



**T.C.  
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN  
ÇOCUKLARDA RETİNAL VE KOROİDAL YAPISAL  
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

**Dr. Zeynep Sena Tosun  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**SIVAS  
2020**

**T.C.  
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN  
ÇOCUKLARDA RETİNAL VE KOROİDAL YAPISAL  
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

**Araş. Gör. Dr. Zeynep Sena Tosun**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ**

**SİVAS  
2020**



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne" göre hazırlanmıştır.

## ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

Prof. Dr. Haydar ERDOĞAN

Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ

Doç. Dr. Helin DENİZ DEMİR

Bu tez, ....tarih ve .....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Tarih:

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Hekimlik öğretisinin en önemli basamaklarından biri olan, asistanlık eğitimim süresince her fırsatta bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin her aşamasında sabrı ve anlayışı ile bana sürekli destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ'e,

Uzmanlık eğitimime sayısız katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Kemal ARICI, Prof. Dr. Ayşen TOPALKARA, Prof. Dr. M. İlker TOKER, Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ, Doç. Dr. Ayhan DURSUN'a,

Berber yıllarca pek çok şey paylaştığım tüm saygıdeğer hekim arkadaşlarıma,

Tezim ile ilgili istatistik çalışmalarında bana yardım eden Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziyet ÇINAR'a

Eğitimim süresince birlikte zevkle çalıştığım tüm teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni her zaman destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili annem Leyla BAYKAN ve sevgili babam Prof. Dr. Mahmut BAYKAN'a

İyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan, bana desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Öğr. Gör. Samet TOSUN' a, hayatımıza girmesini heyecanla beklediğimiz canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

**Zeynep Sena TOSUN**

## ÖZET

### Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Retinal ve Koroidal Yapısal Değişikliklerin İncelenmesi

Dr. Zeynep Sena TOSUN, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 2020

**Amaç:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan hastalarda retina sinir lifi, ganglion hücre kalınlığı ve koroidal kalınlığın optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile takip edilen 30 hasta ve Göz Hastalıkları Polikliniğine kontrol amacı ile başvuran yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların sağ ve sol göz verileri istatistiksel analizde kullanıldı. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayenenin (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopi, fundus muayenesi) yanı sıra ve OKT ile retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT) ve makular koroid kalınlık (MKK) ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında RSLT, GHT ve MKK ölçümleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki gruptaki bireylerin RSLT, GHT kalınlığı değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Koroid kalınlığı yönünden karşılaştırıldığında DEHB grubunda sol göz subfoveal koroid kalınlığı ( $p=0.036$ ,  $p<0.05$ ) ve 2 mm temporal koroid kalınlığı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.034$ ,  $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma ile DHEB olan hastaların göz ile ilgili klinik özelliklerini saptamak amaçlanmıştır. RSLT, GHT ve koroid değişikliklerini belirlemek için daha geniş katılımlı kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, retina sinir lifi tabakası kalınlığı, koroid, optik koherens tomografi

## ABSTRACT

### Investigation of Retinal and Choroidal Structural Changes in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Zeynep Sena Tosun M.D., Sivas Cumhuriyet University, School of Medicine, Department of Ophthalmology, 2020

**Purpose:** Evaluation of retinal nerve fiber, ganglion cell thickness and choroidal thickness by optic coherence tomography (OCT) in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

**Materials and Methods:** The study included 30 patients who were followed up with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and 30 age- and sex-matched healthy volunteers who applied to the Ophthalmology Outpatient Clinic for control purposes. Right and left eye data of the patients were used in statistical analysis. All patients underwent complete ophthalmological examination (best corrected visual acuity, biomicroscopy, fundus examination), as well as OCT and retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer, and macular choroid thickness (MCT) measurements. thicknesses were compared.

**Findings:** There was no significant difference between the RNFL and GCL thickness values of the individuals in both groups ( $p > 0.05$ ). When compared in terms of choroid thickness, left eye subfoveal choroid thickness ( $p = 0.036$ ,  $p < 0.05$ ) and 2 mm temporal choroid thickness were significantly higher than the control group. ( $p = 0.034$ ,  $p < 0.05$ )

**Results:** The aim of this study was to determine the clinical features of patients with DHEB. Broader cross-sectional studies are needed to determine RNFL, GCL and choroidal changes.

**Keywords:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder., retinal nerve fiber layer thickness, choroid, optical coherence tomography

# İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı .....	7
2.1.5. Tedavi.....	9
2.2. Retina .....	9
2.2.1. Retina Anatomisi.....	9
2.2.2. Retina Histolojisi.....	11
2.2.3. Retina Fizyolojisi .....	17
2.3. Koroid .....	18
2.3.1. Koroid Anatomisi.....	18
2.3.2. Koroid Histolojisi.....	18
2.3.3. Koroid Fizyolojisi .....	19



2.3.4. Koroid Kan Akımı Regülasyonu.....	20
2.3.5. Koroiddeki Değişimler.....	20
2.4. Optik Koherens Tomografi .....	22
2.4.1. Optik Koherens Tomografi Cihazında Ölçüm Modları .....	23
2.4.1.1. Retina Sinir Lifi Görüntülenmesinde OKT Cihazı Kullanımı.....	23
2.4.1.2. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığı Ölçümü İçin OKT Cihazı Kullanımı.....	24
2.4.1.3. Koroidal Görüntülemeye OKT Cihazı Kullanımı .....	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>38</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DEHB</b>	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DSM</b>	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı
<b>ICD</b>	: İnternational Classification Of Disorders
<b>FAV</b>	: Foveal Avasküler Zon
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>GMP</b>	: Guanozin Monofosfat
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>EDI</b>	: Enhanced Depth Imaging
<b>RSLT</b>	: Retina Sinir Lifi Tabakası
<b>ISYA</b>	: İndosiyanın Yeşili Anjiografik
<b>SFKK</b>	: Santral Foveal Koroid Kalınlık
<b>GHT</b>	: Ganglion Hücre Tabakası
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>MKK</b>	: Makular Koroidal Kalınlık
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>μ</b>	: Mikron

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Vitreusdan koroide doğru histolojik olarak retina tabakaları.....	11
Şekil 2.2. OKT'nin şematik yapısı.....	23



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> DSM 5 DEHB tanı ölçütleri .....	8
<b>Tablo 4.1.</b> Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı .....	28
<b>Tablo 4.2.</b> Olguların RSLT Kalınlık Değerleri .....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Olguların GHK Kalınlık Değerleri .....	29
<b>Tablo 4.4.</b> Olguların Koroid Kalınlık Değerleri .....	30



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında en sık görülen nörodavranışsal bozukluktur ve gelişmiş ülkelerde 6-17 yaş arası çocuklarda yaygınlığı %2 ila % 18 oranında olduğu bildirilmiştir (1-3). DEHB, sosyal, akademik, bilişsel ve duygusal performans alanlarında yaşanan zorlukla ilişkilidir (4,5). Temel semptomlar; dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüselliktir (6). Her üç semptom grubunu da içeren kombine tip en sık görülen DEHB tipidir (7).

Beyin görüntüleme çalışmalarında, DEHB tanılı hastalarda normal popülasyona kıyasla nöroanatomik ve fonksiyonel farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Oluşum zamanı, spesifik bölge ve bu morfolojik değişikliklerin özellikleri henüz belirlenmemiş olsa da, DEHB bugün bir nörogelişimsel bozukluk olarak adlandırılmıştır (8,9). Beynin dışarıdan görebildiğimiz önemli bir yansıması olan retina tabakasının nörogelişimsel bozukluklarla ilgili çalışmalarda önemli bir yeri vardır.

DEHB tanılı çocukların görsel fonksiyonlarını ve okuler özelliklerini araştıran çalışmalar; görsel aktivite, şaşılık, kırma kusurları, optik disk ve nöral rim yapısı, kognitif görsel problemlerle ilgilidir (10,11). Kognitif işlevler karmaşık yapıları ve günlük yaşamdaki önemli rolleri ile, merkezi sinir sisteminin önemli bir bölümünü içermektedir (12). Embriyonik gelişim sürecinde diensefalondan farklılaşan optik sinir ve retina, merkezi sinir sisteminin bir parçası olarak kabul edilmiştir (13). Ayrıca gangliyon hücre katmanı, görsel veriler, beyne aktarılmadan önceki son ve entegre retina merkezidir (14).

DEHB olan hastaların bilişsel işlevlerinde retina tutulumu; histopatolojik çalışmalarda retina gangliyon hücresi kaybı in vivo çalışmalarda saptanan retina sinir tabakası kalınlığında azalmadır (15,16). Bu nedenle gangliyon hücre katmanına bakarak nörogelişimsel bir süreçte bir sorun olup olmadığı hakkında daha farklı fikirler elde edebiliriz. Ayrıca, diensefalik nörogelişimsel süreçten farklı bir katman olduğu için nöronal göç hakkında ipuçları verebilecek bir parametre olarak değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

DEHB olan çocuklarda okuler patolojilerin tanı ve tedavisini yaşam kalitesine katkıda bulunacağı şüphesizdir. Bu nedenle DEHB tanılı çocuklarda retinal ve koroidal değişikliklerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasını hedefledik. Ayrıca ayrıntılı göz muayenesi ile olası diğer patolojileri (kıırma kusuru vb.) saptayarak erken tanı ve tedaviyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaşa ve gelişim düzeyine uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize, çocukluk döneminde başlayan ve yüksek oranda yetişkinlikte de devam eden nörogelişimsel bir psikopatolojidir (17).

DEHB sadece bireyin değil, ailenin hatta toplumun sağlığını etkileyebilmekte ve bundan dolayı önemli bir ruh sağlığı problemi olarak görülmektedir (18-20).

Hiperaktivite ile ilgili ilk bilgiler, 1844 yılında Dr. Hoffman tarafından yazılan *Der Struwelpeter* adlı çocuk kitabında, hiperaktif çocuk tasvirleri ve gözlemlerinde yer almıştır. Tıp literatüründe İlk defa 1902 yılında Dr. George Still tarafından, aşırı hareketli, odaklanma ve öğrenme güçlükleri olan, bunlara ek olarak davranış problemleri gösteren çocuklarda “ahlaki kontrolün ileri düzeyde yetersizliği” olarak tanımlanmıştır (21). DEHB, yıllarca farklı isimlerle adlandırılmıştır.

Birinci Dünya Savaşı'nda ortaya çıkan viral ensefalit salgınından sonra hiperaktivite, koordinasyon zorluğu, öğrenme güçlüğü, dürtü kontrol problemleri ve öfke belirtilerinin, bu salgının davranışsal bir sonucu olduğu gözlenmiş ve “postensefalitik davranışsal sendrom” olarak tanımlanmıştır. 1947 yılında “minimal beyin zedelenmesi sendromu” şeklinde isimlendirilirken, zaman geçtikçe, herhangi bir nörolojik bozuklukla açıklanamaması sebebiyle “minimal beyin disfonksiyonu” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (22,23). İlerleyen dönemlerde, uyarılma düzeyinin anormal olması ve duyu düzenleme güçlüğüne mevcut olduğu, genetik kökenli bir tablo olduğu şeklinde çeşitli hipotezler kullanılarak bozukluğun sebebi açıklanmaya çalışılmıştır.

DSM-I'den (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-V'e kadar DEHB için farklı tanımlamalar kullanılmıştır. Son olarak DSM-V'te nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında tanımlanmış ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere iki belirti grubunu içerecek şekilde isimlendirilmiştir.

DEHB, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılmasında (ICD-10) hiperaktivite belirtisinin önemi vurgulanarak 'Hiperkinetik Bozukluk' şeklinde adlandırılmıştır (24).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

DEHB, yeryüzünde genç nüfusu etkileyen yaygın bozukluklardan biridir. 2007 ve 2012 yıllarında yayınlanan çocuklar ve gençlerde DEHB yaygınlığı ile ilgili yüzden fazla yayının derlendiği iki meta-analiz çalışmasında DEHB yaygınlığı %5,29 (2007) ve %5,9-7,1 (2012) olarak tespit edilmiştir (25,26).

Ülkemizde ilköğretim çağındaki çocuklarla yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığı %12,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada olguların %69,8'i bileşik tip, %28,3'ü dikkat eksikliği baskın tip ve % 1,9'u hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip olarak sınıflandırılmıştır (27).

DEHB genellikle okul öncesi dönemde başlar. Olguların %50 'sinden fazlasında 7 yaşından önce, %93'ünde 12 yaşından önce, %98'inde ise 16 yaşından önce başlamaktadır (28). Okul çağı çocuklarında yaygınlık %2,4 ile % 16,1 arasında değişirken ergenlerde yapılan çalışmalarda yaygınlık % 2,2 ile % 9,9 arasında değişkenlik göstermektedir (29).

Bozukluk hem klinik hem de toplum örneklemelerinde erkeklerde daha sık görülmektedir. Toplumda erkek: kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında değişirken kliniğe başvuranlarda bu oran 9/1'e varabilmektedir (29). Bu farklılığın kızlarda davranışsal semptomlara erkeklerden daha az rastlanmasından ve tedavi arayışı sebebiyle kliniklere başvurunun erkeklerde daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (26).

### **2.1.3. Etiyoloji**

DEHB etiyopatogenezini tek başına aydınlatan bir risk faktörü henüz bulunmamakla birlikte, genetik, nörokimyasal, nöroanatomik, nörofizyolojik, nöropsikolojik ve çevresel faktörlerin DEHB etiolojisinde rolü olduğunu araştıran çalışmalar bulunmaktadır.



## **Genetik geçiş**

DEHB’de genetik etkenlerin önemi ilk olarak Cantwell (30) ve Morrison ve Stewart (31) tarafından ortaya konmuştur.

DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve aday gen alışmaları DEHB’nin nedenlerinden en önemlisinin genetik faktörler olduğunu göstermekle birlikte, bu geçişin nasıl gerçekleştiğine dair etkili bir kanıt sunmamaktadır.

DEHB tanısı alan çocukların ebeveynlerinde risk 2-8 kat artmış olarak tespit edilmiştir (32). Yapılan bir çalışma sonucu ebeveynlerden birisinde DEHB tanısı varsa çocukta DEHB görülme olasılığı %57 olarak gözlemlenmiştir (33).

Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB tanısı alan çocukların kardeşlerinde bu bozukluğun bulunma riskinin 9 kat arttığı bulunmuştur (34).

DEHB’ nin genetik zemini aydınlatmak üzere en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1- DAT1) genleridir (35). Verilerin tamamı incelendiğinde, DEHB’nin tek gen hastalığından çok poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir (36).

## **Nörokimyasal etmenler**

DEHB ile ilgili yapılan genetik, görüntüleme ve farmakolojik çalışmalar, bozukluğun temelde dopaminerjik sistemdeki bozukluklardan kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir (37). Tedavide kullanılan dopamin agonistleri ekstrasellüler dopamin miktarını arttırarak DEHB semptomlarını azaltır. Bu durum dopaminerjik bozulma hipotezini desteklemektedir (38). DEHB’de görülen seçici dikkat, uyanıklık gibi alanlardaki bozulmanın noradrenerjik sistemle ilişkili olduğu düşünülmektedir (39).

Düşük serotonerjik aktivitenin agresyon ve dürtüsellikle ilişkili olması, yüksek serotonerjik aktivitenin ise bozulmuş seçici dikkat ile ilişkili olması sebebiyle serotonerjik sistemin DEHB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (39).

## **Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Etmenler**

Beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarına göre, henüz DEHB'ye spesifik olan beyin bölgesi bulunamamakla birlikte, bazı bölgelerin işlev kaybının etiyolojiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (40).

Görüntüleme çalışmaları posterior prefrontal korteks, midanterior singulat korteks, serebellum, anterior bazal gangliya, kaudat nükleus ve globus pallidusun DEHB tanısına sahip bireylerde aynı yaş grubundaki DEHB tanısı olmayan bireylere göre ortalama %10 daha küçük olduğunu göstermiştir (41,42). DEHB'li çocuklarda, düzensiz elektroensefalogramın (EEG) varlığı DEHB'nin fizyolojik boyutunun da olduğunu düşündürmektedir. DEHB'li çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarj görülmekte ve bu durum nöronal gelişim ile fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açmaktadır (43).

## **Nöropsikolojik Veriler**

Yürütücü işlevler olarak bilinen inhibisyon kontrolü, odaklanma, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk, DEHB tanılı bireylerde görülebilmektedir (44).

## **Çevresel Etmenler**

DEHB etiyolojisinde genetik etmenlerin yanında çevresel etmenler de önemli rol oynamaktadır. Prenatal dönemde sigara ve alkol maruziyeti, antikonvulzif ve anksiyolitikler gibi bazı ilaçların kullanımı, maternal stres ve maternal hipotiroidizm DEHB gelişimi açısından risk oluşturur.

Düşük doğum ağırlığı, prematürite ve doğumla ilgili komplikasyonların DEHB oluşumuna yatkınlık oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte yetersiz beslenme, iyot eksikliği ve B vitamini eksiklikleri, demir ve kurşun zehirlenmesi, endüstriyel atıklarla kirlenmiş alanlara yüksek maruziyet DEHB açısından risk oluşturmaktadır (45).

Erken yaşam dönemlerinde duygusal yoksunluk ve ihmal; olumsuz, dalıcı, şiddet içeren ebeveyn tutum ve davranışları, parçalanmış ailelerde büyümek DEHB açısından risk oluşturmaktadır (46).

#### 2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı

Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu'nun temel klinik belirtileri dikkat dağınıklığı, aşırı hareketlilik ve dürtüselliktir. Okul öncesi dönemde klinik özellikler yerleşmeye başlar. Bu dönemde aşırı hareketlilik ön planda olurken grup etkinliklerine uyum sağlayamama, öfke patlamaları, kazalara yatkınlık, dürtüsellik gibi belirtiler sık görülür. İlk psikiyatrik başvuru genelde okul döneminde olmaktadır. Okul dönemindeki DEHB tanısına sahip çocuklar dikkati sürdürme, sınıf kurallarına uyamama, eşyalarını kaybetme, aşırı hareketlilik, çok konuşma, akademik başarısızlık, unutkanlık, sakarlık, yaşlıları tarafından dışlanma, sabırsızlık gibi şikayetlerle kliniklere getirilir. Ergenlik dönemiyle birlikte aşırı hareketlilik genelde azalırken dikkat sorunları ve ön plana çıkmaktadır. Bu dönemde klinik tablo genelde akademik başarısızlık, akran ilişkilerinde sorunlar, riskli araç kullanımı, suça yönelme, öfke patlamaları, madde ve sigara kullanımı, denetimsiz cinsel ilişkiler şeklinde olur (47,49).

Psikiyatrik Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı'na (DSM) göre DEHB'nin üç alt tipi bulunmaktadır; 1- Birleşik tip (DEHB-B), 2- Dikkat eksikliğinin önde olduğu tip (DEHB-DE) ve 3- Hiperaktivite-dürtüsellik önde olduğu tip (DEHB-HD) (50). DEHB-B ve DEHB-HD erkeklerde, DEHB-DE ise kızlarda daha sık görülmektedir (51,52).

DEHB klinik bir tanıdır; tanıyı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar tetkiki ya da özgün bir test yoktur. DEHB tanısı DSM-5 ölçütlerine göre konulmaktadır. DSM-5 tanı ölçütleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1. DSM 5 DEHB tanı ölçütleri**

<p>A- Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve /ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik örüntüsü:</p> <p>1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı ya da daha çok belirti en az altı ay sürmektedir.</p> <p>Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanlık tutumunun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışı vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.</p> <p>a) Çoğu kez, ayrıntılara özen özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında yanlışlar yapar.</p> <p>b) Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.</p> <p>c) Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.</p> <p>d) Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okluda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da sorumlulukları tamamlayamaz.</p> <p>e) Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.</p> <p>f) Çoğu kez, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.</p> <p>g) Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.</p> <p>h) Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.</p> <p>i) Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanır.</p> <p>2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir.</p> <p>Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanlık tutumunun ya da verilen görevleri ya da yönerge leri anlayamamanın bir dışı vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.</p> <p>a) Çoğu kez, kıpırdanır ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.</p> <p>b) Çoğu kez, oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.</p> <p>c) Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)</p> <p>d) Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.</p> <p>e) Çoğu kez, “her an hareket halinde” dir, “motor takılmış ” gibi davranır.</p> <p>f) Çoğu kez aşırı konuşur.</p> <p>g) Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.</p> <p>h) Çoğu kez sırasını bekleyemez.</p> <p>i) Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.</p> <p>B- On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik- dürtüsellik belirtisi olmuştur.</p> <p>C- Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.</p> <p>D- Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.</p> <p>E- Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p> <p>Olup olmadığını belirtiniz:</p> <p>314.01(F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.</p> <p>314.00(F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmıştır, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.</p> <p>314.01(F90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmıştır, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.</p> <p>Varsa belirtiniz:</p> <p>Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır. O sıradaki ağırlığını belirtiniz:</p> <p>Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.</p> <p>Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir.</p> <p>Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.</p>
--

### **2.1.5. Tedavi**

DEHB tedavisinde başlıca tedaviler, farmakoterapi ve psikosoyal yaklaşımlar olarak özetlenebilir. Okul öncesi dönemde (4-5 yaş) öncelikle davranış terapisi ve ailelere psikosoyal eğitim verilmektedir. Sonuç alınmadığı ve yakınmaların orta veya ağır şiddette devam ettiği durumlarda ilaç tedavisi eklenebilmektedir. İlkokul çağında (6-11 yaş) ve ergenlik döneminde (12-18 yaş) ilaç tedavisi başlanması ve tedavinin davranış terapisi ile desteklenmesi önerilmektedir (53).

Farmakolojik tedavide en sık kullanılan ilaç grubu psikostimulan ilaçlardır. Klavuzlarda psikostimulan ilaçların, eşlik eden başka bir ruhsal bozukluğu olmayan DEHB'lilerde ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (54). Ülkemizde bu grup ilaçlardan en sık kullanılanı metilfenidattır.

Psikostimulan kullanımına bağlı ortaya çıkan duygudurum değişikliği ve ciddi tik gibi durumlarda atomoksetinin tercih edileceği bildirilmektedir (55). Bupropion, alfa agonistler ve trisiklik antidepresanların DEHB tedavisinde "Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) "onayı bulunmamaktadır. Ancak bu ilaçlar da DEHB tedavisinde kullanılmaktadır.

İlaç tedavilerinde öncelikle DEHB tedavisi için onaylı ilaçların kullanılması, bu ilaçlarla belirtiler kontrol altına alınmadığında tanının yeniden gözden geçirilmesi, DEHB tanısının doğrulanması halinde endikasyon dışı tedavilere geçilmesi veya farmakoterapinin davranış terapisi ile birleştirilmesi önerilmektedir (56).

## **2.2. Retina**

### **2.2.1. Retina Anatomisi**

Retina ön beyinin uzantısı olan optik vezikülün iç ve dış katmanlarından farklılaşan, nöroektodermal kökenli bir dokudur (57). Fotoresptör özelliği ile optik enerjiyi algılayan ve elektriksel sinyallere dönüştürerek optik sinir yoluyla beyine ileten retina, optik sinir başından ora serrataya kadar uzanır. Retinanın kalınlığı her noktasında aynı değildir. En ince olduğu ora serratada yaklaşık olarak 100 mikron, makülada 180 mikron iken optik disk çevresinde 560 mikrona kalınlığa kadar ulaşabilmektedir (58).

Bir bütün olarak retina çok katlı nörosensöriyel hücreler ve retina pigment epitelinden (RPE) oluşan kompleks bir dokudur. Nörosensöriyel tabaka ora serratada siliyer cismin pigmentsiz epitel hücreleri ile, RPE ise aynı düzeydeki pigmentli siliyer cisim hücreleri ile devamlılık gösterir.

Maküla, area santralis veya sarı nokta (macula lutea) olarak da adlandırılan görme fizyolojisinin en önemli bölgesidir. Lutein ve zeaksantinden zengindir. Temporal vasküler arkadların arası olarak kabul edilen bu bölgenin çapı yaklaşık olarak 5.5 mm'dir.

Mikroskopik olarak birkaç alt bölge içerir. Bunlar perifovea, parafovea, fovea, foveal avasküler zon, foveola ve umbodur.

Perifovea, parafoveyayı çevreleyen, yapısında birkaç kat ganglion hücre tabakası ve alt kat bipolar hücre tabakası bulunduran, 1.5 mm çapındaki alandır. Bu bölgedeki rod:kon oranı 2:1'dir (59).

Parafovea, foveayı çevreleyen 4-6 kat ganglion hücre tabakası ve 7-10 kat bipolar hücre tabakası içeren 0,5 mm çapındaki alandır. Bu bölgede rod:kon oranı 1:1'dir.

Fovea, maküla merkezindeki 1.5 mm çaplı çukurlaşmadır ve fundoskopide halka benzeri yansıma şeklinde görülür. Anatomik yerleşimi optik disk merkezinden yaklaşık olarak 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıdadır. Bu çukurluğun yapısında bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve Müller hücre nükleusları bulunur. Retina pigment epiteli bazal membranı bu bölgede en kalın halini alır. Foveada bulunan sirküler kapiller sistem iç nükleer tabakada bulunmaktadır (60).

Foveal avasküler zon (FAZ), makülanın kapillerlerden yoksun bölgesidir. Foveolayı kapsar. Ortalama boyutu 300 - 600 mikrondur.

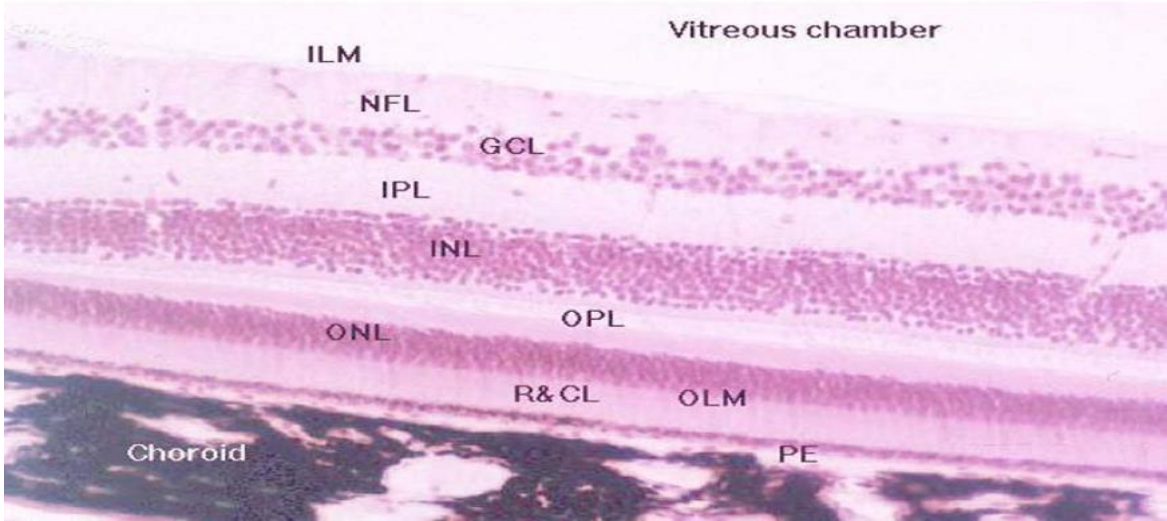
Fovea merkezine foveola adı verilir. Çapı 350 mikron, kalınlığı 150 mikrondur. Kon fotoreseptörlerince zengindir. Bu bölgede konlar dışında, internal limitan membran, dış pleksiform tabaka, dış limitan membran, ve retina pigment epiteli hücreleri bulunur.

Maküla merkezini ise umbo temsil eder. Bu nokta kon fotoreseptörlerinin en yoğun olduğu yerdir. Fotoreseptör iç segmentleri dış limitan membran ile, aksonları ise dış pleksiform tabaka ile bağlantılıdır. Kon fotoreseptörlerinin dış segmentleri Müller hücreleri tarafından çevrelenmiştir (61).

### 2.2.2. Retina Histolojisi

Retina içten dışa on tabakadan oluşur (Şekil 2.1).

1. İnternal limitan membran
2. Retina sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan mebran
9. Fotreseptör tabakası ( Rod ve Kon hücreleri)
10. Retina Pigment Epiteli



Şekil 2.1. Vitreusdan koroide doğru histolojik olarak retina tabakaları (62)

ILM (İç Limitan Membran), NFL (Sinir Lifleri Tabakası), GCL (Ganglion Hücreleri Tabakası), IPL (İç Pleksiform Tabaka), INL (İç Nükleer Tabaka), OPL (Dış Pleksiform Tabaka), ONL (Dış Nükleer Tabaka), OLM (Dış Limitan Membran), R&CL (Fotreseptör Tabakası), PE (Retina Pigment Epiteli) (62).

## **İnternal Limitan Membran**

Retina iç yüzeyini kaplayan laminin, fibronektin, tip I ve tip IV kollajen içeriği zengin olan gerçek bir bazal membrandır. ILM optik disk kenarında astroglial hücrelerin bazal membranı olarak devam eder, Elschnig membranı adını alır (63).

## **Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)**

Retinanın en iç katmanıdır. Yaklaşık 1-1.2 milyon ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücre çıkıntıları tarafından oluşturulur (64). Bu tabakanın beslenmesi temelde santral retinal arterden dallanan rekürren arteriollerden olur. Fakat silioretinal arter mevcutsa, bu oluşum da retinal sinir lifi tabakasının beslenmesine katkı sağlar.

Retinada üst ve alt yarıdaki lifler horizontal hattı geçmezler. Maküladan gelen lifler horizontal hatta uzanarak optik sinir temporalinden giren papilomaküler demeti oluşturur. Disk temporalinden giren papilomaküler demet çevresindeki lifler arkuat lifler olarak adlandırılırlar. Disk nazalindeki lifler ise doğrudan diske uzanım gösterir (65). Retina sinir lifi tabakasının yapısına periferik retinadan katılan uzun aksonlar disk kenarına daha yakın ve daha derin yerleşimli iken, peripapiller bölgeden gelen kısa aksonlar disk santrale daha yakın ve daha yüzeysel seyredeler.

Retinada çeşitli noktalardan uzanım gösteren sinir lifleri optik siniri oluşturduktan sonra globu skleral kanaldan geçerek terk eder. Skleral kanal 1.75 mm büyüklükte olup vertikal ekseninde oval yapıya sahiptir. Kanal çapı optik disk çapı ile direkt ilişkilidir.

Kanal içinde lamina cribrosa adı verilen, yapısında 200-400 por barındıran bağ dokusu katmanı mevcuttur. Bu porlardan retinal sinir lifi demetleri geçer. Glokomatöz hasar varlığının sinir lifi demetlerinin kaybına bağlı olarak porlar yarıklı şekilde gözlenmektedir (66).

Optik diskte etrafı sinir lifi aksonlarından oluşan nöral rim ile çevrili nöral disk dokusunun bulunmadığı bir de çukurluk vardır. Optik sinir başının büyüklüğüyle ve retina sinir lifi kaybıyla paralellik gösterir. Normalde çukurluğun disk çapına oranı (C/D oranı) 0.3 veya daha küçük olmalıdır. Fakat nadiren fizyolojik olarak da 0.7 ve üzeri olabileceği de akılda tutulmalıdır. C/D oranının artması glokomatöz hasarın göstergesidir (67).



Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir. İki hörgücü kalın inferior ve süperior kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. Ayrıca RSLT kalınlığı optik diskten uzaklaştıkça azalır. Foveada ise RSLT, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka bulunmaz (68).

### **Ganglion Hücre Tabakası**

Ganglion hücreleri iç pleksiform tabakaya uzanan dendritleri ve sinir lifi tabakasına uzanan aksonları aracılığı ile iletimi sağlayan özelleşmiş hücrelerdir. Ganglion hücre gövdelerini barındıran bu tabaka retinal sinir lifi tabakasının hemen altında bulunur. Bu tabakanın yaklaşık 1-1.2 milyon retinal ganglion hücresi barındırdığı düşünülmektedir (65). Parafoveal alanda en kalındır. Makulada 1 reseptör hücreye, 1 ganglion hücresi düşerken; tüm retina göz önüne alınırsa 130 reseptöre, 1 ganglion hücresi düştüğü görülecektir. Ganglion hücreleri fotoreseptörlerden gelen elektriksel uyarı olmadığı durumlarda spontan uyarı oluşturarak bazal elektriksel aktiviteyi oluştururlar (69).

İnsanda en az 3 çeşit ganglion hücresi olduğu bilinmektedir. W Hücreleri yavaş ileti X hücreleri orta hızda ileti yaparlar. Y Hücreleri en hızlı iletim yapan hücre grubunu oluştururlar (70).

### **İç Pleksiform Tabaka**

İç nükleer tabakada bulunan amakrin hücreleri ve bipolar hücreler ile ganglion hücreleri bu tabakada sinaps yaparlar. Bu tabakada ışık varlığında aktive olan ‘on’ hücreleri, karanlıkta aktive olan ‘off’ hücreleri bulunur (71).

### **İç Nükleer Tabaka**

Bu katmanda dıştan içe doğru sırası ile horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve amakrin hücreler bulunmaktadır.

Horizontal hücreler: Fotoreseptör-bipolar hücre bağlantılarındaki elektriksel iletiyi işlerler.

Bipolar hücreler: Bu hücre grubu rod ve konlardan aldıkları iletiyi iç pleksiform tabakadaki ganglion hücrelerine iletirler. Rodlar için tek tip bipolar hücre grubu mevcuttur ve her bir rod bipolar hücresi retina santralinde 40-50 periferde ise 15-20 rod sferülü ile

bağlantılıdır. Rod bipolar hücrelerinin tamamı ‘on’ ileti hücreleridir. Kon bipolar hücreleri ise ‘on’ ve ‘off’ iletimi yapan iki tip hücre grubundan oluşur. ‘On’ ve ‘off’ tipi kon bipolar hücreleri ganglion hücreleri ile sinaps halinde bulunur.

Müller hücreleri: Çekirdekleri iç nükleer tabakada bulunan müller hücreleri glial kökenlidirler.

Amakrin hücreler: Bipolar hücrelerin sinaptik bağlantılarına uzanan çıkıntılara sahip sentrifugal şekilli hücrelerdir. Diğer amakrin hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri ile iletişim sağlarlar. Ayrıca horizontal hücreler gibi sinaptik bileşkelere etki ederek elektriksel iletinin düzenlenmesinde rol alırlar (72).

### **Dış Pleksiform Tabaka**

Fotoreseptörlerin terminal uçları ile horizontal ve bipolar hücrelerin yaptığı sinaptik bağlantılar bu tabakadadır. Makülada daha kalın bir hal alır, ‘Henle tabakası’ olarak adlandırılır (73).

### **Dış Nükleer Tabaka**

Rod ve kon hücre gövdelerinin bulunduğu tabakadır. Tüm retinada beş katlı olan bu tabaka parafoveal alanda kalınlaşarak on katlı bir görünüm alır.

### **Dış Limitan Membran**

Işık mikroskopunda görülebilen bu yapı potansiyel metabolik bariyer fonksiyonu olmasına rağmen aslında gerçek bir membran değildir.

Fotoreseptör hücrelerinin iç segmentlerinin segmentleri ile Müller hücreleri arasındaki bağlantılardan oluşmaktadır. Fovea düzeyinde dış segmentlerin uzamış yapısı nedeniyle retina içine doğru elevasyon gösterir. Bu fenomene fovea eksterna denilir (60).

### **Fotoreseptör Hücreler**

Fotoreseptörler ışığın (foton) bir dizi karmaşık fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda, elektriksel enerjiye dönüşmesi olarak özetlenebilecek görme fonksiyonunun temelindeki birincil nöron hücrelerdir. Koni ve basil olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör vardır ve bunlar RPE ile dış limitan membran arasında yer alırlar.

Rodların sayısı 110-125 milyon, konilerin sayısı ise 6,3-7,0 milyondur. Ama yoğunlukları retinanın farklı bölgelerinde farklılık gösterir.

Foveada rod bulunmaz; çevresel kısma doğru gittikçe sayıları birden artar ve uç noktalara yaklaştıkça azalır. Koniler ise foveada daha yoğundur ve çevresel kısma gittikçe sayıları azalır.

Rod hücrelerinde bulunan rodopsin pigmenti bu fotoreseptör grubunun karanlıkta uyarılabilmesinden sorumludur.

Konlar rodlara göre ışığa 100 kat daha az hassas olup, yüksek ışık yoğunluğuna kolay adapte olabilmeleri nedeni ile parlak ışıkta ki görmeden sorumludur. Yapısındaki opsinslere göre üç tip koni hücresi vardır: S, M ve L.

Bunlardan 561 nanometre ışığa duyarlı pigment içeren hücreler L kon hücreleri, 530 nanometre dalga boyuna duyarlı olanlara M kon hücreleri ve 430 dalga boyuna duyarlı olanlara S kon hücreleri denir. Santral foveada sadece L ve M tipi konlar bulunur. Bu bölgede S tipi kon ve rod hücreleri bulunmaz (74,75).

### **Retina Pigment Epiteli**

Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için hayati rol oynar. RPE'nin en önemli görevleri; dış kanretina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır (76,77).

RPE tek tabakalı hegzagonal hücrelerden oluşur. Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar (76). Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini önlemektedirler (77).

### **Retinanın vasküler yapısı**

Retina birim ağırlık başına oksijen tüketiminin yüksekliği açısından insan vücudundaki diğer dokulardan farklıdır. Bu metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, 2/3 iç kısmı ise santral retina arterinden beslenir (78). Santral retinal arter retinal kanlanmanın temel görevlisidir, papilomakuler demetin kanlanması ise ağırlıklı olarak silioretinal arter aracılığı ile olur.

Arter ve venler retinada sinir lifi tabakası içinde seyrederek. Retinal arterler üç kapiller ağın yapısına katılırlar; RSLT'nin kanlanmasından sorumlu olan radial peripapiller ağ, ganglion hücre tabakasının beslenmesini sağlayan iç kapiller ağ, iç nükleer tabakanın beslenmesine aracılık eden dış kapiller ağ. Büyük retinal damarların çevresinde, FAZ'da ve ora serratada kapiller ağ bulunmaz.

Retinal venler genelde retinal arteriollerini takip ederler. Retinal venüller iç retina tabakalarında yerleşmişlerdir. Arter-ven çaprazlaşmalarının olduğu noktalarda arter genelde önde yer alır, damarlar ortak adventisyel kılıfla sarıdır. Retinal venler santral retinal vene doğru drene olurlar (79).

### **Kan retina bariyeri**

Retinada iki adet kan-retina bariyeri mevcuttur. İç kan-retina bariyeri vasküler endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Metabolizma artıklarının vasküler lümen ve retina arasındaki geçişini kontrol eder. Kapiller endotelindeki bu bariyere rağmen glial hücreler, retina kapillerleri ve nöral retina arasındaki madde geçişine aktif transport ile aracılık edebilmektedirler (79).

Dış kan-retina bariyeri, RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Polarize proteinler içeren membranlarla kaplı bu bariyer koryokapillaris nöral retinadan ayırır. RPE ayrıca fotoreseptörler için glukozun ve görmede önemli rolü olan retinolün sağlanmasında görevlidir (79).

### 2.2.3. Retina Fizyolojisi

Retina, ışığın fotoreseptör hücre tabakası sayesinde nöral iletiye ve sonuç olarak da görmeye dönüştürülmesini sağlayan tabakadır. Işığın fotoreseptörlere ulaşması sonrası, fotoreseptör hücre dış segmentlerindeki ışığa duyarlı pigmentlerin fotolizisi meydana gelir, bu sayede eşlik eden kimyasal değişiklikler sayesinde fotoreseptör hücreler depolarize olur. Işığın elektriksel uyarıya dönüşmesi sonrası bu sinyaller bipolar hücreler ve ganglion hücreleri sayesinde santral sinir sistemine iletilir. Retinada 4 tip fotoreseptör hücre yer almaktadır. Bunlar rodlar, mavi, yeşil ve kırmızı ışığa duyarlı koladır. Rodlar periferik görme ve gece görmesinden sorumlu iken, koniler renkli görme ve görme keskinliği sağlar (80,81). Fotoreseptör hücrelerdeki ışığa duyarlı molekül rodopsin olup opsinin retinin ile birleşmesiyle oluşur. Retinoid kısmı rodlarda ve konilerde aynıyken, opsin kısmı rodlarda skotopsindir, konilerde ise değişik dalga boylarındaki üç farklı opsindir (82).

Karanlıkta opsine bağlı bulunan retinin, 11 cis konfigürasyonundadır. Işığın etkisi ile retinin all-trans izomerine dönüşerek, bir dizi kimyasal olayı tetikler ve sonuçta siklik GMP'yi non siklik forma dönüştürür. Siklik GMP, karanlıkta fotoreseptör hücre membranlarındaki sodyum kanallarını açık tutar, non siklik GMP'ye olan dönüşüm sayesinde sodyum kanalları kapanarak hücrede bir hiperpolarizasyon durumu oluşur (80,81,83). Fotoreseptörlerin ışık ile uyarılması sonucu ortaya çıkan potansiyel, diğer nöronların aksine hiperpolarizasyon şeklindedir (82). Rodopsinin bileşenlerine ayrılması ile bu durum son bulur, stabilitesi daha fazla olan all-trans retinalin, tekrar reaksiyonları sağlayabilmesi için fotoreseptör dış segmentindeki bir dehidrogenaz tarafından all-trans retinole dönüştürülür ve retina pigment epitelinden emilir. All trans formun, fotoreseptör hücrelerine tekrar geçmesi ile siklus yeniden başlar (80,81).

Retinaya düşen bir görüntünün algılanması ve değerlendirilmesi için gerekli parametreler renk, doygunluk ve parlaklıktır. Renk ışığın dalga boyuna bağlıdır. Doymunluk ise renge beyaz eklenmesi ile azalan bir parametredir. Renk parlaklığına bağlı olarak da değişir. Bir rengin parlaklığının azalması ile renk tonları daha da koyulaşır. Rod fotoreseptörleri gece görmeden sorumludur. Karanlığa adapte durumda görme grinin tonları şeklinde algılanır, ancak renkler seçilemez (74).

## **2.3. Koroid**

### **2.3.1. Koroid Anatomisi**

Vaskülarize ve pigmente bir doku olan koroid ön tarafta ora serratadan, arka tarafta optik sinir başına kadar uzanır. Anatomik olarak önde iris ve ortada siliyer cisim ile devamlılık gösteren uveal traktusun arka kısmını oluşturur. Koroid retinadan skleraya doğru sırası ile Bruch membranı, koryokapillaris, orta büyüklükte koroid damarları ve büyük koroid damarlarından oluşmaktadır (84). Anatomik olarak koroid dokusunun en kalın olduğu yer arka kutup iken, gözün ön kısmına doğru yaklaştıkça incelik. Ora serratada en incedir (85).

### **2.3.2. Koroid Histolojisi**

Koroid histolojik olarak iç içe 5 kompleks tabakadan oluşur. Bu tabakalar skleradan retinaya doğru sırası ile suprakoroidal tabaka, büyük damarların olduğu 'Haller tabakası', orta boy damarların olduğu 'Sattler tabakası', daha küçük damarların olduğu Koryokapillaris tabaka ve Bruch membranıdır (85).

#### **Suprakoroidal tabaka**

Koroidal stromaya ait melanositler ile skleraya ait kollajen bantların ve fibroblastların oluşturduğu bir bağ dokusudur. Bu doku sklera ile büyük koroidal damarları arasında potansiyel bir boşluk oluşturmaktadır. Yapısının gevşek olması sayesinde koroidal damarlar skleradan ayrılmadan rahatça kanlanabilmektedir (86).

#### **Koroidal Stroma**

Koroid stroması vaskülarize gevşek bağ dokusudur. Haller tabakası olarak isimlendirilen bu tabaka orta boy damarların oluşturduğu Sattler tabakası ile devamlılık gösterir. Sonuç olarak vasküler incelmede süreklilik kapiller yatak oluşumu ile noktalanır (86).

Koroid stroması içinde yer alan otonom sinirlerin sempatik uyarımı ile vazokonstriksiyon olur. Koroidal kan akımı azalır. Parasempatik uyarı ise nitroz oksit aracılı vazodilatasyona aracılık eder (86).

## **Koryokapillaris**

Yoğun anastomoz ağı içeren koryokapillarisin bruch membranına bakan duvarı fenestralı bir yapıya sahiptir. Fenestralar büyük makromoleküllerin ekstrakapiller kompartmana kolayca hareket etmesine olanak sağlamaktadır. Koryokapillaristen Bruch membrana doğru süzülen sıvı ve makromoleküller retinal pigment epiteline ulaşabilmektedir.

Fenestralı kapiller proteinlere karşı özel sistemler sayesinde geçirgen olduğu için ekstravasküler stromada yüksek onkotik basınç oluşturulmasına katkı sağlar ve sıvıların retinadan koroide geçişne olanak sağlar (74).

Kapillerler etrafındaki perisitler lokal kan akımı ayarlanmasında hayati role sahiptirler. Koryokapillaris tabakası maküla etrafında yoğunlaşmaktadır, koroide özgüdür.

Koryokapillaris oluşturulan kapiller ağ, gözün arka kutbunda lobül gibi davranırken, ekvatora doğru bu özellik azalır, periferde ise bu lobüller yapı azalarak çizgisel özellik alır. Bu anatomik farklılığın koroidal kan akımını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (87).

## **Bruch membranı**

Koroidin en iç tabakası olan bruch membranı ince ve asellüler yapıdadır. Retina ve sistemik dolaşım arasında bulunan, konumu nedeniyle retina beslenmesi için oldukça önemli, kollajenden zengin bir tabakadır (85). Retina pigment epitelinden uzanan koroid ile RPE arasında sıkı adezyonlar oluşmasını sağlar (86).

### **2.3.3. Koroid Fizyolojisi**

Koroid ilk bakışta vasküler ağdan oluşan basit bir doku gibi görünse de içerdiği sinir yapıları ve kan akışını ayarlayabilme özelliği ile termoregülasyon, büyüme faktörlerinin salgılanması ve kalınlık değişimi aracılığı ile kırma kusurunun düzeltilmeye çalışılması gibi fonksiyonlara sahiptir. Özellikle büyüme faktörlerinin salgılanması emetropizasyon sürecinde hayati öneme sahiptir (85).

### **2.3.4. Koroid Kan Akımı Regülasyonu**

Gözde tüm kan akımının %85'ini koroid kan akımı oluşturur (88). Doku başına oluşan akım olarak karşılaştırıldığında vücutta en fazla kan akımının olduğu dokulardan biridir. Koroid dokusunda dakikada yaklaşık 1400 ml/100g kan akım hızı mevcutken (89), beyinde dakikadaki kan akım hızı 19 ml/100g'a kadar düşebilmektedir (90). Buna rağmen, koroid kanından çekilen oksijen miktarı %1'den daha az gibi eser miktardadır (91). Parver ve ark. bunun sebebinin koroid kan akımının sadece retinanın dış tabakalarına oksijen taşımak için değil aynı zamanda retina ve makülada oluşan ısının kontrol altına alınmasını da sağlamak için olduğu şeklinde açıklamaktadırlar (92).

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir 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. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir (93).

### **2.3.5. Koroiddeki Değişimler**

Normal koroid damarlanması retinanın normal fonksiyon görmesi için çok önemlidir. Koroid kan hacminin veya kan akımının azalması reseptör disfonksiyonu ve kaybına neden olur bu da görme kaybıyla sonuçlanır (94).



Koroid kalınlığını etkileyen birçok etmen vardır. Koroid kalınlığını etkileyen en önemli faktörlerden biri de yaştır (95,96). Yapılmış histolojik çalışmalar yaşla birlikte koryokapillarisin vasküler dansitesi, lümen alanı ve çapında azalma göstermiştir (97,99). Bu da koroidin dış retina katmanlarına ve retina pigment epiteline oksijen ve diğer metabolitleri taşıma fonksiyonunda azalmaya ve ilerleyen yaşlarda birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Yaşa bağlı koroid incelmesi, birçok klinik çalışmayla da doğrulanmıştır (95,100,105)

Bazı alışmalar koroid kalınlığında belirgin cinsiyet farkları göstermiştir. Birçok alışma da erkeklerde koroidin kadınlardan daha kalın olduğunu göstermiştir (100,106,107-109). Buna karşın 2 çalışmada erkeklerle kadınlardan arasında koroid kalınlığı açısından belirgin fark olmadığı grlmştir (105,110). Koroid kalınlıkları arasındaki cinsiyete bağlı farklılık maküla hastalıklarının epidemiyolojisinde kadın erkek farkını da açıklayabilir.

Sağlıklı gönüllülerde koroid kalınlığının diurnal değişimini inceleyen birkaç çalışma yapılmıştır (111,114). Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Koroid kalınlığında saat 9'dan 17'ye doğru giderek azalma gözlenmiştir (112).

Japon gönüllülerde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar grlmştir (114).

Diurnal varyasyonun sebebinin vucudun kan dolaşımını ve dolayısıyla koroidin kan dolaşımını ve kalınlığını etkileyen hormonların sirkadiyen ritmine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sabah saatlerindeki sempatik aktivite vücutta kan dolaşımının artmasına, dolayısıyla koroiddeki kan akımının ve kalınlığının artmasına neden olur (115).

Sempatik sistemin bazal aktivitesi, koroid kalınlığının hem diurnal değişiklik gibi fizyolojik değişimlerde, hem de cinsiyete bağlı farklılıklardan sorumlu olabilir. Yapılan alışmalar, koroidin sempatik innervasyonun sistemik kan basıncının akut yükselmelerinde koroidin aşırı perfüzyonunu önleyici bir koruma mekanizması olduğunu göstermiştir (116). Deneysel modeller servikal sempatik zincirin uyarılmasının, koroidde vazokonstruksiyona ve kan akımında azalmaya neden olduğunu göstermiştir (116).

Koroid kalınlığı birçok hastalığa bağlı olarak bireylerde değişkenlik gösterebilir (117). Yüksek derecede miyopi, retinal distrofi, yaşı bağlı koroid atrofisi durumlarında koroid kalınlığında azalma saptanırken, santral seröz koryoretinopati, Vogt Koyanagi Harada hastalarında artmış koroid kalınlığı rapor edilmiştir (118). Fujiwara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri derece myopi olan (>6 diyoptri) hastalarda koroid kalınlığının ince olduğu tespit edilmiş ve inceliğin artan yaş ve myopi derecesi ile korele olduğu bulunmuştur (95). Normal basınçlı glokom hastalarında da peripapiller koroid kalınlığı sağlıklı bireylere göre daha incedir (119).

#### **2.4. Optik Koherens Tomografi**

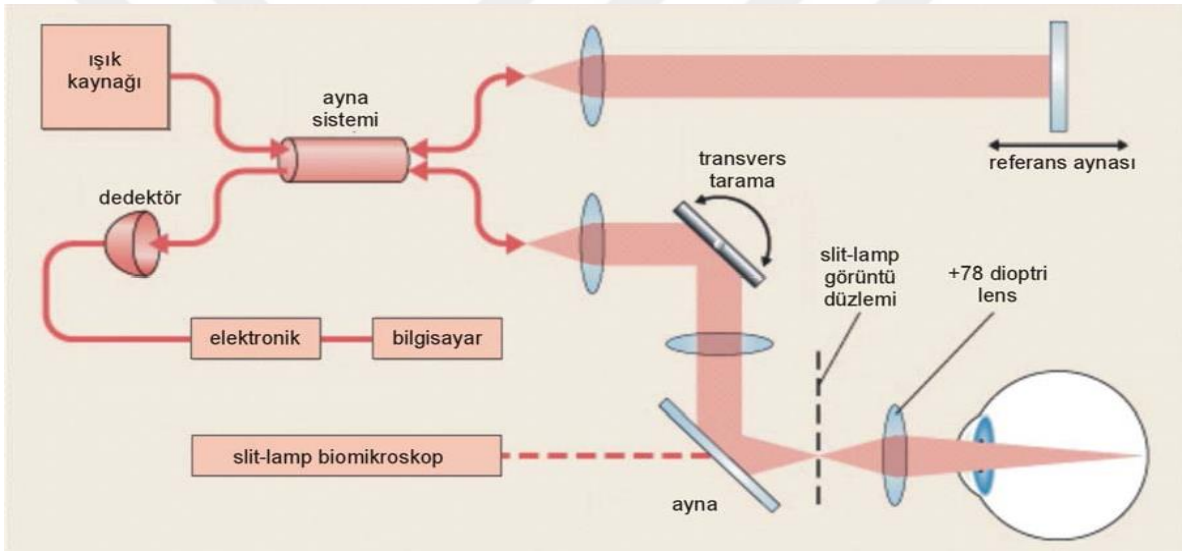
Optik koherens tomografi (OKT) dokulardan yüksek çözünürlükte, kesitsel görüntüler elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme metodudur (120). Bu non-invaziv görüntüleme yöntemi en çok oftalmolojide kullanılmaktadır: retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü oluşturmaktadır (121). Göze temas etmeden ölçüm yapabilmese, girişimsel olmayışı ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması önemli avantajlarıdır (120). OKT ilk olarak Huang ve ark. tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (122).

OKT'nin prensibi B-scan ultrasona benzer ancak burada akustik yansımaların ölçülmesi yerine gözdeki çeşitli yapılardan gelen ışık dalgaları kullanılmaktadır. Farklı derinlik ve optik özellikteki retina yapılarından yansıyan ışığın zaman zaman içindeki gecikmeleri "Michelson interferometre" ile ölçülmektedir (123). Işık hızının çok yüksek olmasından dolayı direkt olarak gecikmeyi ölçmek pek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür. interferometride; incelenen örnek, referans, ışık kaynağı ve detektör kolu vardır. Referans kolundaki ayna sabittir (124).

Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A-mod tarama olarak gösterilir. OKT ile örnek boyunca tarama yapılarak birçok A mod tarama elde edilir ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir (124).

İlk geliştirilen time-domain OKT sistemlerinde saniyede 400 A-tarama yapılabilmekte ve dokuda 8–10  $\mu$  aksiyal çözünürlüğe ulaşılabilmektedir. 2006 yılında spektral-domain (Fourier-domain) OKT sistemleri klinik kullanıma girmiştir. Spektral OKT sistemleri ile saniyede 20000–52000 A-tarama yapılabilmekte ve dokuda 5–7  $\mu$  aksiyal çözünürlüğe ulaşılabilmektedir (125).

Ultra yüksek çözünürlüklü OKT (ultrahigh resolution-UHR-OKT) cihazları ise femtosaniye lazer ışını kullanarak SD-OKT'den 100 kat daha hızlı ve daha yüksek çözünürlüklü görüntü alınmasına olanak sağlarlar. Fotoreseptör detaylarının seçilmesine olanak sağlarlar (126,127).



Şekil 2.2. OKT'nin şematik yapısı (128)

#### 2.4.1. Optik Koherens Tomografi Cihazında Ölçüm Modları

##### 2.4.1.1. Retina Sinir Lifi Görüntülenmesinde OKT Cihazı Kullanımı

OKT cihazı ile retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina veya sadece sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçülebilmektedir. Cihaz, istenilen retina bölgelerinde istenen sayıda A-taramalar yapmaktadır. Bunu takiben uygun bellek sayesinde bu A-taramalar birleştirilerek farklı boyutlarda çizgisel ve geometrik şekiller biçiminde B-taramalar elde edilmektedir. Daha sonra elde edilen bu şekiller üzerinde özel algoritmalar kullanılarak toplam retina ve RSLT kalınlıkları otomatik olarak hesaplanabilmektedir (129).

RSLT kalınlık ölçümünde optik diski merkezine alan ve ortalayan, 3.46 mm çapında tarama çemberi kullanılmaktadır. Bunun nedeni toplumda optik disk çapının 0.8 ile 2.8 mm arasında olması (nadiren 3 mm'nin üzerinde) ve peripapiller atrofi ya da disk-retina sınırındaki pigmentasyonun ölçümleri etkilemesinin önlemektir (130). RSLT ölçümüyle süperior, inferior, nazal ve temporal kadranların ayrı ayrı kalınlıkları, bununla birlikte tüm optik diskin kalınlığı kantitatif olarak saptanır ve grafiksel olarak numerik formatta sunulur. OKT'nin RSLT analiz çıktısında, bulunan değerler, sağlıklı popülasyonun değeri ile kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiği renklere göre grafikte sunulur (131).

#### **2.4.1.2. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığı Ölçümü İçin OKT Cihazı Kullanımı**

Yeni model OKT cihazlarında maküla katlarının segmentasyonu otomatik olarak yapılır. Cihazın kullandığı programa bağlı olarak ganglion hücre tabakası kalınlığı (GHT) veya ganglion hücre kalınlığı + iç pleksiform tabaka kompleksi kalınlığı (GHT+IPT) ölçülebilmektedir. GHT, ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası, hücre gövdelerinden oluşan ganglion hücre tabakası ve hücre dendritlerinin oluşturduğu iç pleksiform tabaka olmak üzere üç alt tabakadan oluşur.

Günümüzde OKT cihazlarının GHT ölçümü yapabilmesi ile optik disk varyasyonlarına bağlı olarak C/D oranında görülen değişiklikler, tilted disk anomalileri, papilödem ve peripapiller atrofi durumlara bağlı olarak ortaya çıkan RSLT kalınlığının değerlendirilmesindeki güçlüklerin üzerinden gelinebilmektedir. Çünkü sağlıklı bireylerdeki maküla şekli, sağlıklı bireylerde optik disk başı varyasyonlarına ve RSLT'ye göre daha stabildir (132-138).

#### **2.4.1.3. Koroidal Görüntülemeye OKT Cihazı Kullanımı**

Spektral OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve RPE ışıkta saçılmaya yol açmakta

ve daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir (139). 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan deneysel OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır (140,141). Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir (139).

Spaide ve ark. 2008 yılında spektral OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkân veren EDI (Enhanced Depth Imaging) OKT adını verdiklerini yeni bir teknik tanımlamışlardır (142).

Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera-koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirme yapılmıştır. Spectralis OKT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisinde EDI eklenmiş olup bu modda cihaz 10 görüntüyü otomatik olarak döndürmekte ve düz bir görüntü vermektedir (143). Bu görüntüler kullanılarak koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya DEHB tanılı 30 çocuk hasta ve DEHB olmayan 30 çocuk dahil edildi. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih-no 5/3/2019-4). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm çocukların en az 1 velisinden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı bilgilendirilmiş onam alındı (144).

Aşağıdaki kriterlere sahip olgular çalışma dışı bırakıldı.

- Herbir göz için kırma kusuru  $> \pm 3.0$  Dioptri (sferik değer),
- Göz küresinin aksial (önden arkaya kesit) uzunluğu  $> 26$  mm,
- Cup/disk oranı  $> 0.3$  (optik disk başındaki çukurluğun çapının, total optik disk çapına oranı),
- Cup/disk oranı arasında iki göz arasındaki asimetri oranı  $> 0.2$ ,
- Geçirilmiş göz cerrahisi,
- Glokom,
- Üveit,
- Herhangi bir gözde ampliyopisi olan hastalar,
- Prematüre retinopatisi tedavisi alan hastalar

Buna göre çalışmaya dahil edilen hastalar iki grupta incelendi.

**DEHB grubu:** Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından DEHB tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Hastaların iki gözünden alınan ölçümler çalışmaya dahil edildi.

**Kontrol grubu:** DEHB tanısı olmayan ve uygun kriterleri taşıyan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Gönüllülerin iki gözünden alınan ölçümler değerlendirildi.

## **Muayene Yöntemleri**

Çalışmada hastaların;

a) Snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi.

b) Işık reaksiyonları değerlendirildi.

c) Sikloplejik ölçüm yapıldı. Siklopentolat %1 her iki göze 10 dakika arayla iki defa damlatılıp ve ikinci damladan yaklaşık 40-45 dakika sonra otorefraktometre (Canon RK-F1) ile ölçüm alındı.

d) OKT (OCT RS-3000 Advance, NIDEK CO. LTD., JAPONYA) çekimleri yapıldı.

OKT'de retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, gangliyon hücre tabakası (GHT) kalınlığı ve makuler koroid kalınlığı (MKK) ölçüldü. Ortalama RSLT kalınlığı ve ayrı ayrı 4 kadrandaki (nazal, temporal, superior, inferior) RSLT kalınlığı kaydedildi. RSLT kalınlığı santrali optik disk olacak şekilde 6×6 mm<sup>2</sup> alanda, GHT kalınlığı santrali fovea olacak şekilde 12x8 mm<sup>2</sup> alanda ölçüldü. MKK retina pigment epitelinin dış hiperreflektif sınırı ile iç sklera yüzeyi arasındaki bölgede, subfoveal ve foveanın 1 ve 2 mm nazal ve temporalinden olacak şekilde 5 farklı noktadan ölçüldü.

## **İstatiksel Analiz**

Çalışmamızdan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (ver.22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov), elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

**Tablo 4.1.** Bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	<b>DEHB (n=30)</b>	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	9,90 ± 2,15	9,10 ± 2,80	0,221
<b>Cinsiyet</b>			0,781
<b>Erkek</b>	21 (%70)	20 (%66,7)	
<b>Kız</b>	9 (%30)	10 (%33,3)	

$\chi^2=0,07$

Her iki gruptaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ )

Hasta gruptaki bireylerin 9'u (%30) kız, 21'i (%70) erkek kontrol grubundaki bireylerin 10'u (%33,3) kız, 20'si (%66,7) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ )

**Tablo 4.2.** Bireylerin RSLT Kalınlık Değerleri

<b>RSLT kalınlığı (Ort±SD) (µm)</b>	<b>DEHB Grubu (n=60)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=60)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sağ Üst Kadran</b>	130.4±16.1	127.7±15.6	0.519
<b>Sol Üst Kadran</b>	134.7±15.4	131.7±11.6	0.405
<b>Sağ Nazal Kadran</b>	76.6±11.4	76.5±11.4	0.265
<b>Sol Nazal Kadran</b>	73.7±9.5	72.7±8.2	0.955
<b>Sağ Alt Kadran</b>	137.8±17.1	137.9±16.3	0.221
<b>Sol Alt Kadran</b>	143.0±19.0	140.6±14.7	0.988
<b>Sağ Temporal Kadran</b>	70.5±9.8	71.7±10.9	0.587
<b>Sol Temporal Kadran</b>	67.6±9.4	70.5±10.4	0.658

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, µm=mikrometre

Her iki gruptaki bireyler RSLT dört kadranı yönünden ve sağ-sol göz yönünden karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ )



**Tablo 4.3.** Bireylerin GHT Kalınlık Değerleri

<b>GHT kalınlığı (Ort±SD) (µm)</b>	<b>DEHB Grubu (n=60)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=60)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sağ Üst Kadran</b>	99.8±9.8	127.9±16.7	0.363
<b>Sol Üst Kadran</b>	99.0±10.3	96.8±7.9	0.345
<b>Sağ Alt Kadran</b>	100.5±10.1	97.9±9.8	0.324
<b>Sol Alt Kadran</b>	100.4±9.3	99.2±8.5	0.616
<b>Sağ Ortalama</b>	100.2±9.6	97.7±8.2	0.302
<b>Sol Ortalama</b>	99.8±9.5	98.0±7.9	0.426

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, µm=mikrometre

Her iki gruptaki bireyler GHT kalınlığı üst, alt, ortalama ve sağ-sol göz yönünden karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Bireylerin Koroid Kalınlık Değerleri

<b>MKK (Ort±SD) (µm)</b>	<b>DEHB Grubu (n=60)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=60)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sağ subfoveal koroid kalınlığı(µm)</b>	390.6±66.8	379.6±61.3	0.510
<b>Sol subfoveal koroid kalınlığı(µm)</b>	391.1±75.6	353.9±57.1	0.036*
<b>Sağ nazal 1 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	327.5±65.6	322.2±60.8	0.748
<b>Sol nazal 1 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	325.5±74.1	292.7±59.8	0.064
<b>Sağ nazal 2 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	293.3±66.8	290.5±59.0	0.861
<b>Sol nazal 2 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	291.5±71.8	264.6±54.7	0.107
<b>Sağ temporal 1 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	340.9±54.5	330.0±57.9	0.456
<b>Sol temporal 1 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	354.7±72.2	326.3±47.1	0.176
<b>Sağ temporal 2 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	321.0±51.1	311.0±58.2	0.483
<b>Sol temporal 2 mm koroid kalınlığı(µm)</b>	331.7±73.8	297.3±45.3	0.034*

Ort±SD: Ortalama±Standart sapma, µm=mikrometre, \*p<0.05 önemli

Her iki gruptaki bireyler koroid kalınlığı yönünden karşılaştırıldığında sol santral koroid kalınlığı ve sol temporal 2 mm koroid kalınlığı yönünden farklılık önemli bulunurken (p<0.05), diğer ölçümler yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

## 5. TARTIŞMA

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) bireyin gelişim düzeyine uygun olmayan aşırı hareketlilik, dikkat sorunları ve dürtüsellik ana belirtilerini gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur. DEHB çocukların kişilerarası ilişkiler başta olmak üzere gelişim, eğitim ve yaşantılarının birçok alanını olumsuz etkilemektedir (145).

DEHB merkezi sinir sisteminin farklı fonksiyon bozuklukları ve anormallikleri ile ilişkilidir. Çok sayıda beyin görüntüleme çalışması DEHB olan çocuklarda kortikal gelişimsel bir gecikmeye dikkat çekmiştir (146,147). Uzun takipli bir çalışmada sağlıklı grupla karşılaştırıldığında DEHB olan çocuklarda özellikle prefrontal korteks ile orta/üst temporal kortekste maturasyon gecikmesi saptanmıştır (146).

Diğer birçok kesitsel çalışmada DEHB hastalarında frontal (148,149), temporal (150) ve parietal (149) korteks kalınlıklarında azalma saptanmıştır. Nörogörüntüleme çalışmaları DEHB hastalarında beyin asimetrisi de saptamışlardır. Bir çalışmada kontrol grubuna göre sağ-sol frontal korteks asimetrisi DEHB tanılı hastalarda saptanmıştır (151). Yazarlar, DEHB grubunda frontal bölgede bir asimetri paterninin bulunmamasının prefrontal korteksin anormal gelişimi anlamına gelebileceğini öne sürmüşlerdir (150).

Hem retina hem de kognitif fonksiyonlardan sorumlu beyin alanları embriyonik olarak prosensefalondan köken alır. Bu ilişki göz önünde bulundurularak klinik çalışmalar planlanmış ve Alzheimer hastalarında artmış glokom prevalansı ile retina-beyin fonksiyon bozukluğu ilişkisini destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (152,153). Diğer destekleyici kanıtlar Alzheimer hastalarında retina ganglion hücre kaybını gösteren histopatolojik postmortem çalışmalardan (154,15) ve in vivo çalışmalardan (16,155) ileri gelmektedir. Alzheimer hastalarında azalmış bir RSLT kalınlığı bildirilmiştir (156).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda DEHB hastalarında retina sinir lifi tabakası kalınlığı, ganglion hücre tabakası kalınlığı ve koroidal kalınlığı içeren retinal alan taramasının faydalı olabileceğini düşündük. Çalışmamızda RSLT ve GHT kalınlığı bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Bodur ve arkadaşlarının yaptığı 62 çocuktan oluşan çalışmada, çalışmamıza paralel olacak şekilde DEHB ve kontrol grubunda RSLT kalınlığı yönünden anlamlı bir fark saptanmazken, farklı olarak DEHB olan

hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha ince GHT kalınlığı saptamışlardır (157). Hergüner ve arkadaşları ise 45 DEHB hastasını, 45 kontrol grubuyla RSLT kalınlığı yönünden karşılaştırmışlar; nazal kadranın kontrol grubuna kıyasla DEHB olan grupta anlamlı düşük olduğunu bulmuşlardır. Üstelik semptomların şiddeti ile RSLT kalınlığı arasında negatif korelasyon saptamışlardır (158). Işık ve ark nın çalışmasında ise gruplar, metilfenidat tedavisi alan, almayan ve sağlıklı kontrol grubu olarak oluşturulmuş ve gruplar RSLT, GHT ve santral makuler kalınlık ölçümleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptamamışlardır (159). Hergüner ve ark nın çalışması hariç DEHB li çocuklarda yapılan klinik araştırmalarda ve bizim çalışmamızda RSLT kalınlığında fark saptanmamıştır. Işık ve arkadaşları bu durumun DEHB ‘nin nörodejeneratif değil nörogelişimsel bir hastalık olmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. (159).

Beyin görüntüleme çalışmaları çocuklarda DEHB biyolojik belirteçlerinin varlığını desteklemiştir. Ancak manyetik rezonans tarayıcılarının korkutucu ortamları nedeniyle çocuklarda uygulanabilirliği sınırlıdır (160). Bu engelin üstesinden gelmek için, makula kalınlığı gibi periferik biyobelirteçler geliştirmekte olan beyni araştırmak için yeni bir yol olarak karşımıza çıkar. Retinal periferik biyobelirteçlerin kullanıldığı metodolojinin ana avantajları, 2015 yılında yayınlanmış bir makalede açıklanmıştır ve beyin ile retina arasındaki embriyolojik açıdan benzerliği ve retina gözlemlerinin beyin taramalarına kıyasla nispeten basit erişilebilirliğini içermektedir (161). Beyin retina arasındaki embriyonik ilişkiden dolayı DEHB dışında son zamanlarda başka psikiyatrik hastalıklarda da bu yönde çalışmalar yapılmıştır. Şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu hastalarını kapsayan çalışmalarda RSLT kalınlığı ve makuler kalınlıkta incelmeye gösterilmiştir (162-164). Majör depresif bozukluk, DEHB ve otizm spektrum bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarda yapılan çalışmalar retina anormallikleri ile ilişkili beyin işlev bozukluğunu ve bunun ganglion hücre katmanları ile doğrulanabileceğini göstermiştir (14). Ganglion hücrelerinden oluşan ve retinanın bir parçası olan GHT; araştırmacılar tarafından psikiyatrik hastalarda, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede ince saptamıştır (165,166). Benzer şekilde, Çelik ve arkadaşları, 41 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada GHT kalınlıklarının kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir; Dahası, GHT kalınlık ölçümleri, tedaviye dirençli grupta

daha düşük bulunmuştur (167). Çalışmamızda ise DEHB ve kontrol grubu arasında GHT yönünden istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Şimdiye kadar DEHB hastalarında görsel fonksiyonlarla ve oküler özelliklerle ilişkili çok fazla sayıda çalışma yapılmamıştır. Mezer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oküler ve görsel fonksiyon bozukluğu sıklığı daha yüksek bulunmuştur (10). Ayrıca DEHB hastalarında göz motilite bozuklukları varlığı ve konverjans yetersizliği insidansının da yüksek olduğu bildirilmiştir (168-175). Grönlund ve arkadaşları DEHB tanılı 42 çocukta %76 oranında anormal oftalmik semptomlar saptamıştır, ve bu belirtiler arasında optik diskte küçülme ve optik rimde daralma vardır. Ayrıca, araştırmacılar optik disk ve retinal vaskülaritede morfolojik değişiklikler olduğuna dikkat çekmiştir. Bunun retina ganglion nöronlarından ve optik sinirden çıkan uzantılarından kaynaklandığını, bu nedenle nöroretinal alandaki büzülmenin, optik sinirde kantitatif veya hacimsel olarak aksonların azalması olarak kendini gösterdiğini öne sürmüşlerdir (176). Bu verilerin aksine, Mezer ve Wagnanski - Jaffe, 32 DEHB ve 9 DE tanılı çocuklarda detaylı oftalmik muayene sonrası optik sinir ve retinal vaskülaritede hiçbir morfolojik değişiklik gözlemlenmemiştir (10).

Koroid ilk olarak 17. yüzyılda histolojik olarak incelenen, daha sonra günümüze kadar çeşitli yöntemlerle görüntülenmeye çalışılan, vaskülarize ve pigmente bir dokudur. Oftalmoloji pratiğinde OKT'nin kullanıma girmesi ile elde edilen ters görüntülerden ölçümler yapılırken, günümüzde birçok OKT cihazında var olan EDİ modu ile elde edilen görüntüler manuel olarak da olsa koroid kalınlığının mikron düzeyinde ölçülebilmesine olanak sağlamaktadır. Spectralis OCT cihazında (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) EDI-OKT tekniğini, 2008 yılında ilk olarak Spaide ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (142).

Koroidal hastalıkların ve koroide sekonder olarak etki eden sistemik hastalıkların takibinde büyük rolü olan bu tetkik ile, koroidin ve retinal tabakaların popülasyonlar arasında değişiklik gösterebilen normal değerleri de pek çok araştırmaya konu olmuştur. Diabetes mellitus, hipertansiyon, obstruktif uyku apnesi, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi hastalıklarda saptanan koroidal kalınlık artışı sistemik tablolarda ortaya çıkan koroidal kan akımındaki değişikliğin göstergesidir (177-181).

Büyüme çağındaki sağlıklı çocuklarda koroid dokusundaki değişikliklerin daha iyi anlaşılabilmesi ve normatif koroid kalınlık datası oluşturabilmek için farklı etnik grup ve yaştaki çocuklar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (182-186). Genelde sağlıklı çocuklarda koroid kalınlığı en kalın fovea merkezinde ölçülmüş, temporal kadranın da nazale göre daha kalın olduğu bildirilmiştir (182,184,187). Park ve Oh tarafından 48 gönüllünün 48 gözünde yapılan bir normatif data oluşturulması çalışmasında çocuk yaş grubunda ortalama yaş  $6.7 \pm 1.9$  iken, subfoveal koroid kalınlığı 346 mikrometre olarak saptanmıştır. Bu değerın gönüllülerin yaşı ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (183). Margolis ve Spaide tarafından yapılan başka bir çalışmada yaş ortalaması 50.4 yıl olan 30 hastanın 54 sağlıklı gözü incelenmiş, katılımcılardan foveadan geçen 6 mmlik horizontal çizgi üzerinde 500 mikron aralıklarla ölçümler yapılmıştır. Koroidal kalınlığın subfoveal alanda en fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca koroidal kalınlık değerinin foveadan uzaklaştıkça giderek azalmakta olduğu, nazalde daha ince ve elde edilen görüntünün son noktasında en ince olduğu saptanmıştır. Subfoveal koroidal kalınlık 287 (standart sapma  $\pm 76$ ) mikrometre iken, foveanın 3 mm nazalinde  $145 \pm 57$  mikrometre'ye foveanın 3 mm temporalinde ise  $261 \pm 88$  mikrona düştüğü saptanmıştır. Foveanın yüksek metabolik aktivitesine rağmen, retinal dolaşımdan direk olarak kan akışı olmaması, subfoveal koroid kalınlığının daha fazla olmasıyla açıklanmıştır. Yine bu çalışmada koroid kalınlığının her noktada yaşlanma ile azaldığı saptanmıştır ( $r = -0,424$ ;  $p = .001$ ). Yapılan analizlerde subfoveal koroid kalınlığında her yıl için 1.56 mikrometre düşüş saptanmıştır (101).

Bu çalışmada DEHB hastalarının subfoveal ve foveanın 1 ve 2 mm nazal ve temporal koroid kalınlıklarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Diğer çalışmalara benzer olarak hasta ve kontrol grubunda koroidal kalınlığın subfoveal alanda en fazla olduğunu, foveadan uzaklaştıkça kalınlığın azaldığını, temporalde kalınlığın daha fazla olduğunu saptadık. Ayrıca her iki gruptaki çocuklar koroid kalınlığı yönünden karşılaştırıldığında; sol santral ve temporal 2 mm koroid kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu sonucuna ulaştık ( $p < 0.05$ ). Ancak diğer ölçümler yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Ülkemizde Zengin ve ark. (188) 4-23 yaş arasındaki bireylerde subfoveal koroid kalınlığını en yüksek 16-19 yaş arasında tespit etmişler ve koroid kalınlığındaki artışın 20-23 yaş arasında plato çizdiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada koroid kalınlığı en fazla 11-14 yaş grubunda bulunmuştur ve 14 yaş üzeri çalışmaya dahil edilmediği için koroid kalınlığı artışının devam edip etmeyeceğini gözlemlenememiştir (187). Read ve ark. ise 7-9 yaş arasında subfoveal koroid kalınlığının arttığını, 10-12 yaşlarında ise artışın azalarak devam ettiğini bildirmişlerdir. (85) Fujiwara ve ark. (189) 5-88 yaş arası 145 Japon bireyin 145 gözünde 10 yaşına kadar subfoveal koroid kalınlığının arttığını, 10-20 yaş arasında plato çizdiğini, 30 yaşından sonra her on yılda 20 µm azaldığını bildirmişlerdir. Ancak çalışmada sadece 23 birey 20 yaşın altında olduğu görülmektedir. Bu çalışmada 5-16 yaş arası çocuklar değerlendirmeye alınmıştır. Yaş ortalaması bakımından hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum yaş gruplandırılması yapılmamış olsa da çalışmaya alınan olguların randomizasyonunun uygun yapıldığını düşündürmektedir.

Bazı çalışmalar koroid kalınlığında belirgin cinsiyet farkları göstermiştir. Birçok çalışma erkeklerde koroidin kadınlardan daha kalın olduğunu göstermiştir. Barteselli ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkeklerde koroid kalınlığının kadınlardan %7.4 daha fazla olduğu görülmüştür (100). Li ve ark. yaptığı çalışmada erkeklerde koroidin yaş ve aksiyel uzunluğu uyumlu olan kadınlardan %18 daha kalın olduğu gösterilmiştir (106). Erkeklerle kadınlar arasındaki bu farka EDI-OKT ölçümlerinde dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada da gruplar, cinsiyet yönünden istatistiksel açıdan fark olmayacak şekilde seçildi. DEHB grubundaki cinsiyet özellikleri karşılaştırıldığında; erkeklerin oranı %70.0, kızların ki ise %30.0 olarak bulundu. Erkeklerde daha sık görüldüğü kabul edilen DEHB'nin dünya genelinde toplum temelli çalışmalarda oranının 1/1- 3/1 arasında değiştiği, klinik çalışmalarda ise bu oranın 9/1'e kadar yükselebildiği gösterilmiştir (29,190-193). 2007 yılında yapılan geniş bir meta analiz çalışmasında ise erkek/ kız oranı 4/1 olarak bulunmuştur (26). Çalışmamızdaki cinsiyet-DEHB ilişkisine yönelik bulgular diğer çalışmalarla benzerdir.

El Matri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aksiyel uzunluk ile koroidal kalınlık arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Aksiyel uzunluğun her milimetre artışında koroidal kalınlıkta 8.4 µm azalma tespit etmişlerdir (194). Başka bir

çalışmada ise 120 göz incelenmiş ve aksiyel uzunluğun her 1 mm artmasına karşılık koroid kalınlığında  $25.9 \pm 2.1 \mu\text{m}$  azalma tespit edilmiştir (195). Bazı çalışmalarda refraktif kusurun koroid kalınlığını etkilediği gösterilmiştir. Ikuno ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında koroid kalınlığı ile sınırdan anlamlılıkta korelasyon ( $P=0.086$ ) tespit edilmiş ve 1.0 dioptrilik kırma kusuru artışında koroid kalınlığında  $9.3 \mu\text{m}$ 'lik artış hesaplanmıştır (102). Wei ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında 1.0 dioptrilik miyopik değişimde  $15 \mu\text{m}$ 'lik subfoveal koroid kalınlığı düşüşü tespit edilmiştir (196). Prematüre retinopati tedavisi alanlarda koroid kalınlığında normal popülasyona göre farklılıklar önceki çalışmalarda gösterilmiştir (197). Tüm bu literatür bilgisi göz önüne alınarak bu çalışmaya aksiyel uzunluğu 26 ve üzeri olan, kırma kusuru  $> \pm 3.0$  Dioptri (sferik değer) olan ve prematür retinopati tedavisi alan çocuklar dahil edilmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde koroid kalınlığının diurnal değişimini inceleyen birkaç çalışma yapılmıştır (111-114). Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 sağlıklı gönüllü üzerinde 2 ayrı gün, sabit 2 saatlik 5 intervalde koroid kalınlığı ölçümü yapılmış ve koroid kalınlığının gün içinde değişim amplitüdünün  $33.7 \pm 21.5 \mu\text{m}$  olduğu görülmüştür. Koroid kalınlığında saat 9'dan 17'ye doğru giderek azalma gözlenmiştir (112). Usui ve arkadaşlarının Japon gönüllülerde 24 saatlik periyotta yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür. Amplitüd  $33.0 \pm 14.3 \mu\text{m}$  olarak bulunmuş ve saat 9'dan 18'e doğru azalma gözlenmiştir (114). Diurnal varyasyonun muhtemel sebebinin vücudun kan dolaşımını ve dolayısıyla koroidin kan dolaşımını ve kalınlığını etkileyen hormonların sirkadiyen ritmine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sabah saatlerindeki sempatik aktivite vucutta kan dolaşımının artmasına, dolayısıyla koroiddeki kan akımının ve kalınlığının artmasına neden olur (115). Bu çalışmada diurnal ritm ile koroid kalınlığında meydana gelen bu değişimler göz ardı edilmiştir, çalışmanın kısıtlılıklarından biri budur. Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörlerden bir diğeri ise kontrol grubundaki çocukların DEHB tanısı dışlanmadan çalışmaya dahil edilmiş olmalarıdır.

Çocukluk yaş grubundaki hastalarda kooperasyon sorunu nedeniyle kullanımı zor olan ancak objektif ölçümlerle patolojilerin kıyaslanmasına olanak veren modern bir ölçüm tekniği olan OKT çocukluk yaş grubu hastaların tüm zorluğuna rağmen kullanılabilmiş ve



değerli veriler elde etmeyi sağlamıştır. Bu verilerin ışığında, çeşitli kısıtlılıklarına rağmen, çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

DEHB hastalarında koroid kalınlığı tüm bölgelerde kontrol grubundan daha kalın idi. Ancak sadece sol göz subfoveal ve 2 mm temporalden ölçülen koroid kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

DEHB merkezi sinir sisteminin farklı fonksiyon bozuklukları ve anormallikleri ile ilişkili bir hastalık olduğundan ve merkezi sinir sistemi ile retinanın aynı embriyonik kökenden gelişmesi nedeniyle DEHB olgularında RSLT ve GHT kalınlığını araştırdık. Kontrol grubuyla DEHB grubunda RSLT ve GHT kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Gelecekte bu süreçlerin daha iyi anlaşılması ve mekanizmaları düzenleyici yeni tedavilerin tespiti ile alternatif tedavi seçenekleri geliştirilebileceği düşünüldü.

## 7. KAYNAKLAR

1. Olfson M, Diagnosing mental disorders in office-based pediatric practice. *J Developmental and Behavioral Pediatrics*, 13:363-5, 1992.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA, The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164:942-8, 2007.
3. Berger I, Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: much ado about something, *Isr Med Assoc J*, 13:571-4, 2011.
4. Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, Hinshaw SP, Bukowski WM, Gold JA ve ark., What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder?. *J Consult Clin Psychol*, 73:411, 2005.
5. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL, Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:185-93, 1998.
6. Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics*, 131:637-44, 2013.
7. Uekermann J, Kraemer M, Abdel-Hamid M, Schimmelmann BG, Hebebrand J, Daum I, et al. Social cognition in attention- deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev.*, 34:734-43, 2010.
8. Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del'Homme M, ve ark., Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 48:1014-22, 2009.
9. Cortese S, Castellanos FX. Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Current psychiatry reports*, 14:568-78, 2012.

10. Mezer E, Wagnanski-Jaffe T. Do children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder have ocular abnormalities?. *Eur J Ophthalmol*, 22:931-5, 2012.
11. Martin L, Aring E, Landgren M, Hellström A, Andersson Grönlund M. Visual fields in children with attention deficit/hyperactivity disorder before and after treatment with stimulants. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 86:259-64, 2008.
12. Van Koolwijk LM, Despriet DD, Van Duijn CM, Oostra BA, van Swieten JC, de Koning I, Klaver CC, Lemij HG. Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50:4576-80, 2009.
13. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, 9:44, 2013.
14. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 76:155-62, 2017.
15. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 315:485-7, 1986.
16. Iseri PK, Altinas Ö, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*, 26:18-24, 2006.
17. American Psychiatric Association. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition, 2013.
18. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*, 45:195-211, 2004
19. Mannuzza S, Klein RG Adolescent and adult outcomes in attention deficit/hyperactivity disorder. In: *Handbook of Disruptive Behavior Disorder*. Eds HC Quay, AE. Hogan, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 279-294, 1999.

20. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*, 90(Suppl 1):S2-S7, 2005.
21. Gottlieb MI. The Hyperactive Child. In: MI Gottlieb, Je Williams, editors. *Textbook of Developmental Pediatrics*. New York: Plenum Medical Book Company, 495-316, 1987.
22. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(8):978-87, 1996.
23. Barkley RA, Murphy, K. R. *Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook*, 3rd ed, NY, US: Guilford Press, New York, 2006.
24. World Health Organisation. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: WHO, 1993.
25. Willcutt EG, The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3):490-9, 2012.
26. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6):942-8, 2007.
27. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özasan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high?. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50(7):1145-52, 2015.
28. Barkley R.A. ADHD and Executive Functions. in 24. *Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi*, Konya, 2014.
29. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*, 166(2):117-23, 2007.
30. Cantwell D. Psychiatric illness in families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 27:414-423, 1972.
31. Morrison JL, Stewart M. Bilateral inheritance as evidence of polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Disease*, 158:226-228, 1974.

32. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10):951-8, 1998.
33. Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*, 152(11):1652-8, 1995.
34. Chen W, Zhou K, Sham P, Kuntsi J, Franke B, Knight J ve ark., DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*, 147(8):1450-60, 2008.
35. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambulatory Pediatrics*, 7(1): 73-81, 2007.
36. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA ve ark. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11):1313-23, 2005.
37. Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, Viggiano D, Zuddas A, Devoto P, Aase H, Johansen EB, Ruocco LA, Russel VA. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: Evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Developmental Science*, 8 (2):122-131, 2005.
38. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 57 (11):1385-1390, 2005.
39. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behavioural brain research*, 94 (1):127-152, 1998.
40. Tamm L, Barnea-Goraly N, Reiss AL. Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res*, 202(2):150-4, 2012.

41. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48:589-601, 1997.
42. Castellanos FX, Giedd JN, March WI, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP ve ark. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:607-16, 1996.
43. Dunn DW, 2006. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy' *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* Ed: Ettinger AE, Kanner AM. Lippincott Williams & Wilkins, 2 edition, 28, 2006.
44. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8):617-28, 2002.
45. Edmund JS, Sonuga-Barke E and Taylor E. ADHD and hyperkinetic disorders *Rutter's child and adolescent psychiatry*, Sixth Edition, Chapter 5, 738-756, 2015.
46. Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35 (9):1213-1226, 1996.
47. Barkley RA. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics*, 27 (2):233-260. 2004.
48. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, ve ark. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 196 (3):235-240, 2010.
49. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 31 (3): 328-341, 2011.

50. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev.Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 29-32, 2013.
51. Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33:357-373, 2010.
52. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*, 32:631-642, 2007.
53. Saggese G, Fanos M, Simi F. SGA children: auxological and metabolic outcomes - the role of GH treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26:64-67, 2013.
54. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, ve ark. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(6):642- 57, 2006.
55. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7(1):77-97, 2004.
56. Pliszka S, AACAP Work Group On Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(7):894-921, 2007.
57. Newell FE. *Ophthalmology. Principles and concepts*. 6th ed. Mosby. St Louis, 23-104, 1986.
58. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of Choroidal Neovascularisation in Young Patients. *Ophthalmology*, 103(8):1241-4, 1999.
59. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejenerasansları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 633-37, 2015.



60. Schubert HD. Structure of the Neural Retina. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. Philadelphia: Elsevier, 419-22, 2014.
61. Yamada E. Some structural features of the fovea central in the human retina. Archives of ophthalmology, Chicago, III : 1960 ,82:151-9, 1969.
62. Schubert HD. Nöral retinanın yapısı ve fonksiyonu. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 771-774, 2007.
63. Matsumoto B, Blanks JD, Ryan SJ. Topographic Variations in the Rabbit and Primate ILM. Invest Ophthalmol Vis Sci, 25:71, 1984.
64. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık. İkinci Baskı, 1465-8, 2007.
65. Choplin NT. Retinal Nerve Fiber Analysis. In Yanoff M (EDS). Oftalmoloji. Barcelona, Spain; Mosby International Ltd, 248-9, 2004.
66. Kamal DS, Bunce C, Hitchings RA. Use of the GDx to detect differences in retinal nerve fibre layer thickness between normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. Eye, 14:367-70, 2000.
67. Kanski JJ. The Glaucoma. In: Clinical Ophthalmology. Butterworth Henemann. Internationale Edition. Oxford, 233-84, 1994.
68. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. Am j ophthalmol, 119:627-36, 1995.
69. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeneransları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 633-52, 2015
70. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeneransları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, eds: Temel Göz Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 513-536, 2011.
71. Dowling JE. The retina: An approachable part of the brain. Cambridge, MA: Belknap Press of Harvard University Pres, 456-7, 1987.

72. Vaney DI. The mosaic of amacrine cells in the mammalian retina. *Prog Ret Res*, 9:49-100, 1990.
73. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye*. Philadelphia: WB Saunders, 345-6, 1971.
74. Karaçorlu M, Arf S, Özdemir H. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. *Güneş Tıp Kitabevi*, Ankara, 3-21, 2015.
75. Recep Ö.F. *Göz anatomisi*. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara, 156-158, 2016.
76. Tripathi RC, Wond M. The eye. In: *Basic and clinical science course*. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 47-92, 1999.
77. Marmor MF. The retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS (Editors). *Ophthalmology*. Mosby, 515-7, 2009.
78. Sigelman J. *Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery*. Boston, Toronto: Little Brown and Company, 3- 65, 1984.
79. Regatieri CVS, Roh S, Weiter JJ. Retinal and Choroidal Circulation. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. Philadelphia: Elsevier Inc, 426- 9, 2014.
80. Özçetin H. Retina Hastalıkları. *Klinik Göz hastalıkları*. Özçetin H, Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 232-312,2003.
81. Ovalı T. *Fizyoloji.Temel Göz Hastalıkları*. Aydın P, Akova YA. Güneş Kitabevi, Ankara, 39-51, 2001.
82. İlhan B, Eldem B. Retina Fizyolojisi. *Ret-Vit*, 6:68-73, 1998.
83. Saari J.C. The Biochemistry of Sensory Transduction in Vertebrate Photoreceptors. Hart. W.M.(ed): *Adler's Physiology of the Eye*. St.Luis; Mosby, 460-484, 1992.
84. Ryan SJ. *Retina*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2006.
85. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research*, 29:144-168, 2010.

86. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC, Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol*, 55:7-17, 2016.
87. Yoneya S, Tso MO. Angioarchitecture of the human choroid. *Arch Ophthalmol*. 105(5):681-7, 1987.
88. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*, 15:15-29, 1973.
89. Roth S, Pietrzyk Z. Blood flow after retinal ischemia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35:3209-17, 1994.
90. Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 5:600-8, 1985.
91. Linsenmeier RA, Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41:3117-23, 2000.
92. Parver LM, Auker C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol*, 89:641-6, 1980.
93. Weiter Jj, Ernest Jt. Anatomy Of The Choroidal Vasculature. *American Journal Of Ophthalmology*, 78(4):583-90, 1974.
94. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luttj GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in humandiabetic eyes. *Arch Ophthalmol*, 116:589-97, 1998.
95. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 148:445-50, 2009.
96. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*, 147:801-10, 2009.
97. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol*, 109:265-78, 1990.

98. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35:2857-64, 1994.
99. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*, 60:324-41, 1976.
100. Barteselli G, Chablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I ve ark. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*, 119:2572-8, 2012.
101. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*, 147:811-5, 2009.
102. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51:2173-6, 2010.
103. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 150:325-9, 2010.
104. Rhodes LA, Huisingh C, Johnstone J, et al. Peripapillary choroidal thickness variation with age and race in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56:1872-9, 2014.
105. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E ve ark. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *Am J Ophthalmol*. 158:574-83.e571, 2014.
106. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:8438-41, 2011.
107. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Curr Eye Res*, 40:213-25, 2015.

108. Tuncer I, Karahan E, Zengin MO, Atalay E, Polat N. Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects. *Int Ophthalmol*, 35:403-10, 2015.
109. Zeng J, Liu R, Zhang XY, et al. Relationship between gender and posterior pole choroidal thickness in normal eyes. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 48:1093-6, 2012.
110. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Pena-Garcia P, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in a healthy population measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55:3532-42, 2014.
111. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52:5121-9, 2011.
112. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53:261-6, 2012.
113. Toyokawa N, Kimura H, Fukumoto A, Kuroda S. Difference in morning and evening choroidal thickness in Japanese subjects with no chorioretinal disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 43:109-14, 2012.
114. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K ve ark. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53:2300-7, 2012.
115. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 60:1210-5, 1985.
116. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*, 4:319-25, 1990.

117. Polat O.A, Sinim N, Öner A. Türkiye'deki Sağlıklı Bireylerde Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi ile Santral Koroidal ve Maküler Kalınlık Ölçümü. *Retina-Vitreus*, 20:95-8, 2012.
118. Zengin MO, Elmas Z, Cinar E, Kucukerdonmez C. Choroidal thickness changes in patients with migraine. *Acta neurologica Belgica*, 115(1):33-7, 2015.
119. Dervisogullari MS, Totan Y, Gencler OS. Choroid thickness and ocular pulse amplitude in migraine during attack. *Eye (Lond)*, 29(3):371-5, 2015.
120. Özdemir H. Optik Koherens Tomografi. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları. Tıbbi Retina*, Ankara, No:10:21-36, 2009.
121. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*, 19: 4446-48, 2015.
122. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W ve ark. Optical Coherence Tomography. *Science*, 254(5035):1178-81, 1991.
123. Karaçorlu S. Optik Koherens Tomografi. *Retina-Vitreus*, 8: 97-103, 1999.
124. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri Ve Uygulamadaki Yenilikler. *Turk J Ophthalmol*, 38:168-75, 2008.
125. Adhi M, Duker JS. Optical Coherence Tomography-Current And Future Applications. *Current Opinion İn Ophthalmology*, 24(3):213, 2013.
126. Sowmyn V, Kim NR, Han j, Iee ES, Seong GJ, Kim CY. Negative refraction power causes underestimation of peripapillary retinal nevre fibre layer thickness in spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol Oct*, 10.1136, 2010.
127. Fujimoto jG, Hee MR, Huang D, et al. Principles of optical coherence tomography. İn Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Second edition. Thorofare, NJ: Slack İnc, 3-20, 2004.
128. Puliafito CA, Hee MR, Shuman JS, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Boston, Slack, 36:289-356, 1996.

129. A. Aydın AB. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt*, 2: 77-82, 2007.
130. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic Evaluation Of The Optic Nerve Head. *Survey Of Ophthalmology*. 43(4):293-320, 1999.
131. Regillo C, Chang TS, Johnson MW et al. Retina and Vitreus. *Basic and Clinical Science Cour Am Acad Ophthalmol*, 12:7-17, 2005-2006.
132. Fujimoto jG, Hee MR, Huang D, et al. Principles of optical coherence tomography. İn Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Second edition. Thorofare, NJ: Slack Inc. 3-20, 2004.
133. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz*, 38:168-175, 2008.
134. Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz*, 103:404-408, 2000.
135. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic Evaluation of the Optic Nerve Head. *Survey of Ophthalmology*. 43(4):293-320, 1999.
136. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloisman T, Lin CP, ve ark. Quantification of nevre fibre layer thickness in normal and glaucomatous eye using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 113:586-96, 1995.
137. Quigley HA, Addicks EM. Quantative studies of retinal nevre fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*, 100:807-814, 1982.
138. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography fot glaucoma (an AOS thesis) *Trans Am Ophthalmol Soc*, 106:426-458, 2008.
139. Wu L, Alpizar-Alvarez N. Choroidal Imaging By Spectral Domain-Optical Coherence Tomography. *Taiwan Journal Of Ophthalmology*, 3(1):3-13, 2013.
140. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal Thickness in Healthy Japanese Subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(4):2173-6, 2010.

141. Keane PA, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Clinical Applications Of Long-Wavelength (1,000-nm) Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery Lasers And Imaging*. 42(4):S67, 2011.
142. Spaide Rf, Koizumi H, Pozonni Mc. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal Of Ophthalmology*, 146(4):496-500, 2008.
143. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery Lasers And Imaging*, 42(4):S75, 2011.
144. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*, 81:14-18, 2014.
145. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with attention deficits/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:85-121, 1997.
146. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63:540-549, 2006.
147. Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. *Curr Top Behav Neurosci*, 9:49-66, 2012.
148. Almeida Montes LG, Prado Alcantara H, Martinez Garcia RB, De La Torre LB, Avila Acosta D, Duarte MG. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*, 17:641-654, 2013.
149. Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Richarte Fernandez V, Picado M, Bosch R et al. Laminar thickness alterations in the frontoparietal cortical mantle of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One*, 7(12):482-86, 2012.



150. Fernandez-Jaen A, Lopez-Martin S, Albert J, Fernandez-Mayoralas DM, Fernandez-Perrone AL, Tapia DQ, ve ark. Cortical thinning of temporal pole and orbitofrontal cortex in medication-naive children and adolescents with ADHD. *Psychiatry Res*, 224:8-13, 2014.
151. Shaw P, Lalonde F, Lepage C, Rabin C, Eckstrand K, Sharp W ve ark. Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 66:888-896, 2009.
152. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease, *Eur Neurol*, 47:165-168, 2002.
153. Chandra V, Bharucha NE, Schoenberg BS. Conditions associated with Alzheimer's disease at death: case-control study. *Neurology*, 36:209 -211, 1986.
154. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RH. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging*, 17:377-384, 1996.
155. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*, 112:1860 -1867, 2001.
156. Lu Y, Li Z. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neuroscience Letters* , 480:69-72, 2010.
157. Bodur Ş,Kara H,Açikel B,Yaşar E. Evaluation of the ganglion cell layer thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder.*Turkish J Clinical Psychiatry* , 21:222-230, 2018.
158. Hergüner A, Alpfidan Y, Yar A, Erdoğan E, Metin Ö, Sakarya Y ve ark. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children With ADHD. *J Atten Disord*, 22:619-626, 2018.

159. Isık U, Kaygısız M. Assessment of intraocular pressure, macular thickness, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer thicknesses: ocular parameters and optical coherence tomography findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Braz. J. Psychiatry*, 1516-4446, 2020.
160. Hunt RH, Thomas KM. Magnetic resonance imaging methods in developmental science: a primer. *Dev Psychopathol*, 20:1029-1051, 2008.
161. MacCormick IJ, Czanner G, Faragher B. Developing retinal biomarkers of neurological disease: an analytical perspective. *Biomark Med* , 9:691-701, 2015.
162. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C ve ark. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res*, 229:230-6, 2015.
163. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254:365-71, 2016.
164. Gialloreti LE, Pardini M, Benassi F, Marciano S, Amore M, Mutolo MG ve ark. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in young adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 44:873-82, 2014.
165. González-López JJ, Rebolleda G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L ve ark. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMed Res Int*, 2014:128517, 2014.
166. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E ve ark. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 355:44-8, 2015.

167. Celik M, Kalenderoglu A, Karadag AS, Egilmez OB, HanAlmis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiatry*, 32:9-15, 2016.
168. Ross RG, Hommer DW, Breiger D, Varley C, Radant A. Eye movement task related to frontal lobe functioning in children with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:869-874, 1994.
169. Castellanos FX, Marvasti FF, Ducharme JI, Walter JM, Israel ME, Krain A ve ark. Executive function oculomotor tasks in girls with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:644-650, 2000.
170. Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE, Denckla MB, Zee DS. Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*, 57:423-430, 2001.
171. Gould TD, Bastain TM, Israel ME, Hommer DW, Castellanos FX. Altered performance on an ocular fixation task in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 50:633-635, 2001.
172. Klein C, Fischer Jr B, Fischer B, Hartnegg K. Effects of methylphenidate on saccadic responses in patients with ADHD. *Exp Brain Res*, 145:121-125, 2002.
173. Munoz DP, Armstrong IT, Hampton KA, Moore KD. Altered control of visual fixation and saccadic eye movements in attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurophysiol*, 90:503–514, 2003.
174. Feifel D, Farber RH, Clementz BA, Perry W, Anllo-Vento L. Inhibitory deficits in ocular motor behavior in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 56:333–339, 2004.
175. Granet DB, Gomi CF, Ventura R, Miller-Scholte A. The Relationship between Convergence Insufficiency and ADHD. *Strabismus*, 13(4):163–168, 2005.

176. Grönlund M, Aring E, Landgren M, Hellström A. Visual function and ocular features in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, with and without treatment with stimulants. *Eye*, 21:494, 2007.
177. Esmaeelpour M, Povaz'ay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52:5311–5316, 2011.
178. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol*, 26:152–157, 2016.
179. Duru N, Altinkaynak H, Erten S, Can ME, Duru Z, Uğurlu FG ve ark. Thinning of Choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocul Immunol Inflamm*, 24:246–253, 2016.
180. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, Ertan S, Kurkcuoglu PZ, Yuksel N ve ark. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*, 24:254–260, 2016.
181. Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T, Dogan R. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol*, 7:1030–1034, 2014.
182. Chhablani JK, Deshpande R, Sachdeva V, Vidya S, Rao PS, Panigati A ve ark. Choroidal thickness profile in healthy Indian children. *Indian J Ophthalmol*, 63:474-7, 2015.
183. Park KA, Oh SY. Choroidal thickness in healthy children. *Retina*, 33:1971-6, 2013.
184. Zhang JM, Wu JF, Chen JH, Wang L, Lu TL, Sun W ve ark. Macular Choroidal Thickness in Children: The Shandong Children Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56:7646-52, 2015.

185. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54:3586-3593, 2013.
186. Bidaut-Garnier M, Schwartz C, Puyraveau M, Montard M, Delbosc B, Saleh M. Choroidal thickness measurement in children using optical coherence tomography. *Retina*, 34:768-774, 2014.
187. Kurt A, Kılıç R. Choroidal Thickness in Turkish Population. *Ret Vit*, 26: 307-311, 2017.
188. Zengin MO, Karahan E, Yilmaz S, Cinar E, Tuncer I, Kucukerdonmez C. Association of choroidal thickness with eye growth: a cross-sectional study of individuals between 4 and 23 years. *Eye (Lond)*, 28:1482-7, 2014.
189. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol*, 56:230-5, 2012.
190. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *J Abnorm Child Psychol*, 24(5): 555-69, 1996.
191. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8):1036-45, 1997.
192. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(2):245-60, 2008.
193. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord*, 5(3):143-54, 2002.
194. El Matri L, Bouladi M, Chebil A, Kort F, Largueche L, Mghaieth F. Macular choroidal thickness assessment with SD-OCT in high myopia with or without choroidal neovascularization. *J Fr Ophtalmol*, 36(8):687-692, 2013.

195. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol*, 155(2):314-319, 2013.
196. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S ve ark. Subfoveal Choroidal Thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*, 120(1):175–180, 2013.
197. Erol MK, Coban DT, Ozdemir O, Dogan B, Tunay ZO, Bulut M. Choroidal Thickness In Infants With Retinopathy Of Prematurity. *Retina*, 36(6):1191–1198, 2016.

