

Menopoz ve Kombine Hormon Replasman Tedavisinin Oküler Kan Akımı Üzerine Etkisi

Ebru Toker (*), Özlem Yenice (**), İhsan Akpınar (***), Haluk Kazokoğlu (****)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, menopozun ve kombine hormon replasman tedavisinin oküler kan akımı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla renkli Doppler görüntüleme yöntemi ile oftalmik ve santral retinal arterlerin hemodinamik değişiklikleri incelendi.

Yöntem: Çalışmaya, menopoz öncesi dönemde olan 22 kadın, hormon replasman tedavisi almayan 30 menopozlu kadın ve ortalama 4 yıldır (aralık, 1 ile 12 yıl) kombine hormon replasman tedavisi almakta (0.625 mg konjuge östrojen + 2.5 mg medroksiprogesteron asetat) olan 32 menopozlu kadın dahil edildi. Renkli Doppler görüntüleme yöntemi ile oftalmik ve santral retinal arterlerin maksimum sistolik hızları (MSH), diastol sonu hızları (DSH) ve rezistif indeksleri (RI) ölçüldü.

Bulgular: Menopoz öncesi dönemdeki kadınların oftalmik arter MSH değerleri her iki menopozal gruptan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0.02$ ve $p=0.006$), DSH ve RI değerleri üç grup arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0.05$). Hormon replasman tedavisi alan ve almayan menopozlu kadınlarla karşılaştırıldığında, menopoz öncesi dönemdeki kadınların santral retinal arter MSH (sırasıyla, $p=0.002$ ve $p=0.006$) ve DSH'larının (her iki $p<0.0001$) daha yüksek, RI'nin ise daha düşük olduğu görüldü (her iki $p<0.0001$). İki menopoz grubunun oküler hemodinamik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız, menopozda ortaya çıkan hormonal değişikliklerin oküler kan akımını olumsuz yönde etkilediğini ve menopoz sonrası uygulanan kombine hormon replasman tedavisinin menopozda görülen oküler hemodinamik değişikliklerin önlenmesinde etkili olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, kombine östrojen/progesteron replasman tedavisi, oküler kan akımı, renkli Doppler görüntüleme

SUMMARY

The Influence of Menopause and Combined Hormone Replacement Therapy on Ocular Blood Flow

Purpose: In this study, we investigated the hemodynamic changes in ophthalmic and central retinal arteries with color Doppler imaging to assess the effect of menopause and combined hormone replacement therapy on ocular blood flow.

Methods: Twenty-two premenopausal women, 30 postmenopausal women, who had never received hormone replacement therapy and 32 postmenopausal women, who had been receiving

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

(**) Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(***) Yrd. Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

(****) Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Mecmuaya Geliş Tarihi: 23.12.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 24.03.2003

Kabul Tarihi: 17.04.2003

combined hormone replacement therapy (0.625 mg conjugated estrogen and 2.5 mg medroxyprogesterone) with a mean duration of 4 years (range, 1 to 12 years) participated this study. Color Doppler imaging was used to determine peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) and resistive index (RI) in the ophthalmic and central retinal arteries.

Results: Premenopausal women had significantly higher PSV in the ophthalmic artery when compared with either group of postmenopausal women ($p=0.02$ and $p=0.006$, respectively). EDV and the RI in this vessel were each similar in the three groups of women ($p>0.05$). In the central retinal artery, premenopausal women showed higher PSV ($p=0.002$ and $p=0.006$, respectively) and EDV (both $p<0.0001$), and lower RI (both $p<0.0001$) as compared with postmenopausal women receiving and those not receiving hormone replacement treatment. No significant differences were observed in hemodynamic parameters between two groups of postmenopausal women with respect to hormone replacement therapy ($p>0.05$).

Conclusion: Our study demonstrates that changes in the hormonal status provoked by menopause unfavorably effects the ocular blood flow. Postmenopausal combined estrogen/progesterone replacement therapy does not appear to prevent menopause-induced reductions in ocular blood flow.

Key Words: Menopause, combined estrogen/progesterone replacement treatment, ocular blood flow, color Doppler imaging

GİRİŞ

Kadınlarda seks hormon düzeyleri yaşla ve reproduktif durumla ilişkili olarak değişiklik gösterir. Menopoz, over fonksiyonlarının kaybı sonucunda mensturasyonun kalıcı olarak kesilmesi olarak tanımlanır ve over rezervlerinin tükenmesiyle ilişkili olarak seks hormonlarının (östrojen, androjen, progesteron) azalmasıyla karakterizedir (1). Pek çok çalışma menopoza bağlı hormonal dengedeki değişikliklerin kalp damar sistemi üzerine olumsuz etkilere yol açtığını desteklemektedir. Menopoz öncesi dönemde kadınlarda koroner arter hastalığı ve hipertansiyonun görülme sıklığı aynı yaş grubu erkeklere nazaran daha düşükken, menopoz sonrası dönemde bu oran artarak erkeklerdeki oranlara yaklaşmaktadır (2,3). Menopozdaki kadınlarda östrojen replasman tedavisi, kardiovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortaliteyi %40 ila %60 oranında düşürmektedir (4). Bunun yanı sıra hormon replasman tedavisinin (HRT) pek çok damarsal yatakta vasküler direnci azalttığı ve bölgesel kan akımını arttırdığı bildirilmiştir (5-8). HRT'nin bu olumlu etkilerinin östrojenin ateroskleroza engelleyici ve vazodilatör etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

Kaynaklarda, HRT'nin oküler kan akımı üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışmada HRT'nin oküler kan akımını arttırdığı (10,11) yada değiştirmedığı görülmüştür (12). Glokom, senil maküla dejeneransı ve santral retinal ven tıkanıklığı gibi oküler hastalıkların ilerleyen yaşla ilişkili olduğu ve bu hastalıkların patogeneğinde oküler hemodinamik değişikliklerin katkısı olduğu bilinmektedir (13-16). Ancak HRT'nin bu hastalıklar üzerine etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmada, menopozun ve kombine HRT'nin oküler kan akımı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla menopoz öncesi ve menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda (HRT alan ve almayan) renkli Doppler ultrasonografi ile oftalmik arter ve santral retinal arter kan akım hızları ve rezistif indeksleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya toplam 84 kadın dahil edildi. Çalışmaya katılan kişilerden bilgilendirilmiş onay formu alındı. Detaylı tıbbi ve oftalmolojik hikayeleri alındıktan sonra çalışmaya katılan tüm katılımcıların rutin göz muayeneleri (görme keskinliği, ön segment muayenesi, GİB ölçümü, fundus muayenesi) Marımar Üniversitesi Göz Hastalıkları (MÜTF) AD yapıldı. Çalışmaya katılan kadınlar üç grupta değerlendirildi. Birinci grup, mensturasyon gören 20 ile 40 yaş arası (ortalama= 29 ± 7.2 yaş) 22 kadından oluşmaktaydı. Hiçbirinde göz hastalığı ve kronik sistemik hastalık, oral kontraseptif, kronik sistemik veya lokal ilaç kullanımı hikayesi yoktu. Bu gruptaki katılımcıların hepsi düzenli olarak mensturasyon gören kadınlardı. İkinci grup, MÜTF kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde fizyolojik menopoz tanısıyla izlenmekte olan ve menopoz sonrası hiç ekzojen hormon replasmanı almamış olan 45-65 yaş arası (ortalama= 52.1 ± 4.1 yaş) 32 kadından oluşuyordu. Hastalara menopoz tanısı 1 yıldan uzun amenore süresi, serum FSH düzeyleri >20 IU/L kriterleriyle konuldu. Üçüncü grup, menopoz kliniğinde takip edilmekte olan ve ortalama 4 yıldır (1-12 yıl) kesintisiz kombine HRT (0.625 mg konjuge östrojen ve 2.5 mg medroksiprogesteron

asetat) almakta olan 47-64 yaş arası (ortalama= 52.7 ± 4.5 yaş) 30 olgudan oluşmaktaydı. Menopozdaki kadınların hiçbirinde diabet (AKŞ > 120 mg/dl), hipertansiyon (TA> 140/90), hiperlipidemi (trigliserit, kolesterol >200 mg/ dl), koroner arter hastalığı, periferik damarsal hastalık yoktu.

Çalışmaya katılan olguların oküler kan akımı ölçümleri renkli Doppler ultrasonografi cihazı (Logiq 700 MR, GE Medical system, Milwaukee, USA) ile 8.8 MHz lineer probe kullanılarak MÜTF Radyoloji AD tarafından değerlendirildi. Tüm hastaların renkli Doppler görüntüleme (RDG) incelemesi deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı. Ölçümler yatar pozisyonda 20 dakikalık bir dinlenme süresinden sonra yapıldı. Tüm hastalarda, oftalmik arter (OA) ve santral retinal arter (SRA) maksimum sistolik ve diastol sonu akım hızları ölçüldü. Pourcelot rezistif indeksi [(maksimum sistolik akım hızı- diastol sonu akım hızı) / maksimum sistolik akım hızı] hesaplandı.

İstatistiksel yöntem:

İstatistiksel değerlendirmede her olgunun rastgele seçilmiş bir gözünün değerleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS/PC 10.0 programı kullanıldı. Veri dağılımı analizi yapıldıktan sonra normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen veriler için ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Gruplar arasında kan akım hızları ve rezistif indeksler arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis veya

tekyönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HRT alan ve almayan menopozlu olguların yaşları (sırasıyla, 52.7 ± 4.5 ve 52.1 ± 4 yaş, p=0.7) ve amenore süreleri (sırasıyla, 5.4 ± 3 yıl ve 5.9 ± 5 yıl, p=0.6) arasında farklılık saptanmadı. Menopoz öncesi dönemdeki kadınların yaş ortalaması (29 ± 7.2 yaş) her iki menopoz grubundan düşüktü. Grupların ortalama OA ve SRA akım hızları ve rezistif indeks değerleri tablo 1'de görülmektedir. Menopoz öncesi dönemdeki kadınların OA maksimum sistolik akım hızı değerlerinin HRT alan ve HRT almayan menopoz grubunun değerlerinden yüksek olduğu görüldü. OA diastol sonu akım hızı ve rezistif endeksi gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. Menopoz öncesi grubun SRA maksimum sistolik ve diastol sonu akım hızlarının her iki menopoz grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu ve rezistif indeksin ise düşük olduğu saptandı. Her iki menopoz grubunda SRA hemodinamik parametreleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Kaynaklarda, yaşlanmanın oküler kan akımını azalttığı, ancak yaşlanmayla ilişkili oküler hemodinamik değişikliklerin erkeklerle kadınlar arasında farklılık göster-

Tablo 1. Menopoz öncesi, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda oftalmik ve santral retinal arter akım hızları (cm/sn, ortalama ± SD) ve rezistif indeks değerleri

	Menopoz öncesi (n=22)	Menopoz HRT almayan (n=32)	Menopoz HRT alan (n=30)
Oftalmik arter			
MSH	42.6 ± 5.8 ¹	37.8 ± 8.9	37.0 ± 6.2
DSH	13.2 ± 2.5	12.7 ± 3.5	12.1 ± 2.7
Rİ	0.70 ± 0.048	0.69 ± 0.056	0.69 ± 0.046
Santral retinal arter			
MSH	14.6 ± 2.2 ²	11.9 ± 3.1	11.7 ± 3.3
DSH	6.7 ± 1.0 ³	4.8 ± 1.6	4.1 ± 1.3
Rİ	0.61 ± 0.037 ³	0.68 ± 0.064	0.67 ± 0.055

¹ HRT almayan (p=0.02) ve HRT alan gruptan (p=0.006) istatistiksel olarak anlamlı farklılık

² HRT almayan (p=0.006) ve HRT alan gruptan (p=0.002) istatistiksel olarak anlamlı farklılık

³ HRT almayan ve HRT alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklılık (her iki p<0.0001)

MSH: maksimum sistolik hız, DSH: Diastol sonu hız, Rİ: rezistif indeks

diği bildirilmiştir (17-20). Harris ve ark.(19) her iki cinsten yaşlanmanın oftalmik arter akım hızını azalttığını ve rezistif indeksi arttırdığını ancak santral retinal arterde yaşlanmayla ilişkili herhangi bir değişim gözlenmediğini bildirirken, kısa posterior silier arterlerde ise rezistif indeksin, yalnızca kadınlarda, yaşla doğru orantılı olarak arttığını rapor etmişlerdir. Centofanti ve ark. (20) ise pulsatil oküler kan akımının (POKA), menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklerle göre daha yüksek olduğunu ve POKA'nın kadınlarda yaşla ve menopozla ilişkili olarak azaldığını, ancak erkeklerde yaşa bağlı değişiklik saptanmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanısıra, kadınlarda reproduktif sürecin değişik evrelerinde oküler kan akımının etkilendiği bilinmektedir. Endojen östrojen ve progesterin seviyelerinin yükseldiği hamilelik döneminde koroidal kan akımı artmakta (21), hamile kadınlarda santral retinal arter diastol sonu akım hızı artarken rezistif indeks azalmaktadır (22). Menopozun oküler hemodinami üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Belfort ve ark. (22), HRT almayan menopozlu kadınların OA ve SRA kan akımlarının menopoz öncesi kadınlardan farklılık göstermediğini bildirirken, Harris-Yitzhak ve ark. (11) ise menopozda OA de diastol sonu akım hızının azaldığını ve rezistif indeksin arttığını saptamışlardır. Çalışmamızın sonuçları, menopozun oküler kan akımını etkilediğini göstermektedir. Menopozlu kadınlarda OA sistolik akım hızı azalmakta ve santral retinal arterde ise hem sistolik hem de diastolik akım hızları azalırken vasküler rezistans artmaktadır.

Menopozun vasküler tonus ve kan akımı üzerine etkileri muhtemelen fizyolojik seks hormon seviyelerindeki değişimlerden kaynaklanmaktadır. Menopozda, over rezervlerinin tükenmesi sonucunda endojen östrojen ve progesterin seviyelerinde belirgin azalma oluşur. Östrojenler, vazoaaktif hormonlar olup, damar endotelinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanarak bölgesel olarak damar endotelinden salınan nitrik oksit ve prostaglandin I₂'yi artırıp, endotelin-1'i azaltarak arterioller vazodilatasyona yol açarlar (23). Bunun yanısıra, östrojenlerin kalsiyum kanal blokajı etkileriyle damar düz kasında gevşemeye neden olduklarını destekleyen veriler de mevcuttur (24). Menopozal dönemde östrojen replasman tedavisinin periferik ekstremitte arterlerinde (femoral, radyal arter), uterin, internal karotis ve orta serebral arterlerde damarsal direnci düşürüp bölgesel kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (5-8). Ancak östrojen tedavisinin retrobulber arteriyel hemodinamik üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Belfort ve ark. (22) yaptıkları kısa dönem prospektif çalışmada, 10 menopozlu kadında 2 aylık oral östrojen (2 mg mikronize 17beta-estradiol) replasman tedavisinin SRA'de diastolik akım hızını arttırdığını ve

rezistif indeksi azalttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada östrojen replasmanın OA akım parametreleri üzerine bir etkisi olmadığı gözlenmiş ve östrojenin vazodilatasyon etkisinin ancak SRA gibi küçük çaplı serebral damarlarda belirgin akım değişikliklerine yol açtığı sonucuna varılmıştır. Başka bir prospektif çalışmada ise 1 yıl boyunca uygulanan HRT'nin SRA akım direncini (pulsatilite indeksi) %9 oranında azalttığı, OA akım direncinde ise anlamlı değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (10). Buna karşılık, son zamanlarda yapılan iki kesitsel çalışmanın sonuçları yukarıda belirtilen sonuçlarla uyum göstermemektedir. Harris-Yitzhak ve ark.(11) ortalama 9 yıldır östrojen replasman tedavisi almakta olan menopozlu kadınlarda OA diastol sonu akım hızının HRT almayan kadınlara göre daha yüksek ve rezistif indeksin ise daha düşük olduğunu, buna karşılık HRT'nin daha küçük çaplı SRA ve PSA'lerin akım hızları üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir. Atilla ve ark (12) ise HRT alan ve almayan menopozlu kadınların retrobulbar arter hemodinamik parametreleri (akım hızı, rezistif ve pulsatilite indeksleri) arasında farklılık görülmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu veriyi desteklemektedir. HRT'nin menopozun yol açtığı hemodinamik değişiklikleri önleyemediği görülmektedir.

Postmenopozal kadınlarda tek başına uzun süreli östrojen replasman tedavisinin endometrial hiperplazi ve kansinom riskini artırması histerektomi yapılmamış olan menopozlu kadınlarda östrojenle birlikte progesterin kullanımını gündeme getirmiştir (25,26). Çalışmamıza katılan HRT alan kadınların tümüne östrojen ile birlikte düşük doz sentetik progesteron (2.5 mg medroksiprogesteron asetat) tedavisi uygulanmaktaydı. Tedaviye progesteron eklenemesinin östrojenin olumlu etkilerini etkileyebileceği düşünülen bilinir. Progesteronun kalp damar sistemi üzerine etkileri tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, östrojenin olumlu etkilerini kısmen antagonize ettiği sanılmaktadır. Koroner arter hastalığı olan menopozlu kadınlarda kombine östrojen/progesteron replasmanının ikincil koroner arter hastalık riskini azaltmadığı ortaya konmuştur (27). Hayvan modelinde östrojen tedavisine medroksiprogesteron asetatın eklenmesinin aterosklerotik koroner arterlerde östrojenin endotele bağımlı vazodilatasyonu arttırıcı etkisini azalttığı gösterilmiştir (28). Ayrıca progesteronun dokudaki östrojen reseptör miktarını azalttığı (29), östrojenin hücre içi reseptörlere bağlanmasını engellediği (30), damar düz kas hücrelerinde kollajen ve elastin birikimini arttırdığı bilinmektedir (31). Menopozlu kadınlarda yapılan klinik çalışmalarda medroksiprogesteronun östrojenle birlikte kullanımının uterin ve brakial arterlerde östrojenin indüklediği endotele-bağımlı vazodilatasyonu azalttığı (32,33), bu antagonistik etkinin progesteron dozuna ba-

ğimli olduğu ve 2.5 mg gibi düşük dozlarda bile bu etkinin görüldüğü bildirilmiştir (33). Ancak Gerhard ve ark. (34), medroksiprogesterona göre daha az androjenik etkileri olan mikronize vajinal progesteron kullanımının östrojenin damar üzerindeki olumlu etkilerini azaltmadığını saptamışlardır.

Sonuç olarak, menopozda hormonal dengedeki değişiklikler orbital kan akımını etkilemektedir. Menopozda uygulanan kombine östrojen/progesteron replasman tedavisinin oküler hemodinami üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Menopause and postmenopausal hormone replacement therapy. In: Clinical gynecologic endocrinology. Baltimore. Williams & Wilkins 1994; 583-649.
2. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, Sundgaard-Riise K, Nunez BD, Amodeo C: Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 158-161.
3. Kalin MF, Zumoff B: Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids*. 1990; 55: 350-352.
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
5. Riedel M, Oeltermann A, Mugge A, Creutzig A, Raffenberg WW, Lichtlen P: Vascular responses to 17-oestradiol in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 44-47.
6. Pirhonen JP, Vuento MH, Mäkinen JI, Salmi TA: Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 620-623.
7. Gangar KF, Vyas S, Witehead M, Crook D, Meire H, Campbell S: Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-842.
8. Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, Farina M, Castiglioni E, Polvani F: Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1226-1232.
9. Sacks FM, Gerhard M, Walsh BW: Sex hormones, lipoproteins, and vascular reactivity. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 161-165.
10. van Baal WM, Kenemans P, Stehouwer CDA, Peters-Muller ERA, van Vugt JMG, van der Mooren M: Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterine and central retinal arteries in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1365-1373.
11. Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Refael Z, Zarfaty D, Garzoni HJ, Martin BJ: Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 623-628.
12. Atilla H, Aslanpençe A, Batioğlu F, Eryılmaz T, Aytac S, Özcan H, Kurtay G: Effect of hormone replacement therapy on ocular hemodynamics in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11: 277-280.
13. Hayreh S, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 603-624.
14. Topbaş E, Özdemir Y, Zıraman İ, Kural G: Primer açık açılı glokomlu olgularda trabekülektomi ameliyatının retrobulber hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisinin renkli Doppler görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi. *T Oft Gaz* 1996; 26: 39-45.
15. Ciulla TA, Harris A, Chung HS, Ronald PD, Kagemann L, McNulty L, Pratt LM, Martin BJ: Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 75-80.
16. Oba E, Daniel Y, Tassignon M, Salu P, DeWilde F, Brihaye M: Santral retinal ven tıkanıklıklarında fundus fluorescein anjiyografi, elektroretinografi ve Doppler ultrasonografinin prognostik açıdan değeri. *T Oft G* 1993; 23: 330-335.
17. Ravalico G, Toffoli G, Pastori G, Crocè M, Calderini S: Age-related ocular blood flow changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2645-2650.
18. Groh MJM, Michelson G, Langhans M, Harazny J: Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. *Ophthalmology* 1996; 103: 529-534.
19. Harris A, Harris M, Biller J, Garzoni H, Zarfaty D, Ciulla TA, Martin B: Aging affects the retrobulbar circulation differently in women and men. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1076-1080.
20. Centofanti M, Bonini S, Manni GL, Guinetti-Neuschüler C, Bucci MG, Harris A: Do sex and hormonal status influence choroidal circulation? *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 786-787.
21. Centofanti M, Migliardi R, Bonini S, Manni G, Bucci MG, Pesavento CB, Amin CS, Harris A: Pulsatile ocular blood flow during pregnancy. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 276-80.
22. Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ, Cruz A, Young R: Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1273-8.
23. Mikkola T, Viinikka L, Ylikorkala O: Estrogen and postmenopausal estrogen/progestin therapy: effect on endothelium-dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1998; 79: 75-82.
24. Salom JB, Burguete MC, Perez-Asensio FJ, Torregrosa G, Albroch E: Relaxant effects of 17-beta-estradiol in ce-

- rebral arteries through Ca (2+) entry inhibition. *J Cereb Blood Flow Met* 2001; 21: 422-429.
25. Antunes CM, Strolley PD, Rosenshein NB: Endometrial cancer and estrogen use: report of a large case control study. *N Engl J Med* 1979; 300: 9-13.
 26. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J: Actions of progestins on the morphology and biochemistry of the endometrium of postmenopausal women receiving low-dose estrogen therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 791-795.
 27. Hulley S, Grady D, Bush T: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
 28. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB: Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757-1761.
 29. Leavitt WW, Okulicz WC: Occupied and unoccupied estrogen receptor during estrous cycle and pregnancy. *Am J Physiol* 1985; 249: 589-594.
 30. Colburn P, Buonassisi V: Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. *Science* 1978; 201: 817-819.
 31. Fischer GM, Swain ML: Effect of sex hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and non-castrated rats. *Am J Physiol* 1977; 232: 617-621.
 32. Marsh MS, Bourne TH, Whitehead MI, Collins WP, Campbell S: The temporal effect of progestogen on uterine artery pulsatility index in postmenopausal women receiving sequential hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1994; 62: 771-774.
 33. Wakatsuki A, Okanati Y, Ikenoue N, Fukaya T: Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2001; 104: 1773-1778.
 34. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seeley EW, Ganz P, Creager MA: Estrodiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158-1163.