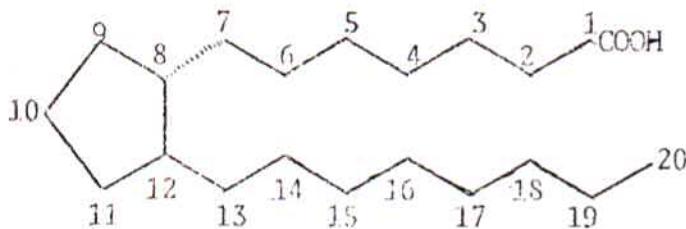


پروستاگلاندین‌ها و موارد استعمال بالینی آنها

مجله نظام پزشکی
سال پنجم، شماره ۶، صفحه ۴۹۹-۲۵۳۶

دکتر محمد مهدی سلیمی* دکتر جمال صادقی میبدی**



انواع پروستاگلاندین:

تا به امروز ۱۳ نوع مختلف پروستاگلاندین در بافت و مایعات بیولوژیائی بدن تشخیص داده شده است که آنها را بر حسب عوامل موجود در حلقه پنج ضلعی (سیکلوپنتان) به دسته‌های D، C، E، A، F، B تقسیم کرده‌اند. هر کدام از این دسته‌ها نیز بر اساس تعداد اتصال مضاعف در زنجیرهای جانبی شان به گروههای کوچکتری تقسیم شده‌اند که با شماره‌های ۱ و ۲ و ۳ و ۲۰ مشخص می‌گردند. این شماره‌ها نشان دهنده نوع اسید چرب پیش‌ساز (Precursor) هر پروستاگلاندین است. مثلاً پروستاگلاندین‌های ساخته شده از اسید ایکوساتریانوئیک (8,11,14-eicosatrienoic acid) را شماره ۱ (8,11,14-eicosatrienoic acid) یا پروستاگلاندین‌های مشتق از اسید ایکوساتراینوئیک (5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acid) یا اسید آراکیدونیک (arachidonic acid) را شماره ۲ و بالاخره پروستاگلاندین‌های (5,8,11,14,17-eicosapentae) حاصل شده از اسید ایکوساپنتا انوئیک (5,8,11,14,17-eicosapentae)

پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandins = PGS) موادی هستند که بمقدار کم تقریباً در تمام بافت‌ها و مایعات بدن یافت می‌شوند. نخستین بار در سال ۱۹۳۰ دو پژوهش آمریکائی متخصص زنان و زایمان به اسمی Kurzrok و Lieb متوجه شدند که مایع منی انسان موجب انتباش و ابساط رشته‌های عضلانی (Strips) رحم می‌شود (۱۸).

چند سال بعد Goldblatt در سوگند گزارش کردند که مایع منی و ترشحات غدد ضمیمه دستگاه تناسلی دارای اثرات انتباشی و ابساطی روی ماهیچه‌های صاف اعضاء مختلف می‌باشد.

Euler عامل مؤثر آنرا که یک ماده اسیدی قابل حل در چربی است، جدا کرد و نامش را پروستاگلاندین گذاشت (ربشه، این اسم از غده پروستات است) (۱۱ و ۷).

بیست سالی گذشت که دانشمندان متوجه شدند پروستاگلاندین فقط یا کم‌ماده واحد نیست بلکه یک گروه از ترکیبات شیمیائی با ساختمان نسبتاً مشابه می‌باشد. در سال ۱۹۵۷ PGF_{2α} و PGE₂ به شکل متبلور جدا شد. ولی در سال ۱۹۶۲ به ساختمان شیمیائی و خواص آنها پی بردن و معلوم شد که از اسیدهای چربی غیر اشباع شده‌اند و مرکب از ۲۰ اتم کربن که بین کربن‌های ۸ تا ۱۲ آنها یک حلقة پنج ضلعی تشکیل شده است (۵).

* دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران.

** دانشکده علوم پایه پزشکی - دانشگاه تهران.

از پراکسید از داخلی در اثر آنزیم ایزومراز تشکیل می‌شود. PGE و PGF معمولاً به سرعت به وسیله آنزیم‌های مختص به بافت (tissue-bound enzymes) غیرفعال می‌شوند. ۸۰–۹۰٪ آنها پس از یکبار عبور از کبد پاریتین تخریب و بی اثر می‌شوند. بدین ترتیب که ابتدا گروه الکلی نوع دوم در کربن ۱۵ بوسیله آنزیم دزیدروژنаз اختصاصی پروستاگلاندین‌ها (PGS-specific dehydrogenase = PGDH) اکسیده شده سپس اتصال مضاعف در کربن ۱۳ (dehydro-13,14) احیاء می‌گردد. در نتیجه مشتقات ۱۴ و ۱۳ (dihydro) بوجود می‌آید که دارای فعالیت بیولوژیائی بسیار ضعیف و با فاقد آن است. چنین مرحلی در زنجیرهای جانبی PGS با بتا اکسیداسیون (beta-oxidation) یا امکان‌هایدروکسیلاسیون (omega-hydroxylation) واکسیداسیون نیز ادامه می‌یابد (۵). اخیراً ثابت شده که بعضی از متابولیتهای PGS بی اثر نشده بلکه اثرات شان مدتی در بدن دوام پیدا می‌کنند (علت طولانی بودن اثر برخی از PGS).

PGA آهسته‌تر از سایر پروستاگلاندین‌ها تجزیه و بی اثر می‌شود و ضمناً مقدار خیلی کمی از آن ممکنست در کبد و ریتین بدون تغییر بماند و سبب شود که مدت اثرش در بدن طولانی تر شود. روی این اصل است که برخی معتقدند PGA بعنوان یک هورمون عمومی عمل می‌کنند ولی PGE و PGF فقط به عنوان هورمونهای موضعی از نظر فیزیولوژیائی اهمیت دارند. در ضمن بطوط صناعی میتوان با تغییراتی در فرمول PGS باعث افزایش مدت و شدت اثر آنها شد (۵).

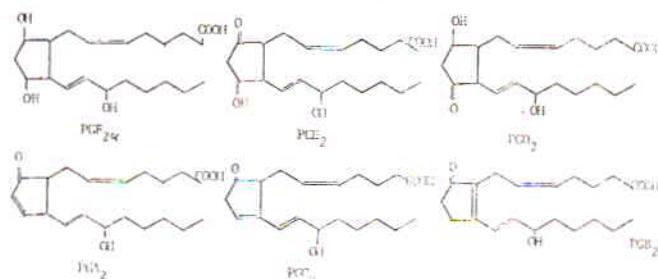
اثرات فارماکودینامیک پروستاگلاندین‌ها:

اثرات پروستاگلاندین‌های یک گروه روی اعضاء مختلف بدن تقریباً مشابه هم است و ممکنست فقط از نظر شدت اثر اختلاف داشته باشند. اما گروههای مختلف PGS معمولاً اثرات متفاوت دارند. بطوط کلی میتوان گفت اثرات فیزیولوژیائی یافارماکولوژیائی پروستاگلاندین‌هاستگی به نوع PG، نوع بافت و نوع حیوان دارد. مدت اثر PGS کوتاه است زیرا سریعاً متابولیزه می‌شوند ولی معمولاً حساسیت بافت تحت تأثیر PG خیلی زیاد می‌باشد و مقدار بسیار کم دارو قادر است بافت را متاثر کند.

۱- دستگاه تنفس:

ریتین نقش مهمی در تجزیه PGS موجود در خون دارند و متابولیست‌های غیرفعال و فعال نیز در ریدهای تشكیل می‌گردد. همچنین ریتین خود منبع تولید فراوان PGF_{2α} (در پارانیم ریدهای) و بقدار کمتر PGE₂ (در دیواره نای) می‌باشند (۲۱ و ۲۲). گروه PGE باعث کاهش و گروه PGF موجب افزایش تنفس عضلات نای می‌شوند.

noic acid) را شماره ۳ نامگذاری می‌کنند. در گروه ۳ تعداد کمتری پروستاگلاندین نسبت به دو گروه دیگر موجود است (۵) (۱۶۹).



متabolism پروستاگلاندین‌ها:

اکثر سلول‌های بدن قادر به سنتز پروستاگلاندین از اسیدهای چرب می‌باشند. ولی غلفات این اسیدها به شکل آزاد در بدن کم است و ضمناً شکل صابونی آنها هم برای سلول‌ها قابل استفاده فیست.

لذا میزان بیوسنتر PGS بستگی به میزان فعال شدن فسفولیپاز (phospholipase) و همچنین به تحریکات مختلف (شیمیائی، فیزیکی، عصبی و هورمونی) دارد. زیرا بوسیله عوامل مذکور است که اسیدهای چرب صابونی موجود در لیپید سلولها (از قبیل فسفولیپیدهای غشاء سلول و حتی تری گلیسریدها) تبدیل به اسیدهای پیشاز (غیرصابونی) مثل اسید آرکیدونیک می‌شوند. این مرحله را میتوان مرحله کنترل میزان تشکیل PGS یا rate-limiting step نامید (۵). بیوسنتر PGS با تشکیل مجتمع آنزیم‌های میکروزومی-microsomal enzymes complex در بدن شروع می‌شود سپس منجر به تشکیل آنزیمول پروستاگلاندین (PG synthetase) (PG) می‌گردد. در مرحله اولیه، ماده پیشاز اسید چرب غیرصابونی اکسیژنه و حلقوی (cyclic peroxide) می‌شود. سپس این پراکسید داخلی بادار اثر آنزیم ایزومراز (endoperoxide isomerase) بشکل ایزومر دوکتاز reductase می‌سازد و یا اینکه بوسیله آنزیم دوکتاز endoperoxide (endoperoxide) احیاء شده موجب تشکیل PGF_α می‌گردد. بر حسب نوع اسید چرب پیشاز، گروه ۲، ۱۵ و ۳ ساخته می‌شود و در بدن پستانداران بعلت وفور اسید آرکیدونیک، PGE₂ و PGF_{2α} بیشتر از سایر PGS بوجود می‌آید (۱۶۹). پروستاگلاندین‌های گروه A و B C نیز در اثر ایزومرازی اسید چرب و دزیدراغناسیون PGE بدست می‌آیند. ولی در بعضی از انواع حیوانات یک نوع ایزومرازی موجود است که PGA را به PGC تبدیل می‌کنند سپس از آن در شرایط قلبیانی ضعیف PGB ساخته می‌شود. PGE

۳- کلیه و تشکیل ادرار:

در قسمت مغزی کلیه بیشتر PGE_2 و PGA_2 وجود دارد و تزریق این دو ماده سبب افزایش جریان خون قسمت قشری همراه با کاهش جریان خون قسمت مرکزی کلیه می‌شود. انفوژیون این مواد در بیماران مبتلا به افزایش فشار خون شریانی باعث نقصان فشار خون همراه با کاهش جذب مجدد کاتیونها خصوصاً سدیم - افزایش میزان فیلتر اسیون گلومرولی و افزایش دفع ادرار می‌شود. این تغییرات هنگامیکه فشار خون بهمیزان طبیعی بر سر سریعاً کاهش می‌یابند، حتی اگر تزریق PGS هم ادامه داشته باشد (۱۹ و ۲۰).

پروستاگلاندین‌ها همچنین سبب وقفه جذب مجدد آب ناشی از اثر ADH در مثانه وزغ و در لوله‌های جمع کننده در کلیه خرگوش می‌شوند (۲۱).

۴- بهم چسبیدن پلاکتها (platelet aggregation):

پروستاگلاندین‌ها در مرحله دوم از مرحله اول بهم چسبیدن کی پلاکتها آزاد می‌شوند و محتملاً در فیزیولوژی انعقاد خون نیز دخالت دارند. PGE سبب معانعت بهم چسبیدن پلاکتها در اثر آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ترموبین، کلارن، نورآدرنالین و سروتونین می‌شود. اثر PGE_1 در این مورد قویتر از سایر پروستاگلاندین‌ها است. PGE_1 همچنین باعث کاهش حجم متوسط گلوبولی (MCV) و تغییر شکل گویچه‌های قرمز می‌شود. PGE_2 روی پلاکتها و گویچه‌های قرمز عکس اثر PGE_1 را دارد (۲۲). بالاخره نقش پروستاگلاندین‌ها در فیزیولوژی وقفه خونروری (hemostasis) توسط بعضی از محققین به ثبوت رسیده است. مثلاً در بیمارانی که بطور مادرزاد اختلالی در عمل پلاکتها (storage pool disease) دارند، ترشح PGS کمتر می‌باشد و این را مربوط به نقصان ADP در پلاکت میدانند که بعلت کاهش یاختذف مرحله دوم بهم چسبیدن بوجود آمده است و لذا واکنش ترشحی پلاکت را وقفه میدهد. این اثر درست مشابه با واکنش پلاکت در مقابل آسپرین است (۲۳).

۵- نقش PGS در حالات التهابی و قابلیت نفوذ رگ‌ها :

پروستاگلاندین‌ها در مابین اکسودای نقاط ملتهب در انسان و حیوان وجود دارند. این مواد همانطوریکه گفته شد قابلیت نفوذ رگ‌ها را زیاد می‌کنند و در لوله آزمایش باعث مهاجرت لوکوسینها می‌شوند. Vane در ۱۹۷۳ نشان داد که اثر ضدالتهابی برخی از داروهای غیراستروئیدی ممکنست در اثر وقفه سنتز پروستاگلاندین‌ها باشد سپس نشان داد که PGE رشته‌های حس درد را نسبت به تحریکات مکانیکی و شبیه‌انسانی حساس‌تر می‌کند.

$PGF_2\alpha$ در افراد مبتلا به آسم باعث اسپاسم بیشتر برونشیوں‌ها شده و حال آنکه PGE_1 و PGE_2 در چنین افرادی موجب انبساط نای و بهبود آسم می‌شوند (قویتر از اثر ایزوپرینالین). تجویز موضعی PGS در دستگاه تنفس مؤثرتر از تجویز آن از راه عمومی است (۲۴). آنالژیکهایی که سبب وقفه سنتز PGS می‌شوند از قبیل آسپرین، اندومناسین و فنیل بوتاژون باعث ایجاد حمله‌های آسم در افراد حساس به آسپرین می‌شوند. ولی بیماران حساس به آسپرین بخوبی می‌توانند آنالژیکهایی را که اثر وقفه‌ای روی آنزیمهای سنتز کننده PGS ندارند (مانند سالیلامید) تحمل نمایند (۲۵).

PGS همچنین سبب وقفه آزاد شدن هیستامین از ریتین افرادی که بطور ثانوی بوسیله کالازن آنتی رتینیک حساس شده‌اند، می‌شوند (in vitro). این اثر خلیی ضعیفتر از اثر مشابه با ایزوپرینالین است. لذا PGS محتملاً دارای نقش تنظیم کننده پس‌رونده منفی (regulatory negative feedback role) در کنترل آزاد شدن (slow reacting substance anaphylaxis) SRS-A ماده دو بدن می‌باشد (۲۶).

۳- دستگاه قلب و عروق:

پروستاگلاندین‌ها اثرات متفاوتی روی دستگاه قلب و عروق دارند. این اثرات ممکنست مستقیم و یا از راه تأثیر روی کنترل عصبی این دستگاه باشد. گروه PGE و PGA باعث کاهش مقاومت عروق محیطی و لذا نقصان فشار شریانی می‌شوند. این اثر قویتر از اثر استنیل کولین و هیستامین و لی ضعیفتر از اثر برادیکینین است. گروه PGE موجب انقباض سیاهرگ‌ها و مقدار زیاد آن باعث افزایش فشار خون می‌شود. PGE_2 دارای اثر خد آریتمی و نیز افزایش گردش خون کرونر است. PGA_1 باعث انبساط عروق کرونر می‌شود. تزریق پروستاگلاندین‌های $F_2\alpha$ و B_1 در شریان نای انسان دارای اثر انبساطی است. در عروق ریوی $PGF_2\alpha$ باعث انقباض سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها می‌شود در حالیکه PGA و PGE آنها را منبسط می‌کند. روی گردش خون موضعی نیز اثر مقاومت دارند. PGE_2 سرخرگ که گوش خرگوش را منبسط می‌کند. گروه PGE موجب انقباض سرخرگ‌های مغز و رگ‌های بندجفت می‌شوند. بازده قلب با گروه پروستاگلاندین‌های A و E و F افزایش می‌باشد و در قلب مجزا نیز سبب افزایش قدرت انقباضی قلب می‌شوند. در قلب جای خود (in situ) نیز باعث افزایش تعداد و قدرت انقباضی قلب می‌شود که محتملاً مربوط به بازتاب جبرانی کاهش مقاومت رگ‌های محیطی و نقصان فشار خون است (۲۷). پروستاگلاندین‌های E_1 و E_2 و $F_1\alpha$ و $F_2\alpha$ سبب افزایش قابلیت نفوذ مویرگ‌ها می‌شوند (۲۸).

قابل ملاحظه این داروها ایجاد تب است که در اثر تزریق PGE (نه PGF و نه PGA) در داخل بطنها مغز عارض می‌شود. این اثر بملت افزایش تولید حرارت و کاهش اتصال حرارت است. همچنین PGE موجب جلوگیری از اثر نورآدرنالین روی سلول‌های پورکنر مغز می‌شود (۱۶).

۹- دستگاه عصبی خودختار:
PGE سبب وقفه آزاد شدن نورآدرنالین از انتهای رشته‌های نورآدرنرژیک می‌شود. همچنین تا اندازه‌ای جلوی اثرات کاتکولامین‌ها را نیز می‌گیرد (اثر پس‌سیناپسی). این اثرات با نوع بافت، نوع حیوان و شرایط آزمایش فرق می‌کند. ضمناً اثرات مقضاد هم دیده شده است.
بطوریکه PGF باعث افزایش خروج نورآدرنالین و نیز تقویت واکنش‌های نورآدرنرژیک می‌شود.
این اثرات را مربوط به اثر ترگک کننده عروقی α PGF₂ میدانند. تحریک اعصاب نورآدرنرژیک اعضاء باعث آزاد شدن مواد شبه پروستاگلاندین از آن عضو خواهد شد. داروهایی که سبب جلوگیری از بیوستن پروستاگلاندین‌ها می‌شوند واکنش‌های اعصاب را نسبت به تحریک اعصاب نورآدرنرژیک تقویت می‌کنند (۱۴ و ۱۵). اثر PGS روی رشته‌های کولینرژیک بدروستی روش نیست، ولی اکثرأ بر این عقیده‌اند که موجب افزایش ترشح استیل کولین در انتهای رشته‌های کولینرژیک می‌شوند (۱۶).

۱۰- اثرات متابولیک:
PGE و بخصوص PGE₁ باعث کاهش عمل لیپولیز در بافت چربی، وقفه لیپولیز ناشی از اثر کاتکولامینها و نیز نقصان اثر هورمونهای لپولیتیک در انسان و انواع حیوانات می‌شود. مقدار کم PGE₁ در انسان سبب تحریک لیپولیز می‌شود که محتتملاً بملت تحریک اعصاب سمباتیک است.

PGE دارای اثر شبه انسولین روی متابولیسم کربوهیدراتها و دارای اثرات شبه هورمون پاداتیر وئید بر روی متابولیسم کلسیم می‌باشد (۱۵). از آنجا که در بیماران مبتلا به برسخی از انواع تومورهای توپر (certain solid tumors) هیپرکلasmی همراه با افزایش PGE دیده می‌شود، Seyberth و همکارانش معتقدند که PGS خصوصاً PGE بعنوان یک واسطه شیمیائی برای ایجاد هیپرکلasmی توسط این تومورها در مبتلایان عمل می‌کنند (۲۲ و ۲۳).

۱۱- اثرات پروستاگلاندین‌ها در تولید مثل انسان:
پروستاگلاندین‌ها اثرات متفاوتی بر روی دستگاه تولید مثل انسان دارند که همگی ناشی از اثر PGS روی هیپوفیز قدامی، تحریک

انفوژیون زیرجلدی PGS باعث ایجاد قرمی پوست و حساسیت شدید آن نسبت به درد می‌شود (۲۴). قویترین اثر ضد تب را دارد ولی مقدار زیاد α PGF نیز دارای اثر ضد تب می‌باشد (۱۶).

۶- چشم:

وجود PGS در عنیبه توجه را به این ماده روی چشم جلب کرد ولی معلوم نیست که در آنجا نقش فیزیولوژیائی داشته باشد و محتتملاً در بعضی از حالات مرضی دخالتدارد. تقطیر این ماده در چشم در بعضی از پستانداران ایجاد میوزیس می‌کند و مقدار زیاد آن باعث افزایش فشار داخل چشم همراه با افزایش التهابی می‌شود (۶). اما تزریق وریدی مقدار زیاد α PGE₂ و α PGF در هنگام زایمان و یا سقط جنین اثر قابل ملاحظه‌ای روی فشار داخل چشم ندارد (۱۶ و ۱۷).

۷- لوله گوارش:

پروستاگلاندین‌های گروه E و F سبب انقباض رشته‌های طولی عضلات صاف لوله گوارش می‌شوند. PGE موجب تحریک مستقیم ماهیچه و رشته‌های کولینرژیک شده ولی PGE مستقیماً روی ماهیچه و رشته‌های تحریکی غیر کولینرژیک اثر می‌کند (۱). PGE رشته‌های حلقوی را منقبض و حال آنکه PGE آنها را منبسط می‌کند (۱ و ۹). در افرادی که از راه خوراکی PGS مصرف کرده‌اند تهوع، استفراغ، برگشت صفر و همچنین اسهال همراه با پیش و درد شدید دیده شده است که این نشانه‌ها را مبتداً عوارض پروستاگلاندین نامید (۵). PGS خصوصاً نوع صناعی آنها موجب وقفه شدید ترشح اسید و پپسین معده می‌شوند. هنوز روش نیست که این اثر ناشی از تأثیر PGS روی جریان خون سلول‌های معده است یا اینکه در نتیجه تغییر در سیستم AMP حلقوی و آدنیل سیکلаз سلول‌های جداری آن می‌باشد (۱۶). حجم ترشحات لوزالمعده، الکترولیتها و سکرین بوسیله PGE در سگ کاهش ولی ترشح آنزیم‌ها و غلظت بیکر بنات افزایش می‌باشد (۱۶). ضمناً PGS باعث افزایش آزاد شدن آدنوزین مونوفسفات حلقوی از هیپوفیز قدامی می‌شوند (۱۷).

۸- دستگاه عصبی مرکزی:

پروستاگلاندین‌ها روی این دستگاه هم اثرات تحریکی وهم اثرات تضعیفی دارند. لذا در پستانداران کوچک وجوده‌های چند روزه (سد خونی مغز در اینها تکامل نیافرته است) دارای اثر تسکینی می‌باشند. در گر به پس از تزریق PGE (نه PGF) در داخل بطنها مغز ایجاد کرختی وسیعی و عدم تعادل در حرکات می‌شود. اما اثر

زن غیرآبستن مطالعه شد. عضلانی که از قسمت نزدین «پروکسیمال» (۱/۴ طول لوله که نزدیک جسم رحم است) گرفته شده بود تحت اثر PGE منقبض ولی عضلات سایر قسمتها منبسط می‌شدند. حال آنکه PGF_{2α} و PGF_{2α} دارای اثر تحریکی روی عضلات تمام قسمتها لوله فالوب بودند (۱۲). PGF_{2α} روی حرکات لوله فالوب در داخل بدن انسان اثر تحریکی ولی PGE اثر ضعیفی داشته است (۱۶).

۲- انتقال اسپرماتوزوئید (Sperm transport) : کرچه PGS مستقیماً روی حرکات اسپرم اثری ندارند ولی وجود آنها در مایع منی موجب افزایش حرکات رحم واوله‌ها ولذا کمک به حرکات اسپرماتوزوئیدها می‌شود (۱۶ و ۱۲).

۳- لقاح تخم (Fertilisation of the ovum) : با توجه به چگونگی اثرات PGS روی لوله‌های فالوب میتوان گفت وجود PGE در مایع منی بمقدار بیشتر از PGF، سبب انقباض قسمت نزدین «پروکسیمال» و انبساط بقیه قسمتها لوله فالوب می‌شود.

این اثر باعث مگیدن تخم به داخل لوله و جایگزینی آن در قسمت وسط اویدوکت می‌شود و تا هنگامیکه تخم بارور گردد در آنجا می‌ماند (۱۲).

۴- تخمک‌گذاری (Ovulation) از راه مکانیسم محور تخدمانی - هیپوفیزی - هیپوتالاموس PGS سبب تغییر عمل تخدمانها می‌شوند. هم زمان با افزایش رشد فولیکولها میزان PGS در فولیکولهای تخدمانها نیز افزایش می‌یابد. هورمون LH سبب افزایش سنتز PGS در داخل رحم می‌شود. بطور کلی اثر PGS روی تخمک‌گذاری احتیاج به مطالعه بیشتری دارد تا بتوان به نقش حقیقی آن پی برد (۱۶ و ۱۲).

۵- قاعدگی (Menstruation) ترشحات قاعدگی دارای اثر تحریکی روی عضلات صاف است. این اثر در نتیجه PGF_{2α} و PGE₂ موجود در آن است که توسط آندومتریوم ساخته شده و با مایع قاعدگی مخلوط می‌شود. این مواد از راه تأثیر می‌کنند: یکی اثر مستقیم روی عضله رحم و دیگری اثر روی تخدمان و در نتیجه تحلیل جسم زرد (۱۶).

۶- تحلیل جسم زرد (Luteolysis)

جسم زرد در تخدمان بعداز تخمک‌گذاری تشکیل شده تولیده هورمون پروژسترون می‌کند. چنانچه تخم بارور نشود میزان ترشح پروژسترون به حد بیشینه رسیده جسم زرد سریعاً تحلیل می‌ورد. در انسان شروع قاعدگی نشانه پایان فعالیت جسم زرد

تولید استروئیدها بواسیله غدد فوق کلیوی، تحریک آزاد شدن انسولین، اثرات شبه تیر و تروفین روی تیروئید و بالاخره اثرات شبه هورمون LH ولذا افزایش ترشح پروژسترون از جسم زرد میباشد (۵). این اثرات بطور خلاصه در دوجنس نر و ماده عبارتند از:

الف - نقش فیزیولوژیائی پروستاگلاندین‌ها در جنس نر: در پلاسمای منی انسان تا امروز ۱۳ نوع مختلف پروستاگلاندین تشخیص داده شده که مقدار آنها جمماً ۳۰۰ میکروگرم در هر سانتیمتر مکعب مایع منی می‌باشد. پروستاگلاندین‌های منی بیشتر از ۲۵ انواع E و A و F و B هستند. بطور متوسط PGE₂ بمقدار ۲۳ میکروگرم / سانتیمتر مکعب، PGE₂ بمقدار ۲۳ میکروگرم / سانتیمتر مکعب، PGE₃ بمقدار ۵ میکروگرم / سانتیمتر مکعب، PGF_{1α} بمقدار ۲۶ میکروگرم / سانتیمتر مکعب و PGF_{2α} بمقدار ۴ نانوگرم در هر سانتیمتر مکعب از مایع منی وجود دارد (۱۲).

Euler ثابت کرد که مقدار کافی PGS میتواند باعث تحریک نعروط و نیز تخلیه غدد تناسلی در جنس نر بشوند. ضمناً مطالمات زیادی هم در مورد ارتباط بین عقیم بودن مرد با میزان PGS موجود در مایع منی و همچنین ارتباط بین PGS با میزان و یا تحریک اسپرماتوزوئیدها در انسان صورت گرفته که تاکنون نتایج تأیید شده‌ای ارائه نگردیده است. ولی Bygdeman و همکارانش در سال ۱۹۷۰ نشان دادند که PGS موجود در منی افراد عقیم به مقدار قابل ملاحظه‌ای کمتر از PGS موجود در افراد طبیعی است (۱۶). PGF_{2α} و PGE₂ روی هیپوتالاموس اثر گرده موجب آزاد شدن هورمونهای مجرک غدد جنسی یا گونادوتropین‌ها از هیپوفیز قدرامی می‌شوند. PGS ممکن‌آز راه تحریک هیپوفیز باعث آزاد شدن هورمون مجرک سلول‌های بینایینی - Interstitial cell stimulating hormone = ICSH) نیز می‌شوند (۱۲).

ب - نقش فیزیولوژیائی پروستاگلاندین‌ها در جنس ماده: پروستاگلاندین‌ها اثرات مختلفی بر روی دستگاه تناسلی جنس ماده دارند که عبارتند از:

۱- حرکات رحم و لوله‌های فالوب:

(Tubal and uterine contractility)

پروستاگلاندین‌ها باعث تحریک رحم و افزایش حرکات خودبخودی آن می‌شوند. شدت و زمان شروع اثر آنها بستگی به نوع PG، راه تجویز، دوره قاعدگی در زمان غیرآبستنی و بالاخره مدت زمان حاملگی در زن آبستن دارد (۱۲). در سال ۱۹۶۵ اثر PGE و PGF روی رشته‌های عضلات طولی در نقاط مختلف لوله فالوب

ایجاد میکند، در صورتیکه در اواخر دوره فعالیت جسم زردمقدار پیشتر α -PGF_{2α} لازم است تا اثر لوتوولیتیک داشته باشد و مدت سیکل قاعدگی را کوتاه کند.

در انسان تابحال شواهد قوی وقایع کنندمای برای نقش PGS در فیزیولوژی جسم زرد دردست نیست ولی آنچه که مسلم است تزدیق وریدی α -PGF_{2α} بمدت کوتاه اثری روی عمل جسم زرد در مراحل اولیه آبستنی نداشته است و تحقیقات انجام شده در این زمینه هنوز هماهنگ نمی‌باشد.

۷- سقط‌جنین خود به‌خودی و زایمان (Spontaneous abortion and labour)

در سال ۱۹۷۳ William Vane و اندوماتاسین شده از اثراکسی توسین روی رحم مجزای موش صحرائی بوسیله جلوگیری می‌شود و نتیجه کرفتند که اثراکسی توسین بعلت آزاد کردن PGS می‌باشد (۲۳). در سال ۱۹۷۶ نشان داده شد که در هنگام زایمان با اکسی توسین نیزمیزان α -PGF_{2α} موجود در مایع آمنیوتیک بالا است (۱۶).

هنگام زایمان و یا سقط جنین خود به‌خودی پروستاگلاندین‌ها E₂ و F_{2α} در مایع آمنیوتیک وجود دارند. افزایش تدریجی میزان PGS خود نشان آزاد شدن مداوم این مواد می‌باشد. لذا میتوان گفت محتملأً پروستاگلاندین‌ها هستند که باعث شروع عمل زایمان و بروز تظاهرات آن می‌شوند (۱۶).

۸- جفتگیری و زایمان زودرس (Intercourse and premature labour)

بدیهی است که جفتگیری در دوران حاملگی میتواند باعث زایمان زودرس و یا ینکه سقط جنین بشود. وجود PGS داخل مایع منی این شک را ایجاد میکند که این ماده سبب تحریک ماهیچه رحم و سبب اصلی سقط جنین یا زایمان زودرس می‌باشد. لذا برای اثبات این موضوع مقداری مایع منی داخل مهبل زن آبستن قراردادند ولی مشاهده کردند که اثر تحریکی روی رحم نداشت در حالیکه در زن غیر آبستن اثر تحریکی دارد (۱۶). بدین ترتیب در هنگام آبستن مایعات مهبل با PGS را غیر فعال می‌سازد و یا اینکه بطریقی از جذب آن توسط رحم جلوگیری می‌کند. ضمناً ممکنست میزان PGS موجود در منی دریک بار انتزال هنگام جفتگیری، کافی برای تحریک ماهیچه‌های رحم آبستن نباشد. از طرف دیگر هنگام جفتگیری عوامل دیگری هم از قبیل عوامل فیزیکی و روانی وجود دارد که باعث آزاد شدن موادی مانند نورآدرنالین و اکسی توسین می‌شود. این مواد دارای اثر سینتریزیم با PGS می‌باشند ولذا سبب تحریک رحم می‌شوند. همچنین چنان‌ند مقدار زیاد PGS خالص در مهبل میتواند رحم آبستن را تحریک کند. این میرساند

است. حال اگر قخم بارور شود، جسم زرد طول عمر پیدا کرده ترشح پروژسترون ادامه می‌ساید. وجود این هورمون برای نگهداری، جایگزینی و نفوذ نطفه در اوایل آبستنی ضرور است. لذا اگر راهی پیدا شود که از فعالیت جسم زرد پس از باروری و یا پس از جایگزینی نطفه جلوگیری کند، آنوقت میتوان یک راه دیگری برای جلوگیری از آبستنی پس از جفتگیری و لقاح پیدا کرد. در این زمینه مطالعات بسیاری روی حیوانات مختلف صورت گرفته که در میان آنها خرگوش و گوسفند جواب مناسبتری باین آزمایش‌ها داده‌اند. در این حیوانات α -PGF_{2α} باعث تحلیل جسم زرد می‌شود. این پروستاگلاندین در هنگام تحلیل طبیعی شده و در ورید میریزد. برداشتن رحم (hysterectomy) به علت حذف تولید PGS سبب افزایش طول عمر جسم زرد می‌شود. در گوسفند و خرگوش که سالم بودن جسم زرد مانند سایر حیوانات برای نگهداری جنین در دوران حاملگی ضرور است، PGS سبب سقط جنین در نتیجه از بین رفتن جسم زرد می‌شوند (۱۶). در خوکچه هندی نیز α -PGF_{2α} ترشح شده از رحم تحت شرایطی باعث از بین رفتن جسم زرد می‌گردد. در آندومتریوم گاو میزان α -PGF_{2α} در هنگام از بین رفتن جسم زرد به حد اکثر میرسد. این یافته‌ها میرسانند که PGS در بعضی انواع حیوانات یک ماده لوتئولیز فیزیولوژیائی ترشح شده از رحم می‌باشدند (۱۶). چگونگی اثر لوتولیتیک PGS بدستی روش نیست ولی محتمل زیر می‌باشد:

- الف - اتفاقاً عروق تخدمانها .
- ب - اثر لیتیک مستقیم روی سلولهای سازنده استروزن .
- پ - مداخله در عمل هورمونهای نگهدارنده جسم زرد .
- ت - از نظر بیوشیمیائی ممکنست از بین رفتن جسم زرد بعلت از سلوی باشد (۱۶ و ۱۲).

هیسترکتومی در بستانداران تغییری در فعالیت جسم زرد نمیدهد. در میمون آبستن هنگامیکه وجود جسم زرد ضرور است بر احتی میتوان با تزریق α -PGF_{2α} سقط جنین کرد و این کار همراه با پایین افتادن شدید میزان پروژسترون است. حال این عمل ناشی از اثر اولیه PGS روی تخدانهاست و یا اینکه اثر ثانویه پاره شدن بلاستوسیت در اثر اتفاقاً عوامل شدید رحمی است، بدستی روش نیست (۱۶).

در میمون غیر آبستن تجویز α -PGF_{2α} چنانچه در ابتدای مراحل تشکیل جسم زرد باشد، اثر ضعیفی روی میزان هورمونی بدن

غشاء سبب تغییر اثرات PGS میشود و از طرف دیگر ممکنست هم باعث تحریک وهم موجب وقفه تجمع AMP حلقوی بشوند. مثلاً فعالشدن آدنیل سیکالاز همراه است با اثرات تحریکی PGS روی هپیوفیز قدمای ، تخمدانها ، تیر و گید و سایر اعضاء. این گونه اثرات درست شبیه نشانه‌هایی است که در نتیجه تأثیر AMP حلقوی روی اعضاء فوق بروز میکند. بالعکس، وقفه تجمع AMP حلقوی همراه است با اثرات وقفه‌ای PGS روی عمل لبیولیز و تضاد بافت‌های اپی‌تلیال در مقابل هورمون ADH (۵).

موارد استعمال پروستاگلاندین‌ها :

۱- برآه انداختن زایمان (Induction of labour)

اولین و مهمترین مورد استعمال PGS است و بیشتر برای این منظور از PGE_2 از راه خودراکی و از $PGF_{2\alpha}$ بطريقه تزریق وریدی استفاده میشود. انفوزیون داخل وریدی $PGF_{2\alpha}$ درایجاد زایمان اثری مشابه اکسی‌توسین و حتی ددمواردی هم بر آن ترجیح دارد، زیرا در افرادی که پرده‌های جفت قبل ازموعد پاره شده و یا افرادی که دهانه رحم نامناسب دارند نیز این دارو مؤثر است.

ضمناً $PGF_{2\alpha}$ و PGE_2 اثر آنتی‌دیورتیک ندارند ولی اکسی‌توسین دارای چنین اثری است. اما انفوزیون داخل وریدی PGE_2 دارای اثر تحریکی روی رحم به شدت ۱۰ باربیشر از $PGF_{2\alpha}$ است و به میزان ۵٪ تا ۲ میکرو گرم در هر دقیقه تجویز میشود. از راه دهان $PGF_{2\alpha}$ برخلاف اکسی‌توسین مؤثر است و سبب تحریک رحم میشود. ولی مقدار مؤثر آن (۵ تا ۲۵ میلیگرم هر دو ساعت) باعث بروز عوارض گوارشی از قبیل تهوع، استفراغ و اسهال میشود. اما تجویز PGE_2 به مقدار ۵٪ تا ۲ میلی گرم هر دو ساعت از راه خودراکی عوارض معدی و روده‌ای کمتری نسبت به $PGF_{2\alpha}$ ایجاد میکند (۲۶ و ۱۲).

۴- سقط جنین درمانی (Therapeutic abortion):

تزریق وریدی PGS سبب سقط جنین همراه با عوارض گوناگون میشود. لذا بهتر است آنرا از راه داخل رحمی و یا یکی از روش‌های ذیر بکاربرد:

الف - تجویز داخل مایع آمنیوتیک : چون کیسه آمنیوتیک تا قبل از سیزدهمین هفته آبستنی در دسترس نیست لذا این طریقه فقط در اوآخر سه ماهه دوم آبستنی قابل استفاده است. داروی تزریق شده به آهستگی در پرده‌های جنین منتشر شده به رحم میرسد و آنرا تحریک میکند. $PGF_{2\alpha}$ به مقدار ۲۵ میلیگرم و PGE_2 به مقدار ۵ میلیگرم تجویز میشود. یک یا دوبار تجویز آن موجب

که مقدار PGS زیادتر از حد طبیعی موجود در بکار انزال لازم است تا سقط ایجاد شود . جفتگیری مکرر یا افزایش حساسیت رحم به PGS خصوصاً در دوره ماهه آخر آبستنی میتواند ماهیچه‌های رحم را تحریک کند .

۵- بندناف و جفت (Umbilical cord and placenta):

Euler برای نخستین بار در سال ۱۹۳۶ اثر انقباض عصاره مایع منی را روی جفت انسان گزارش کرد . در عروق بندناف و جفت پس از زایمان پروستاگلاندین‌های E_1 و $E_{2\alpha}$ و $F_{1\alpha}$ و $F_{2\alpha}$ دیده میشود. از آنجاییکه PGE سبب انبساط و پروستاگلاندین‌های E_2 و $F_{2\alpha}$ موجب انقباض عروق مجرزا میشوند، امکان دارد که این مواد در بسته شدن خود بخود عروق بندناف و جفت پس نتشی داشته باشند . ضمناً PGS بعلت داشتن اثرات انبساطی و انقباضی روی عروق ممکنست نقشی هم در تنظیم گردش خون جفت و جنین داشته باشند (۱۶).

۶- وسیله‌ای که برای جلوگیری از حاملگی در رحم گذارده میشود (Intrauterine contraceptive device = IUD):

راجع به چگونگی اثر پیشگیری از حاملگی بوسیله IUD مکانیسم‌های مختلفی بیان شده است . Chaudhuri در سال ۱۹۷۱ پیشنهاد کرد که IUD در اثر تحریک ویاضربات ملایمی که به آندومتریوم وارد می‌آورد سبب آزاد شدن PGS می‌گردد که خود باعث جلوگیری از آبستنی میشود . در رحم زنانی که دارای IUD هستند افزایش ترشح $PGF_{2\alpha}$ دیده میشود. بهر حال افزایش IUD میزان ترشح تدریجی و آهسته PGS در لوله رحم حاوی میشود افزايش انقباضات لوله‌های فالوب یا شاخه‌های رحم میشود ولذا عبور تخم را تشید کرده از جایگزینی تخم در لوله جلوگیری میکند. ضمناً اثر لوتولوتیک PGS ترشح شده در آن وجود IUD میتواند توجیه دیگری برای چگونگی اثر ضد باروری این جسم خارجی باشد (۱۵ و ۱۶).

مکانیسم اثر پروستاگلاندین‌ها :

پروستاگلاندین‌ها با اثر روی گیرنده‌های اختصاصی باعث بروز اثرات خود میشوند . این گیرنده‌ها یک شکل نیستند بلکه ساختمان و خصائص متفاوت دارند . زیرا میدانیم که حتی گاهی اوقات PGS اثرات متفاوت دارند . ضمناً این گیرنده‌ها با گیرنده‌های مر بوط به سایر اوتاکوئیدها هم فرق دارند (۵). علاوه بر گیرنده‌ها، از نقش کلسیم و آدنوزین مونوفسفات حلقوی نیز نام برده میشود که یا به تنها و یا مشترک کا در مکانیسم بروز اثر PGS دخالت دارند. زیرا از یک طرف تغییر میزان عبوریون کلسیم از

۶- درمان احتقان بینی :

پروستاگلاندین‌ها با داشتن اثر تنگ کننده روی عروق مخاط بینی از راه موضعی سبب رفع احتقان بینی می‌شوند و این اثر چندین ساعت طول می‌کشد (۱۶).

و قمه سنتز و اثر پروستاگلاندین‌ها :

بر حسب اینکه جلوگیری از سنتز و یا جلوگیری از اثر پروستاگلاندین در بدن شود عوامل مؤثر در این مورد را در دو گروه زیر مورد مطالعه قرار میدهیم :

۱- و قمه دهنده‌های سنتز PGS : عبارتند از آسپرین و داروهای ضد التهابی از قبیل اندرمتاسین که سبب جلوگیری از سنتز و آزاد شدن PGS می‌شوند. این مواد در حقیقت ساخته شدن PGS از اسید آراکیدونیک را جلوگیری می‌کنند. علاوه بر مواد فوق مشابهین مواد پیش‌ساز اسیدهای چرب طبیعی نیز دارای اثر و قمه دهنده رقابتی در تولید پروستاگلاندین‌ها می‌باشند. از میان آنها میتوان مشابه استیلینک اسید آراکیدونیک را که اسم شیمیائی آن اسید ایکوسانتراونوئیک است نام برد (۸۵).

۲- و قمه دهنده‌های واکنش اعضاء به PGS: اثر انقباضی α_2 PGF_{2α} روی نای انسان توسط فنیل بوتاژون، فنامات‌ها و بهشت کمتری توسط آسپرین جلوگیری می‌شود. بعضی مشابهین PGS از قبیل اسید اکسپروستیموئیک (prostynoic acid) (7-Oxa-13, 14-prostynoic acid) روی ماهیچه‌ها، تخدمان و تیره‌گید می‌شود (۲۴۹۵).

اشکال دارویی PGS موجود و مقادیر استعمال آنها :

۱- داینوپروست ترومتمامین = (Dinoprost tromethamine) prostin F_{2α} بعنوان داروی مولد سقط، در سه ماهه دوم حاملکی مورد بررسی قرار گرفته است. راه استعمال آن تزریق داخل مایع امنیوتیک می‌باشد. دارو بشکل محلول در دسترس است که هر میلیلیتر آن حاوی ۵ میلیگرم پروستاگلاندین α_2 می‌باشد و بشکل آمپولهای ۴ و ۸ میلیلیتری در دسترس است. مقدار استعمال آن ابتدا ۴۰ میلیگرم است که بداخل مایع آمنیوتیک تزریق می‌کنند. ۶ ساعت بعد ۲۰ میلیگرم دیگر دارو را تزریق می‌کنند. نتایج نشان داده است که در ۷۰ مورد زن حامله تحت درمان با این مقدار ۸۰٪ آنها سقط کامل داشته‌اند. در بقیه موارد سقط ناکامل روی داده است. مدت شروع سقط اکثر آن در ظرف ۲۴ ساعت و بقیه در ظرف ۴۸ ساعت بوده است. عوامن دارو عبارت بوده است از: افزایش فشار خون شریانی، واکنشهای آلتزیک، بردنکواسباس، تهوع، استفراغ، اسهال و گاه لهدگی‌های رحم، لیکن عوامن حاصل شده زیاد جدی نبوده است.

۲- داینوپروستون (Dinoprostone=PGE₂=Prostin E₂) : تنباک‌منظور کارهای تحقیقی تجربی بکارمی رود. بشکل قرص خوراکی و آمپول تزریقی. جهات القاء ذایمان در ترم در دسترس است. دارو بشکل بخور برای درمان آسم بر و نشیک نیز مصرف می‌شود. ولی مقادیر استعمال درمانی داروهنوز در این موارد بخوبی مشخص نشده است.

سقط جنین در ظرف ۲۴ ساعت می‌شود. ضمناً با این روش موضعی عارضه‌ای بوجود نمی‌آید و لذا در مقایسه با روش محلول نمکی هیپرتونیک یا هیسترکتومی این طریقه مناسب است (۱۶).

ب- تجویز خارج از کیسه آمنیوتیک : در این روش PGS را از راه یک اوله پلی‌اتیلن که دردهانه رحم قرار می‌گیرد در محوطه رحم بین غشاء‌های جنینی و دیواره رحم وارد می‌کنیم. هر یک یادو ساعت یکبار میتوان دارو را تجویز کرد و بدون بروز هیچ‌گونه عارضه‌ای سقط انجام می‌شود با این روش در سه ماهه اول و دوم آبستنی میتوان سقط ایجاد کرد.

پ- تزریق داخل مهبل : این روش برای سقط در ماهه‌های اول آبستنی خوب است ولی چون pH مهبل و مواد آبکی محتوی آن تغییر می‌کنند جذب کامل دارو از این راه قابل اطمینان نیست.

ت- برای تخلیه رحم از مواد باقیمانده هنگام سقط جنین‌های نامرئی یا بدون نشانه‌های بالینی (Missed abortion) و همچنین خروج بچه خوده (Hydatidiform mole) از PGS استفاده می‌شود.

۳- اثر درمانی روی قلب و عروق :

همانظوریکه در بالا گفته شد پروستاگلاندین‌ها در درمان افزایش فشار خون شریانی با منشاء کلیوی مؤثرند. همچنین در بیماران مبتلا به بیماری شدید عرق محبیطی، PGE₁ بمقدار یک میکروگرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن به طریقه انفوزیون داخل شریان ران بطور متناوب نتیجه‌خوبی داده است بطوریکه موجب از بین رفتن درد پا و بهبود گانگرن پاشده است (۱۹۹۵).

۴- درمان آسم :

عملت داشتن اثر انساطی روی عضلات برونی در درمان آسم نیز مؤثر است و داروی جانشین شونده برای ایزوپر فالین در درمان این بیماری است (۱۶).

۵- درمان زخم و هیپر اسیدیتۀ معده :

از آن جاکه مشابهین PGS از راه دهان اثر شدید ضد ترشح در معده دارند، میتوان گفت که محتمله در درمان زخم معده نیز مفید هستند. اثر ضد زخم مشابه پروستاگلاندین بنام ۱۵ (R) ۱۵ PGE₂ درموش صحرائی توسط Carter و همکارانش در سال ۱۹۷۴ به ثبوت رسید. در همان سال Fung و همکارانش متوجه شدند که همین دارو pH معده را تا بیش از ۵ بالا می‌برد و باعث تخفیف درد معده می‌شود و اثرش تا سه ساعت طول می‌کشد. یکبار تجویز همین مشابه PGS سبب وقنه شدید ترشح اسید و پسین معده و نیز افزایش تولید مخاط معده شده و کمک به ترمیم زخم می‌کند (۱۰۹۲).

REFERENCES :

- Bennett, A., Eley, K.G. and Stockley, H.L. (1975): The effect of prostaglandins on guinea-pig isolated intestine and their possible contribution to muscle activity and tone. *Br. J. Pharmac.* 54: 197-204.
- Carter, D. C., Ganesan, P. A., Bhana, D. and Karim, S. M. M. (1974): The effects of locally administered prostaglandin 15(R) 15 methyl ester of gastric ulcer formation in the shay rat preparation. *Prostaglandins* 5: 465-470.
- Chahl, L. A. and Ladd, R. J. (1976): The effects of prostaglandins E₁, E₂ and F_{2α} on the cutaneous vasculature of the rat. *Br. J. Pharmac.* 56: 317-323.
- Chaudhuri, G. (1971): Intrauterine device: possible role of prostaglandin. *Lancet* I, 480.
- Douglas, W. M. (1975): Polypeptides—Angiotensin, Plasma Kinin, and other vasoactive agents; Prostaglandins. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. Goodman, L. S. and Gilman, A., pp. 640-647. London, The MacMillan Company.
- Eakins, K. E. (1973): Ocular effects: In: *The prostaglandins*, Vol. 1, p. 219 (plenum N. Y.).
- Euler, U. S. Von (1973): The first Heymans Memorial Lecture. Some aspects of the actions of prostaglandins. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 202: 295-307.
- Flower, R. J. (1974): Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.* 26: 33-67.
- Frankhuijen, A. L. and Bonta, I. L. (1975): Role of prostaglandins in tone and effector reactivity of the isolated rat stomach preparation. *Europ. J. Pharmac.* 31: 44-52.
- Fung, W.P., Karim, S. M. M. and Tye, C. Y. (1974 b): Effect of 15(R) 15 methyl prostaglandin E₂ methyl ester on the healing of gastric ulcers—A controlled endoscopic study. *Lancet* 2: 10-12.
- Goldbalt, M. W. (1975): Properties of human seminal fluid. *J. Physiol. (Lond.)* 48: 208-218.
- Goldberg, V. J. and Ramwell, P. W. (1974): Role of prostaglandins in reproduction. *Physiol. Rev.* 55: 325-352.
- Gordon, J. L. and Mac Intyre, D. E. (1975): Effects of prostaglandins E₁, E₂ and D₂ on platelet aggregation; Variation with animal species and ionized calcium concentration. *Br. J. Pharmac.* 55, 259 p.
- Hadhazy, P., Vizi, E.S., Magyar, K. and Knoll, J. (1976): Inhibition of adrenergic neurotransmission by prostaglandin E₁ (PGE₁) in the rabbit ear artery. *Neuropharmacology* 4: 245-251.
- Hillier, K. and Kasonde, J. M. (1976): Prostaglandin E and F concentrations in human endometrium after insertion of intrauterine contraceptive device. *Lancet*, 3: 15-16.
- Karim, S. M. M. and Hillier, K. (1974): Prostaglandins: Pharmacology and clinical application. *Drugs*, 8: 176-207.
- Karim, S. M. M., Sandler, M. and Williams, E. D. (1967): Distribution of prostaglandins in human tissues. *Br. J. Pharmac.* 31: 340-345.
- Kurzork, R. and Lieb, C. C. (1930): Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 28: 268-272.
- Lee, J. B. (1974): Cardiovascular-renal effects of prostaglandins. *Arch. Int. Med.* 133: 56-76.
- Seyberth, H. W., Segre, G. V., Morgan, J. L., Sweetman, B. J., Potts, J. T. and Oates, J.A. (1975): Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *New Engl. J. Med.*, 293: 1278-1283.
- Szczeklik, A. and Czerniawska-Mysik, G. (1976): Prostaglandins and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1: 488.
- Tashjian, A.H. (1975): Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. *New. Engl. J. Med.* 295: 1317-1318.
- Vane, J.R. and Williams, K. I. (1973): The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus of the rat. *Br. J. Pharmac.* 48, 629-639.
- Vane, J.R. (1973): Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of action of aspirin-like drugs. *Adv. Bio-Sci.*, 9: 395-411.
- Walker, J. L. (1973): The regulatory function of prostaglandins in the release of histamine and SRS-A from passively sensitised human lung tissue. *Adv. Bio-Sci.* 9: 235-240.
- Weekers, A. R. L., Makanji, H. H. and West, C. R. (1976): Comparison of intravenous oxytocin and prostaglandin E₂ for accelerating labour. *Br. Med. J.* 1: 987-988.
- Zurier, R. B. (1974): Prostaglandins, inflammation and asthma. *Arch. Int. Med.*, 133: 101-110.