

กลไกของการมีระดู

สุพัตน์ สีนะวัฒน์

หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Mechanism of Menstruation

Supat Sinawat

Reproductive Biology Unit Department of Obstetrics and Gynecology, Khon Kaen University

บทนำ (Introduction)

สิ่งมีชีวิตทุกชนิดในโลกจำเป็นต้องมีการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา เพื่อให้สามารถมีชีวิตรอดจากภัยคุกคามต่างๆ ได้ นักวิทยาศาสตร์ส่วนใหญ่มีความเห็นว่าหน้าที่ซึ่งสำคัญที่สุดอย่างหนึ่งของสิ่งมีชีวิตคือการสืบพันธุ์ (reproduction) เนื่องจากถ้ามีความบกพร่องของระบบสืบพันธุ์ ก็อาจเป็นผลให้สิ่งมีชีวิตชนิดนั้นไม่สามารถดำรงเผ่าพันธุ์ (species) เอาไว้ได้ เมื่อพิจารณา ระบบสืบพันธุ์ของมนุษย์จะเห็นได้ว่าเมื่อเข้าสู่วัยหนุ่มสาว (puberty) จะมีการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ และอารมณ์ เพื่อให้การเจริญพันธุ์สามารถเกิดขึ้นได้โดยสมบูรณ์ ในวัยรุ่นสตรีเมื่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) มีการพัฒนาเต็มที่ฮัยโปธาลามัสจะมีการหลั่ง GnRH (gonadotropin releasing hormone) ออกมาเป็นจังหวะ ซึ่งจะกระตุ้นให้ต่อมใต้สมองกลีบหน้า (anterior lobe of pituitary gland) หลั่ง FSH (follicle stimulating hormone) และ LH (luteinizing hormone) ออกมากระตุ้นการทำงานของรังไข่ต่อไป ทั้ง FSH และ LH ที่หลั่งออกมาจากต่อมใต้สมองต่างมีส่วนสำคัญในการกระตุ้นให้รังไข่สร้างฮอร์โมนเพศ (sex hormone) ซึ่งได้แก่เอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ซึ่งฮอร์โมนเพศทั้งสองนี้จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางเพศขั้นที่สอง (secondary sex characteristics) เช่นมีการเจริญของเต้านม หรือมีไขมันสะสมตามลำตัวและสะโพกเป็นต้น รวมทั้งจะกระตุ้นให้เยื่อบุโพรงมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงตามฤทธิ์ฮอร์โมนจนสามารถมีระดูได้เป็นครั้งแรก (menarche) และ มีการตกไข่ (ovulation) เกิดขึ้นได้ในที่สุด การมีระดู (menstruation) จึงนับได้ว่าเป็นสัญญาณสำคัญที่บ่งบอกว่ามีความสำเร็จใน

การทำงานร่วมกันระหว่างสมอง รังไข่และอวัยวะสืบพันธุ์ จนร่างกายมีความพร้อมที่จะสืบพันธุ์ได้นั่นเอง การทราบถึงกลไกการมีระดูจะช่วยให้แพทย์มีความเข้าใจถึงสาเหตุของการมีระดูที่ผิดปกติ ตลอดจนสามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดูได้อย่างเหมาะสมต่อไป

กลไกการเกิดระดู (Mechanisms of menstruation)

ระดู (Mense) คือเลือดที่ไหลออกมาจากโพรงมดลูก พร้อมกับเยื่อโพรงมดลูกชั้นผิวที่ตายและแตกสลายจนหลุดลอกออกมา

ในอวัยวะอื่นๆ ที่นอกเหนือไปจากเยื่อโพรงมดลูกเมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือดจะมีผลให้เกิดการสร้าง subendothelial collagen ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการสะสมของเกร็ดเลือด (platelet accumulation) การจับของไฟบริน (fibrin deposition) และการปลดปล่อยสารต่างๆ จากเกร็ดเลือด (platelet degranulation) ยังผลให้มีการสร้าง primary hemostatic plug ภายในเวลาประมาณ 3 นาทีหลังการฉีกขาดของหลอดเลือดในช่วง 2-3 ชั่วโมงต่อมาจะเกิดการแตกสลายของเซลล์ (cellular lysis) และมีไฟบรินมาสะสมมากยิ่งขึ้นทำให้ primary hemostatic plug มีการเปลี่ยนสภาพไปเป็น secondary hemostatic plug ซึ่งประกอบไปด้วยไฟบรินและเศษของเกร็ดเลือด (platelet remnant)

สำหรับเยื่อบุโพรงมดลูกนั้นจะพบว่าในช่วง menstruation phase ของ endometrial cycle ส่วน functional endometrium จะมีการหลุดลอกออกมาทั้งหมดภายในเวลาประมาณ 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีระดู และจะมีหลอดเลือดที่ฉีกขาดปรากฏอยู่ที่ผิวด้านบนของเยื่อบุโพรงมดลูกที่หลงเหลืออยู่

ขบวนการหยุดเลือด (hemostatic event) ที่เกิดขึ้นในเยื่อโพรงมดลูกในขณะที่มีระดูนั้นแตกต่างจากขบวนการหยุดเลือดซึ่งเกิดขึ้นที่อวัยวะอื่น⁴ ในเยื่อโพรงมดลูกนั้นหลอดเลือดที่ฉีกขาดจะถูกปิดโดย intravascular thrombus ซึ่งประกอบด้วยเกร็ดเลือดและไฟบริน จากนั้นหลอดเลือด spiral artery ที่มีการฉีกขาดนี้จะเกิดการหดตัวอย่างรุนแรง (potent vasoconstriction) ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญที่สุดที่ควบคุมปริมาณเลือดที่ออกจากการมีระดู ต่อมา intravascular thrombus หรือ platelet-fibrin plug ที่เกิดขึ้นจะถูกย่อยสลายด้วยขบวนการ fibrinolysis โดยอาศัย fibrinolytic enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในกลุ่ม serine proteinase นั้นเอง การที่ขบวนการหยุดเลือดที่เกิดขึ้นภายในเยื่อโพรงมดลูกมีความแตกต่างจากขบวนการนี้ที่เกิดขึ้นที่อวัยวะอื่นกล่าวคือ จะต้องมีกรย่อยสลาย hemostatic plug ออกไปด้วยขบวนการ fibrinolysis นั้นก็เพื่อป้องกันการเกิดแผลเป็น (scar formation) ซึ่งจะทำให้มีพังผืดเกิดขึ้นในโพรงมดลูกและเป็นผลให้เยื่อโพรงมดลูกไม่สามารถเจริญกลับ (regenerate) มาเป็นปกติได้ในรอบเดือนถัดมานั่นเอง⁴

การจะเข้าใจกลไกการเกิดและควบคุมเลือดระดูได้อย่างถ่องแท้จำเป็นต้องศึกษาถึงรายละเอียดของขบวนการ 3 อย่างที่สำคัญคือ

- (1) การเริ่มต้นการเกิดระดู (initiation of bleeding)
- (2) การควบคุมการเกิดระดูและขบวนการหยุดเลือดระดู (control and cessation of bleeding)
- (3) การซ่อมแซมเยื่อโพรงมดลูก (repair process)

I. การเริ่มต้นการเกิดระดู (Initiation of menstruation)

การเปลี่ยนแปลงแรกสุดที่เกิดขึ้นก่อนการมีระดู คือการลดลงของความหนาของเยื่อโพรงมดลูก (endometrial regression) ซึ่งเกิดจากการลดปริมาณของ extracellular matrix เนื่องจากการลดระดับของโปรเจสเทอโรน การเกิด endometrial regression นี้จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายประการตามมาคือ มีการหมุนวน (coiling) ของหลอดเลือด spiral artery มากยิ่งขึ้นทำให้เกิดแรงเฉือน (shear stress) ซึ่งมีผลเสียต่อเซลล์เยื่อผิวของ spiral artery และชักนำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์เหล่านี้จนมีการหลั่งสาร endothelin-1 ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหดตัวอย่างรุนแรงของหลอดเลือด การหดตัวอย่างรุนแรงของ spiral artery จะทำให้เกิดภาวะขาดเลือด (ischemia) และมีการเสื่อมสลายของเซลล์เยื่อโพรงมดลูก เป็นผลให้เซลล์เหล่านี้มีการหลั่งสารในกลุ่ม reactive oxygen species ออกมากระตุ้นให้มีการสะสมของเม็ดเลือดขาว (leukocyte infiltration) ณ บริเวณนั้น อีกทั้งยังมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของ metabolism ของ arachidonic acid มีการยับยั้งการทำงานของ

ของ mitochondria ของเซลล์เยื่อโพรงมดลูกเป็นผลให้เยื่อโพรงมดลูกตายและหลุดลอกออกมาเป็นเลือดระดูในที่สุด ในช่วงเดียวกันที่มีการเริ่มต้นของการเกิดระดูนี้จะมีการหลั่ง growth factor ออกมาภายใต้การกระตุ้นจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ extracellular matrix ซึ่ง growth factor ที่หลั่งออกมาในระยะนี้จะถูกเก็บสะสมไว้ใน extracellular matrix เพื่อไปมีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิดการซ่อมแซมของเยื่อโพรงมดลูกในภายหลังต่อไป⁵

II. การควบคุมและการหยุดเลือดระดู (Control and cessation of menstruation)

การควบคุมปริมาณเลือดระดูไม่ให้ออกมาผิดปกติตลอดจนขบวนการหยุดเลือดระดูนั้นอาศัยการทำงานร่วมกันของสองขบวนการใหญ่ๆ คือ

- (1) การห้ามเลือด (hemostasis) ซึ่งเกิดขึ้นได้โดยปัจจัยหลายอย่างเช่น prostaglandins, ขบวนการ fibrinolysis, platelet activating factor และ endothelin เป็นต้น
- (2) การบีบรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก (myometrial contraction) ซึ่งอยู่ภายใต้การกระตุ้นของ oxytocin, vasopressin และ heparin เป็นต้น

จะได้กล่าวถึงบทบาทของปัจจัยที่สำคัญในขบวนการควบคุมและหยุดเลือดระดูตามลำดับดังนี้

(1) Prostaglandins

Prostaglandin มีการออกฤทธิ์แบบ autocrine manner หรือ paracrine manner คือสร้างจากเซลล์ชนิดหนึ่งแล้วมีฤทธิ์ควบคุมการทำงานของเซลล์นั้น หรือไปออกฤทธิ์ยังเซลล์ที่อยู่บริเวณใกล้เคียง การออกฤทธิ์ของ prostaglandin นั้นเกิดขึ้นโดยการจับของ prostaglandin กับ prostaglandin receptor ซึ่งอยู่ที่บริเวณผิว (plasma membrane) ของเซลล์ เมื่อ prostaglandin ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ก็มักจะถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ prostaglandin dehydrogenase

สำหรับที่เยื่อโพรงมดลูกนั้นพบว่ามี การสร้าง prostaglandin ได้หลายชนิด แต่ที่มีบทบาทสำคัญคือ PGF_{2α}, PGE₂, PGI₂ (หรือที่อาจเรียกว่า prostacyclin) และ PGD₂ ในระยะ proliferative phase ของ endometrial cycle จะพบว่า prostaglandin ในเยื่อโพรงมดลูกและในกระแสเลือดมีระดับต่ำๆ แต่เมื่อเข้าสู่ระยะ luteal phase จะพบว่า prostaglandin มีระดับสูงขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มของโปรเจสเทอโรนในระยะ luteal phase จะไปกระตุ้นให้มีการสะสมของ arachidonic acid ภายในเซลล์เยื่อโพรงมดลูกมากยิ่งขึ้น ในช่วง late luteal phase ซึ่งระดับของโปรเจสเทอโรนลดลงก็จะมี การปลดปล่อย arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของการสังเคราะห์ prostaglandin ออกมาจากเยื่อโพรงมดลูก ทำให้มีการสร้าง

และหลัง prostaglandin ออกมาเป็นจำนวนมากในระยะนี้ การศึกษาของ Abel ในปี ค.ศ. 1985 บ่งชี้ว่า $\text{PGF}_{2\alpha}$ ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดระดู (initiation of menstruation) การฉีด $\text{PGF}_{2\alpha}$ ให้แก่สตรียังก่อให้เกิดอาการปวดระดู (dysmenorrhea) ซึ่งเกิดจากการบีบรัดตัวของมดลูก ยิ่งไปกว่านั้นในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ตั้งครรภ์เมื่อได้รับ $\text{PGF}_{2\alpha}$ เข้าสู่ร่างกายจะกระตุ้นให้เกิดระดูขึ้น ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ $\text{PGF}_{2\alpha}$ ไปเหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด spiral artery ที่อยู่ภายในเยื่อโพรงมดลูกจนเกิดการขาดเลือด (ischemia) และมีการหลุดลอกของเยื่อโพรงมดลูกออกมาเป็นเลือดระดูในที่สุด⁶

อย่างไรก็ตามยังมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับบทบาทของ prostaglandin ในการชักนำให้เกิดระดู เนื่องจาก Caser และ Mac Donald ได้ศึกษาพบว่าในเนื้อเยื่อหลายชนิดรวมทั้งที่เยื่อโพรงมดลูก จะมีการสร้างและหลัง prostaglandin เพิ่มขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นโดยปัจจัยบางประการ เช่น การอักเสบ (inflammation) ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) และการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (trauma) เป็นต้น ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่า prostaglandin ที่เพิ่มระดับขึ้นในช่วง late luteal phase นั้นอาจเป็นผลมาจากภาวะขาดออกซิเจนของเยื่อโพรงมดลูก เนื่องจากมีการหดตัวอย่างรุนแรงของหลอดเลือด spiral artery แทนที่จะเป็นสาเหตุของการหดตัวของหลอดเลือดดังกล่าว⁷

นอกจาก $\text{PGF}_{2\alpha}$ แล้วยังมี prostaglandin ชนิดอื่นๆ ที่สร้างจากเยื่อโพรงมดลูก เช่น PGE_2 และ prostacyclin (PGI_2) ซึ่งทั้งสองชนิดนี้มีฤทธิ์กระตุ้นให้หลอดเลือดมีการขยายตัว จึงเชื่อว่าอาจจะมีส่วนที่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของหลอดเลือด spiral artery ที่พบในระยะก่อนมีระดู (pre-menstruation) ในสตรีบางราย สำหรับ prostacyclin นั้นนอกจากจะมีแหล่งที่มาจากเยื่อโพรงมดลูกแล้ว ยังพบว่าสามารถสร้างได้จากกล้ามเนื้อ (myometrium) อีกด้วย และเนื่องจากมวล (mass) ของกล้ามเนื้อมดลูกมีปริมาณมากเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาตรทั้งหมดของมดลูก จึงทำให้ prostacyclin เป็น prostaglandin ชนิดที่มดลูกสร้างออกมาได้มากที่สุด นอกจากนี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแล้ว ยังพบว่า prostacyclin มีฤทธิ์ลดการสร้าง platelet plug ในระหว่างที่กำลังมีระดูอีกด้วย⁸

การที่ร่างกายสามารถควบคุมให้มีการเสียเลือดระหว่างมีระดูได้อย่างพอเหมาะนั้น เนื่องจากกลไกควบคุมเฉพาะที่ซึ่งอาศัยความสมดุล (balance) ระหว่างปริมาณของ PGE_2 ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดกับ $\text{PGF}_{2\alpha}$ ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด spiral artery ซึ่งอยู่ภายในเยื่อโพรงมดลูกนั่นเอง ในสตรีที่มีความผิดปกติของระดูแบบ menorrhagia คือมีปริมาณเลือดระดูมากกว่าปกติและมีระยะ

เวลา (duration) ของการมีระดูนานกว่าปกตินั้นจะพบว่ามี การเสียความสมดุลระหว่าง PGE_2 กับ $\text{PGF}_{2\alpha}$ โดยมีสัดส่วนของ PGE_2 เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ $\text{PGF}_{2\alpha}$ ที่สร้างได้⁹

นอกจาก prostaglandin จะมีฤทธิ์ควบคุมการหดและการขยายตัวของหลอดเลือด spiral artery แล้ว prostaglandin ยังสามารถควบคุมการสูญเสียเลือดในระหว่างมีระดูไม่ให้มีปริมาณมากเกินไปได้ โดยการกระตุ้นให้เกิดการบีบรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก (myometrial contraction) ทั้งนี้เพราะ spiral artery ซึ่งไปหล่อเลี้ยงเยื่อโพรงมดลูกนั้นก็เป็แขนงของ arcuate artery และ radial artery ที่แทรกอยู่ระหว่างกล้ามเนื้อมดลูกนั่นเอง⁴

(2) Platelet-activating factor (PAF)

Platelet activating factor เป็น D-glycerol derivative ของ alkyl-acyl-glycerol-3-phosphocholine ซึ่งถูกกระตุ้นให้มีการสร้างขึ้นได้โดยเอนไซม์ phospholipase A_2 และ acetyl transferase มีหลักฐานหลายชิ้นที่บ่งชี้ว่า platelet activating factor น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่ง ที่ช่วยให้สตรีรับรู้ว่าการตั้งครรภ์เกิดขึ้น (maternal recognition of pregnancy) นอกจากนั้นในรอบเดือนที่ไม่มีการปฏิสนธิ platelet activating factor ยังมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของหลอดเลือดที่อยู่ในเยื่อโพรงมดลูก โดยพบว่า platelet activating factor จะมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหลัง PGE_2 ออกมาจากเยื่อโพรงมดลูกในระยะ luteal phase แต่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลัง $\text{PGF}_{2\alpha}$ จากเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูก¹⁰ นอกจากนี้ยังพบว่า PGE_2 ก็มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง platelet activating factor ด้วยเช่นกัน ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่าง PGE_2 และ platelet activating factor จึงเป็นแบบ positive feedback control ทำให้มีการสร้างและหลัง PGE_2 ออกมามากขึ้น เชื่อว่า PGE_2 นั้นนอกจากมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแล้วยังอาจมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenic property) ซึ่งทำให้กระบวนการซ่อมแซมหลอดเลือด spiral artery ที่ฉีกขาดเกิดขึ้นได้โดยสมบูรณ์นั่นเอง¹¹

นอกจาก platelet activating factor จะมีบทบาทในการสนับสนุนขบวนการซ่อมแซมหลอดเลือด spiral artery โดยการออกฤทธิ์ผ่านทาง PGE_2 แล้ว ตัวของ platelet activating factor เองยังมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) และกระตุ้นให้เกิดการจับกลุ่มกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) จึงมีบทบาทโดยตรงในขบวนการควบคุมปริมาณของเลือดระดูให้มีจำนวนที่เหมาะสม¹²⁻¹³

(3) Endothelins

Endothelins มีด้วยกัน 3 ชนิด คือ endothelin-1, endothelin-2 และ endothelin-3 และออกฤทธิ์โดยการจับกับ

endothelin receptor ซึ่งมีสองประเภทคือ ETA และ ETB การศึกษาในระยะแรกพบว่า endothelins ถูกสร้างขึ้นจากเซลล์เยื่อบุผิวของหลอดเลือด (vascular endothelium) แต่ในปัจจุบันพบว่า endothelins ถูกสร้างขึ้นได้จากเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell) หลายชนิด การศึกษาในมนุษย์พบว่า endothelin-1 ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์สูงสุดในการกระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัว (most potent vasoconstrictor) นั้นสร้างขึ้นได้จากเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูก (endometrial stromal cell)¹⁴

เมื่อ endothelin-1 ไปจับกับ ETA receptor จะออกฤทธิ์กระตุ้นให้หลอดเลือด spiral artery มีการหดตัว ในทางตรงกันข้ามถ้า endothelins ไปจับกับ ETB receptor จะเหนี่ยวนำให้มีการหลั่งสารที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น prostacyclin และ nitric oxide เนื่องจากพบว่า endothelins มีปรากฏในทุกระยะของรอบระดู ดังนั้นการออกฤทธิ์ของ endothelins เพื่อควบคุมปริมาณเลือดระดูจึงน่าจะเกิดขึ้นจากความแตกต่างของการกระจายของ endothelin receptor ในเยื่อโพรงมดลูกในแต่ละระยะของ endometrial cycle นั่นเอง¹⁵

โดยปกติ endothelins จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ enkephalinase (หรืออาจเรียกว่า membrane metalloendopeptidase) ซึ่งสร้างได้จากเนื้อเยื่อหลายชนิดรวมทั้งเยื่อโพรงมดลูก¹⁶ โดยพบว่า enkephalinase จะปรากฏอยู่ในเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูก และจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นตามระดับของโปรเจสเตอโรนที่สูงขึ้นในระยะ luteal phase ระดับของ enkephalinase จะสูงสุดในช่วง midluteal phase หลังจากนั้นก็จะค่อย ๆ ลดระดับลงมาเรื่อย ๆ ตามระดับของโปรเจสเตอโรนที่ลดลง การที่ enkephalinase เพิ่มสูงสุดในช่วง midluteal phase นั้นก็เพื่อทำให้ปริมาณของ endothelins ที่ปรากฏในเยื่อโพรงมดลูกในช่วงนั้นมีค่าต่ำสุดทำให้หลอดเลือด spiral artery ที่แทรกตัวอยู่ในเยื่อโพรงมดลูกมีการขยายตัวและมีการไหลเวียนของเลือดอย่างเต็มที่ จึงมีความเหมาะสมที่จะเกิดการฝังตัวของตัวอ่อน (implantation) ในช่วง midluteal phase นั่นเอง¹⁷

ในช่วง late luteal phase ที่ระดับโปรเจสเตอโรนมีค่าลดลงเรื่อย ๆ เนื่องจากการเสื่อมของ corpus luteum นั้น ระดับของ enkephalinase ก็จะลดลงด้วยเช่นกันทำให้มีปริมาณของ endothelins ในเยื่อโพรงมดลูกมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะ endothelin-1 ซึ่งสร้างจากเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูก จึงมีความเป็นไปได้ที่ endothelin-1 จะเป็นปัจจัยที่สำคัญอีกอันหนึ่งที่กระตุ้นให้หลอดเลือด spiral artery มีการหดตัวอย่างรุนแรง ซึ่งมักตรวจพบได้ในระยะก่อนมีระดู

(4) กระบวนการย่อยสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis)

กระบวนการย่อยสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) เป็นกลไก

สำคัญที่ช่วยป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในโพรงมดลูกในระหว่างที่มีระดู อันจะเป็นสาเหตุให้เกิดพังผืดภายในโพรงมดลูก (intrauterine adhesion) ตามมาได้ เยื่อโพรงมดลูกสามารถสร้างและหลั่ง plasminogen activator ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการย่อยสลายลิ่มเลือดได้ โดยพบว่ามี plasminogen activator ที่สร้างได้จากเยื่อโพรงมดลูกอยู่ 2 ชนิดคือ

- (1) tissue - type
- (2) urokinase - type

การสร้างและหลั่ง plasminogen activator ภายในโพรงมดลูกขึ้นอยู่กับภาวะการควบคุมของฮอร์โมนเพศ โดยพบว่า estradiol มีฤทธิ์กระตุ้น urokinase plasminogen activator ในขณะที่โปรเจสเตอโรนมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง plasminogen activator ทั้งสองชนิด และยังมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งของ plasminogen activator inhibitor ด้วย ดังนั้นการลดระดับลงของโปรเจสเตอโรนในช่วงท้ายของระยะ luteal phase น่าจะมีความสัมพันธ์กับการสร้าง plasminogen ที่เพิ่มขึ้นในช่วงนั้น และยังผลให้มีการย่อยสลายของลิ่มเลือด (fibrinolysis) เกิดขึ้นในช่วงที่มีระดูนั่นเอง¹⁸

บทบาทของ fibrinolysis ในการควบคุมปริมาณเลือดระดูนั้นเห็นได้ชัดจากการศึกษาที่พบว่าสตรีที่มีปริมาณของระดูมากผิดปกติและมีระยะที่มีระดูมานานกว่าปกติ หรือมีภาวะ menorrhagia นั้น จะมีการย่อยสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) เกิดขึ้นมากผิดปกติ¹⁹ ยิ่งไปกว่านั้นยังมีการศึกษาที่บ่งชี้ว่าการที่สตรีซึ่งคุมกำเนิดโดยวิธีใส่ห่วงอนามัยชนิด copper-T IUD มักมีระดูมากผิดปกติ นั้น อาจมีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากการที่ copper T IUD ไปกระตุ้นกระบวนการ fibrinolysis ภายในเยื่อโพรงมดลูก โดยมีรายงานว่าระดับของ plasminogen activator ในเยื่อโพรงมดลูกจะมีค่าสูงสุด ณ บริเวณของเยื่อโพรงมดลูกที่อยู่รอบๆ copper T IUD นั่นเอง^{20,21} ในทางตรงกันข้ามสตรีที่คุมกำเนิดด้วยการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (oral combined pill) มักพบว่า มีปริมาณเลือดระดูลดลง ซึ่งอาจเนื่องมาจากฮอร์โมนที่มีอยู่ใน oral combined pill นั้นไปลดการสร้าง tissue plasminogen activator และ urokinase plasminogen activator ทำให้มีการย่อยสลายลิ่มเลือดในโพรงมดลูกน้อยลง จึงเป็นผลให้สตรีที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมีปริมาณของเลือดระดูลดลงนั่นเอง²²

(5) การบีบรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก (Myometrial contraction)

การบีบรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก (myometrial contraction) เป็นกลไกหนึ่งซึ่งช่วยลดปริมาณเลือดระดูที่สูญเสียไปในแต่ละครั้งที่ระดู ทั้งนี้เนื่องจากหลอดเลือด spiral artery ที่เป็นต้น

กำเนิดของเลือดระยะนั้นเป็นแขนงของ arcuate และ radial artery ที่แทรกตัวอยู่ระหว่างกล้ามเนื้อมดลูก การบีบรัดตัวของมดลูก จึงช่วยลดปริมาณเลือดที่จะไปยังหลอดเลือด spiral artery ทำให้ลดปริมาณเลือดระยะได้ในระดับหนึ่ง นอกจากการบีบรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกโดยตรงแล้ว การหดตัวของหลอดเลือดขนาดใหญ่ที่เป็นต้นกำเนิดของ spiral artery และแทรกตัวอยู่ในกล้ามเนื้อมดลูกก็อาจเป็นอีกกลไกหนึ่งในการควบคุมปริมาณของเลือดระยะ โดยสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ของหลอดเลือดเหล่านี้ได้แก่ arginine vasopressin และ oxytocin เป็นต้น²³ ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า heparin และ histamine ซึ่งหลั่งออกมาจาก mast cell ซึ่งกระจายตัวอยู่ภายในกล้ามเนื้อมดลูกก็อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ช่วยในกระบวนการควบคุมปริมาณเลือดระยะ โดยพบว่า histamine นั้นนอกจากจะมีฤทธิ์กระตุ้นให้หลอดเลือดขนาดใหญ่หดตัว (แต่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก และหลอดเลือดฝอย) แล้วยังมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง tissue plasminogen activator และ Factor VIII อีกด้วย²⁴ ส่วน heparin นั้นอาจช่วยหยุดเลือดระยะได้โดยกระตุ้นการหลั่ง growth factor จาก extracellular matrix เพื่อส่งเสริมให้เกิดการซ่อมแซมของเยื่อโพรงมดลูกต่อไป²⁵

III. การซ่อมแซมเยื่อโพรงมดลูกและการสร้างหลอดเลือดใหม่ (Endometrial repair and angiogenesis)

การที่เลือดระยะจะหยุดได้โดยสมบูรณ์นั้นจะต้องมีการเจริญของเยื่อโพรงมดลูกและการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาใหม่เพื่อทดแทนส่วนที่เสียหายและหลุดลอกออกมาเป็นเลือดระยะในรอบเดือนก่อนหน้านั้น เยื่อโพรงมดลูกที่เจริญขึ้นมาใหม่จะมีการแบ่งตัวมาจากเซลล์ชนิด glandular epithelium และ stroma ของเยื่อโพรงมดลูกชั้นล่าง (basal endometrium) ส่วนหลอดเลือดที่เจริญขึ้นมาใหม่นี้ก็จะพัฒนามาจากเซลล์ชนิด vascular epithelium ที่แทรกอยู่ใน basal endometrium นั้นเอง ดังนั้น basal endometrium จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ถ้ามีการทำลายชั้น basal endometrium เช่นกรณีที่มีการทำ endometrial resection เพื่อรักษาภาวะผิดปกติของระยะ ก็จะมีผลให้ไม่มีการเจริญของเยื่อโพรงมดลูกและหลอดเลือดขึ้นมาใหม่เพื่อทดแทนส่วนที่ถูกทำลายไปจึงไม่สามารถมีระยะได้อีก สำหรับกระบวนการซ่อมแซมของเยื่อโพรงมดลูกและหลอดเลือดนี้ อยู่ภายใต้การควบคุมของปัจจัยเฉพาะที่หลายอย่าง เช่น cytokine, peptide growth factor และ angiogenic growth factor ซึ่งจะได้อธิบายถึงรายละเอียดในลำดับต่อไป

ปัจจัยเฉพาะที่ซึ่งควบคุมกระบวนการซ่อมแซมของหลอดเลือดและเยื่อโพรงมดลูก

I. Cytokines

Cytokines คือกลุ่มของโปรตีนซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานต่างๆ ของเซลล์ โดยปกติ cytokines มักจะออกฤทธิ์ภายในเซลล์ที่ถูกสร้างขึ้น หรือออกฤทธิ์ควบคุมเซลล์ที่อยู่ข้างเคียง คือมีการทำงานแบบ autocrine manner หรือ paracrine manner นั้นเอง จึงมักไม่ค่อยตรวจพบ cytokines ในกระแสเลือด ในปัจจุบันพบว่า cytokines มีบทบาทในการตอบสนองต่อการอักเสบและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ตลอดจนออกฤทธิ์ในกระบวนการซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอของร่างกายเพื่อตอบสนองต่อความบาดเจ็บที่ร่างกายได้รับ ยิ่งไปกว่านั้น cytokines ยังมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) การสร้างลิ่มเลือด (hemostatic platelet-plug formation) การแบ่งตัวของเซลล์ (mitogenesis) และการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) อีกด้วย มี cytokines หลายชนิดที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดและหยุดของระยะ เช่น interleukins, tumor necrosis factor และ interferons เป็นต้น²⁶

(1) Interleukins: มีฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cellular proliferation) และเหนี่ยวนำให้มีการหลั่ง cytokine ชนิดอื่นๆ ออกมา ตลอดจนกระตุ้นการทำงานของ stromal T cell สำหรับในเยื่อโพรงมดลูกของมนุษย์นั้นก็พบว่าการสร้าง interleukins ได้หลายชนิดเช่น interleukin-6, interleukin-8, interleukin-1 α , interleukin-1 β และ interleukin-receptor antagonist โดยสามารถตรวจพบ interleukins เหล่านี้ได้ทุกระยะของ endometrial cycle การตรวจพบตำแหน่งสำหรับเกาะ (binding site) ของ interleukin-1 ในเซลล์เยื่อโพรงมดลูกและเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูกช่วยสนับสนุนแนวคิดที่ว่า interleukins เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อโพรงมดลูก²⁷

(2) Tumor necrosis factor (TNF): มีการตรวจพบ TNF- α หรือ "cachectin" ภายในเยื่อโพรงมดลูกของมนุษย์ และยังมีข้อมูลที่บ่งชี้ว่า TNF มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบ หยุดยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ และยังมีพิษในระดับเซลล์ (cytotoxicity) อีกด้วย²⁸

(3) Interferons (IFN): Interferon เป็นกลุ่มของ peptide ซึ่งมีฤทธิ์ต้านไวรัสและยังมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโตและการพัฒนาเพื่อไปทำหน้าที่เฉพาะของเซลล์ (cell growth และ differentiation) interferon มีหลายชนิดเช่น IFN- α , IFN- β และ IFN- γ เป็นต้น ใน

มดลูกของมนุษย์นั้นแหล่งหลักในการสร้าง IFN - α คือกลุ่มของเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphoid aggregates) ซึ่งอยู่ใกล้ๆ กับ endometrial gland ในชั้น basal endometrium โดยพบว่า IFN - α มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อโพรงมดลูก²⁴

II. Peptide Growth factors

มี peptide growth factor หลายชนิดที่เชื่อว่ามีบทบาทในกระบวนการซ่อมแซมของเซลล์เยื่อโพรงมดลูก เช่น transforming growth factor, epidermal growth factor และ insulin-like growth factor เป็นต้น

(1) Transforming growth factor (TGF): Transforming growth factor มี 2 ชนิดคือ TGF- α และ TGF- β ซึ่งแม้จะชื่อเหมือนกันแต่มีความแตกต่างกันทั้งในด้านของโครงสร้างและการออกฤทธิ์ ในเยื่อโพรงมดลูกของมนุษย์นั้น TGF- α จะไปจับกับ receptor ของ epidermal growth factor (EGF) และจะตรวจพบ TGF- α ในเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูกในระยะ proliferative phase ส่วนในระยะ luteal phase นั้นจะพบ TGF- α ใน glandular epithelium และ luminal epithelium ของเยื่อโพรงมดลูก ซึ่งอยู่ในตำแหน่งใกล้เคียงกับหลอดเลือด spiral artery ซึ่งเชื่อว่า TGF- α น่าจะมีบทบาทในกระบวนการฝังตัวของตัวอ่อนหรืออาจมีส่วนช่วยในการซ่อมแซมของเยื่อโพรงมดลูกภายหลังการมีระดู⁴ สำหรับ TGF- β นั้นพบว่ามีความสำคัญในกระบวนการ epithelial homeostasis และในการปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์เยื่อผิวกับเซลล์ mesenchyme (epithelial - mesenchymal interaction) โดยพบว่า TGF- β จะถูกสร้างขึ้นหลังจากมีการบาดเจ็บของหลอดเลือดเพื่อเหนี่ยวนำให้มีการซ่อมแซมเยื่อผิวที่เสียหายตลอดจนสนับสนุนให้มีการสร้างต่อม (gland formation) อีกด้วย ดังนั้น TGF- β จึงน่าจะเป็นปัจจัยหลักอย่างหนึ่งในกระบวนการซ่อมแซมของเยื่อโพรงมดลูกภายหลังการมีระดู^{4,29}

(2) Epidermal growth factor (EGF): การซ่อมแซมและเจริญขึ้นใหม่ของเยื่อโพรงมดลูกนั้นเป็นกระบวนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นของเซลล์เยื่อโพรงมดลูกโดยอาศัยการกระตุ้นจากเอสโตรเจน (estrogen-induced cellular proliferation) มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่ากระบวนการนี้ถูกกระตุ้นให้ทำงานได้สมบูรณ์โดย epidermal growth factor (EGF) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์หลายชนิดรวมทั้งเซลล์เยื่อผิว การศึกษาทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธี radioimmunoassay พบว่า EGF มีปรากฏในเยื่อโพรงมดลูกของมนุษย์ในทุกๆระยะของ endometrial cycle³⁰

(3) Insulin-like growth factor (IGF): โดยปกติ IGF จะจับกับโปรตีนเฉพาะ (specific binding protein) ที่เรียกว่า insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) การศึกษา

ในมนุษย์พบว่า IGFBP-1 (หรืออาจเรียกว่า placental protein 12, PP12) เป็นองค์ประกอบหลักของสารคัดหลั่งจาก decidua-lyzed endometrium นอกจากนั้นยังตรวจพบ IGFBP-1 ในเซลล์สโตรมาของเยื่อโพรงมดลูกในระยะ late secretory phase ซึ่งเชื่อว่า IGF อาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดระดูได้ แต่กลไกที่ชัดเจนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ในปัจจุบัน³¹

III. Angiogenic growth factor

Angiogenesis คือขบวนการที่มีการสร้างหลอดเลือดฝอย (capillary) ขึ้นมาใหม่จากหลอดเลือดที่มีอยู่เดิม ซึ่งเป็นขบวนการที่มีความสำคัญต่อการซ่อมแซมและเจริญหนาตัวขึ้นมาใหม่ของเยื่อโพรงมดลูกภายหลังการมีระดู ขบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) นี้ประกอบด้วย 4 ขั้นตอนคือ³²

(1) การเสื่อมสลาย (degradation) ของ basement membrane ซึ่งอยู่รอบๆ หลอดเลือดที่มีอยู่เดิม (pre-existing blood vessel)

(2) การเคลื่อนย้าย (migration) และเพิ่มจำนวน (proliferation) ของ endothelial cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่บุผนังของหลอดเลือด

(3) การจัดโครงสร้างใหม่ (structural re-organization) เพื่อสร้างเป็นหลอดเลือดซึ่งมีท่อกลวง (lumen) อยู่ภายใน

(4) การพัฒนาให้สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ (functional maturation)

ขบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) จะเกิดขึ้นได้โดยสมบูรณ์เมื่อได้รับการกระตุ้นของปัจจัยต่างๆ หลายชนิด เช่น fibroblast growth factor (FGF) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) เป็นต้น

(1) Fibroblast growth factor (FGF): Fibroblast growth factor (FGF) ที่มีอยู่ในร่างกายมนุษย์มี 2 รูปแบบคือ ชนิดที่เป็นกรด (acidic FGF) และชนิดที่เป็นด่าง (basic FGF) ซึ่งทั้งสองชนิดจะจับกับ receptor อย่างเดียวกัน แต่ basic FGF จะมีความแรง (potency) ในการออกฤทธิ์มากกว่า acidic FGF ประมาณ 10-100 เท่า ในเยื่อโพรงมดลูกของมนุษย์จะพบว่ามีการสะสมของ FGF อยู่ภายในเซลล์ของ glandular epithelium และใน extracellular matrix ดังนั้นเมื่อมีการเสื่อมสลายของเซลล์เยื่อโพรงมดลูกและมีการทำลายของ extracellular matrix จนมีการหลุดลอกออกมาเป็นเลือดระดูนั้น จะมีการปลดปล่อย FGF ออกมาจากแหล่งสะสมทั้งสองที่ เพื่อไปเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการซ่อมแซมหลอดเลือดของเยื่อโพรงมดลูก (endometrial vascular repair process) ต่อไป²⁵

(2) Vascular endothelial growth factor (VEGF): VEGF เป็นสารที่มีฤทธิ์แรงในการกระตุ้นให้มีขบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) และมีความจำเพาะในการ

กระตุ้นให้มีการแบ่งตัว (mitosis) ของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) พบว่ามีการสร้าง VEGF ได้ในเซลล์สโตรมา และ endometrial gland ของเยื่อโพรงมดลูกในระยะ proliferative phase ส่วนในระยะ secretory phase นั้นพบว่าปริมาณของ VEGF ในเซลล์สโตรมาลดลง แต่มีปริมาณเพิ่มขึ้นที่บริเวณ endometrial gland ในระยะ menstruation phase จะพบว่าปริมาณของ VEGF สูงขึ้นอย่างมากทั้งใน endometrial gland และในเซลล์ macrophage ที่แทรกอยู่ในเยื่อโพรงมดลูก การศึกษาในห้องปฏิบัติการโดยใช้ endometrial carcinoma cell line บ่งชี้ว่า estradiol มีฤทธิ์กระตุ้นให้มีการสร้าง VEGF เพิ่มขึ้น³³ ดังนั้นในระยะ proliferative phase ซึ่งมีระดับของเอสโตรเจนในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ก็จะมีแนวโน้มให้มีการสร้าง VEGF ในเยื่อโพรงมดลูกมากขึ้น ยังผลให้มีการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาใหม่เพื่อหล่อเลี้ยงเยื่อโพรงมดลูกที่กำลังหนาตัวและเจริญมากขึ้นในช่วงนี้ นอกจากเอสโตรเจนแล้ว การศึกษาในระยะหลังยังชี้ว่า ระดับของ VEGF ที่เพิ่มมากขึ้นในเยื่อโพรงมดลูกในระยะที่กำลังมีระดู (menstruation phase) อาจจะเป็นผลมาจากการกระตุ้นของภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ที่เกิดขึ้นเมื่อเริ่มมีระดู^{34,35} ซึ่งแสดงว่าภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) นี้ อาจจะเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้มีการหลั่ง VEGF ออกมาจากเยื่อโพรงมดลูกเพื่อเหนี่ยวนำให้เริ่มมีการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาใหม่เพื่อทดแทนหลอดเลือด spiral artery ที่กำลังจะมีการฉีกขาดและหลุดลอกออกมาเป็นระดูนั่นเอง³⁶

สรุป (Conclusion)

ขบวนการเกิดระดูเป็นขบวนการที่ซับซ้อนเนื่องจากต้องอาศัยการทำงานร่วมกันอย่างใกล้ชิดของสารต่างๆ ที่สร้างและหลั่งออกมาจาก epithelial cell เซลล์สโตรมา และหลอดเลือด spiral artery ที่แทรกตัวอยู่ในเยื่อโพรงมดลูก โดยสารที่ถูกหลั่งออกมาเฉพาะที่เหล่านี้จะทำงานร่วมกันในลักษณะ autocrine หรือ paracrine manner เพื่อเสริมฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศที่ทำงานในลักษณะของ endocrine manner ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดระดูอย่างถ่องแท้จะทำให้แพทย์สามารถคิดค้นวิธีในการดูแลรักษาสตรีที่มีความผิดปกติของระดูให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น ตลอดจนสามารถหาคำอธิบายและพบวิธีในการแก้ไขภาวะเลือดออกกะปริดกะปรอย (irregular bleeding) ในสตรีที่ใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิด (contraceptive steroid) หรือในสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน (hormone replacement therapy) ยิ่งไปกว่านั้นการศึกษาวิจัยในด้านนี้ จะทำให้นักวิทยาศาสตร์และแพทย์มีความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกของขบวนการฝังตัวของตัวอ่อน (implantation) และการ

พัฒนาของรก (placentation) ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ประสบปัญหาแท้งเป็นอาจิด (habitual abortion) ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Sixma JJ, Wester J. The hemostatic plug. *Semin Hematol* 1977 ;14: 265-99.
2. Christiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. A review. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 281-303.
3. Christiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1980 ; 87:425-39.
4. Cameron IT, Irvine G, Norman JE. Menstruation. In: Hillier SG, Kitchener HC, Neilson JP, editors. *Scientific essentials of reproductive medicine*. London: W.B. Saunders, 1996: 208-18.
5. Findlay JK, Salamonsen LA. Paracrine regulation of implantation and uterine function. *Bailliere's Clinical Obstet Gynaecol* 1991; 5:117-31.
6. Able MH. Prostanoids and menstruation. In: Baird DT, Michie EA, editors. *Mechanisms of menstrual bleeding*. New York: Raven, 1985: 139-45.
7. Casey ML, MacDonald PC. Modulation of endometrial blood flow: regulation of endothelin-1 biosynthesis and degradation in human endometrium. In: Alexander NJ, D'Arcangues C, editors. *Steroid hormones and uterine bleeding*. Washington DC: AAAS Press, 1993: 209-27.
8. Abel MH, Kelly RW. Differential production of prostaglandins within the human uterus. *Prostaglandins* 1979; 18:821-8.
9. Smith SK, Able MH, Kelly RE, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 434-42.
10. Smith SK, Kelly RW. Effect of platelet-activating factor or the release of PGF₂ α and PGF₂ by separated cells of human endometrium. *J Reprod Fertil* 1988; 82: 271-6.
11. Alecozay AA, Harper MJK, Schenken RS, Hanahan DJ. Paracrine interactions between platelet-activating factor and prostaglandins in hormonally-treated human luteal phase endometrium in vitro. *J Reprod Fertil* 1991; 91:301-12.
12. Bjork J, Smedegard G. Acute microvascular effects of PAF acether, as studied by intravital microscopy. *Eur J Pharmacol* 1983 ; 96: 87-94.
13. Pinckard RN, Farr RS, Hanahan DJ. Physicochemical and functional identity of rabbit platelet-activating factor (PAF) released in vivo during IgE anaphylaxis with PAF released in vitro from IgE sensitized basophils. *J Immunol* 1979; 123:1847-57.
14. Fried G, Samuelson U. Endothelin and neuropeptide Y are vasoconstrictors in human uterine blood vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1330-6.

15. Takayanagi R, Kitazumi K, Takasaki C. Presence of non-selective type of endothelin receptor on vascular endothelium and its linkage to vasodilatation. *FEBS Lett* 1991;282:103-6.
16. Vijayaraghavan J, Scicli AG, Carretero OA, Slaughter C, Moomaw C, Hersh LB. The hydrolysis of endothelins by neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase). *J Biol Chem* 1990; 265: 14150-5.
17. Casey ML, Smith JW, Nagai K, Hersh LB, MacDonald PC. Progesterone-regulated cyclic modulation of membrane metalloendopeptidase (enkephalinase) in human endometrium. *J Biol Chem* 1991; 266: 23041-7.
18. Casslen B, Andersson A, Nilsson IM, Astedt B. Hormonal regulation of the release of plasminogen activators and of a specific activator inhibitor from endometrial tissue in culture (42360). *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182: 419-24.
19. Hourihan HM, Sheppard BL, Brosens IA. Endometrial hemostasis. In : D'Arcangues C, Fraser IS, Newton JR, Odland V, editors. *Contraception and mechanisms of endometrial bleeding*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990:95-116.
20. Andrade AT, Orchard EP. Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception* 1987; 36:129-44.
21. Shaw ST, Macauley LK, Sun NC, Tanala Ms, Roche PC. Changes of plasminogen activator in human uterine tissue induced by intrauterine contraceptive devices. *Contraception* 1983; 27:131-40.
22. Casslen B, Astedt B. Reduced plasminogen activator content of the endometrium in oral contraceptive users. *Contraception* 1983; 28: 181-8.
23. Akerlund M. Function of endometrial blood vessels. In:D' Arcangues C, Fraser IS, Newton JR, Odland V, editors. *Contraception and mechanisms of endometrial bleeding*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990:81-94.
24. Hanss M, Collen D. Secretion of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor by cultured thrombin, endotoxin and histamine. *J Lab Clin Med* 1987; 109:97-104.
25. Iruoslahti E, Yamaguchi Y. Proteoglycans as modulators of implantation and uterine function. *Bailliere's Clinical Obstet Gynaecol* 1991; 64: 867-9.
26. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* 1991; 12: 272-90.
27. Cannon JG, Dinarello CA. Increased plasma interleukin-1 activity in women after ovulation. *Science* 1985; 227: 1247-9.
28. Tabibzadeh S. Ubiquitous expression of TNF α 1 cachectin immunoreactivity in human endometrium. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26:1-4.
29. Sporn MB, Roberts AB. The transforming growth factor β s: past, present and future. *Ann NY Acad Sci* 1990; 593:1-6.
30. Berchuck A, Soisson A.P, Olt G J. Epidermal growth factor receptor expression in normal and malignant endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1247-52.
31. Julkunen M, Koistinen R, Suikari AM, Seppala M, Janne OA. Identification by hybridization histochemistry of human endometrial cell expressing mRNAs encoding a uterine β -lactoglobulin homologue and insulin-like growth factor-binding protein-1. *Mol Endocrinol* 1990; 4:700-7.
32. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 253: 442-7.
33. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod* 1993; 48: 1120-8.
34. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-5.
35. Popovici RM, Irwin JC, Giaccia AJ, Giudice LC. Hypoxia and cAMP stimulate vascular endothelial growth factor (VEGF) in human endometrial stromal cells : potential relevance to menstruation and endometrial regeneration. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2245-8.
36. Bulletti C, De Ziegler D, AlbonettiA, Flamigni C. Paracrine regulation of menstruation. *J Reprod Immunol* 1998;39: 89-104.

