

پروستاگلاندین ها و فشار خون حاد حاملگی

دکتر هرمز دبیر اشرافی

چگونگی سنتز پروستاگلاندین ها در پلاکت

اسید آراشیدونیک (Arachidonic Acid) آزاد شده از فسفولیپیدها (مثلا " فسفاتیدیل اتانولامین (Phosphatidyl ethanolamin) دو راه متابولیسمی مختلف را طی میکند :

۱- راهی که بوسیله آنزیم لپوکسیژنازی (Lipoxygenase) کنترل میشود . در این راه اسید آراشیدونیک ابتدا به 12-Hydroperoxy-12-L-Hydroperoxy - 5,8,10,14-eicosatetraenoic Acid تبدیل شده ، سپس این ترکیب احیاء گردیده و به HETE تبدیل میشود .

۲- راهی که در آن آنزیم سیکلواکسیژنازی (Cyclooxygenase) عمل میکند . در نتیجه این فعل و انفعالات اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندینها و متابولیت های آنها تبدیل میشود . در این راه (Pathway) اولین ترکیبات حد واسط قابل تشخیصی PGG2 و PGH2 هستند . پس از این مرحله سه راه فرعی گشوده میگردد :

الف - راه فرعی تولید ترومبوکسان (Thromboxan A2) - این ترکیب که قوی ترین عامل جمع کننده پلاکتهاست بوسیله راههای آنزیمی از این دو ترکیب حد واسط (PGH2-PGG2) بوجود میآید . برای این

عمل فعالیت ترومبوکسان سنتتاز (Tx-Synthetase) لازم است . از طرفی ، TXA2 ترکیب بی ثباتی بوده و سرعت هیدرولیز شده و به TXB2 تبدیل میشود . ترکیب اخیر با ثبات میباشد و در اندازه گیری ها (بمنظور اندازه گیری TXA2) میتوان مقدار آنرا محاسبه نمود .
ب - راه فرعی مهم تبدیل PGG2 و PGH2 به HHT .

ج - راه فرعی سوم که اهمیت کمتری دارد و در ضمن آن مقدار کمی از PGG2 و PGH2 به پروستاگلاندین های E2, D2, F2 تبدیل میشود .

سنتز پروستاگلاندینها در جدار عروق

حوادث مشابه در اندوتلیوم عروق منجر به تبدیل سیکلیک اندو پراکسید (Cyclic Endoperoxides= PGG2-PGH2) به پروستاگلین (PGI2) میگردد ، که ترکیب اخیر قوی ترین منبسط کننده عروق (Vasodilator) و مهمترین مانع در تجمع پلاکتها (Antiplatelet aggregation) است . بخصوص این ترکیب از مویرگهای ریوی در بستر عروق ریه تراوش میشود . رحم غیر حامله PGI2 تولید میکند^۲ که شاید در کنترل انقباضات رحمی مؤثر باشد^۳ .

باشد، ولی براین تغییرات منطبق است. با اینهمه مجهولات، جدیداً " توجه محققین به سمت ترکیبات حاصل از متابولیسم اسید آراشیدونیک، یعنی مجموعه ای از ترکیبات قوی بیولوژیکی، با اثرات تنظیم کننده بر ارگانهای مختلف جلب گردیده است.

از بعضی نقطه نظرها تغییرات همودینامیکی در حاملگی شبیه سندروم بارتر (Barther syndrome) است که در آن کلیه، پتاسیم از دست میدهد. در هر دو حالت افزایش ترشح رنین و کاهش پاسخ عروق به آنژیوتانسین II همراه با فشار خون طبیعی و یا کمتر از طبیعی است. مدارک مستدلی وجود دارند که در سندروم بارتر، بیماری ناشی از ترشح پروستاگلاندینهای منبسط کننده عروق است.^۸

یکی از این پروستاگلاندینها PGE2 است که در جریان خون ورید رحمی حیوانات آزمایشگاهی و همچنین در خون نوزادان نارس (که از جهات دیگر سالمند) و در پلاسما و ادرار خانم های حامله طبیعی یافت شده است.^۹ مدارک جالب دیگری دخالت PGI2 (پروستاگلین) را در این تغییرات نشان میدهد. این ترکیب بمقدار زیاد در جفت، جنین، و عروق خونی مادر ساخته میشود، و نقش آن بعنوان تنظیم کننده موضعی تونوس سیستم وازوموتور باثبات رسیده است. در مورد اینکه آیا این ترکیب یک ارمون جاری در جریان خون با اثر بر اعضاء دور دست است، یا نه، اطلاع دقیقی در دست نداریم.^{۱۱} از طرفی، مقادیر قابل اندازه گیری از آن در جریان خون انسان و حیوانات یافت شده است.^{۱۲} PGI2 برخلاف PGE2 با عبور از ریه منهدم نمیشود.^{۱۰} هیچ اثر سیستمیکی در اشخاص طبیعی، ناشی از PGI2، گزارش نشده است (ممکن است این موضوع در خانم های حامله صدق نکند). ولی ممکن است، واقعا، موضوع اثرات سیستمیک PGI2 (از راه جریان خون) مسئله مهمی نباشد، زیرا یک ترکیب قوی منبسط کننده عروق که تاءثیر خود را در سطح وسیعی اعمال میکند، میتواند بر همودینامیک بدن بطور کلی اثر گذارد. از طرفی، این عمل ممکن است در حاملگی حداقل از دو طریق تشدید گردد:

۱- تولید پروستاگلین در عروق رحم، جفت و جنین که بر مقدار پروستاگلاندین فرد غیر حامله اضافه میشود.

تبادل بین بیوسنتز در این دو مسیر مختلف، یعنی مسیر سنتز TXA2 پلاکتی و PGI2 در جدار عروق، نقش مهمی در مکانیسم های هموستاز (Hemostasis) بازی میکند.

مکانیسم عمل PGI2 بر روی پلاکت را از طریق تحریک آنزیم آدنیل سیکلاز (Adenyl cyclase) توجیه میکنند. با فعال شدن این آنزیم میزان CAMP در داخل پلاکت افزایش می یابد. TAX2 برعکس سبب کاهش CAMP در داخل پلاکت میگردد.^۴ (شکل ۱).

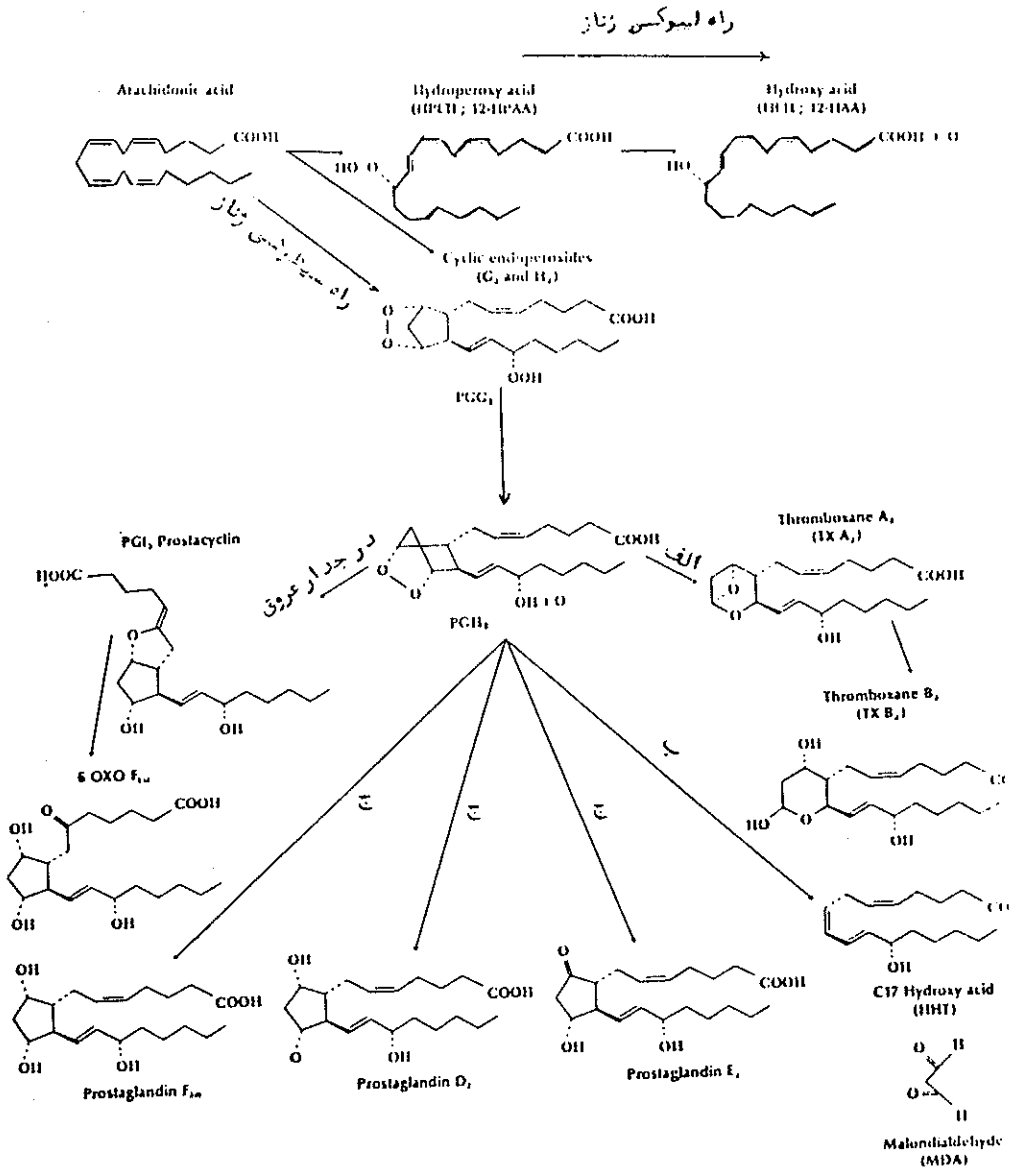
حاملگی طبیعی و راکسیونهای زنجیره ای شیمیایی در تبدیل اسید آراشیدونیک

Prognancy and the Arachidonic Acid cascade

از آنجا که توضیح بسیاری از مکانیسم های طبیعی خوبی روشن نشده، طبعاً " توجیه مکانیسم ایجاد کننده بیماریها کار مشکلی خواهد بود. این مشکل در توکسمی حاملگی بیشتر است، جائیکه مکانیسم های غیر طبیعی (ایجاد کننده توکسمی حاملگی)، در واقع، خود انحراف از مکانیسم غیر طبیعی دیگری (حاملگی) است. تغییرات همودینامیک معمول در حاملگی طبیعی، که تا حدی در توکسمی حاملگی معکوس میگردد، افزایش برون ده قلب، کاهش مقاومت محیطی و کاهش فشارخون شریانی هستند.^۵ این تغییرات چنان سریع در ابتدای سه ماهه دوم حاملگی پیدا میشوند که توجیه آنها تنها بوسیله مکانیسم های مکانیکی نظیر شنت رحمی جفتی کار مشکلی است. از عدم تعادل ارمونی نیز برای توجیه این تغییرات نام برده شده است، که بهمین ترتیب، تنها تا حدی پاسخگوی قضیه میباشد. در واقع نتیجه گیری ایمن موضوع مشکل است که تغییرات ارمونی تا چه حد معلول تغییرات همودینامیکی هستند و یا تا چه حد علت آنها تشکیل میدهند. فعالیت رنین پلاسما در طول حاملگی افزایش می یابد ولی همزمان با آن کاهش پاسخ عروق به تزریق آنژیوتانسین II مشاهده میگردد.^۶ این افزایش و کاهش (افزایش رنین و کاهش جواب به AII) بنظر نمیرسد معلول افزایش استروژن و پروژسترون و یا اختلال در حفظ تعادل سدیم^۷ در حاملگی

Arachidonic Acid Cascade

شکل ۱ -



است ۱۷. شاخص دیگر حاملگی طبیعی مقاومت عروق در مقابل اثرات بالا برنده فشار خون آنژیوتانسین II است. در حالیکه در بیمار مبتلا به توکسمی حساسیت به آنژیوتانسین II از حد یک خانم غیر حامله نیز تجاوز میکند ۱۵. ایندومتاسین (Indomethacine) عکس العمل کاهش یافته به ترکیبات پره سور در حاملگی طبیعی را معکوس میکند ۱۴-۱۵-۱۷، و بدین ترتیب بیشتر مدلل میسازد که پروستاگلاندینها نقشی در تغییرات همودینامیک حاملگی دارند ۱۷-۱۵.

کشف پروستاگلکین ابعاد جدیدی برای این معملا افزوده است. آیا امکان ندارد پروستاگلکین و نه پروستاگلاندین های کلاسیک ثابت، مسئول تغییرات همودینامیک حاملگی باشد؟ نتایج کارهای تجربی این احتمال را تأیید میکند ۱۸. بی ثبات بودن پروستاگلکین، از طرفی، حل این معما را از نظر کلینیکی مشکل میسازد.

بدین ترتیب میتوان گفت که افزایش ترشح PGI2 در حاملگی طبیعی موجب افزایش ترشح رنین (سیستم رنین آنژیوتانسین)، منبسط شدن عروق محیطی (افزایش حجم خون) و کاهش پاسخ عروق به ترکیبات بالا برنده فشار خون میگردد. کاهش در تولید PGI2، ممکن است سبب توکسمی حاملگی باشد. در پره اکلامپسی مقدار پروستاگلاندین 12 در عروق مادری کاهش مییابد ۱۹. این موضوع با بررسی عروق رحمی و عروق زیر جلدی بیماران معلوم شده است. بدین ترتیب تقلیل چشم گیر در فعالیت PGI2 در عروق مادر میتواند تونیسیته متغیر عروق، تمایل به تجمع پلاکتها (تشدید قابلیت انعقاد) و رسوب فیبرین در گلوامرولهای کلیوی و عروق خونی بیماران مبتلا به توکسمی حاملگی را توجیه کند. بنظر میرسد تقلیل در سنتز PGI2 عروق نقش مهمی در پاتوژنز بیماری داشته و موجب کاهش جریان خون رحم، افزایش فشار خون سیستمیک، و صدمات گلوامرولی میگردد.

کاهش PGI2 در عروق بند ناف و جفت بیماران پره اکلامپسی نیز گزارش شده است ۲۰. از آنجا که این پروستاگلاندین عامل انبساط عروق است، نتیجتاً، کاهش آن منجر به انقباض منتشر عروق و کاهش جریان خون واحد جفت و جنین میگردد، و کاهش جریان خون منجر به اختلال رشد جنین در رحم (IUGR) و سایر عوارض پره اکلامپسی

مادر (تشدید سنتز PGI2).

زنجیره واکنش هائی که از اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین ها میرسد و آبشار نامیده میشود (cascade)، نظیر همه واکنش های زنجیره ای شیمیائی دیگر مانند تشکیل لخته خون، فیبرینولیز، فعالیت کومیلان، واکنشی یک جهتی و سریع و کم و بیش غیر قابل جلوگیری است. در واقع بجای مقایسه این واکنش های زنجیره ای به آبشار بهتر است آنها را به ریزش باران با قطرات بسیار ریز تشبیه کنیم. زیرا، برخلاف آبشار عمل این زنجیره مداوم نبوده و گاه بگاه است. شبیه ریزش بارانهای ریز در یک سطح جغرافیائی وسیع، این واکنش ها در نقاطی از سیستم عروقی، در اکثر اوقات و یا در همه اوقات، بوجود میآیند. ممکنست اثر واکنش های زنجیره ای مختلف در نقاط گوناگون بدن یا یکدیگر در حال تعادل باشند. مطالعات جدید نشان داده است که تولید پروستاگلکین قویا "تحت تأثیر یک فاکتور پلاسمائی است ۱۳. غلظت و فعالیت این فاکتور متغیر است. این فاکتور قطعاً بر تولید پروستاگلکین در تمام سیستم عروقی اثر میگذارد.

رابطه پروستاگلاندین I2 با پره اکلامپسی

هم چنانکه گفتیم، در حاملگی طبیعی، بطور فیزیولوژیک، علیرغم افزایش حجم خون و برون ده قلب، فشار خون کاهش مییابد ۱۴. منبسط شدن آرتریولها که منجر به کاهش کل مقاومت محیطی عروق میشود، این تضاد را توجیه میکند. تغییرات همودینامیک فوق همراه با افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون است ۱۴. برخلاف حاملگی طبیعی، پره اکلامپسی با بالا بودن فشار خون، افزایش مقاومت محیطی، کاهش برون ده قلب و وقفه نسبی عمل سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون ۶ مشخص میشود. مشاهده این موضوع که در حیوانات حامله و حاملگی طبیعی انسان پروستاگلاندینهای نوع II بالا است، نشان میدهد که افزایش در پروستاگلاندینهای منبسط کننده عروق میتواند عامل کاهش مقاومت محیطی و ترشح بیشتر رنین باشد ۱۵. پروستاگلاندین E2 سبب تحریک ترشح رنین در آزمایشات تجربی مختلف میگردد ۱۶. بعلاوه، افزایش غلظت PGE₂ (یک عامل منقبض کننده عروق) همراه با کاهش PGE2 (یک عامل منبسط کننده عروق) در پره اکلامپسی گزارش شده

ولی با اینحال، وقتی بیماران از نظر روش زایمان یکسان باشند باز تنها در پره اکلامپسی، و نه سایر فشار خونها، کاهش تولید PGI₂ مشاهده میگردد^{۳۰}.

بنابراین، بنظر میرسد، کاهش PGI₂ بیشتر خاص پره اکلامپسی است، اگرچه مقالاتی وجود دارد که در سایر عوارض حاملگی نیز مقدار آن کاهش مییابد.

گرچه تولید TXA₂ عروق کم است، ولی میتواند اهمیت فیزیولوژیک داشته باشد^{۳۱}. مقدار تولید TXA₂ در شرعین بند ناف ۱۵ - ۲۵ بار کمتر از PGI₂ است. در مقاله ای نشان داده شده^{۳۱} که TXA₂ جدار عروق دخالتی در جریان خون جنین ندارد. با اینحال این احتمال رد نمیشود که TXA₂ حاصل از پلاکتها^{۳۲} میتواند بعضی از اختلالات عروقی در پره اکلامپسی را توجیه کند. افزایش نسبت $\frac{TXA_2}{PGI_2}$ در عروق مادری بعنوان مکانیسم بسیاری از تغییرات پاتولوژیک در پره اکلامپسی معرفی گردیده است^{۳۳}. به تبدیل اسید آراشیدونیک به TXA₂ در جریان خون نیز بعنوان مکانیسمی در جهت توجیه پره اکلامپسی اشاره شده است^{۳۴}.

دلیل کاهش PGI₂ در پره اکلامپسی چیست؟ محصولات راه لیپوکسی ژناز اسید آراشیدونیک (شکل یک) از جمله Hydroperoxyeiconatetraenoic و Hydroxyeiconatetraenoic Acid وقفه دهنده های قوی تولید PGI₂ هستند. این دو ترکیب بمقدار بیشتری از جفت بیماران پره اکلامپسی ترشح میشود. خواص دیگر آنها، علاوه بر وقفه PGI₂، انقباض عضلات صاف راههای هوایی و افزایش پرمآبیلیته عروق است.

در (شکل ۲) چگونگی پاتوژنز پره اکلامپسی در رابطه با پروستاگلاندینها نشان داده شده است.

میشود. جریان خون بند ناف را میتوان بوسیله سونوگرافی (Real time) وداپلر (Doppler) در زمان حاملگی اندازه گیری کرد^{۳۱}. کاهش غلظت PGI₂ در مایع آمنیوتیک و ادرار بیماران پره اکلامپسی نیز نشان داده شده است.

از طرفی مقالاتی وجود دارد که نشان میدهد تولید PGI₂ در موارد نارسایی جفت بدون توکسمی (Nontoxemic cause) نیز کاهش مییابد. این امر اختصاصی بودن یافته کاهش PGI₂ در پره اکلامپسی را مورد سؤال قرار میدهد^{۳۲}. ولی از آنجا که اغلب این حاملگی ها منجر به سزارین میشوند، شاید نحوه زایمان بر مقدار PGI₂ عروق بند ناف اثر گذاشته باشد. بعلاوه، بیمارانی که حاملگی در آنها با عارضه های توام شده (نارسایی جفت، فشار خون مزمن...) اغلب بیحسی اپیدورال و یا بییهوشی عمومی داده میشوند. بخوبی میدانیم که این روشها بر جریان خون جنین مؤثرند^{۳۳}. جریان خون جفت در بییهوشی عمومی کاهش مییابد^{۳۴}، در حالیکه در بیحسی اپیدورال جریان خون جفت (در پره اکلامپسی) بهتر میشود^{۳۳}. مکانیسم این تغییرات روشن نیست، ولی، از نظر تئوری میتواند ناشی از تغییر در تولید PGI₂ بوسیله جفت و جنین باشد. از طرفی در یک مطالعه^{۳۵}، تفاوتی در تولید PGI₂ بوسیله بندناف پس از بییهوشی عمومی و بیحسی اپیدورال نشان داده نشد. شاید تغییرات فرضی در مقدار PGI₂ پس از این روشهای بییهوشی و بیحسی آنقدر کوتاه مدت است که بوسایل موجود قابل کشف نمیباشند.

روش زایمان در میزان تولید PGI₂ در عروق بند ناف مؤثر است^{۳۵}. (جدول ۱)

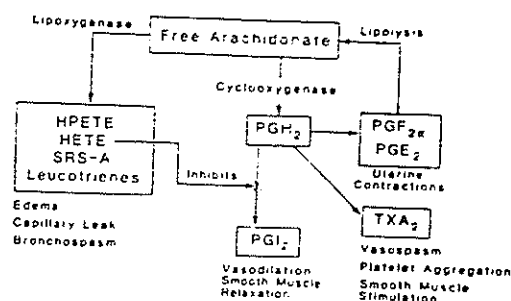
Mode of delivery	n	6-keto-PGF _{1α} (ng/gm/min dry weight of tissue)
Vaginal all	33	29.9 ± 4.2
Spontaneous onset	21	35.0 ± 6.2
Induced onset	12	20.9 ± 2.4*
Elective cesarean section	13	21.8 ± 2.2*
Epidural anesthesia	19	25.7 ± 2.9
No epidural anesthesia	23	29.7 ± 5.7
General anesthesia	4	24.4 ± 0.9

*p < 0.025 in comparison with spontaneous onset of labor.

جدول ۱- مقایسه مقدار PGI₂ بر حسب روش زایمان و نوع بییهوشی.

آیا میتوان بیماران مبتلا به پره اکلامپسی را با تزریق PGI₂ درمان کرد؟ نظیر این گزارشات که با موفقیت توأم شده وجود دارد^{۳۰}. اشکالات این نوع درمان عبارتست از:

- ۱- نیمه عمر کوتاه PGI₂ (حدود دقیقه) - که ناچار تنها باید آن را از طریق انفوزیون (infusion) تجویز کرد.
- ۲- افزایش احتمال خونریزی در بیماران (بسیب خاصیت PGI₂ در جلوگیری از جمع شدن پلاکتها).

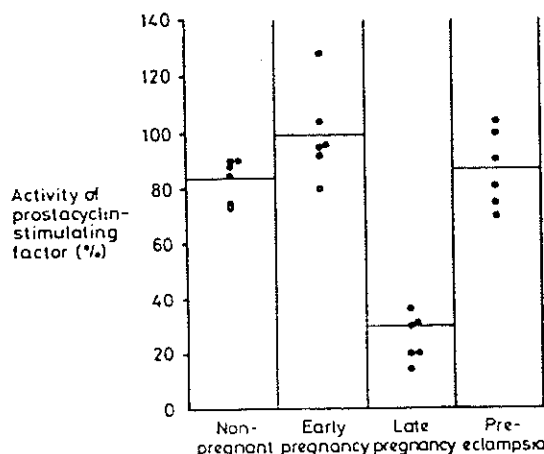


شکل ۲- مدل تئوریک برای توجیه پره اکلامپسی از طریق تغییر در متابولیسم پروستاگلاندینها.

خلاصه

شاید، هنوز مهمترین حقایق در مراحل آغازی واکنش های زنجیره ای اسیدآراشیدونیک نهفته است. تقریباً تنها حقیقتی که درباره این موضوع میدانیم نقش حیاتی رادیکال اکسیژن آزاد (O=Oxygen Free Radical) است. این رادیکال قابلیت احتراق زیادی داشته و عمر بیولوژیک آن چند هزارم ثانیه است. اکسیداسیون اسید آراشیدونیک در نهایت به دومسیر منجر میگردد. در یک مسیر، که بوسیله آنزیمهای مخصوصی کنترل میگردد، بالاخره پروستاگلاندینها بوجود میآیند. در حالیکه در مسیر دیگر، ترکیبات حاصل، از راههای غیر آنزیمی (Non enzymatic) تجزیه میگردند. این مشتقات غیر آنزیمی (راه tic) تجزیه میگردند. این مشتقات غیر آنزیمی (راه لیپوکسی ژناز - شکل ۱)، که کاملاً "ماهیت آنها را نمیدانیم، ممکن است خود از نظر بیولوژیکی فعال بوده و هم بر فعالیت راه آنزیمی (مسیر اول) اثر داشته باشند. هم چنانکه گفتیم سنتز PGI₂ مخصوصاً "بوسیله چندین لیپید پراکسید (Lipid peroxides) قویاً" دچار وقفه میگردد. لیپید پراکسیدها ترکیبات حاصل در مسیر دوم (راه لیپوکسی ژناز) هستند. مطالعه سنتز ترکیبات حاصل از راههای غیر آنزیمی نشان داده است که در طول حاملگی مرتباً "بر مقدار آنها افزوده شده و پس از زایمان دوباره بحد قبلی باز میگردند^{۳۱}. توجیه این امر شاید بدین ترتیب باشد که چون در طول حاملگی طبیعی بطور کلی متابولیسم آراشیدونیک و سنتز PGI₂ (از راه آنزیماتیک) افزایش می یابد، همزمان با آن ترکیبات حاصل از راههای غیر آنزیمی نیز، بطور

چنانکه گفتیم، بنظر میرسد سنتز PGI₂ در عروق تحت کنترل یک فاکتور محرک پلاسمائی است (Prostacyclin-stimulating factor). رابطه تولید PGI₂ با این فاکتور از طریق فیدبک منفی (Negative Feedback) میباشد. مقدار این فاکتور در انتهای حاملگی، در موارد طبیعی و پره اکلامپسی مقایسه شده است (شکل ۳). بالا بودن این فاکتور در انتهای حاملگی در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی بدلیل کاهش سنتز PGI₂ در این بیماران است.



شکل ۳- مقایسه مقدار فاکتور محرک PGI₂ در حاملگی طبیعی و پره اکلامپسی.

طبیعی، نظیر هر فنومن طبیعی دیگر را، تحت کنترل دقیق سیستم های آنزیمی بدانیم، حاملگی غیر طبیعی (پره اکلامپسی)، نظیر سایر بیماریها، میتواند انعکاسی از فعالیت غیر قابل کنترل راه های متابولیکی غیر عسادی (غیر آنزیمی) باشد.

متناسب، زیاد میشوند. از طرفی، معلوم شده رابطه ای بین ترکیبات حاصل از راههای غیر آنزیمی و فشار خون وجود دارد. میزان افزایش فشار خون با افزایش این ترکیبات متناسب است. شاید در این حال ترکیبات غیر آنزیمی بطور نامتناسبی افزایش یافته باشند. اگر حاملگی

- (1) Moncada. S.: (1979) - N.Engl. J. Med. 300, 1112-1114.
- (2) Abel. M.: (1979) - Prostaglandins 18, 821-828.
- (3) Karim. S.: (1979)- Prostaglandins Raven Press, New York, PP. 419-433.
- (4) Bowman W.C.: Textbook of Pharmacology. Second Edition. 12.41- 1980.
- (5) Hytten FE.: J. Obstet. Gynecol. 1963; 70: 402-407.
- (6) Weir RJ.: Lancet 1965, I: 291-294.
- (7) Gant NF.: Kidney Int. 1980; 18: 253-258.
- (8) Patrono C.: J. Endocrinol. Invest. 1980; 3: 193-201.
- (9) Terragno NA.: Nature 1974; 249: 57-58.
- (10) Moncada S.: Lancet 1977; I: 18-21.
- (11) Crygrewlsky RJ.: Nature 1978: 273: 765-767.
- (12) Bolton PG.: Br. J. Obstet. Gynecol. 1981; 88: 1101-1103.
- (13) Remuzzi G.: Br. Med. J. 1981; 282: 512-514.
- (14) Kerr MG.: Br. Med. bull. 1968; 24: 19-24.
- (15) Ferris TF.: Kidney Int. 1978; 14: 383-392.
- (16) Gerber JG.: Prostaglandins 1978; 15: 81-88.
- (17) Demers LM.: Am. J. Obstet. Gynecol. 1976 126: 137-139.
- (18) Terragno NA.: Prostaglandins 1978; 16: 847-856.
- (19) Bussolino F.: Lancet 1980; II: 702.
- (20) Remuzzi G.: Prostaglandins 1980; 20: 105.
- (21) Makila, U.M.: Lancet 1983; I: 728.
- (22) Dadack, Ch.: Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 144; 792.
- (23) Jouppila, P.: Obstet. Gynecol. 1982; 59: 158.
- (24) Jouppila, P.: Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1979; 58: 249, 1979.
- (25) Makila, U.M.: Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 148: 772.
- (26) Stuart MJ.: N. Engl. J. Med. 1982; 307: 909.
- (27) Bergstrom, S.: Biochem. Biophys. Acta 1964; 90: 207.
- (28) Mac Donald, P.C.: Obstet. Gynecol. 1974; 44: 629.

-
- (29) Samuelsson, B.: Prog. Lipid Res. 1981; 20: 23.
- (30) Fidler. J.: Lancet. 1980; II: 31.
- (31) Wickens D.: Ann. clin. Biochem. 1981; 18: 158.