



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**FLUOKSETİN HİDROKLORÜRÜN OPTİK SİNİR ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN ELEKTRON MİKROSKOBİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ASOĞLU

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

**Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İdil ÇAKMAK**

HATAY – 2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

FLUOKSETİN HİDROKLORÜRÜN OPTİK SİNİR ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN ELEKTRON MİKROSKOBİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ASOĞLU
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İdil ÇAKMAK

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FLUOKSETİN HİDROKLORÜRÜN OPTİK SİNİR ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ELEKTRON MİKROSKOBİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ASOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL

Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.....(İsim ve imza).....

2.....(İsim ve imza).....

3.....(İsim ve imza).....

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	iv
V. RESİM LİSTESİ.....	v
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
VII. TEŞEKKÜR.....	viii
VIII. ÖZET.....	ix
IX. ABSTRACT.....	x
1 . GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 . GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Optik Sinir.....	2
2.1.1. Optik Sinir Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Optik Sinir Anatomisi.....	4
2.1.3. Optik Sinir Histolojisi.....	6
2.2. Antidepresanlar.....	10
2.2.1. Antidepresan İlaçlar.....	10
2.2.2. SSRI Sınıfı Antidepresan İlaçlar.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Etik kurul kararı.....	16
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	16
3.3. Dokuların Elde Edilmesi.....	17
3.4. Elektron Mikroskopik İnceleme Doku Takip İşlem Basamakları....	17
3.5. İstatiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKÇA.....	46
8. EKLER	53
9. ÖZGEÇMİŞ.....	54

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Gruplar ve Gruplara Yapılan Uygulamalar.....	17
Tablo 2. Değişkenler Bakımından Grup Karşılaştırmaları.....	21



V.RESİM LİSTESİ

Resim 1. Optik Sinirin bölümleri.....	5
Resim 2. Optik Sinir Işık Mikroskop.....	8
Resim 3. Optik Sinir Elektron Mikroskop.....	9
Resim 4. Oksidatif Denge.....	14
Resim 5. Akson Çapı Değerlerine ait Kutu-Bıyık Grafiği.....	22
Resim 6. Kalınlık Değerlerine ait Hata-Çubuk Grafiği.....	23
Resim 7. Sinir Lifi Çapı Değerlerine ait Hata-Çubuk Grafiği.....	24
Resim 8. G Oranı Değerlerine ait Hata-Çubuk Grafiği.....	25
Resim 9. Kontrol Grubu Yarı İnce Kesit Işık Mikroskop Fotomikrografı.....	26
Resim 10. Kontrol grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı.....	27
Resim 11. Kontrol grubu elektron mikroskop fotomikrografı.....	28
Resim 12. Kontrol grubu elektron mikroskop fotomikrografı.....	29
Resim 13. FLX grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı genel görünümü.....	30
Resim 14. FLX grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı.....	31
Resim 15. FLX grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı.....	32
Resim 16. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı.....	33

Resim 17. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografi.....	34
Resim 18. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografi.....	35
Resim 19. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografi.....	36
Resim 20. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografi.....	37
Resim 21. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografi.....	38
Resim 22. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografi.....	39

VI. KISALTMALAR LİSTESİ

EM: Elektron Mikroskop

FLX: Fluoksetin Hidroklorür

SSRI: Serotonin Geri Alım İnhibitörü

IM: Işık mikroskop

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

mm³: Milimetre küp

NARI: Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

SF: Serum Fizyolojik

SNRI: Serotonin- Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

PMS: Premenstrüel Sendrom

TSA: Trisiklik Antidepresanlar

VII. TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Veysel Cankurtaran'a ve deprem felaketinde ne yazık ki kaybettiğimiz kıymetli tez danışmanım rahmetli Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İdil ÇAKMAK'a,

Çalışma sürecine büyük katkıları olan Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı Prof. Dr. Ebru BALLI'ya, Arş. Gör. Dr. Ayla BATU ÖZTÜRK'e ve hem deney hem de tez yazım aşamamda yardımlarını esirgemeyen Uşak Üniversitesi Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Gülsen BAYRAK'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Bengi Ece Kurtul, Doç. Dr. Çağrı İlhan, Doç. Dr. Ahmet Elbeyli'ye,

Berber uzmanlık eğitimi almaktan keyif duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman arkamda olduğunu bildiğim, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Zehra DEMİRAY ASOĞLU'na, tez sürecimde aramıza katılan biricik kızım Ada ASOĞLU'na ve maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz ve içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre ASOĞLU

Hatay-2023

VIII. ÖZET

Amaç: Fluoksetin hidroklorür kullanımının karaciğer, testis, beyin gibi birçok dokuda oksidatif stresi indükleyerek hasar oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fluoksetinin oftalmolojik etkisi üzerine birkaç klinik çalışma dışında, deney hayvanı çalışması bulunmamaktadır. SSRI sınıfı bir antidepresan olan fluoksetin sinaptik aralıktaki serotonin düzeyini artırır. Klinik çalışmalar artan serotonin düzeyine bağlı SSRI kullanımı sonucu optik nöropati oluşabileceğini öne sürmüştür fakat FLX'in optik sinire etkisini değerlendiren deney hayvanı çalışması bulunmamaktadır. FLX'in optik sinir üzerine bilinen en yaygın yan etkisi glokomdur. Çalışmamızda amacımız SSRI sınıfı bir antidepresan olan FLX'in optik sinir üzerine etkisini ultrastrüktüel olarak değerlendirmek ve literatüre yeni bir bakış açısı kazandırmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda kontrol ve deney olmak üzere iki ana grup bulunmaktadır. Kontrol grubuna (n=5) 4 hafta boyunca FLX'in çözücüsü %0.9'luk serum fizyolojik olduğu için serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi. Deney grubu için deneklere 4 hafta boyunca 10 mg/kg/gün fluoksetin hidroklorür intraperitoneal olarak uygulandı. 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edebilmek için Mead yöntemine göre hesaplama yapıldı ve her grupta minimum 5 sıçan ile çalışılması uygun görülmüş olup toplam 10 sıçan ile çalışıldı. Deney sonunda deneklerin optik sinirleri çıkarılıp elektron mikroskopik doku takibi yapıldı ve ince kesitler alındı. Alınan kesitler boyandıktan sonra elektron mikroskopik olarak incelendi ve her denekten 100 akson myelin kalınlığı, akson çapı, g oranı ve sinir lifi çapı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu, deney grubu ile kıyaslandığında Elde edilen sonuca göre Akson Çapı ($p=0,009$), Kalınlık ($p<0,001$), Sinir Lifi Çapı ($p<0,001$) ve G Oranı ($p=0,012$) değişkenleri bakımından deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Kontrol grubuna oranla deney grubunda myelin kalınlığının, akson çapının, g oranının ve sinir lifi çapının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır.

Sonuç: SSRI sınıfına ait bir antidepresan olan fluoksetin hidroklorür kullanımının optik sinirde hasara neden olduğu, akson çapının, myelin kalınlığının, g oranının ve sinir lifi çapının azaldığı çalışmamızda gösterilmiştir. Yapılacak olan ileri çalışmalar ile bu hasarın mekanizması tam olarak anlaşılabacaktır.

Anahtar kelimeler: Optik sinir; Antidepresan; Akson; SSRI

IX. ABSTRACT

Background and Aim: Studies have shown that the use of fluoxetine hydrochloride causes damage by inducing oxidative stress in many tissues such as liver, testis and brain. Apart from a few clinical studies on the ophthalmological effect of fluoxetine, there are no experimental animal studies. Fluoxetine, an SSRI class antidepressant, increases the level of serotonin in the synaptic cleft. Clinical studies have suggested that optic neuropathy may occur as a result of the use of SSRIs due to increased serotonin levels, but there is no experimental animal study evaluating the effect of FLX on the optic nerve. The most common known side effect of FLX on the optic nerve is glaucoma. Our aim in our study is to evaluate the effect of FLX, an SSRI class antidepressant, on the optic nerve ultrastructurally and to bring a new perspective to the literature.

Methods: There are two main groups in our study as control and experimental groups. The control group (n=5) was given saline intraperitoneally for 4 weeks because the solvent of FLX was 0.9% saline. For the experimental group, 10 mg/kg/day fluoxetine hydrochloride was administered intraperitoneally for 4 weeks. In order to obtain a statistically significant difference between the 5 groups, calculations were made according to the Mead method and it was deemed appropriate to work with a minimum of 5 rats in each group, and a total of 10 rats were studied. At the end of the experiment, the optic nerves of the subjects were removed, electron microscopic tissue follow-up was performed and thin sections were taken. After staining, the sections were examined electron microscopically and 100 axons from each subject were evaluated as myelin thickness, axon diameter, g ratio and nerve fiber diameter.

Results: When the control group was compared with the experimental group, there was a statistical difference between the experimental and control groups in terms of Axon Diameter ($p=0.009$), Thickness ($p<0.001$), Nerve Fiber Diameter ($p<0.001$) and G Ratio ($p=0.012$) variables. significant difference was found. It was determined that myelin thickness, axon diameter, g ratio and nerve fiber diameter were statistically significantly decreased in the experimental group compared to the control group.

Conclusion: It has been shown in our study that the use of fluoxetine hydrochloride, an antidepressant belonging to the SSRI class, causes damage to the optic nerve, and axon diameter, myelin thickness, g ratio and nerve fiber diameter are reduced. The mechanism of this damage will be fully understood with further studies.

Key words: Optic nerve; Antidepressant; Axon; SSRI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antidepresanların tek başına veya kombine ilaç tedavisi şeklinde kullanımları günümüzde artan psikolojik bozukluklara bağlı olarak hem ülkemizde hem de dünyada giderek artış göstermektedir (1). Antidepresanlar kimyasal özellikleri, etki etme mekanizmaları ve kimyasal yapıları bakımından alt sınıflara ayrılırlar. Bu gruplardan bazıları monoamin geri alım inhibitörleri, serotonin modölatörleri, noradrenalin-serotonin modölatörleri ve serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (2). SSRI sınıfı antidepresanlar majör depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, bipolar bozukluk, premenstrüel sendrom (PMS) ve blumia gibi psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Antidepresanların farmakolojik olarak etki mekanizmaları farklılık göstermektedir (2, 3). SSRI sınıfı ilaçlar, azalmış serotonin düzeyini artırmak için sinaptik aralıktaki serotoninin geri emilimini engelleyerek, sinaptik aralıktaki serotonin miktarını artırırlar (4). En sık reçete edilen antidepresanlardan biri olan fluoksetin hidroklorür (FLX) SSRI sınıfında bir antidepresandır.

Optik sinir 12 kranial sinirden biridir. Dura, araknoid ve pia mater olmak üzere 3 meninks katmanına sahip olan optik sinir merkezi sinir sisteminin bir parçasıdır (5). Optik sinire ait myelin kılıf oligodentrositler tarafından yapılmaktadır (5, 6). Optik sinir gangliyon hücrelerinin aksonlarından, destek hücrelerinden oluşmaktadır ve retinada oluşan görüntüyü beyine taşıyan sinirdir (7).

Optik sinirde çevresel koşullar, kullanılan ilaçlar, radyasyon, kalıtsal hastalıklar veya yaşa bağlı olarak çeşitli hasarlar oluşabilmektedir (8). Optik sinirde meydana gelen hasarlar görme veya görme alanı kaybına neden olmaktadır (6, 7). Guatr gibi çeşitli hastalıklara bağlı olarak sinirin baskıya maruz kalması, enfeksiyon, siniri besleyen damarın tıkanmasına bağlı yeterli beslenememe veya glokoma bağlı olarak optik sinir hasarları oluşabilir (8, 9, 10, 11).

Yapılan deney hayvanı çalışmaları ve klinik araştırmalarda FLX'in karaciğer, testis, pankreas, akciğer gibi birçok dokuda hasara, fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (12, 13, 14, 15). Literatürde en sık tercih edilen antidepresan grubundan biri olan SSRI'ların oftalmolojik etkisi üzerine yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. FLX kullanımı sinaptik aralıktan serotoninin geri alımını bloke ettiği için serotonin düzeyinde artış meydana gelmektedir.

Çalışmacılar artan serotonin düzeyinin vazokonstriksiyona neden olduğu ve uzun süreli vazokonstriksiyon sonucu glokom gelişeceği (9, 10), iskemik optik sinir nöropatileri oluşacağını bildirmiştir. FLX'in en yaygın oftalmik yan etkisi glokomdur ve artan serotonin düzeyi ile bu durum açıklanmıştır (11). Yapılan başka bir olgu sunumunda ise yüksek doz FLX alımına bağlı oluşan oküler herpes simpleks virus aktivasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmacılar bu aktivasyonu fluoksetinin bazı diğer antidepresan ilaçlar gibi, hücrel immüniteyi baskıladığından kaynaklı olduğunu raporlamıştır (16). Uzun süreli SSRI tedavisi ile optik sinirdeki çoklu geçici vazospazmların giderek belirgin bir iskemik optik nöropatiyi indükleyebileceği yapılan klinik çalışmalar sonucu öne sürülmüştür (15, 16). Literatürde SSRI sınıfı ve diğer antidepresanların oftalmik etkisi retrospektif olarak ve olgu sunumları olarak klinik çalışmalarda değerlendirilmiş olsada deney hayvanları üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu tez çalışmasında SSRI sınıfı bir antidepresan olan FLX'in optik sinir üzerine etkisini ultrastrüktüel olarak değerlendirmek ve literatüre yeni bir bakış açısı kazandırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Optik Sinir

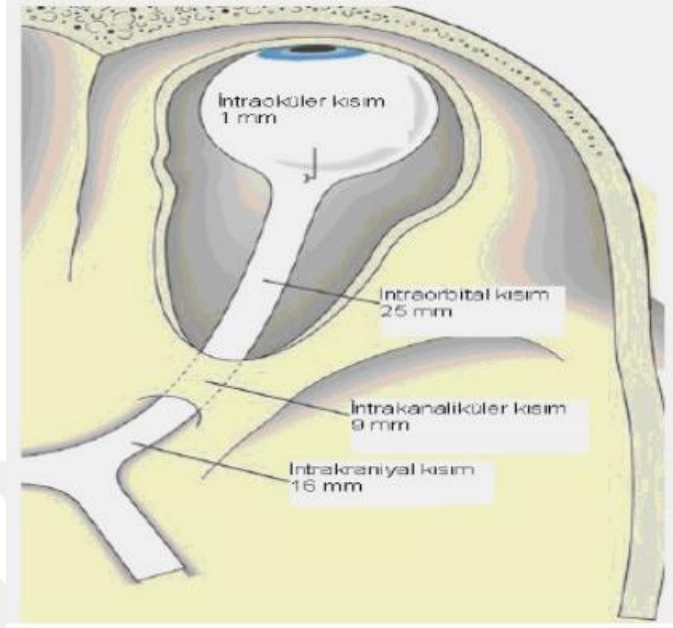
2.1.1 Optik Sinir Embriyolojisi

Göz; yüzey ektodermi, nöral ektoderm, nöral krest hücreleri ve mezodermden köken alarak gelişmektedir. Gestasyonun yaklaşık 22. gününde nöral kıvrımlarda gelişen ön beynin her iki tarafında iki küçük oluk gelişir. Bu oluklara optik oluklar veya optik sulkus denir. 25. güne doğru anterior nöropor kapandıkça, bu oluklar dış ceplere dönüşür ve optik veziküller olarak adlandırılırlar. Optik veziküller, bitişik mezoderm ile ön beyinden yüzey ektodermine doğru uzanır. Optik veziküller ektoderme doğru büyüdükçe, ön beyinle olan bağlantıları zayıflar ve sonunda optik sinirler olacak olan optik sapları oluşturur. Nöral krest hücreleri optik vezikülü sarar ve 27. günde yüzey ektodermi indükleyerek bu alanın lens plağı olarak farklılaşmasını sağlar. Bu sırada optik vezikül hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması sonucu lens plağı ve optik vezikül yaklaşık 30. günde geriye doğru invajinasyon yapar ve 2. ayın sonunda bu invajinasyon süreci tamamlanır (17, 18). Optik vezikülün alt yüzeyinde embriyonik yarık olarak adlandırılan ve ön beyine kadar uzanan bir oluk oluşur. İnvajinasyon asimmetrik olarak meydana geldiği için çukurun alt kısımları tam olarak birleşemez ve bu yapıya koroid fissür denir. Optik çukurun dış duvarı iç duvarına göre daha incedir (18). Dış duvar retina pigment epitelini oluştururken, iç duvar nörosensöriyal retinayı oluşturur. İki duvar arasında optik ventrikül adı verilen bir boşluk vardır ve tabakalar geliştikçe ortadan kaybolur. Gözün kendi vasküler sistemi gelişinceye kadar beslenmesini sağlayan oftalmik arterin bir dalı olan hyaloid arterin geçişi embriyonik yarık sayesinde gerçekleşir. Lens fetal hayatta olgunlaştıktan sonra, hyaloid arterin distal ucu parçalanır ve proksimal ucu santral retinal arter olarak kalır. Gestasyonun 5.-7. haftaları arasında embriyonik yarık kapanır (19).

Ön beyin ve optik vezikül arasındaki bağlantı, ilerde optik siniri oluşturacak olan optik sap ile sağlanır. Gestasyonun erken dönemlerinde optik sapın dış kısmı gevşek farklanmamış nöral tomurcuk hücreleri ile sarılıdır (19, 20). İç zon ise nöroektodermal hücrelerin sıkı yerleşiminden oluşmuştur. Yaklaşık olarak 6. haftada nöroektodermal hücrelerin bir kısmı şişerek dejenerasyona uğrar ve bulundukları bölgelerde boşluk kalır. Daha sonra boş kalan bu bölgelere gangliyon hücrelerinin sinir lifleri göç eder. Dejenerasyona uğramayan iç zondaki diğer nöroektodermal hücreler ise glial hücrelere farklanır. 7. Haftadan itibaren optik disk hyaloid arteri içerir ve aynı zamanda nöral tomurcuk hücreleri optik sinire ait pia, araknoid, dura zarlarına farklılaşır ve 4. ayda bu farklanma süreci tamamlanır. Optik sinir gelişirken akson sayısı giderek artar ve 33. Haftaya doğru giderek azalır yetişkindeki sayısına yakın yaklaşık 1.1 milyona geriler. Aksonların myelinizasyonu kiyazmada gelişimin 7. ayında başlar ve doğumdan sonra 1. ayda lamina kribrozada biter. Optik sinirin gelişimi 5. Ayda yarı yarıya tamamlanmıştır, 7. Ayda %75 doğum sonrası 1 yıl içinde ise %95 oranında optik sinir gelişimi tamamlanır (18, 19, 20, 21).

2.1.2. Optik Sinir Anatomisi

2. kraniyal sinir olarak bilinen optik sinir retinada gangliyon hücrelerinin aksonlarından ve glial hücrelerden oluşmaktadır. Yaklaşık 1.1 milyon myelinli akson içermektedir ve temel fonksiyonu retinadan beyne görsel bilgiyi aktarmaktır (22, 23). Optik sinir, optik kiazmaya kadar olan myelinli kısmı kapsar ve anatomik olarak intraoküler parça, intraorbital parça, intrakanaliküler parça ve intrakraniyal parça olacak şekilde 4 bölümden oluşmaktadır (22, 23, 24, 28) (Resim 1). Uzunluğu yaklaşık olarak 50 mm'dir. Merkezi sinir sisteminin bir parçası olarak kabul edilen optik sinir oligodentrositler tarafından üretilen myelin ile kaplanmıştır (22).



Resim 1. Optik sinirin bölümleri

İntraoküler parça; Optik sinir başı olarak bilinen intraoküler parça yaklaşık 1mm uzunluğunda, 1,5 mm çapındadır ve fundus muayenesi sırasında görülen oval ön kısmı oluşturur (24). İntraoküler parçadan retinanın kanlanmasını sağlayan retinal arter ve ven geçer. İntraoküler parça anatomik olarak; yüzeyel sinir lifi tabakası, prelaminar bölge, lamina kribrosa bölgesi, retrolaminer bölge olacak şekilde 4 bölümden oluşur. Yüzeyel sinir lifi tabakası en dış tabakadır myelinsiz aksonların optik sinire giriş yaptığı bölgedir. Myelinsiz sinir lifleri, glial hücre uzantıları ve astrositlerin bulunduğu bölge ise prelaminar bölgeyi oluşturmaktadır. Lamina kribrosa bölgesi aksonların geçiş yaptığı laminar kanalları içerir ve bu kanallar bağ doku elamanları olan tip I, tip III kollajen, elastin, fibronektin ve laminin ile oluşturulmuştur (25, 26). Yaş ile birlikte kanal çapı değişkenlik göstermektedir. Optik sinir hala myelinle çevrelenmemiştir. Son bölge olan retrolaminer bölgede oligodentrositler görülmeye başlar ve sinir liflerine myelin kılıf üretimide başlar.

Optik sinir önemli nörolojik reflekslerin gerçekleşmesinden ve aynı zamanda görme keskinliği, parlaklık algısı, renk algısı gibi görsel bilgilerin iletiminden sorumludur. Nörolojik reflekslerden; ışık refleksi ve konaklama refleksinden sorumludur. Işık refleksi her iki gözdede ışık uyarana bağlı olarak göz bebeğinin daralmasını ifade eder (22, 24). Konaklama refleksi ise göz merceğinin şişmesini ifade etmektedir, bir bölgeye bakıldığında odaklanıldığında meydana gelmektedir. Optik sinirde bir hasar meydana geldiğinde hem görmede hem de pupil refleksinde önemli bozukluklara neden olmaktadır. Optik sinirin hasar aldığı bölgeye göre, görme kaybının farklı çeşitleri meydana gelmektedir (27, 28).

2.1.3. Optik Sinir Histolojisi

Optik sinir diğer kraniyal sinirlerden farklıdır ve myelin kılıf periferik sinir sistemindeki gibi schwan hücreleri tarafından yapılmaz. Merkezi sinir sistemine benzer şekilde dıştan pia mater, araknoid ve dua mater ile çevrelenmiştir (29). Myelin kılıf üretimi oligodentrositler tarafından gerçekleştirilir ve astrositler tarafından desteklenir. Optik sinir yaklaşık 1.1 milyon myelinli akson, ve glial hücrelerden oluşmaktadır. Myelinli sinir lifleri beş gruba ayrılabilir. Bunlar; Görsel uyarıları iletmekten sorumlu görsel iletili lifler, retinadan talamusun lateral genikulat gövdesine giderler. Pupil ışık refleksini düzenlemek için tektuma giden lifler, pupilla afferent lifleri olarak bilinir. Retinaya giden efferent lifler tanımlanmıştır, ancak işlevleri henüz aydınlatılamamıştır. Bazı lifler üst kolikulusa gider ve fotostatik lifler olarak bilinir. Görsel vücut reflekslerine katılırlar. Son olarak, optik kanal içinde optik sinir boyunca da ilerleyen otonomik lifler vardır; ama sinire nüfuz etmezler (29, 30).

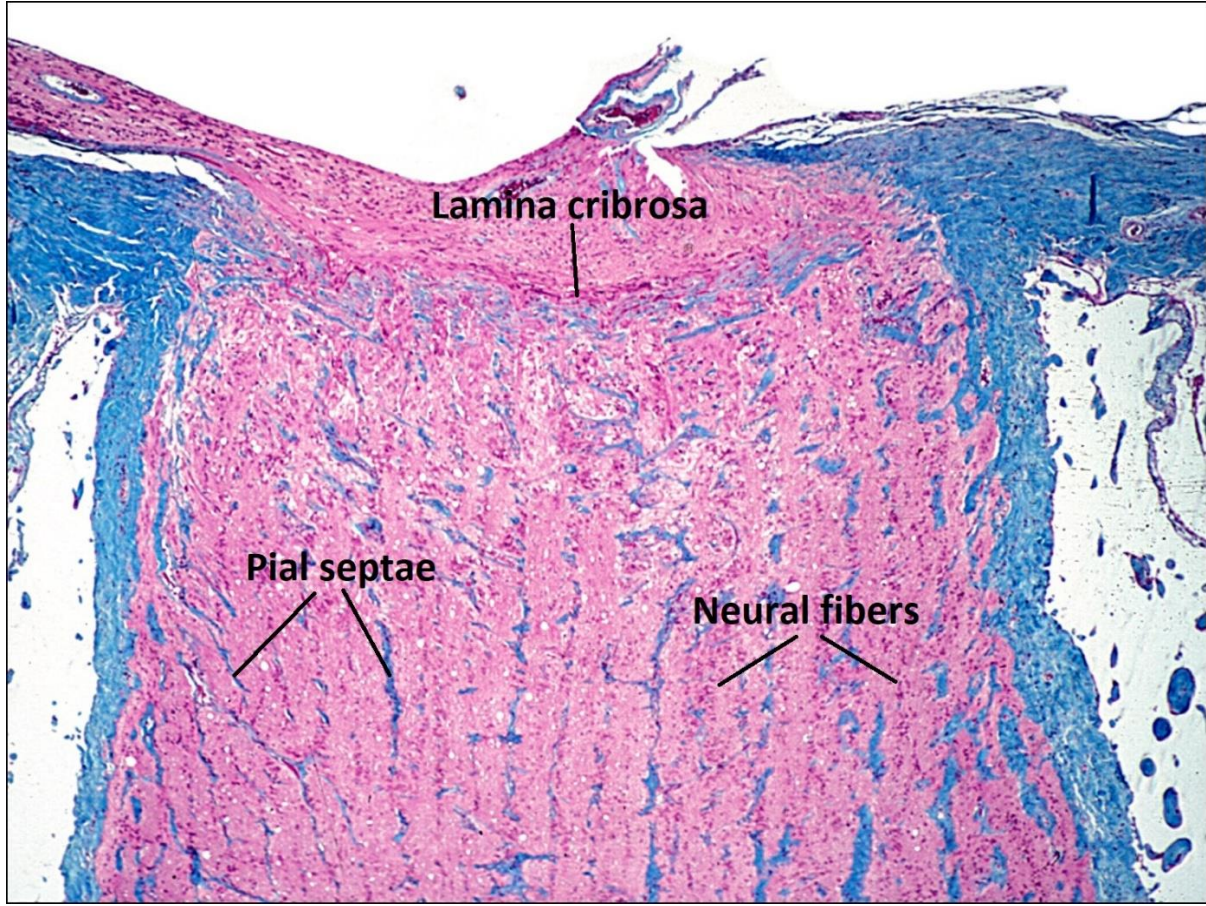
Optik sinir başı nöral dokuya ek olarak astrositler, fibroblastlar ve kılcal ile ilişkili hücreler gibi bileşenlerde içerir. Optik sinir başı ayrıca yüzey sinir lifi tabakası, prelaminar bölge ve lamina kribrosa olarak alt bölümlere ayrılabilir. Astrosit topluluğu tarafından oluşturuluran iç sınırlayıcı zar yüzey sinir lifi tabakasını göz küresini dolduran vitröz humordan ayırır. İç sınırlayıcı zar, korneoskleral kanalda merkezi olarak daha kalın hale gelir ve Kuhnt'un merkezi menisküsü olarak adlandırılır (30, 31). Bununla birlikte, korneoskleral kanal büyüdükçe zar inceler. Yüzey sinir lifi tabakası, çok sayıda kılcal ağ içerir ve oldukça vaskülerdir. Büyük retinal arterler ve damarlar

yüzey sinir lifi tabakasından geçmektedir. Katman ayrıca ganglion hücrelerinin sıkıca paketlenmiş aksonlarını içerir (28, 29).

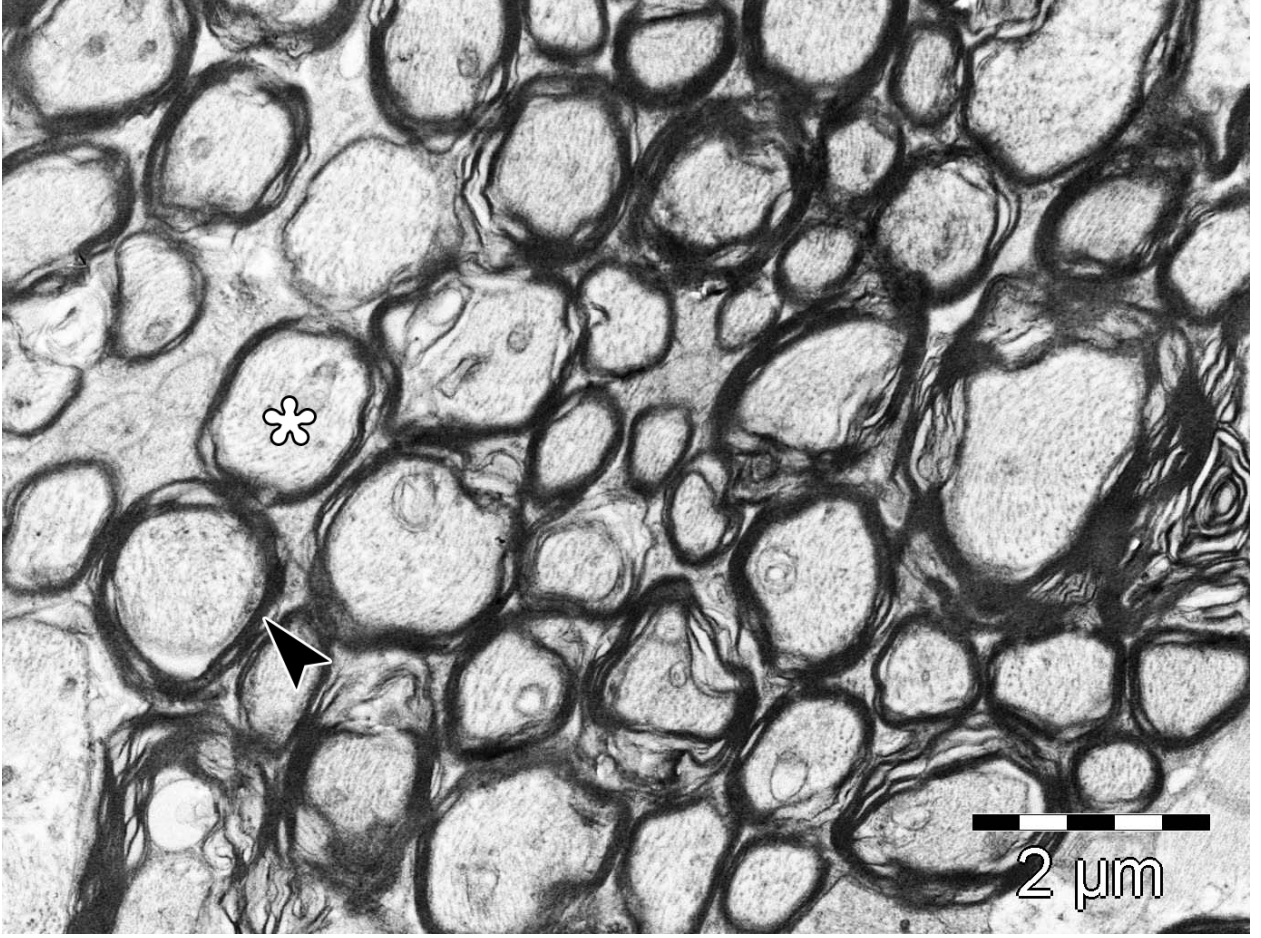
Yüzey sinir lifi tabakasının derinliklerinde optik sinirin prelaminar bölgesi bulunur. Ayrıca koroid veya glial tabaka olarak da anılır. Bu tabakanın ana bileşeni glial doku olması ile birlikte, tabakanın perivasküler bölgelerinde bulunan bağ dokusu vardır. Histolojik preparatlarda bağ dokusu ile glial dokuyu birbirinden ayırt ederken liflerin çapı dikkate alınmaktadır. Bağ dokusu lifleri, glial liflerden daha kalındır ve glial lifler sinir demetlerine göre dik bir yönde hareket eder. Optik sinir başının çevresinde glial lifler elastik zara ve koroide bağlı iken optik diskin merkezinde perivasküler bağ dokusuna tutunurlar. Prelaminer glial doku ganglion hücrelerinin aksonlarına yapısal destek sağlar (30, 31). Yüzey sinir lifi tabakasından prelaminar bölgeye uzanan sinir lifleri myelinsizdir. Prelaminar bölgenin derinliklerinde optik sinir başının lamina kribrosa bölgesi bulunur.

Lamina kribrosa bölgesi optik sinir aksonlarının ekstraoküler boşluğa geçişine izin veren oldukça fenestralı bir alandır ve sırasıyla önde ve arkada iç bükey ve dış bükey yüzeylere sahiptir. Prelaminar ve daha derin bağ dokusu bölgesi arasında çok zayıf bir sınır vardır. Bu neden ile, hem glial hem de bağ dokularının nispi bir karışımına sahiptir ve bir geçiş bölgesi olarak adlandırılır. Bağ dokusu, lamina kribrozayı bitişik skleraya sabitleyen kalın sütunlar halinde düzenlenmiştir (29, 30).

İntraorbital kısım ise üç meningeal tabakanın yanı sıra miyelin kılıf ile çevrilidir. Pia mater optik sinir ile yakından ilişkilidir, araknoid ile beyin omurilik sıvısından ayrılır. Dura mater son tabakadır ve boyuna, enine hareket eden vasküler oluşumları içeren araya giren bağ dokusu septaları vardır. Optik sinire bağlantıların yanı sıra, bağ dokusu bağlantılarına da sahiptirler. Çevrede, enine septalar pia mater'i lamina kribrozanın arka yüzüne bağlar. Merkezi olarak pia mater'yi perivasküler fibröz kılıflara bağlar (Şekil 3, Şekil 4) (32, 33, 34, 35).



Resim 2. Optik sinir ışık mikroskop



Resim 3. Optik sinir transmisyon elektron mikroskop. Miyelinli sinir lifleri (siyah ok başı) ve akson (beyaz yıldız)

2.2. Antidepresanlar

2.2.1. Antidepresan İlaçlar

Antidepresanlar obsesif kompulsif bozukluk, blumia, depresyon, distimi, PMS, bipolar bozukluk, kronik ağrı (nöropatik ağrılar, baş ağrısı, migren) ve uyku bozuklukları (insomnia, somnambulism, gece terörü, narkolepsi, katalepsi) gibi pek çok psikiyatrik hastalıkların tedavisinde tek başına veya kombine ilaç tedavisi olarak sıklıkla tercih edilen ajanlardır. Etki mekanizmalarını genellikle sinaptik aralıkta bulunan nörotransmitter düzeyini düzenleyerek gerçekleştirirler. Ülkemizde ve dünyada antidepresan ilaçların kullanımı giderek artış göstermektedir (36, 37).

Antidepresan ilaçlar kimyasal yapılarına göre ve etki mekanizmalarına göre farklı sınıflandırmalara sahiptir. Kimyasal yapılarına göre; unisiklikler (bupropion, reboksetin, fluoksetin, nefazodo), bisiklikler (viloksazin, sitalopram, sertralin, nomifensin), trisiklikler (imipramin, amitriptilin, doksepin, trimipramin, klomipramin) ve tetrasiklikler (mianserin, mirtazepin, maprotilin) olacak şekilde 4 alt sınıfa ayrılırlar. Etki mekanizmalarına göre 6 alt sınıfta incelenmektedir (36, 37, 38). Bunlar;

1. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)

Seçici olmayan ve geridönüşsüz MAOI, Seçici ve geri dönüşsüz MAOI, Seçici ve geri dönüşlü MAOI.

2. Serotonin- Norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Trisiklik antidepresanlar (TSA), Trisiklik olmayan antidepresanlar

3. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sitalopram, Sertralin, Zimelidin

4. Serotonerjik ilaçlar

Nefazodon, Tianeptin, Trazodon

5. Noradrenalin geri alım inhibitörleri (NARI)

Maprotilin, Reboksetin, Viloksazin, Levoprotilin

2.2.2. SSRI Tipi Antidepresan İlaçlar

Nöronlar kendi aralarında sinaps adı verilen özelleşmiş bölgeler aracılığı ile beyinde bilgi iletimini gerçekleştirmektedir. Nöronun akson bölgesi genellikle diğer nöronların gövdesi veya dentritik uzantıları ile sinaps yapar. Aksonların uç kısımları çok sayıda dallanma yaptığı için bir nöron birden fazla nöronla sinaptik iletim yapabilmektedir. Sinaptik iletimin kimyasal elektriksel gibi çeşitleri bulunmaktadır. Antidepresan ilaçlar kimyasal sinaptik iletim sırasında görev alan nörotransmitterler üzerinde etki mekanizmasını gerçekleştirir (37, 38).

Kimyasal sinaptik iletim sırasında uyarıyı getiren nöron, pre-sinaptik nöron olarak adlandırılırken uyarıyı alacak olan nöron ise post-sinaptik nöron olarak adlandırılır. Pre-sinaptik nöronun sinaptik uç kısmı ile post sinaptik nöronun zarı arasında kalan yaklaşık 20 nm'lik mesafe ise sinaptik aralık olarak adlandırılır. Nörotransmitter dediğimiz çeşitli maddeler pre-sinaptik nöronun veziküller şeklinde salınıp post sinaptik nöronun reseptörlerine bağlanarak iletimin gerçekleşmesini sağlar. Pre-sinaptik hücreden salınan nörotransmitterlerin yaklaşık %10'u kaybolur; geri kalan %90'ı reseptörlerden salınır ve geri alım mekanizması dediğimiz monoamin taşıyıcıları tarafından pre-sinaptik hücrenin yüzeyinde bulunan geri emilim reseptörleri ile tekrar kullanılmak üzere alınır (36, 37, 38).

Depresyon, blumia, duygu durum bozuklukları (majör depresyon, bipolar bozukluk, distimi, siklotimi), uyku bozuklukları (insonmia, uyku apnesi), kronik ağrı gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların bazıları sinaptik aralıkta bulunan çeşitli nörotransmitterlerin (serotonin, dopamin ve norepinefrin) emilimini arttırarak veya azaltarak etki mekanizmasını gerçekleştirmektedir (1, 2). Antidepresan ilaçların bir sınıfı olan SSRI'lar serotoninin pre-sinaptik nöron tarafından geri emilimini bloke etmekten sorumludur. SSRI sınıfı ilaçlar arasında; fluoksetin hidroklorür, paroksetin, sertralın, sitaloqram, essitaloqram ve fluvoksamini bulunmaktadır. Serotonin miktarının sinaptik aralıkta olması gerekenden daha az miktarda olmasından kaynaklı oluşan patolojik durumlarda bu SSRI sınıfı antidepresanlar tercih edilir. Bu gruptaki ilaçlar etki mekanizmasını pre-sinaptik membranda bulunan serotonin geri emilim reseptörlerine bağlanıp onları bloke ederek, sinaptik aralıkta serotonin miktarının artmasını

sağlayarak gerçekleştirir. Bu gruptaki ilaçların birçok ülkede reçete edilme yüzdesi oldukça fazladır. SSRI sınıfı ilaçların diğer antidepresan sınıfı ilaçlardan etkinliği çok fazla farklı olmasada yan etki profili ve farmakolojik özellikleri diğer gruplara göre farklılık göstermektedir (39, 40, 41).

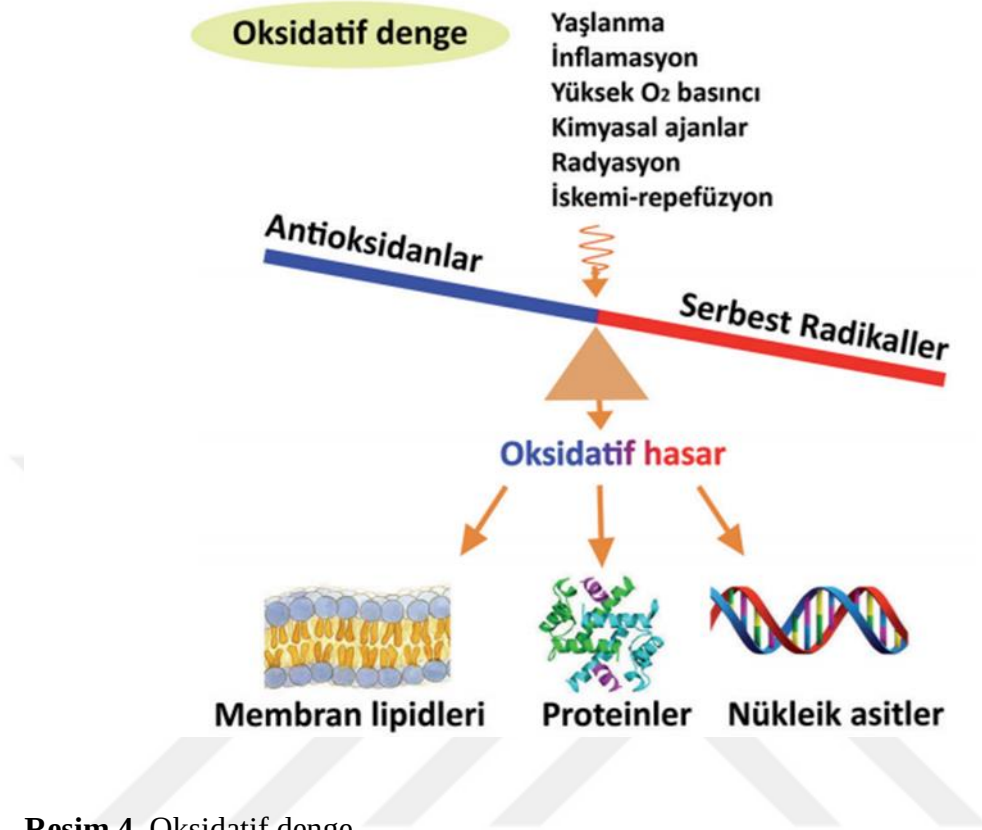
SSRI sınıfı ilaçlar yan etki profilleri diğer grup antidepresanlara oranla az olduğu için birçok ülkede çok yaygın reçete edilen ilaçlardır (1). En sık görülen yan etkileri; hazımsızlık ve mide ağrıları, ishal veya kabızlık, iştah kaybı, aşırı yemek yeme, baş dönmesi, uykusuzluk, baş ağrısı, cinsel istekte azalma ve orgazm olma zorluğudur. SSRI sınıfı ilaçlardan Fluoksetin hidroklorür en sık çalışılan antidepresanlardan biridir. Yapılan klinik ve hayvan çalışmalarında FLX'in birçok dokuda hasara, fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. (1, 12, 13) Literatürde SSRI'ların oftalmolojik etkisi üzerine yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. FLX serotonin geri alımını bloke ettiği için serotonin düzeyinde artış meydana gelmektedir. Çalışmacılar artan serotonin düzeyinin vazokonstriksiyona neden olduğu ve uzun süreli vazokonstriksiyon sonucu glokom gelişeceği, iskemik optik sinir nöropatileri oluşacağını bildirmiştir (9, 10) . FLX'in en yaygın oftalmik yan etkisi glokomdur ve artan serotonin düzeyi ile bu durum açıklanmıştır. Yapılan çalışmalarda fluoksetinin bazı diğer antidepresan ilaçlar gibi, hücrel immüniteyi baskıladığıda raporlanmıştır (16).

Uzun süreli SSRI tedavisi ile optik sinirdeki çoklu geçici vazospazmların giderek belirgin bir iskemik optik nöropatiyi indükleyebileceği yapılan klinik çalışmalar sonucu önce sürülmüştür. SSRI sınıfı antidepresanlardan biri olan sitalopram ile ilişkili tek bir santral retinal ven trombozu raporu bulunmaktadır. SSRI sınıfı antidepresanlar dışında diğer antidepresan sınıflarında çeşitli oftalmik yan etkileri bulunmaktadır. SSRI sınıfı antidepresan kullananlarda trisiklik olmayan antidepresan kullananlara oranla göz kuruluğunun daha fazla olduğu gözlenmiştir. TCA'lar, SSRI'lar ve SNRI'ların tümünde (sitalopram, esitalopram, fluoksetin, paroksetin ve SNRI venlafaksin) akut açı kapanması glokomunu hızlandırdığı çalışmacılar tarafından bildirilmiştir. Bununla birlikte SSRI'lar ve SNRI'lerin noradrenerjik etkiler veya antikolinergik etkileri ile sfinkter kasının gevşemesine neden olarak midriyazise neden olduğu bildirilmiştir (9, 10). Serotonin sisteminde meydana gelen bozuklukların/değişikliklerin göz içi basıncını etkilediği bilinmektedir. İris-siliyer cisim kompleksinde 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₇ reseptörleri

mevcuttur. Bu reseptörler serotonin düzeyi arttığında sfinkterin gevşemesine bağlı midriyazis oluşumuna neden olur (16, 42).

Literatürde SSRI sınıfı ve diğer antidepresanların oftalmik etkisi retrospektif olarak ve olgu sunumları olarak klinik çalışmalarda değerlendirilmiş olsada deney hayvanları üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu tez çalışmasında SSRI sınıfı bir antidepresan olan FLX'in optik sinir üzerine etkisini ultrastrüktüel olarak değerlendirmek ve literatüre yeni bir bakış açısı kazandırılması hedeflenmiştir.

FLX'in serotonin seviyesinin arttırmasına bağlı oluşturduğu çeşitli oftalmolojik patolojiler dışında, kullanım dozu ve süresine bağlı olarak oksidatif stresi arttırdığı yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Karaciğer, beyin, testis, akciğer gibi çeşitli dokularda toksisiteyi arttırdığı, lipid peroksidasyonunu indükleyerek malondialdehit düzeyini arttırdığı ve total antioksidan miktarını azalttığı yine yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14, 43). Artan oksidatif strese bağlı reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış olur ve bu da oksidatif stresi iyice arttırmaktadır (Şekil 5) (44).



Resim 4. Oksidatif denge

Organizmada oksidan-antioksidan dengesi bozulduğu zaman oksidatif stres dediğimiz durum ortaya çıkar ve oksidatif denge bozulur. Oksidatif dengenin bozulması ortama daha fazla serbest radikal salınmasına neden olur. Serbest radikaller son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulundurulur ve etrafındaki moleküllerden elektron alarak eşleşmemiş elektronlarını yok etmeye çalışırlar. Oksijenden oluşan serbest radikallere ROS adı verilir (44, 45). Oksidatif denge bozulduğu zaman serbest radikaller organizmada birçok yapıda hasar oluşumuna neden olur ve apoptozun indüklenmesine, proliferasyon indeksinin azalmasına neden olurlar. Serbest radikallerin proteinler, lipidler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve DNA üzerinde olumsuz etkileri çalışmacılar tarafından gösterilmiştir. (45, 46)

Lipidler proteinlere oranla ROS türlerine karşı daha dayanıklıdır. ROS'ların proteinler üzerindeki olumsuz etkisi ise proteinin amino asit dizilimindeki değişiklik bölgesine göre değişkenlik göstermektedir. ROS'lar lipidlerde lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan oksidatif bozulma reaksiyonuna neden olur. Serbest radikaller eşleşmemiş elektronlarını nötralize etmek için lipidlerden H atomu kopmasına neden olur. Lipidler içerisinde serbest radikallerden en çok

etkilenen sınıf fosfolipidlerde bulunan doymamış yağ asitleridir. Hücre membranında bulunan fosfolipidlerde meydana gelen lipid peroksidasyonu membran bütünlüğünün bozulmasına ve potansiyelin değişmesine neden olur. Böylelikle hücre zarında madde geçişleri hasar alır ve hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olurlar (45, 47, 48).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı

“Fluoksetin hidroklorürün optik sinir üzerine olan etkilerinin elektron mikroskopisi ile değerlendirilmesi” adlı çalışmanın, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (MKU) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu başkanlığının 13.10.2022 tarihli toplantısında 2022/06-13 nolu karar ile etik kurallara uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında ve Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Biriminde (DEHAB) gerçekleştirildi. Çalışmada 9-12 haftalık Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Ağırlıkları 250-300 gr arasındaydı. Sıçanlar standart deney koşulları olan %50-60 nem, 22 $\pm$ 2°C sıcaklık, 12:12 aydınlık/karanlık ortamda tutuldu. Sıçanlar deney süresince Euro standart tip IV kafeslerde barındırıldı ve kafeslerin içerisine ise altlık olarak talaş serildi. Denekler deney süresince kısıtlama uygulanmadı ve sıçan yemi, çeşme suyu ile beslendi.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deneye başlamadan önce 25 adet Wistar Albino sıçan rastgele her grup 5 denek içerecek şekilde 2 gruba bölündü. Bütün uygulamalar 4 hafta boyunca her gün 09.00-10.00 saat aralığında yapıldı. Çalışma kapsamında kullanılan gruplar ve gruplara yapılan uygulamalar Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Deney grubumuzda deneklere 10 mg/kg dozda FLX uygulamamızın nedeni yapılan literatür taramalarında sıçanlar üzerinde FLX hasarını değerlendirirken bu dozda uygulamanın yapılmış olmasıydı. 10 mg/kg dozda 4 hafta uygulama yapmak, insanlarda kronik antidepresan kullanımına eş değer doz olarak kabul edilmektedir (15, 43).

Tablo 1. Çalışmada kullanılan gruplar ve gruplara yapılan uygulamalar

Gruplar	Gruplara yapılan uygulamalar
Grup 1	Kontrol 1 Grubu; 28 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak serum fizyolojik (SF) uygulandı (1 ml).
Grup 2	Fluoksetin Hidroklorür (Sigma-Aldrich, katalog no: 56296-78-7, Almanya) Grubu; 28 gün boyunca i.p. olarak (10 mg/kg/gün Fluoksetin hidroklorür uygulandı (1 ml SF içinde çözerek).

3.3. Dokuların Elde Edilmesi

Deney süresinin sonunda (4 hafta) denekler 10 mg/kg Ksilazin (Rompun %2'lik Bayer) ve 80 mg/kg ketamin intreperitoneal enjeksiyonu ile (Ketalar, Parke-Davis) derin anestezi altına alındı ve ağırlı uyarılara tepki vermemeleri beklenerek her iki optik sinir uygun cerrahi yöntemlerle çıkarıldı. Daha sonra deneklere boyun dislokasyonu yapılarak deney sonlandırıldı.

3.4. Elektron Mikroskopik İnceleme İçin Doku Takip İşlem Basamakları

Elektron mikroskopik inceleme için alınan optik sinir dokuları 1 mm³'lük parçalara bölündü ve taze hazırlanmış %2,5'luk glutraldehit solüsyonunda 4 saat boyunca +4°C'de fiksasyon için bekletildi. Süre sonunda doku parçaları fosfat tamponu ile yıkanıp glutraldehitin uzaklaştırılması sağlandı ve ardından fosfat tamponuna alınarak doku takibine kadar +4°C'de saklandı. Daha sonra aşağıda aşamaları açıklanan elektron mikroskopik doku takibi protokolüne göre takip yapıldı ve optik sinir parçaları epoksi rezine gömüldü.

Elektron Mikroskopik Doku Takibi Protokolü

- % 1'lik osmium tetraoksit solüsyonunda +4 °C' de 1 saat,
- Tamponla yıkama +4 °C' de 10 dakika (dk),
- % 50 Alkol +4 °C' de 10 dk,
- % 60 Alkol +4 °C' de 10 dk,
- % 70 Alkol +4 °C' de 10 dk,
- % 80 Alkol +4 °C' de 10 dk,
- % 90 Alkol +4 °C' de 10 dk,
- % 96 Alkol +4 °C' de 15 dk,
- % 96 Alkol +4 °C' de 15 dk,
- % 96 Alkol +4 °C' de 20 dk,
- % 96 Alkol +4 °C' de 20 dk,
- Propilen oksitte oda sıcaklığında 15 dk (rotatorda),
- Propilen oksitte oda sıcaklığında 15 dk (rotatorda),
- 3 propilen oksit + 1 epoksi rezin oda sıcaklığında 1 saat (rotatorda),
- 2 propilen oksit + 2 epoksi rezin oda sıcaklığında 1 saat (rotatorda),
- 1 propilen oksit + 3 epoksi rezin oda sıcaklığında 1 saat (rotatorda),
- Epoksi rezinde oda sıcaklığında bir gece bekletildi.

Bu işlemlerden sonra dokular gömme kapsülleri içerisindeki epoksi rezine gömüldü ve 60°C'lik etüvde 18 saat polimerizasyona bırakıldı. Polimerizasyon işleminden sonra elde edilen bloklardan ultramikrotom (Leica UCT125, Leica GmbH, Almanya) kullanılarak cam bıçak ile 2000 nm kalınlığında yarı ince kesitler alınıp toluidin mavisi ile boyandı ve ışık mikroskopik incelemeler kamera ataçmanlı Olympus BX50 marka ışık mikroskopu ile yapıldı ve fotoğraflar çekildi. Yarı ince kesitlerin alındığı bloklardan daha sonra aynı mikrotom kullanılarak elmas bıçak yardımıyla 70 nm kalınlığında ince kesitler bakır gridlere alındı ve uranil asetat ile kurşun sitrat solüsyonlarında sırasıyla beşer dakika

bekletilerek kontrastlama yapıldı. Kontrastlanan kesitler transmisyon elektron mikroskobu (JEOL JEM1011, JEOL Corp., Tokyo, Japonya) ile incelendi.

Daha sonra aynı mikroskopa takılı bir dijital kamera (Megaview III, Olympus GmbH, Almanya) ile fotoğraflanarak değerlendirmeler yapıldı.

3.5. İstatiksel Analiz

Gruplar arası optik sinir sayısal verilerini istatistiksel olarak karşılaştırmak için her iki grubun her deneğinde ölçümler image j programı kullanılarak yapıldı. Her denekte 100 aksonun eni ve boyu ölçülüp ortalaması alınarak akson çapına ulaşıldı. Ayrıca 100 miyelin kılıf kalınlığı ölçüldü. Akson çapı ve miyelin ölçümleri aynı sinir lifinde yapıldı bu yüzden akson çapı ile miyelin kalınlığı toplamı ile ait oldukları sinir lifi çapına ulaşıldı. Akson çapı ile sinir lifi çapı birbirine oranlanarak g-oranı elde edildi. Bu şekilde her denek için 100 akson çapı, 100 miyelin kılıf kalınlığı, 100 sinir lifi çapı ve 100 g-oranı elde edildi ve bu değerler gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya 10 hayvan dahil edilmiştir. Bu hayvanlardan elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyum kontrolü Shapiro-Wilk istatistiği ile değerlendirildi. Değişkenlere ait özet istatistikler normal dağılıma uyumlu olanlarda ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılıma uyumlu olmayanlarda ise medyan ve yüzdelikler (%25-%75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyumlu olan sayısal değişkenler için ikili grup karşılaştırmaları student t testi ile değerlendirildi. Bu değişkenler aynı zamanda hata-çubuk grafikleri ile özetlenmiştir. Normal dağılıma uyumlu olmayan değişken için ise parametrik olmayan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bu değişkenler kutu-bıyık (box-plot) grafikleri ile özetlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Elektron mikroskopu ile yapılan incelemeler sonucunda kontrol grubunda miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin, aksonların ve oligodendrositlerin normal morfolojiye sahip olduğu izlendi.

Miyelinli sinir liflerinde herhangi bir incelme ya da kalınlaşma görülmemekle birlikte FLX grubunda yapılan incelemelerde miyelinli sinir liflerinin miyelin yapılarında incelmelerin ve yer yer kayıpların ve düzensizliklerin olduğu görüldü. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinde aksonlarda çekilme, dejeneratif değişiklikler ve vakuolizasyon dikkat çekti. Ayrıca sinir liflerinin ve akson çaplarının birbirinden çok farklı olduğu ve de kontrol grubuna oranla bu çaplarda bir azalma olduğu izlendi. Bunun yanında sinir liflerinin aralarındaki mesafenin arttığı ve bu mesafede bağ dokusu liflerinin yoğunlaştığı görüldü. Ayrıca optik sinirde miyelinizasyondan sorumlu destek hücreleri olan oligodendrositlerde dejenerasyon ve mitokondrilerde krista kaybı vardı.

Elde edilen bulguların istatistiksel sonuçları tablo ve grafik şeklinde değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, FLX grubunda saptanan bu hasarlar istatistiksel olarakta anlamlı çıkmıştır.

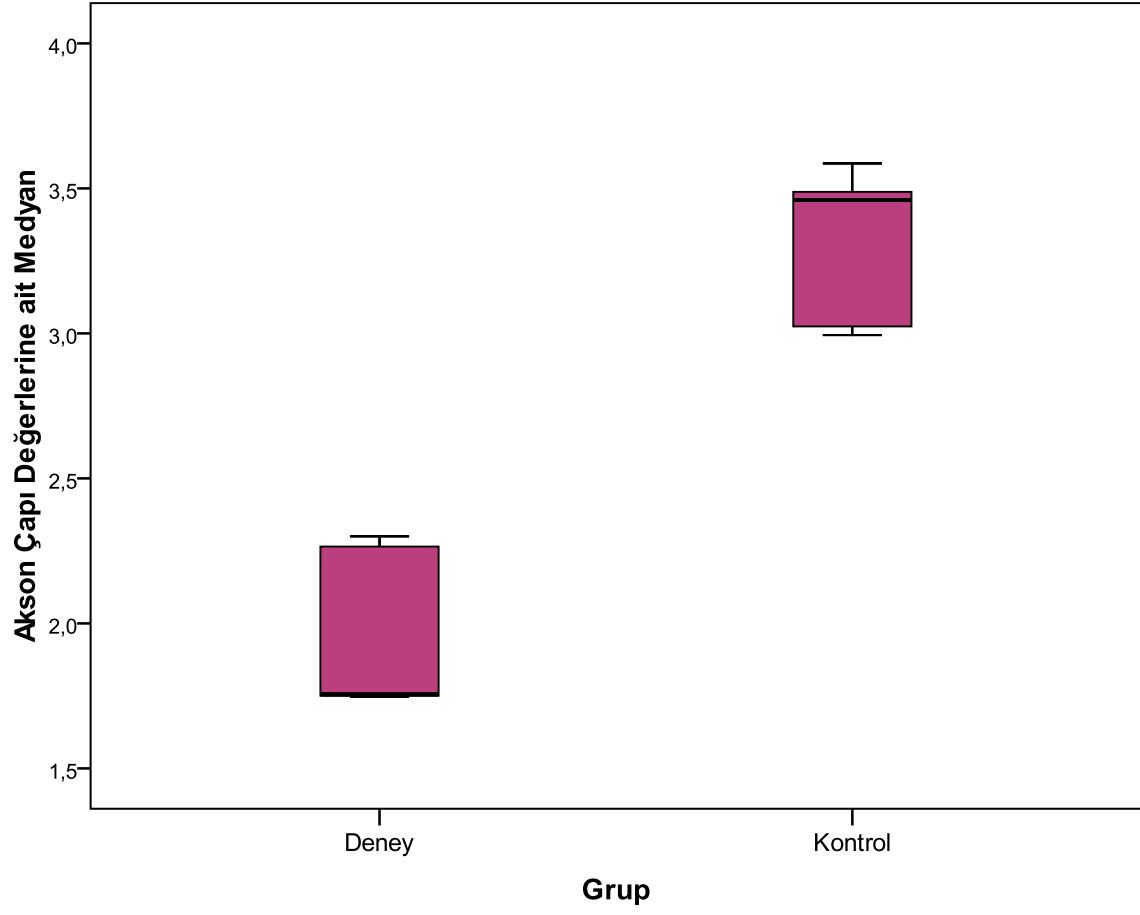
Tablo 2: Değişkenler Bakımından Grup Karşılaştırmaları

İkili karşılaştırmalar için student t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak alındı.

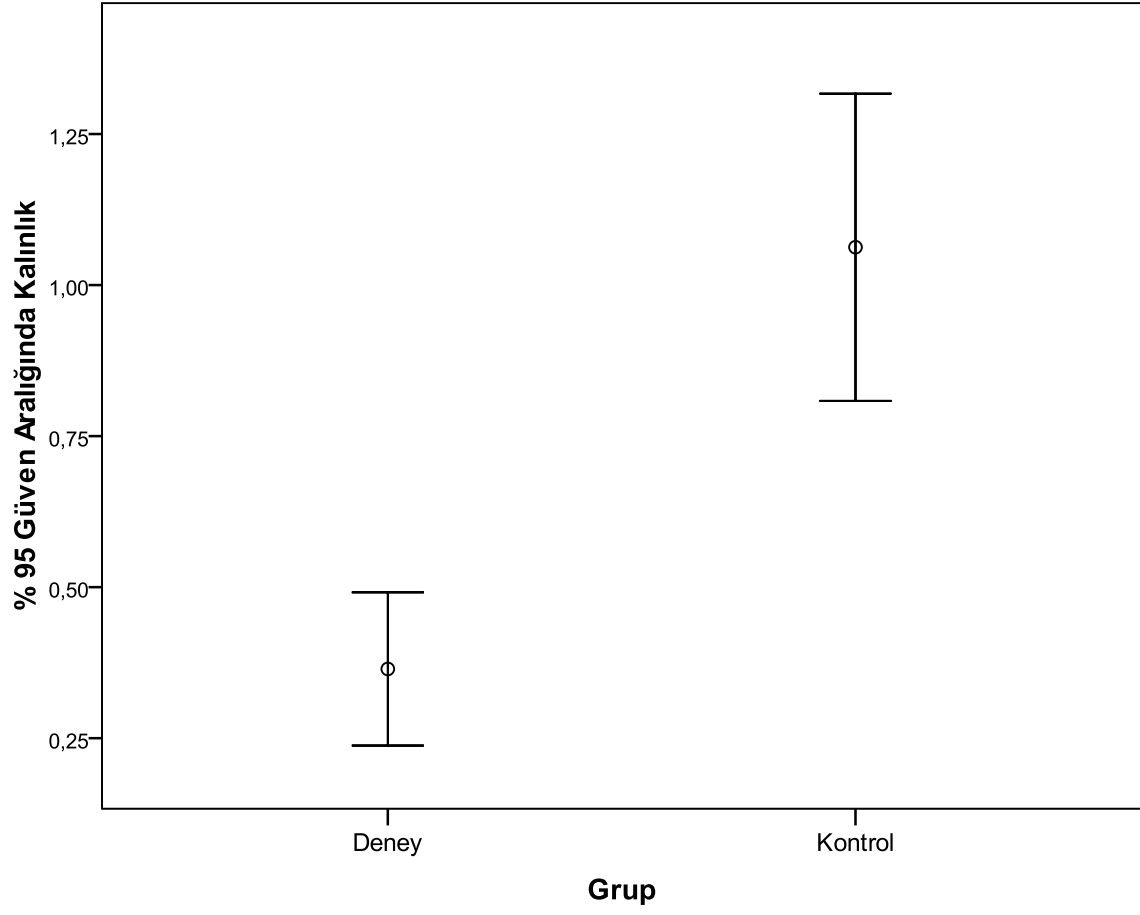
Değişkenler	Grup	Deney	Kontrol	p
		Ort±Std.sapma	Ort±Std.sapma	
Kalınlık		0,365±0,102	1,063±0,205	<0,001
Sinir Lifi Çapı		2,328±0,373	4,372±0,286	<0,001
G Oranı		0,838±0,030	0,758±0,046	0,012
		Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)	
Akson Çapı		1,755 (1,749-2,282)	3,460 (3,009-3,537)	0,009

Tablo 2’de çalışma grupları bakımından ilgili değişkenlere ait özet istatistikler gösterilmiştir. İki grup karşılaştırmalarına bakılmıştır. Elde edilen sonuca göre Akson Çapı ($p=0,009$), Kalınlık ($p<0,001$), Sinir Lifi Çapı ($p<0,001$) ve G Oranı ($p=0,012$) değişkenleri bakımından deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

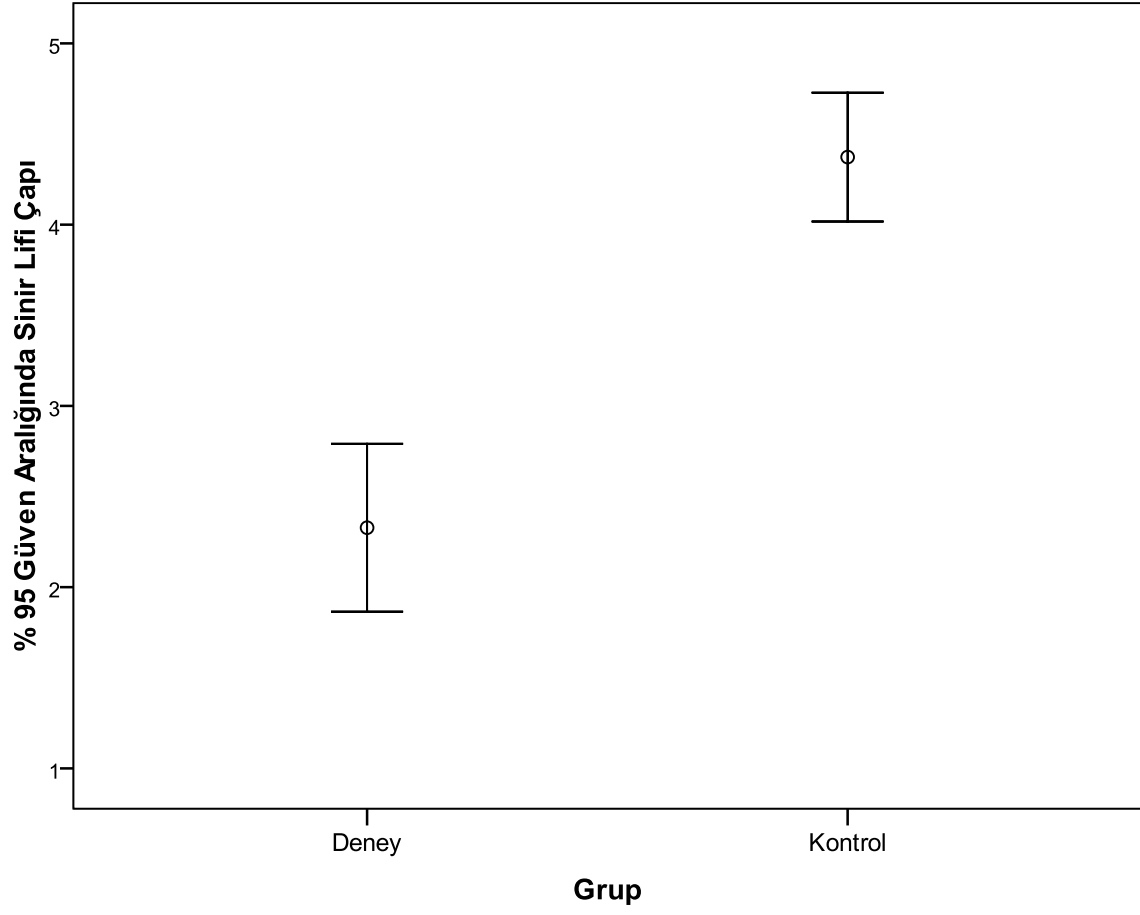
Kalınlık, Sinir Lifi Çapı ve Akson Çapı ölçümleri bakımından yapılan değerlendirme sonucu kontrol grubu ortalamasının deney grubuna göre yüksek olduğu görüldü. G Oranı ortalamaları bakımından deney grubu değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.



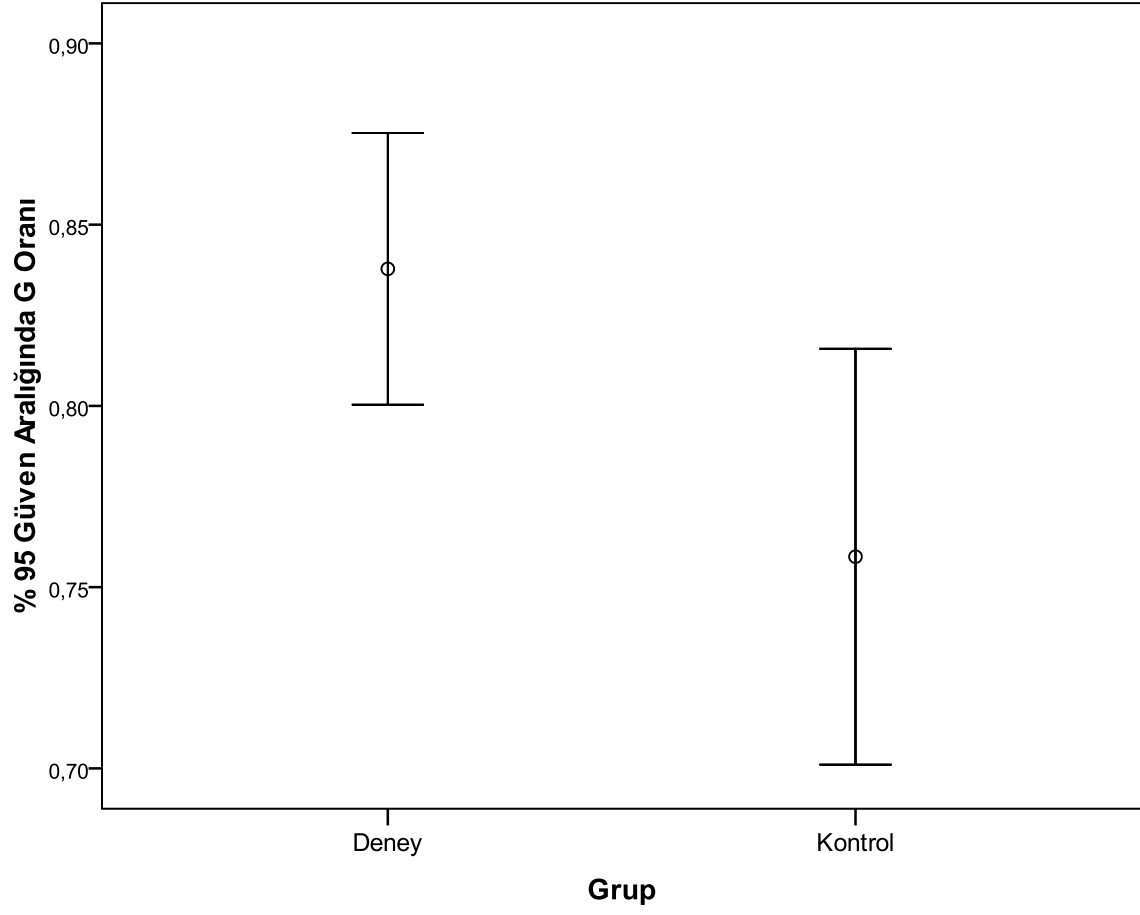
Resim 5. Akson Çapı Değerlerine ait Kutu-Bıyık Grafiği



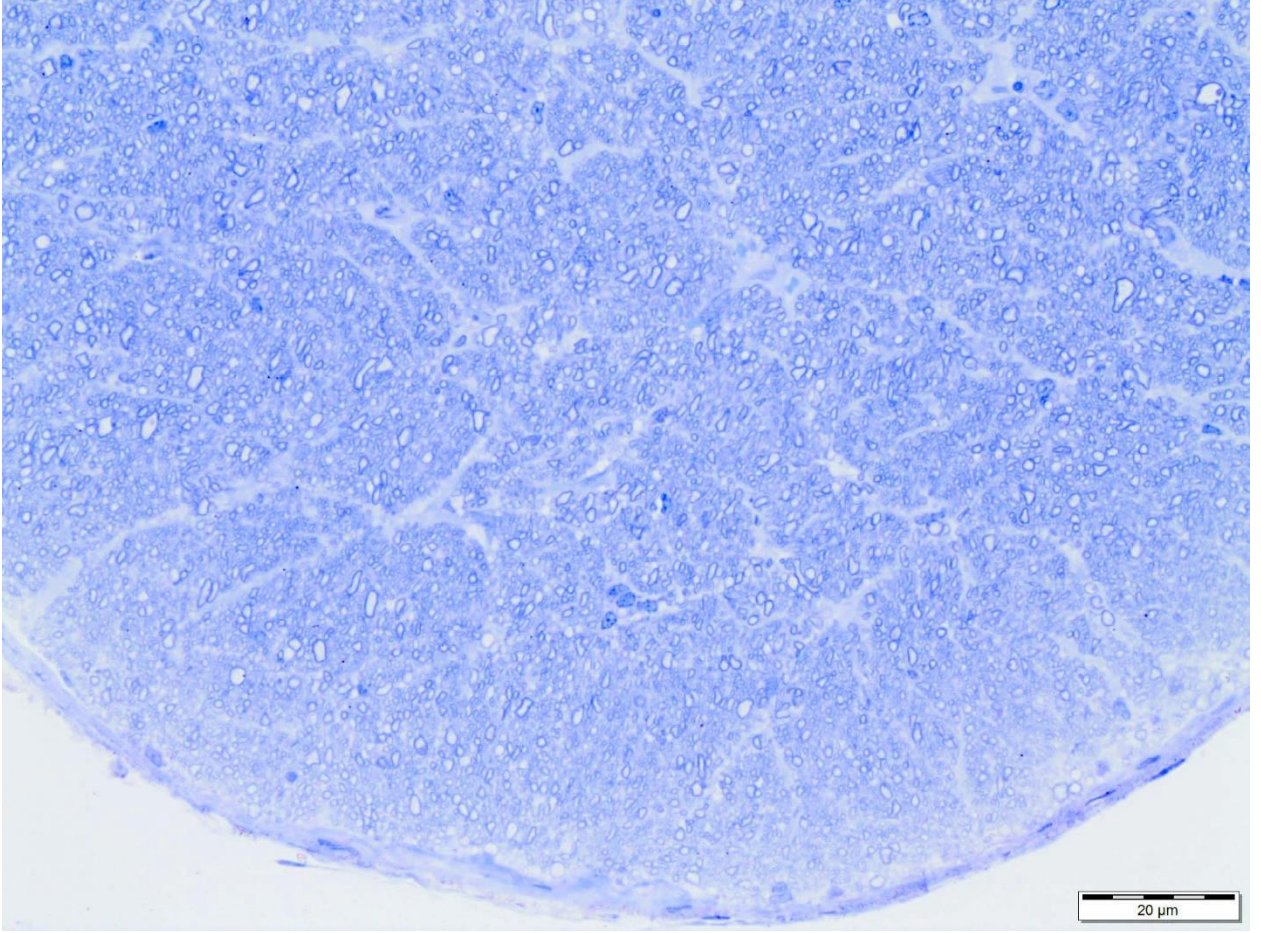
Resim 6. Kalınlık Değerlerine ait Hata-Çubuk Grafiği



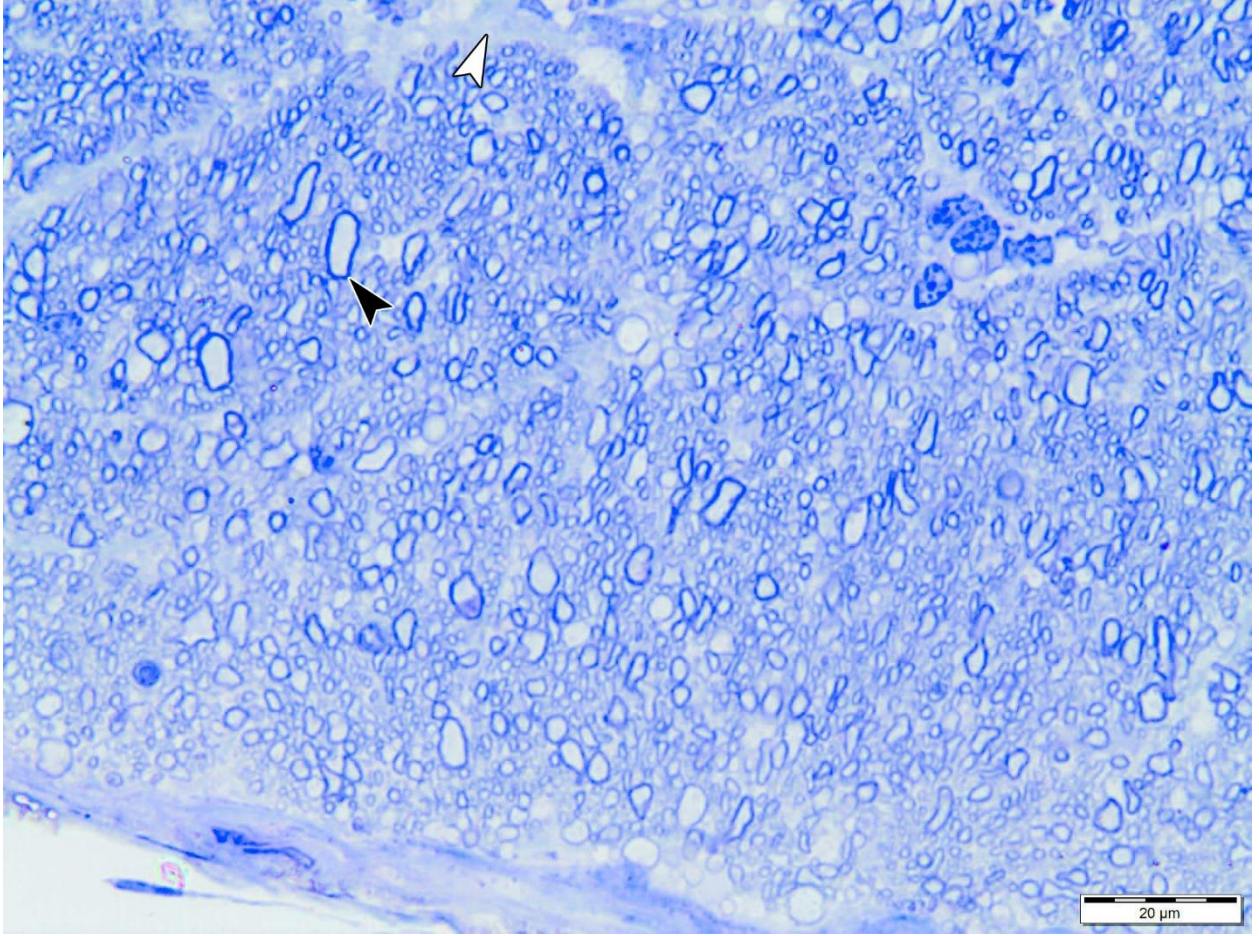
Resim 7. Sinir Lifi Çapı Değerlerine ait Hata-Çubuk Grafiği



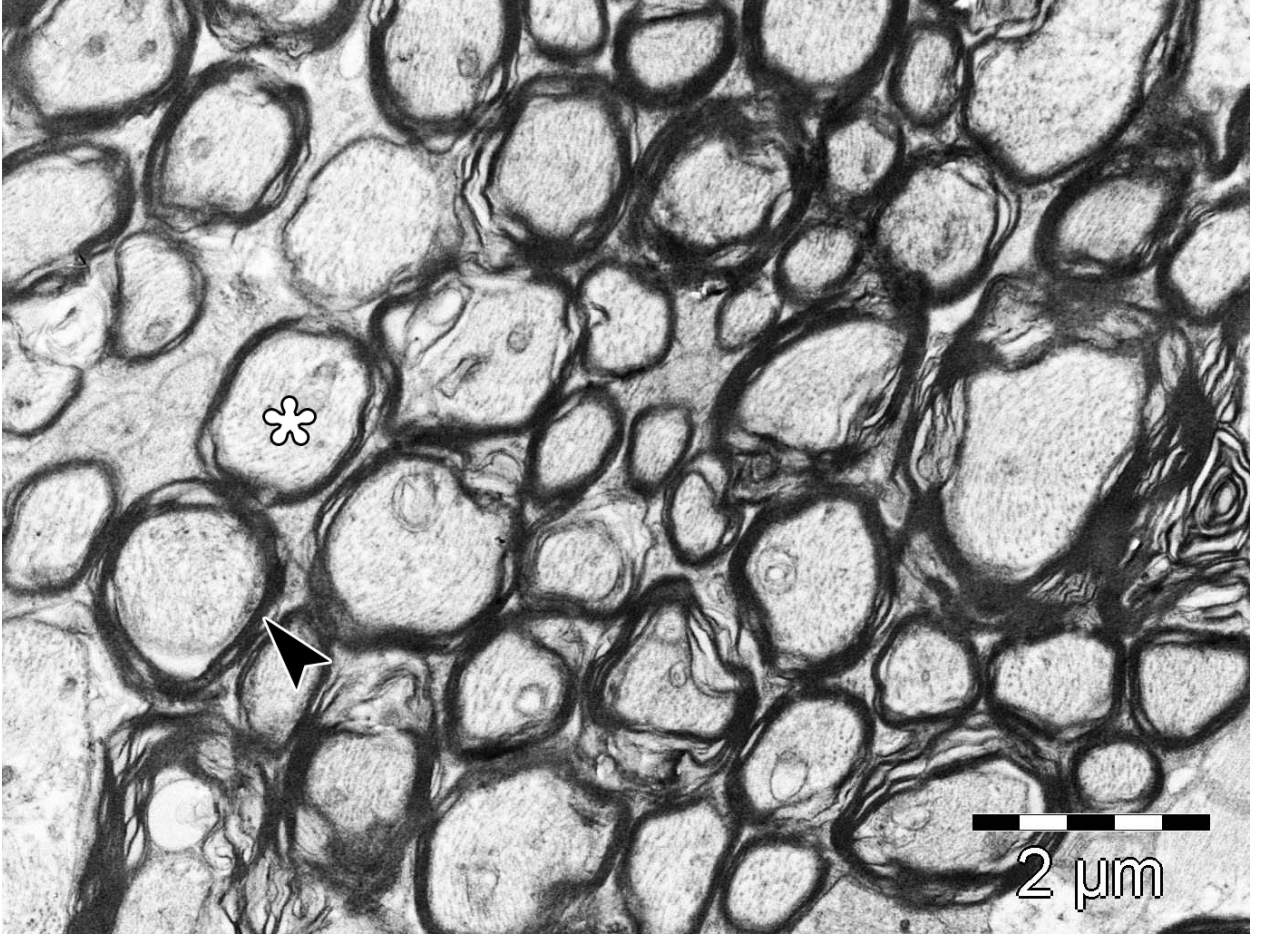
Resim 8. G Oranı Değerlerine ait Hata-Çubuk Grafiği



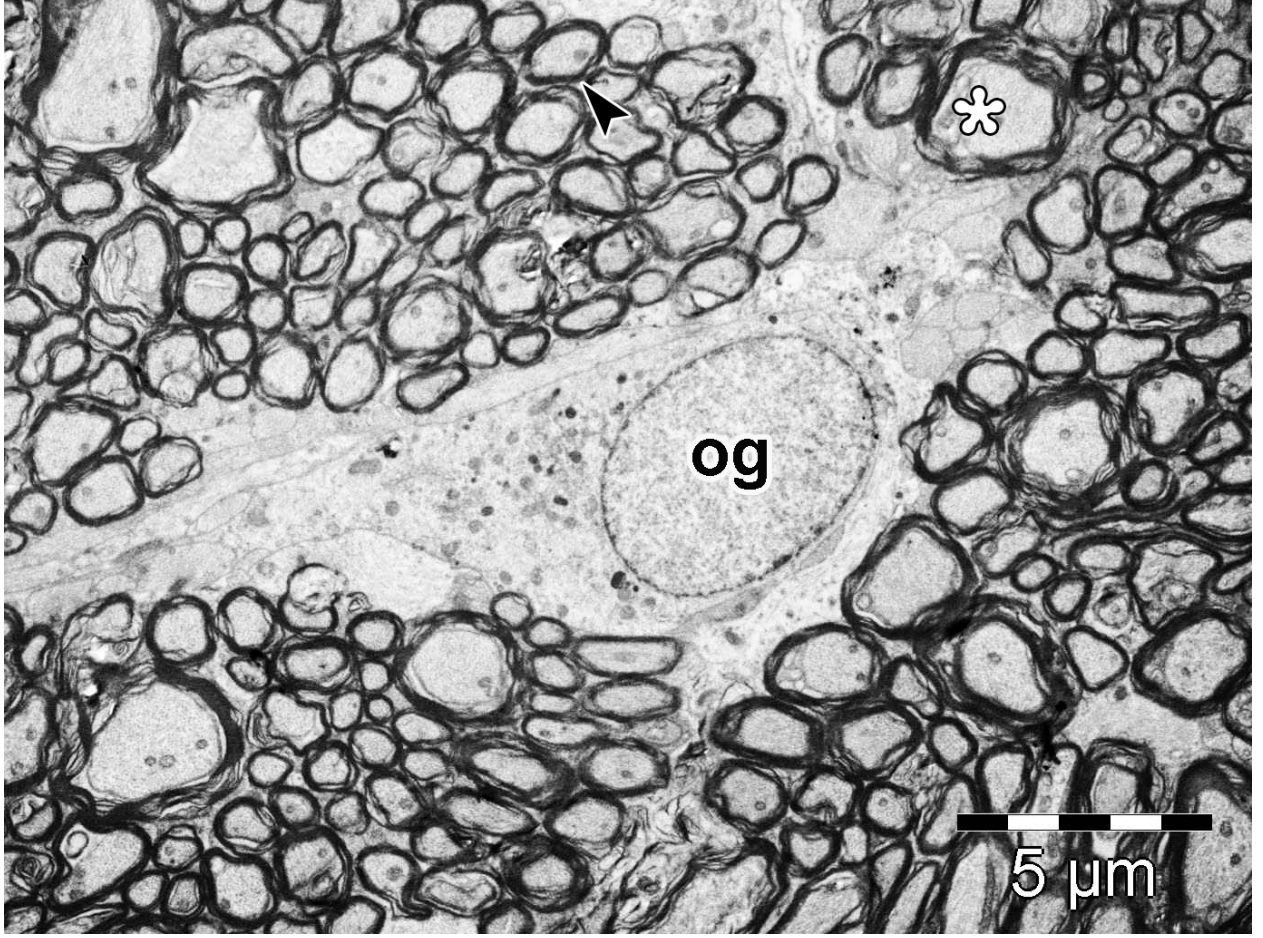
Resim 9. Kontrol grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı. Normal morfolojiye sahip optik sinir yapısı. Normal görünümlü miyelinli sinir lifleri ve bağ dokusu. Toluidin mavisi, X400.



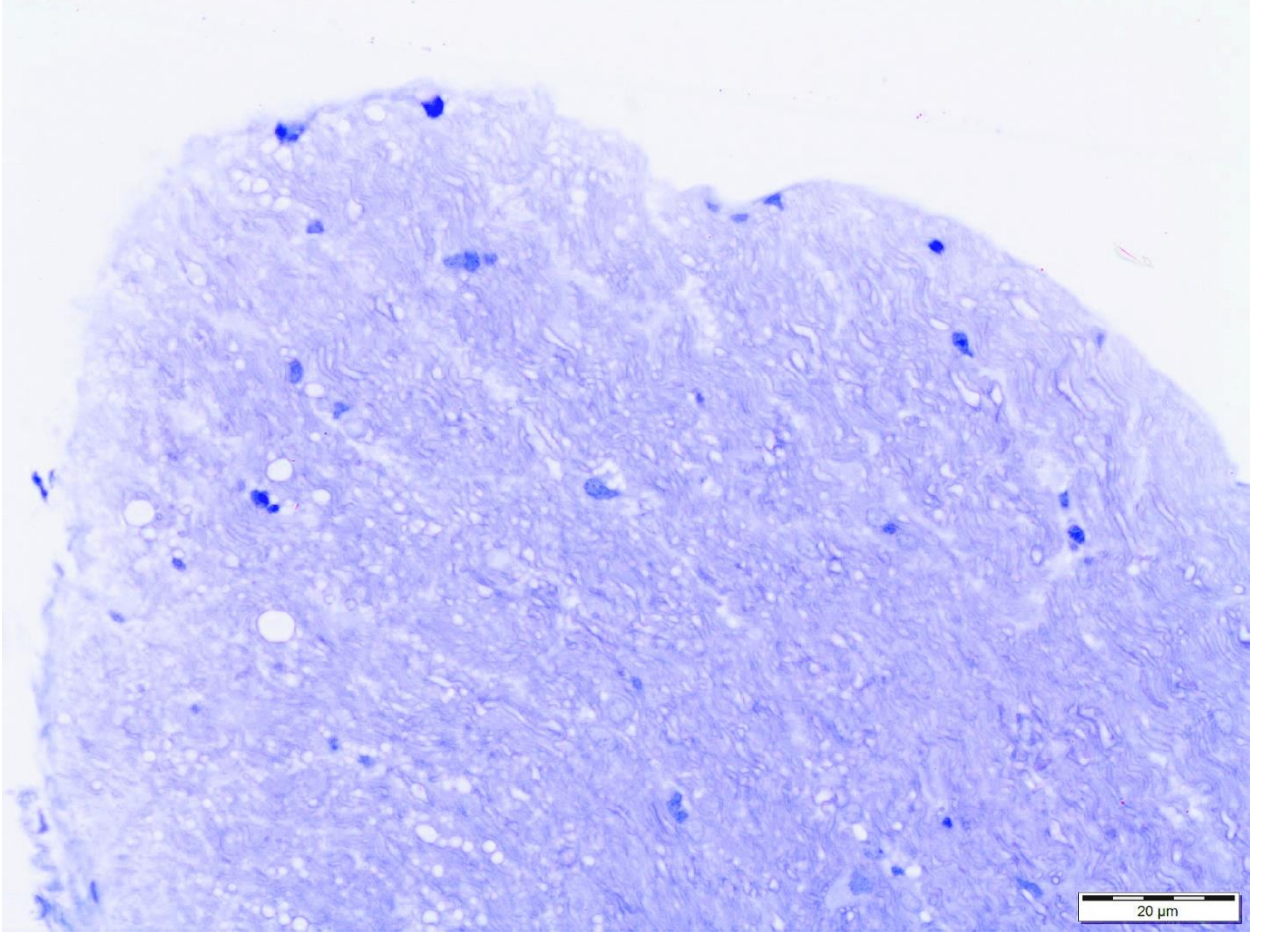
Resim 10. Kontrol grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı. Normal morfolojiye sahip miyelinli sinir lifleri (siyah ok başı) ve bağ dokusu (beyaz ok başı). Toluidin mavisi, X1000.



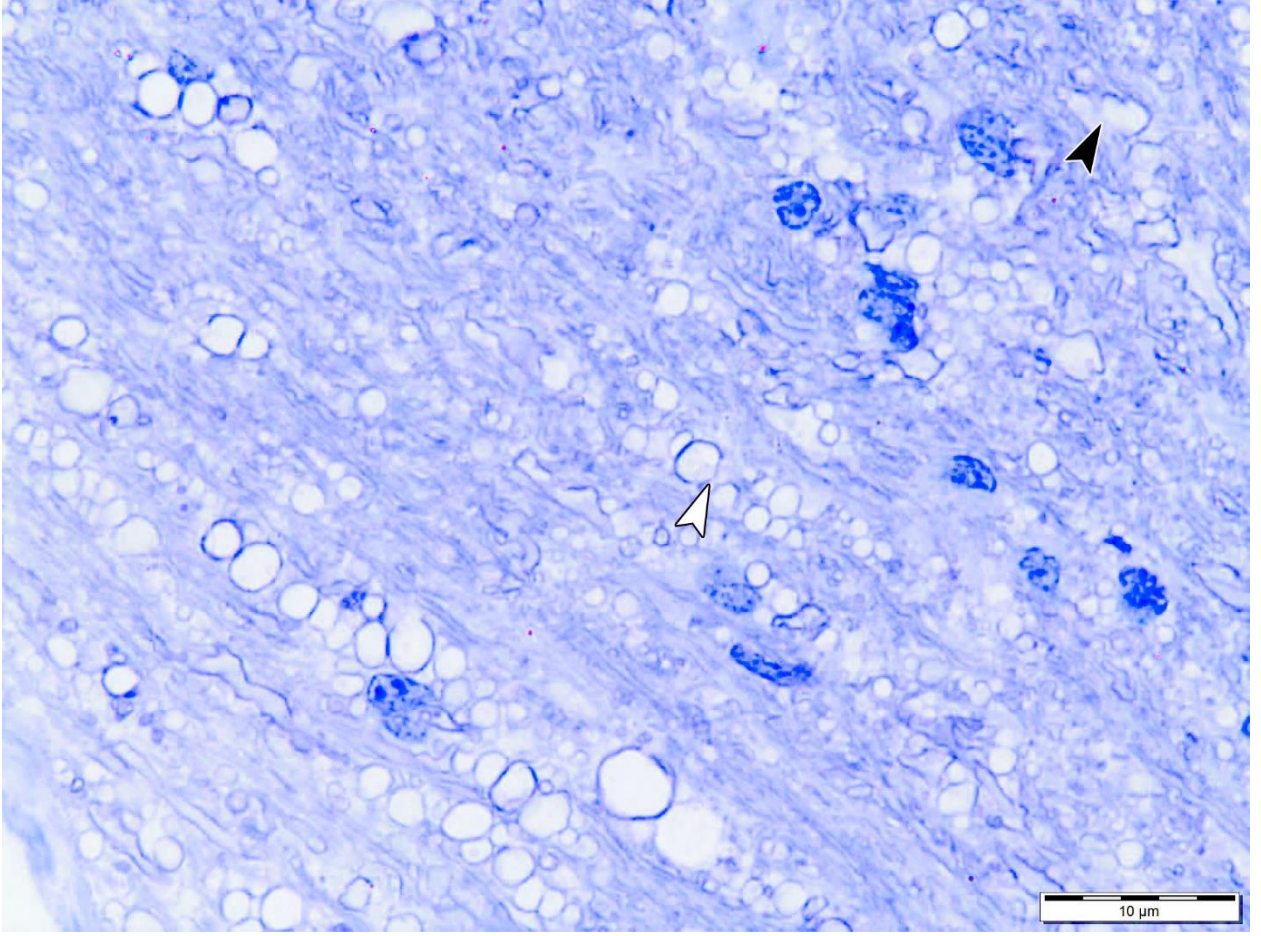
Resim 11. Kontrol grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Normal ultrastrüktüre sahip miyelinli sinir lifleri (siyah ok başı) ve akson (beyaz yıldız). X12000.



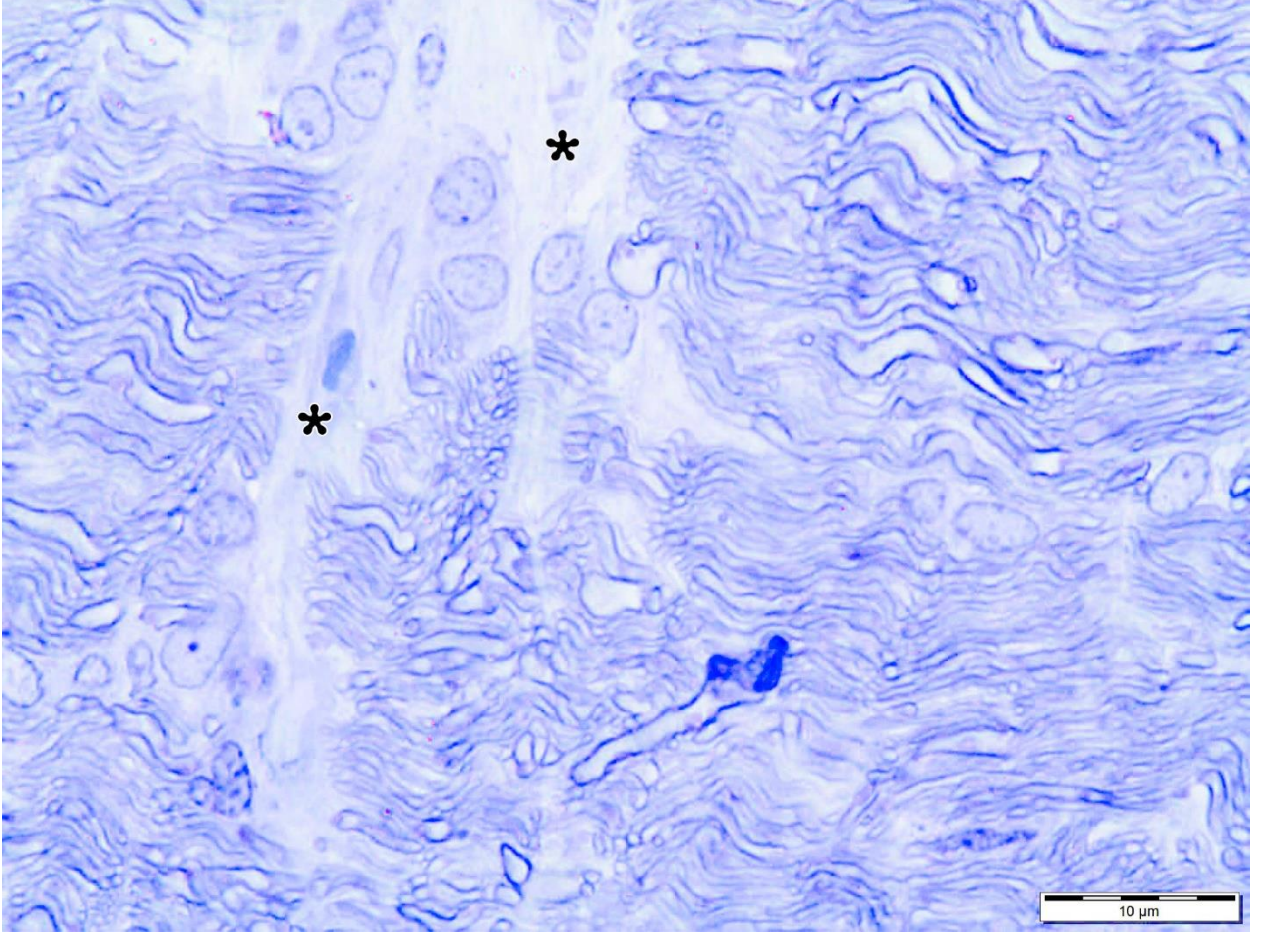
Resim 12. Kontrol grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Normal ultrastrüktüre sahip miyelinli sinir lifleri (siyah ok başı), akson (beyaz yıldız) ve oligodendrosit (og). X5000.



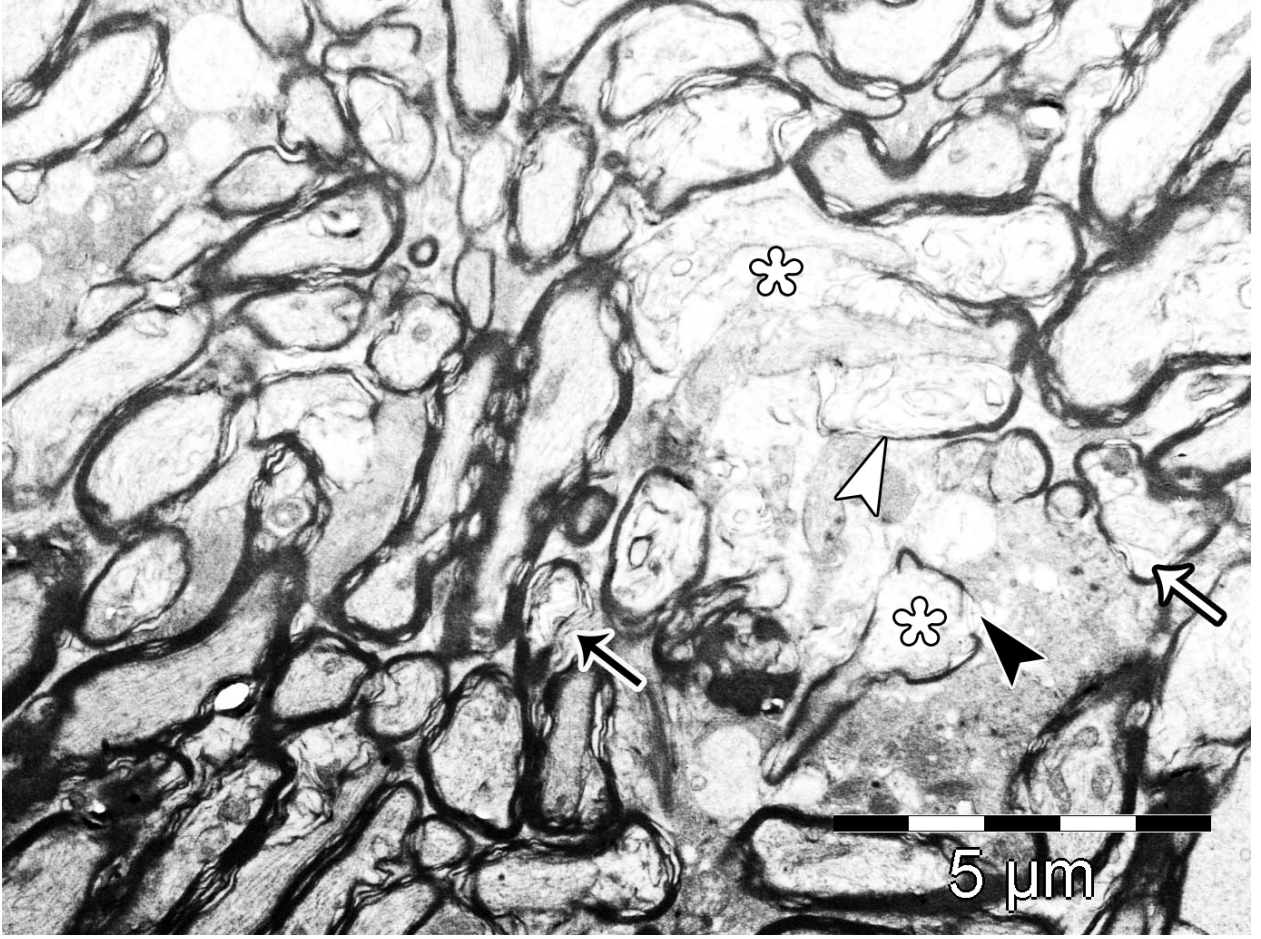
Resim 13. FLX grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı genel görünümü. Toluidin mavisi, X400.



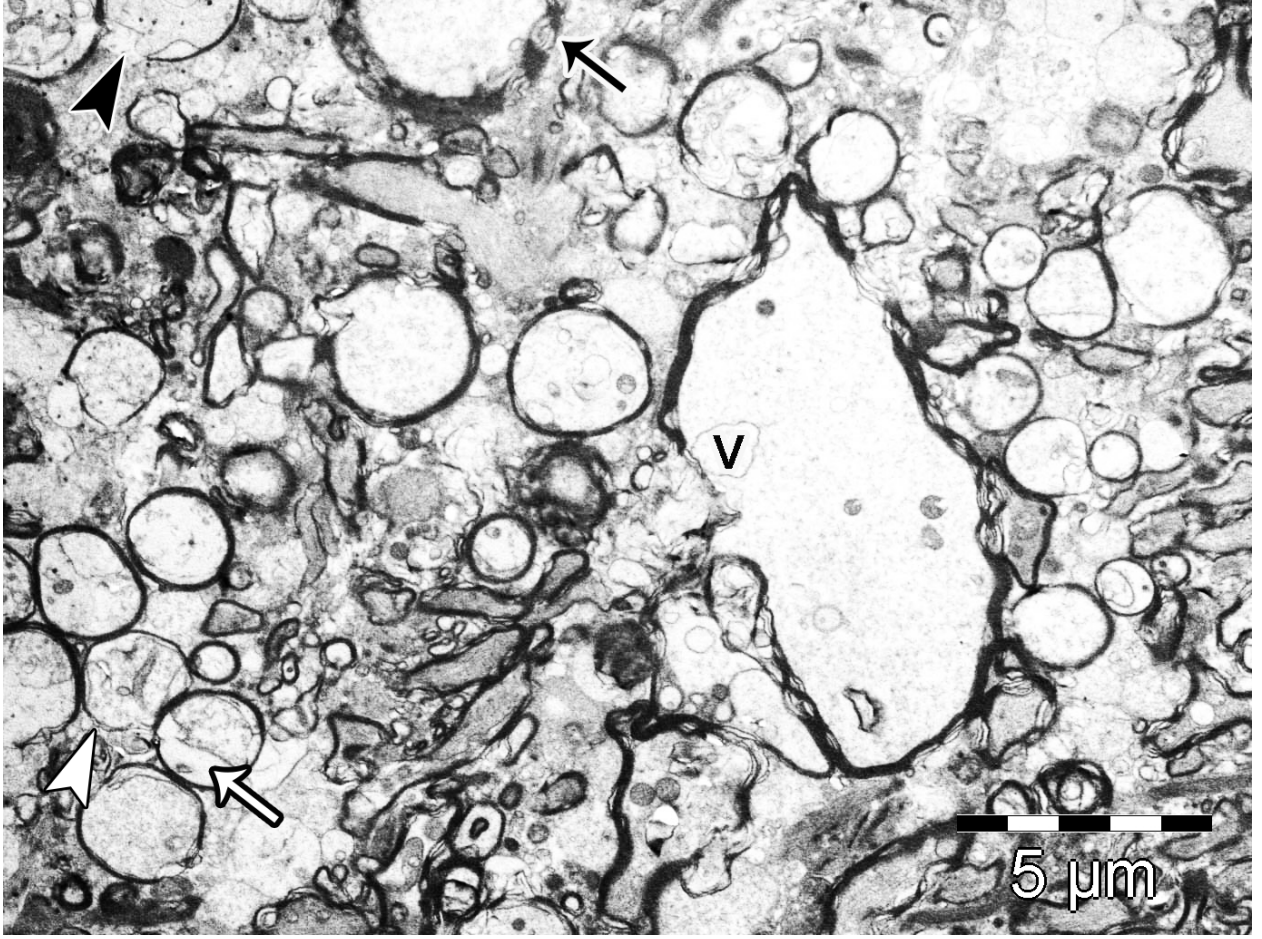
Resim 14. FLX grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı. Miyelinli sinir liflerinde miyelin yapısında incelme (beyaz ok başı) ve miyelin kaybı (siyah ok başı). Toluidin mavisi, X1000.



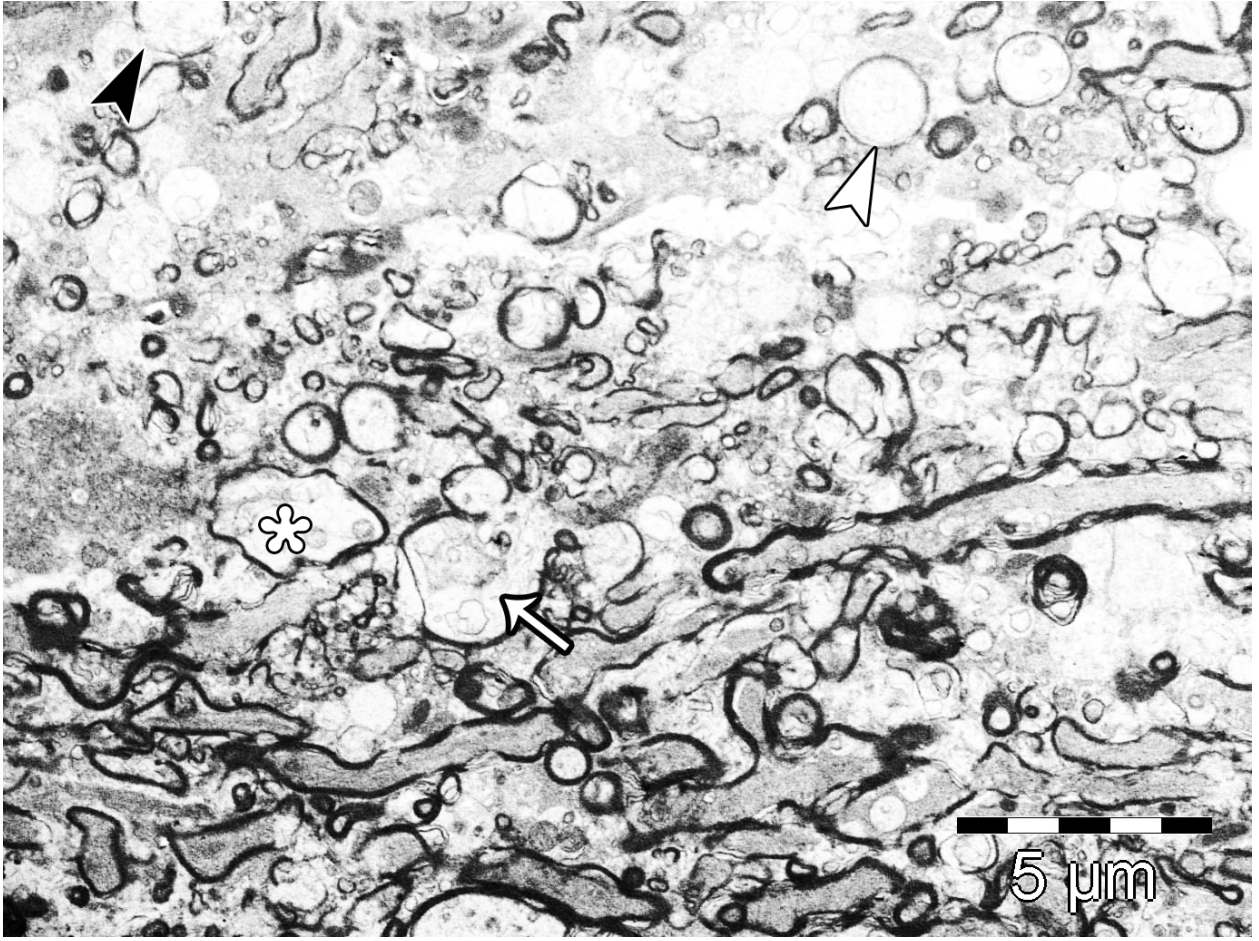
Resim 15. FLX grubu yarı ince kesit ışık mikroskop fotomikrografı. Sinir lifleri arasındaki artmış bağ dokusu (siyah yıldız). Toluidin mavisi, X1000.



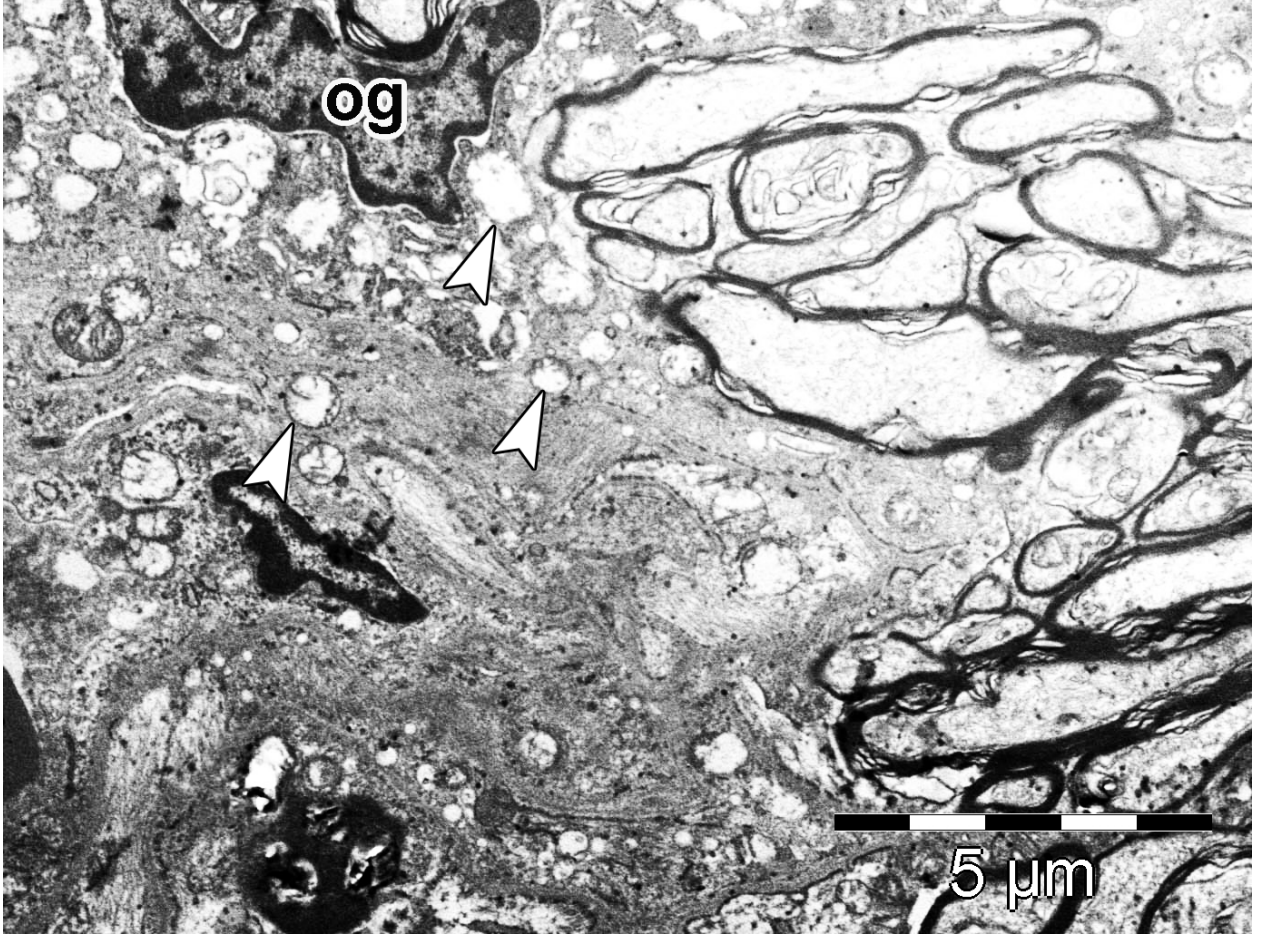
Resim 16. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Miyelinli sinir liflerinin miyelinlerinde düzensizlik (siyah ok), incelme (beyaz ok başı) ve kayıp (siyah ok başı). Aksonlarda çekilme (beyaz ok) ve dejenerasyon (beyaz yıldız). X7500.



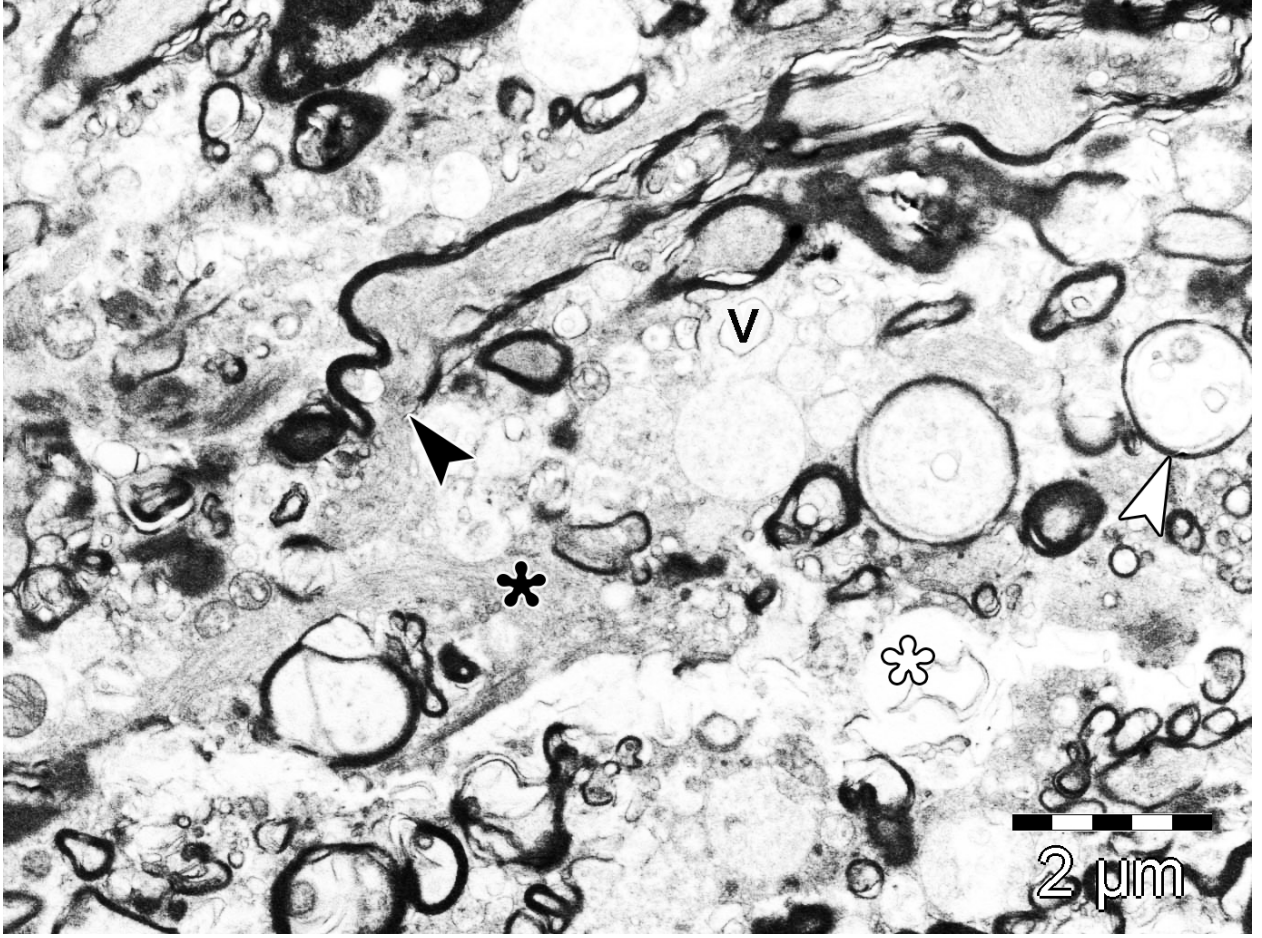
Resim 17. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Miyelinli sinir liflerinin miyelinlerinde düzensizlik (siyah ok), incelme (beyaz ok başı) ve kayıp (siyah ok başı). Aksonlarda çekilme (beyaz ok) ve vakuolizasyon (V). X5000.



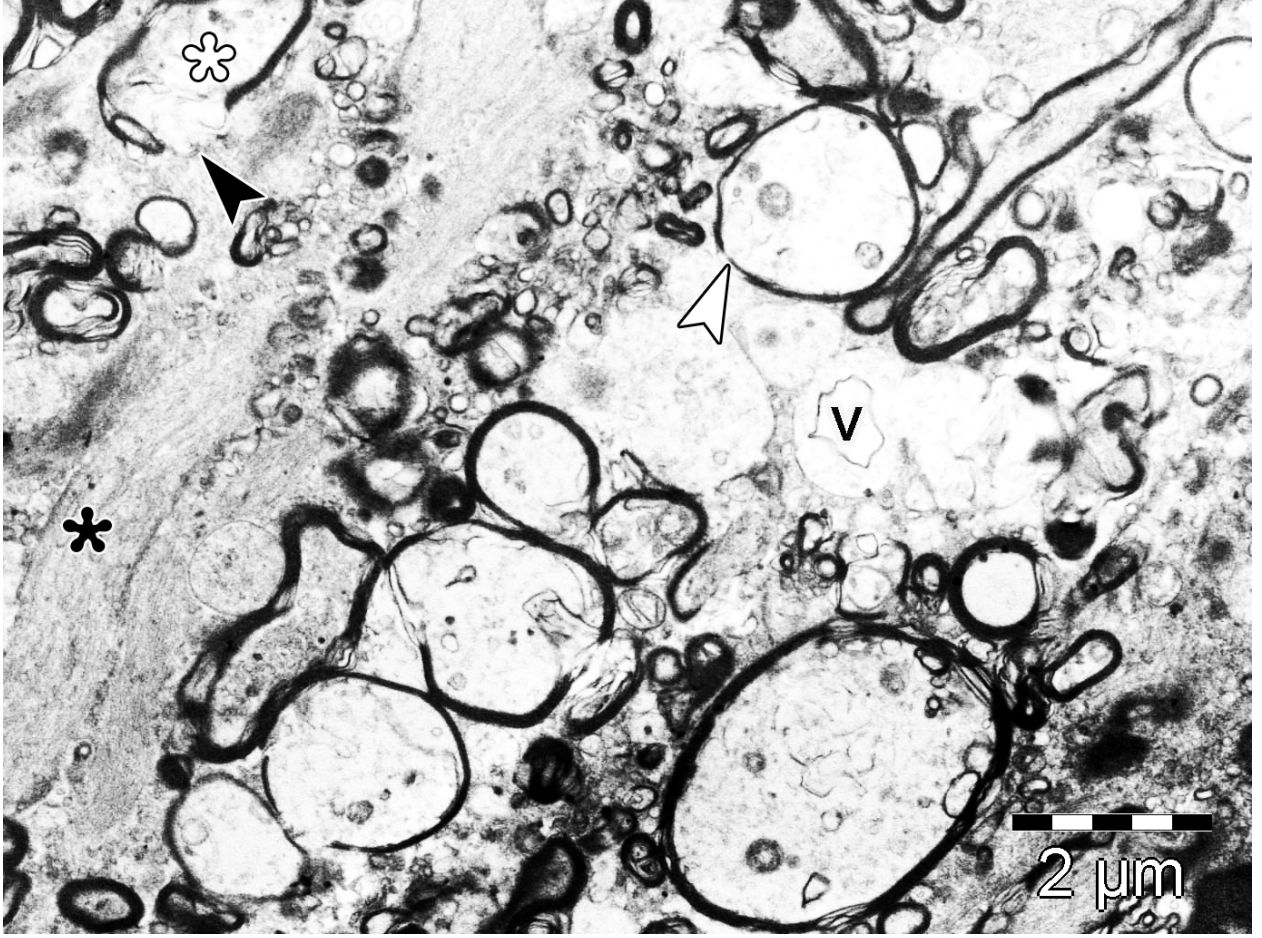
Resim 18. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Sinir lifi çaplarında dikkat çeken azalmalar. Miyelinli sinir liflerinin miyelinlerinde incelme (beyaz ok başı) ve kayıp (siyah ok başı). Aksonlarda çekilme (beyaz ok) ve dejenerasyon (beyaz yıldız). X5000.



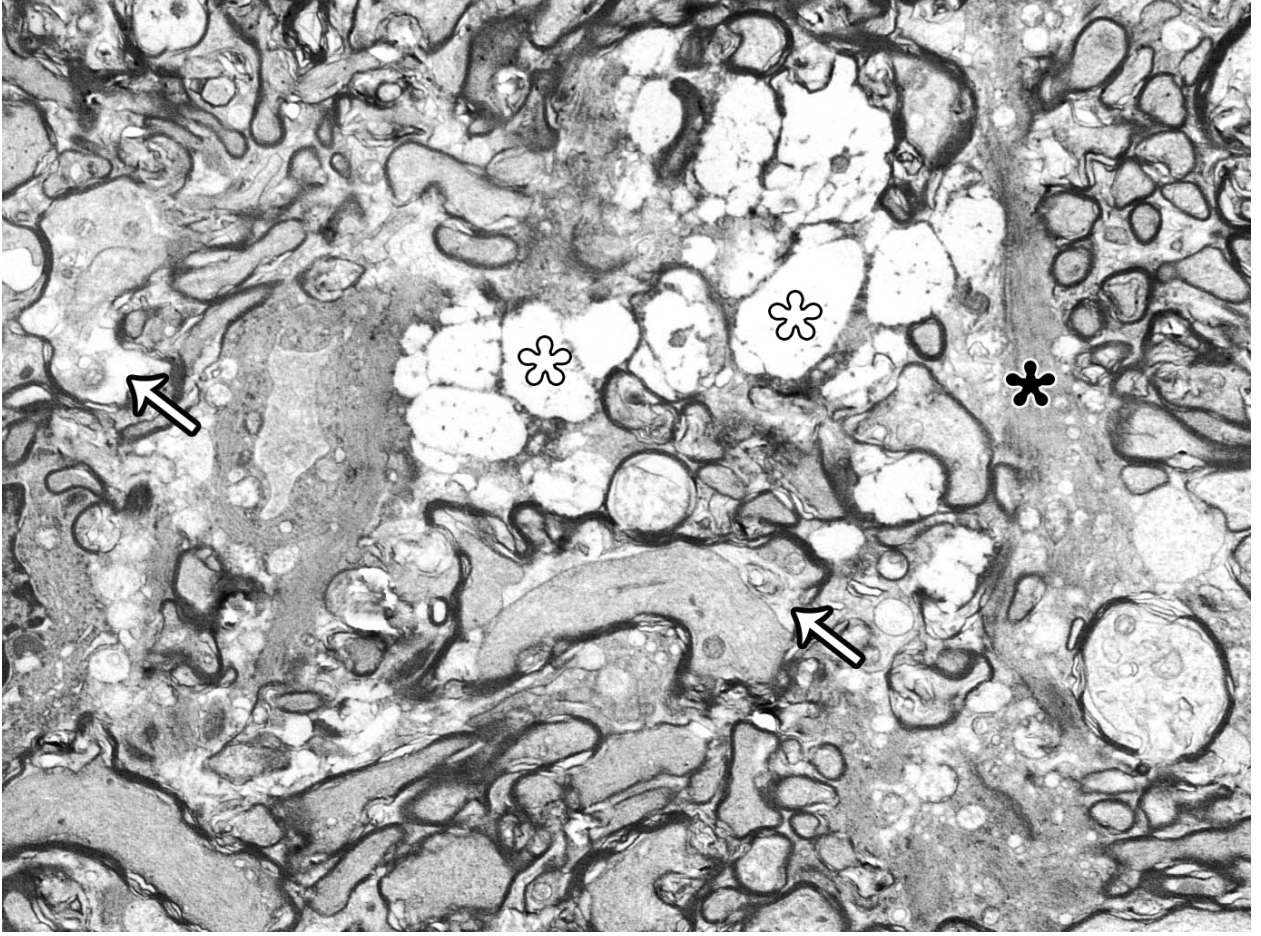
Resim 19. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Oligodendrosit mitokondrilerinde krista kaybı ve dejenerasyon (beyaz ok başı). X7500.



Resim 20. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Miyelinli sinir liflerinin miyelinlerinde incelme (beyaz ok başı) ve kayıp (siyah ok başı). Miyelinsiz sinir liflerinde dejenerasyon (beyaz yıldız) ve aksonal vakuolizasyon (V). Sinir lifleri arasındaki artmış mesafede bağ dokusu liflerinde artış (siyah yıldız). X10000.



Resim 21. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Miyelinli sinir liflerinin miyelinlerinde incelme (beyaz ok başı) ve kayıp (siyah ok başı). Miyelinsiz sinir liflerinde dejenerasyon (beyaz yıldız) ve aksonal vakuolizasyon (V). Sinir lifleri arasındaki artmış mesafede bağ dokusu liflerinde artış (siyah yıldız). X10000.



Resim 22. FLX grubu elektron mikroskop fotomikrografı. Miyelinli sinir liflerinde aksonal çekilme (beyaz ok). Miyelinsiz sinir liflerinde dejenerasyon (beyaz yıldız). Sinir lifleri arasındaki artmış mesafede bağ dokusu liflerinde artış (siyah yıldız). X5000.

5. TARTIŞMA

Antidepresanlar uzun yıllardır pek çok psikolojik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Farmakolojik özellikleri, etki mekanizmaları ve kimyasal özelliklerine göre alt sınıflara ayrılır. Birçok psikolojik rahatsızlığın tedavisinde tek başına veya kombine ilaç tedavisi şeklinde antidepresanlar tercih edilmektedir. SSRI sınıfı antidepresan ilaçlar hakkında klinik ve deney hayvanı çalışmaları kullanım alanı genişliği nedeni ile oldukça fazladır. Yapılan çalışmalar sonucunda antidepresanların birçok dokuda kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak hasar oluşturduğu gösterilmiştir (49, 50).

Fluoksetin hidroklorür SSRI sınıfı bir antidepresandır. Yapılan çalışmalarda FLX'in lipid peroksidasyonunu indüklediği, reaktif oksijen türlerini arttırdığı ve bu şekilde çeşitli hasarlara neden olduğu gösterilmiştir (51). Serbest radikallerin, reaktif oksijen türlerinin artışı apoptozis, nekroz, otofaji gibi birçok hücre ölüm sürecini tetiklemektedir. Serbest radikaller normal fizyolojik süreçlerde organizmada bulunmaktadır ama antioksidanlar ile denge halindedir. Bu dengenin bozulması ile yani serbest radikal miktarının antioksidan seviyesini geçmesi sonucu oksidatif stress meydana gelmektedir (52, 53). Antidepresanların oftalmolojik etkisi üzerine çok fazla klinik ve deney hayvanı çalışması bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ise SSRI sınıfı antidepresanların serotonin düzeyini arttırdığı ve artan serotonin düzeyinin vazokonstriksiyona neden olduğu, böylelikle optik sinirin yeterli beslenemediği bildirilmiştir (9, 10).

Optik sinirde diğer dokularda olduğu gibi çeşitli çevresel koşullar, radyasyon, kullanılan ilaçlar veya yaşlanmaya bağlı olarak çeşitli hasarlar oluşabilmektedir. Serotonin geri alımını bloke eden bir antidepresan olan fluoksetin hidroklorürün vazokonstriksiyona neden olarak glokoma sebep olduğu uzun süreli tedavide iskemik optik sinir nöropatileri oluşacağını bildirmiştir (10). FLX'in en yaygın oftalmik yan etkisi glokomdur ve artan serotonin düzeyi ile bu durum açıklanmıştır (11). Yapılan başka bir olgu sunumunda ise yüksek doz FLX alımına bağlı oluşan oküler herpes simpleks virus aktivasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmacılar bu aktivasyonu fluoksetinin bazı diğer antidepresan ilaçlar gibi, hücrel immüniteyi baskıladığından kaynaklı olduğunu raporlamıştır (16).

Yapılan literatür taramalarında fluoksetin hidroklorürün optik sinir üzerine etkisi klinik olarak değerlendirilmiş fakat deney hayvanı çalışması yapılmamıştır. Çalışmamızda temel amacımız fluoksetin hidroklorürün optik sinir üzerine etkisi ultrastrüktürel olarak değerlendirilip, akson çapı, myelin lifi kalınlığı ve g ratio değerleri kontrol grubu ile kıyaslanacaktır.

Optik sinir hasarını değerlendiren çalışmalarda malondialdehit, katalaz, süperoksit dismutaz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca optik sinirdeki yapısal değişiklikler ultrastrüktürel ve morfometrik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ratlar 6 hafta boyunca günde 2 saat olacak şekilde radyofrekans radyasyonuna maruz bırakılmış ve optik sinirlerinde meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir. Bu değişiklikler malondialdehit seviyesi, katalaz, süperoksit dismutaz aktiviteleri ve ayrıca yapısal ve optik sinirin morfometrik değişiklikleri değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerde çalışmacılar ultrayapısal değerlendirmede miyelinli sinir lifleri ve glial hücreler hem kontrol hem de deney grubunda normal histolojik görünümde olduğunu raporlamıştır (54). Fakat deney grubunda morfometrik analiz yapılmış akson çapı ve miyelin kalınlığının daha düşük olduğu ve G oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Deney grubunda, malondialdehit seviyesi ve süperoksit dismutaz anlamlı olarak daha yüksekti ve katalaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Çalışmacılar radyasyona bağlı olarak optik sinirde oksidatif stresin arttığı, reaktif oksijen türlerinde artış olduğunu ve buna bağlı olarak morfometrik değişikliklerin meydana geldiğini raporlamışlardır (54).

Ying ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada farelerde yaşa bağlı ve göz içi basıncının artması sonucu optik sinirde meydana gelebilecek değişiklikler elektron mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucu yaşlanmaya ve glokoma bağlı akson myelin kalınlığının yaşla birlikte azaldığı ve aksonlarda genişleme, dejenerasyonlar raporlanmıştır. Çalışmacılar optik sinirde meydana gelen patolojik değişiklikleri belirlemek için morfometrik olarak myelin kalınlığı, akson çapı, g oranı gibi değişkenleri elektron mikroskopik düzeyde değerlendirmiştir (55).

Yapılan başka bir çalışmada ratlarda iskemi oluşturulup optik nöropati modeli oluşturulmuş ve daha sonra optik sinirde meydana gelen değişiklikler ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir. Optik sinirde meydana gelen olası değişikliklere karşı koenzim q10 + Vit E kombinasyonunun koruyucu etkisi değerlendirilmiştir. Optik nöropati oluşturulmuş ratların optik sinir kesitleri elektron mikroskopik düzeyde değerlendirildiğinde; miyelinli sinir liflerinde önemli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği raporlanmıştır. Bu değişiklikler; Miyelin kılıftaki amellar yapının bozulduğu, bazı alanlarda miyelin kılıfta ayrılmalar olduğu şeklinde raporlanmıştır. Akson içerisine doğru miyelin kılıfın invajine olduğu ve bazı alanlarda akson dışına doğru evaginasyon gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmacılar bu değişiklikleri optik sinir hasarı şeklinde yorumlamışlardır (56). Bizde çalışmamızda benzer şekilde antidepresan uygulanan gruptaki optik sinir kesitlerinde vakuolizasyonlar, miyelin lif kalınlığının azaldığı ve akson çapında azalmalar olduğunu literatürle uyumlu şekilde saptadık.

Pelit ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada tavşanlarda retrobulber hemoraji oluşturulmuş ve optik sinir kesitleri elektron mikroskopi ile incelenmiştir. Elde edilen bulgularda miyelin kılıfın lamellar yapısında bozulma, lamellaların birbirinden ayrışması, mitokondri matriksinde patolojik değişiklikler ve oligodendrositlerin nükleusunda kromatin yoğunlaşması raporlanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada tavşanlarda iskemik optik nöropati oluşturulmuş ve diğer çalışmalara benzer şekilde optik sinir kesitlerinde miyelin kılıfta dejenerasyon, aksonlarda genişleme, vakuolizasyonlar ve g oranında azalmalar olduğu raporlanmıştır (57).

Yapılan bir klinik çalışmada, uzun süreli SSRI sınıfı antidepresan kullanan hastalarda optik nöropati gelişebileceği raporlanmıştır. Çalışmacılar SSRI sınıfı antidepresanların serotonin düzeyini arttırdığı ve buna bağlı optik nöropati gelişebileceğini yorumlamışlardır. Çalışmacılar artan serotonin düzeyinin vazokonstriksiyona neden olduğu ve uzun süreli vazokonstriksiyon sonucu glokom gelişeceği (9, 10), iskemik optik sinir nöropatileri oluşacağını bildirmiştir. FLX'in en yaygın oftalmik yan etkisi glokomdur ve artan serotonin düzeyi ile bu durum açıklanmıştır (11).

Yapılan başka bir olgu sunumunda ise yüksek doz FLX alımına bağlı oluşan oküler herpes simpleks virus aktivasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmacılar bu aktivasyonu fluoksetinin bazı diğer antidepresan ilaçlar gibi, hücrel immüniteyi baskıladığından kaynaklı olduğunu raporlamıştır (16). Uzun süreli SSRI tedavisi ile optik sinirdeki çoklu geçici vazospazmların giderek belirgin bir iskemik optik nöropatiyi indükleyebileceği yapılan klinik çalışmalar sonucu önce sürülmüştür (42).

SSRI sınıfı antidepresanlardan biri olan sitapram ile ilişkili tek bir santral retinal ven trombozu raporu bulunmaktadır. SSRI sınıfı antidepresanlar dışında diğer antidepresan sınıflarında çeşitli oftalmik yan etkileri bulunmaktadır. SSRI sınıfı antidepresan kullananlarda trisiklik olmayan antidepresan kullananlara oranla göz kuruluğunun daha fazla olduğu gözlenmiştir. TCA'lar, SSRI'lar ve SNRI'ların tümünde (sitapram, esitalopram, fluoksetin, paroksetin ve SNRI venlafaksin) akut açı kapanması glokomunu hızlandırdığı hızlandırdığı çalışmacılar tarafından bildirilmiştir (10). Bununla birlikte SSRI'lar ve SNRI'lerin noradrenerjik etkiler veya antikolinergik etkileri ile sfinkter kasının gevşemesine neden olarak midriyazise neden olduğu bildirilmiştir (9). Serotonin sisteminde meydana gelen bozuklukların/değişikliklerin göz içi basıncını etkilediği bilinmektedir. İris-siliyer cisim kompleksinde 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₇ reseptörleri mevcuttur. Bu reseptörler serotonin düzeyi arttığında sfinkterin gevşemesine bağlı midriyazis oluşumuna neden olur (9, 10). Hayreh ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği başka bir çalışmada aterosklerozda görülen trombosit kümelenmesinde serotonin salınımının arteriyolar vazokonstriksiyona neden olarak iskemik optik nöropati oluşturabileceğini raporlamışlardır (58, 59).

Literatürde SSRI sınıfı ve diğer antidepresanların oftalmik etkisi retrospektif olarak ve olgu sunumları olarak klinik çalışmalarda değerlendirilmiş olsada deney hayvanları üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda SSRI sınıfı bir antidepresan olan fluoksetin hidroklorürün optik sinir üzerine etkisi elektron mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular yapılan literatür taramalarında optik sinir hasarları ile uyumluydu. Antidepresan uygulanan gruba ait elektron mikroskopik kesitlerde birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta önemli dejeneratif

değişikliklerin meydana geldiği, miyelin kılıfın lamellar yapısının bozulduğu ve çoğu alanda miyelin kılıf lamellerinde ayrılmalar olduğu izlendi. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla akson çapının, miyelin lif kalınlığının ve sinir lifi çapının antidepresan uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte g oranı antidepresan grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Elektron mikroskopik kesitlerde deney grubunda oligodentrositlerde dejeneratif değişiklikler ve mitokondrilerde krista kaybı mevcuttu.

Araştırmamızın kısıtlayıcı yönleri denek sayısının az olması ve maliyet nedeniyle oksidatif stres belirteçlerine biyokimyasal olarak bakılamamasıdır. Elde ettiğimiz hasar bulguları artan serotonin düzeyi dışında, literatürde antidepresanların diğer dokularda neden olduğu oksidatif strese ve artan lipid peroksidasyonuna yorumlanmıştır. Daha fazla örnek sayısı ile yapılacak ileriki çalışmalarla birlikte antidepresanların optik nöropatiye neden olduğu ve aynı zamanda oksidatif stresi indüklediğinin gösterilebileceği, ilacın kullanım süresi ve dozunun düzenlenip çeşitli antioksidanlar kullanılarak bu hasar üzerine etkisinin değerlendirilebileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

1. 4 hafta boyunca her gün sadece SF uyguladığımız kontrol grubuna ait optik sinirin elektron mikroskopik olarak incelenmesinde aksonların, miyelin lif kalınlığının ve miyelin lif lamellerinin normal konsantrik görünümde olduğu saptanmıştır.
2. 4 hafta boyunca her gün 10 mg/kg dozda FLX uygulanan deney grubuna ait optik sinir kesitlerinin elektron mikroskopik incelenmesinde; Birçok alanda miyelinli sinir liflerinde miyelin lameller yapının bozulduğu, lamellerde ayrılmalar olduğu izlendi. Bununla birlikte miyelin kılıfın çoğu alanda akson içerisine doğru invajine olduğu veya akson dışına doğru evaginasyon gösterdiği tespit edildi. Aksonda vakuolizasyonların olmasında yine elde ettiğimiz dejeneratif bulgular arasında bulunmaktaydı. Ayrıca oligodentrositlerde dejenerasyon ve mitokondrilerde krista kaybı vardı.
3. Toluidin mavisi ile boyanmış semitin kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde, kontrol grubuna kıyasla deney grubunda miyelin kılıfın daha soluk boyandığı , miyelin kılıf kaybının mevcut olduğu saptandı. Aynı zamanda dejeneratif bir değişiklik olan sinir lifleri arası artmış bağ dokusunda elde ettiğimiz bulgular arasındaydı.
4. Elde ettiğimiz kontrol grubu ve deney grubu arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.
5. Antidepresanların optik sinir ve oftalmolojik etkileri her ne kadar klinik çalışmalar ve olgu sunumları ile gösterilmiş olsada, çalışmamız literatürde ilk kez antidepresanların hayvan deneyi üzerinde etkisini değerlendirmiş olup, bu yönüyle oldukça değerli bir araştırmadır.
6. Literatürde ilk olan çalışmamızın desteklenmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Demirel F. Ö., Okur İhsan. COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar. Medical Research Reports. 2020, (Supp 1):86-99
2. Dan Lewer, Claire O'Reilly, Ramin Mojtabai, Sara Evans-Lacko. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. The British Journal of Psychiatry. 2015, 221–226
3. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. Klinik Psikiyatri. 2004, 4:17-24
4. Frederick Rohan Walker. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression?. 2013, 67:304-17
5. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA et al: Human optic nerve fiber count and optic disc size, Invest Ophthalmol Vis Sci. 33(6):2012, 1992
6. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. The Glaucomas. Mosby, St Louis 1989, 89-132
7. Warwick R: Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit, ed 7, Philadelphia, 1976, Saunders, p 325
8. Ekinci Y. Dilbade, Cebeci Zafer, Bayraktar Şerife, İzgi Belgin. Essitalopram Kullanımına Bağlı Gelişen Bilateral Açı Kapanması Glokomu. Turk J Ophthalmol; 2014, 44(5):396-399
9. Lachkar Y, Bouassida W. Drug-induced acute angle closure glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2007, 18:129-33
10. Ahmad S. Fluoxetine and glaucoma. 1991, DICP;25:436

11. Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, Sebastiani A. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol*, 2008, 6:293-310
12. Sahar Youssef. Effect of Fluoxetine on the Pancreas of Adult Male Albino Rats and the Possible Protective Role of Omega-3: Light and Electron Microscopic Study. *International Journal of Clinical and Developmental Anatomy*. 2018, 45-56
13. Alka Aggarwal, SL Jethani, RK Rohatgi, Juhi Kalra. Effect of Fluoxetine on Kidney of Albino Rats- A Histological Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019, Vol-13(10)
14. Shu-juan Pan, Yun-long Tan, Shang-wu Yao, Yu Xin, Xuan Yang, Jing Liu & Jing Xiong. Fluoxetine induces lipid metabolism abnormalities by acting on the liver in patients and mice with depression. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018, 1463–1472
15. E. Soliman, Bothina L., Mahmoud, Maisa A. Kefafy, Rania I. Yassien, Eman S. A. El-Roghy. Effect of antidepressant drug (fluoxetine) on the testes of adult male albino rats and the possible protective role of omega-3. *Menoufia Medical Journal*. 2017, 30(4):1135–1142
16. Atalay E., Mangan M. S., Çapar O., Arıcı C. Yüksek doz oral fluoksetin alımı sonrası gelişen oküler herpes simpleks virus aktivasyonu. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2016, 32(2), 118-120
17. Ömer Faruk Recep. Optik sinir ve görme yolları. In: *Göz Anatomisi*. 2016, p. 171–6
18. TJ Liesegang. Eye Anatomy, Trabecular Meshwork, Optic Nerve. In: *Basic & Clinical Science Course Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. p. 93– 108
19. TW Sadler. System Based Embryology: Eye. In: *Langman Medical Embryology*. 2012, p. 329–39
20. R Varma DM. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. *The Glaucomas*. 1996, 1:139–249

21. HA Q, EM A. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol. 1981
22. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA et al: Human optic nerve fiber count and optic disc size, Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992, 33(6):2012
23. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. The Glaucomas. Mosby, St Louis 1989, 89-132
24. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. Arch Ophthalmol. 1990, 108:51
25. Nischal K, Pearson A. Jack J Kanski. Glokomlar (çeviri: K. M. Orağlı). Klinik Oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001, 194
26. Sadun AA, Glaser JS: Anatomy of the visual sensory system. In Tasman W, Jaeger EA, editors: Duane's foundations of clinical ophthalmology, vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott
27. Parravano JG, Toledo A, Kucharczyk W: Dimensions of the optic nerves, chiasm, and tracts: MR quantitative comparison between patients with optic atrophy and normals, J Comput Assist Tom. 1993, 17(5):688
28. Warwick R: Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit, ed 7, Philadelphia, 1976, Saunders, p 325
29. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Çeviri: Ramazan Demir, Palme Yayıncılık, Ankara. 2006
30. Ozan H. Ozan Anatomi. Klinisyen Tıp Kitapevi. 2008, Ankara, Sayfa 407

31. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Çeviri: Yener Aytekin, Seyhun Solakoğlu, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2006
32. Gartner LP, Hiatt JL Color Atlas of Histology. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2005, 170-210
33. Moran. Clinical Ophthalmology Resource for Education. Trichrome stain optic nerve
34. Harper RA. Basic Ophthalmology. Amer Academy of Ophthalmology; 2010
35. Yüzbaşıoğlu D., Avuloğlu Y. E., Ünal F. Antidepresan İlaçlar ve Genotoksosite. Türk Bilim Araştırma Vakfı. 2016, 17-28
36. Yüksel N. Genel Tıpta Antidepresan Kullanımı. Klinik Psikiyatri. 1999, 1:7-25
37. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. Klinik Psikiyatri. 2004, 4:17-24
38. L A Conlay, S H Zeisel. Neurotransmitter precursors and brain function. Neurosurgery. 1982, 10(4):524-9
39. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Neuroscience. 2. Baskı. Editors. Sunderland (MA). 2001
40. Dr. Roger W. Sommi Pharm. D., Dr. M. Lynn Crismon Pharm D., et al. Fluoxetine: A serotonin-specific, Second-generation Antidepressant. Pharmacotherapy. 1987, 7:712-714

41. R Mandrioli 1, L Mercolini, M A Saracino, M A Raggi. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. Bentham Science. 2012. 1846-63
42. J Lochhead. SSRI-associated optic neuropathy. Eye (Lond). 2015, Sep; 29(9): 1233–1235
43. Erdemir Fikret, Atilgan Dogan, Firat Fatih, Markoc Fatma, Parlaktas Bekir Suha, Sogut Erkan. The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. International braz j urol. 2014,1677-5538
44. Ozcan O., Erdal H., Çakırca G., Yonden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015. 6 (3): 331-336
45. Özcan Oğuzhan, Erdal Hüseyin, Çakırca Gökhan, Yönden Zafer. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015. 6 (3): 331-336
46. V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, and N. Chandra. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev. 2010. 118–126
47. V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, and N. Chandra. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev. 2010. 118–126
48. Antonio Ayala, Mario F. Muñoz, and Sandro Argüelles. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014. 360438

49. EunjinByeona, Jun ChulParka, AtsushiHagiwarabc, JeonghoonHanaJae-SeongLeea. Two antidepressants fluoxetine and sertraline cause growth retardation and oxidative stress in the marine rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquatic Toxicology*. Volume 218, 2020, 105337
50. Atli O, Baysal M, Aydogan-Kilic G, Kilic V, Ucaran S, Karaduman B, et al. Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. *Asian J Androl*. 2017, 19(6): 672–679
51. Frederick Rohan Walker. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression?. 2013, 67:304-17
52. Salih Celepli, İrem Bigat, Pınar Celepli, Peren Hatice Karagin. Apoptoz ve Apoptotik Yolların gözden geçirilmesi. *Güncel gastroenteroloji*. 2020, 103-111
53. Gülhan Atagün, Zafer Eren, İrem Gürkanlı. Apoptoziste Mitokondrinin Rolü. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2011, 4 (2):49-53
54. Özdemir, E., Çömelekoğlu, U., Degirmenci, E., Bayrak, G., Yıldırım, M., Ergenoğlu, T., Coşkun, Y. B., Özbay, E. The effect of 4.5 G (LTE Advanced-Pro network) mobile phone radiation on the optic nerve. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2021, 198-206
55. Ying Zhu, Anthony C. Pappas, Rui Wang, Philip Seifert, Daniel Sun, Tatjana C. Jakobs. Ultrastructural Morphology of the Optic Nerve Head in Aged and Glaucomatous Mice. *Invest Ophthalmol*. 2018, 59(10): 3984–3996
56. Selcan Ekici Acar, M. Sinan Sarıcaoğlu, Aylin Sepici Dinçel. Neuroprotective effects of topical coenzyme Q10 + vitamin E in mechanic optic nerve injury model. *European Journal of Ophthalmology*. 2019, vol. 30 issue 4
57. Pelit A, Hacıyakupoglu G, Zorludemir S, Mete U, Daglioglu K, Kaya M. Preventative effect of deferroxamine on degenerative changes in the optic nerve in experimental retrobulbar haematoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2003, 31:66-72

58. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol.* 2005, 123:1554– 62
59. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007, 245:1107-21



8. EKLER

Etik Kurulu Onayı



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-40595970- [REDACTED]

SAYIN DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE İDİL ÇAKMAK
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÖĞRETİM ÜYESİ

Kurulumuzun 13/10/2022 tarihli toplantısında almış olduğu 2022/06-13 numaralı karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

KARAR 2022/06-13 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Dr. Öğretim Üyesi Ayşe İdil ÇAKMAK'ın (Göz Hastalıkları AD) yürütücüsü olduğu Arş. Gör. Emre ASOĞLU (Göz Hastalıkları AD) ve Arş. Gör. Zehra Demiray ASOĞLU'nun (Histoloji-Embriyoloji AD) ortak çalışmaları **"Fluoksetin Hidroklorürün Optik Sinir Üzerine Olan Etkilerinin Elektronik Mikroskopisi İle Değerlendirilmesi"** adlı proje Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. İlker YAVAŞ
Kurul Başkanı

Mevcut Elektronik İmzalar

İLKER YAVAŞ - Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Kurul Başkanı) - 25/10/2022

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■ yılı ■■■■ doğumluyum. 2009 yılında İnönü Üniversitesi Tıp eğitimine başladım. 2016 yılında mezun oldum. 2017 yılında Göz Hastalıkları ihtisasını kazandım. Halen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitimime devam etmekteyim.

