

Hormon Replasman Tedavisinin Gözyaşı Fonksiyonları ve Kornea Hassasiyeti Üzerine Etkisi*

Özlem Yenice (*), Ebru Tokar (**), Haluk Kazokoğlu (***)

ÖZET

Amaç: Kuru göz, menopoz sonrası kadınlarda sıklıkla görülen ve aynı yaş grubu erkeklerle oranla kadınların daha sık olarak etkilendiği bir hastalıktır. Bunun muhtemel bir sebebi, menopozda azalan doğal östrojen miktarıdır. Hormon replasman tedavisinin (HRT) sistemik etkileri (vazomotor semptomlar, kalp hastalıkları vb.) hakkında pek çok veri olmasına rağmen, HRT'nin ve menopozun kuru göz ile bağlantısı hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, hormon replasman tedavisinin kuru göz semptomları, gözyaşı fonksiyon testleri ve kornea hassasiyeti üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya yaşları ve amenore süreleri uyumlu, HRT alan 30 ve almayan 32 menopoz sonrası kadın dahil edildi. İki grubun gözyaşı fonksiyon testleri (Schirmer I testi, anestetikli Schirmer testi, Rose Bengal boyanma skoru ve gözyaşı kırılma zamanı), kuru göz semptom skorları ve kornea hassasiyetleri saptanarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: HRT alan ve almayan olguların kuru göz semptom skorları, (1.3 ± 1.4 ; 1.7 ± 1.8) Schirmer I testleri, (17.5 ± 7.8 ; 18.4 ± 8.6 mm/5 dak) anestetikli Schirmer testi ölçümleri, (9.7 ± 5.5 ; 10.4 ± 6.1 mm/5 dak) gözyaşı kırılma zamanları, (11.6 ± 4.1 ; 10.3 ± 6 sn) Rose Bengal boyanma skorları, (0.3 ± 0.7 ; 0.6 ± 0.8) esteziyometre ölçümleri, (5.3 ± 0.5 ; 5.5 ± 0.5 mm/g) olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma: Bu çalışmada HRT'nin kuru göz semptomları, gözyaşı fonksiyon testleri ve kornea hassasiyeti üzerine menopoz sonrası dönemde olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Hormon replasman tedavisi, Menopoz, Kuru göz ve Kornea Hassasiyeti

SUMMARY

Effects of Hormone Replacement Therapy on Tear Function and Corneal Sensitivity

Aim: Dry eye is a common disease in postmenopausal women, affecting them significantly more often than men of the same age group and one possible reason for its occurrence is the reduction in naturally occurring estrogen during menopause. Although we know much about the systemic effects (vasomotor symptoms, cardiovascular effects etc.) of hormone replacement therapy (HRT), very few studies are present about the relations between HRT and dry eye. The aim of this study is; to evaluate the influence of hormone replacement therapy on dry eye symptoms, lacrimal tests and corneal sensitivity.

(*) Uzman Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D.

(**) Yrd. Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D.

(***) Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D.

♦ Çalışma kısmen XXXV. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Methods: Sixty-two (matched for age and duration of amenorrhea) postmenopausal women; 30 receiving and 32 not receiving HRT were enrolled in this study. Subjects underwent a series of diagnostic tests that included Schirmer I test, Schirmer test with anesthesia, tear break-up time and rose bengal staining of the ocular surface and corneal sensitivity measurement.

Results: No statistically significant differences were found between patients receiving or not receiving HRT regarding the dry eye symptom scores, (1.3 ± 1.4 ; 1.7 ± 1.8), Schirmer I tests, (17.5 ± 7.8 ; 18.4 ± 8.6 mm/ 5 min), Schirmer test with anesthesia, (9.7 ± 5.5 ; 10.4 ± 6.1 mm/5 min), tear break up time, (11.6 ± 4.1 ; 10.3 ± 6 sec), rose bengal scores, (0.3 ± 0.7 ; 0.6 ± 0.8) and esthesiometer measurements, (5.3 ± 0.5 ; 5.5 ± 0.5 mm/g).

Discussion: In this study we could not demonstrate any positive effect of hormone replacement therapy on dry eye symptoms, lacrimal function tests and corneal sensitivity.

Key Words: Hormone replacement therapy, Menopause, Dry eye and Corneal sensitivity

GİRİŞ

Yaşla bağlı maküla dejeneransı, idiyopatik makülar delik, nükleer katarakt, arka vitre dekolmanı, primer açık açılı glokom (PAAG), kuru göz (KKS) ve göz içi basıncı (GİB) yüksekliğinin, kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte erkeklere oranla daha sık görülmesi, azalan östrojenin göz üstüne olan etkisini düşündürmüştür (1-9). Hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmakta olan kadınlarda yapılan çalışmalarda, nükleer katarakt, glokom ve yaşla bağlı maküla dejeneransı insidansının azaldığı gösterilmiştir (4,10-14).

Seks hormonlarının lakrimal bez ve oküler yüzey üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Androjenlerin insan lakrimal bez, meibomian bezi, kornea ve konjunktivada reseptörleri olduğu gösterilmiş ve lakrimal bez üzerinde antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (15,16). Menopozun ve HRT'nin sistemik etkileri hakkında pek çok veri (17-20,21) olmasına rağmen, gözyaşı kalitesi ve miktarı, kuru göz semptomlarıyla bağlantısı hakkında elimizde sınırlı bilgiler vardır.

Bu çalışmada, menopozda HRT kullanımının kuru göz semptomları, gözyaşı kalitesi ve kornea hassasiyeti üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

MÜTF Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya Ocak 1999 ve Kasım 2002 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve çalışma için hazırlanan hasta bilgilendirme formunu okuyup, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların menopoz tanıları HRT başlanmadan FSH >20 IU/l değeri ile tespit edildi. Menopoz polikliniğinde görülen ve göz hastalıkları polikliniğine gönderilecek çalışma dahilindeki kişiler; HRT alan

HRT (+) ve almayanlar HRT(-) olmak üzere iki gruba ayrıldı. HRT alan hastaların tümü adet görmek istemeyen hastalara uygulanan devamlı HRT (0.625mg östrojen ve 2.5 mg medhydroxyprogesteron asetat) protokolünü kullanmaktaydı. Göz polikliniğinde, çalışmaya katılanların öncelikle rutin göz muayeneleri (görme keskinliği, ön segment muayenesi ve arka segment muayenesi) yapıldı. Bundan sonra çalışmaya katılanlara; gözlerde kuruluk hissi /yanma, yabancı cisim hissi, kızarıklık ve görmede bulanıklık sorularak ve semptomların şiddetine göre numara vermeleri (0: Yok, 1: Minimal, 2:Orta, 3:Şiddetli) istenerek kuru göz semptom skorları belirlendi. Kuru göz testleri, (Schirmer I, Anestetikli Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı, rose Bengal boyanma skorları) uygulandı ve Cochet-Bonnet esteziyometresi (Luneau Ophthalmologie, Chartres Cedex, France) kullanılarak kornea hassasiyetleri belirlendi.

Schirmer I testi için standart Schirmer kağıdı kullanılarak, çentikten itibaren 5mm katlandı ve baş kısmı alt kapağın 1/3 dış kısmında alt forniks yerleştirildi. 5dk sonra katlanmış kısımdan itibaren mm olarak ıslanan şerit miktarı ölçüldü. Anestetikli Schirmer için topikal anestetik damlatıldıktan sonra 3 dakika beklendi ve Schirmer kağının ters ucuyla forniksler teste başlamadan önce kurulandı. Schirmer I testi için uygulanan işlemler tekrar edildi. Göz yaşı kırılma zamanını belirlemek için; konjonktival keseye 1 damla %1'lik sodyum floressein damlatıldı. Floresseinin göz yüzeyine tam olarak yayılmasını sağlamak amacıyla, hastanın göz kapaklarını birkaç kez açıp kapaması istendi. Açık ışık huzmesi ve kobalt mavi filtre altında gözyaşı filmi izlendi. Kuru alanların oluşumuna işaret eden karanlık noktaların ortaya çıkması ile son göz kırpışı arasında geçen süre (sn) ölçüldü. İşlem 3-4 kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Rose Bengal testi için, %1'lik Rose Bengal şeriti alt forniks sürüldü. Hastalardan gözlerini birkaç kez kırpması istenerek boyanın göz yüzeyine yayılması sağ-

landı. Biyomikroskopide geniş aydınlatmada kornea, nazal ve temporal konjonktivanın boyanma yoğunluğu tespit edildi. Boyanma yoğunluğu van Bijsterveld kriterlerine göre her bir bölge için 1 ile 3 arasında skorlanarak, toplam skor kaydedildi.

Cochet ve Bonnet esteziyometresi, çapı 0.12 mm ve uzunluğu 0 ile 60 mm arasında değişen naylon bir filamandan oluşmaktadır. İşlem esnasında, hastadan uzak bir noktaya bakması istendi ve filamanın ucu kornea merkezine dik olarak değdirildi. Hastanın ilk gözünü kırptığı noktaya kadar filamanın boyu 0.5 mm azaltılarak uyarının şiddeti artırıldı ve ilk cevabın görüldüğü andaki filamanın boyu kornea hassasiyeti olarak not edildi.

Göz muayenesinde görme keskinliği 20/20'nin altında olan, bilinen göz (glokom, Sjögren vb) veya sistemik hastalık öyküsü (diyabet, hipertansiyon, kolajen doku hastalığı) bulunanlar çalışmadan çıkarıldı. Bu kriterler dahilinde HRT alan 30 ve almayan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaş, amenore süreleri, kuru göz semptom skorları, kuru göz fonksiyon testleri ve kornea hassasiyetleri iki grup arasında eşleştirilmemiş t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş ve amenore süreleri açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır ve HRT alan olguların ortalama tedavi süreleri 3.6 ± 2.6 yıldır.

HRT alan olguların ortalama kuru göz semptom skoru 1.3 ± 1.4 , ortalama Schirmer I testi ölçümleri 17.5 ± 7.8 mm, ortalama anestetikli Schirmer ölçümleri 9.7 ± 5.5 mm, ortalama gözyaşı kırılma zamanları 11.6 ± 4.1 sn, ortalama rose bengal boyanma skorları 0.3 ± 0.7 ve ortalama esteziyometre ölçümleri 5.3 ± 0.5 mm/g olarak bulundu. HRT almayan olguların ortalama semptom skoru 1.7 ± 1.8 , ortalama Schirmer I testi ölçümleri

18.4 ± 8.6 mm, ortalama bazal Schirmer ölçümleri 10.4 ± 6.1 mm, ortalama gözyaşı kırılma zamanları (GKZ) 10.3 ± 6 sn, ortalama rose bengal boyanma skorları 0.6 ± 0.8 ve ortalama esteziyometre ölçümleri 5.5 ± 0.5 mm/g olarak bulundu. HRT alan ve HRT almayan grupların gözyaşı fonksiyon testleri, kuru göz semptom skorları ve kornea hassasiyetleri birbirleriyle karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hormon replasman tedavisi alan ve almayan grubun kuru göz fonksiyon testleri, semptom skorları ve esteziyometre değerleri

	HRT (+)	HRT (-)	P
Semptom skoru	1.3 ± 1.4	1.7 ± 1.8	0.4
Schirmer I (mm)	17.5 ± 7.8	18.4 ± 8.6	0.7
Anest.Schirmer (mm)	9.7 ± 5.5	10.4 ± 6.1	0.8
GKZ (sn)	11.6 ± 4.1	10.3 ± 6	0.9
Rose Bengal boyanma skoru	0.3 ± 0.7	0.6 ± 0.8	0.2
Esteziyometre (mm/g)	5.3 ± 0.5	5.5 ± 0.5	0.07

TARTIŞMA

Oldukça geniş bir hasta grubu klinikte gözlerde yanma, batma ve kızarıklık gibi kuru göz şikayetleri ile karşımıza çıkmakta ve bunlardan bir kısmında herhangi bir enfeksiyon veya alerjiyi destekleyecek bulgu tespit edilememektedir. Kuru göz patogeneğinde, lipid, aköz, münin katlarından oluşan gözyaşı film tabakasının çeşitli patolojiler sonucunda dinamik dengesinin bozulması yatmaktadır. Yetersiz salınım sonucu gözyaşı film tabakasının yapısının bozulmasıyla korneada oluşan kuru noktalara bağlı irritasyon, alerjanların uzaklaştırılmasındaki yetersizliğe bağlı alerjik reaksiyonlar ve düzensiz film tabakasına bağlı zaman zaman bulanık görme ortaya çıkabilmektedir (22). Yine bu olgularda, gözyaşı film tabakasının bozulmasıyla gözyaşının kristalizasyonunun azaldığı ve kısa sürede parçalanarak yaygın kornea ve konjonktiva epitel defektlerinin olduğu saptanmıştır. 22 Kuru göz, menopoz sonrası dönemde oldukça sık görülen ve aynı yaş grubu insanlar arasında kadınlarda da-

Tablo 1. Hormon replasman tedavisi alan ve almayan grubun genel özellikleri

	HRT (+) N (30)	HRT (-) N (32)	P
Yaş (ort)	52.7 ± 4.5	52.1 ± 4.1	0.9
Amenore süresi (yıl)	5.4 ± 3	5.9 ± 5.3	0.6

ha sık olarak rastlanan bir hastalıktır (23). HRT ve kuru göz ile ilgili yapılan çalışmalarda HRT alan kadınlarda kuru göz semptomlarının almayanlara oranla daha düşük olması östrojenin gözyaşı sistemi üzerine etkisini düşündürmektedir. Jensen ve arkadaşları (24) tarafından 79 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada en az 5 yıl süre HRT almayanların, tedavi alanlara oranla kuru göz semptom skorlarının yüksek olduğu bulunmuş; benzer şekilde 700 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada HRT alan olguların kuru göz semptom skorlarının HRT almayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (25). Çiftçi ve ark.,(26) postmenopozal dönemde HRT alan kadınlarda GKZ ve mukus fern testi değerlerinin HRT almayan kadınlara göre daha iyi olduğunu, ancak Schirmer I testi ve sitolojik bası yöntemi sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmediğini bildirmişlerdir. Budak ve ark.(27,28) ise HRT alan postmenopozal kadınların Schirmer testi değerlerinin tedavi almayanlardan daha yüksek olduğunu, postmenopozal süre arttıkça Schirmer testi ve GKZ değerlerinin düştüğünü ve sitolojik bası yöntemiyle konjonktiva patolojisinin arttığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise HRT'nin kuru göz semptom skorları, gözyaşı fonksiyon testleri ve kornea hassasiyeti üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

Kramer ve ark.(29) yaptıkları sitohormonal çalışmada, menstruasyon siklusunda değişen östrojen seviyelerinin, üreme organlarının epitelinde olduğu gibi konjonktiva epitelinin maturasyonunda da değişikliklere neden olduğunu saptamışlardır. Bu değişimi postmenopozal ve amoneresi olan kadınlarda gözleyememişler ve ilk defa konjonktiva epitelinin östrojene hassas olduğunu rapor etmişlerdir. Bundan sonra, hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda lakrimal bez, meibomian bezi ve konjonktivada östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiş (30,31) ve topikal östrojen tedavisinin lakrimal bezdeki atrofiyi engelleyerek apoptozisi yavaşlattığı bildirilmiştir (32). Buna karşılık, Mathers ve arkadaşları (33) ise menopoz sonrası dönemde serum östradiol seviyesi ile Schirmer I arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Bu konuda yapılan pek çok çalışmanın amacı, bu kadar sık rastlanan KKS'nin tedavisinde sadece yapay gözyaşı damlalarının kullanılması ve bu yaklaşımla sadece şikayetlerin ortadan kaldırılarak, nedene yönelik bir tedavi yapılamamasıdır. Yapılan çalışmalar sonucu seks hormonlarının kuru göz üzerinde etkileri ortaya çıktıkça tedavide de topikal seks hormonu preparatlarının kullanılması için araştırmalara başlanmıştır. Bu fikir doğrultusunda yapılan çalışmalarda menopoz döneminde kuru gözlü olgularda tedavi amaçlı kullanılan topikal östradiolün etkinliği gösterilmiştir (34,35). Östradiolün bu etkisinin, kan damarlarında olduğu gibi lakrimal bez-

de de nitroz oksit sentetazı uyararak oluşturduğu vazodilatasyona bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (35). Ancak bu çalışmada HRT alan ve almayan olgular arasında kuru göz testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bilakis, bu çalışmada HRT alan grupta ortalama Schirmer testi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, HRT almayan gruba oranla daha düşük olarak ölçülmüştür. Bunun muhtemel bir sebebi, Schirmer testinin özellikle kuru gözü olmayan olgularda, aynı ortam ve şartlarda dahi yinelenen ölçümlerde çok değişken sonuçlar vermesi olabilir (36,37). Bunun muhtemel bir başka sebebi ise oral yolla alınan östrojenin karaciğerdeki metabolizasyonunun kişisel farklılıklar göstermesi sonucu bu olgularda çok değişik serum östradiol seviyelerinin ölçülmesi (38) ve sistemik HRT'nin kan aköz bariyerini geçememesi olabilir (34). Bunun için de aslında menopoz sonrası hormon tedavisi için, direkt kan akımına geçişi sağlayacak transdermal preparatlar önerilmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, HRT'nin kuru göz semptomları ve kornea hassasiyeti üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Menopoz sonrası dönemde serum seks hormon düzeylerinin gözyaşı fonksiyon testleri üzerine etkilerinin araştırılmasının, kuru göz patogenezinin anlaşılmasında ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Klein BE, Klein R, Jensen SC: Are sex hormones associated with age related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 289-297.
2. The Eye Disease case-control Study Group. Risk factors for idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 754-761.
3. Evans JR, Schwartz SD, McHugh DA: Systemic risk factors for idiopathic macular holes: A case control study. *Eye* 1998; 12: 256-259.
4. Klein BE, Klein R, Lee KE: Incidence of age-related cataract: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 119-225.
5. Schein OD, Munoz B, Tielsch SM: Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-728.
6. Georgopoulos G, Andreanos D, Liokis N: Risk factors in ocular hypertension. *Euro J Ophthalmol* 1997; 7: 357-363.
7. Mitchell P, Smith W, Attebo K: Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996; 103: 1661-1669.
8. Qureshi IA: Intraocular pressure: a comparative analysis in two sexes. *Clin Physiol* 1997; 17: 247-255.

9. Sebag J: Surgical anatomy of vitreous and the vitreoretinal interface. In: Duane's Ophthalmol CD-ROM, 5 ed. 1995; Vol 6: Chapter 51.
10. Sator MO, Joura EA, Frigo P: Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas* 1997; 28: 55-58.
11. Smith W, Mitchell P, Wang JJ: Gender, estrogen, hormone replacement and age related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25: 3-5.
12. Cumming RG, Mitchell P: Hormone replacement therapy, reproductive factors, and cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 242-249.
13. Klein BE, Klein R, Rifler LL: Is there evidence of an estrogen effect on age related lens opacities? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 85-91.
14. Benitez del Castillo SM, del Rio T, Garcia-Sanchez J: Effects of estrogen use on lens transmittance in postmenopausal women. *Ophthalmology* 1997; 104: 970-973.
15. Rocha EM, Wickham LA, da Silveria LA: Identification of androgen receptor protein and 5 alpha reductase in human ocular tissues. *Br. J. Ophthalmol* 2000; 84: 76-84.
16. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM: Androgens and dry eye in Sjögren's Syndrome. *J of Rheum* 1997; 24: 17-32.
17. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA: *Novak's Gynecology*, 3rd Ed, Saunders Comp, 1998; 981-1011.
18. Speroff L, Glass R, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5. ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1999; 583-649.
19. Jaffe RB: The menopause and perimenopausal period.. In: *Reproductive Endocrinology* Yen SSC, Jaffe RB, Wonsiewicz MJ eds, 3rd Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991; 389-408.
20. Goldfien A, Monroe SE: Anatomy of ovaries. In: *Basic Clinical Endocrinology*, Greensky FS, Strewler GJ eds., 5th Ed. Appleton and Lange, Stanford, 1997; 473-7.
21. Haefliger JO, Dettmann ES: Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. An overview. In: *Nitric oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma*, Haefliger JO, Flammer J eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998; 22-33.
22. Topbaş S, Yıldırım N, Paşaoğlu Ö: Kuru Göz Olgularının Gözyaşı Fonksiyon Testleri Ve İmpresyon Sitolojisi Yöntemi ile Değerlendirilmesi. *TOD XXII. Ulusal Kongre Bülent* 1988, Cilt 2, 606-610.
23. Metka M, Enzelsberger H, Knogler W: Ophthalmic complaints as a climacteric symptom, *Maturitas* 1991; 14:3-8.
24. Jensen AA, Higginbotham EJ, Guzinski GM: A Survey of ocular complaints in postmenopausal women. *Assoc Acad Minor Phys* 2000; 11: 44-49.
25. Wenderlein M, Mattes S: The "dry eye" phenomenon and ovarian function. Study of 700 women pre and postmenopausal., *Zentralbl Gynakol* 1996; 118: 643-649.
26. Çiftçi F, Yılmazkurt E, Ertekin A, Yıldırım Ş, Öge Y: Menapoz sonrası östrojen tedavisinin gözyaşı fonksiyon testlerine etkisi. *MN Oftalmoloji* 1997; 4: 193-198.
27. Budak K, Özakşit G, Kaur A, Zilelioğlu G, Mızrak B, Işık AZ, Ekinci C: Postmenopozal dönemde östrojen replasman tedavisinin konjonktiva ve gözyaşı fonksiyonlarına etkisi T.O.D XXVIII. Ulusal Oft Kong Bülteni 1994; 815-817.
28. Budak K, Kaur A, Gündüz K, Zilelioğlu G, Mızrak B, Ekinci C: postmenopozal kadınlarda konjonktival sitolojik bası yöntemi. *MN Oftalmoloji* 1995; 1: 78-81.
29. Kramer P, Lubkin V, Potter W: Cyclic changes in conjunctiva smears from menstruating females. *Ophthalmology* 1990; 97: 303-307.
30. Esmali B, Harvey JT, Hewlett B: Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology* 2000; 107: 180-184.
31. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Sullivan DA: Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 44-53.
32. Azzorola AM, Grover R, Huang ZM: Estrogen prevents apoptosis of interstitial cells and lymphocytic infiltration in ovariectomized rabbit lacrimal glands. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 15: 554-555.
33. Mathers WD, Stovall D, Lane JA: Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17: 353-358.
34. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T: Treatment of menopausal keratokonjunctivitis sicca with topical estradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 100-102.
35. Akramian J, Wedrich A, Nepp J: Estrogen therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Adv. Exp. Med. Biol* 1998; 438: 1005-1009.
36. Nas K, Yağmur M, Ersöz TR, Demircan N: Kuru göz olgularında gözyaşı fonksiyonunun klinik ve laboratuvar testlerle değerlendirilmesi. *TOD XXVII. Ulus Kong Bülent* 1993; 1819.
37. Sunay E, Şendilek B, Erbil H: Kuru gözde klinik testlerin tanısallık duyarlılığı. *T Klin Oftalmoloji* 1995; 4: 326-329.
38. Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J: Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 563-568.