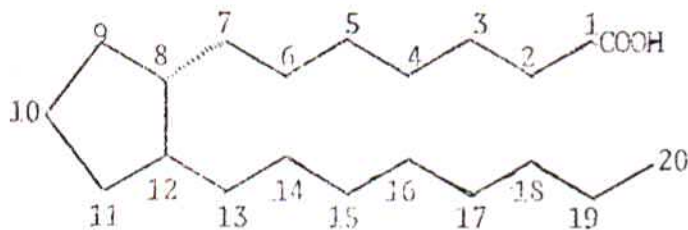


پروستاگلاندین‌ها و موارد استعمال بالینی آنها

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۶، صفحه ۴۹۹، ۲۵۳۶

دکتر محمد مهدی سلیمی* دکتر جمال صادقی میبیدی**



انواع پروستاگلاندین:

تا به امروز ۱۳ نوع مختلف پروستاگلاندین در بافت و مایعات بیولوژیایی بدن تشخیص داده شده است که آنها را بر حسب عوامل موجود در حلقه پنج ضلعی (سیکلو پنتان) به دسته‌های D, C, B, A, E, F 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 مشخص می‌گردند. این شماره‌ها نشان دهنده نوع اسید چرب پیشساز (Precursor) هر پروستاگلاندین است. مثلاً پروستاگلاندین‌های ساخته شده از اسید ایکوساتتری انوئیک (8,11,14-eicosatrienoic acid) را شماره ۱ و پروستاگلاندین‌های مشتق از اسید ایکوساتتراینوئیک (5, 8, 11, 14_eicosatetraynoic acid) یا اسید آراکیدونیک (arachidonic acid) را شماره ۲ و بالاخره پروستاگلاندین‌های حاصل شده از اسید ایکوساپنتا انوئیک (5,8,11,14,17_eicosapentae_

Prostaglandins = PGS) مواد هستند که به مقدار کم تقریباً در تمام بافت‌ها و مایعات بدن یافت میشوند. نخستین بار در سال ۱۹۳۰ دو پزشک آمریکائی متخصص زنان و زایمان به اسامی Kurzrok و Lieb متوجه شدند که مایع منی انسان موجب انقباض و انبساط رشته‌های عضلانی (Strips) رحم میشود (۱۸).

چند سال بعد Goldblatt در انگلیس و Euler در سوئد گزارش کردند که مایع منی و ترشحات غدد ضمیمه دستگاه تناسلی دارای اثرات انقباضی و انبساطی روی ماهیچه‌های صاف اعضاء مختلف می‌باشند.

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

بیست سالی گذشت که دانشمندان متوجه شدند پروستاگلاندین فقط یک ماده واحد نیست بلکه یک گروه از ترکیبات شیمیایی با ساختمان نسبتاً مشابه میباشد. در سال ۱۹۵۷ PGE₁ و PGF_{1α} به شکل متبلور جدا شد. ولی در سال ۱۹۶۲ به ساختمان شیمیایی و خواص آنها پی بردند و معلوم شد که از اسیدهای چربی غیر اشباع شده‌اند و مرکب از ۲۰ اتم کربن که بین کربن‌های ۸ تا ۱۲ آنها یک حلقه 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. PGF و PGE معمولاً به سرعت به وسیله آنزیم‌های متصل به بافت (tissue-bound enzymes) غیرفعال می‌شوند. ۸۰-۹۰٪ آنها پس از یکبار عبور از کبد یاریتین تخریب و بی‌اثر می‌شوند. بدین ترتیب که ابتدا گروه الکلی نوع دوم در کربن ۱۵ بوسیله آنزیم دزدیدروژناز اختصاصی پروستاگلاندین‌ها (PGS-specific dehydroge nase=PGDH) اکسیده شده سپس اتصال مضاعف در کربن ۱۳ احیاء می‌گردد. در نتیجه مشتقات ۱۳ و ۱۴ (dehydro-13,14-dihydro) بوجود می‌آید که دارای فعالیت بیولوژیایی بسیار ضعیف و فاقد آن است. چنین مراحل طی در زنجیره‌های جانبی PGS با بتا اکسیداسیون (beta-oxidation) یا امگا هیدروکسیلاسیون (omega-hydroxylation) و اکسیداسیون نیز ادامه می‌یابد (۵). اخیراً ثابت شده که بعضی از متابولیت‌های PGS بی‌اثر نشده بلکه اثراتشان مدتی در بدن دوام پیدا میکند (علت طولانی بودن اثر برخی از PGS).

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

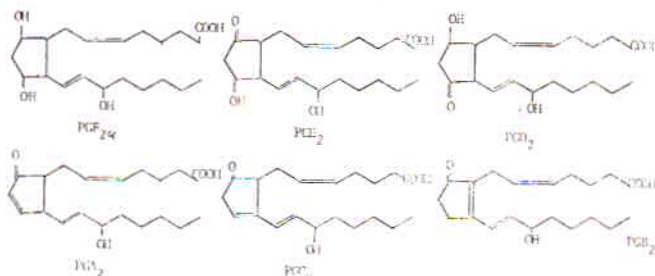
اثرات فارماکودینامیک پروستاگلاندین‌ها:

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. بطور کلی میتوان گفت اثرات فیزیولوژیایی یا فارماکولوژیایی پروستاگلاندین‌ها بستگی 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 متأثر کند.

۱- دستگاه تنفس:

ریتین نقش مهمی در تجزیه PGS موجود در خون دارند و متابولیت‌های غیرفعال و فعال نیز در ریه‌ها تشکیل میگردد. همچنین ریتین خود منبع تولید فراوان PGF₂α (در پارانشیم ریه‌ها) و بمقدار کمتر PGE₂ (در دیواره نای) میباشد (۱۷ و ۲۱). گروه PGE باعث کاهش و گروه PGF موجب افزایش تنوس عضلات نای میشوند.

noic acid) را شماره ۳ نامگذاری میکنند. در گروه ۳ تعداد کمتری پروستاگلاندین نسبت به دو گروه دیگر موجود است (۵ و ۱۶).



متابولیسم پروستاگلاندین‌ها:

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

لذا میزان بیوسنتز PGS بستگی به میزان فعال شدن فسفولیپاز A و همچنین به ترکیبات مختلف (شیمیایی، 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 پیشساز (غیر صابونی) مثل اسید آراکیدونیک میشوند. این مرحله را میتوان مرحله کنترل میزان تشکیل PGS و یا: rate-limiting step نامید (۵). بیوسنتز PGS با تشکیل مجتمع آنزیم‌های میکروزومی (microsomal enzymes complex) در بدن شروع میشود سپس منجر به تشکیل آنزیم مولد پروستاگلاندین (PG synthetase) میگردد. در مراحل اولیه، ماده پیشساز اسید چرب غیر صابونی اکسیژنه و حلقوی و موجب تشکیل یک مشتق پراکسید حلقوی (cyclic peroxide) میشود. سپس این پراکسید داخلی یا در اثر آنزیم ایزومراز (endoperoxide isomerase) بشکل ایزومر درآمده PGE را میسازد و یا اینکه بوسیله آنزیم ردوکتاز (reductase) endoperoxide احیاء شده موجب تشکیل PGF₂α می‌گردد. بر حسب نوع اسید چرب پیشساز، گروه ۱، ۲، ۳ ساخته میشود و در بدن پستانداران بعلت و فور اسید آراکیدونیک، PGE₂ و PGF₂α بیشتر از سایر PGS به وجود می‌آید (۵ و ۱۶). پروستاگلاندین‌های گروه A و B و C نیز در اثر ایزومریزاسیون و دزدیدراتاسیون بدست می‌آیند. ولی در بعضی از انواع حیوانات یک نوع ایزومر ازی موجود است که PGA را به PGC تبدیل میکند سپس از آن در شرایط قلبی ضعیف PGB ساخته می‌شود. PGD

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. انفوزیون این مواد در بیماران مبتلا به افزایش فشار خون شریانی باعث نقصان فشار خون همراه با کاهش جذب مجدد کاتیونها خصوصاً سدیم - افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی و افزایش دفع ادرار می‌شود. این تغییرات هنگامیکه فشار خون به میزان طبیعی برسد سریعاً کاهش می‌یابند، حتی اگر تزریق PGS هم ادامه داشته باشد (۱۶ و ۱۹). پروستاگلاندین‌ها همچنین سبب وقفه جذب مجدد آب ناشی از اثر ADH در مثانه وزغ و در لوله‌های جمع‌کننده در کلیه خرگوش می‌شوند (۵).

۴- بهم چسبیدن پلاکتها (platelet aggregation):

پروستاگلاندین‌ها در مرحله دوم از مراحل بهم چسبندگی پلاکتها آزاد می‌شوند و احتمالاً در فیزیولوژی انعقاد خون نیز دخالت دارند. PGE_2 سبب معانست بهم چسبیدن پلاکتها در اثر آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ترومبین، کلاژن، نورآدرنالین و سروتونین می‌شود. اثر PGE_1 در این مورد قویتر از سایر پروستاگلاندین‌ها است. PGE_1 همچنین باعث کاهش حجم متوسط گلبولی (MCV) و تغییر شکل گویچه‌های قرمز می‌شود. PGE_2 روی پلاکتها و گویچه‌های قرمز عکس اثر PGE_1 را دارد (۱۳). بالاخره نقش پروستاگلاندین‌ها در فیزیوپاتولوژی وقفه خونریزی (hemostase) توسط بعضی از محققین به ثبوت رسیده است. مثلاً در بیمارانی که بطور مادمردزاد اختلالی در عمل پلاکتها (storage pool disease) دارند، ترشح PGS کمتر می‌باشد و این را مربوط به نقصان ADP در پلاکت میدانند که باعث کاهش یا حذف 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 (۱۶).

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

پروستاگلاندین‌ها در مایع 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 لوکوسیتها 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_2 رشته‌های حس درد را نسبت به تحرکات مکانیکی و شیمیایی حساس‌تر میکند.

$PGF_2\alpha$ در افراد مبتلا به آسم باعث اسپاسم بیشتر برونش‌ها شده و حال آنکه PGE_1 و PGE_2 در چنین افرادی موجب انبساط نای و بهبود آسم میشوند (قویتر از اثر ایزوپرنالین). تجویز موضعی PGS در دستگاه تنفس مؤثرتر از تجویز آن از راه عمومی است (۵). آنالژزیکهایی که سبب وقفه سنتز PGS میشوند از قبیل آسپرین، اندومتاسین و فنیل بوتازون باعث ایجاد حمله‌های آسم در افراد حساس به آسپرین می‌شوند. ولی بیماران حساس به آسپرین بخوبی میتوانند آنالژزیکهایی را که اثر وقفه‌ای روی آنزیم‌های سنتزکننده PGS ندارند (مانند سالیسیلامید) تحمل نمایند (۲۱). PGS همچنین سبب وقفه آزاد شدن هیستامین از ریتین افرادی که بطور ثانوی بوسیله کلاژن آنتی ژنیک حساس شده‌اند، میشوند (in vitro). این اثر خیلی ضعیفتر از اثر مشابه با ایزوپرنالین است. لذا PGS احتمالاً دارای نقش تنظیم‌کننده پس‌روند منفی (regulatory negative feedback role) در کنترل آزاد شدن ماده (slow reacting substance anaphylaxis) SRS-A در بدن میباشد (۲۵).

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_1 و PGA_1 باعث کاهش مقاومت عروق محیطی و لذا نقصان فشار شریانی می‌شوند. این اثر قوی‌تر از اثر استیل‌کولین و هیستامین ولی ضعیفتر از اثر برادیکینین است. گروه $PGF_2\alpha$ موجب انقباض سیاهرگ‌ها و مقدار زیاد آن باعث افزایش فشار خون می‌شود. PGE_2 دارای اثر ضد 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 PGE_1 و PGA_1 آنها را منبسط میکند. روی گردش خون موضعی نیز اثر متفاوت دارند. PGE_2 سرخرگ‌ها و گوش خرگوش را منبسط میکند. گروه PGE_1 موجب انقباض سرخرگ‌های مغز و رگهای بندجفت می‌شوند. بازده قلب با گروه پروستاگلاندین‌های A و E و F افزایش می‌یابد 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 احتمالاً مربوط به بازتاب جبرانی کاهش مقاومت رگ‌های محیطی و نقصان فشار خون است (۵ و ۱۶). پروستاگلاندین‌های E_1 و E_2 و $F_1\alpha$ و $F_2\alpha$ سبب افزایش قابلیت نفوذ مویرگ‌ها می‌شوند (۳).

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

۹- دستگاه عصبی خودمختار:

PGE سبب وقفه آزاد شدن نورآدرنالین از انتهای رشته‌های نورآدرنژیک 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 متضاد هم دیده شده است.

بطوریکه PGF باعث افزایش خروج نورآدرنالین و نیز تقویت واکنشهای نورآدرنژیک می‌شود.

این اثرات را مربوط به اثر تنگ‌کننده عروقی α PGF₂ میدانند. تحریک اعصاب نورآدرنژیک اعصاب باعث آزاد شدن مواد شبه پروستاگلاندین از آن عضو خواهد شد. داروهایی که سبب جلوگیری از بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها می‌شوند واکنش‌های اعصاب را نسبت به تحریک اعصاب نورآدرنژیک تقویت میکنند (۵ و ۱۴).

اثر PGS روی رشته‌های کولینرژیک به درستی روشن نیست، ولی اکثراً براین 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 لنئولیتیک در انسان و انواع حیوانات می‌شود. مقدار کم PGE₁ در انسان سبب تحریک لیپولیز می‌شود که محتملاً بعلاوه تحریک اعصاب سمپاتیک است.

PGE دارای اثر شبه انسولین روی متابولیسم کربوهیدراتها و دارای اثرات شبه هورمون پاراتیروئید بر روی متابولیسم کلسیم میباشد (۵). از آنجا که در بیماران مبتلا به برخی از انواع تومورهای توپر (certain solid tumors) هیپرکلسمی همراه با افزایش PGE دیده می‌شود، Seyberth و همکارانش معتقدند که PGS خصوصاً PGE بعنوان یک واسطه شیمیائی برای ایجاد هیپرکلسمی توسط این تومورها در مبتلایان عمل میکند (۲۰ و ۲۲).

۱۱- اثرات پروستاگلاندین‌ها در تولید مثل انسان:

پروستاگلاندین‌ها اثرات متفاوتی بر روی دستگاه تولیدمثل انسان دارند که همگی ناشی از اثر PGS روی هیپوفیز قدامی، تحریک

انفوزیون زیرجلدی PGS باعث ایجاد قرمزی پوست و حساسیت شدید آن نسبت به درد می‌شود (۲۴). PGE₁ قویترین اثر ضد تب را دارد ولی مقدار زیاد α PGF₂ نیز دارای اثر ضد تب میباشد (۱۶).

۶- چشم:

وجود PGS در عنبیه توجه را به اثر این ماده روی چشم جلب کرد ولی معلوم نیست که در آنجا نقش فیزیولوژی داشته باشد و محتملاً در بعضی از حالات مرضی دخالت دارد. تقطیر این ماده در چشم در بعضی از پستانداران ایجاد میوزیس میکند و مقدار زیاد آن باعث افزایش فشار داخل چشم همراه با اثرات التهابی می‌شود (۶). اما تزریق وریدی مقادیر زیاد PGE₂ و α PGF₂ در هنگام زایمان ویاسقط جنین اثر قابل ملاحظه‌ای روی فشار داخل کره چشم ندارد (۶ و ۱۶).

۷- لوله گوارش:

پروستاگلاندین‌های گروه E و F سبب انقباض رشته‌های طولی عضلات صاف و لوله گوارش می‌شوند. PGF موجب تحریک مستقیم ماهیچه و رشته‌های کولینرژیک شده ولی PGE مستقیماً روی ماهیچه و رشته‌های تحریکی غیر کولینرژیک اثر میکند (۱). PGF رشته‌های حلقوی را منقبض و حال آنکه PGE آنها را منبسط میکند (۱ و ۹). در افرادیکه از راه خوراکی PGS مصرف کرده‌اند تهوع، استفراغ، برگشت صفر و همچنین اسهال همراه با پیچش و درد شدید دیده شده است که این نشانه‌ها را میتوان عوارض پروستاگلاندین نامید (۵). PGS خصوصاً نوع صنایع آنها موجب وقفه شدید ترشح اسید و پپسین معده می‌شوند. هنوز روشن 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 سیکلاز سلولهای جداری آن میباشد (۱۶). حجم ترشحات لوزالمعده، الکترولیتها و سکرین بوسیله PGE در سگ کاهش ولی ترشح آنزیمها و غلظت بیکربنات افزایش میابد (۱۶). ضمناً PGS باعث افزایش آزاد شدن آدنوزین مونوفوسفات حلقوی از هیپوفیز قدامی می‌شوند (۱۲).

۸- دستگاه عصبی مرکزی:

پروستاگلاندین‌ها روی این دستگاه هم اثرات تحریکی و هم اثرات تضعیفی دارند. لذا در پستانداران کوچک و جوجه‌های چند روزه (سد خونی مغز در اینها تکامل نیافته است) دارای اثر تسکینی میباشد. در گربه پس از تزریق PGE (نه PGF) در داخل بطنهای مغز ایجاد کرختی و سستی و عدم تعادل در حرکات می‌شود. اما اثر

زن غیر آبتن مطالعه شد. عضلانی که از قسمت نزدین «پروکسیمال» ($\frac{1}{4}$ طول لوله که نزدیک جسم رحم است) گرفته شده بود تحت اثر PGE منقبض ولی عضلات سایر قسمت‌ها منبسط می‌شدند. حال آنکه $PGF_1\alpha$ و $PGF_2\alpha$ دارای اثر تحریکی روی عضلات تمام قسمت‌های لوله فالوپ بودند (۱۲). $PGF_2\alpha$ روی حرکات لوله فالوپ در داخل بدن انسان اثر تحریکی ولی PGE_2 اثر تضعیفی داشته است (۱۶).

۲- انتقال اسپرما تو زوئید (Sperm transport):

گرچه PGS مستقیماً روی حرکات اسپرم اثری ندارند ولی وجود آنها در مایع منی موجب افزایش حرکات رحم و لوله‌ها و لذا کمک به حرکات اسپرما تو زوئیدها می‌شود (۱۲ و ۱۶).

۳- لقاح تخم (Fertilisation of the ovum):

با توجه به چگونگی اثرات PGS روی لوله‌های فالوپ میتوان گفت وجود PGE در مایع منی بمقدار بیشتر از $PGF_1\alpha$ ، سبب انقباض قسمت نزدین «پروکسیمال» و انبساط بقیه قسمت‌های لوله فالوپ می‌شود.

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

۴- تخم‌گذاری (Ovulation)

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

۵- قاعدگی (Menstruation)

ترشحات قاعدگی دارای اثر تحریکی روی عضلات صاف است. این اثر در نتیجه PGE_2 و $PGF_2\alpha$ موجود در آن است که توسط آندومتر یوم ساخته شده و با مایع قاعدگی مخلوط می‌شود. این مواد از دو راه تأثیر میکنند: یکی اثر مستقیم روی عضله رحم و دیگری اثر روی تخمدان و در نتیجه تحلیل جسم زرد (۱۶).

۶- تحلیل جسم زرد (Luteolysis):

جسم زرد در تخمدان بعد از تخم‌گذاری تشکیل شده تولید هورمون پروژسترون می‌کند. چنانچه تخم بارور نشود میزان ترشح پروژسترون به حد بیشینه رسیده جسم زرد سریعاً تحلیل میرود. در انسان شروع قاعدگی نشانه پایان فعالیت جسم زرد

تولید استروئیدها بوسیله غدد فوق کلیوی، تحریک آزاد شدن انسولین، اثرات شبه تیروتروفین روی تیروئید و بالاخره اثرات شبه هورمون LH و لذا افزایش ترشح پروژسترون از جسم زرد میباشد (۵). این اثرات بطور خلاصه در دو جنس نروماده عبارتند از:

الف - نقش فیزیولوژیایی پروستاگلاندین‌ها در جنس نر:

در پلاسمای منی انسان تا امروز ۱۳ نوع مختلف پروستاگلاندین تشخیص داده شده که مقدار آنها جمعاً ۳۰۰ میکروگرم در هر سانتیمتر مکعب مایع منی میباشد. پروستاگلاندین‌های منی بیشتر از انواع E و F و A و B هستند. بطور متوسط PGE_1 بمقدار ۲۵ میکروگرم / سانتیمتر مکعب، PGE_2 بمقدار ۲۳ میکروگرم / سانتیمتر مکعب، PGE_3 بمقدار ۵/۵ میکروگرم / سانتیمتر مکعب، $PGF_1\alpha$ بمقدار ۳/۶ میکروگرم / سانتیمتر مکعب و $PGF_2\alpha$ بمقدار ۴/۴ نانوگرم در هر سانتیمتر مکعب از مایع منی وجود دارد (۱۲).

Euler ثابت کرد که مقدار کافی PGS میتواند باعث تحریک نعوظ و نیز تخلیه غدد تناسلی در جنس نر بشوند. ضمناً مطالعات 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 اسپرما تو زوئیدها در انسان صورت گرفته که تا کنون نتایج تأیید شده‌ای ارائه نگردیده است. ولی Bygdeman و همکارانش در سال ۱۹۷۰ نشان دادند که PGS موجود در منی افراد عقیم بمقدار قابل ملاحظه‌ای کمتر از PGS موجود در افراد طبیعی است (۱۶). PGE_2 و $PGF_2\alpha$ روی هیپوتالاموس اثر کرده موجب آزاد شدن هورمونهای محرک غدد جنسی یا گونادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی می‌شوند. PGS محتملاً از راه تحریک هیپوفیز باعث آزاد شدن هورمون محرک سلول‌های بینابینی (Interstitial cell-stimulating hormone = ICSH) نیز می‌شوند (۱۲).

ب - نقش فیزیولوژیایی پروستاگلاندین‌ها در جنس ماده:

پروستاگلاندین‌ها اثرات مختلفی بر روی دستگاه تناسلی جنس ماده دارند که عبارتند از:

۱- حرکات رحم و لوله‌های فالوپ:

(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 غیر آبتنی و بالاخره مدت زمان حاملگی در زن آبتن دارد (۱۲). در سال ۱۹۶۵ اثر PGE و PGF روی رشته‌های عضلات طولی در نقاط مختلف لوله فالوپ

ایجاد میکند، در صورتیکه در اواخر دوره فعالیت جسم زرد مقدار بیشتری $PGF_2\alpha$ لازم است تا اثر لوتئولیتیک داشته باشد و مدت سیکل قاعدگی را کوتاه کند.

در انسان تا بحال شواهد قوی و قانع کننده‌ای برای نقش PGS در فیزیولوژی جسم زرد در دست نیست ولی آنچه مسلم است تزریق وریدی $PGF_2\alpha$ بمدت کوتاه اثری روی عمل جسم زرد در مراحل اولیه آبستنی نداشته است و تحقیقات انجام شده در این زمینه هنوز هماهنگ نمی‌باشد.

۷- سقط جنین خود به خودی و زایمان (Spontaneous abortion and labour)

در سال ۱۹۷۳ William و Vane نشان دادند که انقباضات حاصل شده از اثر اکسی‌توسین روی رحم مجزای موش صحرائی بوسیله اندومتاسین جلوگیری میشود و نتیجه گرفتند که اثر اکسی‌توسین باعث آزاد کردن PGS می‌باشد (۲۳). در سال ۱۹۷۴ نشان داده شد که در هنگام زایمان با اکسی‌توسین نیز میزان $PGF_2\alpha$ موجود در مایع آمنیوتیک بالا است (۱۶).

هنگام زایمان و یا سقط جنین خود بخودی پروستاگلاندین‌های E_2 و $F_2\alpha$ در مایع آمنیوتیک وجود دارند. افزایش تدریجی میزان PGS در مایع آمنیوتیک همراه با پیشرفت دردها و اعمال زایمان خود نشان آزاد شدن مداوم این مواد میباشد. لذا میتوان گفت محتملاً 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 اینکه 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 قرار دادند ولی مشاهده کردند که اثر تحریکی روی رحم نداشت در حالیکه در زن غیر آبستن اثر تحریکی دارد (۱۶). بدین ترتیب در هنگام آبستنی مایعات مهبل یا PGS را غیر فعال می‌سازد و یا اینکه بطریقی از جذب آن توسط رحم جلوگیری میکند. ضمناً ممکنست میزان PGS موجود در منی در یک بار انزال 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 اکسی‌توسین میشود. این مواد دارای اثر سینرژیک با PGS میباشد و لذا سبب تحریک رحم میشوند. همچنین چکاندن مقدار زیاد PGS خالص در مهبل میتواند رحم آبستن را تحریک کند. این می‌رساند

است. حال اگر تخم بارور شود، جسم زرد طول عمر پیدا کرده ترشح پروژسترون ادامه می‌یابد. وجود این هورمون برای نگهداری، جایگزینی و نمو 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 $PGF_2\alpha$ باعث تحلیل جسم زرد میشود. این پروستاگلاندین در هنگام تحلیل طبیعی جسم زرد نیز در ورید تخمدانی رحمی وجود دارد (در رحم ساخته 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 میشود (۱۶). در خوکیچه هندی نیز $PGF_2\alpha$ ترشح شده از رحم تحت شرایطی باعث از بین رفتن جسم زرد می‌گردد. در آندومترיום گاومیزان $PGF_2\alpha$ در هنگام از بین رفتن جسم زرد به حد اکثر میرسد. این یافته‌ها می‌رسانند که PGS در بعضی انواع حیوانات یک ماده لوتئولیز فیزیولوژیکی ترشح شده از رحم میباشد (۱۶). چگونگی اثر لوتئولیتیک PGS بدرستی روشن نیست ولی محتملاً به بلل زیر میباشد:

الف - انقباض عروق تخمدانها.

ب - اثر لیتیک مستقیم روی سلولهای سازنده استروژن.

پ - مداخله در عمل هورمونهای نگهدارنده جسم زرد.

ت - از نظر بیوشیمیایی ممکنست از بین رفتن جسم زرد باعث از بین رفتن املاح کلسترول ذخیره در نتیجه اثر PGS روی آنزیمهای سلولی باشد (۱۲ و ۱۶).

هیسترکتومی در بستن‌داران تغییری در فعالیت جسم زرد نمیدهد. در میمون آبستن هنگامیکه وجود جسم زرد ضرور است براحتی میتوان با تزریق $PGF_2\alpha$ سقط جنین کرد و این کار همراه با پائین افتادن شدید میزان پروژسترون است. حال این عمل ناشی از اثر اولیه PGS روی تخمدانهاست و یا اینکه اثر ثانویه پاره شدن بلاستوسیت در اثر انقباضات شدید رحمی است، بدرستی روشن نیست (۱۶).

در میمون غیر آبستن تجویز $PGF_2\alpha$ چنانچه در ابتدای مراحل تشکیل جسم زرد باشد، اثر ضعیفی روی میزان هورمونی بدن

غشاء سبب تغییر اثرات PGS میشود و از طرف دیگر PGS ممکنست هم باعث تحریک و هم موجب وقفه تجمع AMP حلقوی بشوند. مثلاً فعال شدن آدنیل سیکلاز همراه است با اثرات تحریکی PGS روی هیپوفیز قدامی، تخمدانها، تیروئید و سایر اعضا. این گونه اثرات درست شبیه نشانه‌هایی است که در نتیجه تأثیر AMP حلقوی روی اعضا فوق بروز میکند. بالعکس، وقفه تجمع AMP حلقوی همراه است با اثرات وقفه‌ای PGS روی عمل لیپولیز و تضاد بافت‌های اپی‌تلیال در مقابل هورمون ADH (۵).

موارد استعمال پروستاگلاندین‌ها :

۱- براه انداختن زایمان (Induction of labour)

اولین و مهمترین مورد استعمال PGS است و بیشتر برای این منظور از PGE_2 از راه خوراکی و از $PGF_{2\alpha}$ بطریقه تزریق وریدی استفاده میشود. انفوزیون داخل وریدی $PGF_{2\alpha}$ در ایجاد زایمان اثری مشابه اکسی‌توسین و حتی در مواردی هم بر آن ترجیح دارد، زیرا در افرادی که پرده‌های جفت قبل از موعد 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 بار بیشتر از $PGF_{2\alpha}$ است و به میزان ۰/۵ تا ۲ میکروگرم 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 ۰/۵ تا ۲ میلیگرم هر دو ساعت از راه خوراکی عوارض معدی و رودهای کمتری نسبت به $PGF_{2\alpha}$ ایجاد میکند (۱۲ و ۲۶).

۲- 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 زیر بکاربرد:

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

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

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

Euler برای نخستین بار در سال ۱۹۳۴ اثر انقباضی عصاره مایع منی را روی جفت انسان گزارش کرد. در عروق بندناف و جفت پس از زایمان پروستاگلاندین‌های E_1 و E_2 و $F_{1\alpha}$ و $F_{2\alpha}$ دیده میشود. از آنجائیکه PGE_1 سبب انبساط و پروستاگلاندین‌های E_2 و $F_{1\alpha}$ و $F_{2\alpha}$ موجب انقباض عروق مجزا میشوند، امکان دارد که این مواد در بسته شدن خود بخود عروق بند ناف در هنگام تولد جنین نقشی داشته باشند. ضمناً PGS باعث داشتن اثرات انبساطی و انقباضی روی عروق ممکنست نقشی هم در تنظیم گردش خون جفت و جنین داشته باشند (۱۶).

۱۰- وسیله‌ای که برای جلوگیری از حاملگی در رحم‌گذارده میشود (IUD = Intrauterine contraceptive device):

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 و یا ضربات ملایمی که به آندومتر 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 میزان ترشح تدریجی و آهسته PGS در لوله رحم حاوی IUD سبب افزایش انقباضات لوله‌های فالوپ یا شاخه‌های رحم میشود و لذا عبور تخم را تشدید کرده از جایگزینی تخم در لوله جلوگیری میکند. ضمناً اثر لوتئولیتیک PGS ترشح شده در اثر وجود IUD میتواند توجه دیگری برای چگونگی اثر ضد باروری این جسم خارجی باشد (۱۵ و ۲۴).

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 متضاد هم نیز نشان میدهند. ضمناً این گیرنده‌ها با گیرنده‌های مربوط به سایر اوتاکوئیدها هم فرق دارند (۵). علاوه بر گیرنده‌ها، از نقش کلسیم و آدنوزین مونوفسفات حلقوی نیز نام برده میشود که یا به تنهایی و یا مشترکاً در مکانیسم بروز اثر PGS دخالت دارند. زیرا از یک طرف تغییر میزان عبور یون 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).

وقفه سنتز و اثر پروستاگلاندین‌ها :

بر حسب اینکه جلو گیری از سنتز و یا جلو گیری از اثر پروستا گلاندین در بدن شود عوامل مؤثر در این مورد را در دو گروه زیر مورد مطالعه قرار میدهم :

۱- وقفه دهنده‌های سنتز PGS : عبارتند از اسپیرین و داروهای ضد التهابی از قبیل اندامتاسین که سبب جلو گیری از سنتز و آزاد شدن PGS میشوند . این مواد در حقیقت ساخته شدن PGS از اسید آراکیدونیک را جلو گیری میکند . علاوه بر مواد فوق مشابهن مواد پیشساز اسیدهای چرب طبیعی نیز دارای اثر وقفه دهنده رقابتی در تولید پروستا گلاندین‌ها میباشد . از میان آنها میتوان مشابه استیلینک اسید آراکیدونیک را که اسم شیمیائی آن اسید ایکوسانترا نوئیک است نام برد (۸۰۵).

۲- وقفه دهنده‌های واکنش‌اعضاء به PGS : اثر انقباضی $PGF_2\alpha$ روی نای انسان توسط فنیل بوتازون ، فنانات‌ها و به شدت کمتری توسط اسپیرین جلو گیری میشود . بعضی مشابهن PGS از قبیل اسید اکسپروستینوئیک (7-Oxa-13, 14-prostynoic acid) سبب جلو گیری از اثر PGS روی ماهیچه‌ها، تخمدان و تیروئید میشود (۲۴۰۵).

اشکال دارویی PGS موجود و مقادیر استعمال آنها :

۱- داینوپروست ترومتامین (Dinoprost tromethamine = prostin F_2) بعنوان داروی مولد سقط، درسه ماهه دوم حاملگی مورد بررسی قرار گرفته است. راه استعمال آن تزریق داخل مایع آمنیوتیک میباشد. دارو بشکل محلول در دسترس است که هر میلیلیتر آن حاوی ۵ میلیگرم پروستا گلاندین $F_2\alpha$ 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 اکثراً در ظرف ۲۴ ساعت و بقیه در ظرف ۴۸ ساعت بوده است. عوارض دارو عبارت بوده است از: افزایش فشار خون شریانی، واکنشهای آلرژیک، برونکواسپاسم، تهوع، استفراغ، اسهال و گاه له شدگی‌های رحم، لیکن عوارض حاصل شده زیاد جدی نبوده است.

۲- داینوپروستون ($PGE_2 = Prostin E_2 = Dinoprostone$): تنفا بمنظور کارهای تحقیقی تجربی بکار می‌رود. بشکل قرص خوراکی و آمپول تزریقی. جهت‌القاء زایمان در ترم در دسترس است. دارو بشکل بخور برای درمان آسم برونشیک نیز مصرف می‌شود. ولی مقادیر استعمال درمانی دارو هنوز در اینموارد 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 هیپرتونومی این طریقه مناسبی است (۱۶).

ب- تجویز خارج از کیسه آمنیوتیک : در این روش PGS را از راه يك اوله پلی اتیلن که در دهانه رحم قرار میگردد در محوطه رحم بین غشاءهای جنینی و دیواره رحم وارد میکنیم. هر يك 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 ماههای اول آبستنی خوب است ولی چون pH مهبل و مواد آبکی محتوی آن تغییر میکند 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 خوره (Hydatidiform mole) از PGS استفاده میشود.

۳- اثر درمانی روی قلب و عروق :

همانطوریکه در بالا گفته شد پروستا گلاندین‌ها در درمان افزایش فشار خون شریانی با منشاء کلیوی مؤثرند. همچنین در بیماران مبتلا به بیماری شدید عروق محیطی PGE_1 بمقدار يك میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن، به طریقه انفوزیون داخل شریان ران بطور متناوب نتیجه خوبی داده است بطوریکه موجب از بین رفتن درد پا و بهبود گانگرن پاشده است (۱۹۰۵).

۴- درمان آسم :

بعلمت داشتن اثر انبساطی روی عضلات برونش در درمان آسم نیز مؤثر است و داروی جاننشین شونده برای ایزوپرنالین در درمان این بیماری است (۱۶ و ۱۲).

۵- درمان زخم و هیپراسیدیتة معده :

از آن جا که مشابهن PGS از راه دهان اثر شدید ضد ترشح در معده دارند، میتوان گفت که محتملاً در درمان زخم معده نیز مفید هستند. اثر ضد زخم مشابه پروستا گلاندین بنام ۱۵ (R) PGE_2 متیل درموش صحرایی توسط Carter و همکارانش در سال ۱۹۷۴ به ثبوت رسید. در همان سال Fung و همکارانش متوجه شدند که همین دارو pH معدی 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 وقفه شدید ترشح اسید و پپسین معده و نیز افزایش تولید مخاط معده شده و کمک به ترمیم زخم میکند (۱۰۰۲).

REFERENCES :

1. 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.
2. 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.
3. Chahl, L. A. and Ladd, R. J. (1976): The effects of prostaglandins E₁, E₂ and F₂α on the cutaneous vasculature of the rat. *Br. J. Pharmac.* 56: 317-323.
4. Chaudhuri, G. (1971): Intrauterine device: possible role of prostaglandin. *Lancet* 1, 480.
5. 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.
6. Eakins, K. E. (1973): Ocular effects: In: *The prostaglandins*, Vol. 1, p. 219 (plenum N. Y.).
7. Euler, U. S. Von (1973): The first Heymans Memorial Lecture. Some aspects of the actions of prostaglandins. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 202: 295-307.
8. Flower, R. J. (1974): Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.* 26: 33-67.
9. Frankhuijzen, 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.
10. 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.
11. Goldbalt, M. W. (1975): Properties of human seminal fluid. *J. Physiol. (Lond.)* 48: 208-218.
12. Goldberg, V. J. and Ramwell, P. W. (1974): Role of prostaglandins in reproduction. *Physiol. Rev.* 55: 325-352.
13. Gordon, J. L. and Mac Intyre, D. E. (1975): Effects of prostaglandins E₁, E₂ and D₂ on platelete aggregation; Variation with animal species and ionized calcium concentration. *Br. J. Pharmac.* 55, 259 p.
14. 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.
15. 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.
16. Karim, S. M. M. and Hillier, K. (1974): Prostaglandins: Pharmacology and clinical application. *Drugs*, 8: 176-207.
17. Karim, S. M. M., Sandler, M. and Williams, E. D. (1967): Distribution of prostaglandins in human tissues. *Br. J. pharmac.* 31: 340-345.
18. 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.
19. Lee, J. B. (1974): Cardiovascular—renal effects of prostaglandins. *Arch. Int. Med.* 133: 56-76.
20. 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.
21. Szczeklik, A. and Czerniawska-Mysik, G. (1976): Prostaglandins and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1: 488.
22. Tashjian, A.H. (1975): Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. *New. Engl. J. Med.* 295: 1317-1318.
23. 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.
24. Vane, J.R. (1973): Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of action of aspirin-like drugs. *Adv. Bio_Sci.*, 9: 395-411.
25. 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.
26. 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.
27. Zurier, R. B. (1974): Prostaglandins, inflammation and asthma. *Arch. Int. Med.*, 133: 101-110.