مقاله پژوهشی

تنظیم ترشح پروستاگلاندین E_2 توسط مهارگران آنزیم های سیکلواکسیژناز (نوع I و II) و پروستاگلاندین دهیدروژناز در سلولهای تروفوبلاست جفت انسانی

دکتر ناصر میرازی *، دکتر نادیا الفائدی، دکتر جان چلیس ****

چکیده:

مطالعات جدید در سلولهای کوریون و آمنیون نشان داده است که گلوکوکورتیکوئیدها (G C) به ترتیب موجب افزایش و کاهش مقدار فعالیت آنزیم های PGHS و PGDH می گردد. اثر GC در مقدار ترشح این آنزیمها در سلولهای جفت (PC) نا مشخص است. جهت پی بردن به این موضوع بر آن شدیم تا در سلولهای جفت انسانی تاثیر این آنزیم ها را معلوم نمائیم.

در این مطالعه ۱۲ عدد جفت انسان پس از عمل سزارین از زنان با زایمان زودرس تهیه گردید. سلولهای جفتی را با استفاده از غلظت های خاص محلول Percoll جدا کرده و بعد از ۷۲ ساعت از کشت سلولی، محیط کشت تعویض و سپس سلولها برای مدت ۲٤ ساعت دیگر در مجاورت با داروهای دگزامتازون، ملوکسیکام و سولفاسالازین (۱ μM) به همراه اسید آراشیدونیک(۵μM)قرار گرفتند. پس از دوره انکوباسیون، محیط کشت سلولی جهت تعیین مقدار ترشح PGE_2 توسط روش رادیو ایمونو اسی(RIA) جمع آوری شد. نتایج حاصله با استفاده از روش آماری Student's t-test و One-way ANOVA ارزیابی شد و اختلافات حاصله با $P<0.05$ معنی دار تلقی گردید.

دگزامتازون و سولفاسالازین مقدار ترشح PGE_2 را در PC به طور معنی داری افزایش داده و مصرف همزمان آن دو موجب افزایش بسیار بیشتری در ترشح PGE_2 نسبت به مصرف دگزامتازون به تنهائی گردید. ملوکسیکام تاثیر قابل توجهی در ترشح پایه ای PGE_2 نداشت و کاربرد همزمان آن با دگزامتازون افزایش مختصری را در ترشح PGE_2 داشت که به طور معنی داری کمتر از مقداری بود که دگزامتازون + سولفاسالازین و یا سولفاسالازین به تنهائی ایجاد می کردند.

این نتایج نشان می دهند که ترشحPGE_2 به وسیله PC در انسان بیشتر بستگی به فعالیت آنزیم PGHS-I دارد تا آنزیم PGHS-II . اثر سولفاسالازین مبین اهمیت ترشح داخلی آنزیم PGDH در تنظیم ترشح PGE_2 بوده و تداخل اثرات این داروها دلالت بر آن دارد که اثر تحریکی GC در مقدار PGE_2 مترشحه توسط PC ممکن است بدلیل افزایش فعالیت آنزیم PGHS و کاهش فعالیت آنزیم PGDH باشد.

کلید واژه ها: آنزیم های سیکلواکسیژناز / پروستاگلاندین E_2 / پروستاگلاندین دهیدروژناز / سلولهای تروفوبلاست جفت انسانی

* استادیار فیزیولوژی گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه بوعلی سینا همدان

** عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی و مامائی دانشگاه تورنتو – کانادا

مقدمه :

زایمان در انسان و حیوان حاصل تـأثیرات پیچیـده فاکتورهای مـادری ـ جنینـی مـی باشـد (۲،۱). در ایـن میان حضور پروستاگلاندین ها بسیار مهم بوده و شرکت مؤثر آنها در پدیده زایمان نقش تعیـین کننـده أی دارد بـه نحویکـه افـزایش یـا کـاهش یـک یـا چنـد نـوع از پروستاگلاندین ها می توانـد در تسـریع یـا تـأخیر ایـن پدیده فیزیولوژیک اثر قابل توجهی اعمال نمایـد (۴-۲). پروستاگلاندین ها از اسید آراشـیدونیک تولیـد شـده در غشـاء سـلولها و در پـی تـأثیر مکانیسـم هـای آنزیمـی سیکلواکسیژناز نـوع I و II سـاخته مـی شـوند(۶،۵). در خلال دوره آبستنی، سنتز پروسـتاگلاندین هـا در بافـت های رحمی، آمنیون و کوریون افزایش می یابد و سـطح سرمی آنها به ویژه در زمان زایمـان بـالا مـی رود(۹-۷). در هنگام زایمان ظهـور ایـن واسـطه هـای فیزیولوژیـک توسط فعالیـت آنـزیم هـای پروسـتاگلاندین H سـینتاز (PGHS–I وPGHS–II) و آنـــزیم متـــابولیزه کننـــده پروستاگلاندین ۱۵ـ هیدروکسی دهیـدروژناز (PGDH) تعیین می گردد(۱۳-۱۰). در بعضـی از مطالعـات انجـام شده، افزایش مقدار mRNA آنزیم PGHS–II در هنگـام زایمان در بافتهای آمنیون و کوریون گزارش شـده اسـت (۱۶-۱۴). در مطالعه ای که اخیراً بر روی گوسفند انجام شده است نشـان داده شـد کـه در اواخـر دوره آبسـتنی میـزان گلوکوکورتیکوئیـد هـا در بافـت هـای جنینـی از جمله غدد فوق کلیوی افزایش می یابد(۱۶،۱۴). معلـوم گردیـده اسـت کـه کـورتیزول در جفـت موجـب تغییـر استروئیدوژنز شده به طوریکه مقدار پروژسترون کـاهش یافته و بر میزان استروژن ها افزوده می گردد. این رونـد در جفت در ارتباط با افزایش آنزیم های جفتـی $P_{450}C_{17}$ می باشد(۱۷،۱۵). مطالعات جدید نشان می دهد کـه در آمنیون و کوریون گلوکوکورتیکوئیدها افزایش می یابند و این پدیده در افـزایش فعالیـت آنـزیم PGHS و کـاهش فعالیت آنزیم PGDH مؤثر می باشد (۱۹،۱۸،۱۴).تـأثیر گلوکوکورتیکوئیدها بر روی بروز فعالیت این آنزیم ها در سلول های تروفوبلاست جفتی بدرستی معلوم نیست.

در ایـــن رابطـــه جهـــت پـــی بـــردن بـــه نقـــش گلوکوکورتیکوئیدها در سـلولهای جفـت انسـان مطالعـهٔ حاضر انجام شد. با این فرضیه که گلوکوکورتیکوئیدها در سلـــول های جفت انسانی می توانند بر آنزیم PGHS-II تأثیر گذاشته و مقدار پروستاگلاندین ها را در این سلولها افزایش دهند. بـرای تعیـین دقیـق ایـن اثـر از تعـدادی ترکیبات تحریک کننده و مهار کننده اختصاصـی آنـزیم های مداخله کننده در سنتز و متـابولیز پروسـتاگلاندین هـا نظیـر ملوکسـیکام، دگزامتـازون، ایندومتاسـین و سولفاسالازین استفاده گردید.

روش کار:

برای انجام این پروژه اقدام به تهیه جفت انسـانی از زنـان سـزارین شـده در هنگـام زایمـان گردیـد(n=12). سپس با استفاده از روش کلـیمن آمنیـون و کوریـون از بافتهـــای جفـــت جـــدا گردیـــد(۲۰). از هـــر جفـــت انسان مقـداری در حـدود ۱۰۰ گـرم برداشـته و پـس از شستشـــوی کامـــل بـــا ســـرم فیزیولـــوژی ، توســـط قیچـــی آن را خـــرد کـــرده و در محلـــول DMEM (Life Technologies,Grand Island,NY) حاوی آنـزیم تریپسین۰/۱۲۵٪(Sigma Chemical Co.,St louis,MO) و دئوکسـی ریبونوکلئـاز ۰/۰۲٪ (Sigma Chemical Co.) قرار داده شد. سلول های جفت شناور شده در محلول را بـا اسـتفاده از فیلتـر نـایلونی دارای منافـذ ریـز بـا قطـــر ۲۰۰µmجـــدا کـــرده و در محلـــول Percoll (Sigma Chemical Co.) حـاوی غلظـت هـای بـین ۷۰-۵٪ (از هر غلظت به میـزان ۳mL) قـرار داده شـد. پس از عمل سـانتریفیوژ بـه مـدت ۲۰ دقیقـه و بـا دور ۲۳۰۰rpm در دمای اتاق سلول ها کاملاً از سایر بافت ها جدا شدند. سلول های جفت جدا شـده را ابتـدا بـا بکـار بـــردن ۲۰ml Trypan blue و اســـتفاده از لام کـــووا (Kova glasstic slide,Hycor:CA,USA)شمارش کرده و سپس در ظروف مخصوص پلاستیکی حاوی ۲۴ چالـه (Coring Coster Cop.Cambridge,MA) و بـا دانسـیته ای حـــدود10^6 Cell/mlو در محـــیط کشـــتDMEM حـاوی ۱۰٪ FCS(Fetal Calf Serum,Life Technologies, Gibco BRL) و ۱٪ آنتـی بیوتیـک کـه حـاوی ۰/۰۰۵٪ جنتامیســـین و ۰/۰۱٪ استرپتومایســـین(Sigma Chemical Co.) می باشد قرار داده شد. سلول ها بـرای مدت ۷۲ ساعت جهـت کشـت در انکوبـاتور ۳۷ºC و بـا شرایط ۹۵٪ هوا و ۵٪ CO2 نگهداری شدند(۱۱).

درمان سلول های جفت :

بعد از گذشت ۳ روز از دوره انکوباسـیون، سـلولهای جفت با محیط کشت DMEM بدون FCS شستشـــو

داده شدند. سپس سلول ها برای مدت ۲۴ ساعت دیگر در انکوباتور و در مجاورت DMEM تنها نگهداری شدند.جهت بررسی کیفیت رشد سلول ها و تولید سنسیتیوم توسط آنها، از آنتی بادی های Cytokeratin با رقت ۱/۱۰۰۰۰(Dako Corp.,Santa Barbara,CA) و Vimentin با رقت ۱/۱۰۰(DakoCorp.)و رنگ آمیزی با هماتوکسیلین کارازیز(Fisher Scientific,Fairlawn,NJ) استفاده شد و بوسیله میکروسکوپ نوری مشاهده گردیدند. در این مدت به محیط کشت همه سلول ها اسید آراشیدونیک (۵μM) به عنوان ماده زمینه و اصلی سنتز پروستاگلاندین ها اضافه کرده و مطابق روش درمانی خاصی که در پروتکل مربوطه در نظر گرفته بودیم و به طریق زیر آنها را تحت درمان با داروهائی نظیر دگزامتازون (۱μM)، ملوکسیکام(۱μM، مهار کننده اختصاصی فعالیت آنزیم PGHS-II)، ایندومتاسین (۱μM، مهار کننده اختصاصی آنزیم ۱-PGHS) (۱۳،۱۲) و سولفاسالازین (۱μM،مهارکننده اختصاصی آنزیم PGDH، Sigma Chemical Co) قرار دادیم (۱۹). پروتکل درمانی سلول ها به قرار زیر می باشد :

A: Arachidonic acid (5μM)
B: Arachidonic acid (5μM)+Meloxicam(1μM)
B`: Arachidonic acid (5μM)+Indomethacin(1μM)
C: Arachidonic acid (5μM)+Dexametasone(1μM)
D: Arachidonic acid (5μM)+Dexametasone(1μM)+ Meloxicam(1μM)
D`: Arachidonic acid (5μM)+Dexametasone(1μM)+ Indomethacin(1μM)
E: Arachidonic acid (5μM)+Sulphasalasine(1μM)
F: Arachidonic acid (5μM)+Sulphasalasine(1μM)+ Dexametasone(1μM)
G: Arachidonic acid (5μM)+Sulphasalasine(1μM)+ Dexametasone(1μM) +Meloxicam(1μM)
G`: Arachidoni acid (5μM)+Sulphasalasine(1μM)+ Dexametasone(1μM) +Indomethacin (1μ)
H: Arachidonic acid (5μM)+Sulphasalasine(1μM)+ Meloxicam(1μM)
H`: Arachidonic acid (5μM)+Sulphasalasine(1μM)+ Indomethacin(1μM)

ارزیابی پروستاگلاندین E_2 توسط روش RIA :

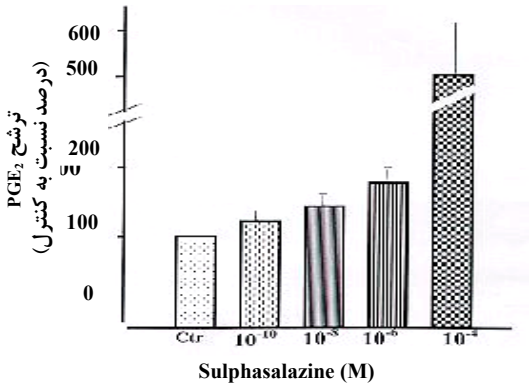
پس از پایان دوره انکوباسیون، محیط کشت سلولها جهت تعیین مقدار PGE_2 مترشحه با استفاده از روش رادیو ایمونواسی (RIA) جمع آوری گردیدند. برای انجام این عمل از آنتی بادی پلی کلونال PGE_2 تهیه شده در خرگوش که با رقت ۱/۴۰۰۰ آماده شده بود استفاده شد (Oxford Biomedical,MI). همچنین در این روش از پروستاگلاندین نشاندار شده ^3H -PGE_2 (Amersham,Alington Heights,IL) استفاده گردید (۲۱،۲۰). سپس داده های بدست آمده توسط دستگاه شمارشگر در روشRIA (Gamatech.Co.USA) مورد بررسی و تجزیه و تحلیل کامپیوتری قرار داده شدند و جداول و نمودارهای مربوطه ترسیم گردیدند.

ارزیابی آماری :

نتایج و داده های بدست آمده در این پروژه مورد بررسی آماری قرار داده شدند. تأثیر مجاورت داروها بر سلول های کشت داده شده جفت انسان تعیین گردیدند و نتایج حاصله را با استفاده از روش آماری One-way ANOVA و بکارگیری متد Tukey's Pairwise ارزیابی شدند. همچنین جهت تعیین تغییرات حاصله غلظت داروهای مورد استفاده در محیط کشت از روش آماری Student's *t- test* بهره جستیم. اختلافات فیمابین این داده ها با $P<0.05$ معنی دار تلقی گردیدند.

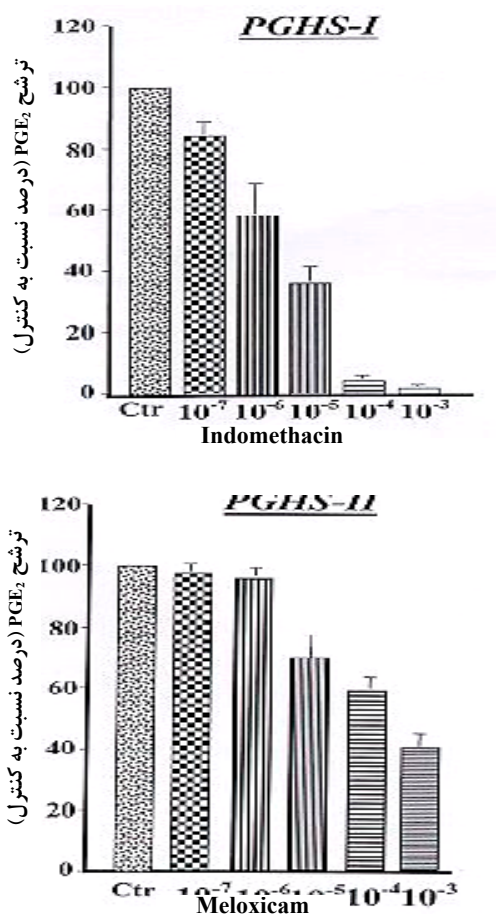
نتایج :

ابتدا جهت بررسی دقیق تر پاسخگوئی سلولی منحنی دوز پاسخ داروهای سولفاسالازین، ملوکسیکام و ایندومتاسین ثبت گردید. سولفاسالازین در دوز $10^{-6}M$ بهترین تأثیر را در سلول های تروفوبلاست جفت ایجاد کرد. (نمودار ۱).



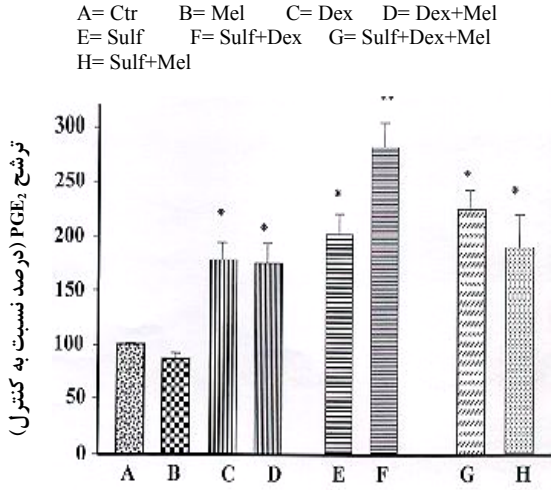
نمودار ۱: تاثیر سولفاسالازین بر ترشح PGE_2 توسط سلولهای تروفوبلاست جفت انسانی (n=6)

تأثیر مهاری ایندومتاسین در ترشح PGE_2 به مراتب قویتر از ملوکسیکام بود بطوریکه در دوز $10^{-6}M$ تأثیر ایندومتاسین نسبت به ملوکسیکام بسیار بیشتر و اختلاف فیمابین آنها معنی دار بود($F=13.704$ ،$P<0.05$) (نمودار ۲).



نمودار ۲ : ترشح PGE_2 توسط سلولهای تروفوبلاست جفت انسانی پس از مهار آنزیمهای PGHS-II و PGHS-I (n=4)

دگزامتازون به تنهائی و یا همراه با ملوکسیکام تأثیر بسیار بالائی در ترشح PGE_2 گذاشتند و اختلافات آن نسبت به گروه کنترل و یا گروه دریافت کننده ملوکسیکام به تنهائی معنی دار بود ($P<0.05$ ، $F=23.128$) تأثیر سولفاسالازین موجب افزایش ترشح PGE_2 نسبت به گروه کنترل گردید ($P<0.05$) و تأثیر همزمان دگزامتازون و سولفاسالازین سبب افزایش زیادتر PGE_2 گردید بطوریکه اختلافات فیمابین این تأثیرات ($P<0.001$ ، $F=21.228$) معنی دار شد. همچنین اختلافات فیمابین این گروه با گروه دریافت کننده سولفاسالازین+دگزامتازون+ملوکسیکام معنی دار بود ($P<0.05$،$F=22.446$.) علاوه بر این تأثیر همزمان سولفاسالازین و ملوکسیکام نسبت به گروه کنترل معنی دار نشد و تنها این گروه در مقایسه با گروه دریافت کننده دگزامتازون+سولفاسالازین+ملوکسیکام اختلاف معنی داری را با ($P<0.05$)نشان داد (نمودار ۳).



نمودار ۳ : اثرات دگزامتازون و سولفاسالازین بر فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز۲ در سلولهای تروفوبلاست جفت انسانی(n=12)

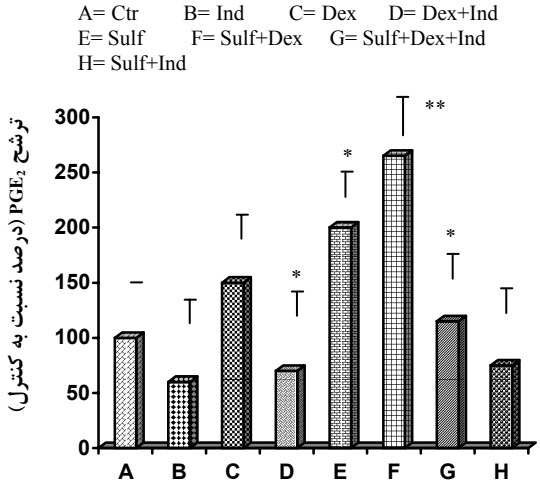
۷ تا ۱۲ کشت مستقل جفتی تحت درمان با دگزامتازون (1μM) , ملوکسیکام (1μM) , سولفاسالازین (1μM) و یا مخلوطی از این مواد قرار گرفتند. تست One way ANOVA برای مقایسه بین گروهها مورد استفاده قرار گرفت.

* نشان دهنده اختلاف معنی دار با P<۰/۰۵ می باشد.

** نشان دهنده اختلاف معنی دار با P<۰/۰۱ می باشد.

در بررسی دیگری که با استفاده از ایندومتاسین به جای ملوکسیکام صورت گرفت مشخص گردید که تأثیر این دارو بر سلول های کشت شده جفت انسانی موجب مهار ترشح PGE_2 می گردد (هر چند اختلاف فیمابین معنی دار نبود). لیکن این مهار بسیار قویتر از تأثیر مهاری ملوکسیکام در ترشح PGE_2 توسط سلول های مزبور نشان داده شد. در این گروه از آزمایشات تأثیر دگزامتازون بر ترشح PGE_2 با اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل در سلول های جفت همراه بود ($P<0.05$، $F=15.716$) سولفاسالازین به تنهائی و همچنین بهمراه دگزامتازون موجب افزایش ترشح PGE_2 گردید و اختلافات حاصله با شدت بیشتری نسبت به گروه کنترل معنی دار گردید($P<0.01$ ، $F=19.802$). استفاده از ایندومتاسین به همراه دگزامتازون وسولفاسالازین موجب کاهش ترشح PGE_2 در سلول های جفت گردید و کاهش ترشح رخ داده نسبت به گروه کنترل معنی دار بود ($P<0.05$) لیکن اختلافات فیمابین این گروه و گروه دریافت کننده سولفاسالازین و

ایندومتاسین نسبت بـه گـروه کنتـرل معنـی دار نبـود. در حالیکه این اختلاف نسبت بـه گـروه دریافـت کننـده دگزامتازون معنی دار تلقی گردید($P<0.05$) (نمودار۴).



نمودار ۴: اثرات دگزامتازون و سولفاسالازین بر فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ در سلولهای تروفوبلاست جفت انسانی (n=12)

۵ تا ۱۲ کشت مستقل تروفوبلاستی تحت درمان بـا دگزامتـازون (1μM) , ملوکسـیکام (1μM) , سولفاسـالازین (1μM) و یـا مخلوطی از این مواد قرار گرفتند. تست One - way ANOVA برای مقایسه بین گروهها مورد استفاده قرار گرفت.

*نشان دهنده اختلاف معنی دار با P<۰/۰۵ می باشد.

** نشان دهنده اختلاف معنی دار با P<۰/۰۱ می باشد.

بحث:

پروستاگلاندین ها از فسفولیپیدهای غشاء سلول ها ساخته می شوند.این عمل از طریق اثر آنزیم فسـفولیپاز A۲ و یـا فسـفولیپاز C کـه موجـب تشـکیل اسیدآراشیدونیک غیر اسـتریفیه گردیـده اسـت صـورت می پذیرد (۲۳،۲۲). اسـید آراشـیدونیک سـپس توسـط آنزیم های پروستاگلاندین H-سینتاز (PGHS) که دارای هر دو فعالیت سیکلواکسـیژناز و پراکسـیداز مـی باشـند متابولیزه شـده و تبـدیل بـه پروسـتاگلاندین هـا (PGs) می شوند (۲۵،۲۴). فعالیـت آنـزیم هـای PGHS بطـور وسیعی توسط داروهای ضد تورمی غیر استروئیدی مهـار می شود(۲۶). مطالعات انجام شده در بسیاری از گونه ها از جمله انسان مؤیـد ایـن واقعیـت اسـت کـه در زمـان زایمان افزایش پروستاگلاندین ها در اثـر فعالیـت آنـزیم PGHS-II صـورت مـی گیـرد (۲۷). در مطالعـه ای کـه توسط اولسون و همکاران انجام گرفت نشان داده شد که اصلی ترین پروستاگلاندین ساخته شده در آمنیونPGE_2 می باشد که توسط آنزیمهای PGHS بوجود می آیند(۲۸). آنزیم اصلی متـابولیزه کننـده پروسـتاگلاندینها PGDH می باشد که عمدتا" در غشاءهای جنینی و سـلول هـای تروفوبلاست کوریون قرار گرفته اسـت (۲۹). ایـن آنـزیم سبب تنظیم مقـدار پروسـتاگلاندین هـا در بافـت هـای جنینی ـ رحمـی گردیـده تـا فعالیـت هـای بیولـوژیکی خواسته شده در آن بافت ها حفـظ گـردد (۳۰). پاتـل و همکاران در سال ۱۹۹۸ نشان دادنـد کـه کـورتیزول بـر فعالیت آنزیم PGDH اثر کرده و سطح PGDH mRNA سلولی را تنظیم مینماید. کـورتیزول بـا مکانیسـم مهـار آنزیم PGDH مقدار غلظت PGE_2 را افـزایش مـی دهـد (۱۱). ویتل و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشـان دادنـد کـه دگزامتازون با اثر مهاری خود روی آنزیم PGDH موجب افزایش سطح PGE_2 در سلول های مزانشیالی و آمنیونی کشت شده انسانی می گردد (۱۴). بـری و همکـاران در سال ۱۹۸۳نشان دادند که سولفاسالازین کـه بـه عنـوان داروئی مؤثر در درمان کولیت السراتیو کاربرد دارد، مهـار کننده اختصاصی غیر رقابتی آنزیم PGDH بوده و بطـور مستقیم با ترکیب با ساختمان شیمیائی آن موجب غیـر فعال شدن آنزیم مزبـور مـی گـردد. (۲۰). همچنـین در یک بررسی که توسط چلیس و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام گرفت نشان داده شد که هورمـون CRH موجـب کاهش فعالیت آنزیم PGDH در سلول های تروفوبلاست کوریون در یک وضعیت وابسته به دوز می گردد (۴). با توجه به بررسی های انجـام شـده قبلـی انگیـزه مطالعـه حاضر بوجود آمد. در این بررسـی تـلاش گردیـد کـه در سلول های تروفوبلاست جفت انسـان وضـعیت ترشـح و فعالیت آنزیم PGDH و همچنـین اثـر تعـدادی از مهـار کننده های آن و آنزیم های سیکلواکسیژناز مورد مطالعه قرار گیرد. همانطوریکه از نتـایج بدسـت آمـده برداشـت می شود، مشخص گردید که سولفاسالازین به تنهـائی و یا بهمـراه دگزامتـازون مقـدار ترشـح PGE_2 را افـزایش می دهد که این امر میتواند ناشی از مهار آنـزیم PGDH در سلول های جفتی انسان باشد.لذا این یافته با نتایجی که دیگر محققان در سایر بافت هـای جنینـی - رحمـی بدست آورده بودند مطابقت دارد(۱۵،۱۱،۴). ملوکسیکام که مهار کننده اختصاصـی آنـزیم PGHS-II مـی باشـد تأثیر قابل ملاحظه ای در سلول های تروفوبلاست انسانی

نشان نداد و تغییرات معنی داری در ترشح PGE_2 ایجاد نکرد. تصور می شود که در سلول های تروفوبلاست جفت انسانی فعالیت یا ترشح آنزیم PGHS-II چندان قابل ملاحظه نباشد.از طرفی با تأثیر ایندومتاسین بعنوان مهار کننده اختصاصی آنزیم PGHS- I در سلول های کشت شده جفت انسان مشاهده گردید که از میزان ترشح PGE_2 به میزان قابل ملاحظه ای کاسته شد لذا چنین استنباط می گردد که ترشح PGE_2 در سلول های مزبور وابستگی شدیدی به حضور یا فعالیت آنزیم PGHS- I دارد. به عبارت دیگر تصور می شود که ترشح پایه ای PGE_2 توسط سلول های تروفوبلاست جفت انسان بیشتر توسط آنزیم PGHS-I صورت می گیرد تا آنزیم PGHS- II. تأثیر سولفاسالازین در سلول های کشت شده،نشان دهنده اهمیت قدرت تنظیمی آنزیم PGDH مترشحه توسط سلول های مزبور در برون ده PGE_2 می باشد.با توجه به مطالعات پاتل و همکاران در ارتباط با اثر گلوکوکورتیکوئید ها در سلول های کوریون که نشان داده شد کورتیزول میزان ترشح و فعالیت آنزیم PGDH را بطور معنی داری در سلولهای کشت داده شده کوریون و جفت کاهش می دهند. همچنین اثر پروژسترون در سلول های مزبور موجب افزایش ترشح PGE_2 و$PGF_2\alpha$ میگردد. اینکه مکانیسم تأثیرپروژسترون میتواند نظیر گلوکوکورتیکوئیدها باشد دقیقاً معلوم نیست (۱۹). نکته قابل اهمیت در این قسمت این است که تداخل اثرات سولفاسالازین، دگزامتازون و ملوکسیکام در برون ده PGE_2 توسط سلول های تروفوبلاست جفت انسانی تحریک شده با گلوکوکورتیکوئیدها، ممکن است ناشی از تنظیم افزایشی آنزیم های PGHS-I و PGHS- II ویا کاهش فعالیت آنزیم PGDH باشد و شاید این موارد همزمان سبب چنین تغییراتی در سلول های یاد شده می شود. از آنجائیکه حضور پروستاگلاندین ها در بافت های رحمی - جفتی میتواند انقباض پذیری عضلات میومتر را در پی داشته باشد (۸،۷) ، تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها و یا مهار کننده های اختصاصی آنزیم PGDH تسهیلات لازم و یا اثرات مربوطه دیگری را در پدیده زایمان ایجاد می نماید (۱۱،۴،۱).

بنابراین و با توجه به مواردیکه ذکر گردید تصور می کنیم که در شرایط فیزیولوژیک فعالیت و یا افزایش غلظت آنزیم PGDH و تأثیر آن در میزان پروستاگلاندین E_2 می تواند تا حدود زیادی مربوط به حضور گلوکوکورتیکوئید ها در بافتهای رحمی ـ جنینی باشد. این پدیده بطور مستقیم فعالیت آنزیم های سیکلواکسیژناز را تحت تأثیر قرار می دهد. مطالعات بعدی جهت بررسی اثرات متقابل گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون های استروئیدی و تعیین نوع گیرنده های خاصی که در این تأثیرات مستقیماً درگیر می باشند مورد نیاز می باشد تا مکانیسم های مولکولی که در این فعل و انفعالات مداخله می نمایند و در تنظیم پروستاگلاندین ها نقش دارند را شناسائی و روشن نماید.

منابع :

1. Mitchell MD. The mechanism(s) of human parturition.J Dev Physiol 1984;6:107-118.
2. Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane in the physiologic control in the uterus and parturition. Semin Perinatal 1980; 4: 45-65.
3. Loke YW , Whyte A , (eds). Biology of Trophoblast. New York : Elsevier , 1983.
4. Challis JRG., Matthews G.S , Gibb W , Ley JS. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. Endocrine Rev 2000 ; 21(5): 514-550.
5. Sun K, Yang K, Challis JRG. Differential regulation of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 by nitric oxide in culture human placental trophoblast and chorionic cell proparation.Endocrinology 1997 ; 138: 4912-4920.
6. Zakar T, Olson DM. Dexametasone stimulates arachidonic acid conversion to prostaglandin E2 in human amnion cells. J Dev Physiol 1989; 12:269-272.
7. Whittle WL, Holloway AC, Ley SJ, Gibb W, Challis JRG. Prostaglandin production at the onset of ovine parturition in regulated by both estrogen- independent and estrogen dependent-pathways. Endocrinology 2000 ; 141(10):3783-91.
8. Challis JRG, Cox DB, Sloboda DM. Regulation of corticosteroids in the fetus:Control of birth and influence on adult disease.Semin Neonatal 2000 ; 4: 93-97.

9. Skinner KA, Challis JRG. Changes in synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua at labor . Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151: 519-523.
10. Xu XM, Hajibeige A, Tazawa RL, Mitchell D, Want LH, et al. Characterization of human prostaglandin H synthase gene, In: Samuelsson B, Paoletti R(eds). advances in prostaglandin, thromboxane, and leukoteriene research. New York :Raven , 1995: 105-107.
11. Patel FA, Chwalisz K, Challis JRG. Regulation of prostaglandin dehydrogenase (PGDH) activity by cortisol and progestron may involve paracrine/autocrine intraction and effects on levels of PGEH mRNA. Program of the 45th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation,1998(Abstract 136).
12. Gibb W, Lavoie JC. Effect of glucocorticoids on prostaglandin formation by human amnion. Can J Physiol Pharmacol 1990;68:671-676.
13. Challis JRG, Patel FA, Pomini F. Prostaglandin dehydrogenase and the initiation of labor. J Perinat Med 1999; 27:26-34.
14. Whittle WL, Gibb W, Challis JRG. The characterization of human amnionepithelial and mesenchymal cell culture ;the cellular expression activity and glucocorticoid regulation of prostaglandin sythesis. Placenta 2000 ; 21:894-901.
15. Zakar T, Hirst JJ, Mijoric JE, Olson DM. Glucocorticoids stimulate the expression of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in amnion cells. Endocrinology 1995 ; 136:1610-1619.
16. Murotsuki J, Challis JRG, Gagnon R. Increased fetal plasma prostaglandin E2 concentration during fetal embolization in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol 1995 ;173:30-35.
17. Nakla S, Skinner K, Mitchell BF, Challis JRG. Changes in prostaglandin transfer across human fetal membranes obtained after spontaneous labor. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155:1337-1341.
18. Economopoulos P, Sum M, Purgina B, Gibb W. Glucocorticoids stimulate prostaglandin H synthase type-2(PGHS-2) in the fibroblast cells in human amnion cultures. Mol Cell Endocrinol 1996 ; 117:141-147.
19. Patel FA, Clifton VL, Chwalisz K, Challis JRG. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and chorio-decidua in relation to labor. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84:291-299.
20. Kliman JH, Nestler EJ, Sermasi E, Sanger MJ, Strauss IIIJF. Purification , caracterization and in vitro differentiation of cytotrophoblast from human term placenta. Endocrinology 1986 ; 118(4):1567-1582.
21. Berry CN, Hoult JRS, Peers SH, Agback H. Inhibition of prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase by sulphasalasine and a novel series of potent analogues. Biochemical Pharmacology. 1983 ; 32(19): 2863-2871.
22. Clark JD, Lin LL, Kriz RW, Ramesha CA, Sultzman LA, et al. A novel arachidonic acid-selective cystolic PLA2 contains a Ca2+ dependent translocation dominwith homology to PKC and GAP. Cell 1991 ; 65: 1043-1051.
23. Skannal DG, Eis ALW, Xue S, Siddiqi TA, Myatt L. Changes in activity of cytosolic phospholipase A2 in human amnion at parturition. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177:179-184.
24. Smith WL, De Witt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and –2. Adv Immonol 1996 ; 62:167-215.
25. Smith WL, Garavito RM, De Witt DL. prostaglandin endooeroxidas H synthase (cyclooxygenase)-1 and –2. J Biol Chem 1996 ;271:33157-33160.
26. Baguma-Nibasheka M, Nathanielsz PW. In vitro administration of nimesulide , a selective PGHS-2 inhibitor, increase in vitro myometrial sensitivity to prostaglandins while lowering sensitivity to oxytocin. J Soc Gynecol Invest 1998 ; 5:296-299.

27. Tazawa R, Xu XM, Wu KK, Wang LH. Characterization of the genomic structure, chromosomal location and promoter of human prostaglandin H synthase-2 gene. Biochem Biophys Res Commun 1994 ; 203:190199.
28. Olson DM, Skinner K, Challis JRG. Prostaglandin output in relation to parturition by cells dispersed from human intrauterine tissues. J Clin Endocrinol Metab 1983 ; 57:694-699.
29. Schlegel W, Demers LM, Hildebrandt-Stark HE, Behrman HR, Greep RO. Partial purification of human placental 15-hydroprostaglandin dehydrogenase:kinetic properties. Prostaglandins 1974 ; 5:417-433.
30. Okazaki T, Casey ML, Okita JR, MacDonald PC, Johnston JM. Initiation of parturition. XII, biosynthesis and metabolism of prostaglandin in human fetal membrane and uterine decidua. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 139: 373-381.