

## اهمیت پروستاگلاندین‌ها در تولید مثل

دکتر ناصر برادران \*

درسری پروستاگلاندین‌های E و F شش ترکیب اصلی وجود دارد:

$PGF_1 - PGE_1 - PGE_2 - PGF_2 - PGF_3 - PGE_3$

منابع پروستاگلاندین‌ها: منابع مهم عبارتند از: منی، خون قاعدگی، بندناف، مایع آمنیوتیک، دسیدوا، آندومتر و غدد وزیکولر.

در منی انسان سالم فعالیت بیولوژیکی دو نوع PGE و PGF قابل توجه است و سعی شده است که ارتباط بین آنها و عقیمیت را پیدانمایند. در این زمینه در مطالعه بر روی ۱۰ مورد نمونه منی از انسانی که قابلیت باروری آن کم بوده است، نتوانسته‌اند بین غلظت پروستاگلاندین‌ها و درجه حرکت، تعداد و بالاخره تغییرات مرفولوژی اسپرم ارتباطی قائل شوند. جذب و دفع پروستاگلاندین‌ها: وقتی که منی در مهبل

ریخته می‌شود پروستاگلاندین‌های آن در این عضو جذب می‌شود و این مسأله برای اولین مرتبه در ۱۹۴۷ بوسیله Asplund با جذب اسپرم انسانی از خرگوش نشان داده شده است. این کیفیت جذب را بطور غیرمستقیم نیز ثابت کرده‌اند. Posse و Eliasson مشاهده کرده‌اند که در هوادادن لوله‌ها (آزمایش روبین) اگر پروستاگلاندین حاصله از منی انسان سالم را در مهبل قرار دهند، در منحنی عبور هوا در داخل لوله مقاومتی رسم می‌شود و حتی در اواسط قاعدگی اگر این عمل بعمل آید (آزمایش در ۷ بیمار که سه تای آنها لوله‌هایشان باز بوده است) احتیاج است

مقدمه: پروستاگلاندین‌ها ترکیبات لیپیدی می‌باشند که دارای فعالیت بیولوژیکی مخصوص‌اند. در سال ۱۹۳۱ برای اولین مرتبه Lieb و Kurzrok نشان دادند که اگر به قطعه‌ای از رحم انسان منی تازه انسانی را مجاورت دهند در عضلات آن حالت انقباض و انبساط و سپس آرامش متناوبی ایجاد می‌شود. در ۱۹۳۳ و Goldblatt در انگلستان و همزمان با او Von - Euler در سوئد مستقل از کیسه منی ماده‌ای استخراج کردند که اولاً محرك عضلات صاف بوده و ثانیاً دارای فعالیت Vaso - depressor می‌باشد. دو سال بعد (۱۹۳۵) Von - Euler این ماده را که یک نوع اسید چرب (Acidic lipid) می‌باشد پروستاگلاندین نام گذاشت.

در سال ۱۹۵۰ که تکنیک‌های نوین ایزوتوپ-اسپکترومتریک و کروماتوگرافی عملی شد، با مطالعات پی گیر Bergstrom و همکارانش برای اولین مرتبه در سال ۱۹۶۲ ساختمان شیمیایی سه پروستاگلاندین اولیه گزارش شد و اخیراً نیز چند نوع آن بطور صنعتی ساخته شده و بمنظور تحقیقات در دسترس محققین قرار گرفته است.

بدین ترتیب روشن است که آگاهی و اطلاع دانشمندان درباره پروستاگلاندین‌ها تازه و هر لحظه نوعی از آن با فعالیت بیولوژیکی مخصوص گزارش می‌شود و منظور ما در این مقاله بحث در مورد پروستاگلاندین‌های مؤثر در دستگاه تولید مثل است که اینک به شرح مشخصات آن می‌پردازیم.

چهار دسته مهم پروستاگلاندین وجود دارد: F.E.B.A.

\* گروه بیماری‌های زنان و مامائی

تکیه مجزا برداریم، نشان داده شده است که در هر دو، ترکیب  $PGE_2$  و  $PGF_2\alpha$  در قسمت فوقانی رحم اثر اسپاسمزا داشته ولی در قسمت تحتانی بالنسبه بدون تأثیر است و همانطور که ذکر شد این اثر تحریکی  $PGE_2$  برعکس اثر مهارکننده ترکیبات  $PGE$  در رحم غیر حامله می باشد.

سقط درمانی با پروستاگلاندینها:

الف - ترکیبات E: با استعمال  $PGE_1$  و  $PGE_2$  بمنظور سقط درمانی در ساعتهای سوم و چهارم حاملگی ثابت شده است که:

۱- قدرت اثر  $PGE_1$  و  $PGE_2$  یکسان است.

۲- یک تزریق داخل وریدی تونسیته عضله رحم را سریعاً بالا برده و بعداً کنتراکسیونهای ضعیف ایجاد می نماید.

۳- هرچه مقدار دارو را بالاتر ببرند اثر بیشتر خواهد بود. مقدار ۵۰ میکروگرم با آنکه حالت تهوع و استفراغ و تائیکاردی ایجاد می نماید ولی در میزان فشار خون تغییری نمی دهد.

۴- ترکیب  $PGE_1$  با مقدار ۷۵ میکروگرم یا بیشتر کنتراکسیونهای فوری که برابر فشار ۴۰ تا ۵۰ میلی متر جیوه می باشد و برای مدت ۳۰ دقیقه هم دوام دارد، ایجاد مینماید.  
ب - ترکیبات F با انفوزیون داخل وریدی پروستاگلاندین  $F_2\alpha$  (بمقدار دویست میکروگرم در دقیقه در مدت ۱۲ ساعت) در ۳۰ مورد زن حامله در سه ماهه دوم حاملگی بمنظور سقط نتایج زیر گزارش شده است:  
سقط کامل ۲۳ درصد - سقط ناقص ۵ درصد - عدم موفقیت ۲۷ درصد.

عوارض شایع در این بیماران اسهال - استفراغ - تهوع و در بعضی درد هیپوگاستر - سردرد - سرفه - حالت گرگرفتن و در عده قلبی نیز قلبیت گزارش شده است.

بطور کلی با مطالعه گزارشهای مختلف پروستاگلاندینها را نمی توان یک طریقه عادی و معمولی و مطمئن سقط توصیه نمود.

تحریک زایمانی با پروستاگلاندینها: پروستاگلاندینها در اواخر حاملگی وزایمان مثل اکسی توکسینها آمپلی تودرا بیشتر از تونسیته اضافه می نماید و ترکیبات  $PGE$  مثل ارگو برای تحریک زایمانی مناسب نیستند. در حالیکه ترکیبات

که فشار عبور هوا را بالا ببریم. عدهای دیگر نیز کیفیت جذب را در مهبل بارادیو اکتیویته کردن پروستاگلاندینها و استعمال نوعی پوشش در دهانه رحم به ثبوت رسانده اند.  
پروستاگلاندینها بسرعت در کبد، ریه ها، مجرای گوارشی متابولیزه میشود.

اثر پروستاگلاندینها در قسمت های مختلف دستگاه تناسلی  
۱- رحم غیر حامله

بطور کلی میتوان گفت که در میومتر غیر حامله مواد  $PGE$  که در منی بصورت یک ترکیب غالب اند، کنتراکسیونها را مهار ولی مواد  $PGF$  که در خون قاعدگی بیشتر وجود دارند کنتراکسیونها را تحریک میکند.

پروستاگلاندینها و دیسمینوره: ثابت کرده اند که مواد  $PGF$  بالاخص  $PGF_2\alpha$  در بیماران دیسمینوره ای خیلی بیشتر از زنان سالم غیر دیسمینوره ای میباشد و چون این ترکیبات خاصیت اسپاسموژن دارند میتوان سه فرضیه ذیل را بیان کرد:  
الف - چون در بیماران با عدم تخمک گذاری دیسمینوره کمتر دیده میشود شاید آندومتر سکر تووار در ایجاد ترکیبات F رل مهمی را بازی میکند.

ب - در حال طبیعی بین کنتراکسیونهای عمق رحم و آرامش ناحیه تنگه رحم یک همزمانی و همکوری وجود دارد و اگر این همزمانی بعللی بهم خورده و تنگه رحم تونسیته زیادتر پیدا کند و بالعکس عمق رحم آرامش بیشتری پیدا نماید بنا بر این خون قاعدگی بیشتری در محوطه رحم باقی میماند و مقادیر زیادتری پروستاگلاندین نوع F جذب می شود و این مسئله می تواند درد و اسپاسم این بیماران را توجیه نماید. شاید دیلاتاسیون دهانه رحم برای درمان دیسمینوره از این راه مؤثر باشد.

ج - فاکتور سومی که برای دیسمینوره می توان بیان کرد افزایش حساسیت عضله رحم به پروستاگلاندین و کاهش حساسیت به نوع E است.

بطور کلی باید گفت افزایش پروستاگلاندینهای آندومتر نمی تواند علل واقعی دیسمینوره را بیان نماید بلکه عوامل دیگری را باید در نظر گرفت.

۲- رحم حامله:

اگر در موقع سزارین از قسمت فوقانی و تحتانی رحم، دو

دیده اند که  $PGE_1$  در قسمت پروکسیمال لوله اثر تحریکی داشته و در سه قسمت دیستال اثر مهار کننده دارد.

$PGE_2$  تونیسته و آمپلی تود را در قسمت پروکسیمال افزایش می دهد ولی در بقیه قسمت ها اثر مهار کننده دارد و این اثر تحریکی در مرحله سکر تواری قاعدگی محسوس تر است .  
 $PGE_3$  در تمام ۴ قسمت لوله ها در هر دو مرحله پرولیفراتیو سکر تواری اثر مهار کننده دارد .

$PGF_2$  در تمام قسمت های لوله اثر تحریکی خیلی قوی دارد حتی بیشتر از آنچه روی عضله رحم خواهد داشت .  
 $PGF_{1\alpha}$  در چهار قسمت لوله اثر تحریکی داشته و این اثر در قسمت پروکسیمال لوله بیشتر است .

بطور کلی باید گنت که پدیده های فوق در آینده شاید مسائلی را در چگونگی گرفتن تخمک بوسیله لوله و ارسال آن به رحم و یا عمل لقاح و لانه گزینی حل نماید .

#### ۴- پروستاگلاندین ها و تخمدان :

برای اولین مرتبه در سال ۱۹۷۰ Lirton خاصیت لوتولیتیک برای  $PGF_{2\alpha}$  شرح داد . و چون این ماده در آندومتر سکر تواری بیشتر از آندومتر پرولیفراتیو وجود دارد می توان پنداشت که وجودش در آندومتر مربوط به فعالیت جسم زرد می باشد . مع الوصف ترکیبات  $PGA_1$  و  $PGF_2 \beta$  حتی به مقادیر توکسیک روی جسم زرد بی تأثیرند . اگر ترکیبی از پروستاگلاندینها که  $PGE_2$  و  $PGF_{2\alpha}$  به مقادیر زیادتری داشته باشد بمقدار ۰/۵ میلی گرم در مرتبه در روزهای ۶-۷ حاملگی موش بطریق زیر جلد تزریق نمائیم یا تأخیر لانه گزینی خواهیم داشت و یا اگر لانه گزینی انجام شود جذب شده و بعداً از بین خواهد رفت . در تجربه دیگر در دوازده زنی که قاعدگی را ۲-۷ روز عقب انداخته اند نوع  $E_2$  را بمقدار ۴۰ میلی گرم و  $F_2\alpha$  را بمقدار ۱۰۰ میلی گرم به فاصله ۴ ساعت درین بست خلفی مهبل قرار داده اند و در نتیجه بین ۱-۶ ساعت بعد خونریزی شبیه خون قاعدگی برای این بیماران شروع شده است بنا بر این اثر ضد باروری پروستاگلاندین های نامستقیم از راه تأخیر لانه گزینی و یا بطور غیر مستقیم از راه تأثیر عمل و جایگاه لانه گزینی است بررسی هورمونهای مختلفه در مصرف پروستاگلاندینها :

Speroff و همکارانش هورمونهای استروژن اشباع نشده  $\beta$ -estradiol - 17 هورمون گونادوتروپ کوریونیک انسانی

PGF خواص اکسی توسین ها (پیتوسین) را دارند . تحریک زایمانی با  $PGF_{2\alpha}$  موفقیت آمیز بوده و نتایج گزارشهای مختلفه بقرار ذیل است :

الف - انفوزیون  $PGF_{2\alpha}$  به مقدار دو میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بی ضرر بوده و هیچگونه اثری در ضربان قلب ، فشارخون ، وضع تنفس و الکتروکاردیوگرام بیماران نداشته است .

ب - معمولاً ۲۰ دقیقه بعد از شروع دارو کنتراکسیونها شروع خواهد شد .

ج - حد متوسط زایمان ۶ ساعت و ۴۶ دقیقه گزارش شده است .

د - با اندازه گیری فشار مایع آمنیوتیک وضع کنتراکسیونها با زایمان طبیعی متفاوتی چندان نداشته است .

ه - در اکثر موارد انقباضات متوقف نشده و در تمام دوران درد ، صدای قلب جنین طبیعی بوده است .

و - زسان سوم زایمان طبیعی است .

ز - نوزادان سالم هیچگونه اشکالی در تنفس و وضع عمومی آنها پیدا نشده است .

عده ای پروستاگلاندینها را باه قایسد پیتوسین بکار برده اند . اگر عوامل دهانه رحم و چند زائسی را در نظر بگیریم باید گفت که پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  با اندازه اکسی توسین در تحریک زایمانی مؤثر نیست .

توأم کردن پروستاگلاندینها با اکسی توسین : با تجربیات Grummer در ۱۹۷۱ نشان داده شده که اگر به ترکیبات پروستاگلاندین اکسی توسین هم اضافه نمائیم نیروی انقباضی رحم افزایش می یابد و این پدیده از لحاظ کلینیکی از این نظر اهمیت دارد که اگر بمنظور سقط درمانی پروستاگلاندین را توأم با اکسی توسین بکار ببریم نه تنها مقدار کمتری پروستاگلاندین بکار می رود بلکه عوارض مصرف زیاد این دارو نیز به حداقل می رسد .

#### ۳- پروستاگلاندینها و لوله های رحمی :

آنچه بیشتر مورد توجه محققین است اثر پروستاگلاندینها در حرکت لوله ها است . استعمال داخل وریدی  $PGE_1$  ، کنتراکسیون های خود بخود لوله خرگوش را مهار می کند و همانطوریکه ذکر شد با استعمال پروستاگلاندینها از راه مهبل ، برای هوا دادن به لوله ها فشار بیشتری لازم است . عضلات لوله را به چهار قسمت مساوی تقسیم کرده ،

آدنیل سیکلاز نسوج آندوکرینی تحقیقات زیادی بعمل آمده و گزارشهایی نیز منتشر شده است.

در موش صحرایی ترکیبات  $PGE_1$  و  $PGE_2$  سیستم Cyclic AMP تخمدان را تحریک کرده و بمقدار آن می افزاید و به غلظت ۲ میکروگرم در سانتیمتر مکعب در این حیوان غلظت Cyclic AMP لب قدامی هیپوفیز را افزایش می دهد و نسبت انواع آن بقرار ذیل است:

$$F_2 < A_1 < B_1 < E_1$$

درخوك سوخت و ساز استروئیدها را در جسم زرد افزایش داده و نسبت انواع آن عبارتند از:

$$A_1 < F_2 < E_1 < E_2$$

همانطور که گفته شد در بند ناف جفت انسانی و مایع و نسوج دسیدوا انواع پروستاگلاندین  $F_1$  و  $F_2$  و  $E_1$  و  $E_2$  وجود دارد. امروز عقیده بر این است که یکی از مکانیسم های اثر پروستاگلاندین تنظیم کار سیستم آدنیل سیکلاز می باشد.

نتیجه:

پروستاگلاندینها مولد لیبیدی اند که دارای فعالیت بیولوژیکی خاصی می باشند. منشاء و انواع و چگونگی تأثیر آن در قسمت های مختلف تناسلی بحث شده است. اثرات سقط درمانی و چگونگی آن در تحریک زایمان و نحوه اثر آنها بعنوان ضد باروری، بررسی هورمونهای مختلف، رابطه آن با Cyclic AMP و مکانیسم احتمالی پروستاگلاندین هائیز بیان شده است.

$HCG^*$  (هورمون سوماتوتروپین کوریونیک انسانی)  $HCS_2^{**}$  را هنگام بکار بردن پروستاگلاندین  $F_2\alpha$  برای سقط درمانی در هفته های ۷-۱۰ در پلاسمای خون اندازه گیری کرده و نتایج ذیل را گزارش کرده است.

۱- پروستاگلاندین  $F_2\alpha$  اثرات لوتولیتیک در خاتمه دادن به حاملگی های ۷ هفته یا بیشتر را ندارد.

۲- تغییرات قابل ملاحظه ای در مقدار پروژسترون و 17 Hydroxyprogesteron خون قبل از سقط پیدا نمی شود.

۳- هنگام انفوزیون پروستاگلاندین  $F_2\alpha$  نتایج زیر بدست آمده است:

الف- در حالیکه منحنی استرادیول سقوط تدریجی واضحی را نشان می دهد مع الوصف مقدار استریول قبل از اینکه استرادیول و پروژسترون تغییر واضحی نماید سقوط و کاهش محسوسی و ناگهانی را نشان می دهد.

ب- هورمون HCG تغییرات عمده ای نیافته در حالیکه HCS محسوساً کاهش یافته است.

بطور کلی باید گفت یافته های فوق امکان تأثیر لوتولیتیک پروستاگلاندین  $F_2\alpha$  را در هفته های اول حاملگی کاملاً رد نمی کند.

پروستاگلاندینها و Cyclic AMP

میدانیم که سیستم آدنیل سیکلاز که در نسوج آندوکرینی منجمله جفت انسانی وجود دارد مسئول تشکیلات Cyclic AMP است. اخیراً راجع به چگونگی تأثیر پروستاگلاندینها در سیستم

## Summary

N. Baradaran, M.D.

### A general study on Prostaglandins

Prostaglandin is the generic name for a family of biologically active lipids. Sources, kinds and effects on the reproductive system discussed. The potency and effects for therapeutic abortion, induction of labor, Oxytotic effect and the mechanism for antifertility are reviewed.

\* - Human chorionic gonadotropin

\*\* - Human chorionic somatomammotropin

\*\*\* - Adenosin 3', 5' - Cyclic Mono Phosphate (Cyclic AMP)

## References

- 1- Anderson, G.G, J.C. Hobbins, and L. Speroff *Amer. J. Obst. and Gynec.* 112 : 382 - 386 1972.
- 2- Asplund, J. *Acta Physiol. scand* 13 : 109 1947.
- 3- Bergstrom, S., Carlson, L.A., *Acta Physiol. Scand.* 64: 332, 1965.
- 4- Bergstrom, S., Duner, *Acta Physiol. Scand.* 45: 145, 1959.
- 5- Bergstrom. S., *Ann. Rev. Biochem.* 34: 101, 1965
- 6- Bygdeman, M, *Acta Physiol. Scand* 63: (Suppl. 242) : 1964.
- 7- CSAPO, A.I., Sauvage J.P., Wiest, W.C. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 3: - 63, 1971,
- 8- Gillespie, A.R. *Brit. Med. J.* 1, 150-2, 1972.
- 9- Goldblatt, N.W. *J. Physiol.* 84 : 208, 1935 .
- 10- Irlton, K.T. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 133 : 314 - 316 , 1970 .
- 11- Kinoshita, K.A. Wagatsuma T.A. , Hogaki , M.A. , Sakamoto, S.H. *Amer. J. Obstet. & Gynec.* 13 : 855 - 7 , 1971 .
- 12- Pickles, V.R , Hall W.J. Best F.A. , *J. Obstet Gyn. Brit. Comm.* 72 : 185 , 1965.
- 13- Rangarajan N.S , Lacroix G.E. , Mochiss K.S Induction, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 38 : 546 - 50 . 1971 .
- 14- Satoh K.A and Ryan K.E. *J. Clinical Invest*, 5 : 456- 8 , 1972 .
- 15- Speroff , L Discussion of session on prostaglandins in female reproductive physiology , *Ann. N.Y. Acad. Sci.* , 180 : 513 - 517 , 1971 .
- 16- Speroff , L. Caldwell , B.V. Brock , W.A , *J. Clin. Endocrine*, 34 : 531 -56 , 1972.
- 17- Sandberg , F. , Ingelman - Sundberg , *Acta Obstet. Gynec. Scand* , 43 : 65 , 1964 .
- 18 - Tillson B.B. and R.R. Erickson *Progr. Hormone Res.* 28 : 51 - 89 , 1972 .