

Hormon Replasman Tedavisi ile Göz İçi Basıncı Arasındaki İlişki*

Özlem Yıldırım (*), Özay Öz (*), Ayça Yılmaz (*), Ufuk Adıgüzel (*), Özlem Pata (**),
Handan Çamdeviren (***)

ÖZET

Amaç: Menopoz hastalarında östrojenin ve hormon replasmanı için kullanılan iki ayrı ilaç grubunun göz içi basıncı üzerine olan etkilerini araştırmak.

Gereç-yöntem: Sistemik ve oküler patolojisi olmayan, yaşları 42-60 arasında değişen 50 menopoz olgusu çalışma kapsamına alındı. Olgular rastgele olarak iki eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba hormon replasmanı için östrojen içerikli bir ilaç, ikinci gruba da östrojenik ve progestajenik aktiviteli bir başka ilaç başlandı. Göz içi basıncı ve östrojen düzeyi tedavi başlamadan önce ve tedavinin başlangıcından sonra üçüncü ayda ölçüldü. Tüm ölçümler aynı göz hekimi tarafından yapıldı ve her göz için üç ayrı ölçüm yapıp ortalaması alındı.

Sonuçlar: Birinci grubun yaş ortalaması 50.16 ± 3.35 yıl, ortalama menopoz süresi 3.60 ± 4.25 yıl olarak hesaplandı. İkinci grupta aynı değerler sırasıyla; 51.00 ± 4.04 yıl, 3.90 ± 2.85 yıldır. İki grup arasında yaş ve menopoz süresi açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.428$, $p=0.771$). Birinci grubun tedavi öncesi göz içi basıncı ortalaması 14.12 ± 2.49 mmHg, östrojen düzeyi 18.28 ± 16.98 pg/ml tedavi sonrası göz içi basıncı ortalaması 14.06 ± 2.27 mmHg, östrojen düzeyi 24.64 ± 20.46 pg/ml olarak hesaplandı. Aynı değerler ikinci grupta sırasıyla 15.20 ± 2.92 mmHg ve 16.72 ± 12.80 pg/ml, 14.24 ± 2.18 mmHg ve 14.16 ± 4.99 pg/ml olarak bulundu. Göz içi basıncı bakımından iki grup arasındaki fark hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı bulunmadı ($p=0.318$). Tedavi öncesi ve sonrasındaki göz içi basıncı farkı hem grup 1 hem de grup 2'de anlamlı değildi ($p=0.118$). Her iki grupta da hem tedavi öncesinde ($p=0.854$, $p=0.359$) hem de sonrasında ($p=0.865$, $p=0.789$) göz içi basıncı ile östradiol düzeyi arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Tartışma: Hormon replasman tedavisinde kullanılan iki ayrı ilaç grubunun göz içi basıncını etkilemediğine ve bu anlamda ilaç grupları arasında anlamlı fark olmadığına karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, hormon replasman tedavisi, göz içi basıncı, östrojen.

SUMMARY

Relation Between Hormone Replacement Therapy and Intraocular Pressure

Purpose: To investigate the effects of estrogen and two drug groups used for hormone replacement in intraocular pressure in menopause patients.

(*) Yrd. Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Yrd. Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

(***) Yrd. Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

♦ TOD 37. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Özlem Yıldırım, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Zeytinlibahçe Caddesi 33079, Mersin e-mail: dryildirimoz@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.11.2003

Kabul Tarihi: 16.02.2004

Material-Method: Fifty menopause cases, whose ages ranged from 42 and 60, without systemic and ocular pathology were included in the study. Cases were divided randomly into two groups. The first group was administered medicine including estrogen for hormone replacement and the second group was administered different medicine with estrogenic and progestagenic activity. Intraocular pressures and estrogen levels were measured before the therapy started and in the third month after the therapy started. All measurements were performed by the same ophthalmologist and each eye was measured three times and their mean values were used in the study.

Results: Mean age of the first group was 50.16 ± 3.35 years and mean menopause period was 3.60 ± 4.25 years. The same values for the second group were 51.00 ± 4.04 year, 3.90 ± 2.85 years respectively. There was not a statistically significant difference between two groups taking age and menopause period into consideration ($p=0.428$, $p=0.771$). Mean intraocular pressure was 14.12 ± 2.49 mmHg and estrogen level was $18.28(16.98)$ pg/ml before the therapy and mean intraocular pressure was 14.06 ± 2.27 mmHg and estrogen level was 24.64 ± 20.46 pg/ml after the therapy. The same values were 15.20 ± 2.92 mmHg and 16.72 ± 12.80 pg/ml, 14.24 ± 2.18 mmHg and 14.16 ± 4.99 pg/ml for the second group. The difference between the groups was not statistically significant both before the therapy and after the therapy ($p=0.318$). Intraocular pressure difference before and after the therapy was not significant in both groups ($p=0.118$). There was not a significant relation between intraocular pressures and estradiol levels in two groups both before ($p=0.854$, $p=0.359$) and after ($p=0.865$, $p=0.789$) the therapy.

Discussion: It was concluded that the two drug groups used in hormone replacement therapy did not affect intraocular pressure and therefore there was not a statistically significant difference between the two drug groups.

Key Words: Menopause, hormone replacement therapy, intraocular pressure, estrogen.

GİRİŞ

Primer açık açılı glokom (PAAG) insidansı 50 yaşın altında erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ancak cinsiyetler arasındaki bu belirgin fark, 50 yaşın üzerinde kadınların hastalığa daha çok yakalanmasıyla değişmektedir. Bu değişim postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron düzeylerindeki düşüş ile göz içi basıncında (GİB) yükselme olabileceğini akla getirmektedir (1). Ayrıca postmenopozal dönemdeki kadınların ortalama GİB değerlerinin halen adet görmekte olan kadınlardan daha yüksek bulunuşu bu teoriyi desteklemektedir (2,3).

Gonodal fonksiyonlar ile GİB arasındaki ilişkinin araştırılması 1920'li yıllara dayanmaktadır (4). Daha sonra gebelik (5-9), menstrüel siklus (10-11), menopoz (2,3) gibi gonodal fonksiyonlarda değişimin olduğu fizyolojik dönemlerin ve bazı hormon tedavilerinin (1,12,13) GİB üzerine etkileri araştırılmıştır.

Postmenopozal dönemde belirti ve komplikasyonları azaltmak için kullanılan hormon replasman tedavisinin (HRT) sistemik etkilerinin yanı sıra oküler etkileri de çeşitli araştırmalara konu olmuştur. HRT'nin GİB üzerine olan etkilerine dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada HRT'de kullanılan iki ayrı ilaç grubunun ve östrojenin, GİB üzerine olan etkilerinin araştırılması

amaçlanmış ayrıca iki ilaç grubu bu etkiler açısından karşılaştırılmıştır.

MATERYAL-METOD

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Ocak 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında subjektif menopoz şikayetleriyle başvuran, sistemik hastalığı olmayan, yaşları 42-60 arasında değişen 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların menopoz tanısı en az bir yıldır periyodik kanamalarının olmayışı ve FSH düzeyinin 30 U/l değerinin üstünde oluşuyla konuldu. Ayrıca östradiol düzeyleri ölçüldü. Tüm olgulara çalışma anlatılıp onayları alındı. Olgular rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba (grup 1) östrojen içerikli bir preparat (Östradiol hemihidrat, 2 mg), diğer gruba (grup 2) östrojenik ve progestajenik içerikli bir başka preparat (Tibolon 2,5 mg) başlandı.

Göz hastalıkları polikliniğinde olgulardan ayrıntılı oküler anamnez alındı. Olgulardan altısı glokom öyküsü, ikisi geçirilmiş oküler cerrahi ve ikisi yüksek miyopi nedeniyle çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Böylece 25'i östrojen içerikli, 25'i östrojenik ve progestajenik içerikli preparat kullanan toplam 50 olguyla çalışmaya devam edildi. Elli olguya rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Oftalmolojik muayene, GİB üzerine diurnal var-

yasyonların etkisini en aza indirmek için sabah aynı saatlerde, akut hipergliseminin etkisini engellemek için de aç karnına yapıldı. Fiziksel aktivitenin etkisinden kaçınmak için ölçüm öncesi tüm olgular 15 dk oturur pozisyonda dinlendirildi. GİB aplanasyon tonometresi (Haag-streit, Bern) ile önce sağ, sonra sol gözde ölçüldü. Her göz için ardışık üç ölçüm aynı göz hekimi tarafından yapıldı ve ortalaması alındı. Östradiol ve GİB ölçümleri HRT tedavisi başlamadan önce yapıldı, tedavinin başlangıcından üç ay sonra da tekrarlandı.

Elde edilen sonuçlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Yaş ve menopoz süresi, bakımından iki ilaç grubu arasındaki farklılıklar independent t-test yardımıyla karşılaştırıldı. Ayrıca her iki ilaç grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında ölçülen göz içi basınçları ve östradiol düzeyleri arasındaki farklar, iki ilaç grubu arasındaki farklar ve ilaç grubu ile iki ayrı ölçüm arasındaki interaksiyonun belirlenmesinde iki faktörlü (*faktörlerden birisi denekler içi diğeri denekler arası*) tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı. Her iki grupta ayrı ayrı östradiol düzeyi ile göz içi basıncı arasındaki ilişki ise Spearman rank korelasyon testi ile belirlendi. İstatistik testler sonucunda $p < 0.05$ ise sonuç anlamlı bulundu. Hesaplamalarda SPSS (ver. 9.05) istatistik paket programı kullanıldı.

SONUÇLAR

İki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Birinci grupta ortalama yaş 50.16 ± 3.35 yıl, amenore süresi 3.6 ± 4.25 yıldır. İkinci grupta bu değerler sırasıyla 51 ± 4.04 yıl, 3.9 ± 2.85 yıldır. İki grup arasında yaş, amenore süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.428$, $p=0.771$).

Tablo 1. Yaş ve menapoz süresinin ilaç gruplarına göre tanımlayıcı istatistikleri (ortalama \pm SS)

Gruplar	Yaş (Yıl)	Amenore süresi (Yıl)
1. Grup N=25	50.16 ± 3.35	3.6 ± 4.25
2. Grup N=25	51 ± 4.04	3.9 ± 2.85
p	0.428	0.771

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrasına ait GİB değerlerinin ve östradiol düzeylerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Birinci grubun tedavi öncesi GİB ortalaması 14.12 ± 2.49 mmHg ve ikinci grubun ise 15.2 ± 2.92 mmHg bulunmuştur. Ayrıca 1.

Tablo 2. Göz içi basıncı ve östradiol düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler

Gruplar	Tedavi Dönemi	GİB (mm/Hg)	Östradiol (pg/ml)
		Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS
1. Grup N=25	Tedavi öncesi	14.12 ± 2.49	18.28 ± 16.98
	Tedavi sonrası	14.06 ± 2.27	24.64 ± 20.46
2. Grup N=25	Tedavi öncesi	15.2 ± 2.92	16.72 ± 12.80
	Tedavi sonrası	14.2 ± 2.18	14.16 ± 4.99

grubun tedavinin 3. ayındaki GİB ortalaması 14.06 ± 2.27 mmHg, ikinci grubun ise 14.2 ± 2.18 mmHg olarak hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda tedavi öncesi ve sonrası ölçülen GİB değerleri arasındaki farkların ilaç gruplarına göre değişmediği veya ilaç grupları arasında GİB değerleri bakımından gözlenen farkın ölçümün önce veya sonra olmasına göre değişmediği belirlenmiştir ($p=0.166$). Bu sonuca göre ilaç grubu ayrılmadan, önce ve sonra yapılan GİB ölçüm ortalamaları karşılaştırılmış ve aralarında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.118$). Ayrıca ölçüm dönemi dikkate alınmadan iki ilaç grubu karşılaştırıldığında da ilaç grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p=0.318$).

Yapılan hesaplamalar sonucunda önce ve sonra ölçülen serum östradiol değerleri arasındaki farkların ilaç gruplarına göre değişmediği veya ilaç grupları arasındaki farkın ölçümün başlangıçta veya 3 ay sonra yapılmasına bağlı olarak değişmediği belirlenmiştir ($p=0.161$). Bu duruma göre ilaç grubu ayrılmadan, önce ve sonra ölçülen serum östradiol değerlerine ait ortalamalar karşılaştırılmış ve aralarında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.547$). Buna karşın ölçüm dönemi ayırt edilmeden iki ilaç grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu gözlenmiştir ($p=0.04$). Bu sonuç beklenen bir durumdur. Östrojen içerikli preparat kullanan 1. grubun östradiol düzeyinin ikinci ölçümde 2. gruptan oldukça yüksek çıkması bu sonucu doğurmuştur.

Ayrıca birinci grupta tedavi öncesi ölçülen östradiol ölçümleri ile GİB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r=-0.039$, $p=0.854$). Tedavi sonrasında da yine benzer sonuca ulaşılmış ve anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($r=-0.036$, $p=0.865$). Aynı ilişkiler, ikinci grupta da araştırılmış ve tedavi öncesi ve sonrası östradiol ölçümleri ile GİB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r=0.159$, $p=0.359$, $r=-0.056$, $p=0.789$).

TARTIŞMA

GİB'nin dinamik bir fonksiyon olduğu ve aköz hü-mörün üretimiyle, trabeküler ağ yoluyla Schlemm kanalı içine ve daha sonra skleral venlere dışa akımı arasındaki dengenin sonucu olduğu (14) anlaşıldıktan sonra GİB'nı etkileyebilecek faktörler üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bu faktörlerden biri de gonodal fonksiyonlardır. Kadınlarda gebelik, menopo ve menstrüel siklus gibi seks hormonlarında fizyolojik değişimlerin olduğu dönemlerde yapılan araştırmalar GİB üzerine gonodal fonksiyonların etki ve etki mekanizmalarının anlaşılmasına ışık tutmuştur.

Sano ve arkadaşları menstrüel siklus içinde ovulasyon öncesi GİB'nda artma, ovulasyon sonrasında ise azalma bildirmiştir (15). Paterson ve Miller (16) intramuskuler olarak 50 mg progesteron enjekte ettikleri bireylerde GİB'nda küçük ama sabit bir düşüş kaydetmiştir. Avasthi ve Luthra progesteron (17), östrojen ve testosteronun GİB üzerine etkilerini araştırmış ve progesteronun aköz dışa akımını artırma yoluyla GİB'nda düşüşe yol açtığını, bu etkinin hem normal hem de glokomatöz gözlerde görüldüğünü ve etkinin postmenapozal kadınlarda daha belirgin olduğunu göstermiştir. Ayrıca östrojen ve testosteronun GİB üzerine etkisiz olduğunu belirtmiştir.

Meyer ve arkadaşları (18) da glokomlu hastalarda östrojen ve progesteron kombinasyonu içeren oral kontraseptiflerin GİB'nda düşüşe yol açtığını göstermiştir. Gebeler üzerine yapılan pek çok çalışmada gebelik sürecinde özellikle gebeliğin ikinci yarısında GİB'nda belirgin bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş daha çok gebeliğin ikinci yarısında iyice yükselen progesteronun dışa akım kolaylığını artırmasına bağlanmıştır (5-9).

1997'de Qureshi ortalama GİB değerlerini cinsiyet ve yaş gruplarına göre incelediğinde, her yaş grubunda kadınların erkeklere oranla daha yüksek GİB değerlerine sahip olduğunu görmüş ve bunun 40'lı yaşlar sonrası daha belirgin hale geldiğini vurgulamıştır (19). Yine Qureshi menopo sonrası kadınların GİB'nın halen adet gören kadınlardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir (2,3). Aynı zamanda PAAG'un kadınlarda daha sık görülmesi ve yeni olguların görüldüğü evrenin menopo dönemi ile paralellik göstermesi, menopozdaki değişimlerin ve azalan hormonların GİB'na olan etkisini akla getirmektedir (20). Armaly (21), olgularını yaş gruplarına göre incelediğinde 46-55 yaş arasındaki kadınların 46 yaş altındakilerden daha yüksek GİB'na sahip olduğunu görmüş ve bunun menopozla ilgili olabileceğini bildirmiştir.

Günümüzde HRT'nin GİB üzerine etkilerini araştıran yurt dışı kaynaklı çalışmalarda veriler bu ilaç-

ların GİB'nı düşürdüğü yönündedir. Lang'ın (22) HRT'nin genel olarak göze etkisini incelediği çalışmasında, HRT'nin menopo sonrası kadınlarda kuru göz şikayetlerini azalttığı ve GİB'nı düşürdüğü bildirilmiştir. Yine Sator ve arkadaşları (12) menopo dönemindeki 25 kadını tedavi öncesi ve sonrasında prospektif olarak incelemiş, tedavi sonrasında 4. ve 12. haftadaki ölçümlerin tedavi öncesi değerlerden anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar bu bilgiler doğrultusunda antiglokomatöz ilaç kullanan glokomlu bir hastada HRT başlamışlar ve bu tedaviyle GİB'nın 4. haftadan başlayarak düştüğünü gözlemişlerdir (1).

Bu konuda yapılan yurt içi çalışmalarda ise Yenice ve arkadaşları (13) HRT alan ve almayan grupların ortalama GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmazken, testosteronun menopo sonrası dönemde GİB'nı artırıcı etkisini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da Yenice ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. Çalışmamızda HRT tedavisi başlanan 50 olgunun tedavi öncesi ve tedavisi sonrası 3. aydaki GİB'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Ayrıca her iki grupta ve her iki ölçümde östradiol düzeyleri ile ortalama GİB'ları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Farklı etnik gruplar arasındaki bu farklılıkların olası sebepleri bu hormonların karaciğerdeki metabolizmasının kişisel farklılıklar göstermesi, sistemik HRT'nin kan aköz bariyerini geçmemesi ve ülkemizdeki olguların tedaviye uyumlarının azlığı olabilir (23). Ayrıca östrojen reseptör gen polimorfizmi bir diğer neden olarak düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda aköz hü-mörün dışa akımında primer yol olan trabeküler ağ dokusunun aközün drenajında pasif rol oynamadığı, trabekulumu saran hücrelerin düz kas hücreleri ile ortak özellik gösterdiği ve kolinerjik agonistlerin varlığında kasıldığı, nitrik oksit (NO) agonistleri ile de gevşediği anlaşılmıştır (24). NO vasküler endotel ve düz kas hücreleri için önemli bir intrasellüler ve intersellüler regülatördür. Nathanson ve arkadaşları (25) aköz dışa akım yolu ile silier cisim komşuluğundaki bölgelerin, gözde NO yapımı açısından oldukça yoğun yerler olduğunu göstermiştir. NO aktivitesi oküler dışa akım ve GİB'nın düzenlenmesiyle ilişkilidir (26). 17 β östradiol reseptör aracılı sistem yoluyla endotel kaynaklı NO aktivitesini artırır (27). NO ve östrojenin GİB ve dışa akım kolaylığının kontrolünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. 17 β östradiolün etkili olabilmesi için bağlandığı reseptörlere ait gen polimorfizmi HRT'de kullanılan ilaçlara ait farklı etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bu çalışmada HRT'de kullanılan iki ilacın GİB'ni azalttığı gösterilememiş ayrıca iki ilacın birbiriyle kıyaslanmasında ilaçlar arasında fark saptanmamıştır. Bu durumda HRT alan ve almayan tüm kadınların düzenli GİB kontrolleri yaptırılmaları uygun görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sator MO, Akramian J, Joura EA, Nessmann A, Wedrich A, Gruber D, Metka M, Huber JC: Reduction of intraocular pressure in a glaucoma patient undergoing hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1999; 29: 93-5.
2. Qureshi IA: Ocular hypertensive effect of menopause with and without systemic hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; 75: 266-9.
3. Qureshi IA: Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women. *Chin J Physiol*. 1995; 38: 229-34.
4. Imre J: Die regularische Wirkung der endokrinen Drüsen auf den intraocularen. *Druck Arch Augenheilkd*. 1921; 88: 155-7.
5. Qureshi IA, Xi XR, Yaqob T: The ocular hypotensive effect of late pregnancy is higher in multigravidae than in primigravidae. *Graefe's Arch. Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238: 64-67.
6. Qureshi IA, Xi XR, Wu XD: Intraocular pressure trends in pregnancy and in the third trimester hypertensive patients. *Acta Obstet et Gynecol Scand*. 1996; 75: 816-819.
7. Ziai N, Ory SJ, Khan AR, Brubaker RF: β -Human Chorionic Gonadotropin, Progesterone and aqueous dynamics during pregnancy. *Arch. Ophthalmol*. 1994; 112: 801-806.
8. Phillips CI, Gore SM: Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69: 117-9.
9. Yıldırım Ö, Öz Ö, Arın MA, Çamdeviren H: Gebeliğin göz içi basıncı üzerine etkisi. *T Oft Gaz*. 2002; 32: 210-4.
10. Green K, Cullen PM, Phillips CI: Aqueous humour turnover and intraocular pressure during menstruation. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68: 736-740.
11. Gharagozloo NZ, Brubaker RF: The correlation between serum progesterone and aqueous dynamics during the menstrual cycle. *Acta Ophthalmologica*. 1991; 69: 791-795.
12. Sator MO, Joura EA, Frigo P, Kurz C, Metka M, Hommer A, Huber JC: Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas*. 1997; 28: 55-8.
13. Yenice Ö, Toker E: Hormon replasman tedavisinin ve seks hormonlarının göz içi basıncına etkisi. *Mn Oftalmoloji*. 2003; 10: 134-7.
14. Hattat N: Kronik basit glokom. In *Göz Hastalıkları Özkan Ş, Pazarlı H, Oğuz V, Akar S eds. İstanbul. İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi*. 1999; 229-42.
15. Sano Y: Sexual cycle and intraocular pressure in women. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1973; 57: 892-4.
16. Paterson GD, Miller SHJ: Hormonal influence in simple glaucoma. *Br Ophthalmol*. 1963; 47: 129-37.
17. Avasthi P, Luthra MD: Effect of sex hormones on intraocular pressure. *Int Surg*. 1967; 48: 350-55.
18. Meyer EJ, Roberts CR, Leibowitz HM et al: Influence of norethynodrel with mestranol on intraocular pressure in glaucoma :II A controlled double-blind study. *Arch Ophthalmol*. 1966; 75: 771-73.
19. Qureshi IA: Intraocular pressure: a comparative analysis in two sexes. *Clinical Physiology*. 1997; 17: 247-55.
20. Mitchell P, Smith W, Attebo K: Prevalance of open-angle glaucoma in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1996; 103: 661-69.
21. Armaly MF: Age and sex correction of applanation pressure. *Arch Ophthalmol*. 1967; 78: 480-84.
22. Lang Y, Lang N, Ben-Ami M, Garzozzi H: The effects of hormone replacement therapy on the human eye. *Harefuah*. 2002; 141: 287-91.
23. 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: 563-68.
24. Yasumasa G, Yasuyuki A, Hiromu K: Characterization of ciliary muscle relaxation induced by various agents in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 1188-91.
25. Nathanson JA, Mc Kee M: Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 1774-84.
26. Lepple-Weinhues A, Stahl F, Wiederholt M: Differential smooth muscle-like contractile properties of trabecular meshwork and ciliary muscle. *Exp Eye Res*. 1991; 53: 33-8.
27. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, et al: Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biol Chem Biophys Res*. 1995; 214: 847-55.