

# Menstrüel Siklusta Retina Damar Çapı Değişikliklerinin Araştırılması

## Investigation of Retinal Vascular Caliber Changes During the Menstrual Cycle

Fatih ULAŞ,<sup>a</sup>  
Ümit DOĞAN,<sup>a</sup>  
Bülent DURAN,<sup>b</sup>  
Asena KELEŞ,<sup>a</sup>  
SümeYra AĞCA,<sup>a</sup>  
Serdal ÇELEBİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Bolu

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Fatih ULAŞ  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Bolu,  
TÜRKİYE/TURKEY  
fatihu44@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Menstrüel siklusta sağlıklı genç bireylerde retina damar çapında görülebilecek değişikliklerin araştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Yaşları 22-30 arası değişen düzenli menstrüel siklusu olan 29 sağlıklı bireyin menstrüel siklusun erken foliküler faz (EFF), ovulatuvar faz (OVF) ve mid-luteal faz (MLF)'lerinde retina damar çapı ölçümleri gerçekleştirildi. Retina damar çapı ölçümleri, Spectralis optik koherens tomografi cihazındaki retina sinir lifi ölçüm modu görüntüsü kullanılarak, cihazda yüklü olan yarı otomatik program yardımı ile manuel olarak yapıldı. Retina damar çapı değişiklikleri arasındaki farkın istatistiksel analizi, ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi. **Bulgular:** EFF, OVF ve MLF'de ölçülen ortalama retina arteriyol çapları sırasıyla; 88,68±2,04, 86,32±2,15 ve 84,32±1,92 µm idi. EFF, OVF ve MLF'de ölçülen ortalama retina venül çapları sırasıyla; 128,54±16,76, 125,64±15,69 ve 124,25±15,81 µm idi. Menstrüel siklus süresince retina arteriyol ve venül çaplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daralma gözlemlendi (p değerleri sırasıyla <0,001 ve 0,002). Bonferroni düzeltmesi EFF'deki arteriyol çapı ile karşılaştırıldığında OVF ve MLF'deki arteriyol çapında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daralma olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla 0,026 ve 0,001). Bonferroni düzeltmesi EFF'deki venül çapı ile karşılaştırıldığında, OVF ve MLF'deki venül çapında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daralma olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla 0,042 ve 0,002). **Sonuç:** Retina arteriyol ve venül çapları menstrüel siklusun EFF, OVF ve MLF'lerinde farklı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Menstrüel siklus; tomografi, optik koherens; retina damarları

**ABSTRACT Objective:** To investigate changes that can be seen in retinal vascular caliber during the menstrual cycle in healthy young subjects. **Material and Methods:** Retinal vascular caliber of 29 healthy subjects with regular menstrual cycle and aged between 22-30 were measured in the early follicular phases (EFP), ovulatory phase (OVP) and mid-luteal phase (MLP) of the menstrual cycle. Retinal vascular caliber assessment was performed manually on retinal nerve fiber layer imaging mode scan by using semi-automated program of Spectralis optical coherence tomography. Statistical analyses of differences between retinal vascular calibers were determined using repeated measures of analysis of variance and Bonferroni adjustment. **Results:** Mean retinal arteriolar diameters in the EFP, OVP and MLP were 88.68±2.04, 86.32±2.15 and 84.32±1.92 µm, respectively. Mean retinal venular diameters in the EFP, OVP and MLP were 128.54±16.76, 125.64±15.69 and 124.25±15.81 µm, respectively. There was statistically significant decrease in retinal arteriolar and venular diameter during the menstrual cycle (p values were <0.001 and 0.002, respectively). Bonferroni correction revealed significant retinal arteriolar vasoconstriction in OVP and MLP when compared with EFP (p values were 0.026 and 0.001, respectively). Bonferroni adjustment revealed significant retinal venular vasoconstriction in OVP and MLP when compared with EFP (p values were 0.042 and 0.002, respectively). **Conclusion:** Retinal arteriolar and venular diameters were found different in the EFP, OVP and MLP of the menstrual cycle.

**Key Words:** Menstrual cycle; tomography, optical coherence; retinal vessels

**M**enstrüel siklus; foliküler gelişim, ovülasyon, lüteinizasyon, lüteolizis ve endometriyum değişikliklerinin gerçekleştiği endokrin, otokrin ve parakrin faktörlerce düzenlenen bir süreçtir. Menstrüel siklusta görülen hormonal değişiklikler damarsal ve hemodinamik değişikliklere neden olarak, üreme, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi gibi vücutta birçok sistemi etkilemektedir.<sup>1-3</sup> Bu hormonal ve fizyolojik değişiklikler kadınlarda elde edilen verilerin, kadının hormonal durumuna göre değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.<sup>4,5</sup> Östrojen, damarlarda vazodilatasyona neden olurken, mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, progesteron östrojenin damarlar üzerindeki etkisini antagonize etmektedir.<sup>6</sup>

Seks hormon reseptörlerinin retina ve koroid gibi yapılarda varlığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Bu hormonlardaki değişikliklerin oküler kan akımını etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>3,8</sup> Östrojenin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu üzerine koruyucu yönde etkisini bildiren çalışmalar olmakla birlikte, olumsuz etkisi olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur.<sup>9-11</sup>

Retina damarlarının incelenmesi mikrovasküler hastalıkların araştırılmasında invaziv olmayan önemli bir seçenektir.<sup>12</sup> Koryoretinal yapıların görüntülenmesinde optik koherens tomografi (OKT), retinanın yüksek çözünürlükte görüntülenmesini, retina ve koroid ile ilgili kantitatif verilerin elde edilmesini sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir.

Literatürde menstrüel siklusta retina damar çapı değişikliği ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Erken foliküler, mid-foliküler ve periovulatuvar fazlarla karşılaştırıldığında mid-luteal faz (MLF)'da santral retina arter rezistansında belirgin artış saptanmıştır.<sup>13</sup> Bu nedenle bu çalışmada, östrojen ve progesteron düzeylerinin belirgin farklılık gösterdiği erken foliküler faz (EFF), ovulatuvar faz (OVF) ve MLF'de retina damar çapı ölçümleri gerçekleştirildi.

Retina arteriyol ve venül çaplarının incelendiği çalışmalarda arteriyol ve venül çaplarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiş olup, ar-

teriyolün venüle oranının kullanılmasının kısıtlı bilgi sağladığı rapor edilmiştir.<sup>14</sup> Bu nedenle çalışmamızda arteriyol ve venül çapları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, OKT cihazı ile menstrüel siklusun EFF, OVF ve MLF dönemlerinde retina arteriyol ve venül çaplarının ölçülmesi ve olası değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

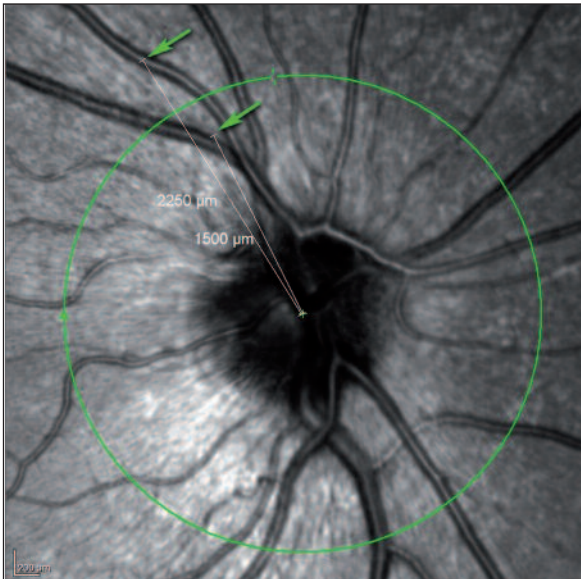
## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi medikal kadrolarında çalışan, düzenli menstrüel siklusu olan 29 sağlıklı kadın dâhil edilmiştir. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara, çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya yaşları 20-30 arası olan ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 10/10 veya daha iyi olan, son üç aydır oral kontraseptif, hormon tedavisi ve vazoaktif ilaç kullanım hikâyesi olmayan olgular dâhil edildi. Daha önce herhangi bir göz cerrahisi geçiren, 5 diyoptri üzeri sferik ve 3 diyoptri üzeri silindirik kırma kusuru olan, oküler veya sistemik ilaç kullanan, kronik göz veya sistemik hastalığı olan, düzensiz menstrüel siklusu olan veya son üç menstrüel siklusu 26-32 gün aralığı dışında olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Olgulardan son iki menstrüel sikluslarını kaydetmeleri istendi ve üçüncü menstrüel siklusta ölçümlerinin EFF (üçüncü gün), OVF (12-18. günler arası) ve ovulasyondan sonraki yedinci güne denk gelen MLF (19-25. günler arası) dönemlerinde alınacağı konusunda bilgilendirildi. Menstrüel siklus fazları menstrüasyon ve vücut ısısı değerlendirmeleri ile yapıldı. Menstrüel kanama saat 18:00'dan önce gerçekleşmişse menstrüel siklusun ilk günü aynı gün, saat 18:00'dan sonra gerçekleşmişse menstrüel siklusun ilk günü sonraki gün olarak kabul edildi. Tüm ölçümler aynı menstrüel siklusta ve saat 12:00 ile 13:00 arası alındı.

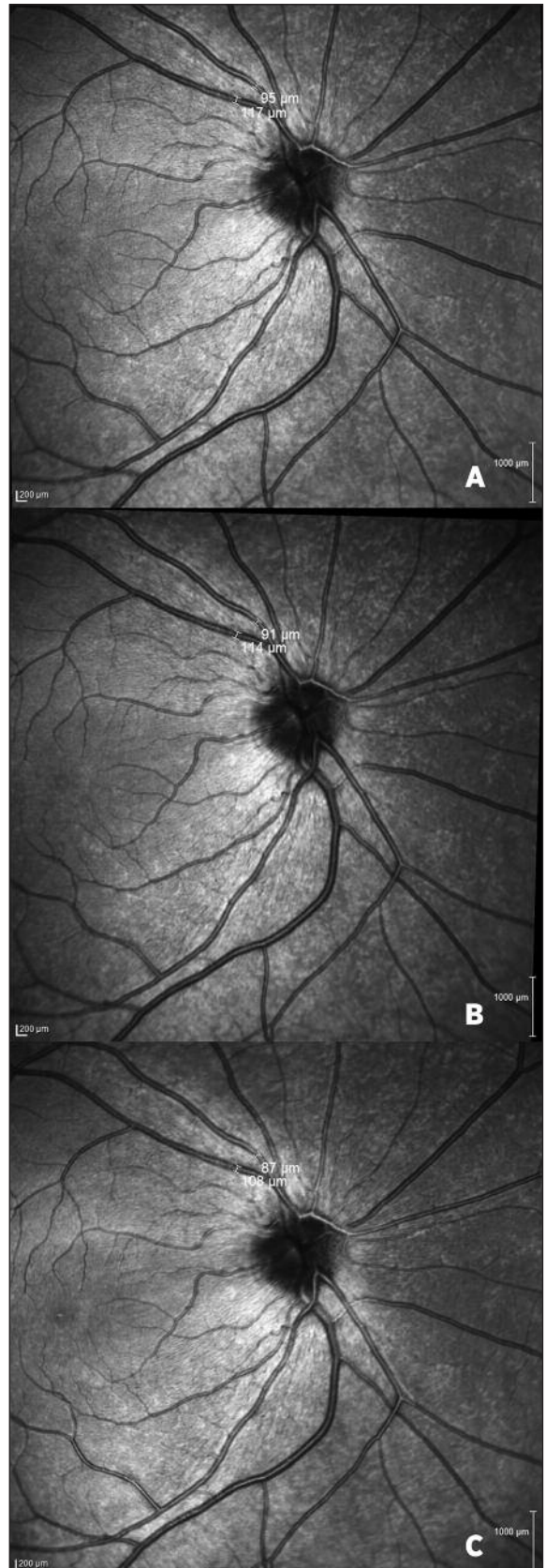
Çalışmaya dâhil edilen olguların düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), göz içi basıncı (GİB), ön ve arka segment muayenesini içeren rutin oftalmolojik muayeneleri ve OKT görüntüleri kaydedildi. Retina damar çapı ölçümü yüksek

çözünürlüklü görüntüleme yapılabilen 5,3 yazılım versiyonunun yüklü olduğu Spectralis® OKT cihazında (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) yazılım yardımı ile manuel olarak yapıldı. OVF'de ve MLF'de alınan OKT ölçümleri, EFF'de alınan OKT ölçümü referans alınarak gerçekleştirildi. Retina damar çapı ölçümleri standart olarak optik disk kenarından yarım ile bir disk mesafede kalan (optik disk merkezinden 1500-2250 µm aralığında) OKT cihazının RSLT çekim modunda kesit aldığı 12° çaplı çemberin superotemporal retina venül ve arteriyollerini kestiği, damarların bifurkasyon yapmadan önceki bölgede yapıldı (Resim 1). RSLT kalınlığı ölçüm modunda, OKT cihazı ortalaması alınan imaj sayısı (ART) değeri 100 olarak, 12° çaplı alanda dairesel tarama yapmaktadır. Retina damar çapı ölçümleri, olgu grubu ve ölçüm zamanını bilmeyen aynı deneyimli hekim tarafından (Ü.D.) arteriyol ve venül çaplarının üçer ölçümü alınarak gerçekleştirildi (Resim 2). OKT görüntüsünde, %100 büyütmede kaba ve %200 büyütmede ince düzeltme yapılacak şekilde üç retina damar çapı ölçümünün ortalaması alınarak retina arteriyol ve venüllerinin çapları hesaplandı. Olguların OKT cihazıyla çizgisel tarama modunda ortalaması



**RESİM 1:** Optik koherens tomografi ile alınan retina sinir lifi tabakası görüntüsü. Damar çapı ölçümleri retina sinir lifi tabakası görüntüleme modunda 12° çapındaki çembere denk gelen bölgede yapıldı. Oklar ise damar çapı ölçümlerinde standart alan olarak kabul edilen aralığı göstermektedir.

(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com>)



**RESİM 2:** Optik koherens tomografi ile alınan retina sinir lifi tabakası görüntüsü. A) Erken foliküler faz, B) Ovulatuvar faz ve C) Mid-luteal faz.

alınan imaj sayısı değeri 100 olacak şekilde görüntülemesi yapıldı.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS for Windows 17.0 programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi ve p değeri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen aralıklı değişkenler, ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak, parametrelerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi (p değerleri 0,314-0,847 arası değişmekte olup dağılımın normal olduğu tespit edildi). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizinde sferisite kuralının ihlal edildiği değişkenler için epsilon değeri 0,750'nin üzerindeyse Huynh-Feldt düzeltmesi, 0,750'nin altındaysa Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılarak veriler değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilenlerin yaş ortalaması 25,32 $\pm$ 2,79 (22-30) olup menstrüel siklus süresi 28,12  $\pm$ 0,66 (26-32) gündü ve hiçbir olgu premenstrüel sendrom bulgusu tarifilemedi. Olguların tümü 13. ile 16. günler arası vücut ısısı yükselişi rapor etti

ve ovülasyondan yedi gün sonra MLF ölçümleri alındı.

Menstrüel sıklusta retina arteriyol çapı değişkeninde sferisite ihlali yoktu (p=0,289). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile arteriyol çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F(2,0, 54,0)=9,804, <0,001] (Tablo 1). Bonferroni düzeltmesi ile arteriyol çapı değişiklikleri arasında EFF ile OVF ve EFF ile MLF'de ölçülen arteriyol çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla 0,026 ve 0,001).

Menstrüel sıklusta retina venül çapı değişkeninde sferisite ihlali tespit edilmedi (p=0,598). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile venül çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F(2,0, 54,0)=6,964, 0,002] (Tablo 1). Bonferroni düzeltmesi ile venül çapı değişiklikleri arasında EFF ile OVF ve EFF ile MLF'de ölçülen arteriyol çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla 0,042 ve 0,002).

Menstrüel sıklusta sferik ekivalan değişkeninde sferisite ihlali belirlenmedi (p=0,180). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile sferik ekivalanda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı [F(2,0, 54,0)=1,062, 0,353] (Tablo 1).

**TABLO 1:** Menstrüel siklusun EFF, OVF ve MLF'lerinde ölçülen parametreler.

| Parametre                 | Ortalama | SS     | Aralık | p*           |        |
|---------------------------|----------|--------|--------|--------------|--------|
| SE (Diyoptri)             | - EFF    | -1,75  | 1,80   | -4,63-0,00   | 0,353  |
|                           | - OVF    | -1,90  | 1,72   | -4,75-0,13   |        |
|                           | - MLF    | -1,79  | 1,69   | -4,50-0,50   |        |
| GİB (mmHg)                | - EFF    | 15,36  | 2,71   | 10-21        | 0,312  |
|                           | - OVF    | 14,75  | 2,12   | 10-19        |        |
|                           | - MLF    | 15,29  | 3,04   | 10-20        |        |
| Global RSLTK ( $\mu$ m)   | - EFF    | 105,18 | 9,10   | 85-124       | 0,165  |
|                           | - OVF    | 106,21 | 8,57   | 88-125       |        |
|                           | - MLF    | 105,89 | 8,60   | 85-124       |        |
| Arteriyol çapı ( $\mu$ m) | - EFF    | 88,68  | 10,79  | 74,67-121,0  | <0,001 |
|                           | - OVF    | 86,32  | 11,37  | 69,33-117,33 |        |
|                           | - MLF    | 84,32  | 10,14  | 70,0-110,67  |        |
| Venül çapı ( $\mu$ m)     | - EFF    | 128,54 | 16,76  | 102,0-151,0  | 0,002  |
|                           | - OVF    | 125,64 | 15,69  | 101,0-148,33 |        |
|                           | - MLF    | 124,25 | 15,81  | 98,67-145,0  |        |

\* İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi p değeri.

EFF: Erken foliküler faz; GİB: Göz içi basıncı; MLF: Mid-luteal faz; OVF: Ovulatuvar faz; RSLTK: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı; SE: Sferik ekivalan; SS: Standart sapma.



Menstrüel siklusta GİB değişkeninde sferisite ihlali belirlenmedi ( $p=0,114$ ). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile GİB'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı [ $F(2,0, 54,0)=1,191, 0,312$ ] (Tablo 1). Menstrüel siklusta global RSLT kalınlığında sferisite ihlali belirlenmedi ( $p=0,058$ ). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile GİB'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı [ $F(2,0, 54,0)=1,862, 0,165$ ] (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda menstrüel siklus süresince ölçtüğümüz parametrelerde sferik ekivalan, GİB, global RSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmazken ( $p$  değerleri 0,165-0,353), retina arteriyol ve venül çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır ( $p$  değerleri sırasıyla  $<0,001$  ve 0,002). Retina damarları EFF dönemi ile karşılaştırıldığında menstrüel siklusun OVF ve MLF dönemlerinde daraldığı belirlenmiştir. EFF'de yapılan OKT görüntülemesinin referans olarak alınarak diğer fazlarda da aynı bölgeden görüntüleme yapılması ve kullandığımız OKT cihazındaki göz takip sistemi çekimlerin güvenilirliğini artırmaktadır.

Göz ve diğer damarsal yapılarıdaki dolaşımın değerlendirilmesinde retina damar çapı değişikliklerinin saptanması önemli veri sağlayabilir.<sup>12</sup> Dijital görüntüleme teknikleri ile retinanın arteriyoller daralması, venüler dilatasyonu gibi retinanın mikrovasküler değişikliklerinin yüksek çözünürlüklü görüntülemesi son dönemde geliştirilen metotlarla yapılabilmektedir.<sup>15</sup> OKT, düşük koherensli interferometri kullanarak biyolojik dokuların değişik tabakalarındaki ışık yansımalarını değerlendiren invaziv olmayan bir tanı yöntemi olup, diyabetik maküler ödem ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi retina hastalıklarının değerlendirilmesinde, glokom hastalarının tanı ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Yeni jenerasyon Fourier prensibi ile çalışan OKT cihazları daha kısa sürede ölçüm alabildiği için göz hareketlerinden daha az etkilenecek daha az artefakt oluşumu ve daha yüksek çözünürlükte retina görüntülemesi sağlamaktadır.<sup>16</sup>

Retina arteriyol ve venül çaplarında diyabet, hipertansiyon gibi vasküler hastalıklar, steroidler,

vasküler endotelyal büyüme faktörü antagonistleri ve glokom tedavisinde kullanılan topikal beta-antagonistler gibi farmakolojik ajanlar, genetik faktörler ve glokom gibi oküler hastalıklar değişikliğe neden olmaktadır.<sup>17-22</sup> Menstrüel siklusun göz yaş fonksiyonu, MKK, anterior üveit atağı, optik sinir başı topografisi ve retina fonksiyonlarında değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir.<sup>23-27</sup> Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, menstrüel siklus retina arteriyol ve venül çaplarında da değişikliğe neden olmaktadır. Retina damar çapının kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve bazı inflamatuvar biyomarkerlerle ilişkisi olduğu saptanmıştır.<sup>28</sup> Ayrıca hormon replasman tedavisinin retina damar çapında sistemik kan basıncı ve diğer vasküler faktörlerden bağımsız olarak, daralmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Hormonların vasküler sistem üzerindeki etkilerinin saptanmasında, sistemik ve oküler hastalıkların değerlendirilmesinde retina damar çapı ölçümleri katkı sağlayabilir.

Östrojenin potent bir vazodilatör olup, progesteronun östrojenin bu etkisini antagonize ettiği ileri sürülmüştür.<sup>30, 31</sup> Freedman ve ark., foliküler faz ile karşılaştırıldığında, luteal fazda belirgin  $\alpha 1$ -adrenerejik vazokonstriksiyon olduğunu ancak, bu etkinin menstrüel siklus süresince plazma seviyesi değişmeyen norepinefrinden kaynaklanmadığını rapor etmişlerdir.<sup>5</sup> Östrojen ve progesteron seviyelerinin birlikte yüksek olduğu luteal fazda bu hormonlardan birinin veya her ikisinin  $\alpha 1$ -adrenerejik duyarlılığı artırabileceği öne sürülmüştür.<sup>5</sup> Gebelik ve menstrüel siklusta yüksek östrojen ve progesteron seviyelerinin artmış  $\alpha 1$ - ve azalmış  $\alpha 2$ -adrenerejik reseptör aktivitesine neden olduğu saptanmıştır.<sup>32,33</sup> Östrojen renin-anjiyotensin sisteminin unsurlarından olan renin seviyelerini MLF'de artırmaktadır.<sup>34</sup> Çalışmamızda özellikle MLF'de retina arteriyol ve venüllerinde saptanan daralma  $\alpha$ -adrenerejik ve/veya renin aktivitelerine bağlı gelişmiş olabilir.

Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Öncelikle retina damar çapını ölçen tam otomatik standart yazılımlar mevcut değildir. Çalışmamızda, supertemporal retina damarlarının yüksek çözünürlüklü

OKT görüntüsünde standart alan olarak kabul edilen bölgede (optik disk merkezinden 1500-2250 µm mesafe aralığı) manuel olarak üç ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması kullanıldı. Çalışmaya sağlıklı, genç bireyler dâhil edildi. Farklı yaş grubunda, ek sistemik problemleri olan veya sistemik ilaç kullanan olgularda sonuçlar farklı olabilir. Damar çapı tek başına damar fonksiyonlarını göstermek için yetersiz olabilir. Bu nedenle retina damar çapının yanı sıra kan akım hızı, kan akım

hacmi gibi hemodinamik değişkenler ve damar fonksiyonlarının da değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, sağlıklı genç kadınlarda retina arteriyol ve venül çaplarında menstrüel sıklusta belirgin değişiklikler olmaktadır. Retina damar çaplarındaki bu değişikliklerin mekanizması ve klinik öneminin daha iyi anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Parry BL, Berry CC, Dillon E, et al. Menstrual cycle effects on catecholamine and cardiovascular responses to acute stress in black but not white normotensive women. *Hypertension* 1996;27(4):962-7.
- Sowers MR, Galuska DA. Epidemiology of bone mass in premenopausal women. *Epidemiol Rev* 1993;15(2):374-98.
- Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ Jr, Cruz A, et al. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1): 1273-8.
- Chapman AB, Zamudio S, Woodmansee W, Merouani A, Osorio F, Johnson A, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 2):F777-82.
- Freedman RR, Girgis R. Effects of menstrual cycle and race on peripheral vascular alpha-adrenergic responsiveness. *Hypertension* 2000;35(3):795-9.
- Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 1992;130(6):3223-30.
- Munaut C, Lambert V, Noël A, Frankenne F, Deprez M, Foidart JM, et al. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol* 2001;85(7):877-82.
- Centofanti M, Zarfati D, Manni GL, Bonini S, Migliardi R, Oddone F, et al. The influence of oestrogen on the pulsatile ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;(232):38-9.
- Feskanich D, Cho E, Schaumberg DA, Colditz GA, Hankinson SE. Menopausal and reproductive factors and risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126(4):519-24.
- Dundar SO, Ozcura F, Cetin ED, Beder N, Dundar M. Effects of estrogen replacement therapy on vascular endothelial growth factor expression in choroidal and retinal vasculature. *Bratisl Lek Listy* 2010;111(9):473-6.
- Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Pereira-Simon S, Hernandez EP, Elliot S, Cousins SW. Gender and estrogen supplementation increases severity of experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2005;80(3):413-23.
- Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46(1):59-80.
- Viana LC, Faria M, Pettersen H, Sampaio M, Geber S. Menstrual phase-related differences in the pulsatility index on the central retinal artery suggest an oestrogen vasodilatation effect that antagonizes with progesterone. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):569-73.
- Liew G, Sharrett AR, Kronmal R, Klein R, Wong TY, Mitchell P, et al. Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):52-7.
- Özdemir H. [Diabetic retinopathy and optical coherence tomography]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2010;3(1):25-8.
- Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczyńska I, Fujimoto JG, et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina* 2010;30(2): 235-45.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122(1): 76-83.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, et al.; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140(4):248-55.
- Vinten M, Larsen M, Lund-Andersen H, Sander B, La Cour M. Short-term effects of intravitreal triamcinolone on retinal vascular leakage and trunk vessel diameters in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(1):21-6.
- Tatlipinar S, Dinç UA, Yenerel NM, Görgün E. Short-term effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel calibre. *Clin Exp Optom* 2012;95(1):94-8.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Hubbard LD. Medication use and retinal vessel diameters. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2): 373-5.
- Mitchell P, Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2005;112(2):245-50.
- Versura P, Fresina M, Campos EC. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(7):385-90.
- Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea* 2007;26(2):144-6.
- Sanghvi C, Aziz K, Jones NP. Uveitis and the menstrual cycle. *Eye (Lond)* 2004;18(5):451-4.

26. Yucel I, Akar M, Durukan A, Akar Y, Taskin O, Dora B, et al. The effect of the menstrual cycle on the optic nerve head analysis of migrainous women. *Curr Eye Res* 2005;30(3):163-9.
27. Eisner A, Burke SN, Toomey MD. Visual sensitivity across the menstrual cycle. *Vis Neurosci* 2004;21(4):513-31.
28. Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6): 2341-50.
29. Wong TY, Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Hubbard LD. Estrogen replacement therapy and retinal vascular caliber. *Ophthalmology* 2005;112(4):553-8.
30. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol* 1989;256(4 Pt 1):E536-42.
31. Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas* 1990;12(3):287-98.
32. Bottari SP, Vokaer A, Kaivez E, Lescrainier JP, Vauquelin GP. Differential regulation of alpha-adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(5):937-41.
33. Dahle LO, Andersson RG, Berg G, Hurtig M, Rydén G. Alpha-adrenergic receptors in human myometrium: changes during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36(2): 75-80.
34. Sealey JE, Atlas SA, Glorioso N, Manapat H, Laragh JH. Cyclical secretion of prorenin during the menstrual cycle: synchronization with luteinizing hormone and progesterone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(24):8705-9.