

## PROSTAGLANDİNLERİN JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİKTE KULLANIMLARI :

Fulya Dökmeçi\*      Gülay Kurtay\*\*

Prostaglandinler ilk defa 1935 yılında Van Euler tarafından tanımlanmıştır. Prekürsörü arakidonik asittir (Tablo 1). Dolayısıyla arakidonik asidin serbestleşmesini sağlayan fosfolipaz A<sub>2</sub> nin önemi büyüktür. Lipazların aktivasyonunu sağlayan stimuluslar : Seks steroidleri, katekolaminler, küçük partiküller, mekanik gerilme, yılan zehiri, hiper veya hipotonik infüzyonlar ve yanıklardır.

### DOĞUM OLAYININ BAŞLAMASINDA PROSTAGLANDİNLERİN ROLÜ :

Dişi koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda; doğumun başlaması ve devam ettirilmesinde fetal hipofiz-adrenal aksın sorumlu olduğu gösterilmiştir (40). Fetal adrenalenden salınan glukokortikoidler, plasental 17 alfa hidroksilaz enzimini aktive etmekte, böylece progesteron, inaktif form olan 17-OH progesterona dönüşmektedir. Plasental enzimler, glukokortikoidler tarafından indüklenmekte ve PGF<sub>2</sub> alfa artmaktadır. Prostaglandin sentezinde sadece progesteron seviyesinin düşmesi değil, östrojen seviyesindeki yükselmeye rol oynamaktadır.

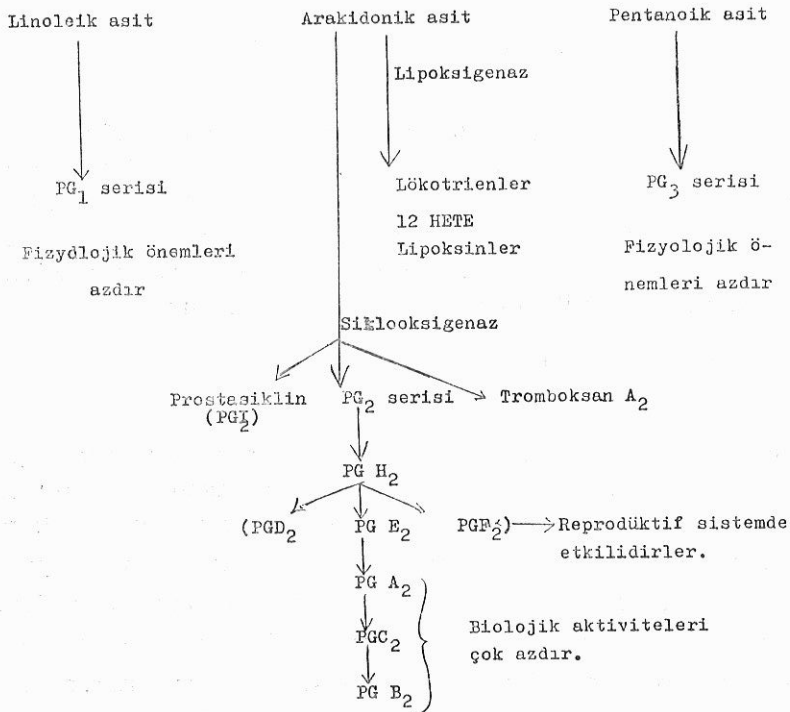
Progesteronun düşmesiyle, desidua hücrelerde dejenerasyon olmakta, lizozomal enzimler salgılanmakta, lipaz enzimler aktive olmaktadır (17,32). Ayrıca desidua ve koryondan rölaksin denen bir madde salgılanmaktadır (32). Tüm bu olaylar prostaglandin sentezinde etki gösterir. Ayrıca surfaktan maddesinin, PG E sentezini amnionda stimule ettiği, invitro çalışmalarda gösterilmiştir (24).

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Amnion ve koryon en çok  $PGE_2$ , desidua ise  $PGE_2$  ve  $PGF_2$  alfa üretir. Beslenmesi olmayan amnion, arakidonik asit rezervini, amniotik sıvı ve fetus yoluyla, koryon ise desidua yoluyla sağlar (8).

PROSTAGLANDİNLERİN BİOSENTEZİ



Tablo 1 : Etherde eriyebilir özelliği fazla olanlar E Fosfatlarda eriyebilir özelliği fazla olanlar F Değerleri ise alfabetik sıraya göre isimlendirilmişlerdir.

Prostaglandinlerin, myometrial kontraktileteyi arttırdığı invitro olarak gösterilmiştir. Prostasiklin ise anne ve fetusla ilgili vasküler olayları düzenlemektedir (39) Lipokortin ve lipokortin benzeri polipeptidlerin ise gebelik ürünü tarafından salınarak, arakidonik asidin salınımını ve prostaglandin biosentezini önledikleri invitro olarak gösterilmiştir (15,43,40).

Kas kontraksiyonundan sorumlu akto-myosin formasyonu için, myosin hafif zincirinin fosforilasyonu gereklidir. Bu fosforilasyondan sorumlu enzim olan myosin light chain kinaz'ın (MLCK) aktivasyonu için kalsiyum gereklidir. Selüler kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu ise sarkoplazmik retikulum membranı ve hücre membranı düzeyinde olmaktadır. Prostaglandinler, hücre membranının kalsiyum permeabilitesini arttırmaktadırlar. Dolayısıyla myometrial kontraktileti etkilemektedirler. Ancak kesin etkileri üzerinde halen çalışılmaktadır (5).

### **DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA PROSTAGLANDİNLERİN KULLANIMI :**

İlk defa 1986 yılında Karim ve arkadaşları, termde veya terme yakın on vakada intravenöz PGF<sub>2</sub> alfa infüzyonunu, doğum indüksiyonu amacıyla kullandıklarını bildirmişlerdir (19). Karim ve Sharma, 1971 yılında, aynı amaçla prostaglandinleri oral olarak başarıyla kullanmışlardır. 1973 den beri de prostaglandinlerin çok çeşitli lokal uygulamaları, (intravajinal, intraservikal, ekstra amniotik gibi) kullanılmaktadır (2).

Yapılan çalışmalar, prostaglandin infüzyonunun, oksitosin infüzyonundan daha üstün olmadığını göstermiştir. İntravenöz prostaglandin kullanım emniyeti, oksitosine göre daha düşük bulunmuştur (7, 33,4). Çünkü prostaglandinler için terapötik doz ile uterin hipertoniye neden olan doz arası çok dardır (Tablo II).

Dolayısıyla prostaglandin infüzyonuna az dozlarda başlanır (Tablo III). Yeterli cevap alınana kadar her 30 dakikada bir doz artırılır. Prostaglandinlerin intravenöz kullanımında görülen yan etkiler, bulantı, kusma, diare, lokal flebitdir.

Halen PG E<sub>2</sub> nin intravenöz kullanım için çıkartılmış ticari şekli yoktur. PG F<sub>2</sub> alfa ise tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Prostaglandin E<sub>2</sub> nin oral kullanımı, F<sub>2</sub> alfa'ya göre daha efektif olduğundan (20), PGF<sub>2</sub> alfa'nın oral kullanımı terkedilmiş, 0,5 mg. lık PGE<sub>2</sub> tabletleri ise rutin ticari kullanıma sunulmuştur.

Prostaglandinlerin oral kullanımı, yapılan çalışmalarda, oksitosin uygulamasından daha efektif bulunmamıştır. İntravenöz oksitosin

Tablo : II

IV Kullanım	Terapötik Sınır
Oksitosin	1 - 100 mu/dk
PG E <sub>2</sub>	0,1 - 4 mgr/dk
PG F <sub>2</sub> alfa	1 - 40 mgr/dk

Tablo : III

Prostaglandinler	Başlangıç infüzyon dozu
PGF <sub>2</sub> alfa	1 - 3 mgr/dk
PGE <sub>2</sub>	0,2 mgr/dk

kullanımında, hipertoni oluştuğunda, infüzyonu kesmek mümkündür. Ancak oral alınmış bir ilacın etkisini durdurmak mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla prostaglandin E<sub>2</sub> nin oral kullanımını da emniyet sınırları içinde görülmemektedir. Ancak alım kolaylığı nedeniyle, tercih sebebi olmaktadır. Eğer kullanılacaksa, primer amniotomiden sonra en az bir saat geçmesine rağmen doğum kontraksiyonları başlamamış ise 0,5 mg. lık doz ile başlanarak saatte / 0,5-2 mg. lık artışlar ile indüksiyon yapılması uygundur. Eğer PG E<sub>2</sub>, amniotomiden önce, çok olgun serviksi olan bir hastaya verilirse, hiperstimulasyon riski çok yüksektir (16,39).

Prostaglandinlerin lokal uygulamaları :

Calder ve arkadaşları, internal orifisten 10-12 cm. mesafeye kadar, nelaton sondayı ekstraamniotik aralıkta ilerletmişler ve saatte 20-150 mikrogram gidecek şekilde PG E<sub>2</sub> infüzyonu yapmışlardır. Hastaların hepsinde komplikasyon olmadan, indüksiyon başarıyla uygulanmıştır (3).

Ancak Miller ve Mack, aynı uygulamayı yaptıkları hasta serisinde, bir uterin hipertoni iki intrapartum fötal ölüm ile karşılaşmışlardır (27).

Thiery ve arkadaşları ekstraamniotik prostaglandin E<sub>2</sub> uygulaması ile oksitosin infüzyonunu karşılaştırmışlardır. Her iki grub, aynı derecede efektif bulunmuş ancak uygulama kolaylığı açısından, oksitosin grubu tercih sebebi olarak gösterilmiştir (35,6).

PG E<sub>2</sub> nin 3 mg. lık vajinal tabletleri mevcuttur. Uygulanma kolaylığı nedeniyle, çok yaygın kullanım alanı bulmuştur (21,25). Ancak vajinal aplikasyonu, güvenilir bir yöntem olarak kabul etmek mümkün değildir.

İntraservikal yöntem ise hem 0,5 mg PGE<sub>2</sub> gibi az miktarlara gereksinim olması hem de gastrointestinal yan etkilerin çok az görülmesinden ve myometrium üzerine olan etkisinin hafif olmasından dolayı intravajinal yöntemden daha üstündür. Özellikle bishop skoru düşük olgularda başarılı sonuç vermektedir (11).

#### SERVİKAL MATURASYONDA PROSTAGLANDİNLERİN ETKİSİ :

Serviksin maturasyonunda rol oynayan primer faktörler, kollajen ve bağ dokusu matriksindeki değişimlerdir. Gebelik boyunca kollajen ve konnektif doku matriksinin birbiriyle olan sıkı ilişkisini sağlayan glikozaminoglikanlardır (Dermatan sülfat ve kondroidin sülfat). Böylece serviks kapalı ve serttir. Ancak servikal dermatan sülfat konsantrasyonunda azalma ile serviks yumuşar, hyalüronik asit artışı ve bunun su tutucu özelliğine bağlı olarak yumuşaklığı artar, olgunlaşır (37). Prostaglandinler düşük seviyelerde servikal maturasyonu sağlamakta ancak yüksek miktarlarda myometrikal kontraksiyonları başlatmaktadır. PGE<sub>2</sub> nin asıl etkisi servikte maturasyon, myometriumda rölaksasyon sağlamasıdır (18). Kontraksiyonları başlatıcı etkisini PG F<sub>2</sub> alfa'ya biyolojik dönüşümü ile sağlar. Bu dönüşüm 9 ketoredüktaz enzimi ile indüklenir (28).

Yapılan çalışmalarda servikal dilatasyon esnasında servikal stroma da lökosit infiltrasyonu gözlenmiştir. Buna bağlı servikal dilatasyonun, ekstravasküler polimorf nüveli lökositlerin salgıladığı kollagenaz ve proteaz gibi enzimlerin etkisiyle enzimatik kollagen parçalanmasının bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (42). Fibroblast kültür-

lerinde prostaglandinlerin proteoglikan sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Prostaglandin uygulamasıyla hyaluronik asit artışı ve doku hidrasyonunda artış bulunmuştur. Prostaglandin ile indüklenen servikal olgunlaşmadan glikozaminoglikan içeriği ve yapısındaki değişiklikler ile kollajenle aralarındaki fizyokimyasal ilişkiler sorumludur.

#### PROSTAGLANDİNLER VE GEBELİK TOKSEMİSİ :

Prostaglandinlerin iki tipi PGE ve prostasiklin, vazodilatasyon sağlayarak gebede kan akımını düzenlerler. Gebelikte artan östrojen sentezine bağlı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmakta ve bu aktivasyon damarlarda prostasiklin üretimini arttırmaktadır. Oluşan vazodilatasyon sonucu kan hacmi ve uterus kan akımı artmaktadır (34).

Gebelik toksemisinin, prostasiklin üretim azlığına, yıkım artışına veya reseptör cevapsızlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Potent vazodilatör ve trombosit inhibitörü olan prostasiklin seviyesinin preeklamside düştüğü bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (13). Bu da toksemi de oluşan üç durumu, hipertansiyon, trombositopeni ve uteroplental kan akım azalmasını izah etmektedir. Ayrıca etyolojide vazokonstriktör etkili tromboksan ile prostasiklin dengesindeki bozulmada sorumlu tutulmuştur (14). Dolayısıyla, gebelik toksemisi profilaksisinde, düşük doz aspirin-gün/40 mg. prostasiklin sentezini etkilemeyip, trombosit siklo oksijenazı inaktive ederek tromboksan sentezini inhibe ettiği için kullanılmaktadır (31). Bu dozlarda aspirin fetus için tehlikesizdir (33). Magnezyum tedavisinin etkisi ise umbilikal damarlarda endotel hücrelerinden prostasiklin üretimini arttırmak yoluyla (41). Son yıllarda PG A<sub>1</sub> in vazodepresör etkisinden yararlanılarak, ciddi preeklamsi olgularında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (36).

#### ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ VE PROSTAGLANDİNLER :

Terme yakın, erken membran rüptürü birçok ciddi problemlerde beraberinde getirir. % 90 vakada 24 saat içinde spontan kontraksiyonlar başlarken, % 10 vakada problemler görülür. Asendan enfek-

siyon gelişimine bağlı sepsis bile görülebilir. Prostaglandin E<sub>2</sub> jel ile intraservikal aplikasyon ve IV oksitosin indüksiyonunun karşılaştırıldığı çalışma serilerinde PG E<sub>2</sub> grubunda membran rüptürü ile doğum arasındaki interval daha kısa olmakta ayrıca operatif doğum oranı da anlamlı olarak azalmaktadır.

Membran rüptürüne bağlı endojen PG sentezi arttığından ayrıca dışardan PG vererek komplikasyon riskini arttırma tehlikesine karşı erken membran rüptüründen sonra en az 4 saat olmak üzere 6 saat, 12 saat hatta 24 saat beklemeyi öngören görüşlerde vardır (12).

#### PROSTAGLANDİNLERİN FETUS ÜZERİNE ETKİLERİ :

Yapılan çalışmalarda, yenidoğanlarda klinik ve biokimyasal değişikliklere rastlanılmamıştır (26). Neonatal psikomotor gelişme yıllarca takip edilmiş, anormallik görülmemiştir. Oksitosin veya PG lerle yapılan doğum indüksiyonlarından sonra neonatal sarılık oluşma insidansında fark görülmemiştir.

PGE<sub>2</sub> nin, kordon kanında doğal öldürücü hücreler üzerine olan etkisini araştıran bir çalışma sonunda ml/1 mgr PGE<sub>2</sub> tedavisi ile doğal öldürücü hücre (natural killer cell) aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı ve herpes virüsünün selüler yayımının arttığı bulunmuştur. Dolayısıyla PG ler ile viral enfeksiyonların artması gözönüne alınmalıdır.

Uterus atonisine bağlı postpartum kanamalarda PGE<sub>2</sub> alfa % 80-90 başarı ile kullanılabilir (29). Dozu 0,25 - 0,5 mg. dir. Dört kez tekrarlanır. Gerekirse intramüsküler veya direkt myometriuma verilebilir. Uterus inversiyonlarından sonrada kullanılabilir. Eğer infeksiyon varsa veya Mg SO<sub>4</sub> tedavisi kullanılıyorsa başarı oranının düştüğü bildirilmektedir.

#### TERAPÖTİK ABORTUSLARDA KULLANIMLARI :

Prostaglandinler postkoital kontrasepsiyon ve ilk trimestir abortuslarda etkilidir. Fakat inkomplet abort yapabileceği için pratikte pek kullanılmazlar. Fakat kanama, ateş, infeksiyon gibi yan etkiler; salinle indüklenen abortuslara göre daha fazladır.

#### REPRODÜKTİF ENDOKRİNOLOJİ VE PROSTAGLANDİNLER :

Fertilizasyon olmadığında, korpus luteumun gerilemesinden sorumlu olan ajan PGF<sub>2</sub> alfa dir. Endometriumda oluşmaktadır.

Östrojen  $PGF_2$  alfa sentezini stimule etmektedir. Buradan, doğrudan korpus luteuma taşınan  $PGF_2$  alfa efektif konsantrasyona ulaşmaktadır. Daha sonra iki mekanizma ile luteolizi indüklemektedir.

1 — Hızlı etki : Korpus luteumdaki LH reseptörlerini aktive eden adenilat siklaz enziminin blokajı.

2 — Yavaş etki : İndirekt olarak prolaktinin, LH reseptörleri üzerine olan etkisini inhibe etmesidir (1).

Luteolizde prostaglandinlerin etkisi anlaşıldıktan sonra, postovulatuvar kontrasepsiyonda prostaglandin kullanımı ve menstrüel regülasyon ile ilgili çalışmalar sürmektedir (23).

#### PROSTAGLANDİNLERİN TUBA UTERİNA'LAR ÜZERİNE ETKİLERİ :

PGE ve PGF tubalar üzerinde farklı etkilere sahiptir. PGE<sub>2</sub> rölaksasyon sağlarken, PGF<sub>2</sub> alfa kontraksiyonları indüklemektedir. PGF<sub>2</sub> alfa'nın folliküler fazda, tuba üzerine etkisiz olduğu, ancak preovulatuvar dönemde kontraksiyonları başlattığı gösterilmiştir. PGE<sub>2</sub> de yine folliküler fazda etkisizken, ovulasyon sonrasında tuba motilitesini azaltıcı, tubada gevşetici etki göstermektedir. Tubaların PGE ve F<sub>2</sub> alfa'yı lokal olarak sentezlediği bilinmektedir.

Gebe olmayan kadınların tubalarından PGI<sub>2</sub> ve metaboliti olan 6 - keto PGF<sub>2</sub> alfa elde edilmiştir PGI<sub>2</sub>, aynı PGE gibi tubayı gevşetici, 6 - keto PGF<sub>1</sub> alfa ise PGF<sub>2</sub> alfa gibi kontraksiyon sağlayıcı etki göstermektedir. Prostaglandinlerin, tuba motilitesini regule edici rolünün daha kesin anlaşılmasına rağmen, prostaglandin etkisiyle artan motilitenin ovum transportunda önemli olduğu düşünülmektedir. Bütün bu bilgilerin ışığı altında son yıllarda ektopik gebeliğin (Tubal) PGF<sub>2</sub> alfa ile başarılı tedavisini bildiren çalışmalar yapılmaktadır. İntakt tubal gebeliklerde PGF<sub>2</sub> alfa'nın laparoskopi veya transvajinal USG rehberliğinde tuba içine enjeksiyonunu takiben, kuvvetli kontraksiyonların başladığı aynı zamanda antigonadotropik etki gösterdikleri ve sonuçta başarılı oldukları gösterilmiştir. Kontrol Histerosalpingografilerde tubal geçişin korunduğu gösterilmiştir. PGF<sub>2</sub> alfa ile tedavi sonrasında gebelik oluştuğunu bildiren yayınlarda vardır (9,10,22).



## ÖZET

Prostaglandinlerin, yapılan çalışmalar sonucunda reproduktif sistem üzerine çeşitli etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu özellikleri ile doğum induksiyonu, servikal maturasyon, infertilite, kontrasepsiyon, gebelik toksemisi ve tubal gebelik gibi konularda kullanım alanı bulmuşlardır. Bu derlemede prostaglandinlerin jinekoloji ve obstetrikde kullanım alanları özetlenmeye çalışılmıştır.

## SUMMARY

### The Role of Prostaglandins in the Field of Gynecology and Obstetrics

Prostaglandins have various effects in reproductive system shown by several studies. They were used in many subjects such as induction of labour, infertility, contraception, servical maturation, toxemia and ectopic process. In this article, the prostaglandins effect's are summarized in the field of gynecology and obstetrics.

Anahtar Kelimeler — Prostaglandin, doğum induksiyonu, reproduktif endokrinoloji, servikal maturasyon, toksemi, tubal gebelik.

## LİTERATÜR

1. Behrman HR : Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarion function; *Ann Rev Physiol* 41 : 685; 1979.
2. Calder A and Embrey MP : Prostaglandins and the unfavourable cervix. *Lancet*; 2 : 1322-3, 1973.
3. Calder AA Embrey MP and Hillier K : Extraamniotic prostaglandin E<sub>2</sub> for the indution of labour at term. *J. Obstet. Gynecol Br. Commone* 81 : 39-46, 1974.
4. Calder AA and Embrey MP : Comparison of intra venous oxytocin and prostaglandin E<sub>2</sub> for induction of labour using automatic and non-automatic infusion technigues. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 82 : 728-33, 1975.
5. Carsten ME Miller JD : A new look at uterine muscle contraction; *Am. J. Obst. Gynecol.* 157 : 1303, 1987.
6. Clarke GA Ietchworth AT and Noble AD : Comparative trial of extraamniotic and vaginal prostaglandin E<sub>2</sub> in tylose gel for induction of labour. *J. Perinat. Med.* 8 : 236-40, 1980.

7. Craft IL Cullum AR May DTL Noble AD and Thomas DJ : Prostaglandin E<sub>2</sub> compared with oxytocin for the induction of labour. *Br. Med. J.* 3 : 276-9, 1971.
8. Egarter CH Husslein P : Prostaglandins for cervical ripening and/or induction of labour; *Facultas Universitätsverlag; Wien* Vol. 8 : 13-14, 1988.
9. Egarter CH Husslein P : Treatment of tubal pregnancy by prostaglandins; *Lancet*; 1 : 1104-5, 1988.
10. Egarter CH Husslein P : First succesful intrauterine pregnancy after treatment of tubal pregnancy with PGE<sub>2</sub> alfa; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161 : 904, 1989.
11. Ekman G Forman A Marsal K and Ulmsten U : Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E<sub>2</sub> in viscous gel for cervical priming and induction for labour at term in patients with an unfavorable servical state. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147 : 657-61, 1983.
12. Ekman-Ordeberg G Uldberg N Ulmsten U : Cimparison of intravenous oxytocin and vaginal prostaglandin E<sub>2</sub> gel in women unripe cervixes and premature of the membranes *Obstet. Gynecol.* 66 : 307-12, 1985.
14. Fitzgerald DJ Mayo G Catella F Etman SS Fitzgerald GA : Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platetes; *Am. J. Obstet. Gynecol* 157 : 325; 1987.
15. Flower R JM : The mediator of steroid action. *Nature*; 320 : 20, 1986.
16. Friedman EA Sachtieben MR and Green W Oral Prostaglandin E<sub>2</sub> for induction of labour at term. Comparison of two low-dosage regimens. *Am. J. Obstet. Gynecol* 123; 671-4; 1975.
13. Fitzgerald DJ Etman SS Mulloy K Fitzgerald GA : Decreased prostacyclin biosynthesis preceeding the clinical manifestations of pregnancy induced hypertension; *Circulation* 75 : 956; 1987.
17. Gustavii B : Release of lysosomal acid phosphatase into the cytoplasm of decidual cells before the onset of labor in human; *Br. J. Obstet Gynecol* 82 : 177; 1975.
18. Huszar G : Biology and biochemistry of myometrial contractility and cervical maturation. *Sem. Perinatol.*; 5; 216-35; 1981.
19. Karim SMM Trusell RE Patel RL and Hillier K : Response of pregnant human uterus to prostaglandin F<sub>2</sub> alfa induction of labour. *Br. Med. J.*; 4; 621-3; 1968.
20. Karim SMM and Sharma SD : Oral administration of prostaglandins for the induction of lobour. *Br. Med. J.*; 260-2; 1971.

21. Kennedy; JH Stewart P P Barlow DH Hillan E and Calder AA : Induction of labour : a comparison of a single prostaglandin E<sub>2</sub> vaginal tablet with amniotomy and intravenous oxytocin. Br. J. Obstet Gynecol.; 89; 704-7; 1982.
22. Lang PF Weiss PAM Mayer HO Lancet 366 : 8707; 78-81, 1990.
23. Levis V Khan Dawood : Retansion of intrauterine fetal bone increases menstrual prostaglandins; Obstet. Gynecol.; 75 : 3; 561-63; 1990.
24. Lapoz Bernal A Newman GE : Surfactant stimulates prostaglandin E production in human amnion; Br. J. Obstet Gynecol. 95/10 : 1013-1017; 1988.
25. Mac Kenzie IZ Bradley S and Embrey MP : Vaginal prostaglandins and labour induction for patiente previously delivered by cesareon section. Br. J. Obstet. Gynecol.; 91; 7-10; 1984.
26. Mac Kenzie I Zb Castle B Bellinger J : Transfer of prostaglandins to the fetusafter prostaglandin E<sub>2</sub> vaginal pessary administration. Am. J. Obstet. Gynecol. 161 : 920-3; 1989.
27. Miller AWF and Mack DS : Induction of labour by extraamniotic prostaglandins. J. Obstet. Gynecol. Br. Commome; 81; 706-8; 1974.
28. Mitchell MD : Role of prostaglandins in parturition. Prostagl. Perspect.; 1; 1-4; 1984.
29. O'leary JA : Prostaglandins and postpartum hemorrhage; Seminars Reprod Endocrinol 3 : 247; 1985.
30. Ramwell PW Foegh M Loeb R Leovey EMK : Synthesis and metabolism of prostaglandins; prostacyclin; and thromboxanes : the arachidomic acid cascade; Seminars Perinatol 4 : 3; 1980.
31. Ritter JM Farguhar C Rodin A Thom MH : Low dose aspirin treatment in late pregnancy differentially inhibits cyclooxygenase in maternal platelets; Prostaglandins 34 : 717; 1987.
32. Schwarz BE Schultz FM Mac Donald PC Johnston Jm : Initiation of human parturition : III. Fetal membrane content of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> alfa precursor; Obstet Gynecol 46 : 564; 1975.
33. Spellacy WN Gall SA Shevach AB and Holsinger KK : The induction of labour at term Comparisons between prostaglandin F<sub>2</sub> alfa and oxytocin infusions. Obstet. Gynecol.; 41; 14-21, 1973.
34. Speroff L Derfman GS : Prostaglandins and pregnancy hypertension; Clin Obstet Gynecol. 4 : 635; 1977.
35. Thiery M Parewijck W Martens G Derom R and van Kets H : Extraamniotic prostaglandin E<sub>2</sub> gel vs. amniotomy for elective induction of labour. Z. Geburtsh. Perinat.; 185; 323-6; 1981.

36. Topozada MK Isamil, AAA Hegab HB Kamel MA : The treatment of toxemia by prostaglandin A<sub>1</sub> infusion Am. J. Obst. Gynecol. 659 : 1; 462; 1988.
37. Uldbjørg N Ekman G Mahastrom A Olsson K and Ulmsten U : Refining of the human uterine cervix related to changes in collagenolytic activity; Am. J. Obstet. Gynecol. 147; 632; 1983.
38. Ylidordala O Makila U Kaapa P Viinikka L : Maternal ingestion of acetylsalicylic acid inhibits fetal and neonatal prostacyclin and thromboxane in humans; Am J. Obstet. Gynecol. 155 : 345; 1986.
39. Visscher RD Struyk CD and Visscher HC Guidelines for the elective induction of labour with oral prostaglandin E<sub>2</sub>. Obstet. Gynecol. 49; 15-19; 1977.
40. Wallner BP Matta linano RJ Hession C et al : Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor with potential antiinflammatory activity. Nature; 320 : 77; 1986.
41. Watson K Moldow CG Ogburn PL Jacob HS : Magnesium sulfate : Rationale for its use in preeclampsia; Proc Natl Acad Sci 83 : 1075; 1986.
42. Wimmiak F Rajburn MD : Prostaglandin E<sub>2</sub> gel for cervical ripening and induction of labour. A critical analysis; Am. J. Obstet; Gynecol.; 160 : 529-34; 1989.
43. Wilson T Liggins GC Aimer GP and Skinner SJM : Partial purification and characterisation of two compounds from amniotic fluid which inhibit phospholipase activity in human endometrial cells. Biochem Biophys; Res. Commun.; 131 : 22; 1985.