05). MDA, malondialdehit; GSH, redükte glutatyon; CAT, katalaz; GSH-Px, glutatyon peroksidaz.

TARTIŞMA

Urografi, aktif bileşen sodyum diatrizoat meglumindiatrizoat içeren iyonik bir radyo-kontrast ajandır (Kepner vd., 2012). Radyokontrast ajanlar sıklıkla endirekt radyografi, anjiyografi, intravenöz ürografi ve bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik prosedürlerde kullanılır (Başarslan vd., 2013; Sütçüoğlu vd., 2019). Klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmakta olan iyotlu radyo kontrast ajanlar genellikle güvenli olmalarına rağmen ciddi yan etkilere ve ilaç reaksiyonlarına da sebep olabilmektedir (Yi Wei vd., 2016). Bu yan etkiler kontrast maddenin uygulanmasından hemen sonra ortaya çıkabildiği gibi geç dönemde ciddi reaksiyonlar şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (Cintaş vd., 2019). Radyolojide, intravenöz kontrast uygulamasına karşı şiddetli akut reaksiyonların genel insidansı, uygulanan ajanın sınıfına bağlıdır (Kepner vd., 2012). Kontrast ajanların aşırı duyarlılık reaksiyonları, mast hücrelerinin aktivasyonu, pıhtılaşma, kinin ve kompleman mekanizmaları, enzimlerin inhibisyonu ve trombosit agregasyonu ile hem Ig E hem de Ig E aracılı olmayan anafilaksiyi içerir (Thomson ve Varma, 2010). Anjiyografide ürografi (sodyum amidotrizoat) kullanılmasının oküler myastenia gravise neden olabileceği bildirilmektedir (Modi vd., 2016). Sodyum-meglumin diatrizoatın damar içi uygulamasının iki taraflı görme bulanıklığı, tek taraflı orbital ödem ve iki taraflı yoğun konjonktival tıkanıklık gibi oküler yan etkiler gösterebilmektedir (Sharma vd., 1990). Kontrast madde uygulamalarının aşırı duyarlılık reaksiyonları ve allerji (Persson, 2005), nefrotoksisite (Sheriff vd., 2018) ve hepatotoksisite (Yeşildağ vd., 2009) gibi yan etkilere sebep olabileceği ifade edilmektedir. Radyokontrast maddelerin karaciğer ve böbrek gibi dokularda meydana getirdiği toksisitelerin temel mekanizmalarında oksidatif stresin önemli role sahip olduğu vurgulanmaktadır (Akyol vd., 2014; Yeşildağ vd., 2009).

İntravenöz kontrast madde uygulamasının böbrek dokusu MDA (Özbek vd., 2015; Sheriff vd., 2018) düzeyini anlamlı derecede arttırdığı, GSH düzeyini ise azalttığı bildirilmektedir (Sheriff vd., 2018). Başka bir araştırmada ise aynı uygulamanın karaciğer dokusu MDA düzeylerinde artışa, GSH düzeyi ve CAT enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Başarslan vd., 2012). Serbest oksijen radikallerine bağlı lipid peroksidasyonu, hücre zarı hasarının ve hücre yıkımının en önemli nedenidir. Lipid peroksidasyon derecesi, MDA seviyeleri ölçülerek belirlenebilir (Özbek vd., 2015). Bu çalışmada ürografi grubundaki ratların göz dokusu MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistikî açıdan anlamlı derecede arttığı görüldü. Aynı grubun GSH düzeyi ve CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinde kontrol grubuna göre azalmaların olduğu fakat bu azalmaların istatistikî açıdan anlamlı olmadığı belirlendi. Bu çalışmanın MDA sonuçları incelendiğinde intravenöz kontrast madde uygulamasının göz dokusunda oksidatif strese sebep olabileceği değerlendirildi.

GİB, aköz hümör üretim hızı ve gözden çıkma hızı ile belirlenir. Gözü şişirmek ve kürenin şeklini ve optik özelliklerini korumak için GİB gereklidir (Goel vd., 2010). Aköz hümörün çıkış yoluna artan direncin GİB yükselmesine neden olabileceği bildirilmektedir (Johnson, 2006). Bazı araştırmacılar GİB'nin geceleri gündüze göre daha yüksek olduğunu bildirmiş, bunun da GİB sirkadiyen ritminin varlığından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (Lozano vd., 2015; Valderrama vd., 2008). Glokom araştırmalarında bu durum için kabul edilen risk faktörü olan göz içi basıncının doğru ve tekrarlanabilir ölçümlerini gerektirir (Mermoud vd., 1994). Albino sıçanlar, glokom gibi göz rahatsızlıklarının araştırılmasında ve ayrıca kimyasalların ve ilaçların klinik olmayan toksisitesine ilişkin genel çalışmalarda yaygın olarak

kullanılmaktadır (Morita vd., 2020). Son on yılda, kontakt yöntemlerle yapılan tonometri doğru ve tekrarlanabilir olsa bile GİB değerlendirmenin en popüler yöntemi rebound tonometrisidir. Geri tepme tonometrisinin tercih edildiği önemli nokta, cihazın laboratuvar hayvanları da dahil olmak üzere yeni evcil hayvanlarda kullanım kolaylığıdır. Bunlarda, GİB rebound tonometri ile ölçüldüğünde kornea anesteziinin kullanılması zorunlu değildir (Rodrigues vd., 2021; Yakan vd., 2021). Sıçanlarda topikal anestezinin ortalama GİB üzerinde önemli değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (Kim vd., 2013). Anestezik ve preanestetik ajanların GİB ve gözyaşı üretiminde azalmaya neden olduğu da ifade edilmektedir (Ghaffari vd., 2010). İntravenöz kontrast madde uygulamasının göz içi basıncına etkisi ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu çalışmada intravenöz ürografın uygulamasından sonraki 1,6,12,24 ve 48. saatlerde rebound tonometre kullanılarak ratların sağ ve sol gözlerinde GİB değerleri ölçüldü. Yapılan GİB ölçümlerinde sağ ve sol gözler arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Kontrol ve ürografın grubu ratlarda 1,6,12,24 ve 48. saatlerde yapılan GİB ölçümlerinde gruplar arasında herhangi bir istatistiki fark belirlenemedi. Çalışmanın GİB sonuçları incelendiğinde intravenöz kontrast madde uygulamasının ratların sağ ve sol gözlerinde akut olarak GİB değerleri üzerinde değişikliğe sebep olmadığı tespit edildi.

Gözyaşının nicel ve nitel değerlendirmeleri göz muayenesi için kritik öneme sahiptir (Gilger ve Stoppini, 2011). Tedavide kullanılan ilaçların gözyaşı akışı üzerindeki etkilerini anlamak önemlidir. Anestezik ve preanestetik ajanların gözyaşı üretiminde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Ghaffari vd., 2010; Kanda vd., 2019). Birtakım ilaçlar gözyaşı üretimini azaltarak keratokonjonktivit siccaya neden olabilir (Margadant vd., 2003). Xylazin,

detomidin, butorfanol uygulanması STT değerini düşürür. Romifidin ise gözyaşı üretimini etkilemez (Leonardi vd., 2020). Oftalmik hastalık öyküsü olmayan köpeklerde intravenöz medetomidin ve medetomidin-butorfanol ile intravenöz sedasyonun Schirmer gözyaşı testi (STT) ile yapılan ölçümlerde gözyaşı miktarında azalmaya neden olduğu fakat bu azalmanın geçici olduğu bildirilmiştir (Sanchez ve Mellor, 2006). Kedilerde asepromazin veya ksilazin ile yapılan sedasyonda her iki grupta da ortalama gözyaşı üretiminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü bildirilmektedir (Ghaffari vd., 2010). Bu çalışmada schimer tear test (STT-1) stripi kullanılarak yapılan gözyaşı miktarı ölçümlerinde kontrol ve ürografın gruplarındaki ratların sağ ve sol gözleri arasında farklılık saptanmadı. 1,6,12,24 ve 48. Saatlerde yapılan gözyaşı miktarı ölçümlerinde kontrol ve ürografın grupları arasında istatistiki olarak bir fark tespit edilemedi.

SONUÇ

Bu çalışmada intravenöz iyonik yüksek ozmolar kontrast madde uygulamasının göz içi basıncı, göz yaşı miktarı ve göz dokusu oksidan ve antioksidan parametreler üzerindeki olası etkileri araştırıldı. Bu konu ile ilgili olarak daha önce kaydedilmiş bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Çalışma bulguları incelendiğinde intravenöz ürografın uygulamasının akut olarak göz dokusunda MDA düzeyinde artışa ve oksidatif strese neden olduğu görüldü. Ayrıca bu uygulamanın gözyaşı miktarı ve göz içi basıncında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı tespit edildi. Oksidatif stresin farelerde gözyaşı bezlerinin fonksiyonunu bozduğu ile ilgili literatür bilgisi bulunmaktadır. Ayrıca intravenöz olarak verilen iyotlu kontrast maddenin %98'inin böbrekler tarafından elimine edildiği ve geri kalan %2'lik kısmın ise tükürük, ter ve gözyaşı bezleri

tarafından atıldığı ile ilgili literatür bilgileri vardır. Böbrek yetmezliği olanlarda kontrast maddenin atılımında tükürük, ter ve gözyaşı bezlerinin daha fazla etkileneceği değerlendirilmektedir. Tek doz veya tekrarlanan dozlarda ürografın uygulamalarının daha uzun sürede göz içi basıncı ve gözyaşı miktarında değişimlere sebep olabileceği ve bu nedenle değişik doz ve tekrarların uygulandığı yeni araştırmaların yapılması gerektiği değerlendirildi. Ayrıca deneysel böbrek hasarı oluşturulmuş deney hayvanlarında intravenöz kontrast maddenin göz üzerine etkileri ile ilgili araştırmaların yapılması önem arz etmektedir.

AÇIKLAMALAR

Etik beyan: Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 31.12.2021 tarihli toplantısında almış olduğu 2021/07-02 numaralı izin kararı ile yapıldı.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Aebi, H. I. (1983).** Methods of enzymatic analysis. *Catalase*, 673-686.
- Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S., & Brezis, M. (1994).** Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest*, 94, 1069-75.
- Akyol, S., Ugurcu, V., Altuntas, A., Hasgul, R., Cakmak, O., & Akyol, O. (2014).** Caffeic acid phenethyl ester as a protective agent against nephrotoxicity and/or oxidative kidney damage: a detailed systematic review. *Scientific World Journal*, 2014, 561971. doi: 10.1155/2014/561971. Epub 2014 Jun 3.
- Aydın Çelik, Ö., Aydın, S., Güney, & H. Z. (2020).** *Ankara Eđt Arş Hast Derg*, 53(1), 61-67.
- Başarslan, F., Yılmaz, N., Davarci, I., Akin, M., Ozgur, M., Yılmaz, C., & Ulutas, K. T. (2013).** Effects of ebselen on radiocontrast media-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol Ind Health*, 29(8), 746-52. doi: 10.1177/0748233712442730.
- Baudouin, C., Irkeç, M., Messmer, E. M., Benitez, Del Castillo, J. M., Bonini, S., Figueiredo, F. C., Geerling, G., Labetoulle, M., Lemp, M., Rolando, M., Setten, G. V., Aragona, P., & Odissey, E. C. G. (2018).** Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the oddisey group meeting. *Acta Ophthalmol*, 96, 111-119.

- Choi, W., Lian, C., Ying, L., Kim, G. E., You, I. C., Park, S. H., & Yoon, K. C. (2016).** Expression of lipid peroxidation markers in the tear film and ocular surface of patients with non-Sjogren syndrome: potential biomarkers for dry eye disease. *Curr Eye Res*, 41, 1143-1149.
- Cintaş, D., Özdemir, D., & Aşıkoğlu, M. (2019).** Kontrast Maddeler. *Türk Farmakope Dergisi*, 4(3), 129-138.
- Dogru, M., Kojima, T., Simsek, C., & Tsubota, K. (2018).** Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59, 163-168.
- Draper, C. E., Adeghate, E., Lawrence, P. A., Pallot, D. J., Garner, A., & Singhet, J. (1998).** Agerelated changes in morphology and secretory responses of male rat lacrimal gland. *J Auton Nerv Syst*, 69, 173-183.
- Fahy, E. T., Chrysostomou, V., & Crowston, J. G. (2016).** Minireview: impaired axonal transport and glaucoma. *Curr Eye Res*, 41, 273-283.
- Fine, H. F., Biscette, O., Chang, S., & Schiff, W. M. (2007).** Ocular hypotony: a review. *Compr. Ophthalmol*, 8, 29-37.
- Ghaffari, M. S., Malmasi, A., & Bokaie, S. (2010).** Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats. *Veterinary Ophthalmology*, 13(1), 1-3.
- Gilger, B.C., & Stoppini, R. (2011).** Diseases of the eyelids, conjunctiva, and nasolacrimal system. In: *Equine Ophthalmology, 2nd edn.*, Ed: B.C. Gilger, Elsevier Saunders, St. Louis, 135-136.
- Goel, M., Picciani, R. G., Lee, R. K., & Bhattacharya, S. K. (2010).** Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*, 4, 52-9. doi: 10.2174/1874364101004010052.
- Jabbehdari, S., Chen, J. L., & Vajaranant, T. S. (2021).** Effect of dietary modification and antioxidant supplementation on intraocular pressure and open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 31(4), 1588-1605. doi: 10.1177/1120672120960337.
- Jensen, S. J. K. (2003).** Oxidative stress and free radicals. *J Mol Struct*, 666-667, 387-392.
- Johnson, M. (2006).** What controls aqueous humour outflow resistance? *Exp Eye Res*, 82, 545-557.
- Kanda, T., Kajiyama, A., Morimitsu, W., Nishino, Y., Oishi, Y., Shimizu, Y., Maeta, N., Furumoto, K., Itoh, Y., & Furukawa, T. (2019).** Effect of medetomidine on tear flow measured by Schirmer tear test I in normal pigs. *The Journal of veterinary medical science*, 81(4), 538-540. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0660>.
- Keppner, A. M., Bacasnot, J. V., & Stahlman, B. A. (2012).** Intravenous contrast alone vs intravenous and oral contrast computed tomography for the diagnosis of appendicitis in adult ED patients. *AM J Emerg Med*, 30(9), 1765-73. doi: 10.1016/j.ajem.2012.02.011.
- Kim, J., Kim, N. S., Lee, K. C., Lee, H. B., Kim, M. S., & Kim, H. S. (2013).** Effect of topical anesthesia on evaluation of corneal sensitivity and intraocular pressure in rats and dogs. *Veterinary ophthalmology*, 16(1), 43-46.

- Knox, D. L., Eagle Jr, R. C., & Green, W. R. (2007).** Optic nerve hydropic axonal degeneration and blocked retrograde axoplasmic transport: histopathologic features in human highpressure secondary glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 125, 347–353.
- Lawrence, R. A., & Burk, R. F. (1976).** Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 71, 952-958.
- Leonardi, F., Costa, G. L., Dubau, M., Sabbioni, A., Simonazzi, B., & Angelone, M. (2020).** Effects of intravenous romifidine, detomidine, detomidine combined with butorphanol, and xylazine on tear production in horses. *Equine Veterinary Education*, 32, 53-57.
- Lightfoot, C. B., Abraham, R. J., Mammen, T., Abdolell, M., Kapur, S., & Abraham, R. J. (2009).** ‘Survey of radiologists’ knowledge regarding the management of severe contrast material-induced allergic reactions. *Radiology*, 251(3), 691–696.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951).** Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193, 265-275.
- Lozano, D. C., Hartwick, A. T., & Twa, M. D. (2015).** Circadian rhythm of intraocular pressure in the adult rat. *Chronobiol Int*, 32, 513–523.
- Margadant, D. L., Kirkby, K., Andrew, S. E., & Gelatt, K. N. (2003).** Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer’s tear test in normal dogs and cats. *Vet Ophthalmol*, 6, 315–320.
- Mermoud, A., Baerveldt, G., Minckler, D. S., Lee, M. B., & Rao, N. A. (1994).** Intraocular pressure in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35(5), 2455-60.
- Modi, N., Jain, S., Tilkar, M. & Sarkar, N. C. (2016).** Ocular myasthenia gravis: Side effect of urografin. *Heart India*, 4(1), 29.
- Molen, J. V., Thomsen H. S., & Morcosetal S. K. (2004).** Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *European Radiology*, 14, 5, 902–907.
- Morita, J., Yamashita, H., Sugihara, K., Wakamatsu, M., & Sasaki, M. (2020).** Spontaneous ocular abnormalities in sprague-dawley rats. *Comp Med*, 1,70(2), 140-144.
- Morrison, J. C., Cepurna Ying Guo, W. O., & Johnson, E. C. (2011).** Pathophysiology of human glaucomatous optic nerve damage: insights from rodent models of glaucoma. *Exp Eye Res*, 93, 156–164.
- Myers, S. I., Wang, L., Liu, F., & Bartula, L. L. (2006).** Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. *J Vasc Surg*, 44, 383-91.
- Nazzaro, P., Baranello, S., Corvinelli, M., Cienzo, G. D., Salvatore, A. M. R., & Maurizio Brigante, M. (2013).** Iodide mumps following low-osmolarity contrast medium use in haemodialysis patients. *G Ital Nefrol*. 30(1), gin/30.1.7.
- Özbek, K., Ceyhan, K., Koç, F., Sögüt, E., Altunkaş, F., Karayakalı, M., Çelik, A., Kadı, H., Köseoğlu R. D., & Önalın O. (2015).** The protective effect of single dose tadalafil in contrast-induced nephropathy: An experimental study. *Anatol J Cardiol*, 15, 306-10. DOI:10.5152/akd.2014.5380.
- Pease, M. E., McKinnon, S. J., Quigley, H. A., Kerrigan Baumrind, L. A., & Zack, D. J. (2000).** Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41, 764–774.
- Persson, P. B. (2005).** Contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005, *Eur Radiol*, 15(4), 65-9.
- Pinazo Duran, M. D., Gallego Pinazo, R., Garcia Medina, J. J., Zanon Moreno, V., Nucci, C., Dolz Marco, R., Martinez Castillo, S., Galbis Estrada, C., Marco Ramirez, C., Lopez Galvez, M. I., Galarreta, D. J., & Diaz Lopis, M. (2014).** Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*, 9, 637–652.
- Placer, Z. A., Cushman, L. L., & Johnson, B. C. (1966).** Estimation of product of lipid peroxidation (malonyldialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*, 16(2), 359–364.
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010).** Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*, 49, 16031616.
- Rios, J. D., Horikawa, Y., Chen, L. L., Kublin, C. L., Hodges, R. R., Dartt, D. A., & Zoukhri, D. (2005).** Agedependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res*, 80, 477–491.
- Rodrigues, B. D., Montiani Ferreira, F., Bortolini, M., Somma, A. T., Komáromy, A. M., & Dornbusch, P. T. (2021).** Intraocular pressure measurements using the TONOVET rebound tonometer: Influence of the probe-cornea distance. *Vet Ophthalmol*, 24, S1, 175-185. <https://doi.org/10.1111/vop.12832>.
- Salinas Navarro, M., Alarcon Martinez, L., Valiente Soriano, F. J., Jiménez López, M., Mayor Torroglosa, S., Avilés Trigueros, M., Villegas Pérez, M. P., & Vidal Sanz, M. (2010).** Ocular hypertension impairs optic nerve axonal transport leading to progressive retinal ganglion cell degeneration. *Exp Eye Res*, 90, 168–183. doi: 10.1016/j.exer.2009.10.003. Epub 2009 Oct 14.
- Sanchez, R. F., Mellor, D., & Mould, J. (2006).** Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9(1), 33-37.
- Sedlak, J., & Lindsay, R. H. (1968).** Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman’s reagent. *Anal Biochem*, 25, 192-205.
- Sharma, S., Kaul, U., & Rajani M. (1990).** The spectrum of isolated ocular reactions following intravascular contrast administration. *Indian Heart J*, 42(6), 455-6.

- Sheriff, M. H., Abas A. M., & Zaitoun, L. A. (2018).** Protective effect of ginger extract against contrast media-induced nephrotoxicity in rats. *Biochemistry letters*, 13 (17), 202-222.
- Sies, H. (2018).** On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*, 7, 122-126.
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017).** Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*, 86, 715-748.
- Sutcuoglu, O., Derici, M. K., Pasaoglu, O. T., Dumludağ, B., Helvacı, O., Ögüt, B., Gönül, I. I., & Derici, U. (2019).** Is it possible to prevent contrast-induced nephropathy with dexpanthenol? *Int Urol Nephrol*, 51, 1387-1394. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02194-2>.
- Tangvarasittichai, O., & Tangvarasittichai, S. (2018).** Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy. *Curr Pharm Des*, 24, 4726-4741.
- Thomson, K. R., & Varma, D. K. (2010).** Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber*, 33(1), 19-22.
- Trumbo, P., Yates, A. A., Schlicker, S., & Poos, M. (2001).** Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, 101, 3, 294-301.
- Ung, L., Pattamatta, U., Carnt, N., Wilkinson Berka, J. L., Liew, G., & White, A. J. R. (2017).** Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clin Sci*, 131, 2865-2883.
- Valderram, C. M., Li, R., & Liu, J. H. (2008).** Direct effect of light on 24h variation of aqueous humor protein concentration in sprague dawley rats. *Exp Eye Res*, 87, 487-491.
- Wu, Y. W., Leow, K. S., Zhu, Y., & Tan, C. H. (2016).** Prevention and management of adverse reactions induced by iodinated contrast media. *Annals Academy of Medicine*, 45(4), 157-164.
- Yakan, S., İşler, C. T., & Denk, H. (2021).** Determination of Intraocular Pressure in Clinically Healthy Turkish Eastern Anatolian Red Cattle of Different Age Groups Using Rebound Tonometry. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 76 (4), 8-13.
- Yarosz, E. L., & Chang, C. H. (2018).** The role of reactive oxygen species in regulating T cell-mediated immunity and disease. *Immune Netw*, 18, e14.
- Yesildağ, A., Ozden, A., Yilmaz, H. R., Uz, E., Ağackiran, Y., Mihrican, Yesildağ, M., Yilmaz, N., Sirmali, R., Vural, H., & Naziroğlu, M. (2009).** Erdosteine modulates radiocontrast-induced hepatotoxicity in rat. *Cell Biochemistry and Function*, 27, 142-147.
- Zhao, Q., Yin, J., Lu, Z., Kong, Y., Zhang, G., Zhao, B., & Wang, F. (2016).** Sulodexide protects contrast-induced nephropathy in sprague dawley rats. *Cell Physiol Biochem*, 40, 621-632.