



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSİKİYATRİK RAHATSIZLIK NEDENİYLE
SSGİ (SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM İNHİBİTÖRÜ)
GRUBU**

**İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
GÖZÜN ARKA SEGMENT PARAMETRELERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir Erdoğan ER

EYLÜL- 2017

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSİKİYATRİK RAHATSIZLIK NEDENİYLE
SSGİ (SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM İNHİBİTÖRÜ)
GRUBU
İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
GÖZÜN ARKA SEGMENT PARAMETRELERİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir Erdoğan ER

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç.Dr. Necip KARA

Eylül-2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Psikiyatrik Rahatsızlık Nedeniyle SSGİ (Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü) Grubu İlaç Kullanan
Hastalarda Gözün Arka Segment Parametrelerinin İncelenmesi

DR. KADİR ERDOĞAN ER

TARİH: 25.09.2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)

Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Necip KARA

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Necdet A. BEKİR (.....)
2. Doç. Dr. Oğuzhan SAYGILI (.....)
3. Yrd. Doç. Dr. Ahmet ELBEYLİ (.....)

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emeği geçen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Necip KARA'ya,

Eğitimime olan katkıları ve her konuda desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Necdet A. BEKİR olmak üzere, Doç. Dr. Oğuzhan SAYGILI, Yrd. Doç. Dr. Alper METE, Yrd. Doç. Dr. Sabit KİMYON'a, Gaziantep Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği ekibine, bu süre içinde desteğini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, eşime, kızıma ve aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Kadir Erdoğan ER

Gaziantep, Eylül 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	viii
RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.1.1. İnternal limitan membran (İLM).....	4
2.1.2. Sinir lifi tabakası.....	4
2.1.3. Ganglion hücre tabakası	5
2.1.4. İç pleksiform tabaka.....	5
2.1.5. İç nükleer tabaka	5
2.1.6. Dış pleksiform tabaka	6
2.1.7. Dış nükleer tabaka.....	6
2.1.8. Dış limitan membran.....	6
2.1.10. Retina pigment epiteli	7
2.1.12. Nöroglia	8
2.2. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ	8
2.2.1. Maküla.....	9
2.2.1.1.Fovea	9
2.2.1.3.Umbo.....	10
2.2.1.4.Parafovea	10
2.2.1.5.Perifovea	10
2.2.4. Ora Serrata	11
2.3. KOROID ANATOMİSİ.....	12
2.3.1. Koroid	12
2.3.1.1. Anatomi	12
2.3.1.2. Histoloji	15
2.3.1.2.1. Suprakoroidal Tabaka	15

2.3.1.2.2. Haller ve Sattler Tabakası	16
2.3.1.2.3. Koriyokapillaris	16
2.3.1.2.4. Bruch Membranı (Bazal Lamina).....	17
2.3.1.3. Fonksiyonları	17
2.3.1.5. Koroid Kalınlığı Değişiklikleri	18
2.4. RETİNA, RSLT VE KOROİD GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	19
2.4.1. Optik Kohorens Tomografi (OKT).....	19
2.4.1.1. OKT'nin Çalışma Prensipleri	20
2.4.1.2. Enhanced Depth Imaging (EDI) OKT ile Koroid Kalınlığı Ölçümü	22
2.4.1.3. OKT ile RSLT Analizi.....	22
2.5. DEPRESYON	24
2.5.1. Tanımı.....	24
2.5.2. Depresyon ve Serotonin	26
2.6. SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM İNHİBİTÖRLERİ	27
2.6.1. SSGİ'lerin Endikasyonları	28
2.6.2. SSGİ'lerin Yan Etkileri	29
2.6.3. SSGİ'lerin Farmakolojisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) ölçümü	33
3.1.2. OKT ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümü	34
3.1.3. EDI OKT ile koroid kalınlığı ölçümü	34
3.1.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. DEMOGRAFİK SONUÇLAR.....	36
4.1.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı	36
4.1.2. İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grupların İlaç Grubu Dağılımı , Dozu, Kullanım Süresi	36
4.1.3. Alt Grupların Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı	37
4.2. GENEL OKÜLER MUAYENE SONUÇLARI.....	38
4.2.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Sonuçları.....	38
4.2.2. İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grup Sonuçları	39
4.2.3. Alt Grupların Sonuçları.....	39

4.3. ARKA SEGMENT PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	40
4.3.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBU	40
4.3.1.1. RSLT Kalınlık Değerleri.....	40
4.3.1.2. Santral Fovea Kalınlık ve Koroid Kalınlık Değerleri	41
4.3.2. İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grup Sonuçları	42
4.3.3. Alt grupların Ölçüm Sonuçları	42
4.3.3.1. Grupların RSLT Kalınlık Değerleri	42
4.3.3.2. Grupların Santral Foveal Kalınlık(SFK) ve Koroid Kalınlık Değerleri	43
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
7.KAYNAKLAR	53

ÖZET

Psikiyatrik Rahatsızlık Nedeniyle SSGİ(Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü) Grubu İlaç Kullanan Hastalarda Gözün Arka Segment Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Dr. Kadir Erdoğan ER

Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Necip KARA

Eylül - 2017

Amaç:Depresyon nedeniyle SSGİ grubu antidepresan ilaç kullanan hastalarda gözün arka segment parametrelerini değerlendirmek.

Yöntem:Şubat 2017 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine kontrol amaçlı gelen hastalarından oluşan prospektif, klinik, interdisipliner tek merkezli bir çalışmadır. Aynı tarihlerde hastaneye kontrol amaçlı başvuran, sistemik ve oküler hastalığı bulunmayan gönüllüler kontrol grubu olarak seçilmiştir. İlacı 1 yıldan az kullananlar; grup1, 1 yıl ve daha fazla kullananlar; grup 2 ve kontrol grubu; grup 3 olarak alt gruplara ayrıldı. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile retina sinir lifi tabakası (RSLT), santral fovea kalınlığı (SFK) ve koroid kalınlığı ölçümleri yapılmıştır.

Bulgular:Çalışma grubunda (40 kadın, 12 erkek) 52 hasta, kontrol grubunda (40 kadın, 12 erkek) 52 hasta olmak üzere 104 hastanın 104 gözü değerlendirildi. Hem çalışma ve kontrol grubunda hem alt gruplarda gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda yaş, cinsiyet, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK),göz içi basıncı (GİB), sferik ekivalan (SE), cup/disk (C/D) oranları, ön arka aksiyel uzunlukları(AXL), SFK, RSLT ve koroid kalınlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç:SSGİ kullanan ve kullanmayan olgular arasında gözün arka segment parametrelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Depresyon, Antidepresan, Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü, Retina Sinir lifi Tabakası, Retina, Koroid

ABSTRACT

Examination of posterior segment parameters in patients using SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) group of drugs due to psychiatric disorders

Dr. Kadir Erdoğan Er, Resident Thesis, Department of Ophthalmology

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Necip KARA

September-2017

Purpose: To evaluate the posterior segment parameters of patients with SSRI group antidepressant medication due to depression.

Methods: This thesis is a prospective, clinical, interdisciplinary, and single center study consisting of depressed patients over 18 years of age who came to the Ophthalmology Clinic of Gaziantep University, Faculty of Medicine between February 2017 and August 2017 for control purposes. In the same period of time, volunteers who were referred to the hospital for control and who did not have any systemic diseases were selected as the control group. Those who use the drug less than 1 year later; group 1, 1 year and more users; group 2 and control group; group 3 was subdivided into subgroups. All patients underwent detailed ophthalmologic examination and measurement of retinal nerve fiber layer (RNFL), central foveal thickness (CFT), and choroidal thickness (CT) using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Results: As a combination of study and control groups of the patients, 104 eyes which belong to 104 patients in total are analyzed in this thesis. The study and the groups are both composed of 52 patients who are 40 females and 12 males. The mean age, sex, corrected best visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), spherical equivalent (SE), cup / disc (C / D) ratios in the study and control groups in both subgroups, There were no significant differences in axial lengths (AXL), CFT, RNFL, and CT ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no significant difference in posterior segment parameters in both groups.

Key Words: Depression, Antidepressant, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Retinal Nerve Fiber Layer, Retina, Choroid

KISALTMALAR

DEİGK:Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

SSGİ: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri

GİB: Göz İçi Basıncı

SE: Sferik Ekivalan

C/D: Cup/Disk Oranı

AXL: Aksiyel uzunluk

OKT: Optik Koherens Tomografi

SFK:Santral Foveal Kalınlık

RSLT:Retina Sinir Lifi Tabakası

RPE: Retina Pigment Epiteli

İLM: İnternan Limitan Membran

EDİ-OKT: Enhanced Deep İmagining- Optik Koherens Tomografi

VKH: Vogh-Kayanagi-Harada

TD-OKT: Time Domain Optik-Koherens Tomografi

SD-OKT: Spektral Domain-Optik Koherens Tomografi

SLD: Superluminesent Diod Laser

MAO: Monoamin Oksidaz

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörü

SNGİ: Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörü

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

GK: Görme Keskinliği

FDA: Food and Drug Administration

SPSS:Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı(*Statistical Program for Social Sciences*)

AACG: Akut Açık Kapanması Glokomu

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1 SSGİ'ler ve günlük dozları	28
Tablo 2 Çalışma Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı.....	36
Tablo 3 Çalışma grubu olgularının ilaç kullanım grubu dağılımı , dozu, kullanım süresi.....	37
Tablo 4 Alt Grupların Yaş Ortalaması, Kullandıkları İlaç ve Kullanım Sürelerinin Gösterimi.....	38
Tablo 5 Çalışma ve Kontrol Grubunun DEİGK, SE, GİB, C/D oranları ve AXL değerleri.....	39
Tablo 6 İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grupların Genel Oküler Muayene Sonuçları.....	39
Tablo 7 Alt Grupların Genel Oküler Muayene Sonuçları.....	40
Tablo 8 Çalışma ve Kontrol Grubu RSLT Kalınlık Değerleri.....	40
Tablo 9 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri.....	41
Tablo 10 İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grupların Ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 11 Alt grupların RSLT Kalınlık Değerleri.....	43
Tablo 12 Alt Grupların SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri.....	44
Grafik 1 Çalışma ve Kontrol Grubunun RSLT Kalınlık Değerleri.....	41
Grafik 2 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri.....	42
Grafik 3: Alt Grupların RSLT Kalınlık Değerleri.....	43
Grafik 4: Alt Grupların SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri.....	44

RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Retinanın histolojik yapısı	4
Şekil 2 Retina Sinir Liflerinin Optik Sinire Girişleri [21]	5
Şekil 3 Foveanın yapısı[33].....	9
Şekil 4 Foveolanın Histolojik Kesiti [34].....	10
Şekil 5 Sol gözün arka kutup topografik anatomisi. (A) 1. Foveola 2. Fovea 3. Parafovea 4. Perifovea (B) Fovea'nın transvers kesitinin fundus fotoğrafı ile uyumlu retina alanının histolojik görünümü [36].	11
Şekil 6 Retina ve koroidi besleyen kan damarları[48].....	13
Şekil 7 Optik Sinir Başı Kan Dolaşımı[48]	14
Şekil 8 Koroid Tabakalarının Histolojisi[48]	15
Şekil 9 Retina Pigment Epiteli Ve Bruch Membranı[21]	17
Şekil 10 OKT çalışma prensibi [91].....	21
Şekil 11 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Birisine Ait Olan RSLT Analizi	23
Şekil 12 Serotonerjik Nöroiletim [6] (A: Veziküllerde depolanmış serotoninin, presinaptik hücreden sinaptik aralığa salınımı ve postsinaptik hücredeki reseptörleri etkileyerek nöral iletimin sürdürülmesi. B: Kullanılmayan serotoninin serotonin geri alım pompasıyla sinaptik aralıktan presinaptik hücreye alınıp veziküllerde depolanması veya MAO ile yıkılması).....	27
Şekil 13 Heidelberg OKT Cihazı ve Ölçüm Alınması	33
Şekil 14 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Birine Ait SFK Ölçümü.....	33
Şekil 15 EDI-OKT Görüntüsü Üzerinden Subfoveal, Foveanın 1 mm Nazal ve Temporalinden Koroid Kalınlığı Ölçümü	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon kelime anlamı olarak; kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması, çökkünlük gibi anlamlarda kullanılmaktadır[1]. Aynı zamanda kognitif, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği bir duygu durum hastalığıdır. Psikiyatrik hastalıklar içinde en sık görülenlerden biridir ve sıklığı giderek artmaktadır. Majör depresif bozukluk için yaşam boyu yaygınlığı erkeklerde %5-12, kadınlarda %10-25 olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir[2]. Tedavisinde çeşitli bilişsel ve destekleyici psikoterapilerin yanında medikal tedavi en önemli basamağı oluşturmaktadır. Günümüzde majör depresif bozukluk etiyolojisinde beyindeki nörotransmitter sistemleri arasındaki dengenin bozulmasının rol aldığı bilinmektedir[3]. Bu konuda serotoninin depresyondaki rolü geniş olarak çalışılmış ve SSGİ'ler depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar haline gelmiştir[4].

SSGİ'ler serotoninin salgılandığı hücreye geri alımını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe eden ajanlardır ve böylece serotonerjik nörotransmisyon etkisini artırır[5]. Serotoninin geri alımının inhibisyonu ve bunun sonucu olarak sinaptik aralıkta serotonin varlığında meydana gelen artış, depresif semptomlarda rahatlama ve bu ilaç sınıfının bazı yan etkilerinden sorumludur.

Çoğu klinisyen depresyon ve anksiyete bozukluklarının medikal olarak ilk basamak tedavisinde SSGİ'leri tercih etmektedirler. SSGİ'lerin yan etkilerinin sıklığı, çeşitliliği ve ciddiyeti diğer antidepresan ilaçlara kıyasla daha azdır. Özellikle antikolinerjik, kardiyak ve sedatif yan etkilere rastlanmaz. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır, doz arttıkça yan etki insidansı da artar[6-8]. Ancak kullanım sıklığının giderek artması bu az görülen yan etkilerin sıklığında artmasına neden olmaktadır.

SSGİ'lerin başlıca; baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal sistem bozuklukları, merkezi sinir sistemi bozuklukları, endokrin ve alerjik bozukluklar, santral serotonin sendromu, yoksunluk sendromu gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir[6-11]. Ancak son zamanlarda göz anatomisi ve fizyolojisine etkisi üzerine durulmuş, glokom, göz kuruluğu, optik nöropati, makulopati, koroidopati gibi yan etkiler yapabileceği gösterilmiştir[12-15]. Bu çalışmalar olgu sunumları ve az sayıda hasta grubundan oluştuğu için kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimize rutin göz muayenesi için başvuran, SSGİ kullanan, depresyon şikayeti dışında sistemik ek hastalığı olmayan hastalarda gözün arka segment parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

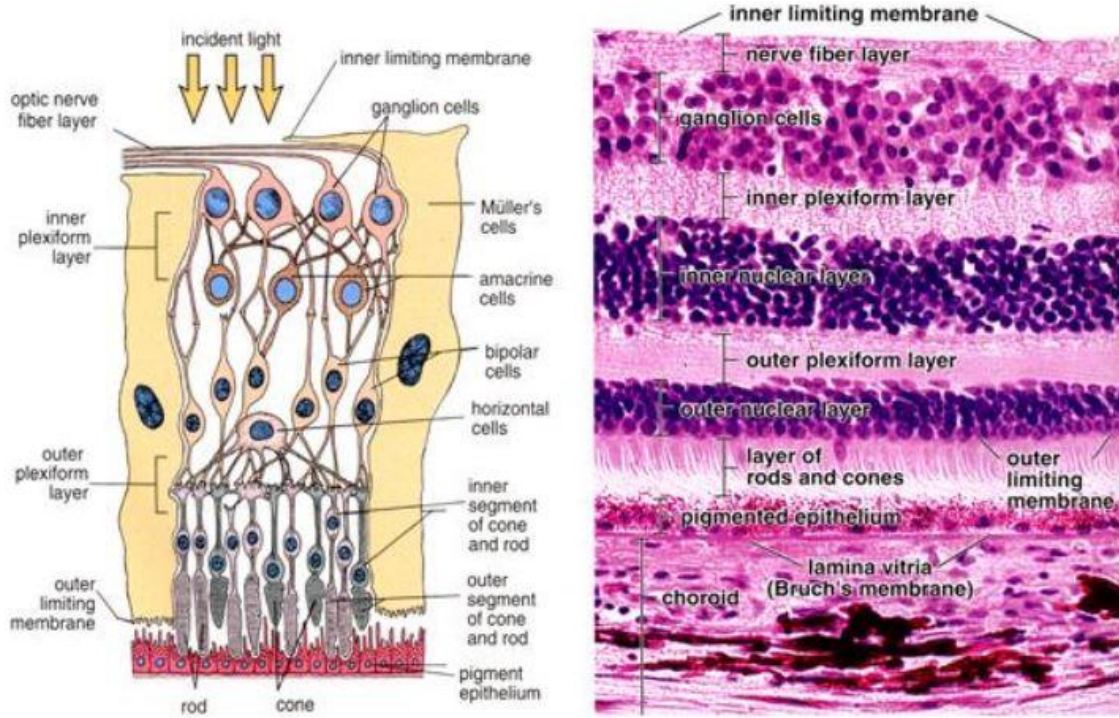
2.1. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Retina optik vezikülün dış ve iç tabakalarından farklılaşan, nöral ektoderm kaynaklı bir yapıdır [16, 17].Optik sinirden ora serrataya kadar uzanım gösteren birçok hücre tabakasından oluşan şeffaf bir dokudur. Bruch membranı ve vitreus korteksi arasında yer alır. Duyusal retina ve pigment epiteli olmak üzere iki katmandan oluşur. Duyusal retina ile pigment epiteli optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir, diğer bölgelerde bu yapışıklık zayıftır. Göze gelen ışığı algılayıp optik sinir yoluyla beyne iletir. Duyusal retina ora serratadan sonra siliyercismin pigmentsiz hücre tabakası, retina pigment epiteli (RPE) ise siliyer cismin pigmentli hücre tabakası olarak devam eder.

Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Optik disk kenarında ortalama 0.56 mm, ora serratada 0,1 mm kalınlığındadır. Retinanın en ince olduğu yer foveanın merkezidir.

Retina histolojik olarak içten (vitreustan) dışa (koroid tarafına) doğru on ayrı katmandan oluşmaktadır.

- 1-İnternal limitan membran (İLM)
- 2-Sinir lifi tabakası
- 3-Ganglion hücre tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka (bipolar, amakrin ve horizontal hücre nükleusları)
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka (fotoreseptörlerin çekirdekleri)
- 8-Dış limitan membran
- 9-Fotoreseptörler (rodve kon iç ve dış segmentleri)
- 10-Retina pigment epiteli



Şekil 1 Retinanın histolojik yapısı

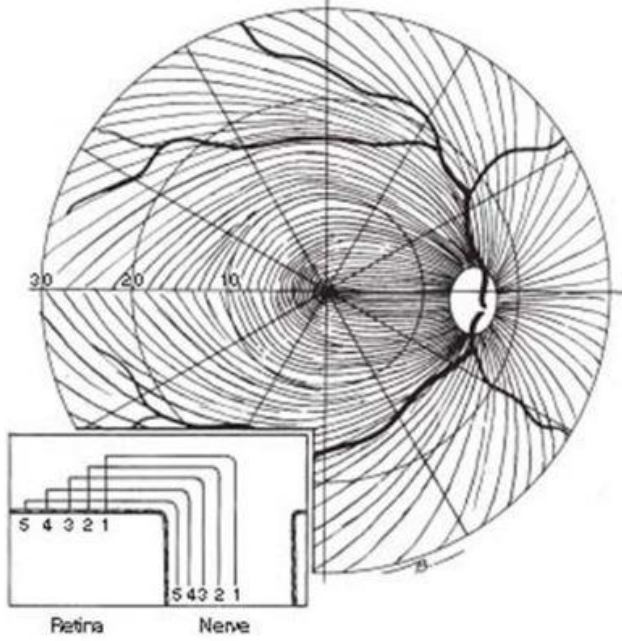
2.1.1. İnternal limitan membran (İLM)

Duyusal retinanın vitreus korteksi ile komşu olan kısmıdır. Lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere üç kısımdan oluşur [18]. İLM en kalın arka kutupta en ince ise foveada bulunmaktadır [19]. İLM ile müller hücrelerinin stoplazması arasında foveada, vitre bazında ve ekvatorda sıkı bağlantı bölgeleri vardır [20]. Bu sıkı bağlantılara bağlı oluşan tanjansiyel kuvvetler maküler yüzey hastalıklarının gelişiminde rol oynayabilmektedir. İLM yaşla birlikte kalınlaşmaktadır. Buna vitreus traksiyonunun uyarıcı etkide bulunduğu düşünülmektedir.

2.1.2. Sinir lifi tabakası

Ganglion hücre aksonlarından oluşan bir tabakadır. Kalınlığı optik diskten perifer gittikçe azalmaktadır. Ganglion hücre tabakasının aksonları optik sinirin lamina kribrozasinan geçene kadar miyelinsizdirler. Bu yüzden intraretinal kısmın akson çapları optik sinir içindekilere göre daha küçüktür. Fovea santralisten çıkan lifler doğrudan mediale

uzanarak optik sinire katılır; temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılır. Santral retinal arter ve ven ana dalları bu tabakada yer alır.



Şekil 2 Retina Sinir Liflerinin Optik Sinire Girişleri [21]

2.1.3. Ganglion hücre tabakası

Ganglion hücrelerinin hücre gövdelerinden oluşan bir tabakadır. Maküler bölgede bir reseptör hücrelerine bir ganglion hücresi düşmekte iken tüm retinada 130 reseptöre 1 ganglion hücresi düşmektedir. Tüm retinal yüzeyde bu tabakada yaklaşık 1.5 milyon hücre olduğu tahmin edilmektedir. Gangliyon hücreleri; dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapan multipolar hücrelerdir. Bu tabaka foveolada bulunmaz.

2.1.4. İç pleksiform tabaka

Gangliyon hücrelerinin dendritleri ile amakrin ve bipolar hücrelerinin aksonlarının sinapslarından oluşur. Bu tabaka foveolada bulunmaz.

2.1.5. İç nükleer tabaka

Bipolar hücrelerin gövde ve nükleusları, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını bulundurur. Bipolar hücreler fotoreseptör hücreleri olan rod ve koni hücrelerinden gelen uyarıları ganglion hücrelerine iletir. Horizontal (yatay) hücreler fotoreseptör-bipolar sinaptik bağlantılarında ışık stimulusunun iletiminde rol oynar. Amakrin hücreler dendritleriyle çok sayıda hücre ile bağlantı kurup aldıkları impulsları gangliyon hücrelerine aktarırlar. Müller hücreleri dış limitan membrandan İLM' ye uzanarak retinanın destek ve beslenmesinde rol oynarlar [22].

2.1.6. Dış pleksiform tabaka

Bu tabakada fotoreseptör hücreleri olan rod ve konların apikal uçları bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleriyle sinaps yaparlar. Rod sonlanmalarına sferül, kon sonlanmalarına pedikül denir. Rodların ve konların aksonları foveadan ayrılırken daha uzun ve oblik olurlar. Bu yüzden maküla bölgesinde daha kalındır ve daha fazla lif içerir. Maküladaki dış pleksiform tabakaya 'Henle tabakası' adı verilir. Henle tabakası eksuda ve maküla ödemi , kanama, maküla deliği, foveoskizis gibi patolojilerde retina içi kistleşme ya da ayrışma oluşumu için en uygun tabakadır.

2.1.7. Dış nükleer tabaka

Bu tabaka fotoreseptörlerin hücre nükleuslarından oluşur.

2.1.8. Dış limitan membran

Birbirine komşu fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin arasından geçer. Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir zar değildir. Fotoreseptör tabakayı dış nükleer tabakadan ayırır [23].

2.1.9. Fotoreseptör tabaka

Rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör vardır. Fotoreseptörlerin dış ve iç segmentlerinin bulunduğu tabakadır. Rod ve konlar ışığı nöronal sinyallere dönüştürürler [23-25]. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon koni ve 130 milyon rod (basil) bulunmaktadır [26]. Dış segment fotosensitivitenin iç segment metabolik faaliyetlerin merkezidir.

Rodlar ince ve uzun hücrelerdir. Tek bir fotona bile cevap veren, yüksek hassasiyete sahip nokturnal reseptörlerdir. Rod hücreleri alacakaranlıkta renkleri, grinin tonları olarak görmemizi sağlar. Renklere karşı duyarlı değildirler. Gün ışığında görmeye katkı sağlamazlar.

Koni hücreleride ince ve uzundurlar. Yapıları hemen hemen rodrlara benzer fakat dış kısımları koni şeklindedir. Rodlara göre ışığa 100 kat daha az hassasiyetleri bulunmaktadır. Bu yüzden yüksek ışık yoğunluğuna kolay adapte olup parlak ışıktaki görmeden (fotopik görme) sorumludurlar. Koni hücreleri foveada yoğunlaşmıştır. Gündüz ışığında ve renkli görmeyi sağlayan diurnal reseptörlerdir [22]. Foveolada sadece koniler vardır. Konilerin sayısında merkezden periferiye doğru hızlı bir azalma gözlenir. Dış pleksiform katta basiller sferül, konillerde pedikül denen özel sinaptik bir genişleme ile sonlanır.

2.1.10. Retina pigment epiteli

RPE Bruch zarı ile retina arasında bulunan, nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli küboidal hücre tabakasıdır. RPE optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. Her bir RPE hücresinin apikal kısmındaki çıkıntılar fotoreseptör hücrelerinin dış kısımlarını sarar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizler. Retina genelinde ortalama olarak 45 fotoreseptöre 1 RPE hücresi düşmektedir [27]. Melanoprotein ve lipofuscin yapısındaki pigment granüllerini oluşturmaktadır[28]. Makülada hücreler çevre alanlardaki hücrelere göre daha uzun ve yoğunurlar. Komşu hücrelerin dış yüzeyleri yakın temastadır ve apikal kısma yakın olan sıkı bağlantı yapıları zonula okludens ve zonula adherensler ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bu sıkı bağlantı bölgeleri dış retina kan-oküler bariyeri oluşturur. Travma, enflamasyon ve diğer uyaranlara maruz kalan RPE cevap olarak hızlı çoğalabilir, yer değiştirebilir, atrofiye ve metaplazik değişime uğrayabilir. RPE'nin görevleri arasında ışığı absorbe etmek, interfotoreseptör matriks içeriğini muhafaza etmek, rod ve kon hücrelerinin dış kısımlarının artıklarını fagosit etmek, retinal ve çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasına katılmak, dış kan-göz bariyerini oluşturmak, oksijen difüzyonu, vitamin A metabolizması ve içeri ile dışarı materyallerin aktif transportu sayılabilir[29].

2.1.12. Nöroglia

Müller hücreleri eksternal limitan membrandan internal limitan membrana doğru dikey olarak uzanan glial hücrelerdir. En büyük retinal hücrelerdir. Nükleusları iç nükleer katta yerleşmiştir. Bu hücrelerin iç ve dış retinaya ilerleyen uzantıları bal peteği görünümünde bir retinal çatı oluşturur ve en içte retinanın bazal membranı olan iç limitan membranda sonlanır. Edwards RB ve ark. tarafından da retinoik asit sentezi ile fotopigment sentezine katkıda bulundukları gösterilmiştir [30]. Retinanın iskelet desteğini sağlarlar.

Diğer nöral olmayan veya nöroglial retina hücreleri makroglialar (astroitler, oligodendroglialar ve schwann hücreleridir) ve mikroglialardır. Bu hücreler fiziksel destek sağlar, retina hücrelerinin yaralanmasına cevap verir, ekstraselüler boşlukta kimyasal ve iyonik karışımını düzenler, kan retina bariyerine katılır, optik sinirin myelinizasyonunu oluşturur, oluşum sırasında nöronal migrasyona rehberlik eder ve nöronlarla metabolitlerin değiş tokuşunu sağlarlar.

Astroitler tipik olarak yıldız şeklindedir, sinir hücresi ve kan damarı çevresinde kümelenir. Retinal ve nöral zedelenmeye sekonder olarak yara iyileşmesini sağlamak için hipertrofiye ve ardından hiperplaziye uğrarlar, retinal skar formasyonu olan gliozisi oluştururlar. Hipoksiye çok duyarlı olan astroitler embriyogenesis sırasında damarsal yapıların önünde ilerleyerek hipoksiye cevaben salgıladıkları vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ile primitif optik diskten içeriye damarsal yapıların ilerlemesini sağlarlar[31]. Serbest radikallere karşı oksidatif stresle baş edebildiklerinden Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda yaşla beraber makular bölgede sayıca azalmaları etiyolojik bir sebep olarak düşünülmüştür.

Oligodendrositlerin fonksiyonları anlaşılamamıştır. Diğer yerlerdeki fonksiyonlarına benzemeyerek retinada normalde myelin üretmezler.

2.2. RETİNANIN TOPOGRAFIK ANATOMİSİ

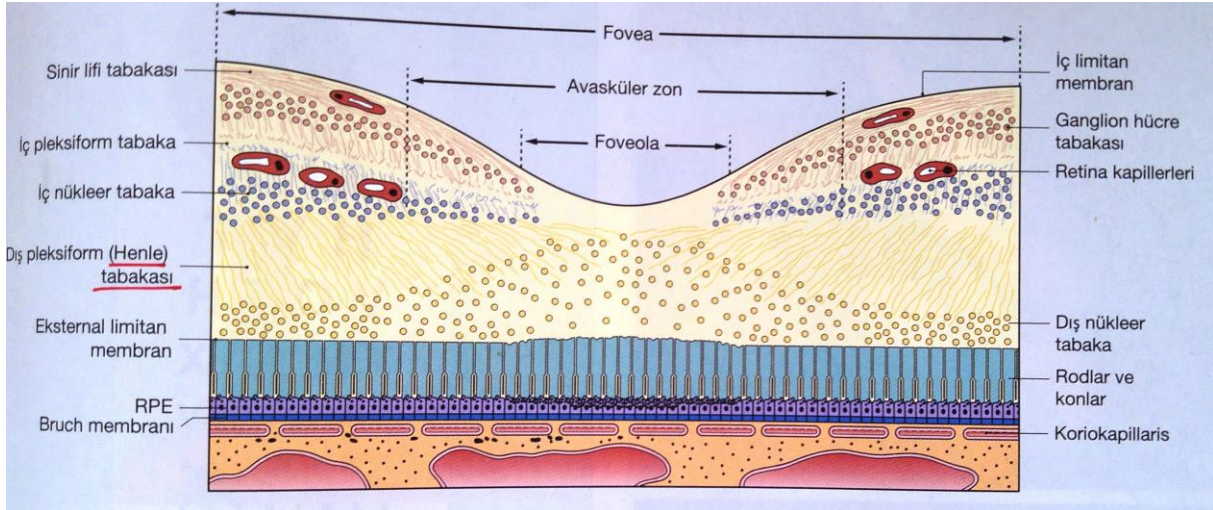
Retina makula, ekvator ve ora serrata olmak üzere kabaca üç bölümde topografik olarak incelenebilir.

2.2.1. Maküla

İki veya daha fazla ganglion hücre tabakasından oluşan ve temporal damar yayları arasında dikey olarak yerleşmiş, 5.5-6 mm çapında ksantofil içeren retina bölgesidir[22]. Anatomistler tarafından retinanın ksantofil içeren kısımları makula lutea olarak tanımlanmıştır. Fovea, foveola, umbo, parafovea ve perifoveadan oluşmaktadır [29].

2.2.1.1.Fovea

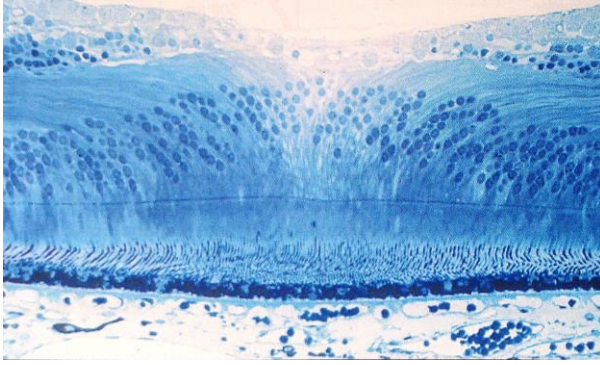
Yaklaşık 1.5 mm çapta, büyüklüğü optik sinir başı büyüklüğüne yakın, konkav, santral retinal çukurluktur. Optik sinir başının merkezinden yaklaşık 4 mm temporalde ve 0.8 mm aşağıda bulunur. Foveada 2. ve 3.nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite bulunmaktadır[32]. Foveada yaklaşık retina kalınlığı 0.25 mm'dir ki bu komşu arka kutup retinal kalınlığının yarısına tekabül etmektedir. İç nükleer tabaka iki sıra şeklinde azalır. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden oluşmaktadır [22]. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur[29]. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak İLM'nin oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir (Şekil 4).



Şekil 3 Foveanın yapısı[33]

2.2.1.2.Foveola

350 mikron çaplı ve kalınlığı ortalama 150 mikron olan yalnız konilerin bulunduğu fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron çapındaki avasküler zon oluşturmaktadır[29].



Şekil 4 Foveolanın Histolojik Kesiti [34]

2.2.1.3.Umbo

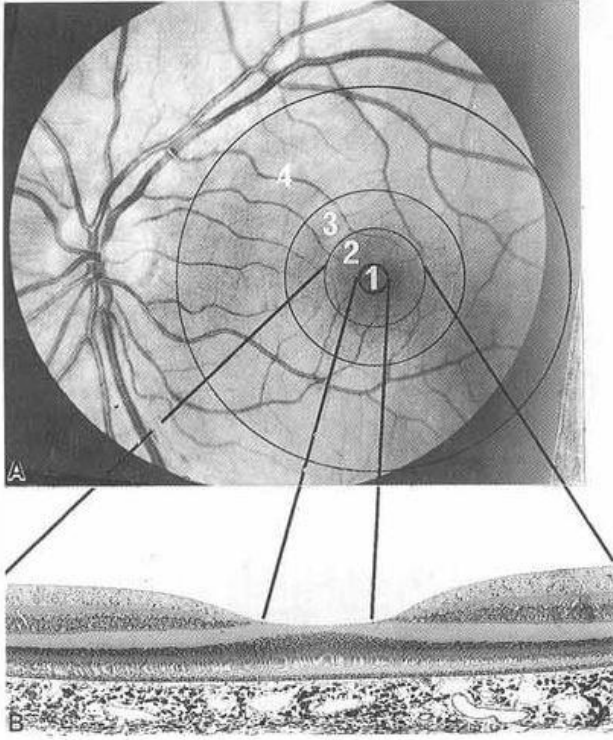
Foveola merkezine umbo denmektedir ve retinanın en ince yeridir. En keskin görmeyi bu bölge sağlamaktadır. Umbonun çapı 150-200 μm dir ve milimetrekarede 385.000 koni bulunmaktadır [22].

2.2.1.4.Parafovea

Foveanın hemen çevresinde bulunan, yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki bölgeye denir. İç nükleer hücre ve ganglion hücreleri tabakasındaki sinir hücrelerinin lateral olarak buraya yer değiştirmeleri nedeniyle bu bölge retinanın en kalın bölgesidir. Bu bölgedeki yaklaşık retina kalınlığı 0.56 mm kadardır. İç nükleer tabaka, gangliyon hücre tabakası ve rod ve konların aksonlarından oluşan henle sinir tabakası da oldukça kalındır [29, 35].

2.2.1.5.Perifovea

Yaklaşık 1500 mikron çapındadır. Bu bölgede koni-rod oranı 1/2'dir. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye kadar uzanır.



Şekil 5 Sol gözün arka kutup topografik anatomisi. (A) 1. Foveola 2. Fovea 3. Parafovea 4. Perifovea (B) Fovea'nın transvers kesitinin fundus fotoğrafı ile uyumlu retina alanının histolojik görünümü [36].

2.2.3. Ekvator ve Çevresi

Ora serrata ve arka kutup arasında kalan retina bölümüdür. Burada karanlık adaptasyonunu sağlayan rodler ağırlıktadır. Koniler santral retinadakine göre daha kalındır. Ganglion hücreleride daha geniş ve tek sıra olarak bulunmaktadır.

2.2.4. Ora Serrata

Ora serrata ismi bu zonun dişli görünümü nedeniyle verilmiştir. Limbustan uzaklığı temporalde 7 mm nazalde ise 5 mm dir [37]. Retinanın ucu olup gören retina ile görme işlevi olmayan pars plananın birleşimidir [35, 38]. Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor sonlanır ve pars plana non pigmentli epiteli ile devam eder. Ora serrata temporalde 2.1 mm, nazalde 0.7-0.8 mm genişliğindedir [22]. Ekvator ora serratanın 6-8 mm arkasındadır. Ora serrata ön ve arka vasküler sistemler arasında kaldığı için periferik retinal dejenerasyon bu bölgede sık görülür. Bu bölgede fotoreseptörler kusurlu ve kesitlerde sıklıkla kistik görünümündedir.

2.3. KOROID ANATOMİSİ

2.3.1. Koroid

Koroid terimi Latince “membran” ve “yapı” kelimelerinden köken almaktadır. Koroid dokusuna yönelik çalışmalar çok öncelere dayanmakta olup, koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmıştır [39]. Bu tarihten sonraki çalışmalarda, koroidin embriyolojik gelişimi, histolojik ve anatomik yapısı ile ilgili detaylı bilgiler elde edilmiştir. Koroid dokusunun tabakaları benzersiz anatomik ve histolojik bir yapıya sahip olup, fonksiyonlarının ve patolojik değişikliklerinin anlaşılabilmesi için öncelikle bu anatomisinin ve histolojik yapısının iyice anlaşılması gerekir.

2.3.1.1. Anatomi

Koroid, üveal yapının nöroretina ve sklera arasında uzanan arka segmentini oluşturur. Ön kısmında koroidal stroma ile siliyer stromanın birleşim yeri olan ora serratadan arka kısımda optik sinire kadar uzanır. Skleraya, ekvator arkasında ve optik sinir etrafında sıkıca yapışmıştır. Siliyer cisim sayesinde irise çepeçevre bağlanmıştır.

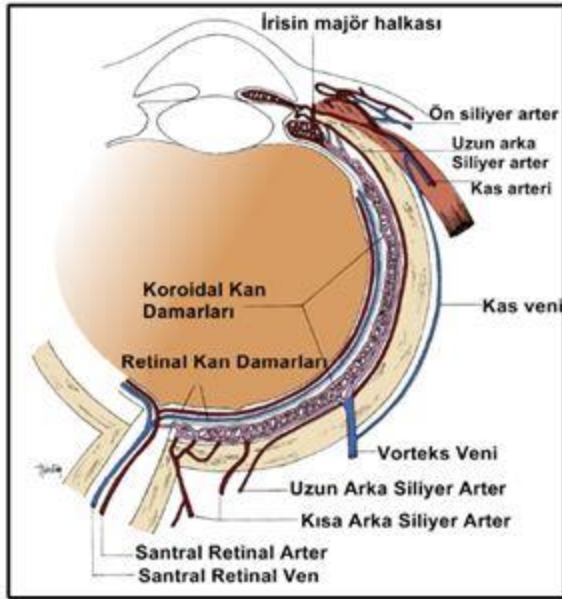
Koroid dokusu ince bir bağ dokusu ve melanositlerden meydana gelir. Histolojik olarak süngerimsi bir görünümde ve açıktan koyuya değişen kahverengidir [40]. Daha dış tabakadaki pigmente melanositlerin sayısı koroiddeki pigmentasyonun derecesini belirler. Açık renkli bireylerde koroiddeki pigmentasyon daha azdır. İç yüzü pürüzsüz ve kahverengi, dış yüzü ise pürüzlüdür. Dış yüzü suprakoroidal lamina (damarsız, elastik liflerden oluşan ince bir zar) aracılığıyla sklerayla, iç yüzü ise retina pigment epiteliyle bağlantılıdır [41].

Koroid kalınlığı arka kutupta makülanın lokalizasyonu ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir [42]. Koroid kalınlığı retina kalınlığının tersine fovea altında en kalın olup temporale doğru gidildikçe incilir, nazalde ise en incedir [43, 44]. Polat ve arkadaşları SD-OCT ile yaptıkları bir çalışmada 150 sağlıklı Türk bireyini değerlendirmiş ve subfoveal ölçülen ortalama koroid kalınlığını 287.6 µm (241-313µm) olarak saptamışlardır [45].

Koroid yüksek vaskülariteye sahip olup vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan birisidir [46]. Oküler kan akımının %85’ini alır ve koroid dolaşımı sadece

koroid beslenmesini sağlamamakla kalmayıp retinanın 2/3'lük dış kısmının beslenmesinde sağlamaktadır [47]. Bu nedenle koroid yapısındaki değişiklikler oküler kan akımındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

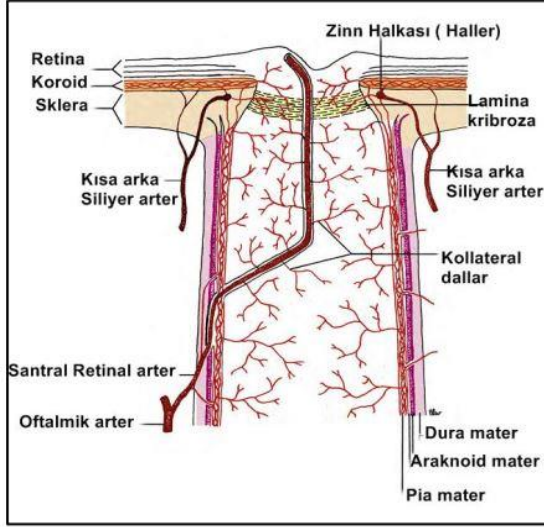
Koroidin vasküler anatomisine makroskopik açıdan bakacak olursak kanlanmasını internal karotid arterin durayı delerek kavernoöz sinüse girdikten sonraki ilk büyük dalı olan oftalmik arterden alır. Daha sonra oftalmik arter büyük dalları olan santral retinal arter, arka siliyer arterler ve kas dallarına ayrılır. Arka siliyer arterler medial ve lateral olarak iki tanedir. Daha sonra arka siliyer arter iki uzun ve birçok kısa arka siliyer arter (yaklaşık 16-20) olarak dallara ayrılır. Kısa arka siliyer arterler peripapiller bölge ve submaküler bölgeden koroidin orta ve arka kısmını beslerken, uzun arka siliyer arterin rekürren dalları koroidin ön kısımlarını besler (Şekil 6). Ön siliyer arterler rektus kaslarına eşlik ederek seyreder ve siliyer cisme girerler. Öncelikle irisin majör vasküler halkasına katılan ön siliyer arterler, ardından geriye doğru 8 – 12 kadar dal vererek önde koryokapillarisin kanlanmasına katkı sağlarlar [46].



Şekil 6 Retina ve koroidi besleyen kan damarları[48]

Kısa siliyer arterler optik sinir etrafından dairesel şekilde skleraya penetre olurlar. Arterler sklera içerisinde optik sinir etrafında anastamoz göstererek Zinn halkasını oluştururlar (Şekil 7). Zinn halkasındaki arter dalları optik sinirin pial dolaşımını, lamina kribroza ve sinir lifi tabakasını besler. Diğer dalları ise arka üveyayı besler. Arka koroid

içerisinde damarlar koriyokapiller olarak dal verirler. Ön ve arka damarların birleştiği havza alanı ekvator çevresidir [49].



Şekil 7 Optik Sinir Başı Kan Dolaşımı[48]

Koroidin orta boydaki damarları dallanarak kapiller yatak oluştururlar. Daha sonra venüller birleşerek venleri, venlerde birleşerek vorteks venöz sistemini oluştururlar[50]. Vorteks venleri 4 ile 7 arasında (genellikle 6) arasında değişir. Her bir glob kadrantından 1 ya da 2 vorteks veni ekvator çevresinden çıkar, valf içermezler. Üst ve alt orbital venlere drene olurlar. Oftalmik venlerden üstteki kavernoöz sinüse, alt oftalmik ven pterigoid pleksusa drene olur [21].

Koroidin inervasyonuna bakıldığında, geniş bir sinir ağına sahip olduğu ve hem sempatik hem de parasempatik sinir liflerinin bulunduğu görülmektedir. Koroidal damarlar bu otonomik sinir sistemi kontrolü altındadır. Sempatik uyarı vazokonstriksiyona yol açar ve koroidal kan akımını azaltır. Parasempatik uyarı nitroz oksit cevaplı vazodilatasyona yol açarak, koroidal kan akımını artırır[50].

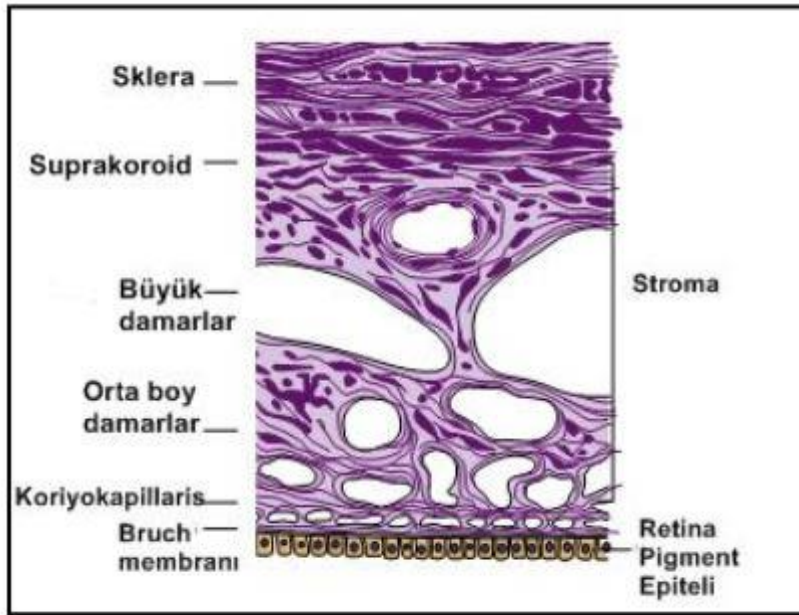
Sistemik dolaşımı etkileyen her türlü ajan koroid kan akımını da etkileyebilmekte, birtakım değişikliklere neden olabilmektedir. Ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun

koroid akımında çok az etkisi olur. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar[51].

2.3.1.2. Histoloji

Koroid histolojik olarak beş tabakada incelenir. (Şekil 8). Dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Suprakoroid Tabakası
2. Haller Tabakası
3. Sattler Tabakası
4. Koryokapillaris
5. Bruch Membranı



Şekil 8 Koroid Tabakalarının Histolojisi[48]

2.3.1.2.1. Suprakoroidal Tabaka

Sklera ile koroid arasında geçiş bölgesini oluşturan bu tabaka, koroidin en dış tabakasıdır. Bu tabaka hem koroidal stromaya (melanositler) hem skleraya (kollajen bantlar ve fibroblastlar) ait yapılar içerir[50]. Suprakoroidin en dış katmanına lamina fusca

denmektedir ve ince elastik ve kollajen liflerden oluşan sinsityal yapıdadır [52]. Yaklaşık 30 mikron kalınlıktadır. Koroidal damarlar ile sklera arasında ‘suprakoroidal aralık’ olarak adlandırılan alanda globun ön kısmına giden arka uzun siliyer arter ve sinir lifleri bulunmaktadır[50, 53].

2.3.1.2.2. Haller ve Sattler Tabakası

Koroidin stromasını oluşturan bu tabaka dış kısımda büyük kan damarlarının bulunduğu ‘Haller tabakası’ ve iç kısımda orta ve küçük boy arterlerin bulunduğu ‘Sattler tabakası’ndan oluşur. Orta boyuttaki damarlar dallanmaya devam ederek kapiller yatağı oluşturur. Ekstravasküler doku makrofaj, lenfosit, melanosit, fibroblast, kollojen ve elastik liflerle mast hücreleri içeren gevşek bağ dokusudur[50].

Koroidal stroma pigmente, vaskülarize, melanosit, fibroblast, makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri içeren gevşek bağ dokusu tabakasıdır.

2.3.1.2.3. Koriyokapillaris

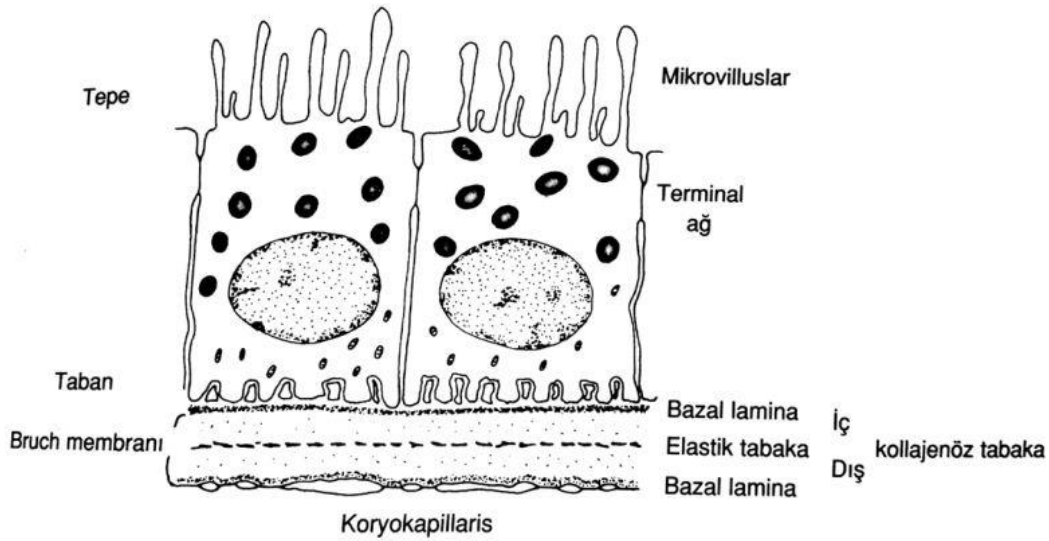
Koriyokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmış, 1838’de Eschricht tarafından adlandırılmıştır [39]. Koriyokapillaris tabakasının özelleşmiş yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Yoğun anastomoz içeren bu yapı sıradan kapillerlere göre 3-4 kat geniş lümen ve fenestrasyon içermektedir. Fenestrasyonların önü retina tarafına doğrudur. Fenestrasyon kısımlarında damar duvarının membranları incelererek tek katlı hal almakta ve madde geçişini kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda damar duvarında kasılabilme özelliği olan (Rouget hücreleri) perisitler bulunmaktadır. Bu sayede perisitler lokal kan akımını etkileyebilmektedir. Makulanın kanlanması bu bölgedeki kapiller damar yapısına bağlıdır ve koriyokapillaris en yoğun olarak maküla altında bulunur.

Koriyokapillaris oluşturulan kapiller ağı, gözün arka kutup merkezinde esasen lobül oluşturmak için sıkı şekilde düzenlenmesinde lobül gibi davranır. Ekvator çevresinde lobüller özellik azalır, periferde ise lobüller yapı kaybolarak radyal bir hal alır. Koriyokapillarisin bu yapısının koroidal kan akımını kolaylaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir[54, 55].

2.3.1.2.4. Bruch Membranı (Bazal Lamina)

Koroidin en iç katmanını oluşturur. Optik sinir başından başlayarak ora serrataya kadar uzanır. Dıştan içe doğru 5 tabakadan oluşur. (Şekil 9).

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı



Şekil 9 Retina Pigment Epiteli Ve Bruch Membranı[21]

RPE bazal membranından ince lifler iç kollajen bölgeye doğru uzanım göstererek koroid ile RPE arasında sıkı adezyonların oluşmasını sağlar. Ora serratada RPE bazal membranı siliyer cisim pigment epitelinin bazal membranı ile devamlılık gösterir[50].

2.3.1.3. Fonksiyonları

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, akomodatif bir mekanizma ile koroid kalınlığının değiştirilerek refraktif adaptasyona katkı, atık ürünlerin çıkarılması, büyüme faktörlerinin salgılanması ve ön optik sinirin beslenmesidir[47, 56-58].

58].Ayrıca ışık absorbsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması diğer olası fonksiyonlarıdır [47, 59]. Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz humörün drenajında da rol oynar. Bu nedenle sağlıklı bir koroid sağlıklı bir maküla ve peripapiller alan için gerekmektedir.

2.3.1.5. Koroid Kalınlığı Değişiklikleri

Koroid kalınlığı hiporeflektif bir hat olarak tarif edilen suprakoroidal alanın iç kenarı ile retina pigment epitelinin dış sınırını gösteren hiperreflektif hat arasındaki mesafenin EDI - OKT kullanılarak manuel olarak hesaplanması ile ölçülür[43, 60].

Koroid kalınlığı yaş, cinsiyet, diurnal ritm, aksiyel uzunluk ve refraksiyon durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Fakat koroid kalınlığını etkileyen faktörler hala tam olarak bilinmemektedir.

Normal bireylerin ortalama subfoveal koroid kalınlığının 287 µm ile 335 µm arasında değişmektedir [43, 61]. Koroid kalınlığı subfoveal alanda en kalın ölçülmekte, nazale gidildikçe koroidal kalınlık azalmakta ve peripapiller bölgede en ince olmaktadır. Bir çalışmada subfoveal koroidal kalınlık 287 ± 76 µm , foveanın 3m m temporalinde 261 ± 77 µm ve foveanın 3 mm nazalinde 145 ± 57 µm olduğu bulunmuştur. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada subfoveal koroid kalınlığı erkeklerde 291.3 ± 53.1 µm ve kadınlarda 252.7 ± 40.9 µm bulunmuştur [62]. Aynı zamanda koroid kalınlığının yaşla ters orantılı olduğu ve her yıl 1.56 µm azaldığı saptanmıştır[61].

Yine dejeneratif miyopik gözler üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 59.7 yıl, ortalama kırma kusuru $-11,9 \pm 3,7$ D sferik eşdeğere sahip olan 31 hastanın 55 gözü EDI-OKT ile değerlendirilmiş, ortalama subfoveal koroid kalınlığının $93,2 \pm 62,5$ µm olduğu ve temporal alanda en kalın olduğu bulunmuştur. Bunun nedeninin miyopik gözerde oluşan arka staflomanın koroidin yapısını bozduğu ve en kalın yerin değişebileceği vurgulanmıştır. Aynı zamanda koroid kalınlığı refraktif kusurla negatif korele bulunmuştur. Her 1 miyopi diyoptrisine karşılık kalınlıkta 8,7 µm lik bir azalma olduğu bulunmuştur [42].

Çalışmalarda koroidal tümörler, diyabetik maküler ödem, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati, yaş ile ilişkili koroidal atrofi ve retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda koroid kalınlığında anormal değişiklikler olduğu bildirilmiştir[63-69]. Vogh-Koyanagi-Harada (VKH), Behçet hastalığı, sarkoidoz, sempatik

oftalmi, toksoplazma koryoretiniti ve posterior sklerit ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıklarda subfoveal koroid kalınlığında artış olduğu [70-76], fakat birdshot koryoretinopati ve idiyopatik üveitte koroid kalınlığında azalma olduğu görülmüştür[77, 78].

Koroid dokusunun ileri glokomlu hastalarda incelendiği, koryokapillarisde kapiller yoğunlukta azalma ve büyük kapiller damarların sayısında azalma izlenmiştir. Göz içi basıncı artıkça koroid kan akımında azalma olduğu görülmüştür[79].

Hipotiroidili hastalarda koroid kapiller yoğunluğunda artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [80, 81].

Son zamanlarda yapılan çalışmalara baktığımızda sistemik ve topikal kullanılan ilaçlara bağlı olarak koroidal kalınlık değişiklikleri olduğu görülmektedir [82, 83].

2.4. RETİNA, RSLT VE KOROID GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.4.1. Optik Kohorens Tomografi (OKT)

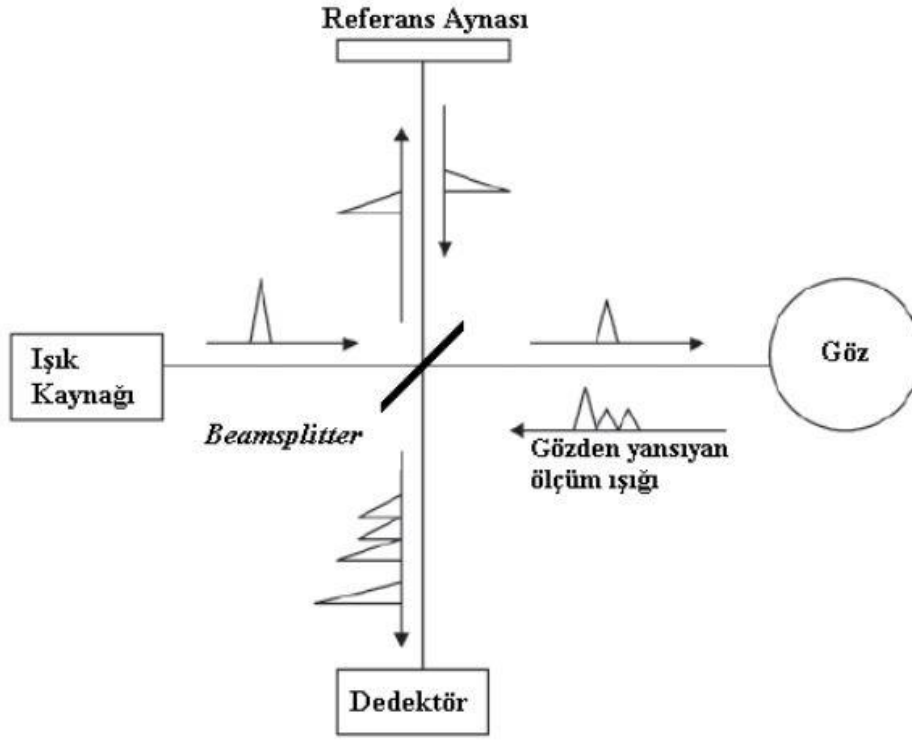
OKT, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, tıbbi görüntüleme ve tanı yöntemidir. OKT'nin arka segment için kullanımı ilk olarak Huang ve ark. tarafından 1991 yılında yayınlanmıştır[84]. Optik koherens tomografisi ultrasonografinin optik analogudur. Ses yerine ışık kullanılır ve mikro yapılardan yansıyan veya geri saçılan ışık ölçülerek, anteroposterior görüntü verir. Temel olarak OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi saptar [85] ultrasondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasını sağlamaktadır[86]. Mikroskop altındakine benzer kesit görüntüler verdiği için OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır [87].

OKT'nin kullanımına girdiği ilk 10 yıldan fazla bir sürede kullanılan teknik zaman-bağımlı OKT (TD-OKT) yöntemi idi. Yıllar içinde rezolüsyonu giderek geliştirilen TD-OKT'lerin yerini son yıllarda optik interferometrelerin kullanılması ile 2006 yılında geliştirilen Spektral Domain OKT (SD-OKT) almıştır. SD-OKT'ler ile 1 saniyeden kısa sürede 3-7 mikron duyarlılıkla görüntüler alınmaktadır. [85, 88] Yeni teknolojilerle gelişen OKT; optik sinir başı çevresi ve maküлада RSLT haritasını ve maküлада intraretinal katların haritasını çıkarmamızı, koroid tabakasının görüntülenmesini, optik sinir başı topografisi ve iç yapısını üç boyutlu görüntülememizi, bunların hassas bir şekilde değerlendirilmesini,

hastalara daha sağlıklı ayırıcı tanı yapılmasını ve uygun tedavilerin belirlenmesini sağlar [85, 86, 88-90].

2.4.1.1. OKT'nin Çalışma Prensibi

OKT, biyolojik yapıların yüksek rezolüsyonlu kesitini elde edebilmek için interferometri ve düşük koherensli ışık kullanır. Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışıktır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de Superluminescent diod lazer (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığı göze yönlendirilir. Bu sırada ışık, ışın ayırıcı olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçerken ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir [91].



Şekil 10 OKT çalışma prensibi [91]

Optik koherens tomografisi cihazları ile hastaların değerlendirilmesi çoğunlukla pupil dilatasyonu gerekmeden non invaziv olarak kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Tarama kalitesini optik sinir santralizasyonu ve yeterli sinyal şiddetinin alınması belirler. Ölçümlerin doğruluğu kişiye bağlı değildir, bu nedenle tekrarlanan ölçümlerde sapmalar çok azdır ve merkezler arası ölçüm değişkenliği düşük olup aynı tip cihazın kullanılması halinde farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin karşılaştırılmaları mümkündür [88].

Heidelberg Spectralis-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg) bir Spektral Domain OKT' dir. 865 μ aksiyel çözünürlükle saniyede 40.000 A tarama görüntü sağlar ve retinanın herhangi bir noktasından 100 ayrı taramanın ortalamasını alabilmektedir[92]. Ayrıca cihazda göz takip (eye tracking) sistemi mevcuttur. Cihazda bulunan bu göz takibi ve görüntüyü ortalama kapasitesi sinyal/gürültü oranını arttırmakta ve koroidin sınırlarının daha belirgin görüntülenmesi sağlamaktadır [93].

2.4.1.2. Enhanced Depth Imaging (EDI) OKT ile Koroid Kalınlığı Ölçümü

EDI-OKT in vivo koroid kesiti alabilen bir tekniktir. EDI terimi ilk olarak Spaide ve arkadaşları tarafından Spectralis OKT sistemi ile koroidal görüntüleme tekniğini tariflemek için kullanılmıştır [43]. Bu teknikte çalışma prensibi olarak OKT cihazı göze yaklaştırılmakta, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Heidelberg OKT’de çekim yapan kişi EDI butonuna basınca program görüntüyü otomatik olarak ters çevirmektedir. En iyi kalitede görüntü elde etmek için görüntüyü düz tutmak ve ters görüntüyü ekranın en üst kısmına yakın tutmak gerekmektedir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirmesi yapılmıştır. Daha sonra Spectralis OKT cihazına eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisinde EDİ eklenmiş olup bu modda cihaz görüntüyü otomatik olarak döndürerek düz bir görüntü vermiştir [94]. Bu görüntüler kullanılarak yapılan koroid kalınlığı ölçümü sklera iç kenarı ile hiperreflektif RPE’nin dış kenarı arasındaki mesafe dijital kaliperler kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır [60].

Yapılan çalışmalara baktığımızda Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ve RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA) cihazlarının yaptığı koroid kalınlığı ölçümlerinin birbirleriyle uyumlu ve tekrarlanabilirliğinin olduğu görülmektedir. Ayrıca EDİ OCT tekniği ile aynı veya farklı gözlemciler tarafından farklı zamanlarda yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinde uyumlu olduğu görülmüştür [43, 95, 96].

2.4.1.3. OKT ile RSLT Analizi

Retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Retinanın en içteki tabakalarındandır. Normalde bu aksonlar optik sinirin laminakribrozasından geçene kadar miyelinsizdir [21].

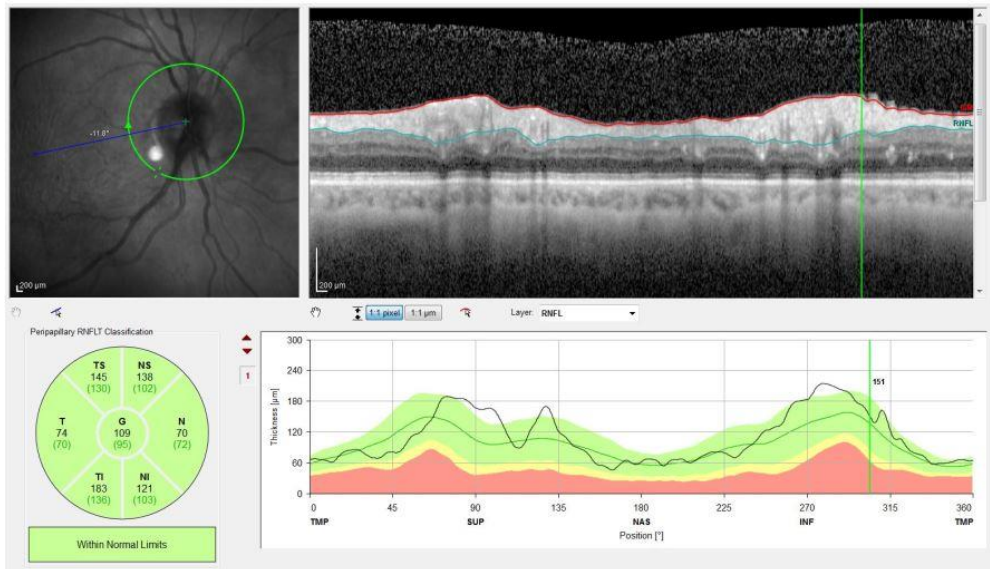
Sağlıklı bir gözde RSLT, ışınal olarak uzanan çizgiler halinde, hafif opak görünümündedir. Ganglion hücre aksonları organize olarak optik diske girmektedirler. Üst kadranda yerleşim gösteren ganglionların aksonları, diske üst ve üst temporalden, alt kadranda yerleşim gösteren ganglionların aksonları, diske alt ve alt temporalden, nazaldekiler nazal, alt nazal ve üst nazal, makula

nazalindekiler temporalden (papillomakuler demet) ve maküla temporalindekiler ise fovea etrafından dolanarak optik diskin alt ve üst kadranından girmektedirler[97].

Periferik retinadan gelen uzun aksonlar disk rimine yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskin santraline yakın ve yüzeysel olarak uzanırlar. Peripapiller ölçüm yapıldığında çift hörgüç paternine rastlanmaktadır. İki hörgücü kalın alt ve üst kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır (ISNT kuralı). Peripapiller RSLT, optik diskten uzaklaştıkça, yaş ilerledikçe ve damarlar üzerinde daha ince ölçülmektedir [97].

HeidelbergSD-OKT cihazlarında yaşa ve ırksal değişime göre normatif hasta veritabanı ile karşılaştırma yapılarak değerler verilmektedir. [98, 99]. Yapılan RSLT kalınlığı ölçümlerinde optik sinir çevresinde 3,4 mm çaplı dairesel kesit kullanılarak silindirik bir tarama yapılmakta, bu kesit iki boyutlu düzleme yansıtılmaktadır[100].Güvenilir ölçümler elde etmek için eş zamanlı video görüntülerinde 3.4 mm çaplı daire kullanıcı tarafından optik disk kenarlarına tüm kadranlarda eşit uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmelidir[101].

Ölçümlerde 4 veya 6 pasta dilimi grafiği izlemekte ve bizim çalışmamızda 4 pasta dilimi grafiği kullanılmış olup nazal(N), süperior(S), temporal(T),inferior(I), ve pasta dilimi grafiğinin ortasında halkasal taramanın ortalaması (G) değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 11Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Birisine Ait Olan RSLT Analizi

Pencerenin sağ alt köşesindeki grafik dairesel tarama boyunca ölçülen RSLTK profilini ve normal aralıkları ile karşılaştırmasını gösterir. Siyah eğri hastanın RSLT kalınlığını işaret eder (Şekil 11)[101].

Her iki grafikte de 3 adet renk mevcuttur. Yeşil bant normal aralıktaki RSLT kalınlığını, sarı renk sınır değeri temsil ederken, kırmızı normalin dışındaki RSLT kalınlığını gösterir [101].

Yaşla beraber OCT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde her 10 yıllık yaşlanma ile RSLT kalınlığında yaklaşık 1 µm'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. RSLT kalınlığı ile görme alanı testleri arasında da yüksek derecede korelasyon saptanmıştır. Normal, oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlu gözler OCT ile yapılan RSLT kalınlığı ile görme alanı global indeksleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile glokomlu gözler arasında ortalama RSLT kalınlıklarında anlamlı farklar olduğu ve OCT ile saptanan RSLT kalınlık ölçümlerinin görme alanı indeksleri ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir[99].

OKT ile peripapiller RSLT kalınlık analizi, başta glokom olmak üzere optik disk başını etkileyebilecek her türlü patolojinin erken tanı ve takibinde kullanılabilir.

2.5. DEPRESYON

2.5.1. Tanımı

Depresyon, üzüntülü, bazen de üzüntü ve kaygının bir arada olduğu duygu durumla birlikte düşünce, konuşma, hareket ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama ve bunların yanı sıra değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur [102].%16.2 civarındaki yaşam boyu prevalansı ile depresyon, günümüzde en sık görülen psikiyatrik hastalıktır [103-105].Ülke ve kültürel yapıdan bağımsız olarak depresyon kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür [106]. Majör depresyonprevalansı erkeklerde %2.6-%5.5 arasında, kadınlarda %6-%11.8 arasındadır [107].

Depresyonun ruhsal bir hastalık olarak kabulü Hipokrat'ın (M.Ö. 460-377) melankoli tanımına kadar uzanmaktadır, ancak depresyon tedavilerine yönelik çalışmalar çok daha yakın bir geçmişte başlamıştır[108].Bugüne kadar çeşitli kuramsal

arka plana sahip psikoterapiler, psikanaliz, elektrokonvulzif tedavi, parlak ışık tedavisi gibi ilaç dışı tedavi seçenekleri denenmiş ancak depresyon tedavisiyle ilgili en önemli devrim antidepresan etkinliği olan ilaçların bulunması ile olmuştur.

Fakat ilaçların sık rastlanılan yan etkiler nedeniyle yaşanan güçlükler, bu yan etkilere yol açmayan ilaçlar geliştirilmesini gerektirmiş, 1980’li yıllarda SSGİ grubu antidepresanların ve daha sonra seçici serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörlerinin (SNRI) keşfi ile ilaç çalışmaları büyük bir hız kazanmıştır. Günümüzde majör depresif bozukluk tedavisinde SSGİ, SNGİ(serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörleri), trisiklik antidepresan, MAO(monoamin oksidaz) inhibitörleri, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri, alfa-2 adrenoreseptör antagonistleri, melatonin agonistleri gibi birçok grup ilaç tedavileri kullanılmaktadır[109, 110].

Antidepresan ilaç seçimi; hastanın bir önceki depresyon döneminde faydalandığı ilaç, güvenlik, tolerabilite, eşlik eden psikiyatrik tanılar, yan etki, ilaç etkileşimi, ilaç yarı ömrü gibi etkenler göz önünde bulundurularak yapılmaktadır [111].

Yaygın kullanımına rağmen mevcut antidepresan ilaç grupları halen beklentileri tam anlamıyla karşılamamakta ve daha etkili, daha güvenilir, daha hızlı antidepresan ilaç grupları geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

Serotonin depresyonda en çok çalışılmış nörotransmitterdir [112]. Triptofan eksikliğine bağlı beyinde serotonin sentezinin azalması ile ilişkilendirilmiş depresif yakınmaların görüldüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır [105]. Depresyonda sadece beyindeki serotonin düzeyinin değil serotonin reseptör etkinliği ve sayısının da azaldığı yönünde bulgular mevcuttur [106]. Ayrıca serotonine özgü geri alım inhibitörlerinin depresyon tedavisinde etkili bir şekilde kullanılıyor olması da serotoninin depresyon patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir.

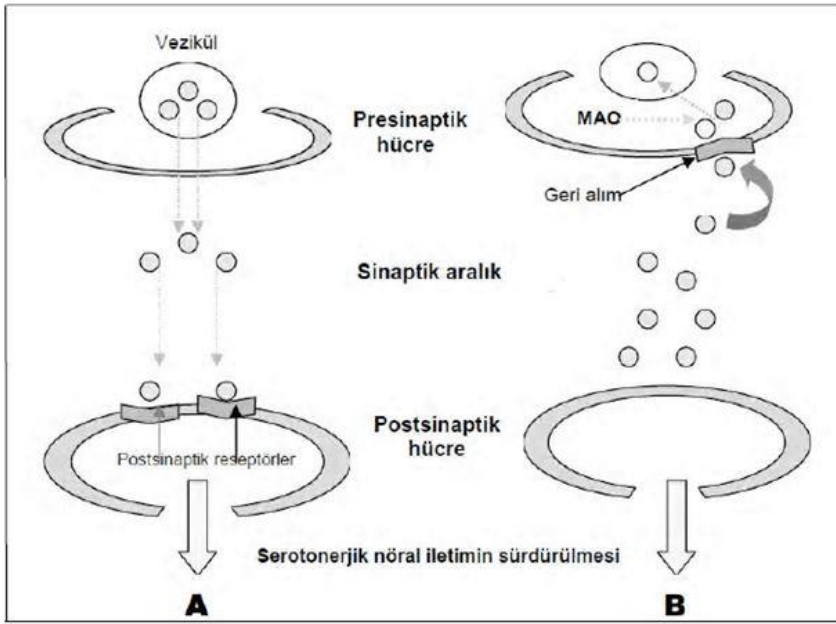
Tedaviye uyumsuzluk birçok kronik hastalık için olduğu gibi depresyon içinde önemli ve sık rastlanılan bir sorundur. Depresyon hastalarında ideal koşullarda uygun doz ve sürede antidepresan kullanımı ile hastaların ancak üçte birinde yanıt alınabilmekteyken, bu oran tedaviye uyum sorunları nedeniyle daha da aşağıya çekilebilmektedir [113]. Özellikle ilk 6 hafta tedavi uyumsuzluğu ve artmış özkıyım riski nedeniyle depresyon tedavisinde kritik bir dönemdir [114]. Bu dönemde daha çok ilaç etkisi henüz ortaya çıkmadan yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle tedavi uyumu bozulmaktadır [115].

Literatüre baktığımızda 2 haftalık sertralin kullanımı sonrası oluşan bilateral makulopati olgusu[116], 4 aylık paroksetin kullanımı sonrası akut açı kapanması glokomu olgusu[117],SSGİkullanımıyla ilişkilendirilen optik nöropati olguları[13] ve kuru göz yapabildiği[15] görülmektedir. Bu yan etkilerin ve yönetiminin bilinmesi kendisi bir çökkün duygu durum bozukluğu olan depresyonu olumlu yönde etkilemesi ve tedaviye uyumun kolaylaşması açısından önem arz etmektedir.

2.5.2. Depresyon ve Serotonin

Serotonin ilk olarak 1948 yılında Page tarafından kanda izole edilmiş ve daha sonra santral sinir sisteminde (SSS) de varlığı saptanmıştır[118]. Triptofandan sentezlenen monoamin bir nörotransmitterdir. Günümüzde, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde etkin rol oynadığı bilinmektedir. Beyinde raphe nükleusundan çıkan serotoninerjik lifler beyin birçok bölgesine projeksiyonlar yapar ve duygu durum düzenlenmesinde son derece önemli fonksiyonlara sahiptir.

Serotoninerjik sinir uçlarında sentezlenen serotonin, ATP ve diğer substratlarla beraber veziküllerde depolanır. Depolanan serotonin uygun nöronal impulsun gelmesi ile sinaptik aralığa salındıktan sonra serotonin için seçici olan presnaptik transport pompası yardımıyla serotoninerjik nörona geri alınır. Veziküllerden sitoplazmaya sızan ya da geri alınan serotonin, NA ve dopaminin parçalanmasından da sorumlu olan MAO enzimi tarafından yıkılarak 5-hidroksi indol asetik asite (5-HİAA) dönüştürülür(Şekil 12).



Şekil 12 Serotonerjik Nöroiletim [6] (A:Veziküllerde depolanmış serotoninin, presinaptik hücreden sinaptik aralığa salınımı ve postsinaptik hücredeki reseptörleri etkileyerek nöral iletimin sürdürülmesi. B: Kullanılmayan serotoninin serotonin geri alım pompasıyla sinaptik aralıktan presinaptik hücreye alınıp veziküllerde depolanması veya MAO ile yıkılması)

Serotonin sentez ve işlevini artıran 5-HT prekürsörleri, sinaptik aralıkta serotonin miktarını artıran SSGİ'ler ve serotonin yıkımını önleyen MAOI'ler antidepresif etkinlik göstermektedir [119].

2.6. SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM İNHİBİTÖRLERİ

İlk SSGİ 1987 yılında bulunan fluoksetindir[120]. Daha sonraları diğer SSGİ'ler hızla kullanıma girmiştir. Kullanıma sunulmalarından bu yana bu ilaçların, özelliklede güvenilirlik ve tolerabilite açısından diğer antidepresanlar karşısında belirli üstünlüklere sahip olduğu bilinmektedir. Hastaların bu ilaçları günlük dozun on katı miktarlarda almaları durumunda bile hayatı tehdit eden toksik etkilere rastlanmamaktadır[6]. Bu yüzden klinisyenlerin çoğuSSGİ'leri, depresyon ve anksiyete bozukluklarının ilk basamak tedavisi olarak kullanmaktadır.

Günümüzde kullanılan SSGİ'leri ve günlük dozları**Tablo 1**'de gösterilmiştir[6].

Tablo 1.SSGİ'ler ve günlük dozları

SSGİ	Günlük Dozları (mg/gün)
Fluoksetin	10-60
Sertralin	50-200
Paroksetin	10-50
Fluvoksamin	100-300
Sitalopram	20-40
Essitalopram	10-20

Serotonin geri alımının inhibisyonu ve bunun sonucu olarak serotonin varlığında meydana gelen artış, depresif semptomlarda rahatlamadan ve bu ilaç sınıfının bazı advers etkilerinden sorumludur. SSGİ'leri serotonin geri alımını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe eden ajanlardır ve böylece serotonerjik nörotransmisyon etkisini artırır [5].

2.6.1. SSGİ'lerin Endikasyonları

1. Depresyon: ABD'de fluvoksamin dışında tüm SSGİ'ler depresyon tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır [6, 8].

2. Anksiyete Bozuklukları: Tüm SSGİ'ler 18 yaşın üzerindeki kişilerde obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisi için endikedirler. Paroksetin ve sertralin, agorafobi olsun olmasın, panik bozukluğun tedavisi için endikedirler. SSGİ'ler spesifik fobi, sosyal fobi ve genelleşmiş anksiyetenin tedavisinde etkilidirler OKB spektrumu içinde yer alan trikotillomani, tırnak yeme, kompulsif kumar oynama, kompulsif alışveriş, hipokondriasis ve vücut dismorfik bozukluğu gibi durumlarda SSGİ'ler kullanılabilir [6, 8].

3. Bulimia ve Başka Yeme Bozuklukları: Fluoksetin bulimia tedavisinde kullanılmaktadır [6, 8].

4. Diğer Kullanımlar: Prematür ejakülasyon, parafililer ve otizm [6, 8].

2.6.2. SSGİ'lerin Yan Etkileri

SSGİ'lerin yan etkilerinin sıklığı, çeşitliliği ve ciddiyeti diğer antidepresan ilaçlara kıyasla daha azdır. Özellikle antikolinerjik, kardiyak ve sedatif yan etkilere rastlanmaz. Aynı zamanda SSGİ kullanımı sırasında epileptik nöbetler görülmez. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır, doz arttıkça yan etki insidansı da artar [6-8].

1. Baş ağrısı: SSGİ'lerin çoğunda görülen ortak bir yan etki olup, analjezikler ile geçer [6-8].

2. Baş dönmesi: Bas ağrısı gibi ortak bir yan etki olup, hafif ve geçicidir. [6-8].

3. Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı-kusma sık görülür ve genellikle aç karnına alındıklarında neden oldukları mide irritasyonuna bağlıdır[6-8].

4. Merkezi Sinir Sistemi Yan Etkileri: Özellikle fluoksetinin kullanımının ilk birkaç gününde, geçici bir anksiyete hali görülebilir. SSGİ kullananların %25'inde uyku düzensizliği, aşırı uyuma (somnia) ya da aşırı yorgunluk görülebilmektedir. Daha nadir olarak uykuda diş gıcırdatma, huzursuz bacak sendromu, nokturnal myoklonos ve terleme görülebilir. Emosyonel küntleşme, kronik SSGİ kullanımında sık rastlanan fakat gözden kaçan bir yan etkidir[6-8].

5. Endokrin ve Alerjik Reaksiyonlar: SSGİ'ler prolaktin düzeylerini yükseltebilir. Hastaların yaklaşık %4'ünde değişik tipte döküntüler ortaya çıkabilir [6-8].

6. Santral Serotonin Sendromu: Serotoninerjik ilaçların birlikte kullanımlarında (özellikle SSGİ ve klasik MAOI) ya da bir ilaç grubundan diğerine ara verilmeksizin geçişlerde ortaya çıkan ciddi bir yan etkidir. Hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler, vital bulgulara bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden bir tablodur [6-11].

7. Doz aşımı: SSGİ'lerinden diğer antidepresanlara göre daha emniyetli ilaçlardır. Letal dozları (LD 50) oldukça yüksektir. Toksik dozlarda bulantı-kusma, rahatsızlık ve huzursuzluktan ajitasyona varan durumlar, hipomani tablosu, santral sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı belirtiler ile epileptik nöbetler görülebilir[6-8, 121].

8. Yoksunluk Sendromu: SSGİ'lerin ani kesilmesinde yoksunluk sendromu ortaya çıkabilmesi için ilacın en az 8 hafta süreyle düzenli ve etkin dozda kullanılmış olması gerekir. SSGİyoksunluğunda sersemlik (%18), bas ağrısı (%7), bas dönmesi (%5), bulantı (%10), letarji (%4) en sık saptanan semptomlardır [6-8, 122].

2.6.3. SSGİ'lerin Farmakolojisi

SSGİ'lerin serotonin salınımını ya da postsinaptik reseptör duyarlılığını artırarak, sonuçta merkezi serotonin nöroiletimini artırdıkları ileri sürülmektedir. Öte yandan bu etkileri, klinikteki antidepresan etkinliklerini tek başına açıklamakta yeterli olmayıp, bunun dışındadiğer reseptör sistemleriyle etkileşim gibi olası bazı düzeneklerin de rolü olabileceğidüşünülmektedir. SSGİ grubu ilaçlar, serotonin geri alım pompasını seçici olarak bloke ederek, serotoninin sinaptik aralıktan, presinaptik hücreye geri alınmasını inhibe ederler. Buradaki etkinlikleri birbirinden farklı olduğu gibi (örn; *in vitro* şartlarda en fazla paroksetinle izlenmektedir), seçicilikleri de birbirinden farklıdır (örn; invitro şartlarda en seçici olan ilaç sitalopramdır). Diğer yandan SSGİ'lerin bazıları, önemsiz düzeyde de olsa, diğerSSGİ'lerden daha fazla noradrenalin geri alımına da etkiliyken (örn; paroksetin), bazıları yine önemsiz düzeyde diğerlerinden daha fazla dopamin geri alımı etkisi de gösterir (örn; setralin). Yine bazıları, diğerlerinden daha güçlü muskarinik reseptör blokajı (örn; paroksetin), bazıları da sigma aktivasyonu (örn; sertralin) göstermektedir. Ayrıca SSGİ'lerin nitrik oksit sentetazı inhibe edici etkileri de bulunmaktadır[6, 7].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı Ve Gruplar

Bu prospektif ve kesitsel çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya, Gaziantep Üniversitesinden Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınarak (06.02.2017) başlanmıştır.

Çalışma grubu: Araştırmamıza çalışma grubu olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran; alınan öyküsünde depresyon nedeniyle antidepresan olarak SSGİ grubu ilaç tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri;

1. SSGİ dışında ek herhangi bir ilaç kullananlar,
2. Psikiyatrik hastalık dışında ek hastalığı olanlar,
3. 18 yaşından küçük olanlar,
4. Çalışmaya alınacak gözden operasyon (Fakoemülsifikasyon, trabekülektomi, vitrektomi vb.) geçirmiş olanlar,
5. Ciddi göz problemi bulunan (glokom, üveit, YBMD, koroidopati gibi) hastalar

Kontrol Grubu: Bu gruptaki sağlıklı gönüllüler yine Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine;

1. Rutin kontrol amaçlı başvuran ve gönüllü sağlık personellerinden,
2. Çalışmaya alınacak gözde DEİGK 1,0 olan,
3. Herhangi bir kronik sistemik veya oküler hastalığı olmayan,
4. Herhangi bir ilaç kullanmayan,
5. 18 yaşından büyük hastalar kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Muayene ve Ölçümler

1.Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara , çalışmanın amacı ve yöntemi ile ilgili olarak detaylı açıklamalarda bulunuldu. Tüm hastalardan ve gönüllülerden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı onam alındı[123]. Bu çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışma kapsamına alınmadı ve hastaların tedavi planlarında herhangi bir değişiklik yapılmadı.

2.Hastaların demografik bilgileri, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar ve hastalığıyla ilgili bilgiler alındı ve kaydedildi.

3.Tüm hastalardan Nidek ARK-510A(Fremont, California) cihazı ile otorefraksiyon ölçümü alındı. Snellen GK eşeli ile DEİGK'leri değerlendirildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesi yapıldı. GİB ölçümü için göze Alcaine %0,5 ve floresein karışımı damla konulduktan sonra Goldmann applanasyon tonometrisi ile tüm hastaların GİB'i 3 kez tekrarlanarak ölçüldü ve bu 3ölçümün ortalaması kaydedildi. Tüm katılımcılara detaylı göz muayenesi kapsamında SD-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)cihazı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı taraması (RSLT), santral foveal kalınlık (SFK) ölçümü ve cihaz EDI moduna getirilerek koroid kalınlıkları ölçümü amacıyla görüntüleme yapıldı.Hastaların pupilleri tropikamid ve fenilefrin göz damlası ile dilate edilerek lens muayenesi ve katarakt durumu değerlendirildi. Daha sonra fundus muayenesi Volk 90DNC lens yardımı ile tüm retina periferi de dahil olmak üzere ayrıntılı olarak yapıldı. Ayrıca hastalara Nidek US-500 (Gamagori, Japan) cihazı ile göz ön arka aksiyel uzunluklarını (AXL) da içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı.Tüm bumuayeneler aynı göz hekimi tarafından yapıldı.

4.Çalışmada toplanan hastalar üç farklı şekilde gruplandırılarak değerlendirildi.

A. Kontrol ve Çalışma Grubu

B. Çalışma grubu; ilaçları kullandıkları süre bakımından 3 farklı alt gruba ayrılmıştır.

1. Grup: İlacı 1 yıldan az süredir kullanan hastalar

2. Grup: İlacı 1 yıl ve üzerinde kullanan hastalar

3. Grup: Kontrol grubu

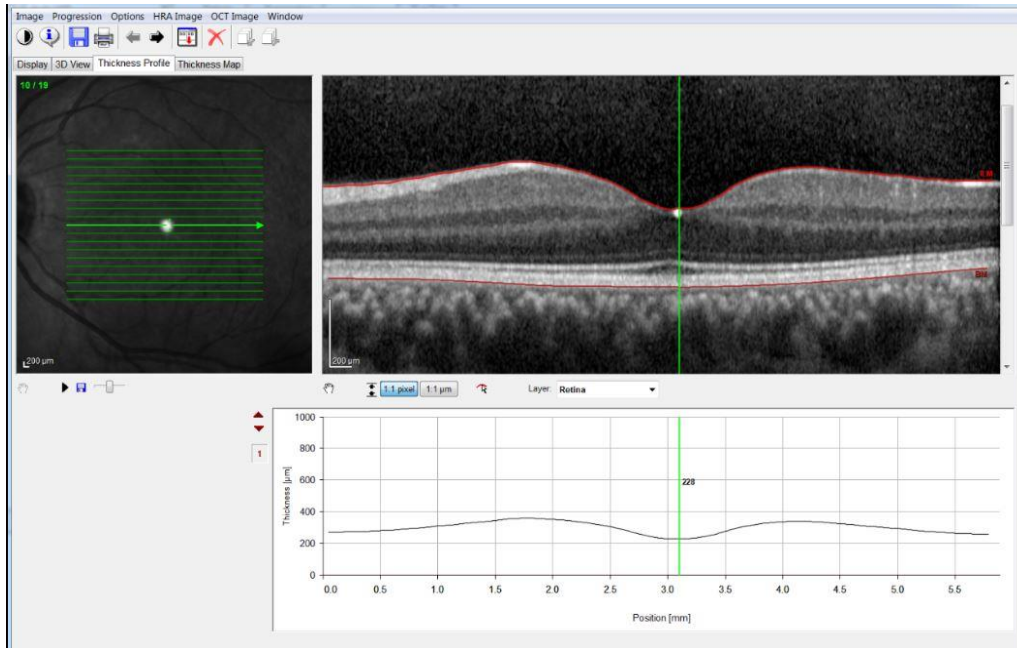
C. İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grup



Şekil 13 Heidelberg OKT Cihazı ve Ölçüm Alınması

3.1. OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) ölçümü

OKT ile fovea kalınlığı ölçümü için cihazın "Retina" uygulama modu seçildi. Retina kalınlığı ölçümünde cihazın EDI modu kapatıldı. Foveayı merkez alan çizgide santral fovea kalınlığı cihazın 1.9.10.0 sürümü hesaplamasına göre ölçüldü.



Şekil 14 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Birine Ait SFK Ölçümü

3.1.2. OKT ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümü

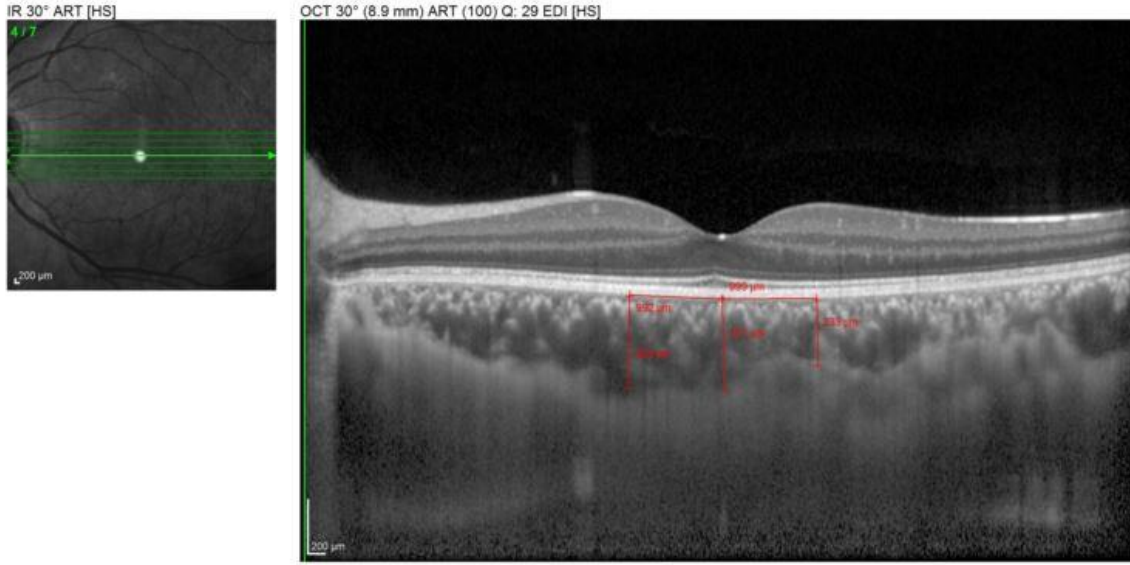
Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı kullanılarak "GLOKO" uygulama modunda RSLT tarama modu seçilerek yapıldı. Optik sinir merkezde kalacak şekilde 3,4 mmlik dairesel alanda toplam 100 görüntünün ortalaması cihazın 1.9.10.0 sürümü ile alındı. Cihaz retina sinir lifi tabakasının kalınlığını otomatik olarak hesapladı. Nasal, süperor, temporal, inferior ve ortalama olmak üzere toplam 5 sektörde hesaplamalar yapıldı. İstatistiksel analize 5 sektördeki retina sinir lifi tabaka kalınlığı ayrı ayrı alındı.

3.1.3. EDI OKT ile koroid kalınlığı ölçümü

OKT ile koroid kalınlığı ölçümü Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile yapıldı. "Retina" uygulama modu seçildi. Cihazın EDI modu açıldı. Cihazın 1.9.10.0 sürümü ile ölçümler alındı. Her bir göz için ölçümler fovea merkezi, fovea merkezinin 1000 mikron temporal ve fovea merkezinin 1000 mikron nazalinden olmak üzere 3 ayrı noktadan yapıldı. Koroid kalınlığı retina pigment epitelinin hiperreflektif görüntüsünün dış kenarı ile skleranın iç kısmı arasındaki mesafe olarak manuel ölçüldü (Şekil 15). OKT görüntülemesi koroid kalınlığındaki diüurnal varyasyondan kaçınmak üzere saat 11.00 - 13.00 arasında uygulandı. İstatistiksel analiz her ölçüm dâhil edilerek yapıldı.

Yapılan tüm ölçümler tek kişi tarafından yapıldı. Koroid kalınlık hesaplaması bağımsız iki gözlemci tarafından yapıldı, uyumsuzluk varlığında iki ölçümün ortalaması alındı.

Hastaların yaşı, GİB değerleri, maküla ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları ve koroid kalınlıkları kayıt edildi.



Şekil 15 EDI-OKT Görüntüsü Üzerinden Subfoveal, Foveanın 1 mm Nazal ve Temporalinden Koroid Kalınlığı Ölçümü

3.1.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Windows'un Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16.0.0 versiyonu) programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılım normal bulunduğu için parametrik testler kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında parametrelerinin karşılaştırılması, bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK SONUÇLAR

Araştırmada tüm hastaların sağ gözü değerlendirilmiş olup çalışma grubu olarak depresyon nedeniyle SSGİ grubu ilaç kullanan (ort. 26,33±3,85 ay) 52 olgunun 52 gözü, kontrol grubu olarak sağlıklı 52 olgunun 52 gözü çalışmaya alınmıştır.

4.1.1.Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışma grubu kapsamında değerlendirilen 52 olgunun yaş ortalaması 36,92±12,73 (19-57) yıl ve kontrol grubu kapsamında değerlendirilen 52 olgunun yaş ortalaması 37,32±9,49 (22-54) yıl idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.855).

Çalışma grubunun 40'ı (% 76,9) kadın, 12'si (% 23,1) erkekti. Kontrol grubunun 40'ı (% 76,9) kadın, 12'si (% 23,1) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=1,0).

Tablo 2Çalışma Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

	Çalışma grubu (n:52)	Kontrol Grubu (n:52)	p*
Yaş(yıl) (Ort±SD)	36,92±12,73	37,32±9,49	0,855
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	40(%76,9)	40(%76,9)	1,0**
erkek	12(%23,1)	12(%23,1)	

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

***İndependent-Samples T test ** Ki kare testi**

4.1.2. İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grupların İlaç Grubu Dağılımı , Dozu, Kullanım Süresi

Çalışma grubu olgularının ilaç grubu dağılımı , dozu, kullanım süresi değerleri ve istatistikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Toplam 52 olgunun 17(%32,7) tanesi Sertralin, 14 (%26,9) tanesi Fluoksetin, 8 (%15,4) tanesi Essitalopram 7 (%13,5) tanesi Paroksetin, 4 (%7,7) tanesi Sitalopram, 2 (%3,8) tanesi Fluvoksamin kullanmakta idi. İlaç kullanım

çeşididağılımlarına göre gruplandırıldığında yaş ve ortalama kullanım süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $P>0,05$).

Tablo 3 Çalışma grubu olgularının ilaç kullanım grubu dağılımı , dozu, kullanım süresi

İlaç grubu	n:52	Yüzde %	Doz (mg/gün)	Kullanım süresi (Ort±SD) (ay)
Sertralin	17	32,7	68,82±27,81(20-100)	15,08±28,12 (1-120)
Fluoksetin	14	26,9	37,14±23,34(20-80)	23,35±32,22 (1-108)
Essitalopram	8	15,4	15,0±5,34(10-20)	22,37±24,02 (1-60)
Paroksetin	7	13,5	35,0±18,02(15-60)	44,85±64,0 (2-180)
Sitalopram	4	7,7	22,50±12,58(10-40)	58,0±58,65 (4-120)
Fluvoksamin	2	3,8	100±0(100)	30,50±41,71 (1-60)
p				0,316

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*One-Way ANOVA

4.1.3. Alt Grupların Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

3 ayrı grup olarak değerlendirilen hastalardan ;

1. grupta 20 (%76,9) kadın 6 (%23,1) erkek olmak üzere 26 hastanın 26 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 33,53±13,33 (19-57 yıl) idi. Hastalar antidepresan olarak 10 tanesi sertralin, 8 tanesi fluoksetin, 2 tanesi paroksetin, 1 tanesi fluvoksamin, 1 tanesi sitalopram, 4 tanesi essitalopram kullanmakta idi. Ortalama kullanım süresi 2,94±2,05 ay idi.

2. grupta 23 (%77,7) kadın 3 (%22,3) erkek olmak üzere 26 hastanın 26 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 40,30±11,36 (20-57 yıl) idi. Hastaların antidepresan olarak 7 tanesi sertralin, 6 tanesi fluoksetin, 5 tanesi paroksetin, 1 tanesi fluvoksamin, 3 tanesi sitalopram, 4 tanesi essitalopram kullanmakta idi. Ortalama kullanım süresi 49,73±43,41 ay idi.

3. grupta 40(% 76,9) kadın, 12 (% 23,1) erkek olma üzere 52 sağlıklı gönüllünün 52 gözü değerlendirmeye alındı. Yaş ortalaması 37,32±9,49 (22-54) yıl idi.

Yaş ortalaması ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 4Alt GruplarınYaş Ortalaması, Kullandıkları İlaç ve Kullanım Sürelerinin Gösterimi

	Kişi Sayısı(n) Cinsiyet (K-E)	Yaş ortalaması (Ort.±sd) (min-max)	Kullanılan ilaç	Kullanım süresi (ORT±SD) (ay)
1. grup	n:26 20(K) 6(E)	33,53±13,33(19-57 yaş)	10 sertralin 8 fluoksetin 2 paroksetin 1 fluvoksamin 1 sitalopram 4 essitalopram	2,94±2,05 ay
2. grup	n:26 23(K) 3(E)	40,30±11,36 (20-57 yaş)	7 sertalin 6 fluoksetin 5 paroksetin 1 fluvoksamin 3 sitalopram 4 essitalopram	49,73±43,41ay
3. grup	n:52 40(K) 12(E)	37,32±9,49 (22-54 yaş)	-	-
P değeri*	0,455	0,148		

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*One-Way ANOVA

4.2. GENEL OKÜLER MUAYENE SONUÇLARI

4.2.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Sonuçları

Olguların DEİGK, SE,GİBve AXL değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Çalışma grubu ile kontrol grubunun DEİGK’leri, SE değerleri, GİB değerleri,C/D oranları ve AXL değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 5Çalışma ve Kontrol Grubunun DEİGK, SE, GİB, C/D oranları ve AXL değerleri

	Çalışma grubu (Ort±SD) (n:52)	Kontrol Grubu (Ort±SD) (n:52)	p*
DEİGK	0,92±0,18	1,0±0	0,052
SE (D)	-0,34±1,37	-0,72±1,19	0,132
GİB (mmHg)	15,07±2,79	14,82±2,33	0,621
C/D Oranı	0,16±0,08	0,16±0,05	0,680
AXL (mm)	22,23±0,70	22,47±0,5	0,068

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon;

*Independent-Samples T test

4.2.2. İlaçKullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grup Sonuçları

İlaç kullanım çeşidi dağılımlarına göre gruplandırıldığında ortalama DEİGK, SE, GİB, C/D oranı, AXL değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için P>0,05).

Tablo 6İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grupların Genel Oküler Muayene Sonuçları

İlaç grupları	P değeri
DEİGK	0,268
SE (D)	0,594
GİB	0,665
C/D Oranı	0,960
AXL (mm)	0,760

*One-Way ANOVA

4.2.3. Alt Grupların Sonuçları

Olguların DEİGK, SE, GİB ve AXL değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Her üç grup arasında Görme Keskinliği, SE, GİB ve AXL değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (hepsi için p>0,05).

Tablo 7Alt Grupların Genel Oküler Muayene Sonuçları

	Görme Keskinliği (EDGK) (Ort±SD)	SE (Ort±SD) (D)	GİB (Ort±SD) (mmHg)	C/D oranları	AXL (Ort±SD) (mm)
1. grup	0,97±0,17	-0,14±1,38	14,23±2,87	0,16±0,08	23,07±1,43
2. grup	0,95±0,2	-0,54±1,35	15,92±2,48	0,16±0,08	23,20±1,47
3. grup	1,0±0	-0,72±1,19	14,82±2,33	0,16±0,05	22,47±0,5
P değeri*	0,865	0,176	0,223	0,919	0,746

*One-Way ANOVA

4.3. ARKA SEGMENT PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM SONUÇLARI

4.3.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBU

4.3.1.1. RSLT Kalınlık Değerleri

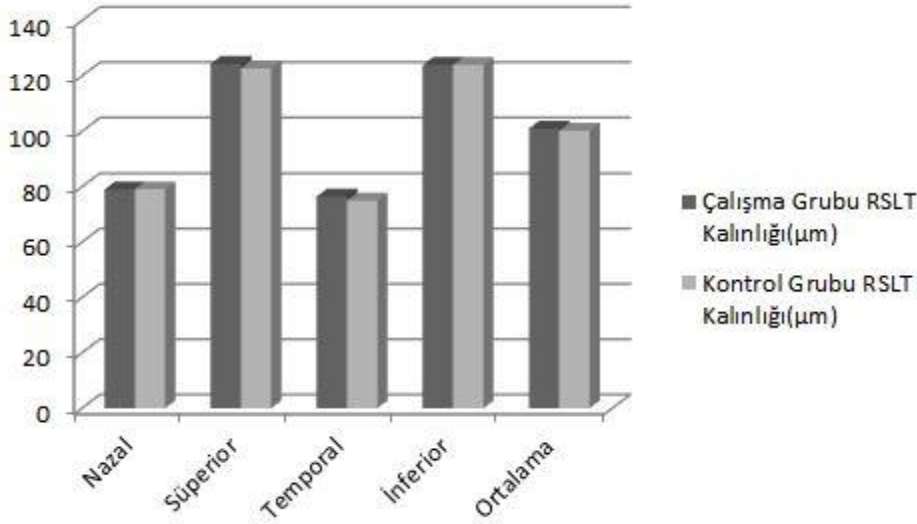
Olguların gruplara göre RSLT kalınlık değerleri ve istatistikleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Nazal, Süperior, temporal, inferior sektör ve ortalama RSLT kalınlıkdeğerlerinde çalışma grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (hepsi için $p>0,05$).

Tablo 8Çalışma ve Kontrol Grubu RSLT Kalınlık Değerleri

RSLT kalınlığı (Ort±SD) (µm)	Çalışma grubu (n:52)	Kontrol Grubu (n:52)	p*
Nazal	79,05±16,52	79,11±14,28	0,985
Süperior	124,44±15,85	122,79±16,68	0,594
Temporal	76,48±13,36	75,03±12,87	0,576
İnferior	124,02±18,16	124,00±15,85	0,995
Ortalama	100,98±9,54	100,29±9,88	0,717

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*İndependent-Samples T test



Grafik 1 Çalışma ve Kontrol Grubunun RSLT Kalınlık Değerleri

4.3.1.2. Santral Fovea Kalınlık ve Koroid Kalınlık Değerleri

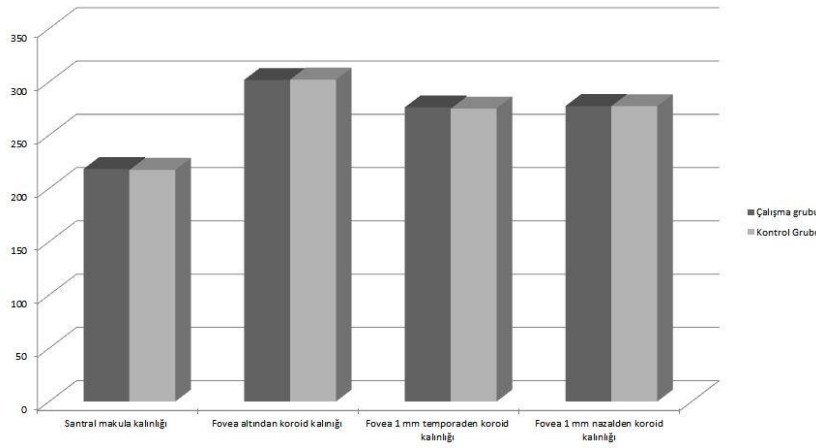
Olguların gruplara göre SFK, koroid kalınlık değerleri ve istatistikleri Tablo 9’de gösterilmiştir. Ortalama SFK, subfoveal koroid kalınlığı, fovea 1 mm temporalinden koroid kalınlığı, fovea 1 mm nazalinden koroid kalınlığı değerlerinde çalışma grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (hepsi için $p > 0.05$).

Tablo 9 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri

	Çalışma grubu (n:52)	Kontrol Grubu (n:52)	p*
Santral fovea kalınlığı (Ort±SD) (µm)	218,31±16,41	2,17±15,35	0,791
Subfoveal koroid kalınlığı (Ort±SD) (µm)	301,88±41,50	302,12±39,13	0,977
Fovea 1 mm temporalinden koroid kalınlığı (Ort±SD) (µm)	276,13±44,69	275,02±40,03	0,894
Fovea 1 mm nazalinden koroid kalınlığı (Ort±SD) (µm)	277,31±49,34	277,23±45,70	0,993

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test



Grafik 2 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri

4.3.2. İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grup Sonuçları

İlaç kullanım çeşidi dağılımlarına göre gruplandırıldığında ortalama SFK, koroid kalınlıkları, RSLT kalınlık değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $P>0,05$).

Tablo 10 İlaç Kullanım Çeşidine Göre Oluşturulan Grupların ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

İlaç grupları	P değeri
Santral fovea kalınlığı	0,052
Subfoveal koroid kalınlığı	0,177
Fovea nazalinden koroid kalınlığı	0,104
Fovea temporalinden koroid kalınlığı	0,164
Nazal RSLT	0,702
Süperior RSLT	0,895
Temporal RSLT	0,963
İnferior RSLT	0,957
Ortalama RSLT	0,658

*One-Way ANOVA

4.3.3. Alt grupların Ölçüm Sonuçları

4.3.3.1. Grupların RSLT Kalınlık Değerleri

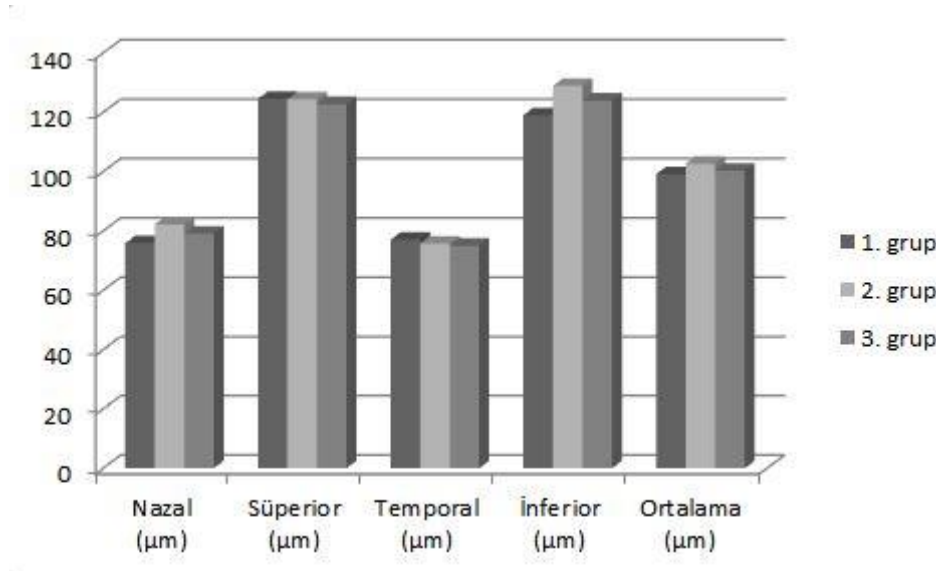
Olguların gruplara göre RSLT değerleri ve istatistikleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Nazal, süperior, temporal, İnferior sektörde ve ortalama RSLT kalınlık değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 11Alt grupların RSLT Kalınlık Değerleri

	Nazal (Ort±SD)	Süperior (Ort±SD)	Temporal (Ort±SD)	İnferior (Ort±SD)	Ortalama (Ort±SD)
1. grup	75,88±13,90	124,54±14,70	77,11±13,81	119,08±18,73	99,19±9,78
2. grup	82,23±18,50	124,34±17,22	75,84±13,14	128,96±16,46	102,76±9,12
3. grup	79,11±14,28	122,79±16,68	75,03±12,87	124,00±15,85	100,29±9,88
p değeri*	0,333	0,867	0,806	0,109	0,338

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

***İndependent-Samples T test**



Grafik 3Alt Grupların RSLT Kalınlık Değerleri

4.3.3.2. Grupların Santral Foveal Kalınlık(SFK) ve Koroid Kalınlık Değerleri

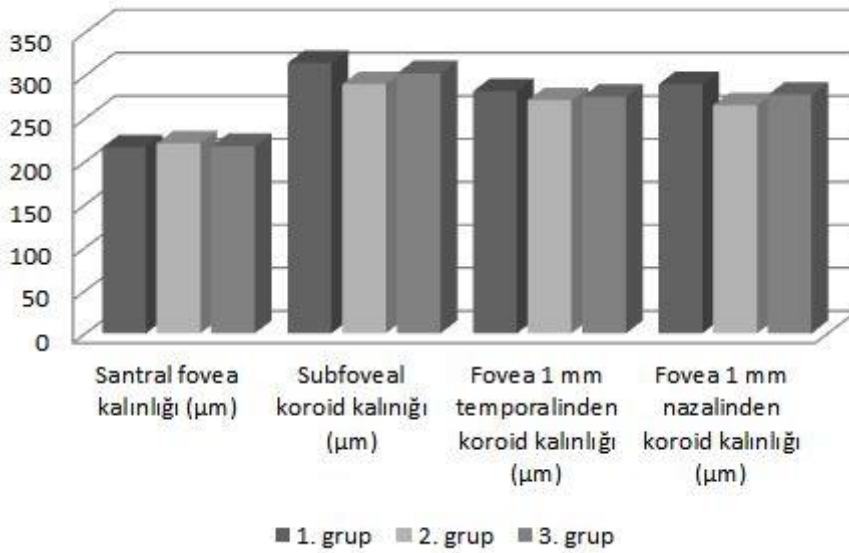
Olguların gruplara göre santral foveal kalınlık, koroid kalınlık değerleri ve istatistikleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Ortalama SFK , subfoveal koroid kalınlığı, fovea 1 mm temporalinden koroid kalınlığı ve fovea 1 mm nazalinden koroid kalınlığı değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 12Alt Grupların SFK ve Koroid Kalınlık Değerleri

	Santral fovea kalınlığı (Ort±SD) (mm)	Subfoveal koroid kalınlığı (Ort±SD) (mm)	Fovea 1 mm temporalinden koroid kalınlığı (Ort±SD) (mm)	Fovea 1 mm nazalinden koroid kalınlığı (Ort±SD) (mm)
1. grup	215,92±13,47	314,19±33,29	281,46±43,37	289,54±42,73
2. grup	220,69±18,88	289,57±45,72	270,80±46,19	265,07±53,18
3. grup	217,48±15,35	302,12±39,13	275,02±40,03	277,23±45,70
P değeri*	0,539	0,086	0,659	0,177

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*İndependent-Samples T test



Grafik 4Alt Grupların Santral Foveal Kalınlık ve Koroid Kalınlık Değerleri

5.TARTIŞMA

Sistemik veya topikal kullanılan birçok ilacın vücudumuzda birtakım değişikliklere neden olabildiği gibi hassas bir organ olan göz üzerine de etkileri olmaktadır. Kullanılan ilaç eğer kronik bir hastalık için ve uzun süreli kullanım gerektiriyorsa etki etme olasılığı daha da artmaktadır. Bu çalışmada da depresyon tanısı almış SSGİ grubu ilaç tedavisi almakta olan hastalarda kullanılan ilaca bağlı gözün optik disk, retina ve koroid üzerine yapabileceği yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Önemli bir sağlık problemi olan depresyon, hemen her yaş grubunda oldukça yaygın olan önemli bir yeti yitim nedenidir[124]. Günümüzde giderek yaygınlaşan bu hastalık değişik psikoterapi yöntemleriyle beraber medikal tedavi kullanılarak tedavi edilebilmektedir. Medikal tedavi olarak çoğu klinisyen yüksek etkinliği, maliyetinin düşük olması ve yan etkilerinin tolere edilebilir olmasından dolayı SSGİ grubu antipsikiyatrik ilaçları ilk tercih olarak kabul etmektedirler[125]. Bu yüzden SSGİ'leri en yaygın reçete edilen antidepresan ilaç grubunu oluşturmaktadır[126]. Yapılan bir çalışmada SSGİ kullanım sıklığının yetişkin nüfusun %7 'sinde ve ortalama kullanım süresinin 4.8-7.7 yıl arasında olduğu saptanmıştır[127]. Yine Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada yılda 6,2 milyon SSGİ grubu antipsikiyatrik reçete edildiği görülmektedir (Toplan nüfus 16 milyon)[128]. SSGİ'lerin bu şekilde sık kullanıyor olması ve kullanımının giderek yaygınlaşıyor olması nadir görülen yan etkilerinde daha sık görülmesine neden olmaktadır[129]. Bu yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmakta, hastalıklarının prognozunu olumsuz etkilemektedir. Literatüre baktığımızda SSGİ grubu ilaçlara bağlı sınırlı sayıda olgu sunumu şeklinde oküler yan etkiler ve gözün ön segment parametrelerine yapmış olduğu etkiler üzerine çalışmalar olduğu görülmektedir [15]. Bu yan etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi ve yönetilebilmesi için gözün arka segment parametrelerini de içeren çalışmaların yapılması önem arz etmektedir. Bizim çalışmamız literatürü araştırdığımızda arka segment parametrelerini değerlendiren ilk detaylı çalışmadır.

SSGİ'ler depresif hastalıkların %83 ünde, anksiyete bozukluklarının %11 inde, bulumnia nervosa ve anoreksiya nervosa gibi hastalıkların negatif septomlarının tedavisinde %6 oranında kullanılmaktadır[118, 130]. Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki hastaların tamamı depresyon nedeniyle ilaç kullanmaktaydılar.

Oftalmoloji de OKT'nin kullanılmaya başlaması yeni bir dönemi beraberinde getirmiş, birçok oküler patolojinin tanısı ve takibi girişimsel olmayan, hızlı ve kolay bir şekilde yapılmaya başlanılmıştır. Günümüzde cihazın daha da geliştirilmesiyle retinanın ve optik disk başının daha yüksek çözünürlükte değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Aynı zamanda cihazının EDİ görüntüleme modu ise koroid dokusundan in vivo kesitsel görüntülemeler sağlayarak koroid ile ilgili hastalıklarda ve uygulanan tedavinin izleminde koroidin detaylı olarak incelenmesine olanak sağlamıştır [94].

Lockhead ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada SSGİ kullanan hastalarda yükselen serotonin düzeylerinin iskemik optik nöropati yapabileceğini bildirmişlerdir. SSGİ kullanımı sonrası optik nöropati gelişen 5 olgunun 4 tanesinde posterior iskemik optik nöropati 1 tanesinde anterior iskemik optik nöropati saptamışlar ve tedavinin kesilmesiyle birlikte 1 tanesi hariç görme kayıpları kalıcı olmuştur[13].

Hayreh ve arkadaşları yüksek serotonin seviyelerinin iskemik ve aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir[131]. Costagliola ve arkadaşları, optik sinir perfüzyon bozukluklarının gelişiminde plazma serotonin düzeylerinin artmasının bir faktör olduğunu varsayarak, optik sinirde vazospazm için bir mekanizma tarif etmişlerdir. Uzun süreli SSGİ tedavisi ile, çoklu geçici vazospazmların belirgin bir iskemik optik nöropatiyi aşamalı olarak indükte edebileceği belirtmişlerdir [129].

Optik nöropati yapabilecek predispozan faktörler açısından baktığımızda SSGİ'lerin trombosit disfonksiyonu yaptığı bilinmektedir. SSGİ 'leri merkezi sinir sisteminde serotonin geri alımını inhibe ederek depresif semptomların azalmasına katkı sağlamasının yanı sıra, serotoninin trombositlere alınmasını da engeller. Trombositlerde serotoninin işlevlerinden biriside trombosit agregasyonunu sağlamak olduğu için, trombositlerde SSGİ ile indüklenen serotonin tükenmesi pıhtılaşma süresini artırır ve böylece kanama riskini arttırırlar[132]. Bu yüzden üst gastrointestinal kanama, uveal efüzyon ve açılı kapanması glokomu [133], retrobulber hematoma[134] ve intrakranial hemoraji ile ilişkilendirilmiştir[135-137]. Öte yandan sitalopramla ilişkili santral retinal ven oklüzyonu[138], fluoksetine bağlı retinal ven dal oklüzyonu[139], essitalopram la ilişkili venöz tromboembolizm ve iskemik stroke[140, 141]tanımlanmıştır.Tekrarlı dozlarda, SSGİ 'lerin trombosit serotonin depolarını tükettikleri tespit edilmiştir [142]. Bu yüzden SSGİ kullanımının trombosit üzerindeki ani ve erken etkilerinin, tromboz eğiliminde bir artış yaratabilirken, tekrarlanan dozlamadan sonra ortaya

ıkan geç etkisinin, trombosit serotonin depolarının tükenmesine bağlı kanama eğiliminde bir artış oluşturabileceği belirtilmiştir [138].

Bizimalışmamızda da, biyomikroskopik muayene ve optik sinir başı RSLT kalınlık ölçümleri yaparak ilaca bağlı olası bir optik nöropati olgusu veya geçirilmiş bir optik nöropati olgusu saptanmaya çalışılmıştır. Çalışma ve kontrol grubumuzdaki hastalarımızın biyomikroskopik kontrol muayenelerinde hiçbir hastada patoloji saptanmamıştır. SSGİ kullanan hastaların RSLT kalınlık analizlerinde ortalama, nazal, süperior, temporal ve inferior sektörlerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Süperior ve inferior sektörlerde RSLT kalınlıklarının daha kalın, nazal ve temporal sektörlerde daha ince olduğunu saptanmıştır. Bulgularımızın literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmüştür[98]. Hastalarımızı alt grup 1(ilacı 1 yıl altında kullanan) alt grup 2 (ilacı 1 yıl ve üzerinde kullanan) ve alt grup 3 (kontrol grubu) olarak üç gruba ayırıp RSLT kalınlık değerleri açısından karşılaştırdığımızda tüm sektörlerde anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubundaki hastalarımızı kullandıkları ilaç çeşidi açısından gruplandırıp karşılaştırdığımızda ise yine RSLT kalınlık değerleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu sonuçlar SSGİ kullanımının OKT ile yapılan RSLT kalınlığı ölçümü üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını ve konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürtmektedir.

Sertralin 1991 de bulunmuşve ilksertalin makulopatisi şener ve Kıratlı tarafından 2001 de tanımlanmıştır.4 aylık sertralin kullanım öyküsü olan bayan hasta bilateral görme azalması ile başvurmuş. Fundus muayenesinde makülopati tespit edilen hastada ilaç kesildikten 6 ay sonra maküler lezyonların kaybolduğu fakat 20 aylık takipte görme keskinliğinde herhangi bir düzelme olmadığı saptanmıştır[14].

Ewe ve arkadaşlarının tanımladığı bir olguda 23 yaşındaki erkek hastada sertralin kullanmaya başladıktan hemen sonra bilateral makülopati geliştiği ve ilaç kesildikten sonra görsel semptomlarda hafif iyileşme görüldüğünü fakat eski haline dönmediğini belirtilmiştir[116].

Mason ve arkadaşları 14 yaşında 1 yıldır sertralin kullanan, bilateral görme keskinliği 20/200 olan bull's eye makülopati tanımlamışlar fakat ilaç kesildikten sonraki 3 yıllık takipte retina pigment epitelinde ve görme keskinliğinde herhangi bir iyileşme olmadığını belirtmişlerdir[143].

Gösterilmiş ciddi yan etkilerden sonra olayın fizyopatolojik olarak incelenmesi gündeme gelmiştir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SSGİ kaynaklı makülopatinin muhtemel bir mekanizmasının, fosfolipaz C üzerindeki etkisiyle olduğunu düşünmüşlerdir. SSGİ'lerin mevcut seviyedeki sinaptik serotonin düzeyini arttırarak 5-HT2AR işlevselliğini arttırabileceğini ve 5-HT2AR'ın artmış aktivasyonu, fosfolipaz C'nin aktivasyonuna, bu daha sonra, all-trans-retinal (atRAL) - kaynaklı NADPH oksidaz aracılı hücre içi reaktif oksijen türlerinin aşırı üretilmesine neden olup retinadaki oksidatif stres ve patolojik hücre ölümü yoluyla retinal dejenerasyon patogeneze katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir [144].

Bizim çalışmamızda da SSGİ kullanımına bağlı olası makülopati saptanmaya çalışılmış, tüm hastalara detaylı fundus muayenesi yapılmış ve OKT çekimleri ile kesitsel olarak incelenmiştir. Biyomikroskopik fundus muayenemizde hiçbir hastamızda belirgin makülopati saptanmamıştır. OKT ile SFK değerlendirmemizde çalışma ve kontrol grubu arasında ve alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki ilaç kullanan hastalarımızı ilaç kullanım çeşidine göre karşılaştırdığımızda sadece fluvoksamin kullanan hastalarda SFK daha ince bulunmuştur. Fakat hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır. Bu bulgulara göre SSGİ kullanımının OKT ile yapılan retinal görüntülemelerde anormal değişikliğe neden olmadığı düşünülmüştür. Fakat daha net bilgi edinebilmemiz için daha fazla hasta sayısından oluşan çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Gözün koroid tabakası; oküler kan akımının yaklaşık olarak %85 ini sağlamakta, retinanın metabolik faaliyetlerinde katkı sağlamakta ve optik sinir başının ve fotoreseptörlerin kanlanması rol oynamaktadır [47]. Gözün kanlanması bu kadar temel fonksiyonda yer alması nedeniyle sistemik kullanılan her türlü ilacın koroid ve beraberinde regülasyonunu sağladığı retinanın ve optik sinirin metabolik faaliyetlerine etki edebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda gözün, zengin kan akımı ve göz içindeki nöral dokuların çok yüksek metabolik hızı nedeniyle karaciğer sonrasında ilaç toksisitesinin ortaya çıktığı ikinci en sık görülen organ olması gerektiği belirtilmiştir [145].

Koroid tabakası gözdeki damar yoğunluğu en fazla olan tabaka olmasından dolayı birçok göz hastalığının patofizyolojisinde rol alabilir. Vogt Koyanagi Harada, yüksek miyopi, koryoretinal atrofiler, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, Diyabetes mellitus, Behçet Hastalığı, polipoidal koroidal vaskülopati ve sistemik kullanılan ilaçlara bağlı olarak birçok hastalıkta değişkenlik gösterebilmektedir [146-152].

Bizim çalışmamızda da SSGİ'lerin koroid kalınlığı üzerine etkisi saptanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın subfoveal, fovea 1 mm temporal ve nazalinden koroid kalınlıklarını ölçülmüş, çalışma grubunda ortalama subfoveal koroid kalınlığını $301,88 \pm 41,50 \mu\text{m}$, fovea 1 mm temporalinden koroid kalınlığını $276,13 \pm 44,69 \mu\text{m}$, fovea 1 mm nazalinden koroid kalınlığını $277,31 \pm 49,34 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Üç farklı yerden ortalama koroid kalınlığı ölçümünü kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Alt gruplarımız arasında bu 3 farklı yerden yapılan ortalama koroid kalınlığı karşılaştırmalarında ise yine anlamlı bir değişim saptanamamıştır ($p > 0,05$).

SSGİ'leri aynı zamanda dolaşım sisteminde ve göz dokuları gibi diğer alanlarında serotonin düzeyinde artışa neden olur. Serotonin çeşitli serotonin reseptörleri ile etkileşime girer. Serotonin reseptörlerinin (5-HT1 ila 5-HT7) aileleri vardır ve bu ailelerin bazılarında farklı alt tiplerin bulunduğu bilinmektedir[129, 153]. Göz işlevselliğinde bulunduğu tespit edilen serotonin reseptörleri 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C ve 5-HT7'dir[129, 153-158]. SSGİ'ler, midriyazis, artmış GİB ve açılı kapanma glokomu ile ilişkilendirilmiştir[129, 154, 159].

SSGİ'ler en az üç mekanizma ile midriyazise neden olabilir:

- 1-Pupil dilatasyonu ile sonuçlanan noradrenerjik veya antikolinergik etkiler;
- 2- İris kasları içinde bulunan 5-HT7 reseptörlerinin serotonin ile uyarılması Adenilat siklazda artış yaparak pupil sfinkter kasının gevşetir.
- 3- İris-siliyer cisim kompleksi üzerindeki 5-HT7 reseptörü üzerine bir diğer etkisi aköz humör oluşumunu arttırarak GİB'de doğrudan bir artışa neden olmasıdır[129, 156].

SSGİ ile ilişkili birçok glokom olgusu bildirilmiştir [125, 129, 160-165].Glokom olgusu bildirilen olguların çoğunda kullanılan SSGİ türünün paroksetin olduğu göze çarpmaktadır[25].

Artmış GİB'in indüksiyonu veya şiddetlenmesinde SSGİ'leri suçlayan kanıtların yanında [129, 162, 164-170], SSGİ'lerin GİB'i ve glokom riskini arttırmadığı gösteren yayınlarda mevcuttur[171, 172]. Bizim çalışmamızda da çalışma ve kontrol grupları karşılaştırmasında ve alt gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmalarımızda DEİGK, GİB ve C/D oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,05$). Bu bağlamda, hastalarda akut açılı kapanması glokomu (AACG) için önceden belirlenmiş risk faktörlerine (ırk, dar açılı,

hipermetrop, küçük göz, aile öyküsü, ileri yaş vb.) sahip olduğunda midriazisin GİB'i artırabileceği düşünmekteyiz. Bizim çalışma grubuna aldığımız SSGİ kullanan hastalarda belirtilen risk faktörleri olmadığı için glokom lehine bulgu saptayamadığımızı düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ; hastalara elektrofizyolojik testler yapılamamış olması, hasta sayısının az olması ve hastaların takip ölçümlerinin olmamasıdır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. SSGİ grubu antidepresan kullanan 52 hasta ve normal sağlıklı 52 gönüllünün toplam 104 gözü çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmada değerlendirilen gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

2. Çalışma ve kontrol grubu arasında DEİGK, SE, GİB, C/D oranları, AXL, RSLT kalınlık, SFK ve koroidal kalınlık değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

3. Alt grup analizlerinde ilacı 1 yıldan az kullanan/ ilacı 1 yıl ve üzerinde kullanan/ kontrol grupları arasında DEİGK, SE, GİB,C/D oranları, AXL, RSLT kalınlık ,SFK ve koroidal kalınlık değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

4. Çalışma grubunu ilaç kullanım türüne göre gruplandırıdığımızda kullanım süreleri , DEİGK, SE, GİB,C/D oranları, AXL, RSLT kalınlık, SFK ve koroidal kalınlık değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

5. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda en yüksek ortalama koroidal kalınlık değerine sahip kısım subfoveal bölge olarak bulunmuştur. Fovea altında en kalın olmasının nedeninin makülanın yüksek metabolik aktivitesinden olabileceği düşünülmüştür.

Depresyon çağımızda giderek artan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzayan insan ömrüyle beraber gelecekte daha sık karşılaşılabilecek bir hastalık olan depresyonun ve tedavisinde kullanılan ilaçların göz üzerinde meydana getirdikleri değişimlerin tamamı ile açığa kavuşması bu ciddi halk sağlığı problemi açısından önemlidir. SSGİ'lerin gözün arka segment üzerine etki edip etmedikleri kapsamlı olarak çalışılmamış ve tam olarak anlaşılamamıştır.

Sonuç olarak OKT ile yapılan santral foveal kalınlık ölçümleri, RSLT analizleri ve koroid kalınlığı ölçümleri ile SSGİ kullanan hastalarda fovea, optik disk ve koroidde major yapısal değişikliklerin olmaması OKT'nin gözün arka segment parametreleri açısından anlamlı bir takip kriteri olmayacağını göstermektedir. Ancak bahsi geçen konularda daha net bilgi ve fikir sahibi olabilmek adına daha büyük hasta sayılarının dahil edildiği, prospektif, mümkün olduğunca gözün arka segment parametrelerini etkileyebilecek diğer etmenlerin

ortadan kaldırıldığı, ölçümlerin insan hatalarını ortadan kaldırabilecek yazılımlar ile otomatik olarak yapıldığı, çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Öztürk M. Orhan, U.A., *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 11 ed. Vol. 1. 2008, Ankara. 337-427.
2. Blazer DG, *Mood disorders: Epidemiology*. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7 ed. Vol. 1. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1298-308.
3. Ceylan EM, O.E., *Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri*. 4. cilt. *Duygudurum bozuklukları*. İstanbul. 2001. 73-109, 384-92.
4. Neumeister, A., et al., *Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(8): p. 765-73.
5. Goodnick, P.J. and B.J. Goldstein, *Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology*. J Psychopharmacol, 1998. **12**(3 Suppl B): p. S5-20.
6. Isık E, *Depresyon, tedavi yaklaşımları ve antidepresan ilaçlar*. Gazi Üniversitesi Yayınları. 2006. 69-75.
7. Hariri AG, C.M., *Depresyonda ilaç tedavisi: özgül serotonin geri alım engelleyicileri*. *Duygudurum Dizisi*. 2003: p. 7: 339-345.
8. A., D., *Psikiyatride ilaçla tedavi. Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi no: 62*. 2008. 275-302.
9. Janicak PG, D.J., Preskorn SH., *Prinnciples and practice of psychopharmacotherapy*. 1994.
10. Lejoyeux M, L.E., Ades J., *The serotonin syndrome. Focus on depression and anxiety*. 1995: p. 6 issue 1: 4-11.
11. JG, B., *Handbook of drug therapy in psychiatry. Part 1 and 2*. Mosby-Year book, Inc. Missouri. 1995.
12. Richa, S. and J.C. Yazbek, *Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review*. CNS Drugs, 2010. **24**(6): p. 501-26.
13. Lochhead, J., *SSRI-associated optic neuropathy*. Eye (Lond), 2015. **29**(9): p. 1233-5.
14. Sener, E.C. and H. Kiratli, *Presumed sertraline maculopathy*. Acta Ophthalmol Scand, 2001. **79**(4): p. 428-30.

15. Koçer E, K.A., Özsütçü M, Dursun AE, Kırpnar İ., *Dry Eye Related to Commonly Used New Antidepressants*. J Clin Psychopharmacol, 2015 Aug; p. 35(4):411-3.
16. Kozart DM, *Anatomic correlates of the retina*, in Duane TD, Jaeger EA, eds. *Clinical ophthalmology*. Harper&Row. 1991: Philadelphia. p. 1-13.
17. Newell FE, *Ophthalmology. Principles and Concepts*. 6, Mosby ed. 1986.
18. Matsumoto, B., J.C. Blanks, and S.J. Ryan, *Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984. **25**(1): p. 71-82.
19. Green WR, *Vitreoretinal interface*. In: SJ IR, editor. *Retina*. 3St Louis Mosby ed. 2000. 1882-960.
20. Foos, R.Y., *Ultrastructural features of posterior vitreous detachment*. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol, 1975. **196**(2): p. 103-11.
21. Zorab RA, S.H., Dondrea CL, Arturo C, DuCharme N, Tanaka S *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course*. American Academy of Ophthalmology. San Francisco. 2010. 2.
22. Akar S., A.S., *Retina embriyogenezi-fizyolojisi, muayene yöntemleri, retina dejerensanları*. 2 ed. Akova YA, Q'dwyer PA, editors. Ankara: Güneş tıp kitapçevleri. 2011: p. 513-25.
23. Apaydın C, *Anotomi*. Aydın P, YA. A, editors. Ankara: Güneş kitabevi. 2001: p. 3-25.
24. İlhan B, E.B., *Retina fizyolojisi. ret-vit*. 1998: p. 6:68-73.
25. Kozart DM, *Anotomic Corralates of the Retina*. T.D.D, editor. Philadelphia: Clinical Ophthalmology. The Retina Glaucoma. . 1981: p. 1-18.
26. Özçetin H, *Retina Hastalıkları*. H.Ö, editor. Bursa:Nobel Tıp Kitabevleri. 2003: p. 232-312.
27. Marmor MF, *Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium*. Marmor MF, TJ. W, editors. New York:Oxford University Press. 1998: p. 3-97.
28. McCaa C. S., *The eye and visual nervous sistem:Anatomy, physiology and toxicology*. Environ Health Perspect. 1982: p. 44: 1-8.
29. *American Academy of Ophthalmology, Basic and Science Course,Section 12: Retina and Vitreus*. 2008.
30. Edwards, R.B., et al., *Synthesis of retinoic acid from retinol by cultured rabbit Muller cells*. Exp Eye Res, 1992. **54**(4): p. 481-90.

31. Provis, J.M., *Development of the primate retinal vasculature*. Prog Retin Eye Res, 2001. **20**(6): p. 799-821.
32. Schubert H.D. , *Structure and Function of the Neural Retina*. 2 ed. Yanoff M, J.S D, editors. *Ophthalmology: Spain*;Mosby. 2004: p. 771-5.
33. Jack J Kanski, B.B., *Klinik Oftalmoloji-Sistematik Yaklaşım*. 7. ed, ed. Y.A. Akova. 2011, Ankara: Güneştop Kitapevi. 595.
34. David J Spalton, R.A.H., Paul A Hunter, *Klinik Oftalmoloji Atlası*. 3. ed, ed. A.O. Saatçi. 2007, İzmir: Güven Kitapevi. 405.
35. S, K., *Periferik retinanın Anatomisi, Varyasyonları ve Muayenesi*. ret-vit. . 1995: p. 3:15-9.
36. Tripathi RC, Tripathi BJ. In: Davson, H, ed. *The Eye*. Academic Press. 1984.
37. Wilkinson C. P, R.T.A., *Michels Retinal Detachment 2ed*. MOSBY. 1997: p. 773-897.
38. .Kozart DM, *Anatomic Corralates of the Retina (ch 1)*. Tasman W, EA. J, editors. *Duane's foundations of Clinical Ophthalmology: USA: Lippincott-Raven*. 1995.
39. Guyer DR, S.A., Green WR, , *The choroid: structural considerations*. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. *Retina. Volume 1*. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company. 1989. 17-31.
40. Snell RS, L.M., *Clinical Anatomy of the Eye*. 2nd ed. USA: Blackwell Science, Inc. 1998.
41. H, G., *Gray's Anatomy, 37th Edition*. Bannister. Williams Warwick Dyson. 1989. 1180-1207.
42. Fujiwara, T., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**(3): p. 445-50.
43. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2008. **146**(4): p. 496-500.
44. Krumpaszky, H.G. and V. Klauss, *[Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1992. **200**(2): p. 142-6.
45. Polat O.A. SN, Ö.A.Ö., *Türkiye'deki Sağlıklı Bireylerde Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi ile Santral Koroidal ve Maküler Kalınlık Ölçümü*. Ret-Vit 2012;2012;20:95-8. 2012.

46. Guyer D, S.A., Green W, *The Choroid: Structural Considerations. Retina 4th Ed Philadelphia: Elsevier.* 2006. 34-42.
47. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid.* Prog Retin Eye Res, 2010. **29**(2): p. 144-68.
48. Remington LA, *Clinical anatomy and of the visual system. 3 rd ed: Elsevier.* 2005.
49. CV, N., *Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. The Retina and Its Disorders.* 2011. 179.
50. LA, R., *Clinical anatomy of the visual system. 3 rd ed: Elsevier.* 2005.
51. Ernest JT, *Choroidal circulation. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company.* 1989. 67.
52. C., A., Apaydın C. *Anatomi. İçinde: Aydın P, Akova YA, editörler. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi.* 2001.
53. Tasman W, J.E., *Duane's ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.* 2008.
54. O, A.A.o., *Retina and vitreous. San Francisco, Calif.: American Academy of Ophthalmology.* 2007.
55. Yoneya, S. and M.O. Tso, *Angioarchitecture of the human choroid.* Arch Ophthalmol, 1987. **105**(5): p. 681-7.
56. Wangsa-Wirawan, N.D. and R.A. Linsenmeier, *Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects.* Arch Ophthalmol, 2003. **121**(4): p. 547-57.
57. Wallman, J., et al., *Moving the retina: choroidal modulation of refractive state.* Vision Res, 1995. **35**(1): p. 37-50.
58. Parver, L.M., *Temperature modulating action of choroidal blood flow.* Eye (Lond), 1991. **5** (Pt 2): p. 181-5.
59. Snell RS, L.M., *Clinical Anatomy of the Eye. 2nd ed. USA: Blackwell Science, Inc.* 1998.
60. Mrejen, S. and R.F. Spaide, *Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond.* Surv Ophthalmol, 2013. **58**(5): p. 387-429.
61. Margolis, R. and R.F. Spaide, *A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes.* Am J Ophthalmol, 2009. **147**(5): p. 811-5.

62. Tuncer I, K.E., Zengin MO, , *Subfoveal choroidal thickness in normal eyes measurement using optical coherence tomography*. *Retina-J Ret Vit Dis* 2014; p. 22(2):137-139.
63. Imamura, Y., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy*. *Retina*, 2009. **29**(10): p. 1469-73.
64. Kim, J.T., et al., *Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. **54**(5): p. 3378-84.
65. Torres, V.L., et al., *Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors*. *Am J Ophthalmol*, 2011. **151**(4): p. 586-593 e2.
66. Dhoot DS, H.S., Yuan A, , *Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. . *Br J Ophthalmol*, 2013; p. 97(1): 66–9.
67. Maruko, I., et al., *Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy*. *Ophthalmology*, 2010. **117**(9): p. 1792-9.
68. Spaide, R.F., *Age-related choroidal atrophy*. *Am J Ophthalmol*, 2009. **147**(5): p. 801-10.
69. Chung, S.E., et al., *Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2011. **118**(5): p. 840-5.
70. Maruko, I., et al., *Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. *Retina*, 2011. **31**(3): p. 510-7.
71. Kim, M., et al., *Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. **54**(9): p. 6033-9.
72. Modi, Y.S., et al., *Multimodal imaging of sarcoid choroidal granulomas*. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013. **3**(1): p. 58.
73. Fleischman, D., et al., *Multimodality diagnostic imaging in a case of sympathetic ophthalmia*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2012. **20**(4): p. 300-2.
74. Goldenberg, D., et al., *Vitreous, retinal, and choroidal findings in active and scarred toxoplasmosis lesions: a prospective study by spectral-domain optical coherence tomography*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013. **251**(8): p. 2037-45.
75. Hirukawa, K., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in new-onset acute posterior scleritis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013. **251**(9): p. 2273-5.

76. Yolcu U, I.A., Gundogan FC, , *Evaluation of Choroidal Thickness in Ankylosing Spondylitis Using Optical Coherence Tomography*. Ocul Immunol Inflamm, 2015.
77. Karampelas M., S.D.A., Keane P.A., *Choroidal assessment in idiopathic panuveitis using optical coherence tomography*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2013: p. 251(8): 2029–36.
78. Keane P. A., A.M., Turner S. J, , *et al.*, “*Characterization of birdshot chorioretinopathy using extramacular enhanced depth optical coherence tomography*”. JAMA Ophthalmology, 2013: p. 131(3): 341–50.
79. Grieshaber, M.C. and J. Flammer, *Blood flow in glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2005. **16**(2): p. 79-83.
80. Savinova, O.V., et al., *Thyroid hormone promotes remodeling of coronary resistance vessels*. PLoS One, 2011. **6**(9): p. e25054.
81. Tomanek, R.J., et al., *Effects of hypothyroidism and hypertension on myocardial perfusion and vascularity in rabbits*. Am J Physiol, 1993. **265**(5 Pt 2): p. H1638-44.
82. Kal, A., et al., *Effect of fingolimod (FTY720) on choroidal thickness in patients with multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2017. **14**: p. 4-7.
83. Zhang, Z., et al., *The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 34936.
84. DL., A.M.J., *Optical Coherence Tomography*. Ed: Albert DM, Jacobiec FA. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd edition, WB Saunders Co, Philadelphia, PA. 2008. 1725-37.
85. Adhi, M. and J.S. Duker, *Optical coherence tomography--current and future applications*. Curr Opin Ophthalmol, 2013. **24**(3): p. 213-21.
86. Lihteh Wu, M.M., Erick Hernandez-Bogantes, *Global perspectives: Choroidal Imaging With Spectral-domain Optical Coherence Tomography*. RETINA TODAY, January 2011.
87. Mumcuoğlu T, E.C., Durukan AH., *Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler*. T. Oft. Gaz, 2008: p. 38, 168-75.
88. A. M. Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherans Tomografisi Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. Ocak 2011;Cilt:2 (Sayı:1). 5-9.
89. Ekinci, M., et al., *Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura*. BMC Ophthalmol, 2014. **14**: p. 75.

90. Martinez A, P.N., Sanchez M., *Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients*. The British journal of ophthalmology, 2014: p. 92(8):1069-75.
91. Aydın A, B.A., *Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. Glokom Katarakt Oftalmoloji Dergisi. Cilt 2, Sayı 2*. 2007. 77-82.
92. Park HY, S.H., Park CK., *Imaging the Posterior Segment of the Eye using Swept-Source Optical Coherence Tomography in Myopic Glaucoma Eyes: Comparison with Enhanced-Depth Imaging*. Am J Ophthalmol 2014 Mar: p. 157 (3): 550-7.
93. Manjunath V, F.J., Duker JS., *Cirrus HD-OCT high definition imaging is another tool available for visualization of the choroid and provides agreement with the finding that the choroidal thickness is increased in central serous chorioretinopathy in comparison to normal eyes*. Retina 2010: p. 30(8):1320-1321.
94. Wong, I.Y., H. Koizumi, and W.W. Lai, *Enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2011. **42 Suppl**: p. S75-84.
95. Chhablani J, B.G., Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede AL, Bartsch DU, Cheng L, Freeman WR., *Repeatability and reproducibility of manual choroidal volume measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci., 2012 Apr.: p. 24;53(4):2274-80.
96. Manjunath V, T.M., Fujimoto JG, Duker JS., *Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2010 Sep.: p. 150(3):325-329.
97. Quigley HA, A.E., *Quantative studies of retinal nerve fiber layer defects*. Arch Ophthalmol, 1982: p. 100:807-814.
98. Schuman JS, H.M., Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloisman T, Lin CP., *et al. Quantification of nerve fobre layer thickness in normal and glaucomatous eye using optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1995: p. 113:586-96.
99. C., Ü., *Glokomlu gözlerde optik koherens tomografi ile saptanan retina sinir lifi kalinliklerinin görme alanı indeksleri ile korelasyonu*. T Oft Gaz, 2001: p. 31:600-604.
100. Schuman JS, P.-K.T., Hertzmark E., *Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1996: p. 103:1889-1898.
101. Lumbroso B, R.M., *Practical OCT Handbook (Retina, Choroid, Glaucoma)*. New Delhi, India. 2013.
102. O., Ö., *Ruh sağlığı ve bozuklukları. 9.basım*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. 2002.

103. Ervatan SÖ, Ö.A., Türkçapar H, Atasoy N., *Depresif hastalarda tedaviye uyum: doal izlem çalışması. Klinik Psikiyatri* 2003. 6:5-11.
104. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R).* JAMA, 2003. **289**(23): p. 3095-105.
105. Kupfer, D.J., E. Frank, and M.L. Phillips, *Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives.* Lancet, 2012. **379**(9820): p. 1045-55.
106. Bromet, E., et al., *Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode.* BMC Med, 2011. **9**: p. 90.
107. Hales R, Y.S., *Essentials of Clinical Psychiatry. Second Edition.* American Psychiatric Publishing, 2004.
108. Kulaksızolu I, T.R., Üçok A, Yargıç , Yazıcı O., *Psikiyatri. İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi, İstanbul.* 2009: p. 92-128.
109. Hemels ME, K.G., Einarson TR *Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000.* Ann Pharmacother, 2002: p. 36(9): 1375-1379.
110. Munoz-Arroyo R, S.M., Morrison J., *Exploring potential explanations for the increase in antidepressant prescribing in Scotland using secondary analyses of routine data.* Br J Gen Pract, 2006: p. 56(527): 423-428.
111. Qaseem A, S.V., Denberg TD., *Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.* Ann Intern Med., 2008 Nov.: p. 149(10): 725- 733.
112. G, H., *Depresyonun fizyopatolojisi: klinisyenlerin ilgisine sunabileceğimiz somut kanıtımız var mı? World Psychiatry Türkçe Basım* 2010. 9:155-161.
113. Bollini, P., et al., *Improving compliance in depression: a systematic review of narrative reviews.* J Clin Pharm Ther, 2006. **31**(3): p. 253-60.
114. Datto CJ, T.R., Horowitz D., *Do clinician and patient adherence predict outcome in a depression disease management program?* Journal of Clinical Outcomes Management, 2003: p. 10(2): 79 85.
115. Bull SA, H.X., Hunkeler EM., *Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication.* JAMA, 2002: p. Sep, 18, 288(11): 1403-1409.
116. Ewe, S.Y., R.G. Abell, and B.J. Vote, *Bilateral maculopathy associated with sertraline.* Australas Psychiatry, 2014. **22**(6): p. 573-5.

117. M. A. Sierra-Rodriguez, F.S.-F., E. Santos-Bueso, J. Garcia-Feijoo and J. C. Gonzelez-Romero., *Chronic Angle-closure Glaucoma Related to Paroxetine Treatment*. Seminars in Ophthalmology, 2013: p. 28(4): 244–246.
118. Vaswani, M., F.K. Linda, and S. Ramesh, *Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(1): p. 85-102.
119. van Praag, H.M., et al., *Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders*. J Affect Disord, 1987. **13**(1): p. 1-8.
120. Stokes, P.E. and A. Holtz, *Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues*. Clin Ther, 1997. **19**(5): p. 1135-250.
121. Garnier R, A.P., Chataigner D., *Acute fluvoksamin poisoning*. J Int Med Research, 1993: p. 21: 197-208.
122. Aberg-Wistedt, A., *The antidepressant effects of 5-HT uptake inhibitors*. Br J Psychiatry Suppl, 1989(8): p. 32-40.
123. General Assembly of the World Medical, A., *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. J Am Coll Dent, 2014. **81**(3): p. 14-8.
124. Ustun, T.B., et al., *Global burden of depressive disorders in the year 2000*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 386-92.
125. Croos, R., et al., *Citalopram associated with acute angle-closure glaucoma: case report*. BMC Ophthalmol, 2005. **5**: p. 23.
126. Bauer, M., et al., *Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study*. Eur Psychiatry, 2008. **23**(1): p. 66-73.
127. Petty, D.R., et al., *Prevalence, duration and indications for prescribing of antidepressants in primary care*. Age Ageing, 2006. **35**(5): p. 523-6.
128. *Foundation for Pharmaceutical Statistics. Report 50*. 2007, The Hague, The Netherlands.
129. Costagliola, C., F. Parmeggiani, and A. Sebastiani, *SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms*. CNS Drugs, 2004. **18**(8): p. 475-84.
130. Meijer WE, H.E., Pepplinkhuizen LP., *Prescribing patterns in patients using new antidepressants*. Br J Clin Pharmacol, 2001: p. 51: 181–183.

131. Hayreh, S.S., *Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin*. Prog Retin Eye Res, 1999. **18**(2): p. 191-221.
132. Turner, M.S., et al., *Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks*. J Intern Med, 2007. **261**(3): p. 205-13.
133. Zelefsky, J.R., et al., *Escitalopram-induced uveal effusions and bilateral angle closure glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(6): p. 1144-7.
134. Van Cann, E.M. and R. Koole, *Retrobulbar hematoma associated with selective serotonin reuptake inhibitor: a case report*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009. **108**(4): p. e1-2.
135. van Walraven, C., et al., *Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study*. BMJ, 2001. **323**(7314): p. 655-8.
136. Loke, Y.K., A.N. Trivedi, and S. Singh, *Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(1): p. 31-40.
137. de Abajo, F.J., et al., *Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **50**(1): p. 43-7.
138. Hardisty, A.D., C.M. Hemmerdinger, and S.A. Quah, *Citalopram-associated central retinal vein occlusion*. Int Ophthalmol, 2009. **29**(4): p. 303-4.
139. Knox Cartwright, N.E., P. Smith, and D.M. Tole, *Branch retinal vein occlusion and fluoxetine*. Ann Ophthalmol (Skokie), 2007. **39**(3): p. 253-4.
140. Kurne, A., et al., *Venous thromboembolism and escitalopram*. Gen Hosp Psychiatry, 2004. **26**(6): p. 481-3.
141. Aggarwal, A., et al., *Escitalopram and ischemic stroke: causal or chance association?* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2011. **23**(2): p. E38-9.
142. Sauer, W.H., J.A. Berlin, and S.E. Kimmel, *Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction*. Circulation, 2001. **104**(16): p. 1894-8.
143. Mason, J.O., 3rd and S.A. Patel, *Bull's eye maculopathy in a patient taking sertraline*. Retin Cases Brief Rep, 2015. **9**(2): p. 131-3.
144. Chen, Y., et al., *Mechanism of all-trans-retinal toxicity with implications for stargardt disease and age-related macular degeneration*. J Biol Chem, 2012. **287**(7): p. 5059-69.

145. Li, J., R.C. Tripathi, and B.J. Tripathi, *Drug-induced ocular disorders*. Drug Saf, 2008. **31**(2): p. 127-41.
146. Zaugg, B.E., et al., *Ezogabine (Potiga) Maculopathy*. Retin Cases Brief Rep, 2017. **11**(1): p. 38-43.
147. Oluleye, T.S., Y. Babalola, and M. Ijaduola, *Chloroquine retinopathy: pattern of presentation in Ibadan, Sub-Sahara Africa*. Eye (Lond), 2016. **30**(1): p. 64-7.
148. Mantopoulos, D., et al., *Bilateral Choroidopathy and Serous Retinal Detachments During Ipilimumab Treatment for Cutaneous Melanoma*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(8): p. 965-7.
149. Nakao, S., et al., *Possibility of Muller Cell Dysfunction as the Pathogenesis of Paclitaxel Maculopathy*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2016. **47**(1): p. 81-4.
150. DaCosta, J. and S. Younis, *Topiramate-induced maculopathy in IgG4-related disease*. Drug Healthc Patient Saf, 2016. **8**: p. 59-63.
151. Shin, H.J., et al., *Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(4): p. 2403-11.
152. Chhablani, J., I.Y. Wong, and I. Kozak, *Choroidal imaging: A review*. Saudi J Ophthalmol, 2014. **28**(2): p. 123-8.
153. Schmitt, J.A., et al., *Modulation of the critical flicker fusion effects of serotonin reuptake inhibitors by concomitant pupillary changes*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **160**(4): p. 381-6.
154. Costagliola, C., et al., *Effect of fluoxetine on intraocular pressure in the rabbit*. Exp Eye Res, 2000. **70**(5): p. 551-5.
155. Tobin, A.B., W. Unger, and N.N. Osborne, *Evidence for the presence of serotonergic nerves and receptors in the iris-ciliary body complex of the rabbit*. J Neurosci, 1988. **8**(10): p. 3713-21.
156. Chidlow, G., S. Le Corre, and N.N. Osborne, *Localization of 5-hydroxytryptamine1A and 5-hydroxytryptamine7 receptors in rabbit ocular and brain tissues*. Neuroscience, 1998. **87**(3): p. 675-89.
157. Osborne, N.N. and G. Chidlow, *Do beta-adrenoceptors and serotonin 5-HT1A receptors have similar functions in the control of intraocular pressure in the rabbit?* Ophthalmologica, 1996. **210**(5): p. 308-14.

158. Tobin, A.B. and N.N. Osborne, *Evidence for the presence of serotonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase in the rabbit iris-ciliary body*. J Neurochem, 1989. **53**(3): p. 686-91.
159. Tripathi, R.C., B.J. Tripathi, and C. Haggerty, *Drug-induced glaucomas: mechanism and management*. Drug Saf, 2003. **26**(11): p. 749-67.
160. Massautis, P., D. Goh, and P.J. Foster, *Bilateral symptomatic angle closure associated with a regular dose of citalopram, an SSRI antidepressant*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(8): p. 1086-7.
161. Sierra-Rodriguez, M.A., et al., *Chronic angle-closure glaucoma related to paroxetine treatment*. Semin Ophthalmol, 2013. **28**(4): p. 244-6.
162. Ahmad, S., *Fluoxetine and glaucoma*. DICP, 1991. **25**(4): p. 436.
163. AlQuorain, S., S. Alfaraj, and M. Alshahrani, *Bilateral acute closed angle glaucoma associated with the discontinuation of escitalopram: a case report*. Open Access Emerg Med, 2016. **8**: p. 61-5.
164. Ho, H.Y., et al., *Acute angle closure glaucoma after sertraline*. Gen Hosp Psychiatry, 2013. **35**(5): p. 575 e1-2.
165. Jimenez-Jimenez, F.J., M. Orti-Pareja, and J.M. Zurdo, *Aggravation of glaucoma with fluvoxamine*. Ann Pharmacother, 2001. **35**(12): p. 1565-6.
166. Kirwan, J.F., I. Subak-Sharpe, and M. Teimory, *Bilateral acute angle closure glaucoma after administration of paroxetine*. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(3): p. 252.
167. Lewis, C.F., et al., *Acute angle-closure glaucoma and paroxetine*. J Clin Psychiatry, 1997. **58**(3): p. 123-4.
168. Eke, T. and A.K. Bates, *Acute angle closure glaucoma associated with paroxetine*. BMJ, 1997. **314**(7091): p. 1387.
169. Bennett, H.G. and A.M. Wyllie, *Paroxetine and acute angle-closure glaucoma*. Eye (Lond), 1999. **13** (Pt 5): p. 691-2.
170. Browning, A.C., et al., *Acute angle closure glaucoma presenting in a young patient after administration of paroxetine*. Eye (Lond), 2000. **14** (Pt 3A): p. 406-8.
171. Gunduz, G.U., et al., *Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on intraocular pressure and anterior segment parameters in open angle eyes*. Cutan Ocul Toxicol, 2017: p. 1-5.

172. Chen HY, L.C., Kao CH., *Long-Term Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Glaucoma in Depression Patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2015 Nov: p. 94(45):e2041.