



Polikistik Over Sendromu Tanılı Hastalarda Ön Segment Bulguları

Anterior Segment Findings in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Seda Karaca Adıyeke*, İbrahim Karaca***, Suna Yıldırım**, Mehmet Adıyeke****, İbrahim Uyar**, Gamze Türe*

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

**Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

***Aliğa Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

****Bergama Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PKOS) tanılı hastaların ön segment bulgularını incelemek ve bunları sağlıklı reproduktif yaş grubu gönüllü kadınlarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 50 PKOS tanılı (grup 1) ve 50 sağlıklı gönüllünün (grup 2) sağ gözleri dahil edildi. Tüm olgularda görme, göz içi basıncı (GİB), santral kornea kalınlığı (SKK), Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirildi. PKOS tanılı hastaların hormon (östradiol ve testosteron) düzeyleri ile bulguların korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular: PKOS grubunda ortalama SKK değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). GİB ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,560$). Schirmer testi ve GKZ PKOS tanılı hastalarda azalmış olarak bulundu (sırasıyla: $p=0,001$ ve $p=0,001$). Östradiol düzeyleri santral kornea kalınlıkları ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,552$), GİB ($r=0,351$) ile pozitif yönde zayıf düzeyde, GKZ ($r=-0,393$) ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdi. Testosteron düzeyleri, GİB ($r=0,342$) ve SKK ($r=0,303$) ile pozitif yönde zayıf düzeyde korele bulunmuştur. Testosteron düzeyleri Schirmer testi ($r=-0,562$) ve GKZ ($r=-0,502$) ile ise zayıf düzeyde korelasyon göstermiştir.

Sonuç: PKOS göz dokularında fizyolojik ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Kuru göz semptomlarının, santral kornea kalınlıklarının PKOS tanılı hastalarda artmış olduğu görüldü. Artan serum testosteron ve östradiol düzeyleri ile bulguların korele olduğu izlendi.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, kuru göz, kornea kalınlığı

Abstract

Objectives: This study aimed to investigate the anterior segment in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and to compare them with those of healthy reproductive-age female volunteers.

Materials and Methods: The study included 50 right eyes of 50 women with PCOS (group 1) and 50 right eyes of 50 healthy women (group 2). Intraocular pressure, Schirmer's test, tear film break-up time and central corneal thickness were evaluated in all subjects. Correlations between serum hormone (estradiol and testosterone) levels and observed findings were also investigated.

Results: Mean central corneal thickness values were significantly higher in the PCOS group ($p=0.001$). The mean intraocular pressures values were similar between the two groups ($p=0.560$). Schirmer's test results and tear film break-up time values were significantly lower in the PCOS group ($p=0.001$ and $p=0.001$ respectively). Serum estradiol levels were moderately positively correlated with mean central corneal thickness ($r=0.552$), weakly positively correlated with intraocular pressure ($r=0.351$) and weakly negatively correlated with tear film break-up time ($r=-0.393$). Serum free testosterone levels were weakly correlated with intraocular pressure ($r=0.342$) and central corneal thickness ($r=0.303$), and showed weak negative correlations with Schirmer's test results ($r=-0.562$) and tear film break-up time ($r=-0.502$).

Conclusion: PCOS leads to physiological and structural changes in the eye. Dry eye symptoms were more severe and central corneal thickness measurements were greater in patients with PCOS. Those are correlated serum testosterone and estradiol levels.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, dry eye, corneal thickness

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seda Karaca Adıyeke, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 610 26 21 E-posta: skaracaadiyeke@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 17.12.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.05.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS); reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Prevalansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak %17 civarındadır.¹ Kronik anovulasyon esas fizyopatolojik faktör olarak görülmektedir.¹ Androstenedion ve testosteron gibi primer olarak over tarafından salgılanan biyolojik olarak en aktif androjenlerin dolaşımdaki düzeyleri artmıştır. Son yıllarda dişi seks steroidlerinin sistemik etkilerin yanı sıra oküler etkilerinin de olduğu saptanmıştır. Kornea, lens, iris, silyer cisim, retina, lakrimal bez, meybomiyani bezi ve konjonktivada östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerinin varlığı tespit edilmiştir.² Kuru gözün kadınlarda özellikle menopozdan sonra daha sık ortaya çıkması, hamilelik ve laktasyon ile artması, hormon replasman tedavisi ile düzelebilmesi bu duruma en uygun örneklerden biridir.³ Biz çalışmamızda; PKOS tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında santral kornea kalınlığı (SKK), göz içi basıncı (GİB), gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer testi değerlerini karşılaştırmayı amaçladık. Bulguların testosteron, östradiol ve vücut kitle indeksi ile korelasyonunu değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiş ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmamıza Eylül 2014 ile Kasım 2014 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve PKOS tanısı konulan 50 kadın ve aynı dönemde kliniğimize başvuran hiçbir endokrinolojik şikayeti veya hastalığı olmayan 50 gönüllü kadının sağ gözleri dahil edildi. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen esaslara uygun olarak yapılmıştır. PKOS tanısı Rotterdam 2003 Kriterleri'ne uygun olarak oligomenore (menslerin arasının 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az mens görme), hiperandrojenizm, klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış), ultrasonografik polikistik over görüntüsü [2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 mL)] kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu.⁴

Tüm hastaların tiroid fonksiyonları, luteinleştirici hormon (LH)/follikül stimüle edici hormon (FSH) oranı, prolaktin düzeyi, dehidroepiandrosteron sülfat, 17 hidrokspirogesteron, total testosteron düzeylerine bakıldı. Tüm olgulardan numuneler günün aynı saatinde alındı. Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş altı ay içinde hormonal ilaçlar, ovülasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Optik nöropati, görme alanını veya retinal sinir lifi tabakasını etkileyebilecek retinal hastalık, geçirilmiş oküler cerrahi, ciddi oküler travma, intrakraniyal lezyon, kafa travması, masif kan kaybı, kontakt lens kullanımı öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılanların detaylı tıbbi öyküleri alındı, yaş, özgeçmiş ve soygeçmiş gibi demografik verileri kaydedildi. Tüm olgulara standart oftalmolojik muayene uygulandı. Goldmann aplanasyon tonometresiyle GİB ölçümü, non-kontakt speküler biyomikroskopi ile SKK ölçümü yapıldı. SKK ölçümleri, ölçümler arası fark 10 µm'den az olana kadar arka arkaya üç ölçüm yapıp, bu üç ölçümün ortalaması alınarak kaydedilmiştir.

Tüm olgulara GKZ ve Schirmer testi uygulandı. Schirmer testi topikal anestezi kullanılarak yapıldı. Beşinci dakika sonunda 6 mm'den az ıslanma anormal kabul edildi. Gözyaşı filmi kobalt mavisi filtre ile geniş ışık huzmesi kullanılarak biyomikroskopta incelendi. Son göz kırpması ile rastgele dağılmış ilk kuru noktanın çıkması arasındaki zaman GKZ olarak değerlendirildi. On saniyeden az olması anormal olarak değerlendirildi. Kadınlardan venöz kan örnekleri, spontan veya gestagen ile indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08:00 ile 10:00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. LH, FSH, östradiol, total testosteron ölçümleri Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

PKOS tanılı olgularda serum östradiol ve testosteron düzeyleri ile Schirmer testi, GKZ, ortalama SKK ve GİB ölçümleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 15,0 programı ile yapıldı. Değişkenler arası ilişkiye Pearson korelasyon yöntemi ile bakıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Sürekli değişkenlere ait; medyan, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Normal dağılıma uygun olan bağımsız değişkenlerin karşılaştırmaları t testi ile uygun olmayan bağımsız değişkenler ise Mann-Whitney U test yöntemi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza PKOS grubundaki 50 hasta ve kontrol grubundaki 50 hastanın toplam 100 sağ gözü dahil edildi. PKOS grubundaki bireylerin yaş ortalaması 27±4,18 yıl (minimum: 19, maksimum: 30), kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 26,4±3,78 (minimum: 18, maksimum: 30) yıl idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,34). PKOS grubunda ortalama SKK 550,60±32,38 µm, kontrol grubunda 518,40±24,77 µm olarak hesaplandı. İki gruba ait ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). PKOS grubunda ortalama GİB 16,16±2,68 mmHg, kontrol grubunda 15,62±3,41 mmHg idi. Her iki grupta ortalama GİB açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,56). Schirmer testi PKOS grubunda 10,80±3,14 mm, kontrol grubunda ise 16,74±2,61 mm olarak ölçüldü. PKOS grubunda ortalama Schirmer ölçümü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,001). PKOS grubunda GKZ 11,10±3,28 saniye, kontrol grubunda 14,64±2,81 saniye olarak ölçüldü. PKOS grubunda GKZ kontrol grubuna göre daha kısaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001). PKOS grubunda serum östradiol ve testosteron

seviyeleri ile değişkenler arasında korelasyon değerlendirildi. Östradiol düzeyleri GİB ile pozitif yönde ($r=0,351$), GKZ ile ($r=-0,393$) negatif yönde zayıf korele olarak bulundu. Serum östradiol düzeyleri ile SKK arasında ($r=0,552$) pozitif yönde orta düzey korelasyon saptandı (Şekil 1, 2, 3, 4).

Serum testosteron düzeyi ile GİB arasında ($r=0,342$) ve SKK arasında ($r=0,303$) zayıf korelasyon saptandı (Şekil 3). Testosteron düzeyleri ile Schirmer testi ($r=-0,562$) ve GKZ ($r=-0,494$) arasında orta seviyede negatif korelasyon saptandı (Şekil 4).

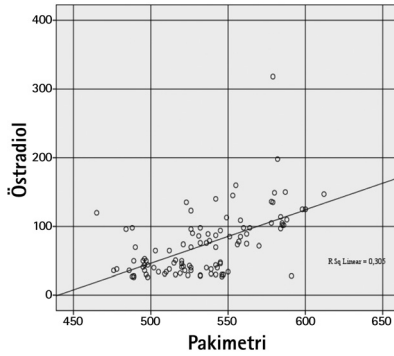
Tartışma

Reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan PKOS overian hiperandrojenemi olarak da anılan bir sendromdur.⁴ Progesteron ile karşılanamayan hiperöstrojenemik etki hedef organlardaki değişikliklere neden olur. Ogueta ve ark.⁵ differansiyasyon, proliferasyon ve gelişme gibi yaşamsal hücre fonksiyonlarında önemli rol oynayan östrojen indüklü proteinleri (örneğin; kathepsin D, alfa 2 makroglobulin, sitokrom P45 aromataz) tanımlamışlardır. Bu proteinlerden birçoğu siliyer cisim, retina pigment epiteli gibi göz dokularında saptanmıştır. PKOS'de artan seks steroid hormon düzeyleri kardiyovasküler sistem ve endometriyumda olduğu gibi oküler yapı ve fizyolojisini etkilemektedir.⁶ Steroid hormonların proliferasyon, diferansiyasyon ve büyüme gibi hücrenin yaşamsal süreçlerinde önemli rol oynadığı

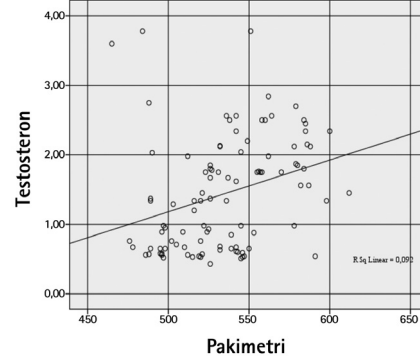
saptanmıştır.⁵ Magness ve ark.⁷ östradiolün potent bir vazodilatör olduğunu Sarrel⁸ ise progesteronun buna zıt etkisi olduğunu saptamışlardır. Yucel ve ark.⁹ düşük östrojen ve yüksek progesteron düzeylerinin, oküler perfüzyonun düşmesine neden olabilecek vazokonstriktör etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, çalışmamızda PKOS hastaları ve gönüllü sağlıklı kadınlarda gözyaşı fonksiyonları, GİB ve SKK'yi karşılaştırdık. Serum serbest testosteron, östradiol düzeyleriyle göz bulgularının korelasyonunu inceledik.

Çalışmalarda hormon etkilerinin aköz tabaka yetmezliği ve evaporatif kuru göz hastalığına neden olabileceği bildirilmiştir.^{10,11,12,13,14} Meybomiyan bezlerin androjen hormonların hedef organı olduğu ve androjenlerin bu dokudaki gen ekspresyonu ve lipid sentezini düzenlediği saptanmıştır.^{10,11,12} Androjen yetmezliği meybomiyan bez disfonksiyonuna yol açabilir ve evaporatif kuru göz sendromu oluşturabilir. Östrojen meybomiyan bez fonksiyonunu antagonize ederek evaporatif kuru göz hastalığının gelişimini kolaylaştırabilir.^{13,14} Na ve ark.¹⁵ postmenopoz ekzojen östrojen kullanan kadınlarda kuru göz sendromunun ve GİB'nin önemli derecede arttığını bulmuşlardır. GİB artışının östrojen replasman tedavisinin steroid etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

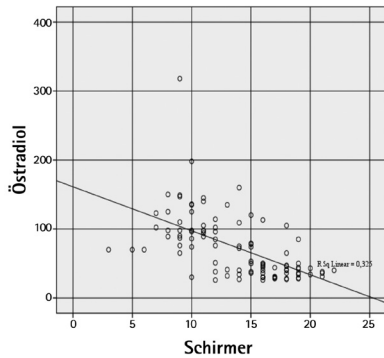
Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde PKOS grubunda Schirmer testi ve GKZ kontrol grubuna göre



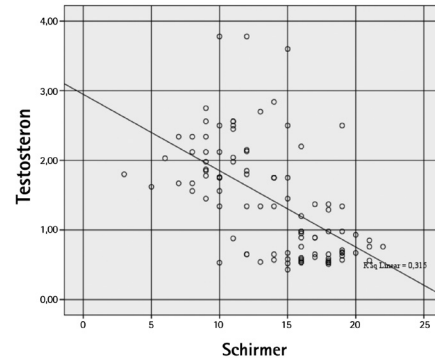
Şekil 1. Serum östradiol düzeyleri (pg/mL) ile santral kornea kalınlığı (µm) arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 3. Serum testosteron düzeyleri (pg/mL) ile santral kornea kalınlığı (µm) arasındaki korelasyon



Şekil 2. Serum östradiol düzeyi (pg/mL) ile Schirmer testi (mm) ölçümleri arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 4. Serum testosteron düzeyleri (pg/mL) ile Schirmer testi (mm) arasındaki korelasyon ilişkisi

istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Serum östradiol ve testosteron seviyelerinin yüksekliği kuru göz bulguları ile koreledir. En yüksek korelasyon negatif yönde östradiol düzeyleri ile Schirmer testi ölçümleri arasında saptandı.

Akar ve ark.¹⁶ luteal faz sırasında nöroretinal rimin istatistiksel olarak anlamlı inceltme gösterdiğini bulmuşlardır. Menstrüel fazlar karşılaştırıldığında intraoküler basınç, keratometri ve refraktif kusur arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Demir ve ark.¹⁷ çalışmalarında PKOS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında intraoküler basınç ve SKK'nin benzer olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda GİB düzeyi açısından, PKOS grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. GİB, serbest testosteron ve östradiol düzeyleri arasında zayıf korelasyon saptandı. Kebapçılar ve ark.¹⁸ sağ ve sol göz SKK'lerinin PKOS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır. Araştırmacılar her iki gözdeki SKK'nin; total testosteron düzeyleri, vücut kitle indeksi, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile pozitif yönde korele olduğunu saptamışlardır. PKOS hastalarında SKK'nin anlamlı olarak yüksek bulunması IGF-1'in korneal endotelial pompasını inhibe etmesi ve endotelial geçirgenliğin artmasına bağlı olduğu düşünülmüştü.¹⁸

Kiely ve ark.¹⁹ menstrüel siklus esnasında yükselen östrojen düzeyleri ile korneal kalınlık artışının birliktelik gösterdiğini saptamışlar. Bizim çalışmamızda da PKOS grubunda SKK kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Pakimetri değeri testosteron düzeyleri ile zayıf, östradiol düzeyleri ile orta düzeyde korele idi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler Schirmer testinin ve GKZ'nin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliklerinin değişkenliği, uzun bir takip süresini kapsamaması ve prospektif olmamasıdır. Daha geniş olgu sayıları ve hormonal değişimler nedeniyle uzun takip süreleri gerekmektedir.

Sonuç

PKOS olgularında kontrol grubuna göre SKK gözyaşı fonksiyon bozukluğunun anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında PKOS tanılı hastalarda korneaya yönelik cerrahi işlemleri tedavi sonrası hormon regülasyonu sağlandığında planlamak daha uygun olur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (30.10.2014 tarihli 7 no'lu etik kurul kararı), Hasta Onayı: Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Seda Karaca Adıyeke, İbrahim Karaca, Konsept: Seda Karaca Adıyeke, Dizayn: Seda Karaca Adıyeke, İbrahim Karaca, Veri Toplama veya İşleme:

Seda Karaca Adıyeke, Suna Yıldırım, İbrahim Uyar, Analiz veya Yorumlama: Seda Karaca Adıyeke, İbrahim Karaca, Mehmet Adıyeke, Gamze Türe, Literatür Arama: Seda Karaca Adıyeke, İbrahim Karaca, Yazan: Seda Karaca Adıyeke.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1897-1899.
2. Gupta PD, Johar K Sr, Nagpal K, Vasavada AR. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol.* 2005;50:274-284.
3. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2:92-123.
4. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544-551.
5. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1906-1911.
6. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HE, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbot E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-2049.
7. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta. Effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol.* 1989;256:E536-42.
8. Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas.* 1990;12:287-298.
9. Yucler I, Akar ME, Dora B, Akar Y, Taskin O, Ozer HO. Effect of the menstrual cycle on Standard achromatic and blue-on-yellow visual field analysis of women with migraine. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:51-57.
10. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:146-153.
11. Rocha EM, Wickham LA, Silveira LA, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, Sullivan BD, Sullivan DA. Identification of androgen receptor protein and 5 alpha reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:76-84.
12. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, Toda I, Doane MG, Evans JE, Wickham LA. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3732-3742.
13. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, Sullivan DA. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4874-4882.
14. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea.* 2003;22:516-521.
15. Na KS, Jee DH, Han K, Park YG, Kim MS, Kim EC. The ocular benefits of estrogen replacement therapy: a population-based study in postmenopausal Korean women. *PLoS One.* 2014;9:e106473.
16. Akar ME, Yucler I, Erdem U, Taskin O, Ozel A, Akar Y. Effect of the menstrual cycle on the optic nerve head in diabetes: analysis by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:175-182.
17. Demir M, Guven D, Koc A, Ozdemir S, Can E. Retinal nerve fiber layer thickness in women with polycystic ovary syndrome. *J Ophthalmol.* 2013;2013:752186.
18. Kebapçılar AG, Tatar MG, Ipekci SH, Gonulalan G, Korkmaz H, Baldane S, Celik C. Cornea in PCOS patients as a possible target of IGF-1 action and insülin resistance. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:1255-1263.
19. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt.* 1983;60:822-829.