

Menapoz Sonrası Dönemde Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin Göz Yaşı Fonksiyonlarına Etkileri

Burak TURGUT¹, Peykan TÜRKÇÜOĞLU^{a1}, Tamer DEMİR¹, Emrah KAN¹, Selahattin KUMRU²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Postmenapozal dönemde kullanılan hormon replasman tedavisinde östrojen, östrojen+progesteron ve östrojen+progesteron+androjen etkili hormon preparatlarının gözyaşı fonksiyonları üzerindeki etkilerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan, 26'si östrojen (Grup 1), 15'i östrojen+ medroksiprogesteron asetat (Grup 2), 19'u Tibolon (Grup 3) kullanan ve 24'ü ise ilaç kullanmayan (Grup 4=kontrol) toplam 84 menopoz hastasının ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapılarak Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerleri kaydedildi; sağ ve sol göz ortalama değerleri çalışmada kullanıldı. Tedavi alan gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 51.97±5.70 idi. Schirmer testi, sağ ve sol göz ortalamaları grup 1'de 18.57±3.98 mm, grup 2'de 20.80±2.84 mm, grup 3'de 21.00±5.05 mm, kontrol grubunda (grup 4); 13.75±3.49 mm olarak tespit edildi. Ortalama GKZ, sırasıyla grup 1'de 12.05±3.45 sn, grup 2'de, 12.90±2.13 sn, grup 3'de, 14.00±2.77 sn, kontrol grubunda (grup 4); 8.10±3.21 sn olarak tespit edildi. HRT alan grupların tümünde Schirmer ve GKZ değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksekti. Ancak HRT alan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Menapoz sonrası dönemde HRT'si ilaç içeriğinden bağımsız olarak gözyaşı fonksiyonlarının korunmasına etkilidir. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Hormon replasman tedavisi, gözyaşı fonksiyonları, postmenapozal dönem

ABSTRACT

The Effects of Various Hormone Replacement Treatments on Tear Functions in Postmenopausal Women

Objectives: The effects of various hormonal replacement treatments (HRT) on tear functions in postmenopausal women were evaluated.

Material and Methods: The study group consisted of 84 postmenopausal women, 26 patients using conjugated estrogen (Group1), 15 patients using conjugated estrogen + medroxyprogesterone acetate (Group 2), 19 patients using Tibolone (Group 3) and 24 patients as control group (Group 4). Schirmer test was performed and tear break up time (BUT) was measured. The mean of right and left eye measurements were used in the study. Groups that receiving HRT were compared with each other and with control group.

Results: Mean age of 84 postmenopausal women was 51.97±5.70 years. Mean value of right and left eye Schirmer test was 18.57±3.98 mm in group 1, 20.80±2.84 mm in group 2, 21.00±5.05 mm in group 3, and 13.75±3.49 mm in group 4. Mean tear BUT was 12.05±3.45 sec. in group 1, 12.90±2.13 sec. in group 2, 14.00±2.77 sec. in Group 3, 8.10±3.21 sec. in Group 4. Schirmer test results and tear break up time of all groups that receive HRT were statistically higher than the control group. There was no statistical significant difference between the HRT receiving groups.

Conclusion: HRT, independent from its content, preserves tear functions in postmenopausal women. ©2008, Fırat University, Medical Faculty.

Key words: Hormone replacement treatment, tear function test, postmenopausal period.

Kuru göz çeşitli etiyolojik faktörlerle prekorneal gözyaşı film tabakasının bozulması, gözyaşının yapısındaki bozukluk veya sekresyonundaki azalma sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Konjonktivayı tutan çeşitli hastalıklar ve kimyasal yanıklarda olduğu gibi, kuru göz durumlarında da konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğu azalmakta, ayrıca konjonktiva ve korneanın çok katlı ve nonkeratinize olan oküler yüzeyinde metaplazi ortaya çıkmaktadır (1-4). Kuru gözün tanısı genellikle hastalık öyküsü ve klinik bulgulara göre konulmakta ve tanıda kullanılan Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), rose bengal ile boyanma gözyaşı film tabakası hakkında bilgi vermektedir. Aynı amaçla kullanılan osmolarite ve lizozim düzeyinin ölçülmesi ise uygulaması güç tekniklerdir (5-8).

Göz, seks steroidlerine duyarlı bir organdır. Hayvan modellerinde, lakrimal bezin normal fonksiyonunu sürdürmesi için hormonal uyarının gerekli olduğu gösterilmiştir (9). Kuru göz insidansı kadınlarda daha yüksektir ve menopoz sonrası dönemde görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlardaki üreme döneminde östrojenin temel kaynağı overler olmasına karşın menopoz sonrası dönemde östrojenin asıl kaynağı adrenal androsteronlarının periferik döngüsüdür, ancak bu döngü menopoz öncesi dönemin ancak yarısı kadardır (10). Menapozda over rezervlerinin tükenmesiyle birlikte endojen östrojen ve androjen seviyelerinde azalma meydana gelmektedir (11). Menapoz sonrasındaki bu değişimlerin kuru göz prevalansında hızlı artışla sonuçlanması bize östrojen ile konjonktiva epitelinde arasında bir ilişki olduğunu düşündür-

^a Yazışma Adresi: Dr. Peykan Türkçüoğlu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: +90 424 2333555 e-mail: peykan74@yahoo.com

mektedir (12). HRT, menapoz sonrası dönemde kadınlardaki vazomotor semptomların rahatlatılmasında ve osteoporoz gibi menapozun uzun dönemdeki komplikasyonlarının önlenmesinde olumlu etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır, ancak tromboemboli ve meme kanseri riskinde artış gibi olumsuz etkileri olduğundan risksiz bir tedavi yöntemi değildir. HRT'nin gözyaşı fonksiyonları üzerine etkileri konusunda ise henüz bir fikir birliği oluşmasa da, epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda bazı göz şikayetlerinin çok sık görüldüğünü gösterdiğinden bu olgularda östrojen ve/veya androjen kullanımının yararlı olabileceği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada menapoz sonrası dönemde östrojen, östrojenle birlikte progesteron ve östrojen+progesteron+androjen ile yapılan HRT'nin GKZ ve Schirmer testleri kullanılarak gözyaşı fonksiyonları üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim dalında menapoz tanısı ile takip edilen 84 hasta alındı. Çalışma grubu, 0,625 mg/gün konjuge östrojen alan 26 hasta (Grup1), 0,625 mg/gün östrojen +2.5 mg/gün medroksiprogesteron asetat alan 15 hasta (Grup 2), 2.5 mg/gün Tibolon tedavisi alan 19 hasta (Grup3) ve HRT almayan 24 hastadan (Grup 4; kontrol grubu) oluşmaktaydı. Uygulanacak gözyaşı fonksiyon testlerini etkileyebileceği düşünülerek topikal ve sistemik (endokrin ya da oküler bulgulara etki edebilecek) ilaç kullanımı olanlar, oküler yüzey düzensizliği olanlar, kapak ve kirpik deformitesi bulunanlar ve göz ameliyatı geçirmiş olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Bilgilendirilmiş olur onayı alındıktan sonra tüm olguların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri ile birlikte sırasıyla aşağıdaki gözyaşı fonksiyon testleri uygulandı.

1) Schirmer testinde standart Schirmer filtre kağıdı (5 mm genişlik ve 35 mm uzunluğunda), topikal anestezi uygulanmadan, loş ışıkta alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt forniks yerleştirilerek 5 dakika (dk) süreyle uygulandı. Beş dakikalık süre sonunda filtre kağıdının kapak kenarından itibaren ıslanan kısmı ölçüldü. 10 mm/5 dk'nın altındaki değerler kuru göz lehine kabul edildi.

2) Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümü: Konjonktival keseye 1 damla % 1' lik sodyum floresein damlatıldı. Açık ışık hüzmesi ve kobalt mavi filtre altında göz yaşı film tabakası izlendi. Kuru alanların oluşumuna işaret eden karanlık noktaların ortaya çıkması ile hastanın son göz kırpması arasında geçen süre saniye (sn) olarak ölçüldü. 10 sn ve altındaki değerler patolojik olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS (Statistical Package for Social Sciences) yazılımı kullanıldı. Gruplar arası Schirmer testi ve GKZ sonuçları Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 84 hastanın yaş ortalamaları 51.97±5.70 iken, HRT alanlarda 52.40±5.72 ve HRT almayanlarda 50.91±5.61 olarak tespit edildi. HRT alan gruplardaki yaş ortalamaları ise Grup 1'de 54.34±6.28, Grup 2'de 50.46±5.35 ve Grup 3'te

52.42±3.84 olarak tespit edildi (Tablo 1). Gruplar arası yaş bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0.157).

Tablo 1. HRT ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

Grup	Olgu Sayısı (n)	Yaş Ortalaması Ortalama ± ss
Grup 1 (östrojen)	26	54.34±6.28
Grup 2 (östrojen+progesteron)	15	50.46±5.35
Grup 3 (östrojen+progesteron+andr ojen)	19	52.42±3.84
Grup 4 (Kontrol Grubu)	24	50.91±5.61

Ortalama Schirmer test sonuçları (sağ +sol schirmer/2) grup 1'de 18.57±3.98, grup 2'de 20.80±2.84, grup 3'de 21.00±5.05, grup 4'de 13.75±3.49 olarak bulundu (Tablo 2). Schirmer test sonuçları grup 1 ve 4 (p<0.001); grup 2 ve 4 (p<0.001); grup 3 ve 4 (p<0.001) arasında istatistiksel anlamlı farklıydı. HRT alan gruplar arası schirmer testleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0.057).

Tablo 2. Gruplarının Schirmer testi ölçümlerinin ortalamaları

Gruplar	Ortalama Schirmer (sağ +sol schirmer/2) ± ss
Grup 1	18.57 ± 3.98
Grup 2	20.80 ± 2.84
Grup 3	21.00 ± 5.05
Grup 4	13.75 ± 3.49

Ortalama gözyaşı kırılma zamanı (sağ+sol/2), grup 1'de 12.05±3.45 sn, grup 2'de 12.90 ±2.13 sn, grup 3'de 14.00±2.77 sn, iken grup 4'de 8.10±3.21 sn olarak bulundu (Tablo 3). Sağ ve sol göz GKZ grup 1 ve grup 4 (p: 0.001); grup 2 ve grup 4 (p<0.001); grup 3 ve grup 4 (p<0.001) arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. HRT alan gruplar arası GKZ arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0.067).

Tablo 3. Gruplarının GKZ ölçümlerinin ortalamaları

Gruplar	Ortalama GKZ (sağ+sol/2) (sn) ± ss
Grup 1	12.05 ± 3.45
Grup 2	12.90 ± 2.13
Grup 3	14.00 ± 2.77
Grup 4	8.10 ± 3.21

TARTIŞMA

Kuru göz etiolojisi birçok etkene bağlı olmakta ve gözyaşı yapısını oluşturan üç önemli bileşenden (müsin, aköz ve lipid tabakası) herhangi birinin veya birkaçının eksikliği sonucunda ortaya çıkmaktadır (13). Kuru göz şikayetleri menapoz sırasında çok yaygındır ve bu hormonal desteğin kaybindan kaynaklanmaktadır. Menapoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak oküler yüzey bozuklukları ve sonuçta yabancı cisim hissi, sulanma ve görme kaybı gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır (12).

Çalışmalarda konjonktiva biyopsisinde spesifik östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (14). Bu dönemde kuru göz şikayetlerinin artış göstermesi ve kullanılan topikal suni gözyaşı ve 17 beta-estradiol preparatlarının hastalarda rahatlama sağlaması, bize östrojen ile konjonktiva epiteli arasında bir ilişki olduğu düşündürmektedir. Bir çalışmada östrojen seviyesi ile konjonktiva matüritesi arasında belirgin ilişki tespit edilmiş, kuru göz etiolojisinde östrojen

hormon yetersizliğinin rolü olabileceği bildirilmiştir (15). Keratokonjonktivitis sikkada (KKS) östrojen tedavisi ile düzelve ilk defa Lemp tarafından bildirilmiştir (16). 17 beta-estradiol topikal damlaları ve sistemik HRT kullanılan bir çalışmada ise, menapoz sonrası dönemdeki kuru göz sendromu olan kadınlarda, HRT alan kontrol grubuna göre topikal östradiolün KKS tedavisinde başarılı olduğu saptanmıştır (15). Transdermal 17 beta-estradiol ve medroksiprogesteron asetat ile yapılan başka bir çalışmada ise HRT nin lakrimal sekresyonu arttırdığı ve oküler semptomları azalttığı gösterilmiştir (17). Menapoz sonrası dönemde uygulanan HRT ile eksik olan östrojen ve diğer seks steroidlerinin yerine konulmasıyla kuru göz semptomlarında azalma olmaktadır (18). Bu dönemde uygulanan HRT çeşitli kombinasyonlarda olabilir. Bunlar tek başına östrojen, östrojen+progesteron ve östrojen+progesteron+androjen şeklindedir (19,20).

Jensen ve ark., HRT'nin gözyaşı yapımına etkisini saptamak için HRT alan ve almayan menapozlu kadınlardaki göz şikayetleri karşılaştırdıklarında, şikayetlerin HRT alan hastalarda, almayanlara göre istatistiksel olarak daha az bulunduğunu saptamışlardır (21). HRT almayan menapozlu kadınlarda kuru göz şikayetlerinin daha fazla gelişmesi ve sistemik/topikal östrojen tedavisinin lakrimal fonksiyonları arttırması, östrojenin lakrimal fonksiyonlar üzerine etkisi olduğunu göstermektedir (20,21). Bu nedenle HRT'nin menapozlu kadınlardaki oküler kuruluğa bağlı semptomları azaltabileceğinden bahsedilmektedir (21).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar androjenlerin de kuru göz patogeneğinde rol alabileceğini göstermektedir. Kuru göz bulguları, östrojen seviyesinin düştüğü menapozal dönemde olduğu kadar, östrojenin en yüksek değerlere ulaştığı hamilelik döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Her iki dönemde ortak olan durum androjen azalmasıdır (20). Tavşanlarda lakrimal bezin epitel gelişimi ve rejenerasyonunda kritik androjen seviyelerinin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, lakrimal bez, meibomian bezi ve konjonktivada androjen reseptör proteinlerinin mevcut olduğu bildirilmektedir. Androjenler, lakrimal bezde asiner hücre çekirdeğindeki reseptörlere bağlanarak çeşitli sitokinlerin ve protoonkojenlerin ekspresyonunda değişikliğe yol açarlar ve lakrimal bezde TGF-beta gibi anti-inflamatuar sitokinlerin birikimini arttırırlar (22-24). Hayvan modellerinde, androjen yetersizliğinin lakrimal bezde lenfosit birikimini ve glandüler hücrelerde nekroz ve apopitozisi arttırarak Sjögren sendromuna benzer otoimmün bir süreci tetiklediği gösterilmiştir (25,26). Mathers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, menapoz sırasında ve sonrasındaki dönemde sistemik androjenlerdeki azalmanın, lakrimal salgılanma fonksiyonunu azalttığı ve inflamatuvar bir ortam oluşumuna katkısı olduğu saptanmıştır. Ayrıca menapoz döneminde HRT'den bağımsız olarak, testosteron seviyesi ile gözyaşı arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, menapoz öncesi kadınlarda negatif korelasyon bulunmuştur (18). Bu nedenle androjen yetersizliği; meibomian bez fonksiyon bozukluğu, meibomian bezlerinde lipid profilinde değişim, gözyaşı film tabakasında kararsızlığa ve kuru göze neden olabilir (27).

Kuru gözlü köpeklerde topikal androjen tedavisinin lakrimal bezde apopitozisi azalttığı ve anti-enflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, kuru göz tedavisinde androjenlerin yeni bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir (23).

Sjögren sendromu, menapoz, yaşlanma ve Komplek Androjen-İnsensivite Sendromu (Complete Androgen-

Insensitivity Syndrome=CAIS) ve antiandrojen kullanımı gibi durumlar sırasında androjen sentezinin azalmasına bağlı olarak kuru göz oluşabilir (1). Bu bulgular meibomian bezinin bir hedef organ olduğunu ve androjen yetersizliğinin meibomian bez fonksiyon bozukluğu ve kuru göz hastalığını kolaylaştırabileceğini göstermektedir. Bu nedenle androjen yetersizliğinin Sjögren sendromlu kadınlarda kuru göz hastalığının patogeneğinde önemli bir etyolojik faktör olabileceği ileri sürülmektedir (27).

Çalışmamızda, Grup 3'te kullandığımız Tibolon, östrojenik, androjenik ve progesteronerjik etkinliği bulunan, menapozla bağlı osteoporozu ve klimetrik semptomları önlemek için kullanılan sentetik bir steroiddir (28). Tibolon ile östrojen + medroksiprogesteron asetatın oküler yüzey ve gözyaşına olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada östrojen+medroksiprogesteron asetat verilenlerle, kontrol grubu (medikasyon almayan) arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, Tibolon ile yapılan HRT'nin menapoz sonrası dönemde gözyaşı fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (29). Buna karşın başka bir çalışmada, oral östrojen+progesteron, östrojen flaster uygulanan hasta gruplarında ve lakrimal ve meibomian bez fonksiyonu üzerine yararlı bir etkisinin olması beklenen Tibolon uygulananlarda, Schirmer test skorunun anlamlı derecede azaldığı, gözyaşı üretiminde en fazla düşmenin ise tek başına östrojen kullanılan grupta olduğu saptanmıştır (30).

Bizim çalışmamızda ise, östrojen, östrojen+progesteron ve östrojen+progesteron+ androjen ile yapılan HRT gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre Schirmer ve GKZ sonuçları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak HRT alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Gözyaşı film kalitesi, çeşitli nöronal ve hormonal etkenlerle etkilenen hassas düzenleyici mekanizmalara bağlıdır. Göz, seks hormonları ve özellikle androjenler için hedef organdır. Bu hormonlar immün sistemi, lakrimal bezlerin morfolojisi ve salgılama fonksiyonlarını ve meibomian bezlerinin fonksiyonunu düzenler. Lakrimal bezi etkileyen hormonlar arasındaki etkileşimler lakrimal bez fonksiyonunun anlaşılması için gereklidir. Ancak mevcut bilgiler, uygun androjen seviyelerinin, östrojen gibi normal lakrimal bez fonksiyonu için gerekli olduğu veya normal lakrimal fonksiyona katkıda bulunduğu yönündedir (31).

SONUÇ

HRT kullanan gruplarının hepsinde, kontrol grubuna göre Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) anlamlı olarak yüksek bulunurken, HRT alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hormon replasman tedavisinin gözyaşı fonksiyonlarına etkisi konusunda sonuçları birbiriyle tutarsızlık ve zıtlık teşkil eden çalışmalar olsa da, uygun androjen seviyelerinin normal lakrimal bez fonksiyonun devamı için gerekli olduğu, menapozlu kadınlardaki gözyaşı fonksiyonlarının iyileştirilmesinde androjen içeren HRT'nin daha faydalı olacağı düşünülebilir. Ancak biz çalışmamızda androjen içeren preparatın (Tibolone) gözyaşı fonksiyonlarını daha iyi koruduğunu ancak bu korumanın diğer preparatlardan istatistiksel anlamlı fark yaratmadığını, HRT'sinin ilaç içeriğinden bağımsız olarak gözyaşı fonksiyonlarının korunmasına etkili olduğunu gösterdik. Bu konuda hasta sayısının artırılarak daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Thatcher RW, Daraguar S, Barrie RJ. Conjunctival impression cytology. Arch Ophthalmol 1977; 95: 678-681.
2. Nelson JD, Hanever VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: Dry eye states. Arch Ophthalmol 1983; 01: 1869-1872.
3. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1049-1051.
4. Rolando M, Teragga F, Giordano G, Calabrita G. Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmologica 1990; 200: 170-176.
5. Holly J. Tear film physiology. Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 2-6.
6. Whichter JP. Clinical diagnosis of the dry eye. Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 7-24.
7. Bron AJ. Duke-Elder Lecture: Prospects for the dry eye. Trans Ophth Soc UK 1985; 104: 801-826.
8. Taylor HR, Louis WJ. Significance of tear function abnormalities. Ann Ophthalmol 1980; 531-5.
9. Azzarolo AM, Bjerrum K, Maevs JA, et al. Hypophysectomi induced regression of female rat lacrimal glands, partial restoration/maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 216-226
10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A Comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: Lactoplate, Schirmer and tear osmolarity. CLAOJ 1990; 16: 109-112.
11. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menouposal transition; a cross-section of a population-based sample. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3537-3545
12. Kramer P, Lupkin V, Potter W, Jacobs M, Labay G, Silverman P. Cyclic changes in conjunctival smears from menstruating females. Ophthalmology 1990; 97: 303-307.
13. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, et al. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. J Rheumatol 1987; 14: 766-771
14. Gans LA, Lee FS, Lemp MA, Pepose JS. Estrogen and progesterone receptors on human conjunctiva. Am J Ophthalmology 1990; 109: 474-477.
15. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, Gruber D, Frigo P. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol BrJ Obstet Gynaecol 1998 Jan; 105: 100-102.
16. Lemp MA. General measures in management of the dry eye. Int Ophthalmol 1987; 36-43.
17. Affinito P, Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Sammartino A, Tommaselli GA. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. Menopause 2003; 10: 482-487
18. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. Cornea 1998; 17: 353-358.
19. Amy JJ. Hormones and menopause: pro. Acta Clin Belg. 2005; 60: 261-268.
20. Akramian J, Wedrich A, Neep J: Estrogen therapy in keratoconjunctivitis sicca. Adv. Exp. Med. Biol 1998; 438: 1005-1009
21. Jensen AA, Higginbotham EJ, Guzinski GM, Davis IL, Elish NJ. A survey of ocular complaints in postmenopausal women. J Assoc Acad Minor Phys 2000; 11: 44-49.
22. Warren DW. Hormonal influences on lacrimal gland. Int Ophthalmol Clin 1994; 34: 19-25
23. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea 1998; 17: 584-589
24. Toda I, Wicham LA, Sullivan DA, Gender and androgen treatment influence the expression of proto-oncogenes and apoptotic factors in lacrimal and salivary tissues. Clin Immunol Immunopathol 1998; 86: 59-71
25. Azzaralo AM, Wood RL, Mircheff AK, et al. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis and lymphocytic infiltration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 592-602
26. Azzaralo AM, Wood RL, Mircheff AK, et al. Time course of apoptosis in lacrimal gland after rabbit ovariectomy. Adv Exp Med Biol 1998; 438: 523-526
27. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE. Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye., Ann NY Acad Sci. 2002 Jun; 966: 211-222
28. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 16-23
29. Taner P, Akarsu C, Atasoy P, Bayram M, Ergin A. The effects of hormone replacement therapy on ocular surface and tear function tests in postmenopausal women. Ophthalmologica 2004; 218: 257-259.
30. Oprea L, Tiberghien A, Creuzot-Garcher C, Baudouin C. Hormonal regulatory influence in tearfilm. J Fr Ophthalmol 2004; 27: 933-941.
31. Uncu G, Avcı R, Uncu Y, Kaymaz C, Develioglu O. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity. Gynecological Endocrinology 2006; 22: 501-505.

Kabul Tarihi: 24.09.2007