

UNIVERSITETI “FEHMI AGANI” GJAKOVË
FAKULTETI I MJEKËSISË
PROGRAMI: MAMI



PUNIM DIPLOME

TEMA: FIZIOLOGJIA E LINDJES

Kandidatja:

Arjeta Jetishi

Mentor:

Prof. Asist. Selami Sylejmani, MD, PhD

Gjakovë, 2017

Punimi i temës së diplomës: “**FIZIOLOGJIA E LINDJES**”, i kandidates: **Arjeta Jetishi**, u punua në Fakultetin e Mjekësisë të Universitetit “Fehmi Agani” Gjakovë.

MENTOR I PUNIMIT:

Prof. Asist. Selami Sylejmani, MD, PhD

Profesor i Fakultetit të Mjekësisë i Universitetit “Fehmi Agani” Gjakovë.

Punimi përmban: 36 faqe

6 figura

DEKLARATA E KANDIDATES

Unë **Arjeta Jetishi**, deklaroj se kjo temë e Diplomës, “**FIZIOLOGJIA E LINDJES**”, e llojit të studimit: **Rishikim i literaturës**, është punim i im original.

E gjithë literatura dhe burimet tjera që i kam shfrytëzuar gjatë punimit janë të listuara në referenca dhe plotësisht të cituara.

I gjithë punimi është punua dhe përgatit duke respektuar dhe mbështetur në këshillat dhe rregullorën për përgatitjen e temës së diplomës të përcaktuara nga ana e Universitetit “Fehmi Agani” Gjakovë.

FALËNDERIMET

Falenderim të posaçëm i shpreh udhëheqësit të këtij punimi:

Prof. Asist. Selami Sylejmani, MD, PhD, Profesor i Fakultetit të Mjekësisë i Universitetit “Fehmi Agani” Gjakovë, i cili me korrektësi maksimale, në çdo kohë ka qenë i gatshëm për të më dhënë këshilla, sugjerime dhe mendime për realizimin dhe përfundimin e këtij punimi.

U jam mirënjohës të gjithëve, që në çfarëdo mënyre kontribuan në kryerjen dhe përfundimin e këtij punimi e sidomos:

- **Profesorëve, asistentëve, stafit udhëheqës dhe gjithë personelit** të Universitetit “Fehmi Agani”, të cilët në mënyrën më të mirë të mundshme u munduan që dijen e tyre ta transmetojnë edhe tek ne studentët.
- **Në fund, por jo edhe në vendin e fundit, falenderime të pafundme për familjen time**, të cilët më mbështetën drejt rrugëtimit tim dhe përfundimit të këtij synimi.

Pa ndihmën dhe përkrahjen e tyre, nuk do të mund të realizoja synimet e mija, për çka për jetë u jamë mirënjohëse dhe falenderuese.

PËRMBAJTJA

1	Hyrje	6
2	Fazat e të lindurit	6
2.1	Faza e parë e të lindurit: qetësia uterine dhe zbutja e qafës së mitrës	7
2.2	Faza e dytë e të lindurit: Përgatitja për lindje	8
2.3	Faza e tretë e të lindurit: Lindja	12
2.4	Stadi i dytë i lindjes: lëshimi fetal	18
2.5	Faza e tretë e lindjes: Lindja e placentës dhe membranave	19
2.6	Faza e katërt e lindjes: Puerperiumi	20
3	PROCESET FIZIOLOGJIKE DHE BOKIMIKE RREGULLATORE TË LINDJES	21
3.1	Konsideratat anatomike dhe fiziologjike të miometrit	21
3.2	Rregullimi i kontraksionit dhe relaksimit miometrial	22
3.3	Dilatimi cervical gjatë lindjes	24
3.4	Faza 1: Qetësia uterine dhe kompetenca cervikale	24
3.5	Faza 2: Aktivizimi uterin dhe maturimi cervical	26
3.6	Kontributi fetal në inicimin e të lindurit	27
3.7	Suksesi i fazës 3 të të lindurit	30
3.8	Rregullimi i fazës 3 dhe 4 të lindjes	32
	Rezyme	33
	Abstract	33
	Referencat	34

1 Hyrje

Orët e fundit të shtatzënisë karakterizohen me kontraksione uterine të forta dhe me dhimbje që ndikojnë në dilatimin cervikal dhe mundësojnë që fetusin të lëshohet nëpër kanalën e lindjes. Shumë kohë para kësaj, fillojnë përgatitjet gjegjëse si në mitër, ashtu edhe në qafën e mitrës. Gjatë 36 deri 38 javëve të para të gestacionit normal, miometri është në një gjendje përgatitore por ende joreaguese. Paralelisht me këtë, qafa e mitrës fillon stadin e hershëm të rimodelimit – të quajtur zbutje – por duke e ruajtur integritetin struktural. Me kalimin e kësaj qetësie uterine, vijon faza tranzicionale gjatë së cilës përfundon faza joreaguese e miometrit, dhe qafa e mitrës i nënshtrohet maturimit, zhdukjes dhe humbjes së integritetit struktural.

Vazhdojnë të zhvillohen proceset fiziologjike që e rregullojnë procesin e lindjes. Fillimi i lindjes paraqet kulminacionin e një serie të ndryshimeve biokimike në mitër dhe qafën e mitrës. Këto rezultojnë nga sinjalet endokrine dhe parakrine që kanë prejardhje maternale dhe fetale. Kur lindja është abnormale, atëherë kjo rezulton në lindje të parakohshme, distoci, ose shtatzëni pas terminit. Lindja e parakohshme ngelet kontributori më i madh i mortalitetit neonatal dhe morbiditetit në vendet e zhvilluara.

2 Fazat e të lindurit

Lindja e foshnjës kërkon transformime të koordinuara në funksionet e mitrës dhe të qafës së mitrës. Të lindurit mund të ndahet në 4 faza që i korrespondojnë tranzicioneve kryesore fiziologjike të miometrit dhe qafës së mitrës gjatë shtatzënisë¹.

Këto faza të të lindurit përfshijnë:

- Preludin, hyrjen
- Përgatitjen
- Vetë procesin, dhe
- Rikuperimin.

Është me rëndësi të ceket se *fazat e të lindurit* nuk duhet të ngatërrohen me *stadet klinike të lindjes*, respektivisht stadin e parë, të dytë dhe të tretë – që përbëjnë fazën e tretë të lindurit.

2.1 Faza e parë e të lindurit: qetësia uterine dhe zbutja e qafës së mitrës

2.1.1 Qetësia uterine

Faza e qetësisë miometriale, fillon para implantimit dhe zgjat në 95% të shtatzënisë dhe karakterizohet me qetësinë e muskullit të lëmuar të mitrës me ruajtje të integritetit struktural të qafës së mitrës. Prirja e natyrshme e miometrit për t'u kontraktuar është e pezulluar, dhe muskuli i mitrës nuk përgjigjet ndaj stimulimit natyral. Paralelisht me këtë, mitra duhet të inicojë ndryshime ekstensive në madhësinë dhe vaskularitetin e saj për t'iu përshtatur shtatzënisë dhe për t'u përgatitur për kontraksionet uterine. Joreagjueshmëria miometriale e fazës së parë vazhdon deri gati në fund të shtatzënisë. Disa kontraksione miometriale të intensitetit të ultë ndihen gjatë fazës së qetësisë, por ato normalisht nuk shkaktojnë dilatatim cervikal. Kontraksionet e këtij tipi bëhen më të shpeshta kah fundi i shtatzënisë, veçanërisht tek gratë multipare, dhe ju referohemi si *kontraksione të Braxton Hicks ose lindje e rrejshme*.

2.1.2 Zbutja cervikale

Qafa e mitrës ka funksione të shumëfishta gjatë shtatzënisë, ku përfshihen:

- 1 Mirëmbajtja e funksionit të barrierës për ta mbrojtur traktin reprodiktiv nga infeksionet,
- 2 Mirëmbajtja e kompetencës përkundër rritjes së forcave gravitacionale, dhe
- 3 Orkestrimi i ndryshimeve të matricës jashtëqelizore që lejojnë rritjen progresive të përshtatjes së indeve (tissue compliance).

Te gratë joshtatzëna, qafa e mitrës është e mbyllur dhe e shtrënguar, dhe konsistenca e saj është e ngjashme me kartilazhin nazal (nasa cartilage). Kah fundi i shtatzënisë, qafa e mitrës lehtësisht mund të fryhet/mufatet, dhe konsistenca është e ngjashme me buzët e kavitetit oral. Prandaj, faza e parë e këtij rimodelimit – i quajtur *zbutje* – karakterizohet me rritjen e përshtatjes së indeve, por qafa e mitrës mbetet e shtrënguar. Hegari është i pari që e ka përshkruar zbutjen e palpueshme të segmentit të poshtëm uterin në javët 4-të deri 6-të të gestacionit, dhe kjo shenjë dikur është përdorur për diagnostikimin e shtatzënisë.

Në aspektin klinik, mirëmbajtja e integritetit struktural dhe anatomik të qafës së mitrës është esenciale për vazhdimin e shtatzënisë deri në termin. Dilatimi i

parakohshëm i qafës së mitrës, inkompetenca strukturale, apo të dyja, mund ta parashikojnë lindjen².

2.1.3 Ndryshimet strukturale me zbutje

Zbutja cervikale rezulton nga vaskulariteti i rritur, hipertrofisë stromale, hipertrofisë glandulare dhe hiperplazia, dhe ndryshimeve të ngadalshme progresive kompozicionale apo strukturale të matricës jashtëqelizore.

Gjatë ndryshimeve të matricës, kolagjeni, proteina kryesore strukturale në qafën e mitrës i nënshtrohet ndryshimeve që e ndryshojnë forcën dhe fleksibilitetin e indit. Paralelisht me këtë, reduktohet edhe shprehja e proteinave matricelulare trombospondin 2 dhe tenasic C. Këto proteina po ashtu ndikojnë në strukturën fibrile dhe forcën e kolagjenit. Së bashku, këtu ndryshime të shtatzënisë së hershme kontribuojnë në rritjen graduale të përputhmërisë së indit gjatë shtatzënisë.

Rëndësia klinike e këtyre ndryshimeve matricore mbështetet nga prevalenca e rritur e insuficiencës cervikale tek gratë me defekte të trashëguara të kolagjenit dhe sintezës elastine³.

2.2 Faza e dytë e të lindurit: Përgatitja për lindje

Për t'u përgatitur për lindje, qetësia miometriale e fazës së parë të lindurit duhet të suspendohet – i ashtuquajtur i zgjuarje apo aktivim uterin. Kjo fazë e dytë është progres i ndryshimeve uterine gjatë 6-8 javëve të fundit të shtatzënisë. Zhvendosja e eventeve të shoqëruara me fazën 2 mund të shkaktojnë lindje të parakohshme apo lindje të vonuar.

2.2.1 Ndryshimet miometriale

Faza 2 e ndryshimeve miometriale e bën përgatitjen e miometrit për kontraksionet e lindjes. Kjo me gjatë rezulton nga ndryshimet e shprehjes së proteinave kyçe që e kontrollojnë kontraktilitetin. Këto proteina të shoqëruara me kontraksionet përfshijnë receptorin e oksitocinit, receptorin e prostaglandin F, dhe koneksin 43⁴.

Receptorët miometrial të oksitocinit shtohen në masë të konsiderueshme me rritjen e numrit dhe syprinës së sipërfaqes të proteinave “*gap junction*” (lidhje të specializuara ndërqelizore) siç është koneksin (connexin) 43. Këto së bashku ndikojnë në iritabilitet të rritur uterin dhe reagim ndaj uterotoninëve – agjentëve që stimulojnë kontraksionet.

Ndryshim tjetër kritik në fazën 2 është formimi i segmentit të poshtëm uterin nga istmusi. Me këtë zhvillim, koka fetale shpesh lëshohet në apo përtej hyrjes pelvike (*pelvis inlet*). Abdomeni zakonisht pëson ndryshime në formë. Po ashtu ka gjasa që segmenti i poshtëm i miometrit të jetë i veçuar nga segmenti i epërm uterin, duke rezultuar në role të veçanta të secilit gjatë lindjes⁵.

2.2.2 Maturimi/pjekja cervikale gjatë fazës 2

Para se të fillojnë kontraksioneve, qafa e mitrës duhet t'i nënshtrohet rimodelimit më ekstensiv. Kjo më pas rezulton në dilatimin e qafës së mitrës me fillimin e kontraksioneve të fuqishme uterine. Modifikimet e qafës së mitrës gjatë kësaj faze të dytë në parim përfshijnë ndryshimet e indit lidhës – e ashtuquajtura *pjekja cervikale*. Tranzicioni nga faza e zbutjes deri te faza e pjekjes fillon me javë apo ditë para fillimit të kontraksioneve. Gjatë këtij transformimi, sasia e gjithmbarshme dhe kompozicioni i proteoglikaneve (proeoglycans) dhe glikosaminoglikanëve (glycosaminoglycans) ndryshohen brenda matricës.

Shumë nga proceset që e ndihmojnë rimodelimin cervikal janë të kontrolluara nga të njëjtat hormone që rregullojnë funksionin uterin. Eventet molekulare të secilës pësojnë variacione për shkak të diferencave në përbërjen qelizore dhe kërkesave fiziologjike. Korpusi uterin kryesisht është muskul i lëmuar, gjersa qafa e mitrës është kryesisht ind lidhës. Komponentet qelizore të qafës së mitrës përfshijnë fibroblastet, epitelin, dhe pak qeliza të muskulit të lëmuar.

2.2.3 Epitelia endocervikale

Gjatë shtatzënisë, qelizat epiteliale endocervikale proliferojnë ashtu që gjëndrat endocervikale e okupojnë një përqindje të konsiderueshme të masës cervikale. Kanali endocervikal kufizohet me epitelin mukus-sekretues shtyllor që mbron nga invazioni mikrobial. Epiteli mukozal funksionon si “roje” për antigjenet duke shprehur receptorë që i njohin patogjenet. Epiteli reagon në mënyra që shkaktojnë vrasjen e baktereve dhe viruseve. Për ta arritur këtë, epiteli shpreh peptide antimikrobiale dhe inhibitorë të proteazës (*protease inhibitors*) dhe i sinjalizon qelizat e imunitetit të përfundshme kur një sfidë patogjenike e tejkalon kapacitetin e tyre mbrojtës⁶.

2.2.4 Indi lidhor cervikal

Kolagjeni. Qafa e mitrës është ind i pasur me matricë jashtëqelizore (*extracellular matrix*). Konstituentët e matricës përfshijnë tipet I, III dhe IV të kolagjenit, glikosaminoglikanë, proteina matricelulare, proteoglikanë dhe elastin. Nga të gjitha këto, përgjegjësia më të madhe për dispozicionin struktural të qafës së mitrës e ka kolagjeni. Kolagjeni është proteina më me bollëk e gjitarëve dhe ka shteg të ndërlikuar biosintetik që përfshin së paku 6 enzime dhe kaperone (*chaperones*) për ta kryer maturimin.

Çdo molekulë e kolagjenit përbëhet nga 3 alfa zinxhirë, të cilat mbështillen rreth njëri-tjetrit për ta formuar prokolagjenin (*procollagen*). Molekulat e shumëfishta triple-helike janë të ndërlidhura me njëra tjetrën nga veprimi i oksidazës lisile (*lysyl oxidase*) për formimin e fibrileve. Fibrilet e kolagjenit ndërveprojnë me proteoglikanë të vegjël siç janë decorin apo biglycan, si dhe proteinat matricelulare siç është thrombospondin 2. Këto interaksione determinojnë madhësinë, paketimin dhe organizimin e fibrileve. Kjo siguron që fibrilet e kolagjenit të jenë uniforme në diametër dhe të jenë pakëtuar bashkë në një mostër të rregullt dhe tejet të organizuar⁷.

Gjatë pjekjes cervikale, rritet diametri i fibrileve të kolagjenit dhe po ashtu rritet edhe hapësira ndërmjet fibrileve. Këto ndryshime mund të rezultojnë pjesërisht nga akumulimin e kolagjeneve të ndërlidhura dobët dhe ekspresioni i reduktuar i proteinave matricelulare.

Dispersioni i fibrileve të kolagjenit shkaktojnë humbjen e integritetit të indit dhe përputhje/përshtatje të shtuar të indit. Metalopretaza matricore (matrix metalloproteases - MMP) janë proteaza që janë në gjendje t'i degradojnë proteinat e matricës jashtëqelizore. Nga këto, anëtarët e kolagjenazës (*collagenase*) të familjes MMP e degradojnë kolagjenin.

Glikosaminoglikanët (glycosaminoglycans). Këto janë polisakaride të peshës së lartë molekulare që lidhen me proteinat për të formuar proteoglikanët (*proteoglycans*). Njëri glikosaminoglikan është hyaluronani (HA), një polimer karbohidrati sinteza e të cilit kryhet nga izoenzimët hyaluronane sintaze (*hyaluronan synthase isoenzymes*). Ekspresioni i këtyre enzimeve rritet në qafën e mitrës gjatë procesit të pjekjes⁸. Hyaluronani me peshë të ultë molekular ka veti proinflamatore dhe studimet tregojnë përqëndrime të rritura të tyre gjatë lindjes dhe gjatë lehonisë (*puerperium*).

Proteoglikanët (proteoglycans). Këto glikoproteina janë të përbëra nga një thelb i proteinës dhe zinxhirëve GAG (*glycosaminoglycans*). Ndryshimet në sasinë e proteinës ose numrin, gjatësinë apo shkallën e sulfatimit të GAG zinxhirëve mund të ndikojë në funksionin e proteoglikanëve. Edhe pse jo të definuara mirë, ndryshimet në përbërjen e proteoglikanëve mendohet se e shoqërojnë pjekjen cervikale. Së paku 3 proteoglikanë të vegjël të pasur me leucin (leucine) janë të shprehura në qafën e mitrës – decorin, biglycan dhe fibromodulin⁹.

Në indet tjera lidhëse, decorin-i dhe anëtarët e tjerë të familjes ndërveprojnë me kolagjenin dhe ndikojnë në paketiming dhe radhitjen e fibrileve të kolagjenit. Përveç në qafën e mitrës, këto proteoglikanë janë të shprehura edhe në membranat fetale dhe mitës. Ndryshimet në nivelet e të shprehurit mund të rregullojnë forcën e membranave tensile/elastike fetale dhe funksionin e mitrës.

Ndryshimet inflamatore. Ndryshimet e përmendura brenda matricës jashtëqelizore gjatë pjekjes cervikale në fazën 2 janë të shoqëruara me invazion stromal me qelizat inflamatore. Kjo ka shpjer në një model në të cilin pjekja cervikale konsiderohet proces inflamator. Kështu, kemoatraktantët cervikalë (cervical chemoattractants) tërheqin qelizat inflamator, të cilat lirojnë proteazë (proteases) që mund të ndihmojnë në degradimin e kolagjenit dhe komponenteve të tjerat të matricës. Në fazën 3 dhe 4 të të lindurit, ka ekspresion të rritur cervikal të kemokineve (*chemokines*) dhe aktivitetit të kolagjenazës/proteazës (*collagenase/protease activity*). Supozohet se proceset që rregullojnë fazat 3 dhe 4 të dilatimit dhe rikuperimit postpartum të qafës së mitrës janë të ngjashme me ato të fazës 2 të pjekjes cervikale¹⁰.

2.2.5 Induktimi dhe parandalimi i pjekjes cervikale

Nuk ka terapi që parandalon maturimin e parakohshëm të qafës së mitrës. Cerklazha cervikale përdoret për tejkalimin e insuficiencës cervikale edhe pse sukcesi është i kufizuar. Trajtimi për nxitjen e maturimit cervical për induktimin e lindjes përfshin aplikimin direkt të prostaglandinës E2 (PGE2) dhe F2 (PGF2). Prostaglandina me gjasë bën modifikimin e strukturës së matricës jashtëqelizore për ta ndihmuar maturimin. Edhe pse roli i prostaglandinit në fiziologjinë normale të maturimit cervical mbetet i paqartë, kjo veti e tij është e dobishme klinikisht për të asistuar në induktimin e lindjes.

2.3 Faza e tretë e të lindurit: Lindja

Kjo fazë është sinonim i lindjes aktive, që tradicionalisht ndahet në 3 stade. Stadet klinike të lindjes mund të përmbledhen si vijon:

Faza e parë fillon kur kontraksionet uterine të frekuencës, intensitetit dhe kohëzgjatjes së mjaftueshme, sjellin deri te tëhollimi cervikal. Kjo fazë e lindjes përfundon kur qafa e mitrës është e dilatuar në tërësi – rreth 10 cm – për ta lejuar kalimin e fetusit. Faza e parë e lindjes, prandaj është faza e tëhollimit dhe dilatimit cervikal.

Faza e dytë fillon kur dilatimi cervikal është kryer dhe mbaron me lindjen. Prandaj, faza e dytë e lindes është faza e ekspulsionit fetal.

Faza e tretë fillon menjëherë pas lindjes së fetusit dhe mbaron me lindjen e placentës. Prandaj faza e tretë e lindjes është faza e ndarjes dhe ekspulsionit placental.

2.3.1 Faza e parë e lindjes: Fillimi klinik i lindjes

Tek disa gra, kontraksionet e forta uterine që ndikojnë në procesin e lindjes, fillojnë papritma. Tek gratë tjera, inicimi i lindjes fillon me lëshimin spontan të një sasive të vogël të mukusit të njollosur me gjak nga vagjina. Kjo dalje e “tapës” së mukusit që më parë e ka mbushur kanalën cervikal gjatë shtatzënisë quhet operkulum. Ka shumë gjak në këtë “tapë” mukoze, dhe dalja e saj indikon se lindja është në progres ose brenda disa ditës ose orësh mund të fillojë.

2.3.2 Kontraksionet uterine të lindjes

Kontraksionet e muskulit të lëmuar uterin gjatë lindjes përcillen me dhimbje. Nuk është i njohur shkaktari definitiv, por janë sugjeruar disa mundësi:

1. Hipoksia e miometrit të kontraktuar,
2. Kompresimi i ganglioneve nervore në qafën e mitrës dhe pjesën e poshtme të mitrës
3. Zgjatjes cervikale gjatë dilatimit
4. Zgjatja e peritoneumit që e mbulon fundusin.

Nga të gjitha këto, kompresimi i ganglioneve nervore në qafën e mitrës dhe të segmentit të poshtëm uterin nga miometri kontraktues është hipoteza më interesante.

Kontraksionet uterine janë të pavullnetshme dhe në të shumtën e kohës të pavarura nga kontrolli ekstrauterin. Bllokadat neural nga analgjetikët epiduralë nuk e zbusin frekuencën apo intensitetin e tyre.

Zgjatja/tërheqja mekanike e qafës së mitrës e përmirëson aktivitetin uterin dhe kjo quhet Refleksi i Fergusonit. Mekanizmi ekzakt nuk është i qartë.

Manipulimi i qafës së mitrës dhe “zhveshja” e membranave fetale shoqërohet me rritje të niveleve të prostaglandin F2 metabolite (PGFM) në gjak. Intervali ndërmjet kontraksioneve gradualisht shkurtohet, nga 10 minuta në fillim të fazës së parë të lindjes në 1 minutë apo më pak në fazën e dytë. Periudhat e reklasimit ndërmjet kontraksioneve janë esenciale për mirëqenien e fetusit. Kontraksionet e pandërprera ndikojë negativisht në qarkullimin uteroplacental të gjakut aq sa mund të shkaktojnë hipoksemi fetale. Në fazën aktive të lindjes, kohëzgjatja e secilit kontraksioni sillet nga 30 deri 90 sekonda, me një mesatare prej 1 minute.

2.3.3 Segmentet e veçuara uterine të poshtme dhe të sipërme

Gjatë lindjes aktive, ndarjet anatomike të mitrës që janë inicuar në fazën e dytë të të lindurit bëhen gjithnjë e më evidente.

Me palpim abdominal, edhe para rupturës së membranave, të dy segmentet ndonjëherë mund të jenë të diferencuara. Segmenti i epërm është i fortë gjatë kontraksioneve, gjersa segmenti i poshtëm është më i butë dhe më pasiv.

Ky mekanizëm është imperativ sepse nëse i tërë miometri, përfshirë këtu edhe segmentin e poshtëm uterin dhe qafën e mitrës, do të kontrakttoheshin njëkohësisht dhe me intensitet të njëjtë, forca ekspulsive efektive do të kishte rënie të konsiderueshme.

Segmenti i epërm kontraktohet, tërhiqet dhe e shtyn fetusin. Si reagim ndaj këtyre kontraksioneve, segmenti i zbutur i poshtëm uterin dhe qafa e mitrës dilatojnë dhe kështu e formojnë një tubë shumë të zgjeruar e të tëholluar nëpër të cilin mund të kalojë fetusin.

Miometri i segmentit të epërm nuk relaksohet deri në gjatësinë e vet origjinale pas kontraksioneve, por mbetet relativisht i fikuar me një gjatësi më të vogël. Segmenti i epërm uterin zvogëlohet ngapak pas çdo kontraksioni. Për shkak të shkurtimeve të fijeve muskulare, segmenti i epërm progresivisht trashet gjatë fazës së parë dhe të dytë të lindjes. Procesi vazhdon dhe rezulton në segment të epërm uterin të trashur tej mase menjëherë pas lindjes.

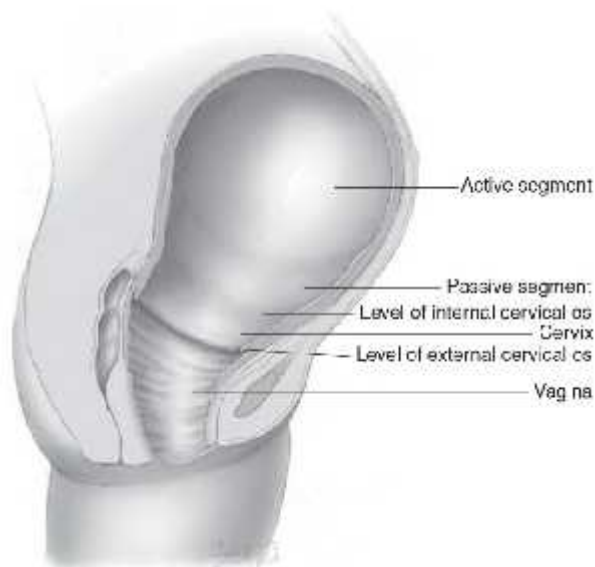


Fig. 1: Mitra gjatë kohës së lindjes vagjinale

Klinikisht, është me rëndësi të kuptohet se fenomeni i retraksionit të segmentit të epërm është i ndërlidhur me zvogëlimin e vëllimit të përmbajtjes së tij. Për të ndodhur kjo, në veçanti në fazën e hershme të lindjes kur e tërë mitra është qeskë e mbyllur me dilatim minimal cervikal, muskulatura e segmentit të poshtëm duhet të ngrehet. Kjo lejon që një pjesë në rritje e përmbajtjes uterine ta okupojë segmentin e poshtëm. Segmenti i epërm retraktohet vetëm deri në atë masë sa bëhet ënjtja e segmentit të poshtëm dhe sa dilatohet qafa e mitrës. Pas çdo kontraksioni në segmentin e epërm, muskujt nuk kthehen në gjatësinë e vet paraprake, por tensioni esencialisht mbetet i njëjtë.

Në segmentin e poshtëm, zgjatja succesive e fijeve gjatë lindjes shoqërohet me tëhollim, normalisht në disa milimetra të pjesës më të hollë. Si rezultat i hollimit të segmentit të poshtëm dhe trashjes së njëkohësishme të segmentit të epërm, paraqitet një vijë kufitare ndërmjet këtyre dy segmenteve në sipërfaqen e brendshme të mitrës – unaza fiziologjike e retraksionit (*physiological retraction ring*). Kur hollimi i segmentit të poshtëm uterin është ekstrem, siç është rasti tek lindjet e obstruktura, unaza është e dukshme dhe e formon unazën patologjike të retraksionit, që ndryshe quhet edhe unaza e Bandl-it.



Fig. 2: Unaza patologjike e retraksionit, apo unaza e Bandl-it

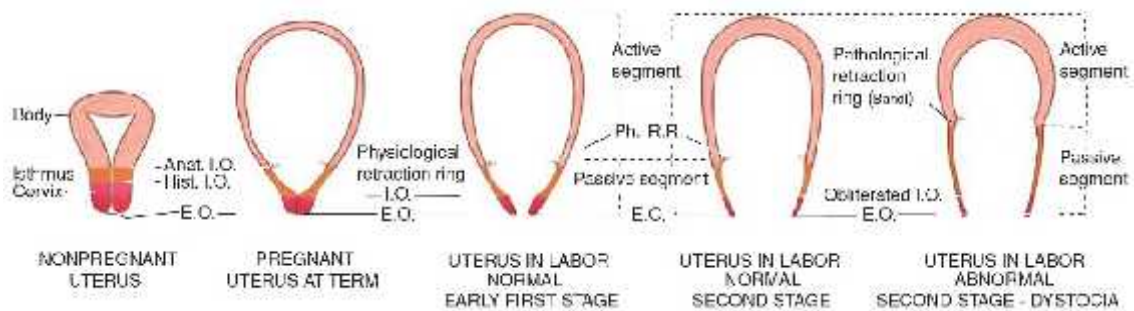


Fig. 3: Sekuenca e zhvillimit të segmenteve dhe unazave në mitër. 1. Mitra joshtatzënë; 2. Mitra shtatzënë në termin; 3. Mitra në lindje normale, stadi i parë i hershëm; 4. Mitra në lindje normale, stadi i dytë; 5. Mitra në lindje, stadi i dytë abnormal – distocia

2.3.4 Ndryshimet e formës së mitrës gjatë lindjes

Çdo kontraksion shkakton zgjatjen e formës ovoide të mitrës me një zvogëlim të njëkohësoshëm të diametrit horizontal. Ky ndryshim në formë ka efekte të rëndësishme në procesin e lindjes.

E para, ka rritje të presionit boshtor fetal, ku zvogëlimi i diametrit horizontal shërben për ta drejtuar boshtin kurrizor fetal. Kjo shkakton shtypje të pjesës së sipërme të fetusit kundrejt fundusit, gjersa pjesa e poshtme shtyhet më tej teposhtë. Zgjatja e formës ovoide vlerësohet të jetë 5 deri 10 cm.

E dyta, me zgjatjen e mitrës, fijet muskulare longitudinale tendosen dhe si rezultat segmenti i poshtëm dhe qafa e mitrës janë të vetmet pjesë të mitrës që janë fleksibile, dhe këtu shtyhen përpjetë dhe rreth pjesës së sipërme të fetusit.

2.3.5 Forcat ndihmëse gjatë lindjes

Pas dilatimit të tërësishëm të qafës së mitrës, forca më e rëndësishme në ekspulsionin e fetusit është ajo që prodhohet nga presioni intra-abdominal maternal. Kontraksioneve të muskujve abdominalë të shoqëruar me përpjekjet e sforcuara respiratore me glottis (organ i të të folurit) të mbyllur iu referohemi si shtyrje.

Forca është e ngjashme me atë të kryerjes së nevojës së madhe, por intensiteti rëndomë është shumë më i madh. Rëndësia e presionit intra-abdominal vërehet nga lëshimi i prolonguar gjatë lindjes tek gratë paraplegjike dhe tek ato që kanë bllok epidural të dendur. Edhe pse rritja e shtypje intra-abdominale është e domosdoshme për kryerjen e stadi të dytë të lindjes, shtyerja ka pak efekt në stadin e parë. Ajo e raskapit nënën, dhe shtypja e rritur intra-uterine mund të jetë e dëmshme për fetusin.

2.3.6 Ndryshimet në qafën e mitrës

Si rezultat i forcave të kontraksionit, dy ndryshime fundamentale – shuarja (effacement) dhe dilatimi – shfaqen në qafën e mitrës tashmë të maturuar. Për kalimin e një koke fetale me madhësi mesatare nëpër qafën e mitrës, kanali duhet të dilatohet në diametër prej rreth 10 cm. Në këtë kohë, qafa e mitrës thuhet se është tërësisht e dilatuar. Edhe pse mund të mos ketë lëshim të fetusit gjatë shuarjes cervikale, pjesa prezantuese lëshohet deri diku me dilatimin e qafës së mitrës. Gjatë fazës së dytë të lindjes tek nulliparat, pjesa prezantuese në mënyrë tipike lëshohet ngadalë dhe në mënyrë që qëndrueshme. Tek multiparat, në veçanti te ato me paritet të lartë, lëshimi mund të jetë i shpejtë.

Shuarja cervikale është zhdukje/obliterim i qafës së mitrës. Klinikisht manifestohet si shkurtim i kanalit cervical nga gjatësia prej rreth 2 cm në një grykë rrethore me skaje të holla.

Për shkak të aktivitetit të rritur miometral gjatë përgatitjes së mitrës për lindje, ndonjëherë ndodh “shuarje” e konsiderueshme e qafës së mitrës para se të fillojë lindja aktive. Shuarja shkakton ekspulsion të “tapës” mukoze duke u bërë shkurtimi i kanalit cervical. Për shkak se segmenti i poshtëm dhe qafa e mitrës kanë rezistencë më të vogël gjatë kontraksionit, një tërheqje centrifugale vepron ndaj qafës së mitrës dhe shkakton dilatimin e qafës së mitrës.

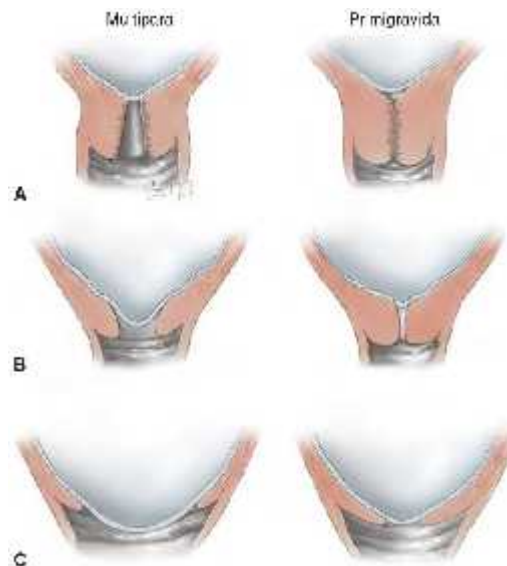


Fig. 4: Paraqitja skematike e shuarjes dhe dilatimit.

Duke qenë se kontraksionet uterine shkaktajnë shtypje ndaj membranave, veprimi hidrostatik i qeskës amniale e dilaton kanalin cervical sikur pykë. Në mungesë të membranave intakte, shtypje e pjesës prezantuese fetale kundrejt qafës së mitrës dhe segmentit të poshtëm uterin ka efekt të ngjashme. Ruptura e hershme e membranave nuk e vonon dilatimin cervical për aq kohës sa pjesa prezantuese fetale është e pozicionuar ashtu që të ushtrojë shtypje kundrejt qafës së mitrës dhe segmentit të poshtëm. Procesi i shuarjes dhe dilatimit cervical shkakton formimin e korionit (fore-bag) të lëngut amnial. Kjo është pjesa prijëse e fluidit dhe qeskës amniale të vendosura përpara pjesës prezantuese.

Dilatimi cervical ndahet në fazën latente dhe atë aktive. Faza aktive ndahet më tej në fazën e përshpejtimit, fazën e pjerrësisë maksimale, dhe fazën e ngadalësimit. Kohëzgjatja e fazës latente është më variable dhe më e ndijshme ndaj ndryshimeve nga faktorët e jashtëm. Për shembull, përdorimi i qetësuesve mund ta prolongojë fazën latente, dhe stimulimi miometria e shkurton atë.

Kohëzgjatja e fazës latente ka pak efekt në rrjedhën e mëtejme të lindjes, gjersa karakteristikat e fazës së përshpejtimit zakonisht janë parashikues të rezultatit të procesit të lindjes. Kompletimi i dilatimit cervical gjatë fazës aktive shoqërohet me retraksion cervical rreth pjesës prezantuese. Stadi i parë përfundon kur dilatimi cervical të jetë kompletuar. Me fillimin e stadi të dytë, vetëm lëshimi progresiv i pjesës prezantuese mund të parashikojë progresin e mëtejme.

2.4 Stadi i dytë i lindjes: lëshimi fetal

Te shumë nullipara, angazhimi i kokës kryhet para se të fillojë lindja. Koka mund të mos lëshohet më tej deri vonë gjatë lindjes. Lëshimi aktiv rëndomë ndodh pasi dilatimi të ketë përparuar për një kohë. Tek nulliparat, shkallët e rritura të lëshimit janë observuar gjatë stadi të pjerrtësisë maksimale të dilatimit cervical. Në këtë kohë, shpejtësia e lëshimit po ashtu është maksimale dhe mirëmbahet derisa pjesa prezantuese të arrijë në dyshe-menë perineale¹¹.

2.4.1 Ndryshimet e dyshemesë pelvike gjatë lindjes

Kanali i lindjes është i mbështetur dhe funksionalisht është i mbyllur nga disa shtresa të indeve që bashkarisht e formojnë dyshe-menë pelvike. Strukturat më të rëndësishme janë muskuli levator ani dhe indi lidhës fibromuskular që mbulojnë sipërfaqet e sipërme dhe të poshtme. Ndryshime të theksuara ndodhin në vetitë biomekanike të këtyre struktura dhe të murit vaginal gjatë lindjes. Këto rezultojnë nga struktura e ndryshuar e matricës jashtëqelizore apo kompozicioni¹². Levatar ani përbëhet nga muskujt pubivisceral, puborectalis dhe iliococcygeus, të cilët e mbyllin pjesën e poshtme të kavitetit pelvik si diafragmë. Muskuli levator ani ka trashësi prej 3 deri 5 mm, edhe pse margjinat e tij që e rrethakojnë rektumin dhe vagjinën janë diç më të trasha.

Gjatë shtatzënisë, levator ani zakonisht i nënshtrohet hipertrofisë, duke e formuar një shirit të trashë që zgjatet përmbra nga pubisi dhe e rrethakon vagjinën rreth 2 cm mbi rrafshin e himenit. Gjatë kontraksionit, levator ani tërheq rektumin dhe vagjinën përpara dhe përpjetë në drejtim të symphysis pubis dhe kështu vepron në afërsi të vagjinës.

Gjatë fazës së parë të lindjes, membranat kur janë intakte dhe pjesa prezantuese e fetusit shërbejnë për dilatimin e vagjinës së sipërme. Ndryshimi më i dukshëm konsiston nga tërheqja e fijeve të muskulit levator ani. Kjo shoqërohet me hollimin e pjesës qendrore të perineumit, që transformohet nga forma pykore, masë indore me trashësi 5 cm, në një strukturë pothuajse transparente membranoze me trashësi më pak se 1 cm.

2.5 Faza e tretë e lindjes: Lindja e placentës dhe membranave

Kjo fazë fillon menjëherë pas lindjes fetale dhe përfshin ndarjen dhe ekspulsionin e placentës dhe membranave. Me lindjen e foshnjës, mitra në mënyrë spontane kontraktohet rreth përmbajtjes së vet që është duke u larguar. Normalisht, në kohën kur foshnja ka lindur në tërësi, kaviteti uterin është pothuajse i zhdukur. Organi përbëhet nga një masë pothuajse solide e muskulit, të trashë disa centimetra, mbi segmentin e poshtëm më të hollë. Fundusi uterin tash shtrihet menjëherë nën nivelin e umbilikut.

Ky zvogëlim i papritur i madhësisë së mitrës domosdoshmërisht shoqërohet me zvogëlim të zonës së vendit të implantimit placental.

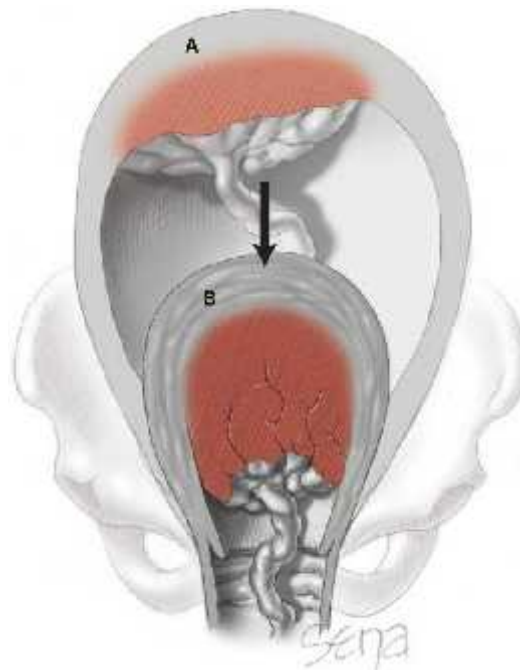


Fig. 5: Zvogëlimi në madhësi i vendit të placentës pas lindjes.
A – Raportet hapësinore para lindjes; B – Raportet hapësinore pas lindjes

Në mënyrë që placenta të akomodohehet në hapësirën e zvogëluar, ajo e rrit trashësinë e vet, por për shkak të elasticitetit të kufizuar placental, ajo është e detyruar të tkurret. Tensioni rezultues bën tërheqjen e shtresës më të dobët, *decidua spongiosa*, nga ai vend. Kështu, ndarja placentale ndodh shkak i disproporcionit të krijuar ndërmjet madhësisë relativisht të pandryshuar të placentës dhe hapësirës së zvogëluar në vendin e implantimit.

Me vazhdimin e ndarjes, formohet një hematomë ndërmjet placentës që shkolitet dhe deciduas që mbetet e atashuar në miometër.

2.5.1 Ndarja e membranave fetale dhe ekstruzioni placental

Zvogëlimi i madh në syprinën e sipërfaqes së kavitetit uterin njëkohësisht i hedh membranat fetale – amniokorionin dhe deciduan parietale – në palosje të shumta. Membranat zakonisht mbesin *in situ* derisa ndarja placentale të jetë gati para kompletimit. Këto më pas shkolliten nga muri uterin, pjesërisht nga kontraksioni i mëtejshëm i miometrit dhe pjesërisht nga tërheqja e ushtruar nga placenta e ndarë.

Pasi të jetë bërë ndarja e placentës, ajo mund të qitet jashtë nga presioni i rritur abdominal. Kompletimi i fazës së tretë po ashtu realizohet me alternimin e kompresionit dhe ngritjes së fundusit, gjersa ushtrohet tërheqje minimale në kordonin umbilikal.

Hematoma retroplacentale ose e ndjek placentën ose gjenden brenda qeskës së invertuar të formuar nga membranat. Gjatë këtij procesit, të njohur si mekanizmi i Schultz-it i shkollitjes së placentës, gjaku nga vendndodhja e placentës derdhet në qeskën e membranës dhe nuk derdhet jashtë deri sa të kryhet ekstruzioni i placentës. Në një formë tjetër të ekstruzionit placental, të njohur si mekanizmi i Duncan-it, placenta së pari ndahet në periferi dhe gjaku mbledhet ndërmjet membranave dhe murit uterin dhe më pas largohet nga vagjina. Në këto rrethana, placenta lëshohet anash, dhe sipërfaqja maternale shfaqet e para.

2.6 Faza e katërt e lindjes: Puerperiumi

Menjëherë pas lindjes dhe rreth një orë më pas, miometri mbetet në gjendje rigjide dhe kontraksion/retraksion persistent. Kjo në mënyrë direkte kompreson enët e mëdha uterine dhe lejon trombozë në lumenët e tyre. Për këtë arsye, parandalohet hemorragjia e rëndë postpartum.

Paralelisht, gjatë puerperiumit të hershëm, fillon *lidhja maternale-neonatale*. Fillimi i laktogjenezës dhe rrjedhjes së qumështit në gjëndrat mamare është me rëndësi jetike për të posalindurin.

Rikuperimi i mitrës dhe riparimi i qafës së mitrës, procese këto që i kthejnë këto organe në gjendjen e para shtatzënisë, ndodhin gradualisht. Këto e mbrojnë traktin riproduktiv nga invazioni i mikroorganizmave dhe restauron reagimin endometrial ndaj cikleve normale hormonale. Rifillimi i ovulacionit sinjalizon përgatitjen për shtatzëninë e ardhshme. Kjo në përgjithësi ndodh 4-6 javë pas lindjes, por varet edhe nga kohëzgjatja e gjidhënies. Infertiliteti zakonisht zgjat aq sa zgjat gjidhënia për shkak të anovulacionit dhe amenoresë së induktuar nga laktacioni e të ndërmjetësuar nga prolaktina.

3 PROCESET FIZIOLOGJIKE DHE BIOKIMIKE RREGULLATORE TË LINDJES

Proceset fiziologjike që rezultojnë në inicimin dhe fillimin lindjes ende mbeten të definuara jo tërësisht. Ka dy teorema të përgjithshme që kanë të bëjnë me inicimin e lindjes. Shikuar thjeshtë, këto janë:

- Humbja e funksionit të faktorëve të mirëmbajtjes së shtatzënisë, dhe
- Sinteza e faktorëve që indukojnë lindjen.

Parime të caktuara nga këto dy postulateve janë të inkuorporuara në shumicën e teoremave.

Disa hulumtues po ashtu spekulojnë se fetusit i maturuar është burimi i sinjalit fillestar për fillimin e lindjes. Të tjerët sugjerojnë që një apo më tepër uterotonine, të prodhuara në sasi të rritura, apo rritja në popullatën e receptorëve miometral janë shkaktarë të mundshëm të inicimit të lindjes.

3.1 Konsideratat anatomike dhe fiziologjike të miometrit

Janë disa karakteristika unike të muskulit të lëmuar, përfshirë këtu miometrin, që krahasuar me ato të muskujve skeletal, mund të ofrojnë avantazhe për miometrin në aspektin e efijencës së kontraksioneve uterine dhe lindjen e fetusit.

E para, shkalla e shkurtimeve qelizor të muskulit të lëmuar gjatë kontraksioneve mund të jetë për një shkallë më e madhe se në rastin e qelizave muskulare të strijzuara (*striated muscle cells*).

E dyta, forcat që ushtrohen në qelizat e muskulit të lëmuar kanë drejtime të shumta, gjersa forca e kontraksionit e gjeneruar nga muskuli skeletal është gjithmonë e drejtuar me boshtin e fijeve muskulare.

E treta, muskuli i lëmuar nuk është i organizuar në të njëjtën mënyrë si muskuli skeletal. Në miometër, filamentet e trasha dhe të holla gjenden në tufa të gjata, të rastësishme, përgjatë qelizave. Kjo radhitje pleksiforme ndihmon në shkurtime më të madh dhe kapacitetin e gjenerimit të forcës. Së fundmi, gjenerimi i forcës më të madhe shumë drejtimëshe në fundusin e mitrës krahasuar me atë të segmentit të poshtëm uterin lejon zdërvjelltesë më të madhe në drejtimin e forcës ekspulsive.

3.2 Rregullimi i kontraksionit dhe relaksimit miometrial

Kontraksioni miometrial kontrollohet nga transkriptimi i gjeneve kyçe, të cilat prodhojnë proteina që e ndalin apo e rrisin kontraktilitetin qelizor.

Funksionet e këtyre proteinave janë:

1. Që të rrisin interaksionin ndërmjet proteinave *actin* dhe *myosin* që shkaktojnë kontraksionin e muskujve
2. Të rrisin eksitabilitetin e qelizave individuale miometriale
3. Promovojnë komunikim ndërqelizor që lejon zhvillimin e kontraksioneve të sinkronizuara.

3.2.1 Interaksioni myosin dhe actin

Interaksioni myosin dhe actin është esencial në kontraksionin muskular. Ky interaksion kërkon që actini të konvertohet nga një formë globulare filamentoze. Actini duhet të atashohet në cytoskeleton në pikat fokale të membranës qelizore për të lejuar krijimin e tensionit. Actini duhet të bashkëveprojë me myosinin, i cili përbëhet nga zinxhirë të shumëfishtë të lehtë dhe të rëndë. Interaksioni i myosinit dhe actinit shkakton aktivizimin e trifosfatazës adenosine, hidrolizën e trifosfatit adenosin, dhe gjenerimin e forcës.

3.2.2 Kalciumi ndërqelizor

Agjentët që promovojnë kontraksionin veprojnë ndaj qelizave miometriale duhet lejuar rritjen e përqendrimit ndërqelizor citosolik të kalciumit. Prostaglandin F₂ dhe oxytocin lidhen për receptorët e tyre gjatë lindjes, gjë që hap kanalet e kalciumit. Aktivizimi i këtyre receptorëve po ashtu e liron kalciumin nga depozitat e brendshme në retikulumin sarkoplazmik (*sarcoplasmic reticulum*).

3.2.3 Kanalet bashkuese miometriale

Sikurse edhe te qelizat tjera muskulare, sinjalet qelizore që e kontrollojnë kontraksionin dhe relaksimin miometrial munde të transferohen në mënyrë efektive ndërmjet qelizave nëpërmes kanaleve bashkuese ndërqelizore (*intercellular junctional channels*). Komunikimi vendoset ndërmjet qelizave miometriale me anë të *gap junctions* (*macula communicans*), të cilat ndihmojnë kalimin e rrymës elektrike apo

rrymave bashkuese jonike, si dhe të atyre metabolite. Kanalet e transmembranëve që e formojë këtë bashkim përbëhen nga dy proteina “hemikanale”, që quhen **koneksonët** (*connexons*), dhe secili prej tyre përbëhet nga **koneksinët** (*connexin*), nën-njësi proteinore¹³.

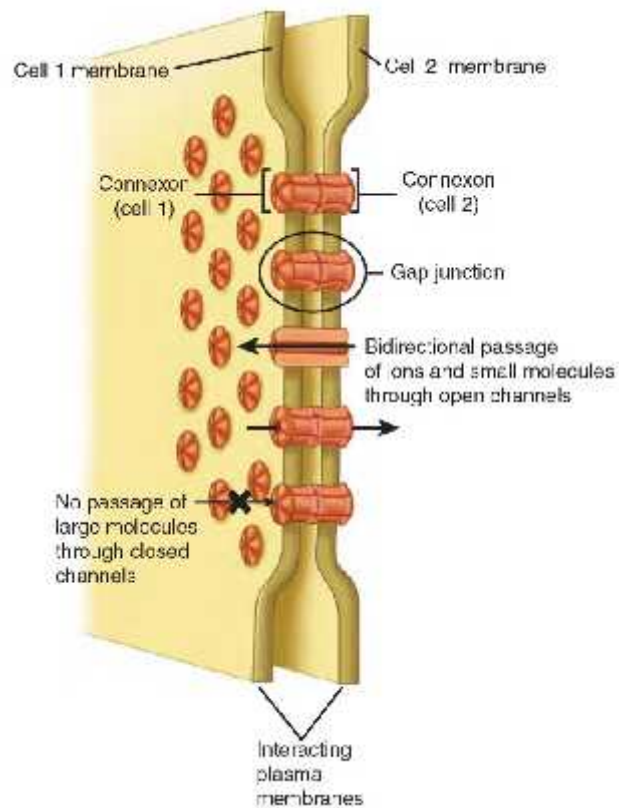


Fig. 6: Nën-njësitë proteinike të kanaleve të “gap junction” quhen koneksinë. Gjashtë koneksion e formojnë një kemiokanal (konekson) dhe dy koneksione (një nga secila qelizë) formojnë kanalin “gap junction”.

Çiftet e koneksonëve vendosin kanal ndërmjet qelizave të çiftëzuara për shkëmbimin e molekulave të vogla që mund të jenë materie ushqyere, material jashtëqitës, metabolite, apo jone. Të paktën 21 gjene të koneksionëve humanë janë identifikuar¹⁴.

3.2.4 Receptorët e sipërfaqes qelizore

Ka receptorë të ndryshëm të sipërfaqes qelizore që mund drejtpërsëdrejti ta rregullojnë gjendjen kontraktile të miocitit. Tri klasat kryesore janë: të lidhura me G-protein, të lidhura me kanalin e joneve, dhe të lidhura me enzime. Shembuj të shumtë janë identifikuar në miometrin human. Këto më tej modifikohen gjatë fazës së lindjes.

3.3 Dilatimi cervikal gjatë lindjes

Dilatimi i qafës së mitrës karakterizohet me depërtimin e madh të leukociteve në stromën cervikale¹⁵. Nivelet në indin cervikal të kemo-atraktantëve të leukociteve (*leukocyte chemoattractants*) siç janë IL-8 janë të rritura menjëherë pas lindjes, siç edhe IL-8 receptorët. Identifikimi i gjeneve pas lindjes vagjinale sugjeron se dilatimin dhe fazat e hershme të riparimit postpartum janë të ndihmuara nga reagimet inflamatore, apoptoza dhe aktivizimi i proteazës që degradon komponentat e matricës jashtëqelizore¹⁶.

Në ditët në vijim pas kryerjes së lindjes, rikuperimi rapid i strukturës cervikale përfshin procese që e shërojnë inflamacionin, promovojnë riparimin e indit, rikrijimin e indeve lidhëse të dendura të qafës së mitrës, si dhe integritetin struktural.

3.4 Faza 1: Qetësia uterine dhe kompetenca cervikale

Qetësia/amullia miometriale e fazës së parë të lindjes është aq e theksuar dhe e suksesshme sa me gjasë është e induktuar nga procese të shumta të pavarura bashkëvepruese biomolekulare. Individualisht, disa nga këto procese mund të jenë redundante ashtu që shtatzënia të mund të vazhdojë edhe në mungesë të një apo më shumë proceseve që kontribuojnë në mirëmbajtjen e shtatzënisë. Ka gjasa që të gjitha llojet e sistemeve molekulare – neurale, endokrine, parakrine edhe autokrine – të jenë të përfshira në implementimin dhe koordinimin e gjendjes relativisht të pareagueshme të mitrës.

3.4.1 Kontributi i progesteronit dhe estrogenit në fazën 1

Estrogjeni dhe progesteroni janë komponentë të një sistemi molekular të gjerë që implementon dhe mirëmban fazën 1 të lindjes. Nivelet në plazmë të estrogenit dhe progesteronit në shtatzëninë normale janë enorme dhe e tejkalojnë konstantat e afinitetit të receptorëve të tyre. Për këtë arsye, është vështirë të përcaktohet se si ndryshimet relativisht subtile në raportin e përqëndrimeve të tyre mund t'i modulojnë proceset fiziologjike gjatë shtatzënisë. Tek të gjitha speciet e studjuara, përfshirë edhe njerëzit, administrimi i antagonistit të progesteron-receptorit mifepristone (RU486) ose onapristone mund të promovojë disa apo të gjitha karakteristikat e lindjes. Këtu përfshihen:

- Maturimi cervikal
- Aftësia e rritur për zgjatje/tkurrje të qafës së mitrës
- Sensitiviteti i ngritur uterin ndaj uterotonineve¹⁷.

Roli ekzakti i estrogenit në rregullimin e aktivitetit uterin dhe kompetencën cervikale është edhe më pak i kuptuar. Duket se estrogeni mund të veprojë në promovimin e reagueshmërisë së progesteronit, dhe me këtë ta promovojë qetësinë uterine. Receptori i estrogenit, indukon sintezën e receptorit të progesteronit.

Progesteroni me gjasë rrit qetësinë uterine nëpërmes efekteve direkte dhe indirekte që shkaktojnë uljen e ekspresionit të proteinave të ndërlidhura me kontraksionin (*contraction-associated proteins - CAPs*).

3.4.2 Relaksini

Relaksini, është hormon peptid që strukturalisht i përngjan proteinave të familjes së insulinës¹⁸. Relaksini ndërmjetëson në zgjatjen e ligamenteve pubike, zbutjen cervikale, relaksim të vagjinal dhe inhibimin e kontraksioneve miometriale. Janë dy gjene humane të relaksinit, H1 dhe H2. Gjeneri H1 në radhë të parë është i shprehur në decidua, trofoblast dhe prostatë, gjersa gjeneri H2 në radhë të parë në corpus luteum. Relaksini në plazmën e shtatzënës besohet të burojë ekskluzivisht nga sekretimi i corpus luteum. Relaksini mund ta promovojë relaksim miometrial. Relaksini po ashtu ndikon në rimodelimin cervikal nëpërmes proliferimit qelizor dhe mudulimit të komponentave të matricës jashtëqelizore siç janë kolagjeni dhe hyaluronani¹⁹.

3.4.3 Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)

Ky hormon sintetizohet në placentë dhe hipotalamus. Nivelet e CRH në plazmë rriten në mënyrë dramatike gjatë 6-8 javëve të fundit të shtatzënisë normale dhe janë të implikuara në mekanizmin që kontrollon kohën e lindjes²⁰.

3.4.4 Prostaglandinet

Prostanoidet ndërveprojnë me familjen e 8 receptorëve të ndryshëm të G-proteinave, disa prej të cilave gjejnë shprehje në miometër. Prostaglandinet më së shpeshti konsiderohen si uterotoninë. Megjithatë, ata kanë efekte të ndryshme, dhe disa veprojnë si relaksant të muskulit të lëmuar.

3.5 Faza 2: Aktivizimi uterin dhe maturimi cervikal

Te speciet ku haset tërheqja e progesteronit, progresi i të lundurit deri te lindja mund të bllokohet me administrimin e progesteronit shtatzënës. Tek gratë shtatzëna, megjithatë, ka raporte kontradiktore në atë se administrimi i progesteronit a ndikon në shtyrjen e kohës së lindjes për ta parandaluar lindjen e parakohshme. Nevojiten hulumtime të mëtejme për ta sqaruar veprimin diferencial për ta kuptuar se si mund të përdoret në parandalimin e lindjes së parakohshme.

3.5.1 Antagonistët e receptorit të progesteronit

Kur antiprogestini steroidal, mifepristoni ose RU486 administrohet gjatë fazës së vonshme të ciklit ovarian, ai indukon menstruacion të parakohshëm. Mifepristoni është antagonist steroid klasik, që vepron në nivel të receptorit të progesteronit. Edhe pse më pak efektik në induktimin e abortit apo lindjen tek gratë në shtatzëninë e vonshme, mifepristoni ka disa efekte në maturimin cervikal dhe rritjen e sensitivitetit miometrial ndaj uterotoninëve²¹. Këto të dhëna sugjerojnë se njerëzit kanë mekanizëm për deaktivizimin e progesteronit.

3.5.2 Tërheqja funksionale e progesteronit

Tërheqja funksionale apo antagonizmi i progesteronit mund të ndërmjetësohet nëpërmes disa mekanizmave:

- Ndryshimit në shprehjen relative të izoformave proteinike të receptorit nuklear të progesteronit, PR-A, PR-B dhe PR-C
- Ndryshimeve në shprehjen relative të receptorëve të progesteronit të lidhura në membranë
- Modifikimeve post-translacionale të receptorit të progesteronit
- Alterimeve në aktivitetin e receptorit të progesteronit përmes ndryshimeve në shprehjen e ko-aktivatorëve apo ko-represorëve që drejtpërsëdrejti ndikojnë në funksionin e receptorit
- Deaktivizimit lokal të progesteronit nga enzimet steroid-metabolizuese apo sintezës së antagonistëve natyralë.

Dëshmitë sugjerojnë se aktiviteti i receptorit të progesteronit është i zvogëluar në shtatzëninë e vonshme. Studimet in vitro sugjerojnë se PR-B është mediator kryesor i veprimit të progesteronit, gjersa PR-A dhe PR-C e zvogëlojnë reagueshmërinë e progesteronit.

3.5.3 Receptorët e oksitocinit

Ende ka kundërthënie lidhur me atë se a luan rol oksitocinici në fazat e hershme të aktivizimit uterin, apo roli i tij i vetëm është në fazën ekspulsive të lindjes. Ka rritje të numrit të receptorëve të oksitocinit miometrial gjatë fazës së dytë të të lindurit. Progesteroni dhe estradioli duket se janë regullatorët primarë të shprehjes së receptorëve të oksitocinit.

3.5.4 Relaksini

Edhe pse relaksini mund të luajë rol në mirëmbajtjen e qetësisë uterine, ai luan rol edhe në fazën e dytë të të lindurit. Këtu përfshihen rimodelimi i matricës jashtëqelizore të mitrës, qafës së mitrës, vagjinës, gjinjve, dhe simfizës pubike si dhe promovimi i proliferimit qelizor dhe inhibimi i apoptozës.

3.6 Kontributi fetal në inicimin e të lindurit

Është intriguese ideja se fetusit i maturuar dërgon sinjal për inicimin e të lindurit. Kjo duket e logjikshme sepse një sinjal i tillë mund të dërgohet në disa mënyra për ta pezulluar qetësinë uterine. Fetusit mund të dërgojë sinjal nëpërmes agjentëve të bartur me gjak që veprojnë në placentë²².

3.6.1 Tërheqja uterine dhe të lindurit

Ka dëshmi të konsiderueshme se rritja fetale është komponentë e rëndësishme në aktivizimin uterin në fazën 1 të të lindurit. Me aktivizimin uterin, është e nevojshme tërheqja për induktimin e proteinave specifike që ndërliken me kontraksionet.

3.6.2 Kaskadat endokrine fetale

Aftësia e fetusit për të dërguar sinjale endokrine që inicojnë të lindurit është dëshmuar te disa specie, siç janë delet. Ky sinjal është treguar se vije nga boshti hipotalamik-hipofizar-adrenal fetal. Përcaktimi i mekanizmit ekzakt rregullativ human i

të lindurit është treguar më i vështirë. Aktivizimi i boshtit hipotalamik-hipofizar-adrenal placental fetal konsiderohet si komponentë kritike e të lindurit normal. Aktivizimi i parakohshëm i këtij boshti konsiderohet se shkakton shumë raste të lindjes së parakohshme. Produktet steroide të gjëndrës adrenale fetale besohet të kenë efekt në placentë dhe membrana që më pas e transformojnë miometrin nga gjendja e qetë në atë kontraktile. Komponenta kyçe mund të jetë aftësia unike e placentës që të prodhojë sasi të mëdha të hormonit lirues të kortikotropinit (corticotropin-releasing hormone – CRH).

3.6.3 Veprimet e CRH në gjëndrën adrenale fetale

Gjëndrat adrenale fetale janë morfologjikisht, funksionalisht dhe fiziologjikisht organe të dalluara. Në kohën e lindjes, gjëndrat adrenale fetale kanë peshë të njëjtë si ato tek të rriturit dhe kanë madhësi të ngjashme me veshkën fetale. Prodhimi ditor i steroideve nga ana e gjëndrave adrenale fetale afër terminit të lindjes vlerësohet të jetë 100 deri 200 mg në ditë. Kjo është më e lartë se 30-40 mg/ditë siç ndodh tek të rriturit. Brenda gjëndrës adrenale fetale, funksioni steroidogjenik dallon nga të rriturit. Nuk prodhohet sasi e konsiderueshme e kortisolit në gjëndrën fetale deri në trimestrin e fundit. Si rezultat, nivelet e kortisolit fetal rriten gjatë javëve të fundit të gestacionit²³.

Të shumtë janë ata që e favorizojnë qëndrimin se CRH me origjinë placentale është agjent kritik për hipertrofinë adrenale fetale dhe steroidogjenezën e rritur në shtatzëninë e vonshme.

3.6.4 Prodhimi i CRH placentale

Një CRH hormone identic me CRH hipotalamike maternale dhe fetale sintetizohet në placentë në sasi relativisht të mëdha. Një diferencë e rëndësishme është se, për dallim nga CRH hipotalamik, kortisoli është treguar se stimulon prodhimin e CRH placental²⁴. Kjo mundëson që të krijohet kaskada endokrine që nuk përfundon deri në ndarjen e fetusit nga placenta gjatë lindjes. Nivelet e CRH në plazmën maternale janë të ulta në trimestrin e parë dhe shënojnë rritjen nga mesi i gestacionit deri në fund të shtatzënisë. Në 12 javët e fundit, niveli i CRH në plazmë shënon rritje eksponenciale, duke e arritur pikun gjatë lindjes e duke shënuar rënie të rrëmbyeshme pas lindjes²⁵. Nivelet e CRH në lëngun amnial po ashtu rriten gjatë gestacionit të vonshëm.

Tek shtatzënitë ku fetusi konsiderohet se i është nënshtruar stresit nga ndërlikime të ndryshme, përqëndrimet e CRH në plazmën fetale, lëngun amnial dhe plazmën

maternale janë të rritura në krahasim me vlerat gjatë gestacionit normal²⁶. Placenta me gjasë është burimi i CRH-së së rritur.

3.6.5 CRH dhe koha e lindjes

CRH placentale luan disa role në rregullimin e lindjes. CRH placentale mund të përmirësojë prodhimin e kortisolit fetal për të ofruar kundërpërgjigje pozitive ashtu që placenta të prodhojë më tepër CRH. Nivelet rezultuese të larta të CRH mund ta modulojnë kontraktilitetin miometrial nëpërmjet ndërveprimit me izoformën e CRH receptorit, CRH-R1d. Për këtë izoformë dihet se përmirëson reagueshmërinë kontraktile miometriale²⁷. Kortisoli ndikon në miometër në mënyrë indirekte duke bërë stimulimin e membranave fetale për rritjen e sintetës së prostaglandinit.

Disa kanë propozuar që nivelet në rritje të CRH në fund të gestacionit reflekton **orën fetalo-placentale**²⁸. Sipas tyre, placenta dhe fetus, nëpërmes eventeve endokrinologjike ndikojnë në kohën e lindjes në fund të gestacionit normal.

3.6.6 Surfaktanit mushkëror fetal dhe të lindurit

Proteina surfaktante (SP-A) e prodhuar në mushkëritë fetale është e domosdoshme për maturimin e mushkërive. Nivelet e saj janë të rritura në lëngun amnial në kohën e lindjes. Ky faktor aktivizon gjenet e reagimit inflamator në miometër, e cila pastaj promovon kontraktilitetin uterin. Ky model suporton supozimin se sinjalet fetale luajnë rol në inicimin e lindjes. Mekanizmi ekzakt me të cilin SP-A aktivizon kontraktilitetin miometrial ende nuk është i qartësuar.

3.6.7 Anomalitë fetale dhe të lindurit e vonuar

Ka dëshmi të fragmentuara se shtatzënitë me prodhim të ulur në masë të konsiderueshme të estrogenit shoqërohen me gestacion të prolonguar. Në abnormalitete të kësaj natyre futet anencefalia fetale me hiperplazi adrenale dhe deficiencë të sulfatazës placentale. Diapazoni i gjerë i kohëzgjatjeve të gestacionit që është vërejtur tek këto çrregullime vë në pyetje rolin ekzakt të estrogenit në inicimin e lindjes.

Abnormalitetet tjera që parandalojnë apo në masë të madhe e reduktojnë hyrjen e urinës fetale në lëngun amnial – agjenezën renale, ose në sekrecionet e mushkërive – hipoplazia pulmonare, nuk shkaktojnë prolongimin e shtatzënisë.

3.7 Suksesi i fazës 3 të të lindurit

Faza 3 e të lindurit është sinonim e kontraksioneve uterine që sjellin deri te dilatimi cervical progresiv dhe lindja. Prodhimi i rritur i uterotoninit fillon pasi të jetë pezulluar faza 1 dhe proceset uterine të fazës 2 të jenë implementuar. Një numër i uterotonineve mund të jenë të rëndësishme për suksesin e fazës 3, dmth të lindjes aktive. Uterotoninet që janë kandidatë për induktim të lindjes përfshijnë: oksitocinin, prostaglandinet, serotoninin, histaminën, PAF, angiotensin II dhe shumë të tjerë. Për të gjitha është dëshmuar se stimulojnë kontraksionin e muskulit të lëmuar nëpërmes dyzimit të G-proteinës.

3.7.1 Oksitocini dhe faza 3 e të lindurit

Vonë në shtatzëni, gjatë fazës 2 të të lindurit, ka rritje 50 fish apo më tepër të numrit të receptorëve të oksitocinit miometrial. Kjo rritje koincidon me rritje të reagueshmërisë kontraktile uterine ndaj oksitocinit. Gestacioni i prolonguar shoqërohet me një vonesë në rritjen e numrit të këtyre receptorëve.

Oksitocini është uterotonini i parë i implikuar në inicimin e të lindurit. Edhe pse oksitocini nuk duket të jetë shkaktori i inicimit të të lindurit, mund të jetë njëri ndër pjesëmarrësit e shumë që sigurojnë efektivitetin e lindjes.

Numri i receptorëve të oksitocinit shënon rritje të madhe në indet miometriale dhe deciduale kah fundi i gestacionit. Oksitocini sintetizohet direkt në indet deciduale dhe ekstraembrionike fetale në placentë²⁹.

3.7.2 Prostaglandinet dhe faza 3 e të lindurit

Nivelet e prostaglandineve apo të metaboliteve të tyre në lëngun amnial, plazmën maternale dhe urinën maternale janë të rritura gjatë lindjes.

Trajtimi i grave shtatzëna me prostaglandine, shkakton abort ose lindje në të gjitha stadet e gestacionit.

Administrimi i inhibitorëve të PGHS-2 (prostaglandin H synthase type 2) tek gratë shtatzëna do ta vonojnë fillimin spontan të lindjes dhe ndonjëherë ndalon lindjen e parakohshme.

Trajtimi in nitro i indit miometrial me prostaglandin ndonjëherë shkakton kontraksione, në varësi nga prostanoidi i testuar dhe statusit fiziologjik të indit të trajtuar.

Gjatë lindjes, prodhimi i prostaglandineve brenda miometrit dhe deciduas është mekanizëm eficient i aktivizimit të kontraksioneve.

Membranat fetale dhe placenta po ashtu prodhojnë prostaglandine. Prostaglandinet, në radhë të parë PGE₂ por po ashtu edhe PGF₂, janë detektuar në lëngun amnial përgjatë gjithë kohës së gestacionit. Me rritjen e fetusit, nivelet e prostaglandineve rriten gradualisht. Rritja më e madhe në lëngun amnial shënohet pas fillimit të lindjes.

3.7.3 Platelet-Activating Factor (PAF)

PAF është i involvuar në një numër të reagimeve alergjike dhe inflamatore. Ky mediator prodhohet në bazofile, neutrofile, eosonofile, monocite dhe qeliza endoteliale. Stimulimi me PAF rrit nivelet e kalciumit në qelizat miometriale dhe promovon kontraksionet uterine. Nivelet e PAF në lëngun amnial shënojnë rritje gjatë lindjes dhe trajtimin me PAF i indit miometrial promovon kontraksionin³⁰.

3.7.4 Endothelin-1

Endotelinet janë familje e 21 peptideve amino acide që fuqishëm indukojnë kontraksionin miometrial. Receptori endothelin A është i shprehur në muskulin e lëmuar dhe ndikon në rritjen e kalciumit brendaqelizor. Endothelin-1 prodhohet në miometër dhe sintetizohet po ashtu edhe në amnion.

3.7.5 Angiotensin II

Janë dy *G-protein-linked angiotensin II* receptorë të shprehur në mitër – AT1 dhe AT2. Te gratë joshtatzëna, receptori AT2 është predominant, por receptori AT1 është i shprehur tek gratë shtatzëna³¹. Lidhja e angiotension II me receptorin e plazma-membranës shkakton kontraksion.

3.7.6 Kontributi i indeve intrauterine në lindje

Edhe pse kanë një rol potencial në inicimin e të lindurit, amnioni, chorion laeve dhe decidua parietalis më me gjasë kanë rol alternativ. Membranat dhe decidua e formojnë një guacë indore të rëndësishme rreth fetusit që shërben si mburojë fizike, imunologjike dhe metabolike që mbron nga inicimi i parakohshëm i lindjes. Vonë në gestacion, membranat fetale me të vërtetë veprojnë në përgatitjen për lindje.

Amnioni. Virtualisht e gjithë forca tensile e membranës – rezistenca ndaj shkoqjes dhe rupturës – ofrohet nga amnioni. Ky ind avaskular është shumë rezistent ndaj

penetrimit të leukociteve, mikroorganizmave dhe qelizave neoplastike. Indet maternale janë të mbrojtura nga përbërësit e lëngut amnial që do të mund të kishin efekt negativ ndaj funksioneve decidule apo miometriale apo embolizmit amniotik fluid. Disa peptide bioaktive dhe prostaglandine që shkaktojnë relaksim apo kontraksion miometrial sintetizohen në amnion.

Chorion Laeve. Kjo shtresë indore ka rol primar mbrojtës. Chorion laeve po ashtu është i begatshëm me enzime që deaktivizojnë eterotoninet – për shembull prostaglandin dehydrogenase (PGDH), oxytocinase, dhe enkephalinase.

PGDH deaktivizon prostaglandinet e derivuara nga amnioni. Me rupturën korionike, kjo barrierë do të humbej, dhe prostaglandinet do të mund të ndikonin menjëherë në decidua dhe miometër.

3.8 Rregullimi i fazës 3 dhe 4 të lindjes

Ka mundësi që procese të shumëfishta dhe redundantë kontribuojnë në suksesin e tri fazave aktive të lindjes, pas pezullimit të fazës 1 dhe implementimit të fazës 2. Faza 3 veçohet me aktivizim të rritur të *G-protein-coupled* receptorëve që inhibojnë formimin e cAMP, rrisin depozitat intracelulare të kalciumit dhe promovojnë ndërveprim të *actin* dhe *myosin* dhe gjenerimin pasues të forcës. Kjo rezulton në inicimin e kontraksioneve të koordinuara miometriale të amplitudës dhe frekuencës së mjaftueshme për dilatim të cerviksit të përgatitur dhe shtyrjen e fetusit nëpër kanalim të lindjes.

Në fazën 4 të lindjes, një seri e ndërlikuar e proceseve riparuese inicohet për t'i rikuperuar reagimet inflamatore dhe largimin e glycosaminoglycan-eve, proteoglycan-eve, dhe kolagenit të kompromituar strukturalisht. Njëkohësisht sintetizohen edhe komponentet qelizore të nevojshme për rikthimin e mitrës në gjendje normale, dhe bëhet riformimi i indit të dendur lidhës dhe rikthimi i integritetit struktural të qafës së mitrës.

Rezyme

Hyrje: Ditët dhe orët e fundit të shtatzënisë karakterizohen me kontraksione uterine të forta të shoqëruara me dhimbje që ndikojnë në dilatimin e qafës së mitrës, dhe mundësojnë që fetusin të lëshohet nëpër kanal të lindjes dhe të përparon lindja.

Të dhëna të përgjithshme: Shumë kohë para kësaj periudhe, fillojnë përgatitjet gjegjëse si në mitër, ashtu edhe në qafën e mitrës. Gjatë 36 deri 38 javëve të para të gestacionit normal, miometri është në një gjendje përgatitore por ende joreaguese. Paralelisht me këtë, qafa e mitrës fillon stadin e hershëm të rimodelimit – të quajtur zbutje – por duke e ruajtur integritetin struktural. Me kalimin e kësaj qetësie uterine, vijon faza tranzicionale gjatë së cilës përfundon faza joreaguese e miometrit, dhe qafa e mitrës i nënshtrohet maturimit, zhdukjes dhe humbjes së integritetit struktural. Vazhdojnë të zhvillohen proceset fiziologjike që e rregullojnë procesin e lindjes. Fillimi i lindjes paraqet kulminacionin e një serie të ndryshimeve biokimike në mitër dhe qafën e mitrës. Këto rezultojnë nga sinjalet endokrine dhe parakrine që kanë prejardhje maternale dhe fetale. Lindja e parakohshme ngelet kontributori më i madh i mortalitetit neonatal dhe morbiditetit në vendet e zhvilluara.

Përfundim: Kur kontraksionet janë abnormale, atëherë kjo rezulton në lindje të parakohshme, lindje distocike, ose lindje të vonuar.

Abstract

Introduction: Last days and hours of the pregnancy are characterized by strong uterine contractions associated with pain that affect the cervix dilatation, and the enable fetal descent through birth canal and the advancement of labor.

General data: Long before this period, the preparations begin in uterus as well as in cervix. During the first 36 to 38 weeks of normal gestation, myometrium is in a preparation state but still non responsive. Concurrently, the cervix starts early stage of remodeling – named effacement – while still preserving its structural integrity. After uterine quiescence, the transitional stage begins during which the non responsive stage of myometrium ends, and the cervix matures, effacement begins and loss of structural integrity. Physiologic processes continue to develop which regulate the birth process. Onset of labor represents the culmination of a serie of biochemical changes in uterus and cervix. These results from endocrine and paracrine signals that have maternal and fetal origin. Premature labor remains the main contributor of neonatal mortality and morbidity in developed countries.

Conclusion: When contractions are abnormal, these results in premature labor, dystocia of labor, or prolonged labor.

Referencat

- 1 Casey ML, MacDonald PC: Human parturition: distinction between the initiation of parturition and the onset of labor. In Ducsay CA (ed): *Seminars in Reproductive Endocrinology*. New York, Tieme, 1993, p 272
- 2 Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 334:567, 1996
- 3 Anum EA, Hill LD, Pandya A, et al: Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta* 30(3):207, 2009
- 4 Smith R: Parturition. *N Engl J Med* 356:271, 2007
- 5 Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al: Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 150:734, 1984
- 6 Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA: Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol* 53:65, 2005
- 7 Canty EG, Kadler KE: Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *Cell Sci* 118:1341, 2005
- 8 Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, et al: Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology* 15:55, 2005
- 9 Westergren-Torsson G, Norman M, Björnsson S, et al: Differential expressions of mRNA for proteoglycans, collagens and transforming growth factor-beta in the human cervix during pregnancy and involution. *Biochim Biophys Acta* 1406:203, 1998
- 10 Bokström H, Brännström M, Alexandersson M, et al: Leukocyte subpopulations in the human uterine cervical stroma at early and term pregnancy. *Hum Reprod* 12:586, 1997
- 11 Friedman EA: *Labor: Clinical Evaluation and Management*, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978
- 12 Lowder JL, Debes KM, Moon DK, et al: Biomechanical adaptations of the rat vagina and supportive tissues in pregnancy to accommodate delivery. *Obstet Gynecol* 109:136, 2007
- 13 Sáez JC, Retamal MA, Basilio D, et al: Connexin-based gap junction hemichannels: Gating mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1711:215, 2005
- 14 Döring B, Shynlova O, Tsui P, et al: Ablation of connexin43 in uterine smooth muscle cells of the mouse causes delayed parturition. *J Cell Sci* 119:1715, 2006
- 15 Sakamoto Y, Moran P, Bulmer JN, et al: Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening. *J Reprod Immunol* 66(2):161, 2005
- 16 Hassan SS, Romero R, Haddad R, et al: The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 195:778, 2006
- 17 Bygdeman M, Swahn ML, Gemzell-Danielsson K, et al: The use of progesterone antagonists in combination with prostaglandin for termination of pregnancy. *Hum Reprod* 9:121, 1994
- 18 Bogic LV, Mandel M, Bryant-Greenwood GD: Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 80:130, 1995
- 19 Park JI, Chang CL, Hsu SY: New insights into biological roles of relaxin and relaxin-related peptides. *Rev Endocr Metab Disord* 6:291, 2005
- 20 Smith R: Parturition. *N Engl J Med* 356:271, 2007
- 21 Chwalisz K: The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod Suppl* 1:131, 1994
- 22 Mendelson CR: Minireview: Fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol* 23(7):947, 2009

-
- 23 Murphy BE: Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: Evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 144:276, 1982
- 24 Jones SA, Brooks AN, Challis JR: Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 68:825, 1989
- 25 Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, et al: *J Clin Invest* 82:287, 1988
- 26 Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ, et al: Corticotropin-releasing factor and its binding protein: Maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 174:1477, 1996
- 27 Grammatopoulos DK, Dai Y, Randeva HS, et al: A novel spliced variant of the type 1 corticotropin-releasing hormone receptor with a deletion in the seventh transmembrane domain present in the human pregnant term myometrium and fetal membranes. *Mol Endocrinol* 13:2189, 1999
- 28 McLean M, Bisits A, Davies J, et al: A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1:460, 1995
- 29 Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF: Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 91:185, 1993
- 30 Nishihira J, Ishibashi T, Mai Y, et al: Mass spectrometric evidence for the presence of platelet-activating factor (1-0-alkyl-2-sn-glycero-3-phosphocholine) in human amniotic fluid during labor. *Lipids* 19:907, 1984
- 31 Cox BE, Ipson MA, Shaul PW, et al: Myometrial angiotensin II receptor subtypes change during ovine pregnancy. *J Clin Invest* 92:2240, 1993

Biografi e shkurtër e kandidatës – CV (Curriculum Vitae)

Informatat personale:	
Emri dhe Mbiemri	
Datëlindja	
Gjinia	Femër
Nr. Personal	
Të dhënat kontaktuese	
Telefoni	
Adresa	Gjakovë
Emaili	
Të dhënat e kualifikimit	
Shkolla e mesme e lartë	
Universiteti	Universiteti “Fehmi Agani” Gjakovë
Fakulteti	Fakulteti i Mjekësisë
Programi	Mami
Statusi	E rregullt
Nr. ID	