پروستاگلاندین‌ها و موارد استعمال بالینی آنها

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره۶ ، صفحه ۴۹۹ ، ۲۵۳۶

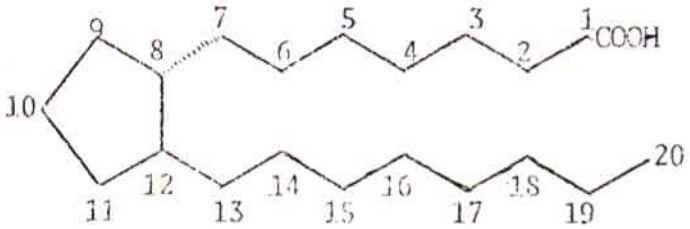
دکتر محمدمهدی سلیمی* دکتر جمال صادقی میبدی **

پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandins=PGS) موادی هستند که بمقدار کم‌تقریباً درتمام بافت‌ها ومایعات بدن یافت میشوند. نخستین بار در سال ۱۹۳۰ دوپزشك آمریکائی متخصص زنان وزایمان به اسامی Kurzrok و Lieb متوجه شدنـد که مایع منی انسان موجب انقبـاض و انبساط رشته‌های عضلانی (Strips) رحم میشود (۱۸).

چند سال بعد Goldblatt درانگلیس و Euler در سوئد گزارش کردندکه مایع منی وترشحات غدد ضمیمه دستگاه تناسلی دارای اثـرات انقبـاضی و انبساطی روی ماهیچـه‌های صاف اعضاء مختلف می‌باشند .

Euler عامل مؤثرآنرا که یك ماده اسیدی قـابل حل در چربی است، جدا کرد ونامش را پروستاگلاندین گـذاشت (ریشه این اسم ازغده پروستات است) (۷ و ۱۱).

بیست سالی گذشت که دانشمندان متوجه‌شدند پروستاگلاندین فقط یك‌ماده واحدنیست بلکه یك گروه‌ازترکیبات شیمیائی باساختمان نسبتاً مشابـه میباشد. در سال ۱۹۵۷ PGE_1 و $PGF_{1\alpha}$ بشکل متبلورجدا شد. ولی درسال ۱۹۶۲ بهساختمان شیمیائی وخواص آنها پی‌بردند ومعلوم شدکه ازاسیدهای چربی‌غیراشباع شده‌اند و مرکب از۲۰ اتم‌کربن‌که بین‌کربن‌های ۸ تا ۱۲ آنها یك حلقه پنج ضلعی تشکیل شده‌است (۵).



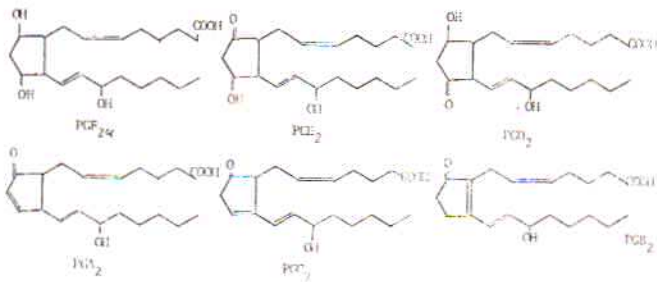
انواع پروستاگلاندین:

تا به امروز ۱۳ نوع مختلف پروستاگلانـدین دربافت و مایعات بیولوژیائی‌بدن تشخیص‌داده شده است‌که آنها رابرحسب عوامل موجود در حلقه پنج ضلعی(سیکلوپنتان) به‌دسته‌های A ، B ، C ، D ، E ، F تقسیم کرده‌اند. هرکدام ازاین دسته‌ها نیز براساس تعداداتصال‌مضاعف در زنجیرهای‌جانبی‌شان به‌گروههای‌کوچکتری تقسیم شده‌اندکه با شماره‌های ۱ و ۲ و ۳ مشخص میگردند. این شماره‌هـا نشان دهنده نوع اسید چرب پیشساز (Precursor) هر پروستاگلاندین‌است. مثلا پروستاگلاندین‌های ساخته شده ازاسید ایکوساتری‌انوئیك (8,11,14-eicosatrienoic acid) را شماره یك و پروستاگلانـدین‌های مشتق از اسید ایکوساتترا‌اینوئیك (5, 8, 11, 14_eicosatetraynoic acid) یا اسیدآراکیدونیك (arachidonic acid) را شماره ۲ وبالاخره پروستاگلاندین‌های حاصل‌شده‌ازاسیدایکوساپنتاانوئیك_5,8,11,14,17_eicosapentae)

---

* دانشکده دامپزشکی ، دانشگاه تهران.
** دانشکده علوم پایه پزشکی ـ دانشگاه تهران.

(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 میباشند. 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 به‌میزان فعال شدن فسفولیپاز A وهمچنین به‌تحریکات مختلف(شیمیائی، فیزیکی، عصبی‌وهورمونی) دارد. زیرا بوسیله عوامل مذکوراست که اسیدهای چرب صابونی موجود درلیپید سلولها(ازقبیل‌فسفولیپیدهای‌غشاء سلول‌وحتی‌تری گلیسریدها) تبدیل به اسیدهای پیشساز (غیرصابونی) مثل اسید آراکیدونیک میشوند. این مرحله را میتوان مرحله‌کنترل میزان تشکیل PGS و یا: rate_limiting step نامید (۵). بیوسنتز PGS باتشکیل مجتمع آنزیم‌های میکروزومی (microsomal_ enzymes complex) در بدن شروع میشود سپس منجر به تشکیل آنزیم‌مولدپروستاگلاندین (PG. synthetase) میگردد. در مراحل اولیه، ماده پیشساز اسید چرب غیرصابونی اکسیژنه و حلقوی و موجب تشکیل یك مشتق پراکسید حلقوی (cyclic peroxide)میشود. سپس‌این‌پراکسیدداخلی‌یادراثرآنزیم‌ایزومراز (endoperoxide isomerase) بشکل ایزومر درآمده PGE را میسازد و یا اینکه بوسیله آنزیم ردوکتاز (reductase_ endoperoxide) احیاء شده موجب تشکیل $PGF\alpha$ می گردد. برحسب‌نوع اسیدچرب‌پیشساز، گروه۱، ۲ویا۳ ساخته میشود ودر بدن پستانداران‌بعلت وفور اسیدآراکیدونیك، PGE_2 و $PGF_2\alpha$ بیشتر از سایر PGS بوجود میآید (۵ و۱۶). پروستاگلاندین‌های گروه A وB و C نیز دراثرایزومریزاسیون و دزیدراتاسیون PGE بدست میآیند. ولی در بعضی از انواع حیوانات یك نوع ایزومرازی موجود است‌که PGA را به PGC تبدیل میکند سپس ازآن در شرایط قلیائی ضعیف PGB ساخته می‌شود. PGD ازپراکسید از داخلی در اثرآنزیم ایزومراز تشکیل می‌شود. PGE وPGF معمولا به سرعت به وسیله آنزیم‌های متصل به بافت (tissue-bound enzymes) غیرفعال‌میشوند. ۸۰ـ۹۰٪ آنهاپس ازیکبارعبور ازکبد یاریتین تخریب و بی‌اثرمیشوند. بدین‌ترتیب که‌ابتدا گروه‌الکلی‌نوع دوم‌در کربن۱۵ بوسیله‌آنزیم دزیدروژناز اختصاصی پروستاگلاندین‌ها (PGS_specific dehydroge nase =PGDH) اکسیده شده سپس اتصال مضاعف درکربن ۱۳ احیاء میگردد. در نتیجه مشتقات ۱۳و۱۴ ـ(dehydro_13,14 dihydro) بوجود میآیدکه دارای‌فعالیت بیولوژیائی بسیارضعیف ویا فاقد آن است. چنین مراحلی در زنجیرهای جانبی PGS با بتا اکسیداسیون (beta_oxidation) یا امگاهیدروکسیلاسیون (omega_hydroxylation) واکسیداسیون نیزادامه مییابد(۵). اخیراً ثابت شده‌که 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 وبی‌اثر میشود و ضمناً مقدار خیلی‌کمی از آن ممکنست درکبد و ریتین بدون تغییر بماند وسبب شودکه مدت اثرش دربدن طولانی‌تر شود. روی این‌اصل است‌که برخی‌معتقدند PGA بعنوان یك هورمون‌عمومی عمل میکند ولی PGE و PGF فقط به عنوان هورمونهای موضعی از نظرفیزیولوژیائی اهمیت دارند. در ضمن بطور صناعی میتوان با تغییراتی در فرمول PGS باعث افزایش مدت وشدت اثر آنها شد (۵).

اثرات‌فارماکودینامیك پروستاگلاندین‌ها:

اثرات پروستاگلاندین‌های یك 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 کلی‌میتوان گفت‌اثرات‌فیزیولوژیائی‌یافارماکولوژیائی پروستاگلاندین‌هابستگی‌به‌نوع PG، نوع بافت ونوع‌حیوان دارد. مدت اثر PGS کوتاه است زیرا سریعاً متابولیزه میشوند ولی معمولا حساسیت بافت تحت تأثیر PG خیلی زیاد میباشد و مقدار بسیارکم دارو قادر است بافت را متأثر کند.

۱ـ دستگاه تنفس:

ریتین نقش‌مهمی درتجزیه PGS موجوددرخون دارند ومتابولیت‌های غیرفعال وفعال نیز در ریه‌ها تشکیل میگردد. همچنین ریتین خودمنبع تولیدفراوان $PGF_2\alpha$ (درپارانشیم ریه‌ها) وبمقدارکمتر PGE_2 (در دیواره‌نای) میباشند (۱۷ و ۲۱). گروه PGE باعث کاهش وگروه PGF موجب افزایش تنوس عضلات نای میشوند.

$PGF_2\alpha$ در افراد مبتلا به‌آسم باعث اسپاسم بیشتر برونش‌ها شده وحال آنکه PGE_1 و PGE_2 درچنین افرادی موجب انبساط نای وبهبود آسم میشوند (قویتر از اثر ایزوپرنالین). تجویز موضعی PGS در دستگاه تنفس مؤثرتر از تجویز آن از راه عمومی است (۵). آنالوژیکهائی که سبب وقفه سنتز PGS میشوند از قبیل آسپیرین، اندومتاسین و فنیل بوتازون باعث ایجاد حمله‌های آسم درافراد حساس به‌آسپیرین‌می‌شوند. ولی بیماران‌حساس‌به‌آسپیرین بخوبی میتوانند آنالوژیکهائی راکه اثر وقفه‌ای روی آنزیم‌های سنتزکننده PGS ندارند (مانندسالیسیلامید) تحمل نمایند (۲۱). PGS همچنین سبب وقفه آزاد شدن هیستامین از ریتین افرادی که بطور ثانوی بوسیله کلاژن آنتی ژنیك حساس شده‌اند، میشوند (in vitro). این اثرخیلی ضعیفتر از اثر مشابه با ایزوپرنالین است . لذا PGS محتملاً دارای نقش تنظیم‌کننده پس‌روند منفی (regulatory negative feedback role) درکنترل آزادشدن ماده SRS_A (slow reacting substance anaphylaxis) در بدن میباشند (۲۵).

۲- دستگاه قلب وعروق:

پروستاگلاندین‌ها اثرات متفاوتی روی‌دستگاه قلب وعروق‌دارند. این اثرات ممکنست مستقیم ویا از راه تأثیرروی‌کنترل عصبی‌این دستگاه باشد. گروه PGE و PGA باعث کاهش مقاومت عروق محیطی ولذا نقصان فشارشریانی می‌شوند. این اثر قوی‌تر ازاثر استیل‌کولین و هیستامین ولی ضعیفتر از اثر برادیکینین است. گروه$PGF_2\alpha$ موجب‌انقباض سیاهرگ‌ها ومقدارزیادآن‌باعث‌افزایش فشار خون می‌شود. PGE_2 دارای اثر ضد آریتمی و نیز افزایش گردش خون‌کرونر 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 انقباض‌سرخرگ‌ها وسیاهرگ‌هامی‌شود درحالیکه PGE وPGA آنها را منبسط میکند. روی‌گردش خون موضعی نیز اثر متفاوت دارند. PGE_2 سرخرگ گوش خرگوش را منبسط میکند. گروه PGE موجب‌انقباض‌سرخرگ‌های مغزورگهای بندجفت می‌شوند. بازده قلب‌باگروه پروستاگلاندین‌های A و E وF افزایش میبابد ودرقلب‌مجزا نیزسبب‌افزایش‌قدرت‌انقباضی‌قلب‌میشوند.درقلب‌جای خود (in situ) نیز باعث افزایش تعداد و قدرت انقباضی قلب می‌شود که محتملاً مربوط به‌بازتاب جبرانی کاهش مقاومت رگ های محیطی ونقصان فشارخون است (۵ و۱۶). پروستاگلاندین‌های E_1 و E_2 و $F_1\alpha$ و $F_2\alpha$ سبب افزایش قابلیت نفوذ مویرگ‌ها می‌شوند (۳).

۳- کلیه و تشکیل ادرار:

در قسمت مغزی‌کلیه بیشتر PGE_2 و PGA_2 وجود دارد و تزریق این‌دو ماده سبب افزایش‌جریان خون قسمت قشری‌همراه باکاهش جریان خون قسمت مرکزی‌کلیه می‌شود. انفوزیون این مواد در بیماران مبتلا به افزایش فشار خون شریانی باعث نقصان فشار خون‌همراه باکاهش جذب مجددکاتیونها خصوصاً سدیم ـ افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی و افزایش دفع ادرار می‌شود. این تغییرات هنگامیکه فشار خون به‌میزان طبیعی برسد سریعاً کاهش می‌یابند، حتی اگرتزریق PGS هم ادامه داشته‌باشد (۱۶و۱۹). پروستاگلاندین‌ها همچنین سبب‌وقفه جذب مجدد آب ناشی ازاثر ADH در مثانه وزغ و در لوله‌های جمع‌کننده درکلیه خرگوش می‌شوند (۵).

۴- بهم چسبیدن پلاکتها (platelet aggregation):

پروستاگلاندین‌ها درمرحله دوم ازمراحل بهم چسبندگی پلاکتها آزاد می‌شوند و محتملا در فیزیولوژی انعقاد خون نیز دخالت دارند. PGE سبب ممانعت بهم چسبیدن پلاکتها در اثر آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ترومبین، کلاژن، نورآدرنالین و سروتونین می‌شود. اثر PGE_1 دراین مورد قویتر ازسایر 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 درفیزیوپاتولوژی وقفه‌خونروی(hemostase) توسط بعضی از محققین به‌ثبوت رسیده است. مثلا در بیمارانی که بطورمادرزاد اختلالی‌درعمل پلاکتها (storage pool disease) دارند، ترشح PGS کمتر میباشد و این را مربوط به نقصان ADP در پلاکت میدانند که بعلت کاهش یاحذف مرحله دوم بهم چسبیدن بوجود آمده است و لذا واکنش ترشحی پلاکت را وقفه میدهد. این‌اثر درست مشابه با واکنش پلاکت درمقابل آسپیرین است (۱۶).

۵- نقش PGS درحالات التهابی وقابلیت نفوذ رگ‌ها :

پروستاگلاندین‌ها درمایع‌اکسودای نقاط ملتهب درانسان وحیوان وجود دارند. این مواد همانطوریکه گفته شد قابلیت نفوذ رگ‌ها را زیاد میکنند و در لوله آزمایش باعث مهاجرت لوکوسیتها می‌شوند. Vane در۱۹۷۳ نشان دادکه اثر ضدالتهابی برخی از داروهای‌غیراستروئیدی‌ممکنست دراثروقفه سنتزپروستاگلاندین‌ها باشد سپس نشان داد که PGE رشته‌های حس درد را نسبت به تحریکات مکانیکی وشیمیائی حساس‌تر میکند.

انفوزیون زیر جلدی PGS باعث ایجاد قرمزی پوست و حساسیت شدید آن نسبت به‌درد می‌شود (۲۴). PGE_1 قویترین اثر ضد تب را دارد ولی مقدار زیاد $PGF_2\alpha$ نیز دارای اثر ضد تب میباشد (۱۶).

۶- چشم:

وجود PGS درعنبیه توجه را به‌اثراین ماده روی چشم جلب کرد ولی معلوم نیست که در آنجا نقش فیزیولوژیائی داشته باشد و محتملا در بعضی از حالات مرضی دخالت‌دارد. تقطیر این ماده در چشم دربعضی ازپستانداران ایجاد میوزیس میکند ومقدار زیادآن باعث افزایش‌فشار داخل‌چشم همراه بااثرات التهابی‌می‌شود(۶). اماتزریق وریدی مقادیرزیاد PGE_2 و $PGF_2\alpha$ درهنگام زایمان ویاسقط جنین اثرقابل ملاحظه‌ای روی فشار داخل‌کره چشم‌ندارد (۶ و ۱۶).

۷- لوله گوارش:

پروستاگلاندین‌های گروه E و F سبب انقباض رشته‌های طولی عضلات صاف ولوله‌گوارش‌می‌شوند. PGF موجب‌تحریک مستقیم ماهیچه ورشته‌های کولینرژیك شده ولی PGE مستقیماًروی‌ماهیچه و رشته‌های تحریکی غیر کولینرژیك اثر میکند(۱). PGF رشته‌های حلقوی را منقبض و حال آنکه PGE آنها را منبسط میکند (۱ و ۹). درافرادیکه از راه خوراکی PGS مصرف کرده‌اند تهوع، استفراغ، برگشت صفرا وهمچنین اسهال همراه با پیچش و درد شدید دیده شده‌است که این نشانه‌ها را میتوان عوارض پروستاگلاندین نامید(۵). PGS خصوصاً نوع‌صناعی‌آنها 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 درنتیجه تغییر درسیستم AMP حلقوی وآدنیل سیکلاز سلولهای جداری آن میباشد (۱۶). حجم ترشحات لوزالمعده، الکترولیتها وسکرتین‌بوسیله PGE در سگ‌کاهش‌ولی ترشح آنزیم‌ها وغلظت بیکربنات افزایش میابد (۱۶).

ضمناً PGS باعث افزایش آزاد شدن آدنوزین مونوفسفات‌حلقوی از هیپوفیز قدامی می‌شوند(۱۰).

۸- دستگاه عصبی مرکزی:

پروستاگلاندین‌ها روی‌این‌دستگاه هم اثرات تحریکی‌وهم اثرات تضعیفی دارند. لذا در پستانداران‌کوچك وجوجه‌های چند روزه (سد خونی مغز در اینها تکامل نیافته است) دارای اثر تسکینی میباشند. درگربه پس‌ازتزریق PGE (نه PGF) در داخل‌بطنهای مغز ایجادکرختی وسستی وعدم تعادل درحرکات می‌شود. اما اثر 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 بعلت افزایش تولید حرارت و کاهش اتلاف حرارت است. همچنین PGE موجب جلوگیری ازاثرنورآدرنالین روی سلول‌های پورکنژ مغز می‌شود(۱۶).

۹- دستگاه عصبی خودمختار:

PGE سبب وقفه آزاد شدن نورآدرنالین از انتهای رشته های نورآدرنرژیك می‌شود. همچنین تا اندازه‌ای جلوی اثرات کاتکولامین‌ها را نیز می‌گیرد (اثر پس‌سیناپسی). این اثرات با نوع‌بافت، نوع حیوان وشرایط‌آزمایش فرق میکند. ضمناً اثرات متضاد هم دیده شده است.

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

این اثرات را مربوط به‌اثرتنگ کننده عروقی $PGF_2\alpha$ میدانند. تحریك اعصاب نورآدرنرژیك اعضاء باعث آزاد شدن مواد شبه پروستاگلاندین‌ازآن عضوخواهدشد. داروهائی‌که سبب‌جلوگیری از بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها می‌شوند واکنش‌های اعضاء رانسبت به تحریك اعصاب نورآدرنرژیك تقویت میکنند (۵ و۱۴).

اثر PGS روی رشته‌های کولینرژیك به‌درستی روشن نیست، ولی اکثراً براین عقیده‌اند که موجب افزایش ترشح استیل‌کولین در انتهای رشته‌های کولینرژیك می‌شوند (۱۶).

۱۰- اثرات متابولیك:

PGE و بخصوص PGE_1 باعث‌کاهش عمل لیپولیز دربافت چربی، وقفه لیپولیز ناشی از اثرکاتکولامینها ونیز نقصان اثرهورمونهای لیپولیتیك در انسان و انواع حیوانات می‌شود. مقدارکم PGE_1 در انسان سبب تحریك لیپولیز می‌شود کـه محتملا بعلت تحریك اعصاب سمپاتیك است.

PGE دارای اثر شبه انسولین روی متابولیسم کربوهیدراتها و دارای اثرات شبه هورمون پاراتیروئید برروی 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 یك واسطه شیمیائی برای ایجاد هیپرکلسمی‌توسط این تومورها درمبتلایان عمل‌میکند(۲۰و۲۲).

۱۱- اثرات پروستاگلاندین‌ها در تولید مثل انسان:

پروستاگلاندین‌ها اثرات متفاوتی‌برروی دستگاه تولیدمثل انسان دارندکه همگی ناشی از اثر PGS روی هیپوفیز قدامی، تحریك

تولید استروئیدها بوسیله غـدد فوق‌کلیوی، تحـریك آزاد شدن انسولین، اثرات شبه تیروتروفین روی تیروئید وبـالاخره اثرات شبه هورمون LH ولذا افـزایش ترشح پروژسترون از جسم زرد میباشند(۵). این اثرات بطورخلاصه در دوجنس نروماده عبارتند از:

الف ـ نقش فیزیولوژیائی پروستاگلاندین‌ها درجنس نر:

در پلاسمای منی انسان تا امروز ۱۳ نوع مختلف پروستاگلاندین تشخیص داده شده که مقدار آنها جمعاً ۳۰۰ میکروگـرم در هر سانتیمترمکعب مایع منی‌میباشد. پروستاگلاندین‌های منی‌بیشتراز 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 درهرسانتیمتر مکعب ازمایع منی وجود دارد(۱۲).

Euler ثابت‌کرد که مقدارکافی PGS میتوانند باعث‌تحریك نعوظ و نیز تخلیه غدد تناسلی در جنس‌نر بشوند. ضمناً مطالعات زیادی هم در مورد ارتباط بین عقیم بودن مرد بامیزان PGS موجود در مایع منی و همچنین ارتباط بین PGS بـا میزان و یا تحـرك اسپرماتوزوئیدها در انسان صورت گرفته که تاکنون نتایج تائید شده‌ای ارائه‌نگردیده است. ولی Bygdeman وهمکارانش درسال ۱۹۷۰ نشان دادند که PGS موجود در منی افراد عقیم بمقـدار قابل ملاحظه‌ای کمتراز PGS موجود درافراد طبیعی است(۱۶). PGE_2 و $PGF_2\alpha$ روی هیپوتالاموس اثرکرده موجب آزاد شدن هورمونهای محرك غدد جنسی یا گـونادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی‌می‌شوند. PGS محتملاً از راه تحریك هیپوفیز باعث‌آزاد شدن هورمـون محرك سلول‌هـای بینابینی ـ (Interstitial cell stimulating hormone=ICSH) نیز می‌شوند (۱۲).

ب ـ نقش فیزیولوژیائی پروستاگلاندین‌ها درجنس ماده:

پروستاگلاندین‌ها اثرات مختلفی برروی‌دستگاه تناسلی‌جنس ماده دارندکه عبارتند از:

۱ـ حرکات رحم و لوله‌های فالوپ:
(Tubal and uterine contractility)

پروستاگلاندین‌ها باعث‌تحریك رحم وافزایش‌حرکات‌خودبخودی آن‌می‌شوند. شدت وزمان شروع اثرآنها بستگی به‌نوع PG، راه تجویز، دوره قاعدگی در زمان غیرآبستنی و بالاخره مدت زمان حاملگی در زن آبستن دارد (۱۲). در سال ۱۹۶۵ اثـر PGE و PGF روی رشته‌های عضلات طولی درنقاط مختلف لوله فالوپ زن‌غیرآبستن مطالعه‌شد. عضلانی که ازقسمت نزدین «پروکسیمال» ($\frac{1}{4}$ طول لوله که نزدیك 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 لـوله فالوپ در داخل بدن انسان اثرتحریکی ولی PGE_2 اثر تضعیفی داشته است (۱۶).

۲ـ انتقال اسپرماتوزوئید (Sperm transport) :

گرچه PGS مستقیماً روی‌حرکات اسپرم اثری‌ندارند ولی وجود آنها درمایع منی موجب افزایش حرکات رحم واوله‌ها ولذاکمك به حرکات اسپرماتوزوئیدها می‌شود (۱۲ و ۱۶).

۳ـ لقاح تخم(Fertilisation of the ovum):

با توجه به‌چگونگی اثرات PGS روی لولـه‌های فالوپ میتوان گفت وجـود PGE در مـایع منی بمقدار بیشتر از PGF، سبب انقباض قسمت نزدین «پروکسیمال» و انبساط بقیه قسمت‌های لوله فالوپ می‌شود.

این اثر باعث مگیدن تخم به‌داخل لوله وجایگزینی آن درقسمت وسط اویدوکت می‌شود و تا هنگامیکه تخم بارور گـردد در آنجا می‌ماند(۱۲).

۴ـ تخمك‌گذاری (Ovulation)

PGS از راه مکانیسم محورتخمدانی ـ هیپوفیزی ـ هیپوتالاموس سبب تغییر عمل تخمدانهـا میشوند . هم زمان بـا افزایش رشد فولیکولها میزان PGS در فولیکولهای تخمدانهـا نیز افزایش می‌یابد . هورمون LH سبب افزایش سنتز PGS در داخل رحم میشود. بطورکلی‌اثر PGS روی تخمك‌گذاری احتیاج‌به‌مطالعه بیشتری دارد تا بتوان به‌نقش حقیقی آن پی‌برد (۱۲ و۱۶).

۵ـ قاعدگی (Menstruation)

ترشحات قاعدگی دارای اثر تحریکی روی عضلات صاف است . این اثر درنتیجه PGE_2 و $PGF_2\alpha$ موجود درآن است‌که توسط آندومتریوم ساخته شده وبا مایع قاعدگی مخلوط می‌شود . این مواد از دو راه تـأثیر میکنند : یکی اثر مستقیم روی عضله رحم ودیگری اثر روی تخمدان و در نتیجه تحلیل جسم زرد (۱۶).

۶ـ تحلیل جسم زرد (Luteolysis):

جسم‌زرد درتخمدان‌بعداز تخمك‌گذاری تشکیل‌شده تولیدهورمون پروژسترون می‌کند . چنـانچه تخم بـارور نشود میزان ترشح پروژسترون به‌حد بیشینه رسیده جسم زرد سریعاً تحلیل میرود . در انسان شروع قاعـدگی نشانـه پایـان فعالیت جسم زرد

است . حال اگر تخم بارور شود ، جسم‌زرد طول عمر پیدا کرده ترشح پروژسترون ادامه می‌یابد . وجود این هورمون برای نگهداری ، جایگزینی ونمو نطفه در اوایل آبستنی ضرور است. لذا اگر راهی پیدا شودکه از فعالیت جسم زرد پس از باروری ویا پس از جایگزینی نطفه جلوگیری‌کند ، آنوقت میتوان یك راه دیگری برای جلوگیری از آبستنی پس از جفتگیری ولقاح پیدا کرد . دراین زمینه مطالعات بسیاری روی حیوانات مختلف صورت گرفته‌که درمیان آنها خرگوش و گوسفند جواب‌مناسبتری 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 (دررحم‌ساخته شده ودر ورید میریزد). برداشتن رحم (hysterectomy) به‌علت حذف تولید PGS سبب افزایش طول عمر جسم زرد میشود. در گوسفند وخرگوش‌که سالم بودن جسم زرد مانند سایرحیوانات برای نگهداری جنین دردوران حاملگی‌ضرور است، PGS سبب سقط جنین در نتیجه از بین رفتن جسم زرد میشونـد (۱۶). در خوکچه هندی نیز $PGF_2\alpha$ ترشح شده ازرحم‌تحت شرایطی‌باعث ازبین رفتن‌جسم‌زرد می گردد. درآندومتریوم‌گاومیزان $PGF_2\alpha$ در هنگام از بین رفتن جسم زرد به‌حداکثر میرسد . این یافته‌ها میرسانندکه PGS در بعضی انواع حیوانات یك ماده لوتئولیز فیزیولوژیائی ترشح شده از رحم میباشند (۱۶). چگونگی اثر لوتئولیتیك PGS بدرستی روشن نیست ولی محتملا بعلل زیـر میباشد :

الف ـ انقباض عروق تخمدانها .

ب ـ اثر لیتیك مستقیم روی سلولهای سازنده استروژن.

پ ـ مداخله درعمل هورمونهای‌نگهدارنده جسم زرد.

ت ـ ازنظر بیوشیمیائی ممکنست ازبین رفتن جسم زرد بعلت از بین‌رفتن‌املاح کلسترول‌ذخیره در نتیجه‌اثر PGS روی‌آنزیمهای سلولی باشد (۱۲ و۱۶).

هیستر کتومی درپستانداران تغییری در فعالیت جسم‌زرد نمیدهد . در میمون آبستن هنگامیکه وجود جسم زرد ضرور است براحتی میتوان باتزریق $PGF_2\alpha$ سقط جنین کرد واین‌کار همراه باپائین افتادن شدید میزان پروژسترون است. حال این عمل ناشی‌ازاثر اولیه PGS روی تخمدانهاست و یا اینکه اثر ثانویه پاره شدن بلاستوسیت در اثر انقبـاضات شدید رحمی است ، بدرستی روشن نیست (۱۶).

در میمون غیر آبستن تجویز $PGF_2\alpha$ چنانچه در ابتدای مراحل تشکیل جسم زرد بـاشد ، اثر ضعیفی روی میزان هورمونی بدن ایجاد میکند ، درصورتیکه در اواخر دوره فعالیت جسم‌زردمقدار بیشتری $PGF_2\alpha$ لازم است تا اثر لوتئولیتیك داشته بـاشد ومدت سیکل قاعدگی را کوتاه‌کند .

در انسان تابحال شواهد قوی وقانع‌کننده‌ای برای نقش PGS درفیزیولوژی جسم زرد دردست نیست ولی آنچه کـه مسلم است تزریق وریدی $PGF_2\alpha$ بمدت‌کوتاه اثری روی عمل‌جسم زرد در مراحل اولیه آبستنی نداشته است و تحقیقات انجام شده در این زمینه هنوز هماهنگ نمی‌باشد .

۷ـ سقط‌جنین‌خودبه‌خودی وزایمان (Spontaneous abortion and labour):

درسال۱۹۷۳ Vane و William نشان دادندکه انقباضات‌حاصل شده از اثراکسی‌توسین روی رحم مجزای موش صحرائی بوسیله اندومتاسین جلوگیری میشود ونتیجه گرفتندکه اثراکسی توسین بعلت آزادکردن PGS می‌باشد (۲۳). درسال ۱۹۷۴ نشان‌داده شدکه درهنگام زایمان بااکسی‌توسین نیزمیزان $PGF_2\alpha$ موجود در مایع آمنیوتیك بالا است (۱۶).

هنگام زایمان و یا سقط جنین خود بخودی پروستاگلاندین‌های $F_2\alpha$ و E_2 درمایع‌آمنیوتیك وجود دارند. افزایش تدریجی‌میزان PGS درمایع آمنیوتیك همراه باپیشرفت دردها واعمال زایمان خود نشان آزاد شدن مداوم این مواد میباشد . لذا میتوان گفت محتملاً پروستاگلاندین‌ها هستند کـه باعث شروع عمل زایمان وبروز تظاهرات آن میشوند (۱۶).

۸ـ جفتگیری‌وزایمان‌زودرس (Intercourse and premature labour):

بدیهی است‌که جفتگیری در دوران حاملگی میتواند باعث‌زایمان زودرس ویااینکه سقط جنین بشود . وجود PGS داخل مایع‌منی این شك را ایجاد میکندکه این ماده سبب تحریك ماهیچهٔ رحم ومسبب‌اصلی‌سقط جنین یا زایمان زودرس میباشد. لذا برای‌اثبات این موضوع مقداری مایع منی داخل مهبل زن آبستن‌قراردادند ولی مشاهده‌کردند که اثر تحریکی روی رحم نداشت درحالیکه در زن غیرآبستن اثر تحریکی دارد (۱۶). بدین ترتیب‌درهنگام آبستنی مایعات مهبل یا PGS را غیر فعال می‌سازد و یـا اینکه بطریقی ازجذب‌آن توسط رحم‌جلوگیری میکند . ضمناًممکنست میزان PGS موجود در منی دریك بار انزال هنگام جفتگیری، کافی‌برای تحریك ماهیچه‌های رحم آبستن نباشد . ازطرف‌دیگر هنگام جفتگیری‌عوامل دیگری هم ازقبیل عوامل فیزیکی‌وروانی وجود داردکه باعث آزاد شدن موادی مانند نورآدرنالین‌واکسی توسین میشود . این مواد دارای اثر سینرژیسم با PGS میباشند ولذا سبب‌تحریك رحم‌میشوند. همچنین‌چکاندن مقدار زیاد PGS خالص درمهبل میتواند رحم آبستن را تحریك‌کند . این‌میرساند

که مقدار PGS زیادتر ازحد طبیعی موجود دریکبار انزال‌لازم است تا سقط ایجاد شود . جفتگیری مکررو یا افزایش حساسیت رحم‌به PGS خصوصاًدردوسه‌ماهه‌آخر آبستنی میتواندماهیچه‌های رحم را تحریك کند .

۹ـ بندناف وجفت (Umbilical cord and placenta):

Euler برای نخستین بار درسال ۱۹۳۴ اثر انقباضی عصاره‌مایع منی‌را روی‌جفت انسان گزارش کرد . درعروق بندناف وجفت‌پس از زایمان‌پروستاگلاندین‌های E_1 و E_2 و $F_1\alpha$ و $F_2\alpha$ دیده‌میشود. از آنجائیکه PGE_1 سبب انبساط و پروستاگلاندین‌های E_2 و $F_1\alpha$ و $F_2\alpha$ موجب انقباض عروق مجزا میشوند،امکان داردکه‌این مواد دربسته شدن خود بخود عروق بند ناف در هنگام تولد جنین نقشی داشته باشند . ضمناً PGS بعلت داشتن اثرات انبساطی و انقباضی روی عروق ممکنست نقشی هم در تنظیم گردش‌خون‌جفت وجنین داشته باشند (۱۶).

۱۰ـ وسیله‌ای‌که برای جلوگیری از حاملگی در رحم‌گذارده میشود(Interauterine contraceptive device = IUD):

راجع به چگونگی اثر پیشگیری از حاملگی بوسیله IUD مکانیسم‌های مختلفی بیان‌شده است . Chaudhuri درسال ۱۹۷۱ پیشنهادکردکه IUD در اثر تحریك وياضربات ملایمی‌که به آندومتریوم وارد میآورد سبب آزاد شدن PGS می‌گردد که‌خود باعث جلوگیری از آبستنی میشود . در رحم زنانی که دارای IUD هستند افزایش‌ترشح $PGF_2\alpha$ دیده میشود. بهرحال‌افزایش میزان ترشح تدریجی وآهسته PGS درلوله رحم حاوی IUD سبب افزایش انقباضات لوله‌های فالوپ یا شاخه‌های رحم میشود ولذا عبورتخم‌را تشدیدکرده ازجایگزینی تخم درلوله‌جلوگیری میکند. ضمناً اثرلوتئولیتیك PGS ترشح‌شده دراثروجود IUD میتواند توجیه دیگری برای چگونگی اثر ضد باروری این‌جسم خارجی باشد (۱۲و۱۵و۱۵).

مکانیسم اثر پروستاگلاندین‌ها :

پروستاگلاندین‌ها با اثر روی‌گیرنده‌های اختصاصی باعث بروز اثرات‌خود میشوند . این‌گیرنده‌ها یك‌شکل نیستندبلکه‌ساختمان وخصائص‌متفاوت دارند . زیرا میدانیم‌که حتی‌گاهی اوقات‌PGS اثرات متضاد هم نیز نشان میدهند . ضمناً این گیرنده‌ها با گیرنده‌های‌مربوط به‌سایر اوتاکوئیدها هم‌فرق دارند(۵). علاوه برگیرنده‌ها ، از نقش‌کلسیم وآدنوزین مونوفسفات حلقوی نیز نام‌برده‌میشود که یا به‌تنهائی‌ویامشترکاًدرمکانیسم بروز اثر PGS دخالت دارند. زیرا از یك طرف تغییر میزان عبوریون‌کلسیم از غشاء سبب تغییر اثرات PGS میشود و از طرف دیگر PGS ممکنست هم‌باعث تحریك وهم موجب وقفه تجمع AMP حلقوی بشوند. مثلا فعال‌شدن‌آدنیل سیکلاز همراه‌است بااثرات‌تحریکی PGS روی هیپوفیز قدامی ، تخمدانها ، تیروئید وسایراعضاء. این گونه اثرات‌درست شبیه‌نشانه‌هایی‌است که‌درنتیجه‌تأثیر AMP حلقوی‌روی اعضاء فوق بروز میکند. بالعکس، وقفه‌تجمع AMP حلقوی‌همراه است‌بااثرات وقفه‌ای PGS روی عمل‌لیپولیزوتضاد بافت‌های اپی‌تلیال درمقابل هورمون ADH (۵).

موارد استعمال پروستاگلاندین‌ها :

۱ـ براه انداختن زایمان (Induction of labour)

اولین ومهمترین 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 $PGF_2\alpha$ درایجاد زایمان اثری مشابه اکسی‌توسین و حتی در مواردی هم برآن ترجیح دارد، زیرا درافرادی‌که پرده‌های جفت قبل ازموعد پاره شده و یا افرادی‌که دهانه رحم نامناسب دارند نیز این دارو مؤثر است .

ضمناً $PGF_2\alpha$ و PGE_2 اثرآنتی‌دیورتیك ندارند ولی‌اکسی‌توسین دارای چنین اثری است . اما انفوزیون داخل وریدی PGE_2 دارای اثر تحریکی روی رحم به شدت۱۰ باربیشتر از $PGF_2\alpha$ است وبه‌میزان ۰/۵ تا ۲ میکروگرم درهردقیقه تجویزمیشود. از راه دهان $PGF_2\alpha$ برخلاف اکسی توسین مؤثر است و سبب تحریك رحم میشود . ولی مقدار مؤثر آن (۵ تا ۲۵ میلیگرم هردو ساعت) باعث بروز عوارض گوارشی از قبیل تهوع،استفراغ واسهال میشود . اما تجویز PGE_2 بمقدار ۰/۵ تا ۲میلی‌گرم هردوساعت ازراه خوراکی عوارض معدی و روده‌ای‌کمتری‌نسبت به $PGF_2\alpha$ ایجاد میکند(۱۲و۲۶).

۲ـ سقط جنین درمانی (Therapeutic abortion):

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

الف ـ تجویز داخل مایع آمنیوتیك : چون‌کیسه آمنیوتیك تا قبل از سیزدهمین هفته آبستنی در دسترس نیست لذا این طریقه فقط در اواخر سه ماهه دوم آبستنی قابل استفاده است . داروی تزریق‌شده به‌آهستگی درپرده‌های جنین منتشر شده به‌رحم‌میرسد وآنرا تحریك میکند. $PGF_2\alpha$ بمقدار ۲۵ میلیگرم و PGE_2 بمقدار ۵ میلیگرم تجویز میشود . یك یا دوبار تجویز آن‌موجب

سقط جنین درظرف ۲۴ ساعت میشود . ضمناً با این روش موضعی عارضه‌ای بوجود نمیآید و لذا در مقایسه باروش محلول نمکی هیپرتونیك یا هیستر کتومی این طریقه مناسبی است(۱۶).

ب ـ تجویز خارج ازکیسه آمنیوتیك : در این روش PGS را از راه یك لوله پلی‌اتیلن که دردهانه رحم قرار میگیرد درمحوطه رحم بین غشاءهای جنینی ودیواره رحم وارد میکنیم . هر یك یادو ساعت یکبار میتوان دارو را تجویز کرد وبدون بروز هیچگونه عارضه‌ای‌سقط انجام‌میشود بااین روش‌درسه ماهه اول ودوم آبستنی میتوان سقط ایجادکرد .

پ ـ تزریق داخل مهبل : این روش برای سقط در ماههای اول آبستنی خوب است ولی چون pH مهبل ومواد آبکی محتوی‌آن تغییر میکند جذب کامل دارو از این راه قابل اطمینان نیست.

ت ـ 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 .

۳ـ اثردرمانی روی قلب وعروق :

همانطوریکه دربالا گفته شد پروستاگلاندین‌ها در درمان افزایش فشار خون شریانی بامنشاء کلیوی مؤثرند . همچنین در بیماران مبتلا به‌بیماری شدیدعروق محیطی PGE_1 بمقدار یك‌میکروگرم به‌ازاء هر کیلوگرم وزن، به طریقه انفوزیون داخل شریان ران بطور متناوب نتیجه‌خوبی داده است بطوریکه موجب از بین‌رفتن درد پا وبهبود گانگرن پاشده است (۱۹و۵).

۴ـ درمان آسم :

بعلت داشتن اثر انبساطی روی عضلات برونش در درمان‌آسم نیز مؤثر است وداروی جانشین شونده برای ایزوپرنالین در درمان این بیماری‌است (۱۶ و ۱۲).

۵ـ درمان زخم وهیپراسیدیته معده :

از آن جاکه مشابهین PGS از راه دهان اثر شدید ضد ترشح‌در معده دارند، میتوان گفت که محتملا در درمان زخم معده نیزمفید هستند . اثر ضد زخم مشابه پروستاگلاندین بنام ۱۵ (R) ۱۵ متیل PGE_2 درموش صحرائی توسط Carter وهمکارانش‌درسال ۱۹۷۴ به‌ثبوت رسید . درهمان سال Fung و همکارانش متوجه شدند که همین دارو pH معدی را تا بیش از ۵ بالا میبرد وباعث تخفیف درد معده میشود واثرش تاسه ساعت طول میکشد . یکبار تجویز همین مشابه PGS سبب وقفه شدید ترشح اسید و پپسین معده و نیز افزایش تولید مخاط معده شده وکمك به‌ترمیم زخم میکند (۱۰و۲).

۶ـ درمان احتقان بینی :

پروستاگلاندین‌ها با داشتن اثر تنگ کننده روی عروق مخاط بینی ازراه موضعی سبب رفع‌احتقان بینی میشوند واین‌اثرچندین ساعت طول میکشد (۱۶).

وقفه سنتز واثرپروستاگلاندین‌ها :

برحسب اینکه جلوگیری ازسنتز ویا جلوگیری از اثر پروستاگلاندین دربدن شود عوامل‌مؤثر دراین مورد را در دوگروه‌زیر مورد مطالعه قرار میدهیم :

۱ـ وقفه دهنده‌های سنتز PGS : عبارتند از آسپیرین‌وداروهای ضد التهابی از قبیل اندومتاسین که سبب جلوگیری ازسنتزوآزاد شدن PGS میشوند . این مواد درحقیقت ساخته شدن PGS از اسید آراکیدونیك را جلوگیری میکند . علاوه برمواد فوق مشابهین مواد پیشساز اسیدهای چرب طبیعی نیز دارای اثر وقفه دهنده رقابتی درتولید پروستاگلاندین‌ها میباشند . از میان آنها میتوان مشابه استیلینك اسید آراکیدونیك راکه اسم شیمیائی آن اسید ایکوسانترانوئیك است نام‌برد (۵و۸).

۲ـ وقفه دهنده‌های‌واکنش‌اعضاء به PGS: اثر انقباضی$PGF_{2\alpha}$ روی نای انسان توسط فنیل بوتازون ، فنامات‌ها وبه‌شدت‌کمتری توسط آسپیرین جلوگیری میشود. بعضی مشابهین PGS ازقبیل اسید اکساپروستینوئیك (7_Oxa_13, 14_prostynoic acid) سبب جلوگیری ازاثر PGS روی ماهیچه‌ها، تخمدان وتیروئید میشود (۲۴و۵).

اشکال داروئی PGS موجود ومقادیر استعمال‌آنها :

۱ـ داینوپروست ترومتامین (Dinoprost tromethamine = prostin F_2) بعنوان داروی مولد سقط، درسه ماهه دوم‌حاملگی مورد بررسی قرارگرفته است. راه استعمال‌آن‌تزریق داخل‌مایع امنیوتیك میباشد . دارو بشکل محلول در دسترس است که هر میلیلیتر آن حاوی ۵ میلیگرم‌پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ میباشدوبشکل آمپولهای ۴ و۸ میلیلیتری در دسترس است . مقدار استعمال آن ابتدا ۴۰ میلیگرم است که بداخل‌مایع آمنیوتیك تزریق‌میکنند. ۶ ساعت بعد۲۰ میلیگرم دیگردارو را تزریق میکنند. نتایج‌نشان داده است که در ۷۰ مورد زن حامله تحت درمان با اینمقدار۸۰٪ آنها سقط‌کامل داشته‌اند. دربقیه‌موارد سقط ناکامل روی داده‌است. مدت شروع سقط اکثراً در ظرف ۲۴ ساعت وبقیه در ظرف ۴۸ ساعت‌بوده است. عوارض دارو عبارت بوده است از: افزایش‌فشار خون شریانی ، واکنشهای آلرژیك ، برونکواسپاسم ، تهوع ، استفراغ ، اسهال وگاه لغشدگی‌های رحم، لیکن عوارض حاصل شده زیاد جدی نبوده است .

۲ـ داینوپروستون (Dinoprostone=PGE_2=Prostin E_2): تنهابمنظورکارهای تحقیقی‌تجربی‌بکارمی‌رود. بشکل‌قرص‌خوراکی وآمپول تزریقی. جهت‌القاء زایمان در ترم در دسترس است.دارو بشکل بخور برای درمان آسم برونشیك نیز مصرف می‌شود. ولی مقادیر استعمال‌درمانی‌داروهنوزدراینمواردبخوبی‌مشخص‌نشده‌است.

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 E_1, E_2 and $F_2\alpha$ 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 E_2 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 E_1, E_2 and D_2 on platelete aggregation; Varition 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 E_1 (PGE_1) 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 E_2 for accelerating labour. Br. Med. J. 1: 987_988.
27. Zurier, R. B. (1974): Prostaglandins, inflammation and asthma. Arch. Int. Med., 133: 101_110.