

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CERRAHİ VE DOĞAL YOLLA MENAPOZA GİREN KADINLARDA
OVER VE UTERUS YOKLUĞUNUN GÖZDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. SAYGIN ŞAHİN

BOLU, 2016

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CERRAHİ VE DOĞAL YOLLA MENAPOZA GİREN KADINLARDA
OVER VE UTERUS YOKLUĞUNUN GÖZDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SAYGIN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FATİH ULAŞ

BOLU, 2016

ÖZET

CERRAHİ VE DOĞAL YOLLA MENAPOZA GİREN KADINLARDA OVER VE UTERUS YOKLUĞUNUN GÖZDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Doğal ve cerrahi yolla menopoza giren hastaların gözyaşı fonksiyonları; maküla, koroid ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları, bunların hastaların hormon düzeyleri ve menopoz süreleri ile ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmamızda temel olarak overlerin alınmasının göz doku ve fizyolojisine etkisinin araştırılması ve olası farkların klinik olarak anlamlandırılması amaçlandı.

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniği bünyesinde üniversite etik kurulunun izni ile Kadın Hastalıkları ve Doğum (KDH) Kliniği bölümünde takibi olan 40 cerrahi ve 45 doğal menopozlu toplam 85 kadının katılımı ile 1 Aralık 2013 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Bilinen herhangi bir sistemik ve oküler hastalığı bulunan hastaların dışlandığı çalışmamıza hormon yerine koyma tedavisi alan hastalar da dahil edilmedi. Tüm hastalara tam bir oftalmolojik muayene yapıp, OKT ile RSLT kalınlığı, retina kalınlığı, koroid kalınlığı ölçümleri alınıp gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testleri uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizinde bağımsız örneklem t testi, Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Testlerde anlamlılık değeri olarak $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Gruplar arasında GİB, global RSLT kalınlığı, santral retina kalınlıkları, MKK ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Cerrahi menopoz grubunda MKK istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p=0,027$); santral retina kalınlığı ve GİB ise daha düşük idi (sırasıyla $p=0,025$, $p=0.044$). E2 ile global RSLT kalınlığı arasında negatif yönlü bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,285$ $p=0,031$). TSH ile menopoz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon vardı. ($r= -0,285$ $p=0.011$). Menopoz süresi ve gözyaşı kırılma zamanı arasında negatif yönlü bir korelasyon ($r= -0,233$

p=0,040); menopoş süresi ve GİB arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon bulundu ($r=0,376$ $p<0,001$). Schirmer skoru ve gözyaşı kırılma zamanı arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,437$ $p>0.001$).

Cerrahi menopoş grubunda GİB'ın daha düşük olması serum androjenlerinin bu grupta ani ve belirgin şekilde azalması ile izah edilebilir. Global RSLT kalınlığının doğal menopoş grubunda daha düşük olması GİB düzeyleri ile uyumlu olup bu durum hastaların glokom açısından uzun vadede dikkatli takibini gerekli kılabilir. östradiolün ve postmenopoşal verilen hormon yerine koyma tedavisinin retinal kan akımını artırdığı, RNFL üzerine koruyucu etkisi olduğu bildirilmiş olmakla beraber çalışmamızda östradiol düzeyleri ile RNFL kalınlığı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Doğal menopoş hastalarının merkezi kornealarının daha ince olması bu grubun yaş ortalamasının yüksek olması ile ilgili olabilir. Gruplar arası Schirmer ve BUT sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması buna karşılık menopoş süresi ile kırılma zamanının negatif korelasyonu ($r=-0,233$ $p=0.04$) gözyaşı fonksiyonları açısından temel belirleyicinin hormonal durumdan öte menopoş süresi olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak doğal ve cerrahi yolla menopoza girmiş kadınlar arasında hormonal duruma bağlı bazı fizyolojik ve fonksiyonel farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklardan klinik pratiğe yansıtılabilecek sonuçlara varabilmek için ise prospektif daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doğal Menopoş, Cerrahi Menopoş, Optik Koherens Tomografi, Gözyaşı fonksiyonları, Göz içi basıncı

SUMMARY

COMPARISON BETWEEN THE EFFECTS OF NATURAL AND SURGICAL MENOPAUSE ON EYE

Tear function, macular, choroidal and retinal nerve fiber layer thickness, hormone levels and the relationship between these and duration of menopause was evaluated among women with surgical menopause and natural menopause in order to investigate the clinical effects created by the absence of ovaries on the eye tissues and physiology.

This study was performed in Abant İzzet Baysal University Department of Ophthalmology with the participation of 40 women with surgical menopause and 45 women with natural menopause followed by department of Obstetric and Gynecology between December 2013 and December 2015 with the permission of faculty ethics commission.

All participants with a history of systemic or ocular disease were excluded. Further women taking hormone replacement treatment were not included. A complete ophthalmologic exam was performed and retina, choroid, retinal nerve fiber thicknesses were obtained.

For statistical analysis; independent-samples T test, Pearson and Spearman correlation analysis was applied. $P < 0.05$ was set as statistical significance.

Mean values of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness, central corneal thickness between two groups were significantly different. In surgical menopause group central cornea was thicker ($p = 0.027$) but contrary central retinal thickness and intraocular pressure were lower ($p = 0.025$, $p = 0.044$ respectively). Estradiol and retinal nerve fiber layer were negatively correlated ($r = -0.285$, $p = 0.031$). TSH and duration of menopause, intraocular pressure and duration of menopause were also negatively correlated. ($r = -0.233$, $p = 0.040$ and $r = -0.285$, $p = 0.031$ respectively). Schirmer score and break-up time expressed positive correlation ($r = 0.437$, $p > 0.001$).

The lower intraocular pressure in the surgical menopause group may be a result

of abrupt and significant decrease of serum androgen hormone levels. Global retinal nerve fiber layer was thinner in natural menopause group which was matching with the intraocular pressure difference which may leads practitioners pay more attention on this group for the risk of glaucoma development. It was raported that estradiol and hormon replacement treatment are protective on retinal nerve fiber and increase retinal blood flow. In our study a negative correlation was found between estradiol and retinal nerve fiber layer thickness. In natural menopause group central corneal thickness was also thinner which may be attributed to higher mean age. No statistical difference was found among groups at schirmer scores and break-up times but break-up time was negatively correlated with the menopause duration ($r=-0,233$ $p=0.04$). It might be thought that menopause duration was more important than the hormonal status for the tear film durability.

Consequently, there are physiological and functional differences between surgical and natural menopause groups owing to hormonal inequality. To produce clinically utilizable results, more prospective studies are needed.

Key words: Natural menopause, Surgical Menopause, Optic Coherence Tomography, Tear function, Intraocular pressure

TEŞEKKÜR

Tezin planlanma, yürütölme ve nihayetlendirmesinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Doç. Dr. Fatih ULAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleri ile bende emekleri olan diğer değerli hocalarıma; kliniğimiz anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Serdal Çelebi, Prof. Dr. A. Şahap Kükner, Yrd. Doç. Dr. Ümit Doğan'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım, göz hastalıkları kliniği hemşireleri ve çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince anlayış ve destekleri için kıymetli anne babama ve eşime,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Saygın ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Retina Genel Anatomisi	4
2.2 Retina Mikroskopik Anatomisi	5
2.2.1 Retinanın Hücresel Anatomisi	5
2.2.1.a Fotoreseptör Hücreler	5
2.2.1.b Nöral Hücreler	6
2.2.1.c Retinanın Destek Hücreleri	7
2.2.2 Retinanın Anatomik Tabakaları	7
2.3 Retinanın Fonksiyonel Anatomisi	9
2.3.1 Fotoresepsiyon	9
2.3.2 Bipolar Hücrelere Sinyal İletimi	10
2.3.3 Ganglion hücrelerine sinyal aktarımı	10
2.3.4 Optik sinir boyunca iletim	10
2.4 Koroid Genel Anatomisi ve Klasik Fonksiyonları	11
2.4.1 Koroid Histolojisi	11
2.4.1.a Koryokapillaris	11
2.4.1.b Koroid Vasküler Tabakalar ve Suprakoroid	12
2.4.2 Koroidin İnervasyonu	12
2.4.2.a Parasempatik İnervasyon	12
2.4.2.b Sempatik İnervasyon	13

2.4.2.c Duyusal İnervasyon	13
2.4.3 Koroidin Kendine Özgü Özellikleri	13
2.4.4 Koroid Kalınlığındaki Değişimler	15
2.5. Optik Koherens Tomografi	16
2.6. Gözyaşı Fizyolojisi ve Kuru Göz	18
2.7 Menstruel Fonksiyon İle İlişkili Hormonlar	19
2.7.1 Gonadotropin Serbestleştirici Hormon	19
2.7.2 Gonadotropinler	19
2.7.3 FSH	20
2.7.4 LH	21
2.7.5 Ovaryen Steroidler	21
2.7.5a Östrojenler	21
2.7.5b Östrojen Reseptörleri	21
2.7.5c Östrojenin Etkileri	21
2.7.5d Progesteronlar	21
2.7.5e Progesteron Reseptörleri ve Etkileri	22
2.7.5f Androjenler	22
2.8 Gözdeki Steroid Hormon Reseptörleri ve Etkileri	22
2.9 Menopoz Tanımı ve Genel Bilgiler	23
2.10 Menopoz Fizyolojisi	24
2.11 Göz İçi Basınç ve Humör Aköz	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	33
7. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AU: Aksiyel Uzunluk

CM: Cerrahi Menopoz

DHEA-S: Dihidroepiandrostenedion sülfat

DM: Doğal Menopoz

E1: Östron

E2: Östradiol

E3: Östriol

EDI: Enhanced depth imaging

ER β : Östrojen beta reseptörü

FSH: Folikül uyarıcı hormone

GİB: Göz içi basıncı

OKT: Optik koherens tomografi

RPE: Retina pigment epiteli

RNFL: Retinal nerve fiber layer

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

LH: Luteinleştirici hormone

KHD: Kadın Hastalıkları ve Doğum

MKK: Merkezi kornea kalınlığı

µm: Mikrometre (micron)

mm: Milimetre

VİP: Vazoaktif intestinal peptit



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Grupların demografik ve klinik bulguları



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 OKT cihazında manuel koroid kalınlığı ölçümü



1. GİRİŞ

Menopoz, kadınlarda over fonksiyonlarının kaybına bağılı olarak menstürasyonun sonlanması ifade eder. Menopoz tanısı konulabilmesi için on iki aylık amenore periyodunun bulunması gerekir. Menopoz için ortalama yaş 51 olarak kabul edilmiştir [1].

Menopoza girmiş kadınlarda; sıcak basması, üriner inkonitinans, idrar yolu enfeksiyonları, vajinal atrofi, azalmış seksüel fonksiyonlar, duygu durum değişikliği gibi klinik semptom ve şikayetler bulunabilir. Koroner arter hastalığı, osteoporoz gibi sistemik komplikasyonlar; Alzheimer, periodontal hastalıklar, cilt atrofi, katarakt, kuru göz ile ilişkili durumlar görülebilir [2, 3] [4].

İki overin doğal menopoz çağından önce alınmasına bağılı gelişen durum “cerrahi menopoz” olarak adlandırılır. Cerrahi overektomi, histerektomi ya da diğer pelvik cerrahilerle birlikte gerçekleştirilebilir. Cerrahi sonrası serum FSH düzeyinde artış, E2 ve inhibin düzeylerinde azalma en belirgin hormonal değişikliktir [5].

Postmenopozal dönemde salgılanmaya devam eden over hormonlarının etkisi ile cerrahi ve doğal yoldan menopoza girmiş hastalar arasında menopozal klinik semptomların şiddetinde farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Cerrahi ve doğal menopoz grupları arasında iki önemli hormonal farklılık bulunur. Bunlardan ilki, hormon yoksunluğun doğal menopozlu kadınlarda tedrici olarak gelişmesi, ikincisi ise doğal menopozlu kadınlarda postmenopozal olarak azalmış fakat salgılanmaya devam eden steroid hormonları bulunmasıdır. Bu steroidlerin postmenopozal en önemlileri östradiol ve androjenlerdir.

Doğal menopoz sürecinde hormonların azalması ile son menstürasyon arasındaki süre on yılı bulabilmektedir. Menstrüel siklusta değişiklikler ve östradiol düzeyinde azalma ile başlayan süreç ilerleyen dönemlerde over rezervinin tükenmesi, östradiol seviyesinde dramatik düşüşler ve menstürasyonun sonlanması şeklinde devam eder. Erken doğurganlık çağında androjen düzeylerinde bir azalma gözlenirse de doğal menopoz süreci ve postmenopozal yıllarda androjen seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmaz ve bu nedenle overlerin androjen salgılamaya devam ettiği kabul edilebilir. Dolaşımda bulunan over kaynaklı bu androjenlerin kemik ve kas yapımı, gözyaşı kalite ve fonksiyonlarının

sürdürülmesi üzerinde bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Literatürde cerrahi ile girilen erken menopozun yan etkileri ile ilgili artan düzeyde kanıtlar mevcut olup [3] cerrahi menopoz; erken ölüm, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, bilişsel fonksiyonlarda kayıp, Parkinson, cinsel fonksiyonlarda bozukluk ve sıcak basması gibi durumlar ile ilişkilendirilmektedir. Özel olarak postmenopozal hormon düzeyleri ile gözyaşı disfonksiyonu ilişkisini bildiren pek çok çalışma da bulunmaktadır [54].

Gözü oluşturan yapıların üzerinde çeşitli hormonların reseptörlerinin olduğu bilinmektedir [6]. Bu hormonlardan önemli bir kısmını steroid hormonları teşkil eder. Steroid hormonlarının reseptörlerinde yaş ve cinsiyete bağlı farklılıklar görülebilmektedir. Örnek olarak östrojenin ER β reseptörünün genç kadınlarda retina ve RPE'de üretimi gösterilmişken, postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde bu reseptör bulunmamaktadır.

Östrojenlerin nöroprotektif etkilerini gösteren deneysel çalışmalar artmaktadır. Rakic ve arkadaşlarının [7] fare modelinde yapmış oldukları bir çalışmada Ykl40 geni yaşa bağlı maküler dejenerasyondan sorumlu tutulmuş ve östradiolün bu proteinin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle kadınlarda daha sık görülen bazı retina hastalıklarının östrojen seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gözün önemli bir kısmının kanlanmasıyla sorumlu olan koroidal dolaşım üzerinde lokal faktörler dışında seks hormonlarının da etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [8, 9]. Benzer şekilde postmenopozal hormon tedavisinin RSLT üzerindeki koruyucu etkisi bulunduğu ve RSLT kalınlığını düzenleyen faktörlerden birinin de seks hormonları olduğu bildirilmiştir [8, 9]. Erken yaşta menopoz gelişimini yaşa bağlı maküla dejenerasyonu açısından bir risk faktörü olarak ortaya koyan çalışmalarda bulunmaktadır [10].

Gözyaşı fonksiyonları açısından da seks steroidlerinin önemli bir yeri vardır. Gözyaşının lipid komponentini oluşturan meibomian bezleri androjenler açısından bir son-organ olup lipid yapının oluşumunda bu hormonların belirgin bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Erkek ve kadınlarda uzun süreli androjen eksikliği, gözyaşının lipid tabakasında bozulmaya neden olması sebebiyle kuru göz ile ilişkilidir. Ayrıca seks hormonları ve prolaktin seviyelerinin gözyaşı üretimi ile korelasyonu da gösterilmiştir[11].

Bu çalışmada doğal ve cerrahi yolla menopoza giren hastaların gözyaşı fonksiyonları; makla, koroid ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları, bunların hastaların hormon düzeyleri ve menopoz süreleri ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Retina Genel Anatomisi

İnsan retinası gözün arka 2/3 ila 3/4 arka iç kısmında yer alır. Göz kabaca yuvarlak şekilli ve içi büyük oranda boş olan bir organdır. Yetişkinlerde gözün aksiyel uzunluğu yaklaşık 22 mm'dir. Gözün duvarları en dışta, 3/4 arka kısımda yer alan sert sklera ve 1/3 ön kısımda yer alan şeffaf korneadan; orta kısımda arkada koroidin önde silier cisim ve iris oluşturduğu uveadan; en içte ise sinir tabakası olan retinadan oluşmaktadır. Retina gözün arka kısmının optik sinirin girdiği bölge dışında tamamını kaplayıp önde 360 derece dairesel olarak ora serrataya kadar uzanır.

Retinanın toplam alanı 1,100 mm² 'dir. Erişkin gözünün ekvatorial yarı çapı ortalama 69 mm'dir. Birbirine 180 derece uzaklıktaki iki ora serrata arasındaki posterior yerleşimli geçen dairesel retina uzaklığı yaklaşık 50 mm'dir. Ortalama sağlıklı bir retinanın optik sinirin hemen temporalindeki kalınlığı yaklaşık 250 µm'dir.

Retina kalınlığı maküla bölgesinde ortalama 400 µm olup foveada 150 µm'ye kadar incelmektedir. Oftalmoskopik muayenede santral ve periferik bölgeler arasındaki kalınlık farkı gözlemlenebilir.

Retina sinir lifleri optik sinir yoluyla gözü terk eder. Optik sinir nasal kısımda olup retina merkezi ile aynı düzlemde yerleşimlidir. Optik sinir üzerinde retina bulunmaz. Optik sinir, diğer bir adıyla optik disk oval şekilli olup yaklaşık 1.75 mm vertikal, 1.50 mm horizontal çapa sahiptir.

Retinanın merkezi olan maküla bölgesi en yüksek çözünürlükteki görüntüyü sağlayan kısımdır. Merkezi görmeden sorumludur. Maküla merkezinde ise fovea isimli kısım bulunur.

Retinanın iç yüzeyi vitreus ile komşudur. Retinanın en dışında yer alan retina pigment epiteli ise sıkı bir şekilde koroide yapışmıştır.

Oküler ortamlar (kornea, ön kamara, lens, vitreus) şeffaf olduğunda retina direkt ve indirek oftalmoskop yardımıyla gözlemlenebilir. Retinanın vasküler yapıları vücutta direk izlenebilen yegane damar oluşumudur.

Retina, dış tabakası olan retina pigment epiteline kadar damar yapılarının geçtiği bölgeler hariç ışık geçirgendir. Bu bölüm nörosensöriyel retina olarak isimlendirilir. Gözlemci nörosensöriyel retinayı melanin içeren RPE'nin ve kan ile dolu koroid damarlarının oluşumuna katkıda bulunduğu turuncu renk ile görür.

Nöroretina yalnızca optik sinir ve ora serratada altındaki RPE'ye sıkıca yapışıktır. Nörosensöriyel retina ve RPE arasında potansiyel bir boşluk bulunur ve retina dekolmanında bu boşluk sıvı ile dolup ayrılır.

Retina görüntülemesinde floresein anjiyografi, polarimetre, optik koherens tomografi kullanılabilir.

2.2 Retina Mikroskopik Anatomisi

2.2.1 Retinanın Hücresel Anatomisi

Retina milyonlarca hücrenin paketlenerek bir örgü ağı şeklinde göz arka yüzeyine yayıldığı bir yapıdır. Temel olarak hücreler 3 grupta toplanabilir; fotoreseptörler, nöronal hücreler, glial hücreler.

2.2.1.a Fotoreseptör Hücreler

Fotoreseptör hücreler koni ve rod'lardan oluşur. koniler fotoptik şartlarda en iyi çalışır ve renkli görmeden sorumludur. rod'lar ise temel olarak skotopik şartlarda çalışır siyah-beyaz görme fonksiyonunu yürütür. İnsan retinasında yaklaşık 120 milyon rod ve 6 milyon koni reseptörü bulunur.

Her bir koni ve rod bir fotoreseptör eleman ve aksondan oluşur. koniler akson sonlarında bir dendritle sinaps oluşturur ve bu sonlanmaya pedikül denir. rod'lar ise sferül

denilen benzer bir sonlanmaya sahiptir. Farklı dalga boylarındaki ışıkları kabul eden üç farklı koni bulunmaktadır.

Her fotoreseptör anatomik olarak iç ve dış segment adlı iki bölümden oluşur. Rodlarda dış segment serbest yüzen diskler içersinde rodopsin içerir. Konilerde ise katlantılı tabakalardan oluşan dış zar içersinde iodopsin pigmenti içerir. İç segmentlerde ise hücre çekirdeği ve diğer hücresel yapılar bulunmaktadır.

Santral retinada koni, periferde ise rod hakimiyeti bulunmaktadır. En yüksek koni yoğunluğu fovea merkezinde yer alan foveola bölgesindedir. Foveolada rod bulunmaz. Koni reseptörleri foveada en yüksek ve en etkin dansiteyi elde etmek amacıyla küçük ve mozaik bir düzende yerleştirilmiştir.

Bu iki fotoreseptör tipine ek olarak üçüncü sınıf bir reseptör de bulunmaktadır. Bunlar kendiliğinden fotosensitif retinal gangliyon hücreleridir ve az miktarda bulunurlar. Rod ve konilerin bloke edildiği şartlarda dahi ışık ile uyarılabilirler. Melanopsin içerirler. Bu pigmentteki ışığa bağlı değişiklikler, görüntü oluşturmeyen bir ışık yanıtı oluşturur ki bu da sirkadyen ritmin, karanlık-aydınlık döngüsünün, pupil büyüklüğünün ve epifiz bezinden melatonin salgılanmasının kontrolünde görev alır.

2.2.1.b Nöral Hücreler

Nöral hücreler bipolar hücreler, ganglion hücreleri, horizontal hücreler ve amakrin hücrelerden oluşur.

Tüm retinaya yayılmış bulunan Bipolar hücreler fotoreseptörleri ganglion hücrelerine bağlarlar. Vertikal yerleşimlidirler (retina yüzeyine dik koniumda). Dokuz tipi bulunan bipolar hücreler rod ve konilere postsinaptiktir.

Ganglion hücreleri bipolar hücreler ile sinaps yapan dendritlerdir. Ganglion hücrelerinin aksonları sinir lifi tabakasını ve nihayetinde beyinde sonlanan optik siniri oluşturur.

Horizontal hücreler bipolar hücreleri birbiri ile bağlantılar. Dış pleksiform tabakada lateral yerleşimli arabağlantı sağlayıcı nöronlardır. Fotoptik ve Skotoptik şartlarda optimum görmeyi ayarlayan hücrelerdir. Retina yüzeyine paralel yerleşimlidirler.

Amakrin hücreler bipolar ve ganglion hücrelerini birbirine bağlar. İç pleksiform tabakada işlev gören amakrin hücreler, bipolar ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı ikinci retina tabakasındadırlar.

2.2.1.c Retinanın Destek Hücreleri

Glial hücreler, ganglion hücreleri boyunca ve arasında dağınık yerleşimli olarak bulunur. Bu destek hücreleri Müller hücresi, Astrositlet ve mikrogliyalardır.

Temel glial hücre olan Müller hücreleri retina kalınlığı boyunca radial olarak bir destek matriksi meydana getirmektedir. Aynı zamanda iç ve dış retinal sınırlayıcı membranı oluşturur. Müller hücre nükleusları, iç nükleer tabakada yer alıp düzensiz olarak iç ve dış sınırlayıcı membranlara doğru kalın ve ince projeksiyonlar verir.

Müller hücre uzantıları nükleer tabakalarda nöronların hücre cisimleri arasına sokulur ve pleksiform tabakada nöronal uzantıları zarf şeklinde çevreler. Nöronal uzantılar böylelikle sadece sinaps bölgesinde direk temasta bulunurlar.

Astroist hücrelerinin nükleer kısımları hemen yalnızca sinir lifi tabakasında bulunmaktadır.

Mikroglia hücreleri mezodermiden gelişmiş olup Müller ve astrosit hücrelerinden farklı olarak nöroglial kökenli değildir.

2.2.2 Retinanın Anatomik Tabakaları

Retinanın mikroskopik her tabakasının bir ismi ve içerdiği çeşitli yapıları vardır. İçeriden (vitreusa en yakın) dışarı doğru (koroid ve sklera) retina katmanları şu şekildedir:

- İç sınırlayıcı membran
- Sinir lifi tabakası
- Ganglion hücre tabakası
- İç pleksiform tabakalayer
- İç nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Dış sınırlayıcı membran
- Fotoreseptör iç ve dış segment tabakası
- Retina pigment epiteli

İç sınırlayıcı membran retina ve vitreus arasında bir sınır oluşturur. Astrosit ve Müller hücrelerinin footplate'leri ile birlikte bir basal laminadan oluşur. RSLT, ganglion hücrelerinin aksonlarından teşekkül eden sinir lifleri olup optik sinir başına doğru yönelirler. Ganglion hücre tabakası ganglion hücrelerinin nükleuslarını içerirken aksonlar görsel mesajı taşır. Bu tabakada yer değiştirmiş amakrin hücreleri de bulunabilmektedir. Bunun dışında rod ve koni olmayan ışık duyarlı reseptörler de içerir.

İç pleksiform tabakada; ganglion hücrelerinin dendritleri, amakrin hücreler ve bipolar hücrelerin aksonları arasındaki bağlantılar bulunur. İç nükleer tabaka horizontal, bipolar ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir. Bu tabaka merkezde, periferik retinaya göre koni bağlantılı ikinci nöronların daha yüksek oranda bulunması sebebiyle daha kalındır. Aynı zamanda Müller destek hücrelerinin nükleusları burada bulunmaktadır.

Dış pleksiform tabaka rod ve koni aksonları, (rod ve konilerin projeksiyon sonlanmaları ki rod sferülü ve koni pedikülü olarak tanımlanır) horizontal hücre dendritleri, bipolar hücre dendritlerinden oluşur. Bu yapılar arasındaki sinapslarda bu tabakadadır. Maküla bölgesinde bu tabaka özel olarak Henle sinir lifi tabakası şeklinde isimlendirilir.

Dış nükleer tabaka, retinal rod ve koni reseptörlerin nükleer kısımlarından oluşur. Periferik retinada rodlar konilerden fazla olup maküla ve çevresinde bunun tersi söz koniusudur.

Dış sınırlayıcı membran, fotoreseptörlerin iç segmentlerini nükleer bölgesinden ayıran tabakadır. rod ve koni tabakaları iç ve dış segment olarak ikiye ayrılır.

Pigment epiteli retinanın en dış tabakasını teşkil eder. Koroide bitişik olup nöral retinaya destek sunan tek katlı küboidal hücrelerden oluşur. Melanin içerirler ki bu pigment ışığı absorbe ederek göz içi saçılımı engeller.

2.3 Retinanın Fonksiyonel Anatomisi

Işığın sinirsel uyarıya dönüşümü şu dört temel işlem ile gerçekleşir: fotoresepsiyon, sinaptik bağlantılar aracılığı ile bipolar hücrelere uyarı iletimi, ganglion hücrelerine iletim, optik sinir boyunca iletim.

2.3.1 Fotoresepsiyon

Işık, retinanın iç tabakalarından retinanın en dış tabakasında yer alan fotoreseptörlere (koni ve rod) ulaşmak üzere geçer. Işık, retina pigment epiteli ve koroid düzeyinde tutulur çünkü bu tabakalar opaktır.

Rod ve konuların dış segmentleri fotopigmentler içerir ki bunlar her bir fotonu tutarak sinir sinyalleri haline getirir. İç segment, nörotransmitterlerin bipolar hücrelere doğru salındığı bir akson terminali içerir.

Rodlar temel olarak az aydınlatmalı ortamlarda çalışıp siyah-beyaz görmeden sorumludur. koniler ise gün ışığı şartlarında fonksiyon gösterip renkli görmeden sorumludurlar. rod ve koniler retina içersinde dikey yerleşimde koniumlanmışlardır. Fotoreseptörler retina üzerinde eşit şekilde dağılım göstermezler. konilerin ekseriyeti fovea ve çevresinde yerleşimlidir. rodlar ise periferik görmede dominant rol üstlenirler. Retinada 6-7 milyon civarında koni, 125 milyon kadar ise rod bulunduğu bilinmektedir.

Maküla retinanın merkezi yaklaşık 4.5 mm'lik kısmında bulunur. Retinal pigment epitelince oluşturulan yoğun bir pigmentasyon gösterir. Fovea ise makülanın merkezidir. Optik sinir başının 3-3.5 mm temporalinde bulunur. Foveanın merkezinde bulunan foveola rodların bulunmadığı ve yalnızca konilerden oluşan ve 300-350 µm çaplı bir alandır.

Foveolar koniler 2.3 μm çapında olup birbirleri ile sıkı ilişkili şekilde yerleşiktirler. Retina fovea merkezinde en ince olup bu bölgede bipolar ve ganglion hücrelerine rastlanmaz. Bu sayede fotoreseptörler direk olarak ışık ile buluşur ki bu da en iyi görme keskinliğinin elde edilmesinde önemlidir. Bu bölgedeki koni hücrelerini bağlayan bipolar hücreler konisantrik yerleşimlidir.

2.3.2 Bipolar Hücelere Sinyal İletimi

Koni ve rodların dış segmentleri ışığı sinirsel bir sinyale dönüştürüp dış nükleer tabakada yer alan hücre cisimlerine, aksonlara doğru iletir. Dış pleksiform tabakada fotoreseptör aksonları bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri ile sinaps yapar. Horizontal hücreler, retina yüzeyine paralel yerleşimli internöronlar olup sinyal iletiminde yardımcıdırlar. Bipolar hücreler ise dikey yerleşimlidirler ve retina yüzeyine diktirler.

Konilar sekiz farklı tip bipolar hücre ile sinaps yapar. Bunlardan beş tanesi difüz bipolar hücre olarak isimlendirilip 20 koni hücresi ile aynı anda konitakt kurabilir. Diğer 3 tip ise tek bir koni hücresi ile sinaps yapabilir ve bunlara küçük (midget) bipolar hücre denir. 100 milyona yakın fotoreseptör ve yalnızca 1 milyon civarı optik sinir lifi bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda görme sinyalinde bir birleşim olmasının gerekliliğı ortaya çıkar ki koni sinyalleri bu sebeple birbirleri ile birleşme gösterir. Ayrıca horizontal ve amakrin hücrelerin faaliyetleri bir retina bölgesinin diğeri üzerine etkisini ve aralarındaki etkileşimini sağlar.

2.3.3 Ganglion hücrelerine sinyal aktarımı

İç nükleer tabakadaki bipolar hücreler fotoreseptör ve horizontal hücrelerden sinyal alır. Aksonları vasıtasıyla iç pleksiform tabakada ganglion hücre ve amakrin hücre (retinanın bir diğeri çeşit ara nöronudur) dendritleri ile bağlantı kurarlar. Ganglion hücreleri dikey yerleşimli, amakrin hücreler ise horizontal yerleşimlidir.

2.3.4Optik sinir boyunca iletim

Ganglion hücrelerinin sinir lifi tabakası olarak isimlendirilen tabakada gönderdikleri aksonları retina nasalinde optik sinir olarak isimlendirilen yapıda birleşir ve bu

noktada gözü terk ederler. Beyin kökündeki lateral genikülat nükleusa kadar uzun bir yol izlerler. Optik diskte retinal fotoreseptörler, bipolar hücreler, yardımcı hücreler bulunmaz. Her bir insan gözünde 1 milyon akson bulunmaktadır [12, 13, 14].

2.4 Koroid Genel Anatomisi ve Klasik Fonksiyonları

Koroid, üveanın arka kısmını oluşturup retina ve sklera ortasında kalır. Embriyonik önbeyinden tomurcuklanan iki vezikülü saran mezenşim kaynaklıdır. Melanosit öncüleri nöral krestten buraya göç eder ve ortalama 7. ayda farklılaşırlar. Koryokapillaris oluşturan mezenşim RPE ile olan etkileşimi ile farklılaşır. Koroid kan damarları, melanositler, fibroblastlar, immün hücreler, destek kollojen ve elastik bağ dokusundan oluşur. Vücuttaki en yoğun damarlanma gösteren dokulardan olup temel olarak dış retinaya oksijen ve besin sağlama fonksiyonu gösterir. Diğer muhtemel fonksiyonları ise ışık absorpsiyonu, ısı dağıtımı ile termoregülasyon, vazomotor regülasyon ile göz içi basınç konitolüdür. Koroid aynı zamanda üveaskleral yol ile aköz sıvının drenajında da önemli bir rol oynar ki bu yolun aköz drenajında %35 payı olduğu söylenebilir [15].

2.4.1 Koroid Histolojisi

Koroid pars planadan optik sinire kadar uzanır, önde silier cisim olarak devam eder. En iç tabaka; 5 laminadan oluşan Bruch membranı, en dış tabaka ise skleara ile arasındaki suprakoroidal boşluktur. Koroid histolojik olarak 4-6 tabakaya ayrılmıştır. Vasküler bölge 2 ayrı bölge olarak kabul edilmektedir (Sattler ve Haller tabakaları). Ayrıca lamina fusca'nın skleral ya da koroidal katman sayılması da sayıyı değiştirmektedir. En sık olarak 5 katman olarak kabul edilmektedir ki bunlar içten dışa: Bruch membranı, koryokapillaris, iki vasküler tabaka (Haller ve Sattler) ve suprakoroid. Koroid doğumda histopatolojik olarak 200 µm kalınlığında olup 90 yaşında yaklaşık 80 µm ye kadar inceler [16].

2.4.1.a Koryokapillaris

Koryokapillaris, Bruch membranı ile yakın ilişkide ince bir yaprak şeklinde anastomozdan zengin kapiller yapılardan oluşur. Kapiller endotelin fibröz dış basal membranı Bruch membranının dış kısmını oluşturur. Foveada kalınlığı 10 µm ile en kalın olup periferde

ortalama 7 μm 'ye kadar incelmektedir. Kapillerler Sattler tabakasında bulunan arteriollerden köken alır ve hegzagonal şekilde ve yama tarzında klasik bir damarsal yapı oluşturur. Fenestreli ve nisbeten büyük çaptadırlar (20-40 μm).

2.4.1.b Koroid Vasküler Tabakalar ve Suprakoroid

Koroidin vasküler tabakası dışta Haller'in geniş kan damarlarından ve içte Sattler'in kapiller bölgeyi oluşturan küçük ve orta büyüklükteki arter ve arteriollerinden oluşur. Stroma kollojen ve elastik fibrillerden, fibroblast, düz kas ve melanositlerden oluşur.

Suprakoroid ise sklera ve koroid arasındaki geçiş zonudur. Primat, kuş ve tavşanlarda bu bölgede geniş, endotel ile sınırlı laküna adı verilen venlere boşalan boşluklar olduğu bildirilmiştir [17, 18].

Lamina fusca ise koroidin en dış tabakasıdır. Yaklaşık 30 μm kalınlığında olup sıkı şekilde bağlantılı birkaç katmandan oluşup içerisinde fuziform melanositler, fibroblastlar, miyelinli akson lifleri barındırır.

2.4.2 Koroidin İnervasyonu

Koroidin damar duvarlarının düz kasları iskelet ve kalp kasları gibi otonom sinir sisteminin her iki kolundan inervasyon alır ve yoğun bir perivasküler pleksus oluşturur. Stromada vasküler olmayan düz kasları inerve eden akson sonlanmaları bulunur ki bunlar intrinsik koroidal nöronlar denir. Bunların dışında oftalmik sinir vasıtasıyla trigeminal gangliona ulaşan primer afferent duyuşal lifler de içermektedir.

2.4.2.a Parasempatik İnervasyon

Memelilerde ana parasempatik sinir girdisi pterigopalatin gangliyonundan kaynaklanır [19].

Bu parasempatik lifler çoğunukla kolinerjik olup vazodilatatör etkili vazodilatör intestinal peptit (VIP) ve nitrik oksit salınımı yapar [20]. Anatomik olarak gösterilemese de silier gangliyonundan inervasyon olduğu da iddia edilmiştir.

2.4.2.b Sempatik İnervasyon

Koroidin sempatik inervasyonu superior servikal gangliondan gelir [21]. Noradrenalin aracılı bu nöronlar kan damarlarında son bularak vazokonistriktör işlevi yerine getirir.

2.4.2.c Duysal İnervasyon

Göz dahil pek çok organ, bir lokal uyarının duysal bir terminali depolarize ettiği presentral, aksonal ve sinaptik olmayan refleks yanıtı oluşturmada p-maddesi, kalsitonin geni ilişkili peptit gibi peptitleri kullanır. Bu refleks, koroidde primer duysal affarentleri bulunan trigeminal ganglion nöronlarının bu peptitleri kullandığının gösterilmesi ile kanıtlanmıştır. Buna örnek olarak memeli ve kuşlarda koroidden trigeminal sinire oftalmik sinir vasıtasıyla projekte olan duysal nöronlar vasodilatör yanıt ortaya çıkarması gösterilebilir [22]. Son yapılan çalışmalar bu primer affarentlerin intrinsik koroidal nöronlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [23].

2.4.3 Koroidin Kendine Özgü Özellikleri

Koroidde insan ve maymun çalışmalarında gösterildiği gibi intrinsik nöronlar bulunmaktadır. Özellikle insanlarda çok fazla sayıda olup göz başına 2000 civarı olduğu bildirilmiştir. Temporal ve santral bölgelerde sayısı daha fazladır [24]. Keşfedilmesinden bu yana 150 yıllık bir süre geçmiş olmasına rağmen henüz fonksiyonları netlik kazanmamıştır. Arterlerin musküler tabakasında sonlanması ve nitrik oksit salınımı dolayısıyla kan akımının düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmüştür.

Vasküler ilişkili olmayan düz kas hücreleri ilk olarak insan koroidinde Muller tarafından 1859 yılında tanımlandı. Bu hücreler retinal fokus kaybı durumunda koroidal kalınlıkta oluşan değişiklikler ile ilişkilendirildi. Bu vasküler olmayan hücreler alfa aktin içeren miyofibroblastlar olarak da kabul edilmişlerdir. Fovea altındaki bölgede yoğun olarak bulunmaları nedeniyle bu hücrelerin silier kasın akomodasyon ile ilişkili hareketlerinde foveayı sabitlediği görüşü ortaya atılmıştır.

Koroidde sıvı ile dolu lakünaların varlığı ilk olarak 50 yıl önce gösterilmiştir. Meriney ve Pilar'ın 1987'de tavuklarda yaptığı araştırmada arterioller ile bağlantılı lakünalar gösterilmiş, bunların GİB düzenlenmesinde drenaj ve rezervuar görevi olduğu öne sürülmüştür. Bu yapıların endotel ile çevrili gerçek lenfatikler olduğu ve elastin fibrillerinin büyük melanositler ile çevrili olduğu gösterilmiştir[18].

Gözün kanlanması büyük bir bölümü bariz olarak muayenede gözükten retinal damarlardan değil koroidden kaynaklanır. Metabolik olarak oldukça aktif olan fotoreseptörlerin özellikle karanlıkta artan oksijen ihtiyacının büyük bölümü koroidden karşılanır. Retinaya gelen oksijenin ise %90'ı fotoreseptörler tarafından kullanılır [25]. Bu yüksek ihtiyacı karşılamak için oksijen basıncı arterioller ve venüler koroidal dolaşımda daima yüksektir. Öyle ki retinal venöz ve arteriel oksijen farkı % 38'lerde iken koroidde bu oran sadece % 3'tür.

Vücuttaki bir çok dokuda kan akımı otoregülasyona tabidir. Bu sayede perfüzyon basıncındaki değişiklikler aynı oranda kan akımı değişikliği oluşturmaz. Hem retinal dolaşım hem de ön üveal dolaşımdaki oksijen, GİB ve kan basıncındaki değişimlerle ilişkili otoregülasyon mekanizması vasıtasıyla belli bir oranda tutulur. Otoregülasyonun sürdürülememesi durumunda diabetik retinopatide olduğu gibi hipoksi ve neovaskülarizasyon gelişir. Uzun bir süre retina ve ön üveanın aksine koroidin bir otoregülasyonunun olmadığı düşünüldü [26]. Buna sebep olarak yüksek koroidal akım ve düşük oksijen kullanımı gösterildi. Bu tartışmalı iddianın yanlış olduğu önce hayvan çalışmalarında sonra insanda gösterildi. Örneğin kan akımındaki değişimler, GİB yükselmesine bağlı perfüzyon basıncı düşmesi ile ya da izometrik egzersizlere bağlı perfüzyon basıncı yükselmesi ile lineer bir ilişki göstermemektedir ki bu da otoregülasyonun mevcudiyetini gösterir. Aynı şekilde arterial karbondioksit basıncındaki artış koroid kan akımında mmHg başına % 1.5'luk bir artış sağlamaktadır[27].

Koroidin yoğun kan akımını açıklamak için oluşturulan teorilerden birisi de retinanın termoregülasyonu ile ilgilidir. Koroidin yüksek kan akımının, parlak ışığa maruz kalındığında oluşan yüksek ısıyı soğutmak ve ışıksız ortamda oluşan soğumayı telafi etmek ile görevli olduğu öne sürülmüştür. Maymun ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda GİB'ı arteryel kan basıncının üstüne çıkarılıp (bu koroidin kan akımını önlemektedir) ışıksız ortamda bırakılan deneklerin retina sıcaklıklarında anlamlı azalma saptanmıştır.[55]

Bu alışmalar koroidin ışıksız ortamda bir ısı kaynağı gibi davrandığını göstermektedir. Tersine ışık ile yoğun maruziyet altında koroid akımı engellendiğinde bu defa anlamlı retinal sıcaklık artışları saptanmıştır. Aynı deneylerde ışığa maruziyet süresindeki artışın bir otheregölasyon mekanizması olarak düşünölebilecek şekilde koroid kan akımını da arttırdığı ortaya konulmuştur [28].

Su, iyonlar, besin maddeleri ve plazma proteinlerinin her iki yönde Bruch membranı aracılığı ile geçişi birçok hastalıkta ve doğal yaşlanma sürecinde azalmakta ve bu durum görme fonksiyonu ile ilgili sorunları getirebilmektedir. Normal yaşlanma sürecinde Bruch membranında kalınlaşma ve iç kollajen tabakasında bir takım moleküllerin birikimi olmaktadır ve bu durum su geçirgenliğinde azalma ile sonuçlanır. Bruch membranı boyunca azalan geçiş RPE'nin metabolik atıklarının difüzyonunda ve ters yönde oksijen ve çeşitli hormonların geçişinde azalmaya sebep olur ki bu, sürecin nihayetinde retina ve RPE' nin atrofisi ile sonuçlanır. Yaşa bağılı maköla dejenerasyonunda koryokapillaris kalınlığı ve kapiller lümen çapları da azalmaktadır[29]. Koroid kan akımındaki azalmanın ortaya çıkan metabolik atıkların temizlenmesini azaltacağı kabul edilirse bu duruun ezkur hastalıkta Bruch membranındaki değışikliklere ek olarak patolojiye katkıda bulunabileceğı söylenebilir.

2.4.4 Koroid Kalınlığındaki Değışimler

Uzun yıllar önce koroidin refraktif uyumu yavaş etkili bir parçası olduğı öne sürölmüştü. Ortaya atılan bu iddianın ispatlanması 50 yıl sonra gerçekleşmiş ve miyopik defokus oluşturulan tavuklarda koroid kalınlığının arttığı ve mevcut refraksiyon kusurunda bir düzeltme gerçekleştiğı (17 D'lik miyopide yaklaşık 1mm koroid kalınlaşması) gösterilmiştir. Hipermetropik defokusu olan hastalarda ise aksi yönde bir değışim izlenmiş olup incelme miktarı ise mekanik kısıtlılıklar sebebiyle kalınlaşma miktarından daha az olmuştur. Bu kalınlaşma büyük oranda lakünaların 3 katı bulabilen büyümesi ile gerçekleşmektedir. Bunların da ötesinde retinanın sadece bir bölümü miyopik kaymaya maruz bırakıldığında sadece o alandaki koroidde kalınlaşmanın ortaya çıktığı da gösterilmiştir[30].

Koroid kalınlığındaki değışim için diüurnal ritmin de söz koniusu olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcut olup genel olarak koroidin gece yarısında en kalın ve gün içersinde öğle vakitlerinde en ince durumunda olduğu söylenebilir. Ayrıca bu ritim karanlık-aydınlık döngüsünden bağımsız olduğu da gösterilmiştir[31].

Koroiddeki bu kalınlık değişimlerini açıklamak üzere ortaya konulan hipotezlerden en önemlisi “sıvı dağılımındaki değişim” ile ilgilidir. Kalınlık değişimin önemli bir bölümün laknalarındaki genişleme ile oluşması osmotik olarak aktif proteoglikan sentezi ile sıvının laküna bölümlerine geçişi ve toplanmasını gündeme getirmiştir. İkinci bir önerme ise koryokapillariste halihazırda bulunana fenestrasyonların sayı ve büyüklüğünde artışın gerçekleştiğidir. Bu durumda da benzer şekilde ozmotik olarak aktif maddelerin geçişi, koroidde sıvı birikmesi ve kalınlık artışında neden olacak şekilde artacaktır. Aköz hmrn koroidal yolla n kamardan geçişi, sıvıların RPE aracılığı ile retinadan koroide geçişindeki değişiklikler de kalınlık değişimini açıklamak üzere zikredilmiştir. Son olarak vasküler yapılar ile ilişkili olmayan ve koroidi çepeçevre kavrayan düz kasların kasılması da kalınlık değişimlerine sebep olarak öne srlmştir. Muhtemeldir ki bu kalınlık değişiminde henüz bilmediğimiz ve bahsi geçen birden fazla mekanizma rol oynamaktadır.

2.5. Optik Koherens Tomografi

Optik Koherens Tomografi (OKT), ilk olarak Massachusetts Teknoloji Enstitüsü’nden JG Fujimoto tarafından tanımlanmıştır. Boston’dan Pualifito ve Schuman aygıtı bir biyomikroskop üzerine monte edilerek, ilk ilkel OKT aygıtının göz hastalıkları alanında kullanıma girmesine nc olmuşlardır.

OKT, biyolojik dokulardan yüksek çözünürlükte kesitler elde edilmesini sağlayan invazif olmayan ve temassız bir tıbbi görüntüleme, tanı yöntemidir. nemli avantajları ise tekrarlanabilir olması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan hızlı olarak bilgiler vermesidir. Retina hakkında ayrıntılı morfolojik değerlendirme yapmasının yanında, retina ve retina sinir tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler ile veriler elde edilmesine de olanak sağlar. OKT B-scan ultrasonografi ile analogdur fakat ultrasonografiden farklı olarak akustik yansıtıcılığı değil optik yansıtıcılığı ölçmektedir.

OKT sisteminin çalışma prensibi düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanmaktadır. Koherent ışık terimi lazer ışığı benzeri tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. OKT cihazında kullanılan kızıl ötesi ışığının dalga boyu 800 ile 840 nm arasında yer almaktadır. ışık kaynağı 200 mikrowatt ışık salınımı yapan 830 nm dalga boyunda olan yüksek aydınlatmalı diod lazerdir. İnterferometreler dokulardan yansıyan ışığının referans aynadan yansıyan ışıkla arasında zamansal farkını ölçerler. ışık kaynağından

ışık göze yönlendirilmekte ve bu arada ışık ışın ayırıcı (beam splitter) olarak isimlendirilen yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak ışının yarısı dedektöre mesafesi ayarlanabilen bir referans aynasına, diğer ışının yarısı ise göze gelmektedir. Göze gelen ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku tabakalarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak tekrar geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanı ile tek bir dalga olarak dedektöre döner. Dokulardan gelen ve tabakaların sayısı kadar yansımalar içeren ışık sinyali, referans aynasından gelen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Yazılım programı aracılığı ile yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine çevrilir, dokuların yansıtıcılığı ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzer biçimde bir görüntü elde edilmiş olur. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B tarama ultrason görüntüsüne benzer şekilde bir görüntü elde edilir.

Ultrasonografide görüntünün ekosundan bahsedilirken, OKT’de ise reflektivite söz konusudur. Işığın geriye güçlü bir biçimde yansıtılmasını sağlayan dokular OKT’de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler. Işığın geriye yansıtma özelliği daha düşük olan dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler. OKT’de görüntüler B mod ultrasona benzer şekilde gibi gri tonlarında olabileceği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında bir yalancı renklendirme yapılarak da sunulabilir. Yalancı renklendirme, doku katmanların uzman tarafından birbirinden daha iyi ayırt edilebilmesine kolaylaştırır. Yüksek yansıtıcılığı olan dokular (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızıyla, düşük yansıtıcılığı olan dokular (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe edebilen dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, yansıtıcılığı bu iki uç nokta arasında yer alan doku tabakaları ise mavi ile kırmızı arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler.

Günümüzde özellikle maküla bölgesini ilgilendiren patolojilerde OKT ile elde edilen kesitler birçok klinik tablonun tanınmasında ve tedavi yönetiminde önemlidir. OKT, retina yüzeyinin, retina yüzeyi ile vitreus ilişkisinin, retina içi yapıların ve RPE ’nin değerlendirilmesinde diğer tanı metodlarını tamamlayıcı özelliğe sahiptir. Ayrıca son versiyonlarında geliştirilmeye başlanan koroid görüntüleme yöntemleri ile koroidi ilgilendiren değişimleri, hastalıkların, tanı ve takibinde önem kazanmaya başlamıştır[32, 33]

2.6. Gözyaşı Fizyolojisi ve Kuru Göz

Gözyaşı temel olarak hava ile temas eden yüzeyden korneaya doğru 3 tabakadan oluşur ki bunlar; lipid tabaka, aköz tabaka, müköz tabakadır.

Lipid tabaka meibomian bezinin salgısı ile oluşup temelde aköz sıvının buharlaşmasını engellemek, yüzeyde sürfaktan benzeri etki ile iyi yayılım sağlamak gibi etkileri vardır. Eksikliğinde evaporatif tip (buharlaşma türü) kuru göz hastalığı görülür.

Büyük ekseriyeti lakrimal bezin salgısından oluşan aköz tabaka su, elektrolitler, müsin ve protein içerir. Dinlenme halinde ve uyarılmış durumda olmak üzere iki çeşit salınım özelliği gösterir. İçerisinde çeşitli trofik ve antimikrobial bileşenler bulunur. Korneaya atmosferik oksijen sağlama, yabancı cisim maruziyetinde korneayı yıkama, pürüzsüz bir kornea yüzeyi oluşumuna yardım etmek gibi özellikleri vardır.

konijonktival goblet hücreleri kaynaklı müsinlerin oluşturduğu (bunlar yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir) müköz tabaka kornea yüzey epiteli üzerinde bir glikokaliks (ekstraselüler kılıf yapısı) yapısı oluşturur. Kornea yüzeyinin hidrofobik yapısını üzerinde su tutmaya elverişli hidrofilik duruma dönüştürür ve gözyaşı tabakası için bir tabanlık fonksiyonu icra eder.

Kuru göz sendromu (keratokonijonktivitis sikka, keratitis sikka, kuru göz hastalığı olarak da tanımlanmaktadır) gözyaşı film tabakası ve oküler yüzeylerin multifaktöryel bir hastalığı olup gözde rahatsızlık, görme bozukluğu, oküler yüzey hasarına sebep olur.

Sjogren ile ilişkili olan ve olmayan olmak üzere temelde iki ana grupta sınıflandırılır. Aköz gözyaşı eksikliği ve serum otoantikorlarına bağ dokusu hastalığının eşlik etmediği hastalık primer Sjögren, bağ dokusu hastalığının eşlik ettiği durum ise sekonder Sjögren olarak tanımlanır.

Sjogren ile ilişkili olmayan kuru göz ise genellikle postmenopozal, gebe, oral kontraseptif kullanan (özellikle östrojen içerikli olanlar) kadınlarda görülmektedir. Bu noktada belirleyici olan husus serbest androjen düzeylerinde azalmadır. Bu postmenapozal

kadınlarda sentezde azalma yoluyla, oral konitrseptif kulllanan ve gebe hastalarda ise seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinde artma ve buna bağlı serbest androjen düzeylerinde düşme ile olur.

Meibomian bez disfonksiyonu da kuru göz patolojisinde önemli bir yer teşkil eder. Yüzey lipidlerin normal gözyaşı fonksiyonundaki önemli rolü son dönemde belirgin bir şekilde ortaya konulmuştur. 224 hastanın yer aldığı bir çalışmada kuru göz tanısı konan hastaların % 84'ünde eşlik eden meibomian bez disfonksiyonu gösterilmiştir [34]. Meibomian bezlerinde gösterilen pek çok hormon reseptöründen biri de androjen reseptörü olup androjen eksikliğinin her iki cinsten meibomian bez fonksiyon bozukluğu ve kuru göz sendromu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [35]. Bu çalışmalarda androjenin gerek lakrimal bez gerek meibomian bezi üzerinde trofik etkili olduğu ve transforming büyüme faktörü beta salınımı üzerinden antiinflatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca androjenin lakrimal bez sekresyonunu uyarıcı etkileri olduğu da bildirilmiştir [36, 37].

2.7 Menstürel Fonksiyon İle İlişkili Hormonlar

2.7.1 Gonadotropin Serbestleştirici Hormon

GnRH hipotalamik arkuat nükleustan pulsatil olarak sentezlenen bir dekaeptittir. Yarılanma ömrü 2-4 dk olup. Ön hipofizden FSH ve LH'ın sentez, sekresyon, depolanmasını uyarır. GnRH pulsatilliği doğrudan katekolaminerjik sistemin kontrolündedir. Norepinefrin aktivatör, dopamin inhibitör özelliktedir. Seks steroidleri endojen opiyadlar üzerinden GnRH salınımını baskırlar.

2.7.2 Gonadotropinler

Menstürel döngü temelde hipofiz kaynaklı FSH ve LH tarafından düzenlenir. Adenohipofizdeki bazofilik hücrelerden kaynaklanan FSH ve LH glikoprotein yapıda olup alfa ve beta alt ünitelerinden oluşur. Gonadotropinler karaciğer ve böbrekte metabolize olarak büyük oranda idrarla atılır. LH'ın yarılanma süresi 20 dk iken FSH'ın 3-4 saat arasındadır.

2.7.3 FSH

Ovaryan foliküllerdeki granülosa hücrelerinde reseptörü bulunmakta olup granüler hücre proliferasyonu ve östrojen üretiminden sorumludur. Bu hücrelerde östrojen üretiminde görevli aromataz ve 3beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerini aktive eder. Foliküllerin uyarılması ve apoptozun engellenmesini gerçekleştirir. Folikülogenezin başında granüloza hücrelerinde LH reseptörü bulunmazken FSH uyarımı ile bu hücrelerde LH reseptörlerinin sentezi başlar.

2.7.4 LH

Reseptörleri temel olarak ovaryen teka hücreleri üzerindedir. Bu hücrelerin proliferasyonu ve androjen üretiminde görevlidirler. Granüloza hücrelerinde LH reseptörleri ortaya çıktığında (menstürel siklusun 11-12. günleri arası) lüteinizasyon ve progesteron üretimini başlatırlar. Ovulasyon aşaması için kilit görevdedir. FSH over foliküllerinin erken matürasyonundan, LH ise nihai matürasyonundan sorumludur.

2.7.5 Ovaryen Steroidler

Bütün steroid yapıları hormonlar ortak kimyasal yapıya sahip olup temel bileşikler üç adet altı karbonlu ve bir adet beş karbonlu halkadan oluşan siklopentanoperhidrofenantren molekülüdür. Sentezde başlangıç bileşik kolestroidür. Overde her üç çeşit seks steroidi üretilir.

2.7.5a Östrojenler

Östrojenler 18 karbonludurlar. Reprodüktif dönemde en fazla üretilen ve en potent östrojen östradioldür (E2). Postmenopozal dönemde overyan kaynaklı E2'nin azalması ile periferik kaynaklı ve daha az potent olan östron (E1) önem kazanır. Östradiol östrondan 12 kat daha potenttir. Bunun dışında metabolik son atık olan östriol (E3) ve fetal karaciğer kaynaklı östetrol (E4) gibi diğer bazı östrajen hormonları bulunmaktadır.

Östrojenler overde androstenedion ve testosteronun aromatisasyonu, periferde ise androstenedionun aromatisasyonu ile oluşurlar. Foliküler gelişim sürecinde foliküllerin teka hücrelerinde LH etkisi ile androstenedion ve testosteron üretilir. Teka hücrelerinde

Üretilen bu androjenler pasif difüzyon ile granüloza hücrelerine geçerek burada FSH etkisiyle aromatize olur. Androstenediondan E1 ve testesterondan E2 üretilir.

2.7.5b östrojenlerin Reseptörleri

Östrojen reseptörleri ER-alfa ve ER-beta olmak üzere iki gruptur. ER-beta beyin ve kardiyovasküler sistemde hakim reseptördür ayrıca granüloza hücrelerinde izole olarak ER-beta bulunur. Meme dokusunda da her iki tip reseptör bulunur. Gzn kornea, lens, iris, retina, lakrimal bez, meibomian bez, ve konijonktivanın tamamında hem ER-alfa hem ER-beta reseptörleri olduğu gösterilmiştir.

2.7.5c östrojenin Etkileri

rogenital sistemdeki etkileri özetle; over folikül gelişiminde rol alması, üretra epitelinde proliferasyon, servikal mukus ve vajinal sekresyonların düzenlenmesi, endometrial proliferasyon ve endometriumda progesteron reseptörlerinin oluşumunu indüklemek, tubal silier aktivite ve motiliteyi artırmaktır.

rogenital sistemdeki geniş etkilerinin dışında pek çok dokuda östrojen reseptörleri bulunmakta olup çeşitli etkileri mevcuttur. Memede duktal gelişim, telarş ve pubarş gibi sekonider seks karakterleri ile ilgili gelişim, kemik dansitenin artırılması, ciltte vaskülarite ve kollejen içeriğin artırılması, karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin, anjiotensin ve çeşitli koagülasyon ilişkili proteinlerin yapımını artırmak gibi görevleri bulunmaktadır. FSH zerine negatif, ovulasyon öncesi dönemde LH zerine pozitif geribildirim yapar. GnRH'i baskılar.

2.7.5d Progesteronlar

Progesteron büyük oranlarda korpus luteum ve plasentadan salgılanan 21 karbonlu bir steroid hormondur. Düşük oranlarda adrenal korteksten de salgılandığı bilinmektedir. Karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır.

2.7.5e Progesteron Reseptörleri ve Etkileri

Progestron'un A ve B olmak üzere iki izoform reseptörü bulunmaktadır. Endometriumda temel olarak östrojenin zıddı etkileri bulunmaktadır. Uterusta geveşeme oluşturur. Tubal ve silier motiliteyi azaltır. Memede lobül ve alveollerin gelişiminde rol oynar. Kemiklerde antirezorptif etkisi bulunmaktadır. Karaciğerde östrojene benzer şekilde seks hormon bağlayıcı globulin yapımını artırır. LH üzerine negatif geri bildirim yapar.

2.7.5f Androjenler

Androjenler; adrenal bez, over ve periferik kaynaklıdır. Androjen üretimi overde LH ve adrenal bezde ACTH kontrolündedir. Adrenal bezlerde üretilen ana androjen DHEA-S ve kadınlarda dolaşımda en fazla DHEA-S dir. Overyan androjenler androstenedion ve DHEA'dır. Bunlar overdeki teka hücrelerinden sentezlenir. Kadınlarda dolaşımdaki testosteronun büyük çoğunluğu periferde androstenediondan dönüşüm ile sentezlenir.

2.7.5g Androjenlerin reseptörleri ve etkileri

Androjenlerin A ve B olmak üzere 2 izoformu bulunmaktadır. Androjenler etkilediği hücre içine basit difüzyon ile girip özgün reseptörü ile kompleks yapmakta bu kompleks ile hücre çekirdeğine bağlanıp çeşitli proteinleri sentezleterek etki göstermektedir. Ovaryen ve over dışı östrojen sentezinde öncü olan androjenlerin iskelet, kaslar, gastrointestinal sistem, genitoüriner organlar, kemik, plasenta, yağ dokusu ve göz gibi pek çok organda reseptörü bulunmakla beraber hepsinin fonksiyonu tam olarak açıklanabilmiş değildir. Azalmış androjen düzeylerinin kadınlarda azalmış libido ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kemik mineralizasyonunda aromataz ile östrojene dönüşüm önemlidir ve androjen eksikliği çeşitli yaş gruplarında kemik kütlesi kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Androjenin memede epitelyal çoğalma üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. İn-vitro modellerde androjenin endometrium üzerine antiproliferatif etkisi vardır.

2.8 Gözdeki Hormon Reseptörleri ve Etkileri

Östrojenin; konjonktiva [56], retina [49], meibomian bezleri [52] gibi göze ait çeşitli dokularda etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca östrojenin kristalin lenste opasite gelişmesini önlediği bildirilmiştir [38]. Bunun dışında koroidal dolaşım üzerine etkileri olduğu da bildirilmiştir [57]

2.9 Menopoz Tanımı ve Genel Bilgiler

Menopoz tanım olarak menstüral siklusların sonlanmasıdır. Kadın üreme sistemi için yaşlanmanın geri dönüşsüz ve evrensel sonucudur. 12 aylık amenore ve ilişkili çok sayıda semptomun eşlik etmesi ile tanı konur. Menopoz öncesinde “menopozal geçiş” ya da ‘perimenopoz’da denilen bir zaman bulunur ki yaklaşık 2-8 yıl sürebilir. Bu dönemde menstüral düzensizlikler, siklus süresinde kısalma görülür. Ortalama kadın ömründeki artışa bağlı olarak kadınların yaşamlarındaki hipoöstrojen faz uzamış ve buna bağlı klinik durumlarla karşılaşma riski artmıştır. Menopozda kalma süresi bu şekilde artmakla beraber ortalama menopoz yaşında fazla değişiklik olmamış olup bu yaş 50-51’dir. Sigara, histerektomi, ooferektomi, fragil x taşıyıcılığı, otoimmün hastalıklar, yüksek rakımda yaşama, kemoterapi ve radyoterapinin bu yaşı düşürebildiği bildirilmiştir.

Pelvik patolojisi olmayan ve ovulasyonu devam eden menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda en sık görülen değişiklik siklusların kısalmasıdır (25 günden az). Bunun sebebi daha az folikülün kalması ile beraber foliküler fazın kısalmasıdır. Luteal fazda ise bir değişim olmaz. Foliküllerin gonadotropinlere direnç kazanması ile beraber FSH ve LH düzeylerinde belirgin artış olur. Bu artış over stromasını uyararak östrojenlerin östradiolden estrona kaymasına sebebiyet verir.

Menopozun başlaması ve fonksiyonel foliküllerin tükenmesinin en bariz sonucu plazma östradiol seviyesindeki dramatik düşüştür. Bu düşüş takriben 4 yıl sürer (son siklustan 2 yıl önce başlar ve 2 yıl sonra biter). Menopozal geçiş döneminde serum androjen düzeylerinde değişiklik olmaz. Yaş ile beraber DHEA-S azalması ise beklenen bir bulgudur.

Ovulasyonun son bulması ile östrojenler periferik organlarda ve overde androjenden aromatzasyon ile sentezlenir. Buna korpus luteumdan progesteron sentezi eşlik etmez. Bu durum endometrium üzerinde karşılanmamış bir östrojen etkisi ve buna bağlı gelişebilen endometrial hiperplazi ve kanserler ile sonuçlanabilir.

Östradiol seviyesindeki düşmeye rağmen foliküler kaynaklı olmayan ve dolaşımdaki postmenopozal hakim östrojen olan östron, androstenedionun aromatzasyonu ile oluşur.

Menopozun başladığını gösteren en önemli klinik gösterge artmış FSH değerleridir. FSH'ın LH'a göre renal atılımı daha düşük olduğu için daha belirgin bir şekilde yükselir. FSH ve LH'ın 2-3 aylık periyodlar ile ölçümü kadının menopoza ilerlediğini öngörmek için faydalı olmaktadır

2.10 Menopoz Fizyolojisi

Menopoz esas olarak overin gonadotropinlere duyarlılığının kaybolmasının sonucudur ki bu da over rezervinin tükenmesi ile ilişkilidir. Kadının üreme çağında oositleri her siklusa düzenli bir şekilde kalite ve sayısı azalır. Ovulasyonun olmadığı sikluslar görülür, siklusların düzeni bozulur. Değişken düzeylerde gonadotropin ve ovaryen steroid düzeyleri gözlenir. östrojen duyarsızlığı gelişir. Siklustaki LH piki gerçekleşmez. Son menstrüal periyodu takiben kalıcı amenore gelişir.

2.11 Göz İçi Basıncı ve Humör Aköz

Humör aköz arka kamarada silier prosesler tarafından üretilir. Pupil yoluyla ön kamaraya ulaşır. Boşalımı iki yolla olur ki bunlar; trabeküler yol ve uveoskleral yoldur. Trabeküler ağı gelen aköz Schlemm kanalı ve toplayıcı kanal pleksusları vasıtasıyla venöz sisteme drene olur. İris kökü ve suprakoroidal aralığa geçen humör aköz buradan skleral yolla direk olarak dolaşıma katılır. Normal sağlıklı bir kimsede aköz yapımı ile dışa akışı arasında Goldman denklemi ile ifade edilen bir denge vardır.

Humör aközün sirkadyen bir ritimle salgılandığı bilinmektedir. Plazma ile karşılaştırıldığında klor, hidrojen iyonları ve askorbik asit açısından zengin, bikarbonat düzeyi düşüktür. Bunların yanı sıra büyüme faktörleri, karbonik anhidraz, lizozimler ve çeşitli prostoglandinler içermektedir.

Göz içi basıncı (GİB) geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre ortalama 16 mmHg'dır (3 mmHg standart sapma ile). GİB'nin toplumsal dağılımı özellikle ileri yaşta ve yüksek değerlerde çan eğrisi dağılımına uymaz.

GİB gün içerisinde sirkadyen salınım özelliği ve dışı akımdaki değişiklikler sebebiyle ortalama 4 mmHg dalgalanım gösterir. Yüksek GİB değerlerinde bu dalgalanımın daha da fazla olabileceği söylenmiş ve bunun glokom açısından risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. GİB'in en yüksek olduğu zaman dilimi kişilere göre değişmekle beraber genellikle sabahdır.

GİB'i etkileyen pek çok değişken ortaya konmuştur bunlar; sıvı alımı, egzersiz, alkol, esrar, nefes tutma, kalp atım hızı, ölçüm pozisyonu, sistemik ve topikal çeşitli ilaçlardır. Menstrual siklusun farklı dönemlerinde GİB değişimi bildirilmiştir [58].

GİB, klinikte gözü düzleştirici ve çökertici kuvvetin çeşitli algoritmalar ile değerlendirilmesi ile ölçülür. Aplanasyon (düzleştirme) tonometrisi altın standart kabul edilmekte olup prensip olarak Imbert-Fick kuralına dayanır. Buna göre duvarı ince, kuru bir kürenin basıncı, bir yüzeyini düzleştirmek için kullanılan kuvvetin düzleştirilen alana bölünmesi ile hesaplanabilir [39].

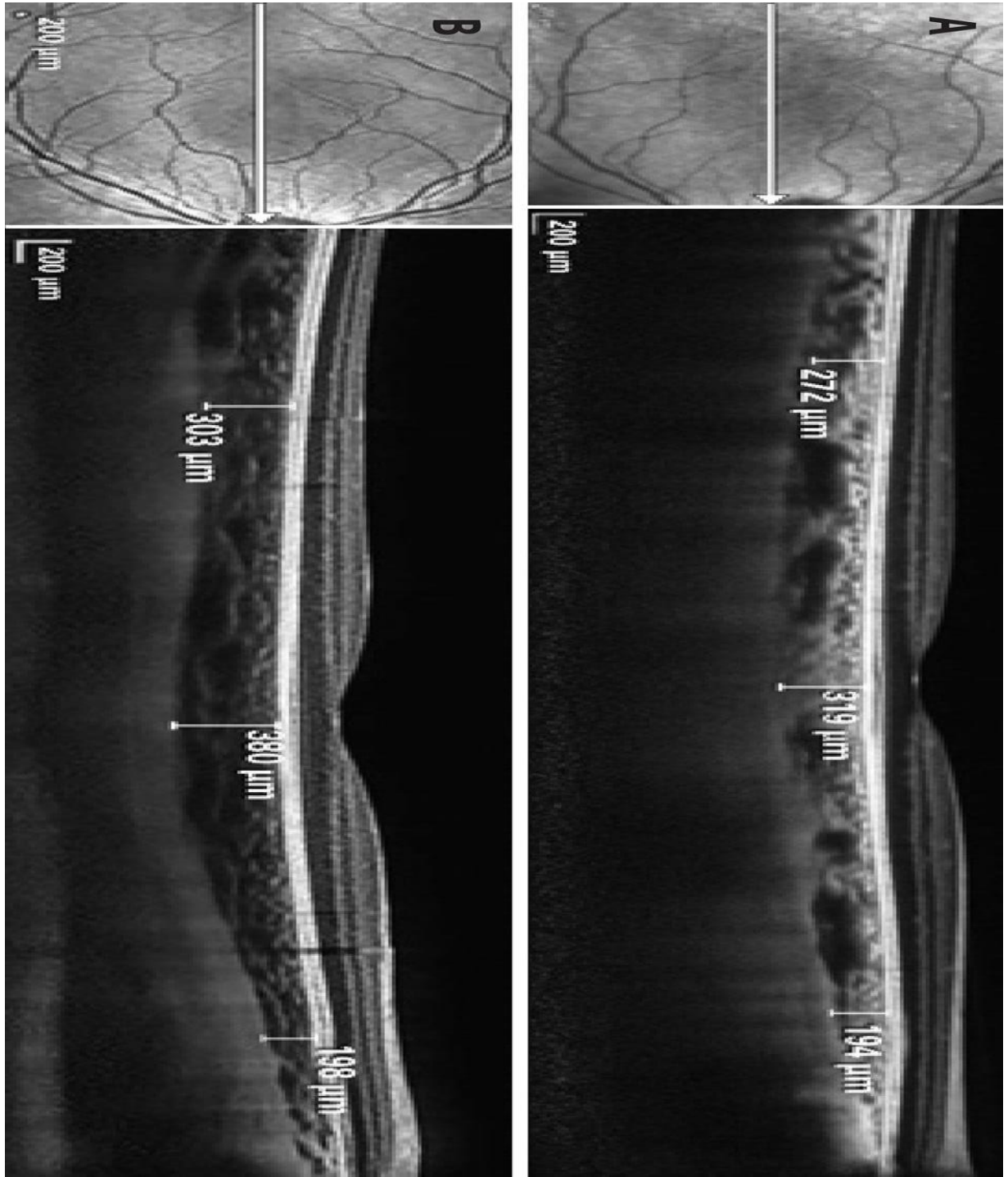
Temassız (hava üfleyen tonometriler korneayı düzleştirmek için hızlı bir hava akımı kullanır. Kornea düzleşme miktarı elektro-optik bir sistem ile tespit edilir. Göz içi basınç düzleşme için gereken hava akımı ile tahmin edilir. Genellikle tarama amaçlı kullanımları ön plandadır. Gelişmiş teknolojiye yeni nesil temassız tonometrelerin Goldman düzleştirici tonometri ile korele sonuçlar verdiği gösterilmiş olup klinik kullanımları yaygınlaşmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniği bünyesinde aynı üniversitenin Kadın Hastalıkları ve Doğum (KDH) Kliniği bölümünde takibi olan 40 cerrahi ve 45 doğal menopozlu toplam 85 kadının katılımı ile 1 Aralık 2013 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi AİBÜ Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hastalardan çalışmaya dahil edilmeden önce aydınlatılmış onamları alındı.

Belirtilen hastaların menopoz ve hormonal durumları KHD bölümünce tespit edilmiş, çalışmaya dahil edilen hastalar hormon yerine koyma tedavisi almamışlardı. Hastaların menopoz süreleri asgari 1 yıldır. Çalışmaya sistemik kronik bir hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Gözyaşı fonksiyonlarını; retina, koroid, RNFL kalınlıklarını etkiyelebilecek akut ve kronik göz patolojisi olan hastalar hariç tutuldu. Hastalara tam bir oftalmolojik muayene yapıp tüm olguların sferik eşdeğer (SE), göz içi basıncı (GİB), merkezi kornea kalınlığı (MKK), aksiyel uzunluk (AU) ve optik koherens tomografi (OKT) ölçüm değerleri kaydedildi. Kırılma zamanı standart hazırlanmış fluoresein kağıtları ile (Haag-Streit AG CH-3098 Köniz) alt forniks boyanarak ölçüldü. Schirmer testi anestezişiz olarak uygulandı. Tüm hastalardan 5.3 yazılım versiyonu yüklü Spectralis© (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OCT cihazında yüksek çözünürlükte tek kesit maküla ve koroid görüntülemesi alındı. Koroid için cihazdaki artırılmış derinlik görüntüleme [enhanced depth imaging (EDI)] modu değerlerinde değişiklik yapılmadan elde edilen, foveadan geçen horizontal kesit görüntüsündeki santral fovea kullanıldı. Aynı kesit üzerinde foveadan 1500 mikron temporal ve nazaller manuel işaretlenerek koroid ölçümünde fovea ile beraber bu noktalar referans alındı. Alınan ölçümlerin doğruluğu yüksek büyütmede kontrol edildi.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 21.0 programı ile yapıldı. Bağımsız gruplar arası t testi, Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Testlerde anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edildi.



Şekil 1 OKT cihazında manuel koroid kalınlığı ölçümü

4. BULGULAR

Çalışmada 45 doğal menopozlu (DM) ve 40 cerrahi menopozlu (CM) olmak üzere 2 grupta 85 gözden ölçümler alınmıştır. Grupların demografik ve klinik verileri tablo 1’de verilmiştir.

DM'de ortalama yaş $55,20 \pm 5,43$, CM'de $50,05 \pm 5,33$ idi. Ortalama GİB DM'de $16,07 \text{ mmHg} \pm 2,88 \text{ mmHg}$ CM'de $14,60 \text{ mmHg} \pm 3,57 \text{ mmHg}$ idi. Global RSLT kalınlığı DM'de $96,53 \mu\text{m} \pm 9,22 \mu\text{m}$ CM'de $101,11 \mu\text{m} \pm 10,89 \mu\text{m}$ idi. Ortalama santral retina kalınlıkları DM'da $221,42 \mu\text{m} \pm 20,54 \mu\text{m}$, CM'da $319,16 \mu\text{m} \pm 14,84 \mu\text{m}$ idi.

İki grubun ortalama GİB ($p=0,041$), global RSLT kalınlığı ($p=0,047$), santral retina kalınlıkları ($p=0,025$) ve MKK değerleri ($p=0,027$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

E2 ve global RSLT kalınlığı arasında negatif yönlü bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,285$, $p=0,031$). E2 ile FSH ve LH arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktaydı (sırasıyla $r=-0,484$ $p<0,001$; $r=-0,378$ $p<0,001$).

TSH ile menopoz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulunmaktaydı ($r=-0,285$ $p=0,011$). Menopoz süresi ve gözyaşı kırılma zamanı arasında negatif bir korelasyon ($r=-0,233$ $p=0,040$); menopoz süresi ve GİB arasında ise pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0,376$ $p<0,001$).

Parametre	Grup	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	DogM	55,20	5,430
	CerM	50,05	5,339
Menopoz süresi (yıl)	DogM	6,533	4,4752
	CerM	5,000	4,4836
Sferik eşdeğer (dioptri)	DogM	,0167	,91763
	CerM	-,2813	1,17831
MKK (µm)	DogM	539,56	30,748
	CerM	552,90	32,807
Aksiyel Uzunluk (mm)	DogM	22,8422	,66163
	CerM	22,9323	,53231
GİB (mmHg)	DogM	16,0705	2,88844
	CerM	14,6000	3,57300
Schirmer Skoru (mm)	DogM	11,4444	7,44848
	CerM	13,2500	8,26717
Kırılma zamanı (sn)	DogM	6,4390	4,70132
	CerM	7,1081	4,75385
Estrojen (pg/ml)	DogM	32,8567	45,15185
	CerM	29,5386	34,63243
FSH (mU/mL)	DogM	58,5560	29,62274
	CerM	47,3972	30,55664
LH (mU/mL)	DogM	27,9972	13,13262
	CerM	23,6756	12,95974
TSH (mIU/L)	DogM	1,7106	1,29423
	CerM	2,2471	1,23988
Serbest T3 (pg/dL)	DogM	2,9741	,46805
	CerM	3,0222	,60565
Serbest T4 (pg/dL)	DogM	1,0650	,19465
	CerM	1,0439	0,19336

Tablo 1 Grupların Demografik ve Klinik Bulguları

5. TARTIŞMA

Doğal ve Cerrahi yolla menopoza giren kadınların seks hormon profilleri arasında farklılık olduğu bilinmektedir. Postmenopozal hormon düzeylerindeki bu farklılığın çeşitli sistem ve organlar üzerinden kliniğe yansımaları pek çok çalışmada gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızla bu hormonların göz dokularındaki reseptörleri aracılı etkilerinin oluşturacağı farklılıkları ortaya koyabilmek ve bu noktada kadın hastalıkları ve doğum hekimleri için bir klinik perspektif sunabilmeyi amaçladık.

Cerrahi menopoza grubu henüz doğal menopoza ulaşmadan operasyon geçirdikleri için bu grubun yaş ortalaması beklenildiği üzere daha düşüktü. Ortalama menopoza sürelerinin iki grupta benzer olması, menopoza süresinin uzamasının klinik bulgulara yaratacağı farkı azaltması açısından çalışmamız adına olumlu idi.

Cerrahi menopoza grubunda GİB, doğal menopoza grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Bu iki grubun östradiol düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı düşünüldüğünde klinik farkın androjenler kaynaklı olduğu varsayılabilir [40]. Bilindiği üzere cerrahi olarak menopoza girenlerde temel olarak over kaynaklı olan androjen hormonlarının kandaki düzeylerinde ciddi bir düşüş meydana gelir. Sonuçlarımızı destekler yönde, menopoza kadınlarda serum hormon değerleri ile GİB'in korelasyonunu araştıran bir çalışmada androjen seviyeleri ve GİB arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiş [41]. Doğal menopoza kadınlarda global RSLT'nin daha ince olması GİB verilerimizle uyumlu olmakla beraber bu farkın glokom riskinde bir artıştan söz etmek için ek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu noktada normal populasyon ve menopoza kadınları kıyaslayan bir çalışmaya bakıldığında iki grup arasında RNFL kalınlıkları arasında fark bulunmasa da çalışmanın overlerin korunduğu ve dolayısıyla androjen seviyelerinin normal populasyon ile benzer kabul edilebileceği bir populasyonda yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır [42]. Östradiolün ve postmenopozal verilen hormon yerine koyma tedavisinin retinal kan akımını artırdığı, RNFL üzerine koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir [43]. Çalışmamızda gruplar arası E2 düzeyleri arasında fark olmamakla birlikte E2 ve RSLT kalınlığı arasında negatif korelasyon literatürün tersine bir bulgu olarak göze çarpmaktadır. Bu sonucun ortaya çıkmasında, Deschenes ve ark.'larının çalışmasının hormon yerine koyma tedavisini alan hastaları kapsamı bizim

çalışmamızda ise endojen östrojenlerin ölçülmesi ya da yaş, menopoz süresi, doz ve reseptör yanıtındaki farklılıklar gibi pek çok değişken rol oynamış olabilir. 50 yaş altı popülasyonda primer açık açılı glokom görülme insidansının erkeklerde daha yüksek, menopozun çoğu kadında başlamış olduğu 50 yaş sonrasında ise cinsiyetler arasında benzer olması, GİB artışının tek bir hormonla korele olamayacak kadar kompleks mekanizmalarla gerçekleştiğini ya da androjen ve östrojen hormonları arasındaki denge ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bilindiği gibi göz içi basıncı ile merkezi kornea kalınlığı arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Çalışmamızda doğal menopoz grubunun MKK'ları da cerrahi menopoz grubundan anlamlı olarak daha ince bulundu. Bu sonuçtan doğal menopoz grubunun yaş ortalamasının yüksek olması sorumlu tutulabilir. Zira yine iyi bilindiği üzere MKK yaş ile beraber azalmaktadır. Bu azalmanın ise özellikle kadınlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir [44]. Ayrıca yaşlanma ile birlikte ek bir sistemik sorun yoksa GİB'de düşüş beklenmektedir [59]. Doğal menopoz grubunun ortalama MKK daha düşük olması v yaş ortalamasının yüksek olmasına rağmen GİB'lerinin yüksek olması da bu farkın ortaya çıkmasında hormonal farklılığın etkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Seks steroidleri reseptörleri ve bu hormonlara cevap açısından retina ve santral sinir sistemi arasında benzerlikleri ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Retinada farklı steroid hormonların metabolik ürünlerinin ve reseptörlerinin bulunduğu bildirilmiştir [44-47]. Östrojenler retina için nöroprotektif olarak kabul edilmekte ve bu hipotezi destekleyen literatür bilgisi artmaktadır. Örneğin östradiolün inhibe ettiği Ykl40 geninin sentezlettiği proteinlerin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu etyolojisinde rolü olabileceği fare modelinde gösterilmiştir [7]. Bu nedenle insidansı cinsiyetler arasında farklılık gösteren retinal hastalıklarda östrojenin etyopatogeneizde bir rolü bulunduğu düşünülmektedir. Bunun dışında östrojenin RPE fonksiyonlarının devamlılığında aktif bir rol oynadığı öne süren farklı çalışmalar bulunmaktadır [45, 48, 49]. Mevcut literatürün bize sunduğu bilgiler dahilinde östrojenin retinanın büyüme, gelişim ve normal nöronal fonksiyonunu sürdürmesinde önemli bir görevi olabilir. Bizim çalışmamızda santral retina kalınlığının östrojen eksikliğinin bariz ve ani olarak ortaya çıktığı cerrahi menopoz hastalarında anlamlı olarak ince olması, östrojenlerin retina üzerindeki protektif ve apoptoz önleyici etkilerinin kaybından kaynaklanmış olabilir. Literatürde bulgularımızı destekleyen farklı çalışmalara ulaşamamış olmakla beraber retinal kalınlığı etkileyen pek çok farklı parametrenin olduğunu da göz

önünde bulundurduğumuzda, bu noktada kesin ve bağlayıcı bir ilişkiden söz edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Menopoz, gözyaşı film tabakasının düzenlenmesinde görevli olan östrojen ve androjenlerden yoksunluk anlamına gelmektedir. Meibomian bezlerinin androjenler için hedef organ olduğu, kronik androjen eksikliğinin meibomian bez disfonksiyonuna yola açtığı bilinmektedir[8, 51-53]. Çalışmamızda kırılma zamanı ve Schirmer skorları arasında beklenildiği üzere güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Doğal ve cerrahi menopoz grupları arasında kırılma zamanı ve Schirmer skorları arasında fark olmamasına rağmen menopoz süresinin kırılma zamanı ile negatif korelasyon göstermesi bizi kişinin gözyaşı fonksiyonlarında (özellikle evaporatif tip kuru göz ile ilişkili meibomius bez sekresyonu), hormonal durumundan ziyade hormonal yoksunluğa maruz kalınan sürenin, yani menopoz süresinin, daha belirleyici olduğu sonucuna götürmektedir. Schirmer skorlarında bu korelasyonun olmaması, seks steroidlerinin temelde meibomian bezleri üzerinden gözyaşı filminin lipid tabakası üzerine etki göstererek, gözyaşının stabilitesinin bozulmasına ancak salgılanan miktar üzerinde fazlaca etkili olmamasına bağlanabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında TSH düzeyleri arasında fark olmamakla birlikte menopoz süresi ile TSH arasında saptanan negatif korelasyon, TSH düzeylerinin yaş ile beraber azalması ile açıklanabilir. Hipotiroidide kuru göz riskinin arttığı bildirilmiş olup kimi yazarlara göre hipotiroidi hastalarına kuru göz açısından tarama yapılmalıdır [50]. Bunun yanı sıra subklinik hipotiroidinin (TSH'nın yüksek, T3 ve T4'ün normal olduğu vakalar) oküler yüzeyin inflamatuvar süreçlerini tetikleyerek kuru göze neden olabileceği bildirilmiştir [51]. TSH ile kuru göz arasında korelasyon bildiren bir yayına literatür taramamızda rastlamamış olsak da TSH yüksekliğinin henüz klinik bulgu vermese de tiroid fonksiyonlarında bir bozulmaya işaret edebileceği düşünülebilir ve bu noktada henüz hipotiroidi tanısı konulmamış bir dönemde yine subklinik bir kuru göz durumunu akla getirebilir.

Koroid'in menopozal dönemde, reproduktif çağıdaki kadınlara göre daha ince olduğu bu noktada östrojenin oftalmik arter üzerindeki vazodilatör etkisinin rol oynayabileceği bildirilmiştir. Pulsatil oküler kan akımını; premenopoz, postmenopoz ve erkeklerde değerlendirdikleri bir çalışmada östrojenlerin koroidal kan akımını arttırdıkları sonucu elde edilmiştir [9]. Sözü edilen östrojen koroid ilişkisi gerçekten mevcut ise bizim çalışmamızın sonuçları da bu bilgi ile uyumludur diyebiliriz. Nitekim çalışmamızda iki grup arasında koroid

kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmadığı gibi aynı zamanda östrojen seviyeleri arasında da anlamlı fark bulunmamaktadır.

Sonuçlarımızı değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Koroid ve retina kalınlıkları otomatik ölçen bir yazılımın olmaması nedeniyle manuel olarak ölçülmüştür. Bununla birlikte ölçümler deneyimli bir gözlemci tarafından ve yüksek büyütme ile ölçüm doğruluğu teyit edilerek oluşabilecek hatalar asgari düzeyde tutulmaya çalışılmıştır. Hormon tetkikleri teknik imkn kısıtlılığı nedeniyle tüm androjen türevleri çalışılamamıştır. Bu nedenle gruplar arası klinik farkın androjen ile korelasyonu gösterilememiştir.

6. SONUÇ

Overyan hormonların postmenopozal dönemdeki halen net olarak ortaya konamamış fonksiyonları doğal ve cerrahi yolla menopoza giren kadınlar arasında zaman zaman kliniğe de yansıyan farklılıklar oluşturmaktadır. Bu çalışma bu farkın daha önce incelenmemiş olan oftalmoloji perspektifini konu almaktadır ve ulaşabildiğimiz kadarıyla doğal ve cerrahi menopoza kıyaslayan ilk çalışmadır. Gruplar arasında GİB, RSLT ve retina kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanması overyan hormonların postmenopozal dönemde göz üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın nisbeten sınırlı bir popülasyonda yapılması, tüm seks hormonlarını kapsamaması gibi kısıtlılıkları ile beraber bu konuda yapılacak ileri çalışmalara yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Santoro, N. and J.F. Randolph, Jr., *Reproductive hormones and the menopause transition*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2011. **38**(3): p. 455-66.
2. Butler, L. and N. Santoro, *The reproductive endocrinology of the menopausal transition*. Steroids, 2011. **76**(7): p. 627-35.
3. Rodriguez, M. and D. Shoupe, *Surgical Menopause*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44**(3): p. 531-42.
4. Sriprasert, I., et al., *Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder*. Menopause, 2015.
5. McKinlay, S.M., D.J. Brambilla, and J.G. Posner, *The normal menopause transition*. Maturitas, 2008. **61**(1-2): p. 4-16.
6. Gupta, P.D., et al., *Sex hormone receptors in the human eye*. Surv Ophthalmol, 2005. **50**(3): p. 274-84.
7. Rakic, J.M., et al., *Estrogens reduce the expression of YKL-40 in the retina: implications for eye and joint diseases*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(4): p. 1740-6.
8. Wickham, L.A., et al., *Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye*. Acta Ophthalmol Scand, 2000. **78**(2): p. 146-53.
9. Centofanti, M., et al., *Do sex and hormonal status influence choroidal circulation?* Br J Ophthalmol, 2000. **84**(7): p. 786-7.
10. Vingerling, J.R., et al., *Macular degeneration and early menopause: a case-control study*. BMJ, 1995. **310**(6994): p. 1570-1.
11. Mathers, W.D., et al., *Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production*. Cornea, 1998. **17**(4): p. 353-8.
12. Jacobiec, F., *Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology*. 1982: Philadelphia, PA: Harper & Row Publishers, Inc.
13. Sterling, P., *Deciphering the retina's wiring diagram*. Nat Neurosci, 1999. **2**(10): p. 851-3.
14. Kolb H, F.E., Nelson R., *The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City, UT: National Library of Medicine, National Institutes of Health, 1995.

15. Alm, A. and S.F. Nilsson, *Uveoscleral outflow--a review*. Exp Eye Res, 2009. **88**(4): p. 760-8.
16. Ramrattan, R.S., et al., *Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. **35**(6): p. 2857-64.
17. De Stefano, M.E. and E. Mugnaini, *Fine structure of the choroidal coat of the avian eye. Vascularization, supporting tissue and innervation*. Anat Embryol (Berl), 1997. **195**(5): p. 393-418.
18. De Stefano, M.E. and E. Mugnaini, *Fine structure of the choroidal coat of the avian eye. Lymphatic vessels*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. **38**(6): p. 1241-60.
19. Ruskell, G.L., *Facial parasympathetic innervation of the choroidal blood vessels in monkeys*. Exp Eye Res, 1971. **12**(2): p. 166-72.
20. Uddman, R., et al., *Vasoactive intestinal peptide nerves in ocular and orbital structures of the cat*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980. **19**(8): p. 878-85.
21. Kirby, M.L., I.M. Diab, and T.G. Mattio, *Development of adrenergic innervation of the iris and fluorescent ganglion cells in the choroid of the chick eye*. Anat Rec, 1978. **191**(3): p. 311-9.
22. Shih, Y.F., et al., *Influence of ophthalmic nerve fibers on choroidal blood flow and myopic eye growth in chicks*. Exp Eye Res, 1999. **69**(1): p. 9-20.
23. Schrodll, F., et al., *Intrinsic neurons in the duck choroid are contacted by CGRP-immunoreactive nerve fibres: evidence for a local pre-central reflex arc in the eye*. Exp Eye Res, 2001. **72**(2): p. 137-46.
24. Schroedl, F., et al., *Comparative anatomy of nitrergic intrinsic choroidal neurons (ICN) in various avian species*. Exp Eye Res, 2004. **78**(2): p. 187-96.
25. Linsenmeier, R.A. and R.D. Braun, *Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia*. J Gen Physiol, 1992. **99**(2): p. 177-97.
26. Delaey, C. and J. Van De Voorde, *Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation*. Ophthalmic Res, 2000. **32**(6): p. 249-56.
27. Geiser, M.H., et al., *Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia*. Curr Eye Res, 2000. **21**(2): p. 669-76.
28. Parver, L.M., C. Auken, and D.O. Carpenter, *Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula*. Am J Ophthalmol, 1980. **89**(5): p. 641-6.
29. Spraul, C.W., et al., *Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related*

- macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes.* Surv Ophthalmol, 1999. **44 Suppl 1**: p. S10-32.
30. Wildsoet, C. and J. Wallman, *Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks.* Vision Res, 1995. **35**(9): p. 1175-94.
 31. Nickla, D.L., C. Wildsoet, and J. Wallman, *Visual influences on diurnal rhythms in ocular length and choroidal thickness in chick eyes.* Exp Eye Res, 1998. **66**(2): p. 163-81.
 32. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography.* Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
 33. Mumcuoğlu T, E.C., Durukan HA., *Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler.* Turk J Ophthalmol, 2008. **38**(2):**168-175**. .
 34. *The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007).* Ocul Surf, 2007. **5**(2): p. 75-92.
 35. Thoft, R.A. and J. Friend, *The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983. **24**(10): p. 1442-3.
 36. Lemp, M.A., et al., *Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study.* Cornea, 2012. **31**(5): p. 472-8.
 37. Foulks, G.N., *Understanding ocular surface disease from uncommon to extremely common afflictions.* Ocul Surf, 2014. **12**(4): p. 233.
 38. Klein, B.E., R. Klein, and L.L. Ritter, *Is there evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities? The Beaver Dam Eye Study.* Arch Ophthalmol, 1994. **112**(1): p. 85-91.
 39. *Intraocular Pressure, in Basic and Clinical Science Course, Section 10: Glaucoma.* 2016, American Academy of Ophthalmology.
 40. Longcope, C., R. Hunter, and C. Franz, *Steroid secretion by the postmenopausal ovary.* Am J Obstet Gynecol, 1980. **138**(5): p. 564-8.
 41. Toker, E., O. Yenice, and A. Temel, *Influence of serum levels of sex hormones on intraocular pressure in menopausal women.* J Glaucoma, 2003. **12**(5): p. 436-40.
 42. Atas, M., et al., *Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid thickness in postmenopausal women and reproductive-age women using spectral-domain optical coherence tomography.* Prz Menopauzalny, 2014. **13**(1): p. 36-41.

43. Deschenes, M.C., et al., *Postmenopausal hormone therapy increases retinal blood flow and protects the retinal nerve fiber layer*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(5): p. 2587-600.
44. Cho, P. and C. Lam, *Factors affecting the central corneal thickness of Hong kong-Chinese*. Curr Eye Res, 1999. **18**(5): p. 368-74.
45. Kobayashi, K., et al., *Estrogen receptor expression in bovine and rat retinas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(11): p. 2105-10.
46. Lanthier, A. and V.V. Patwardhan, *Effect of heterosexual olfactory and visual stimulation on 5-en-3 beta-hydroxysteroids and progesterone in the male rat brain*. J Steroid Biochem, 1987. **28**(6): p. 697-701.
47. Kobayashi, K., et al., *Expression of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type IV in chick retinal pigment epithelium*. Exp Eye Res, 1997. **64**(5): p. 719-26.
48. Marin-Castano, M.E., et al., *Regulation of estrogen receptors and MMP-2 expression by estrogens in human retinal pigment epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(1): p. 50-9.
49. Munaut, C., et al., *Presence of oestrogen receptor type beta in human retina*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(7): p. 877-82.
50. Moss, S.E., R. Klein, and B.E. Klein, *Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(9): p. 1264-8.
51. Gupta, A., P.B. Sadeghi, and E.K. Akpek, *Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms*. Am J Ophthalmol, 2009. **147**(5): p. 919-23.
52. Auw-Haedrich, C. and N. Feltgen, *Estrogen receptor expression in meibomian glands and its correlation with age and dry-eye parameters*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2003. **241**(9): p. 705-9.
53. Rocha, E.M., et al., *Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(1): p. 76-84.
54. Peterson, C.M., J.L. Leshner, Jr., and L.S. Davis, *Dry eye syndrome in postmenopausal women*. JAMA, 2002. **287**(5): p. 585-6.
55. Bill, A., *Calorimetric procedures for the study of the blood flow through the ciliary region and the choroid in rabbits*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1962. **40**: p. 131-48.
56. Gans, L.A., et al., *Estrogen and progesterone receptors and human conjunctiva*. Am J Ophthalmol, 1990. **109**(4): p. 474-7.
57. Centofanti, M., et al., *Do sex and hormonal status influence choroidal circulation?* Br J Ophthalmol, 2000. **84**(7): p. 786-7.

58. Qureshi, I.A., *Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women*. Chin J Physiol, 1995. **38**(4): p. 229-34.
59. Shiose, Y., *The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(6): p. 883-7.