

MENSTRÜEL SIKLUS ve OVER FİZYOLOJİSİ- NÖROENDOKRİNOLOJİ



İlhan Bahri DELİBAŞI¹

Kaan Eray UZUN²

GİRİŞ

Menstruasyon, hipotalamus, hipofiz bezi ve overler tarafından üretilen hormonların etkileşimlerine yanıt olarak uterus iç katmanının döngüsel, düzenli bir şekilde çökmesidir. Menstruasyon döngüsü iki faza ayrılabilir: (1) foliküler veya proliferatif faz ve (2) luteal veya sekretuar faz. Bir adet döngüsünün uzunluğu, bir döngünün adet kanamasının ilk günü ile bir sonraki döngünün adet başlangıcı arasındaki gün sayısıdır. Bir adet döngüsünün medyan süresi 28 gün olmak üzere, çoğu döngü uzunluğu 25 ila 30 gün arasındadır (1-3). 21 günden daha kısa aralıklarla meydana gelen menstrüel siklus yaşayan hastalar polimenoreik, 35 günden daha fazla menstrüel siklus yaşayan hastalar oligomenoreik olarak adlandırılır. Mens sırasında kaybedilen tipik kan hacmi yaklaşık 30 ml'dir (4). 80 ml'de büyük herhangi bir miktar anormal kabul edilir (4). Menstrüel siklus tipik olarak anovülasyon ve yetersiz foliküler gelişim nedeniyle üreme hayatının uç noktalarında en düzensizdir (menarş ve menopoz) (5-7) Döngü uzunluğunun değişkenliği genellikle, döngünün foliküler fazının 10 ila 16 gün arasında değişebilen uzunluğundan kaynaklanır.

Foliküler Faz

Foliküler faz, mensin ilk gününden başlayıp yumurtlamaya kadardır. Bazal vücut sıcaklığı çizelgesindeki düşük sıcaklıklar ve daha da önemlisi ovaryen foliküllerinin gelişimi bu aşamayı karakterize eder. Folikülogenez, önceki adet döngüsünün son birkaç gününde başlar ve ovülasyonla matür folikülün salınması ile tamamlanır. Korpus luteum tarafından azalan steroid üretimi ve inhibin A'nın dramatik düşüşü, menstrüel siklusun son birkaç gününde folikül uyarıcı hormonun (FSH) yükselmesine izin verir (8). Geç luteal fazda FSH düzeyi üzerindeki diğer bir etkili faktör, hem östradiol hem de progesteron düzeylerindeki düşüşe ikincil olarak GnRH pulsatil sekresyonundaki artışla ilgilidir (9). FSH'deki bu yükselme, her bir yumurtalıktaki ovaryen folikülü kohortunun toplanmasına izin verir, bunlardan biri sonraki menstrüel siklus sırasında ovüle olacaktır. Mens gördükten sonra, östrojenin negatif feedback etkisi ve gelişen folikül tarafından üretilen inhibin B'nin negatif etkisi nedeniyle FSH seviyeleri düşmeye başlar (8, 10-12). FSH, androjenleri östrojene dönüştüren granüloza hücrelerindeki aromataz enzimini aktive eder. FSH seviyelerindeki düşüş, büyüyen dominant foliküle bitişik foliküllerde daha and-

¹ Doç. Dr. İlhan Bahri DELİBAŞI, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. delibashi@hotmail.com

² Arş. Gör Kaan Eray UZUN, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. kerayuzun@gmail.com



viyeleri düşmeye başlar. Progesteron çekilmesi spiral arteriyollerin daha fazla sarmalanmasına ve daralmasına neden olur. Bunun sonunda yüzeysel endometriyal tabakalara, spongiosa ve kompaktaya giden kan akışının azalmasına bağlı olarak doku iskemisine neden olur. Endometriyum, uterus düz kasının kasılmasına ve bozulmuş endometriyal dokunun atılmasına neden olan prostaglandinleri serbest bırakır. Prostaglandin salınımı, endometriyal hücrelerdeki lizozomal membranların stabilitesinin azalmasına bağlı olabilir (79) Kadınlarda luteal faz sırasında prostaglandin F2α infüzyonlarının endometriyal nekrozu ve kanamayı indüklediği gösterilmiştir (80). Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin kullanımını mens kanaması miktarını azaltır ve aşırı mens kanaması veya menorajisi olan kadınlarda terapi olarak kullanılabilir. Mens sıvısı, soyulmuş endometriyal doku, kırmızı kan hücreleri, enflamatuar eksüdalar ve proteolitik enzimlerden oluşur. Mensin başlamasından sonraki iki gün içinde ve endometriyal dökülme devam ederken gelişen foliküllerin ürettiği östrojen, yüzeysel endometriyal epitelinin yenilenmesini tetiklemeye başlar. Gelişen ovaryen foliküllerinin salgıladığı östrojen, çıplak endometrial damarlarda uzun süreli vazokonstriksiyona neden olarak üzerinde pıhtı oluşumunu sağlar (81). Ayrıca, uterus bağ dokusunun rejenerasyonu ve yeniden şekillenmesi kısmen matriks metalloproteinaz (MMP) sistemi tarafından düzenlenir (82).

Mens kanamasının ortalama süresi dört ila altı gün arasındadır, ancak kadınlarda normal aralık iki günden sekiz güne kadar olabilir. Daha önce belirtildiği gibi, ortalama mens kan kaybı miktarı 30 mL'dir ve 80 mL'den fazlası anormal kabul edilir [4].

Menstrüasyon Bozuklukları

Anormal adet görme durumunun dışında, kadınlarda erkeklere kıyasla bazı rahatsızlıklar artmaktadır. Bu durumun hormon farklılıkları ve adet döngüsü boyunca hormon değişiklikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Romatoid

artrit veya sistemik lupus eritematozus gibi artan otoimmün durumların hümorale bağışıklığın östrojen artışı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (83). Diğer araştırmacılar, östradiol seviyelerinin yüksek olduğu menstrüel siklusun aşamalarında uyuşturucu kullanımına karşı daha yüksek savunmasızlığı da tanımlamaktadır (84).

Özet

Bir menstrüel siklus uzunluğu, bir döngünün mens kanamasının ilk günü ile bir sonraki döngünün mens başlangıcı arasındaki gün sayısıdır. Mens döngüsünün medyan süresi 28 gündür ve çoğu döngü uzunluğu 25 ila 30 gün arasındadır. Menstrüel siklus iki aşamaya ayrılabilir: (1) foliküler veya proliferatif faz ve (2) luteal veya sekretuar faz. Foliküler faz, mensin ilk gününden ovülasyonu kadar başlar. Ovaryen foliküllerinin gelişimi bu evreyi karakterize eder. LH dalgalanması, preovülator folikül tarafından üretilen östradiol'ün dramatik bir yükselişi ile başlatılır ve daha sonra ovülasyon ile sonuçlanır. LH artışı granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu uyarır ve mid-siklus FSH artışından sorumlu olan progesteron sentezini uyarır. Ayrıca, LH dalgalanması, mayozun yeniden başlamasını ve ilk polar cismin salınmasıyla oositteki redüksiyon bölünmesinin tamamlanmasını uyarır. Çoğu kadında luteal faz 14 gündür. Korpus luteum gebelikte kurtarılmazsa atreziye uğrayacaktır. Ortaya çıkan progesteron çekilmesi mens ile sonuçlanır. Mens akışının ortalama süresi dört ila altı gündür, ancak kadınlarda normal aralık iki gün ile sekiz gün arasında olabilir. Ortalama mens kanı miktarı 30 ml'dir ve 80 ml'nin üzerinde anormal olarak kabul edilir.

KAYNAKLAR

1. Treloar A.E., et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967;12(1 Pt 2):77-126. [PubMed: 5419031]
2. Vollman R.F., *The Menstrual Cycle.* 1977, WB Saunders: Philadelphia. [PubMed: 836520]
3. Presser, H.B., Temporal data relating to the human



- menstrual cycle, in *Biorhythms and Human Reproduction*, M. Ferin, et al., Editors. 1974, John Wiley and Sons: New York. p. 145-160.
4. Hallberg L., et al. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966;45(3):320-351. [PubMed: 5922481]
 5. Apter D., et al. Follicular growth in relation to serum hormonal patterns in adolescent compared with adult menstrual cycles. *Fertil Steril*. 1987;47(1):82-88. [PubMed: 3098586]
 6. Fraser I.S., et al. Pituitary gonadotropins and ovarian function in adolescent dysfunctional uterine bleeding. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37(3):407-414. [PubMed: 4785428]
 7. Lenton E.A., et al. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91(7):681-684. [PubMed: 6743609]
 8. Groome N.P., et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1401-1405. [PubMed: 8636341]
 9. Welt C.K., et al. Control of follicle-stimulating hormone by estradiol and the inhibins: critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1766-1771. [PubMed: 12679471]
 10. Tsafrii, A., Local nonsteroidal regulators of ovarian function, in *The physiology of reproduction*, E. Knobil, J.D. Neill, and et al., Editors. 1994, Raven: New York. p. 817-860.
 11. Sawetawan C., et al. Inhibin and activin differentially regulate androgen production and 17 alpha-hydroxylase expression in human ovarian thecal-like tumor cells. *J Endocrinol*. 1996;148(2):213-221. [PubMed: 8699135]
 12. Welt C.K., et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2645-2652. [PubMed: 9253348]
 13. Durlinger A.L., et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140(12):5789-96. [PubMed: 10579345]
 14. Hampl R., Snajderova M., Mardesic T. Antimullerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiol Res*. 2011;60(2):217-23. [PubMed: 21114374]
 15. Amsterdam A., Rotmensch S. Structure-function relationships during granulosa cell differentiation. *Endocr Rev*. 1987;8(3):309-337. [PubMed: 2820706]
 16. Nimrod A., Erickson G.F., Ryan K.J. A specific FSH receptor in rat granulosa cells: properties of binding in vitro. *Endocrinology*. 1976;98(1):56-64. [PubMed: 174895]
 17. Fink, G., Gonadotropin secretion and its control, in *The physiology of reproduction*, E. Knobil, J.D. Neill, and et al., Editors. 1988, Raven: New York. p. 1349-1377.
 18. Zeleznik A.J., Midgley A.R. Jr, Reichert L.E. Jr. Granulosa cell maturation in the rat: increased binding of human chorionic gonadotropin following treatment with follicle-stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*. 1974;95(3):818-825. [PubMed: 4368756]
 19. Erickson G.F., Wang C., Hsueh A.J. FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Nature*. 1979;279(5711):336-338. [PubMed: 221826]
 20. McNatty K.P., et al. Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids*. 1979;34(4):429-443. [PubMed: 516112]
 21. Young J.R., Jaffe R.B. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(3):432-442. [PubMed: 767352]
 22. Reame N., et al. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(2):328-337. [PubMed: 6429184]
 23. Zhou J., Bondy C. Anatomy of the human ovarian insulin-like growth factor system. *Biol Reprod*. 1993;48(3):467-482. [PubMed: 7680905]
 24. Maruo T., et al. Expression of epidermal growth factor and its receptor in the human ovary during follicular growth and regression. *Endocrinology*. 1993;132(2):924-931. [PubMed: 8425504]
 25. Thierry van Dessel H.J., et al. Serum and follicular fluid levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and IGF-binding protein-1 and -3 during the normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1224-31. [PubMed: 8772603]
 26. Hillier S.G., et al. Intraovarian sex steroid hormone interactions and the regulation of follicular maturation: aromatization of androgens by human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(4):640-647. [PubMed: 6767736]
 27. Pauerstein C.J., et al. Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130(8):876-886. [PubMed: 416719]
 28. Cahill D.J., et al. Onset of the preovulatory luteinizing hormone surge: diurnal timing and critical follicular prerequisites. *Fertil Steril*. 1998;70(1):56-59. [PubMed: 9660421]
 29. Hoff J.D., Quigley M.E., Yen S.S. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(4):792-796. [PubMed: 6411753]
 30. Channing, C.P., et al., Ovarian follicular and luteal physiology, in *International Review of Physiology*, R.O. Greep, Editor. 1980, University Park Press: Baltimore. p. 117.
 31. Espey, L.L. and H. Lipner, Ovulation, in *The Physiology of Reproduction*, E. Knobil and J.D. Neill, Editors. 1994, Raven: New York. p. 725.



32. Espey L.L. Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol Reprod.* 1974;10(2):216–235. [PubMed: 4462824]
33. Lousse J.C., Donnez J. Laparoscopic observation of spontaneous human ovulation. *Fertil Steril.* 2008;90(3):833–834. [PubMed: 18440526]
34. Fukuda M., et al. Right-sided ovulation favours pregnancy more than left-sided ovulation. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1921–1926. [PubMed: 10966987]
35. Lumsden M.A., et al. Changes in the concentration of prostaglandins in preovulatory human follicles after administration of hCG. *J Reprod Fertil.* 1986;77(1):119–124. [PubMed: 3459888]
36. Espey L.L., et al. Ovarian hydroxyicosatetraenoic acids compared with prostanoids and steroids during ovulation in rats. *Am J Physiol.* 1991;260(2 Pt 1):E163–E169. [PubMed: 1996618]
37. Sherman B.M., West J.H., Korenman S.G. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(4):629–636. [PubMed: 1262439]
38. O'Grady J.P., et al. The effects of an inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy, and pseudopregnancy in the rabbit. *Prostaglandins.* 1972;1(2):97–106. [PubMed: 4660072]
39. Killick S., Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril.* 1987;47(5):773–777. [PubMed: 3552753]
40. Pall M., Friden B.E., Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1323–1328. [PubMed: 11425807]
41. Doody, K.J. and B.R. Carr, *Diagnosis and treatment of luteal dysfunction*, in *Ovarian Endocrinology*, S.G. Hillier, Editor. 1991, Blackwell Scientific: London. p. 260.
42. Katt J.A., et al. The frequency of gonadotropin-releasing hormone stimulation determines the number of pituitary gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocrinology.* 1985;116(5):2113–2115. [PubMed: 2985372]
43. Koos R.D. Potential relevance of angiogenic factors to ovarian physiology. *Semin Reprod Endocrinol.* 1989;7:29.
44. Niswender, G.D. and T.M. Nett, *The corpus luteum and its control in infraprimate species*, in *The Physiology of Reproduction*, E. Knobil and J.D. Neill, Editors. 1994, Raven: New York. p. 781.
45. Retamales I., et al. Morpho-functional study of human luteal cell subpopulations. *Hum Reprod.* 1994;9(4):591–596. [PubMed: 8046008]
46. Khan-Dawood F.S., et al. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin, and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(3):627–631. [PubMed: 2918060]
47. Carr B.R., et al. The effect of transforming growth factor-beta on steroidogenesis and expression of key steroidogenic enzymes with a human ovarian thecal-like tumor cell model. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1109–1116. [PubMed: 8623837]
48. Vande Wiele R.L., et al. Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog.Horm.Res.* 1970;26:63–103. [PubMed: 4919096]
49. Segaloff A., Sternberg W.H., Gaskill C.J. Effects of luteotropic dose of chorionic gonadotropin in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1951;11(9):936–944. [PubMed: 14873766]
50. Filicori M., Butler J.P., Crowley W.F. Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest.* 1984;73(6):1638–1647. [PMC free article: PMC437074] [PubMed: 6427277]
51. McNeely M.J., Soules M.R. The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil Steril.* 1988;50(1):1–15. [PubMed: 3289975]
52. Stouffer R.L., Hodgen G.D. Induction of luteal phase defects in rhesus monkeys by follicular fluid administration at the onset of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):669–671. [PubMed: 6773981]
53. Sheehan K.L., Casper R.F., Yen S.S. Luteal phase defects induced by an agonist of luteinizing hormone-releasing factor: a model for fertility control. *Science.* 1982;215(4529):170–172. [PubMed: 6797068]
54. Keyes P.L., Wiltbank M.C. Endocrine regulation of the corpus luteum. *Annu.Rev Physiol.* 1988;50:465–482. [PubMed: 3288101]
55. Cooke I.D. The corpus luteum. *Hum Reprod.* 1988;3(2):153–156. [PubMed: 3281962]
56. Auletta F.J., Flint A.P. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis. *Endocr.Rev.* 1988;9(1):88–105. [PubMed: 3286237]
57. Hodgen G.D. Surrogate embryo transfer combined with estrogen-progesterone therapy in monkeys. Implantation, gestation, and delivery without ovaries. *JAMA.* 1983;250(16):2167–2171. [PubMed: 6620521]
58. Gore B.Z., Caldwell B.V., Speroff L. Estrogen-induced human luteolysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(3):615–617. [PubMed: 4685397]
59. Iwai T., et al. Immunohistochemical localization of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human ovary throughout the menstrual cycle. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417(5):369–375. [PubMed: 2122584]
60. Wentz A.C., Jones G.S. Transient luteolytic effect of prostaglandin F2alpha in the human. *Obstet Gynecol.* 1973;42(2):172–181. [PubMed: 4721404]
61. Schoonmaker J.N., et al. Estradiol-induced luteal regression in the rhesus monkey: evidence for an extraovarian site of action. *Endocrinology.* 1982;110(5):1708–1715. [PubMed: 6804210]
62. Shikone T., et al. Apoptosis of human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2376–2380. [PubMed: 8964880]
63. Khan-Dawood F.S., Huang J.C., Dawood M.Y. Baboon corpus luteum oxytocin: an intragonadal peptide



- modulator of luteal function. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):882–891. [PubMed: 3364500]
64. Young K.A., Hennebold J.D., Stouffer R.L. Dynamic expression of mRNAs and proteins for matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the primate corpus luteum during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(9):833–840. [PubMed: 12200461]
65. Judd H.L., Yen S.S. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(3):475–481. [PubMed: 4685386]
66. Genazzani A.R., et al. Pattern of plasma ACTH, hGH, and cortisol during menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(3):431–437. [PubMed: 169283]
67. Carr B.R., et al. Plasma levels of adrenocorticotropin and cortisol in women receiving oral contraceptive steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(3):346–349. [PubMed: 224073]
68. Carr, B.R. and J.D. Wilson, Disorders of the ovary and the female reproductive tract, in Harrison's Principles of Internal Medicine, E. Braunwald, et al., Editors. 1987, McGraw-Hill: New York. p. 1818.
69. Casey M.L., MacDonald P.C. Extraadrenal formation of a mineralocorticosteroid: deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate biosynthesis and metabolism. *Endocr.Rev.* 1982;3(4):396–403. [PubMed: 6759106]
70. Parker C.R. Jr, et al. Plasma concentrations of 11-deoxycorticosterone in women during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol.* 1981;58(1):26–30. [PubMed: 6454093]
71. Noyes R.W., Hertig A.T., Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;122(2):262–263. [PubMed: 1155504]
72. Lessey B.A., et al. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):334–340. [PubMed: 2455728]
73. Tseng L., Liu H.C. Stimulation of arylsulfotransferase activity by progestins in human endometrium in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(2):418–421. [PubMed: 6454696]
74. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod.* 2004;70:1738–50. [PubMed: 14766732]
75. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2015;22:dmv051. [PMC free article: PMC4755439] [PubMed: 26552890]
76. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG: Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant* 2008 [cited 2018 Mar 13];17:303–11. [PubMed: 18522233]
77. Rebar, R.E., Practical evaluation of hormonal status, in Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, S.S.C. Yen and R.B. Jaffe, Editors. 1991, WB Saunders: Philadelphia p. 830.
78. Gaudefroy M. Cytologic criteria of estrogen effect. *Acta Cytol.* 1958;(2):347.
79. Henzl M.R., et al. Lysosomal concept of menstrual bleeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34(5):860–875. [PubMed: 5012496]
80. Turksoy R.N., Safaii H.S. Immediate effect of prostaglandin F₂alpha during the luteal phase of the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1975;26(7):634–637. [PubMed: 168099]
81. Edman C.D. The effects of steroids on the endometrium. *Semin Reprod Endocrinol.* 1983;1(3):179.
82. Curry T.E. Jr, Osteen K.G. Cyclic changes in the matrix metalloproteinase system in the ovary and uterus. *Biol Reprod.* 2001;64(5):1285–1296. [PubMed: 11319131]
83. Cutolo M. Gender and the rheumatic diseases: Epidemiological evidence and possible biologic mechanisms. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2003;62:3–3.
84. Anker J.J., Carroll M.E. Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;8:73–96. [PubMed: 21769724]