

بارداری و زایمان ویدیامز

جلد دوم

فهرست جلد اول

بخش ۱ نمای کلی ۱۱
فصل ۱: مروری کلی بر مامایی ۱۲

بخش ۲ آناتومی و فیزیولوژی مادر ۲۷
فصل ۲: آناتومی مادر ۲۸
فصل ۳: ناهنجاری‌های ادراری - تناسلی مادرزادی ۵۶
فصل ۴: فیزیولوژی مادر ۸۰

بخش ۳ تشکیل جفت، رویان‌زایی، و تکامل جنین ۱۲۵
فصل ۵: لانه‌گزینی و تشکیل جفت ۱۲۶
فصل ۶: ناهنجاری‌های جفت ۱۷۲
فصل ۷: رشد و تکامل ظاهری رویان و جنین ۱۸۹

بخش ۴ مراقبت‌های پیش از بارداری و پره‌ناتال ۲۱۷
فصل ۸: مشاوره پیش از بارداری ۲۱۸
فصل ۹: مراقبت‌های پره‌ناتال ۲۳۳

بخش ۵ جنین بیمار ۲۶۵
فصل ۱۰: تصویربرداری از جنین ۲۶۶
فصل ۱۱: مایع آمنیونی ۳۲۵
فصل ۱۲: تراتولوژی، تراتوژن‌ها و مواد سمی برای جنین ۳۳۸
فصل ۱۳: ژنتیک ۳۶۷
فصل ۱۴: تشخیص پره‌ناتال ۴۰۳
فصل ۱۵: اختلالات جنینی ۴۳۷
فصل ۱۶: درمان جنین ۴۶۰
فصل ۱۷: ارزیابی جنین ۴۸۳

بخش ۶ عوارض زودرس بارداری ۵۰۱
فصل ۱۸: سقط ۵۰۲
فصل ۱۹: بارداری نابجا ۵۳۹
فصل ۲۰: بیماری تروفوبلاستیک بارداری ۵۶۵

نمایه ۵۸۱

فهرست جلد دوم

بخش ۷ زایمان ۱۵

- فصل ۲۱: فیزیولوژی وضع حمل ۱۶
- فصل ۲۲: زایمان طبیعی ۴۸
- فصل ۲۳: زایمان غیر طبیعی ۷۸
- فصل ۲۴: ارزیابی حین زایمان ۱۰۲
- فصل ۲۵: بی‌دردی و بی‌هوشی زایمانی ۱۴۳
- فصل ۲۶: القا و تقویت زایمان ۱۷۱

بخش ۸ وضع حمل ۱۹۱

- فصل ۲۷: زایمان واژینال ۱۹۲
- فصل ۲۸: وضع حمل بریچ ۲۲۴
- فصل ۲۹: وضع حمل واژینال به کمک جراحی ۲۴۵
- فصل ۳۰: زایمان سزارین و هیستریکتومی حوالی زایمانی ۲۶۵
- فصل ۳۱: زایمان سزارین قبلی ۲۹۹

بخش ۹ نوزاد ۳۱۷

- فصل ۳۲: نوزاد ۳۱۸
- فصل ۳۳: بیماری‌ها و آسیب‌های نوزاد سرموعد (ترم) ۳۳۷
- فصل ۳۴: نوزاد پره‌ترم ۳۶۲
- فصل ۳۵: مرده‌زایی ۳۷۴

بخش ۱۰ دوره نفاس ۳۸۷

- فصل ۳۶: دوره نفاس ۳۸۸
- فصل ۳۷: عوارض نفاسی ۴۱۰
- فصل ۳۸: روش‌های جلوگیری از بارداری ۴۲۹
- فصل ۳۹: عقیم‌سازی ۴۶۳

بخش ۱۱ عوارض بارداری ۴۷۲

- فصل ۴۰: اختلالات همراه با فشارخون بالا ۴۷۳
- فصل ۴۱: خونریزی مامایی ۵۴۱
- فصل ۴۲: زایمان پره‌ترم ۶۱۴
- فصل ۴۳: بارداری پست ترم ۶۶۲
- فصل ۴۴: اختلالات رشد جنین ۶۷۴
- فصل ۴۵: بارداری چندقلویی ۷۰۳

نمایه ۷۵۵

فهرست جلد سوم

۱۵.....	بخش ۱۲ عوارض طبی و جراحی
۱۶.....	فصل ۴۶: ملاحظات عمومی و ارزیابی مادر
۳۸.....	فصل ۴۷: مراقبت‌های ویژه و تروما
۶۹.....	فصل ۴۸: چاقی
۸۶.....	فصل ۴۹: اختلالات قلبی - عروقی
۱۲۵.....	فصل ۵۰: هیپرتانسیون مزمن
۱۴۲.....	فصل ۵۱: اختلالات ریوی
۱۶۸.....	فصل ۵۲: اختلالات ترومبوآمبولیک
۲۰۰.....	فصل ۵۳: اختلالات کلیه و مجاری ادرار
۲۲۵.....	فصل ۵۴: اختلالات دستگاه گوارش
۲۴۹.....	فصل ۵۵: اختلالات کبد، کیسه صفرا و پانکراس
۲۷۷.....	فصل ۵۶: اختلالات هماتولوژیک
۳۱۲.....	فصل ۵۷: دیابت قندی
۳۴۴.....	فصل ۵۸: اختلالات اندوکراین
۳۷۵.....	فصل ۵۹: بیماری‌های بافت همبند
۴۰۲.....	فصل ۶۰: اختلالات نورولوژیک
۴۲۷.....	فصل ۶۱: اختلالات روان‌پزشکی
۴۴۳.....	فصل ۶۲: اختلالات پوستی
۴۵۲.....	فصل ۶۳: بیماری‌های نئوپلاستیک
۴۸۰.....	فصل ۶۴: بیماری‌های عفونی
۵۱۷.....	فصل ۶۵: بیماری‌های آمیزی
۵۴۷.....	ضمیمه
۵۶۵.....	نمایه

قدردانی

در هنگام نگارش این کتاب مرجع، ما شانس همکاری و حمایت اساتید برجسته بی‌شماری را از بخش مامایی و زنان و خارج از این بخش داشتیم. برای شروع، اقرار می‌کنیم که بدون حمایت‌های دکتر باری شوارتز (نائب رئیس) که تأییدات مالی و دانشگاهی آن را انجام داده است، اجرای این مهم عملی نمی‌شد.

در ویراست بیست و پنجم، غیبت سه همکار که ما را در ویراست‌های پیشین «بارداری و زایمان ویلیامز» یاری داده بودند، همکاران از دانشگاه نگزاس (مرکز پزشکی southwestern شامل دکتر جرج وندل - ۳ و همکاران از ویراست ۲۳ و ۲۲ که در حال حاضر نقش مهمی در اداره بود زنان و مامایی آمریکا دارند. بسیار مشهود است. دکتر ژان شفیلد با تخصص مامایی و عفونت‌های پری‌ناتال، دالاس را ترک کرد و اکنون مدیر بخش طب مادر - جنین در بیمارستان جان هاپکینز است. دکتر جان هاوت از دانشگاه آلاباما ر در برر منگام، که از ویراستاران این کتاب در ویراست ۲۱ تا ۲۳ بوده و نقش مهمی در فصول هیپرتانسیون مزمن، زایمان پره‌ترم و القاء زایمان داشته که در این ویرایش به روزرسانی شده‌اند.

به علاوه، ما از بازگشت دو ویراستار سابق خود خرسندیم که همچنان سبب افزایش غنای چشمگیر در سنامه حاضر شده‌اند. دکتر مالا ماهندرو نیز از دانشمندان برجسته علوم پایه است که همچنان نقش بی‌نظیری در ارائه نسخه‌های ترجمه شده‌ای از جنبه‌های مربوط به علوم پایه در تولیدمثل انسان را بر عهده دارد. دکتر دایان تویکلر، رادیولوژیست ماهر، با دانش و تجربیات شگرف خود در زمینه پیشرفت‌های بالینی و تکنولوژیک مرتبط با تصویربرداری از جنین و مادر به غنای مطالب مرتبط در این کتاب کمک شایانی کرده‌اند. دکتر ست هاوکینز، به عنوان ویراستار در این ویراست نقش داشته و نیز نقاط قوت فزاینده‌ای را در عرصه‌های طب مادر - جنین بالینی و دانشگاهی فراهم آورده‌اند. آنالیز دقیق ایشان از اطلاعات بر پایه شواهد در بخش‌های فیزیولوژی مادر - بیماری‌های رشد جنین - چاقی - بیماری کبد و القای کلیه چشم‌انداز جدی‌ای در این مباحث ایجاد کرده است.

برای پرکردن جای خالی این همکاران مصممی که از ما جدا شده‌اند، ویراستاران جدید - همگی از مرکز پزشکی جنوب غرب دانشگاه نگزاس - را به جمع خود اضافه کرده‌ایم که هر یک از آنان، در عرصه‌های مهمی از طب مادر - جنین و مامایی معاصر دارای تخصص هستند. دکتر س. ادروارد ولز تجارب بالینی و مهارت‌های فوق‌العاده‌اش را در زمینه سزارین قبلی و سونوگرافی مامایی به این اثر افزوده است. دکتر آپریل بابلی در همکاری مشترکشان در بخش رادیولوژی و مامایی و زنان، دانش زیادش در زمینه تصویربرداری جنین و مادر با سونوگرافی، رادیوگرافی، CT و MR را با ما به اشتراک گذاشت، دکتر دیوید نلسون دانش بالینی خود در خصوص زایمان زودرس، مرده‌زایی، درمان خونریزی‌های مامایی، اختلالات روحی - روانی در بارداری و بارداری دوقلویی را در اختیار ما قرار داده است. از بخش بیهوشی، دکتر ویکه تانوبینش دانشگاهی و تسلط بالینی خود در بیهوشی مامایی، دکتر اریکا اگرتن با بخشندگی و مهارت بحث در مورد موضوع، دکتر میراویکوف از بخش اطفال در نگارش فصول نوزاد ترم و زودرس نقش داشته‌اند. تجربه ایشان در مراقبت از نوزاد طبیعی و درمان نوزادان آسیب‌پذیرتر محتویات مبتنی بر شواهد این فصول را بسیار غنی کرده است. در کل، توانایی هر یک از همکاران برای ایجاد مجموع تلاش‌های دانشگاهی ما اضافه شده است.

در جمع‌آوری چنین مجموعه دانشگاهی، تخصص بسیاری از همکاران برای اضافه کردن اطلاعات زنده و معاصر لازم بود در حقیقت این یک شانس برای ما بود که به مجموعه‌ای از همکاران از اینجا و از مراکز پزشکی دانشگاهی دیگر مرتبط شویم. از دپارتمان مامایی و زایمان ما، دکتر مارلن کورتون آناتومیست مشهور لگن شاهکار گرافیکی خود برای فصل آناتومی را خلق کرد. دکتر الیزا موسکو تعدادی از تصاویر سونوگرافی در اوایل بارداری و ناهنجاری‌های رحمی را در کتاب قرار داد. دکتر کلودیا ورنر و ویلیام گریفیت بینش ارزشمند درمانی خود در خصوص دیس پلاژی سرویکس را به اشتراک گذاردند. دکتر امیلی آدهیکاری در فصول عفونت‌های مادری و پری‌ناتال منابع ارزشمندی را در کتاب قرار داد. در نهایت، تصاویر بالینی با همکاری بسیاری از دانشجویان فوق تخصصی و اعضای دانشگاهی که شامل دکتر پاتریسیا سانتیاگو - مونوز، ژولی - لو، این دوریا، ژمی مورگان، ژودت، دیوید راجرز، کیمبرلی اسپونتر و امیلی آدهیکاری هستند، در کتاب قرار گرفت. از بخش رادیولوژی، دکتر مایکل لندی، جفری پروت و داگلاس سیمز تصاویر CT و MR را در اختیار ما گذاشتند. از بخش پاتولوژی، دکتر کلی کاریک فتومیکروگراف‌های عالی خود را هدیه کردند. دکتر کاتلین ویلسون، مدیر آزمایشگاه آنالیز ریزآرایه سیتونومیک در به روزرسانی نامگذاری سیتونومیک همکاری داشتند.

ما مدیون همکاران ملی و بین‌المللی خود هستیم. متخصصان پاتولوژی جفتی که تجربه و تصاویر خود را با ما به اشتراک گذاردند. این همکاران دکتر کورت بنیرشکه، اونا ماری فایه - پترسون، ماندولین زیادیه، مایکل کونر، برایان لونسون، جایا جورج و اریکا فونگ

هستند. مطالب اختلالات هیپرتانسیو توسط دکتر جان هوث، دکتر مارشال لیندهایمر و دکتر رزدا زیمان ارائه شده است. در بخش زایمان و ژینال دکتر ادوارد یومانس و تصاویر وابسته به آن توسط دکتر کوین دودی، تیمودی کرومیل هولم، مایکل زارتسکی، توگاس تولاندی، ادوارد لامر، چارلز رید، فردریک الدر، اوریل بلیخ، لورا گری و روکسان هولت جمع آوری شده‌اند.

علاوه بر این شرکت‌کنندگان، ما به همکاران خود در بخش طب مادری - جنینی بسیار مدیون هستیم. این اساتید علاوه بر تهیه متن تخصصی، وظایف بالینی خود در حین نگارش و ویرایش این مجموعه (که انصافاً زمانبر است) را نیز برعهده داشتند. این همکاران دکتر اسکات رابرت، دکتر اسکات آندوجو، دکتر وانسا راجرز، چارلز براون، ژولی لو، روبین هورسازر، پاتریسیا سانتیاگو - مونوز، شیوانی پاتل، الن دوریا، ژمی مورگان، موریس بریان، شنادیلون، دنیس هولکومب، روبرت استوارت، استفان شیور، اشلی زینیک و مارک پیتر بودند. به علاه ما تشکر صمیمانه خود را نسبت به مدیر همانگی اقامت همکارانمان در محیطی مناسب و عملی، دکتر ونسا روگرز و دستیار ایشان دکتر استفان چانگ ابراز می‌کنیم. هم‌چنین از دکتر چارلز براون مدیر بخش فوق تخصص طی مادری - جنینی، به دلیل همکاری صمیمانه در مربیگری ماهرانه تیم طب مادری - جنینی، تشکر می‌کنیم.

تأکید می‌کنیم که تولید این کتاب بدون کمک دانشجویان فوق تخصصی طب مادر - جنین و زیدنت‌های زنان و زایمان امکان‌پذیر نبود. کنجکاوی سیری‌ناپذیر این افراد ما را برای پیدا کردن روش‌های جدید و مؤثر برای انتقال حقایق قدیمی و یافته‌های جدید تشویق می‌کند. سؤالات منطقی و حیاتی آنها ما را به نقطه ضعف‌هایمان در متن مطلع می‌سازد و بنابراین همیشه به بهبود کار ما کمک می‌کند. بعلاوه، ما صمیمانه از هوشیاری آنها در گرفتن تصاویر موارد بالینی خاص چه در نمونه‌های پاتولوژی مامایی و چه در یافته‌های بالینی طبیعی متشکریم. به عنوان مثال، در این ویراست از تصاویر گرفته شده توسط دکتر دوین ماسیاس، مورین فلاورز، پول اسلوکوم، جواناتان ویلمز، کارا الرز، بندهی شاه، آبل مورون، آنجلا واکر و الیزابت موزیر استفاده کرده‌ایم.

این ویراست با مثال‌هایی از یافته‌های سونوگرافی غنی شده است و از همکاری شماری از پزشکان متخصص و سونوگرافی در بیمارستان پارکلند استفاده کرده‌ایم.

در جمع‌آوری نهایی این کتاب، همکاری و نقش خانم ایندو جاوارد، آقای ماهندر سینگ، آقای سورندرا موهان، آقای آنیل وارثاس، آقای براج بوشان، آقای آشیش کومار، خانم کریستین لندن بسیار قابل تقدیر است. از ویراستار ویرایش‌های مختلف این کتاب خانم کریستین در جمع‌آوری فصل‌های دارای تغییرات این کتاب تشکر و قدردانی می‌کنیم.

با تشکر از آموزش مک گراوهیل، ویراست بیست و پنجم محتوی بیش از ۲۰۰ تصویر رنگی است که بیشتر آنها توسط تصویرگران پزشکی ماهر خلق شده‌اند. تیمی خستگی‌ناپذیر از نویسندگان و هنرمندان تغییرات متعددی را در این ویراست ایجاد کرده‌اند.

تولید نسخه ۵۰۰۰ صفحه‌ای بدون تیم پشتیبانی که تلاش‌های توأم را انجام دهند، ممکن نیست. بدون تجربه و تخصص ما قادر به انجام چنین کار بزرگی نبودیم. بار دیگر ما تشکر و قدردانی خود را نسبت به متخصص آموزش مک گراوهیل ابراز می‌کنیم. از آقای اندرومویر به خاطر زکات داخل کاری بی‌نظرشان در ویرایش این کتاب تشکر می‌کنیم. از دستیار ایشان، خانم جسیکا گونزالس و آقای ریچارد روزیکا و در آخر از آقای آرمن اوسپیان نهایت تشکر و قدردانی خود را به دلیل همکاری‌شان در طراحی این نکات ابراز می‌کنیم.

در نهایت، اقرار می‌کنیم که در مقابل خانمی که خود و کودک متولد نشده‌اش را برای مراقبت‌های مامایی به ما می‌سپارد، مسئولیت داریم. تجارب بالینی و بسیاری از تصاویر گرافیکی که در این متن آمده بدون همکاری افراد مختلف برای پیشرفت دانش مامایی غیرممکن است. تشکر قلبی و صمیمانه خود را از خانواده و دوستان خود نیز اعلام می‌داریم. بدون صبوری، بخشندگی، عشق و تشویق آنها این کار غیرممکن بود.

کنت ج. لوونو
اسیتون ل. بلوم
برایان م. کیسی

ف. گری کائینگهام
باربارا ل. هافمن
جودی س. داش
کترین ی. اسپونگ

مقدمه مترجم

کتاب ویلیامز سالیان متمادی است که چراغ راهنمایی برای دانشجویان، کارورزان و دستیاران گروه زنان و مامایی بوده است. اولین چاپ این کتاب در سال ۱۹۰۳ بود که با استقبال زیادی روبرو شد و بعد از آن چندین دوره تجدید چاپ شده است. کتاب حاضر بیست و پنجمین ویرایش ویلیامز می‌باشد که اطلاعات مامایی و زنان را به روز کرده است. ترجمه این کتاب با کمال دقت و حفظ امانت انجام شده است و تلاش مترجمین بر این بوده است که سلیس و روان باشد تا همکاران و دانشجویان عزیز سریعتر و راحت‌تر مطالعه نمایند. امید است که ترجمه این کتاب باعث ارتقای علمی دانشجویان و دستیاران باشد و کمکی هر چند کوچک در جهت حفظ ارتقاء سطح سلامت بانوان ایران زمین باشد. به‌طور حتم ترجمه این کتاب هر چند که با دقت فراوان انجام شده است، خالی از ایراد و اشتباه نخواهد بود. لذا از خوانندگان و سروران گرامی خواهشمند است جهت رفع اشکالات و ارتقای ترجمه در چاپ‌های بعدی ما را یاری فرمایند.

دکتر مهرناز ولدان

دانشیار گروه زنان و مامایی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه مؤلف

بیست و پنجمین ویرایش کتاب مامایی ویلیامز را با تشکر از کسانی که اولین ویرایش آن را با بینش و تخصص به رشته تحریر درآوردند، جشن می‌گیریم. در ابتدای هر فصل به دلیل احترام به اولین نویسنده این کتاب J. Whitridge Williams از ویرایش اول این کتاب مطلبی که تکمیل‌کننده موضوع است آورده‌ایم. در این روند متوجه پیشرفت‌های بزرگ علم مامایی مدرن از سال ۱۹۰۳ تا به کنون شده‌ایم. بعضی از مباحث کلاسیک هنوز باقی است. زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و عفونت‌ها از این مثال‌هاست. گفته می‌شود بسیاری از پیشرفت‌ها از تحقیقات دقیق مبتنی بر شواهد ناشی شده‌اند و ما از قدرت این ایده آکادمیک برای تقویت تخصص در دهه‌های آینده حمایت می‌کنیم.

در ویرایش بیست و پنجم، اصول مامایی مثل آناتومی و فیزیولوژی مادر، مراقبت پره‌ناتال و قبل از بارداری، زایمان، وضع حمل و نفاس را شرح می‌دهیم. همچنین به بحث در مورد جزئیات عوارض مامایی مثل زایمان پره‌ترم، خونریزی، افزایش فشارخون و بسیاری دیگر می‌پردازیم. برای تأکید بر حرف «م» در طب مادری - جنینی، بسیاری از اختلالات جراحی و پزشکی که بارداری را دچار عارضه می‌کنند مجدداً مورد بحث قرار می‌گیرند و بیمار دوم ما (جنین) مورد توجه خاص است و یک بخش کامل به تشخیص و درمان اختلالات جنینی اختصاص یافته است. به تمامی دلایل بالا، ما یکبار دیگر بر پشتیبانی بر پایه علم - موضوعات بالینی با تأکید ویژه بر اصول بیوشیمیایی و فیزیولوژیک تأکید می‌کنیم. همانطور که از ویژگی‌های ویرایش‌های قبلی این کتاب بود، مطالب با توضیحات شیوه‌های مبتنی بر شواهد موافق بودند. مطالعات کارشناسانه بالینی به این مباحث عمق بخشیده‌اند و برای پزشکان پر مشغله که شدیداً گرفتار هستند نوشته شده‌اند.

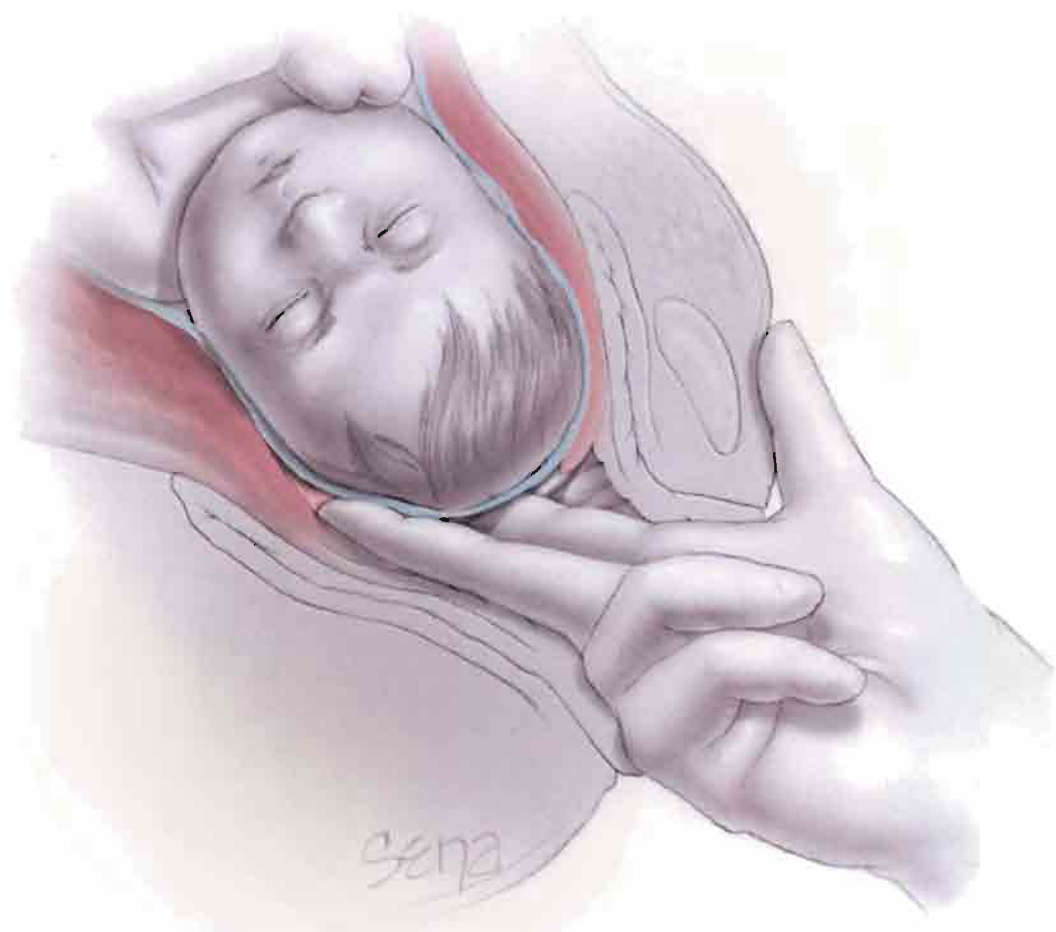
برای رسیدن به این اهداف، متن با بیش از ۳۰۰۰ مقاله جدید تا سال ۲۰۱۷ به روزرسانی شد. بیش از تقریباً ۹۰۰ تصویر، نمودار، سونوگرام و MRI، عکس، فتومیکروگراف و نمودار - داده جدید که تقریباً همگی دارای رنگ‌آمیزی زنده‌ای هستند به کتاب اضافه شده است. تصویرگران پزشکی ما بخش عمده‌ای از تصاویر هنری اصلی را - ارائه کرده‌اند.

همچنین مثل گذشته، دستورالعمل‌های سازمان‌های حرفه‌ای و دانشگاهی مثل کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا، انجمن طب مادر - جنین، مؤسسه ملی سلامت و مؤسسه ملی سلامت کودکان و تکامل انسانی، مراکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها و سایر منابع قانونی را به صورت هم‌زمان ترکیب کرده‌ایم. بسیاری از این داده‌ها در قریب به ۱۰۰ جدول جدید ارائه شده‌اند که مطالعه و استفاده از آنها بر سهولت امکان‌پذیر باشد. به علاوه، بسیاری از الگوریتم‌های درمانی و تشخیص برای راهنمایی سریع پزشکان موجود هستند. گرچه ما تلاش می‌کنیم تا از منابع متعدد استفاده کرده و گزینه‌های متعدد مبتنی بر شواهد را برای چنین برنامه‌های درمانی ارائه کنیم، تجارب بالینی خود را نیز از بخش بزرگ مامایی بیمارستان پارکلند در کتاب ذکر کرده‌ایم. معتقد هستیم که این موارد مثال‌های تخصصی از مامایی مبتنی بر شواهد است ولی اعتراف می‌کنیم که نمی‌توانند تنها روش درمانی را تشکیل دهند.

کنث ج. لوونو
استیون ل. بلوم
برایان م. کیسی

ف. گری کانینگهام
باربارا ل. هافمن
جودی س. داش
کترین ی. اسپونگ

بخش ۷
زایمان



فصل ۲۱

فیزیولوژی وضع حمل

کمپارتمان‌های مادری و جنینی

نقش هورمون‌های جنسی استروئیدی

نقش پروستاگلاندین‌ها

فاز یک: آرامش رحم و نرم شدن سرویکس

فاز دو: آماده شدن برای وضع حمل

فاز سه: وضع حمل

منقبض‌کننده‌های رحم در مرحله سه زایمان

فاز چهار: نفاس

انسان. مشخصه آن انقباضات قوی و دردناک رحمی است که منجر به اتساع سرویکس و نزول جنین در کانال زایمانی می‌شود. مدت‌ها قبل از این زمان آمادگی‌های وسیعی در رحم و سرویکس اتفاق می‌افتد. طی ۳۶ تا ۳۸ هفته‌ی اول یک بارداری طبیعی میومتر در وضعیت کسب آمادگی اما عدم پاسخگویی است. به طور همزمان، سرویکس مرحله اولیه بازآرایی خود را آغاز کرده، اما تمامیت ساختاری خود را حفظ می‌کند. متعاقب این آرامش طول کشیده‌ی رحمی، مرحله‌ی گذار رخ می‌دهد که طی آن عدم پاسخگویی میومتر به حالت تعلیق درآمده و سرویکس دچار رسیده شدن، افاسمان و از بین رفتن انسجام ساختاری می‌شود.

فرآیندهای فیزیولوژیکی که زایمان^۱ (به دنیا آوردن فرزند) و بروز وضع حمل را تنظیم می‌کنند هنوز به طور کامل مشخص نشده‌اند. سه نظریه هم‌زمان، شروع وضع حمل را توصیف می‌کنند. نظریه اول که نگاه ساده‌انگارانه‌ای دارد آن را به صورت از بین رفتن عوامل حفظ بارداری مطرح می‌کند. نظریه دوم بر سنتر عواملی که زایمان را القا می‌کنند متمرکز است. نظریه سوم جنین رسیده را منبع اولیه سیگنال‌دهی برای شروع زایمان می‌داند. در حال حاضر پژوهش‌ها از مدلی حمایت می‌کنند که از هر سه نظریه الهام می‌گیرد. به هر حال، شروع وضع حمل آشکارا نتیجه‌ی نهایی یک سری تغییرات بیوشیمیایی در رحم و سرویکس است. این تغییرات ناشی از

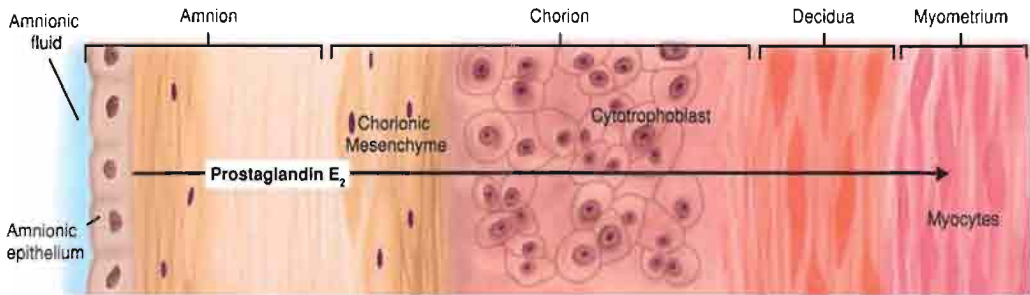
سالیان سال ذهن‌های کنجکاو به دنبال توضیحی برای این حقیقت بوده‌اند که معمولاً وضع حمل حدود ۲۸۰ روز بعد از آخرین دوره قاعدگی اتفاق می‌افتد، اما تاکنون هیچ دلیل جامع و رضایتبخشی برای آن کشف نشده است.

J. Whitridge Williams (1903)

اهمیت فیزیولوژی وضع حمل در ویراست اول کتاب مامایی ویلیامز مورد تأکید قرار گرفته و یک بخش کامل به آن اختصاص داده شد. با توجه به علم آن زمان، مطالب آن ۹ فصل متوجه مکانیک وضع حمل و زایمان بودند. با این وجود، درک کنونی از وضع حمل شامل طیف وسیعی از آمادگی‌ها حتی پیش از اولین انقباضات منظم می‌باشد.

وضع حمل عبارت است از چند ساعت آخر دوران بارداری در

1- Parturition



تصویر ۱-۲۱. پرده آمنیون وظیفه سنتز پروستاگلاندین‌ها را برعهده دارد و در اواخر بارداری، با افزایش فعالیت فسفولیپاز A₂ و پروستاگلاندین H سنتاز نوع ۲ (PGHS-2) سنتز آنها تقویت می‌شود. طی بارداری، بیان آنزیم‌های غیرفعال کننده، یعنی پروستاگلاندین دهیدروژناز (PGDH) در کوریون، انتقال پروستاگلاندین‌ها از آمنیون به بافت‌های مادری را محدود می‌کند. طی وضع حمل، سطح PGDH کاهش می‌یابد و پروستاگلاندین‌های تولید شده توسط آمنیون می‌توانند باعث پارگی پرده و انقباض پذیری رحم شوند. نقش فعال شدن دسیدوا در زایمان مشخص نشده است، اما ممکن است متابولیسم موضعی پروستاگلاندین‌ها و تراکم بالاتر گیرنده‌های پروستاگلاندین و بنابراین افزایش تولید سیتوکین و اثرات پروستاگلاندین رحم را در بگیرد.

عضله صاف در میان فنوتیپ‌هایی که رشد سلولی، تکثیر، ترشح و قابلیت انقباض را فراهم می‌کنند تعدیل کنند.

علاوه بر این انعطاف‌پذیری فنوتیپی، ویژگی‌های متعددی در عضله صاف مزایایی را برای کارایی انقباض رحم و زایمان جنین فراهم می‌کنند. اول، درجه کوتاه شدگی سلول عضله صاف در انقباضات می‌تواند یک مرتبه بیشتر از آنچه باشد که در سلول‌های عضله مخطط رخ می‌دهد. دوم، در سلول‌های عضله صاف نیروها می‌توانند در جهات متعددی وارد شوند. این متفاوت از نیروی انقباضی است که توسط عضله اسکلتی ایجاد می‌شود که همواره در راستای محور فیبر عضلانی می‌باشد. سوم، سازماندهی عضله صاف نسبت به عضله اسکلتی متفاوت است. در میومتر، فیلامان‌های ضخیم و نازک در دسته‌های دراز و تصادفی در سرتاسر سلول‌ها یافت می‌شوند. این چیدمان به ظرفیت ایجاد نیرو و کوتاه شدن بیشتر کمک می‌کند. در آخر، تولید نیروی چند جهتی قوی‌تر در فوندوس نسبت به قسمت تحتانی رحم باعث تطبیق‌پذیری جهت‌دار بودن نیروی تخلیه‌ای می‌شود.

اندومتر که دیواره‌های عضلانی ضخیم رحم را می‌پوشاند بر

سیگنال‌های پاراکرین و اندوکرینی هستند که از مادر و جنین صادر می‌شوند. نقش‌های نسبی آنها در میان گونه‌های مختلف متفاوت است و این تفاوت‌هاست که آشکار کردن عوامل دقیق تنظیم کننده زایمان در انسان را پیچیده کرده است. در صورت غیرطبیعی بودن زایمان، ممکن است وضع حمل پره‌ترم، دیستوشی و یا بارداری پست ترم اتفاق بیافتد. از بین این عوارض وضع حمل پره‌ترم عمده‌ترین نقش را در مرگ و میر و مشکلات نوزادان دارد.

کمپارتمان‌های مادری و جنینی

رحم

لایه‌ی میومتری رحم متشکل از دسته‌هایی از سلول‌های عضله صاف است که با بافت همبندی احاطه شده‌اند. سلول عضله صاف برخلاف عضله قلبی یا اسکلتی تمایز کامل پیدا نکرده است؛ و بنابراین به آسانی با تغییرات محیط سازگاری پیدا می‌کند. محرک‌های متنوعی مانند کشش مکانیکی، التهاب و سیگنال‌های اندوکرین و پاراکرین می‌توانند مرحله گذار سلول

تقریباً تمام توان کشش‌پذیری پرده‌های جنینی جهت مقاومت در برابر پارگی پرده‌ها توسط آمینون فراهم می‌شود (فصل ۵). این بافت فاقد عروق شدیداً نسبت به نفوذ لکوسیت‌ها، میکروارگانیزم‌ها و سلول‌های نئوپلاستیک مقاوم است (تصویر ۱-۳۱). آمینون همچنین نوعی فیلتر انتخابی ایجاد می‌کند که از رسیدن ترشحات پوستی و ریوی جنین که ذرات ریز به آنها متصلند، به کمپارتمان مادری جلوگیری می‌کند. بدین ترتیب بافت‌های مادری در مقابل اجزای موجود در مایع آمنیونی که امکان دارد فعال‌سازی میومتری یا دسیدوا را به صورت پرمچور تسریع کنند و یا ممکن است وقایع نامطلوبی همچون آمبولی مایع آمنیونی را ایجاد کنند محافظت می‌شوند.

کوربیون عمدتاً یک لایه بافت محافظتی است و پذیرش ایمونولوژیک ایجاد می‌کند. همچنین غنی از آنزیم‌هایی است که عوامل منقبض‌کننده رحم^۱ را غیرفعال می‌کنند. آنزیم‌های غیرفعال‌کننده عبارتند از: پروستاگلاندین دهیدروژناز، اکسی‌توسیناز و انکفالیناز (Cheung, ۱۹۹۰; Germain, ۱۹۹۴).

نقش هورمون‌های جنسی استروئیدی

در بسیاری از گونه‌ها نقش هورمون‌های جنسی استروئیدی مشخص است؛ استروژن باعث پیشبرد و پروژسترون باعث مهار وقایع منجر به زایمان می‌شود. و حذف پروژسترون یعنی قطع پروژسترون^۲، درست قبل از پیشرفت زایمان اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، تجویز پروژسترون به برخی از گونه‌ها از طریق کاهش دادن فعالیت میومتر و تداوم کفایت سرویکس زایمان را به تأخیر خواهد انداخت (Challis, ۱۹۹۴). هر چند به نظر می‌رسد در انسان‌ها به احتمال زیاد هم استروژن و هم پروژسترون، هر دو، اجزای سیستم مولکولی گسترده‌تری هستند که موجب حفظ آرامش رحم می‌شود.

سطوح پلاسمایی استروژن و پروژسترون در بارداری طبیعی بسیار بالا و بیشتر از ثابت تمایل آنها برای گیرنده‌هایشان است.

اثر هورمون‌های بارداری تغییر شکل داده و پس از آن دسیدوا خوانده می‌شود. دسیدوا از سلول‌های استرومایی و سلول‌های ایمنی مادری تشکیل شده است و از طریق عملکردهای تنظیم ایمنی منحصر به فردی که در طی بارداری سیگنال‌های التهابی را سرکوب می‌کند به حفظ بارداری کمک می‌نماید. اگرچه در انتهای بارداری فعال شدن دسیدوا رخ می‌دهد. در این فرآیند دسیدوا تغییر کرده پاسخ‌های التهابی را القا نموده و سرکوب فعال سیستم ایمنی را متوقف می‌سازد که این اعمال به آغاز زایمان کمک می‌کند.

طی بارداری، سرویکس عملکردهای متعددی دارد که عبارتند از: ۱) حفظ عملکرد مانع (barrier) برای جلوگیری از عفونت مجرای تولیدمثلی، ۲) حفظ کفایت سرویکس علیرغم نیروهای جاذبه‌ای قوی‌تر در طی دوران رشد جنین و ۳) سازماندهی تغییرات ماتریکس خارج سلولی که امکان ظرفیت بافتی روزافزون را فراهم می‌کند.

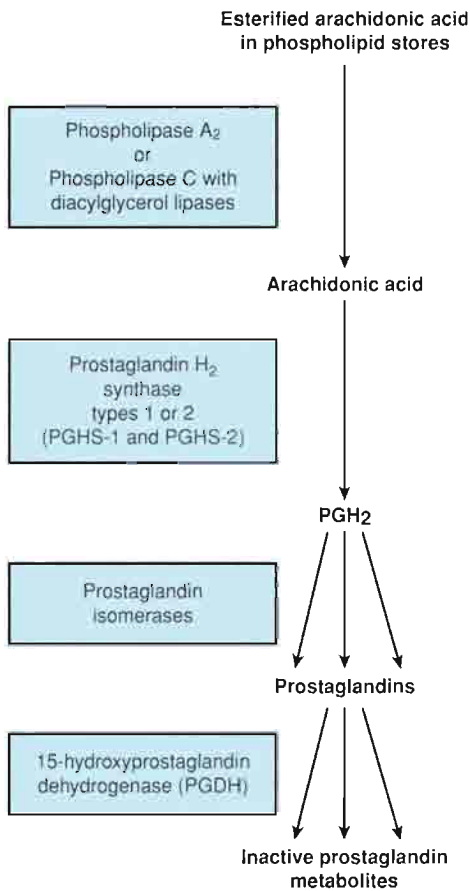
در زنان غیرباردار سرویکس بسته و محکم است و قوام آن مشابه غضروف بینی می‌باشد. در زمان انتهای بارداری، سرویکس قابلیت اتساع آسان داشته و قوام آن مشابه لب‌های حفره دهانی است. براساس آنچه در سونوگرافی سه بعدی و تصویربرداری MRI مشاهده شده است، از ابتدا تا انتهای بارداری بر میزان سطح مقطع کانال سرویکس و استرومای سرویکس افزوده می‌شود (Hoause, ۲۰۰۹; Lang, ۲۰۱۰). همزمان با توسعه‌ی استروما، اپی‌تلیوم سرویکس تکثیر شده و حفاظت ایمنی خاص دوران بارداری را اعمال می‌کند.

جفت

جفت علاوه بر فراهم کردن امکان تبادل مواد مغذی و دفعی بین جنین و مادر، منبع کلیدی هورمون‌های استروئیدی، فاکتورهای رشد و سایر واسطه‌هایی است که بارداری را حفظ می‌کنند و به صورت بالقوه در انتقال به مرحله زایمان یاری‌دهنده هستند. پرده‌های جنینی، آمینون و کوربیون و دسیدوای مجاور، پوسته‌ی بافتی مهمی را در اطراف جنین تشکیل می‌دهند که به عنوان یک سپر متابولیک، ایمونولوژیک و فیزیولوژیک از وی در برابر شروع زایمان در زمان نامناسب محافظت می‌کند.

1- Uterotonins

2- progesterone withdrawal



تصویر ۲۱-۲. نگاهی به مسیر بیوسنتز پروستاگلاندین

Myatt, ۲۰۰۴.

مسیرهای سنتتیک اصلی دخیل در بیوسنتز پروستاگلاندینی در تصویر ۲۱-۲ نشان داده شده‌اند. پروستاگلاندین‌ها با استفاده از آراشیدونیک اسید مشتق از غشای پلاسمایی که معمولاً تحت اثر فسفولیپاز A₂ یا C آزاد می‌شود تولید می‌گردد. اسید آراشیدونیک می‌تواند برای هر دو پروستاگلاندین سنتاز H یک و دو (1- و 2-PGHS) به عنوان سوپسترا عمل کند. نام دیگر این آنزیم‌ها سیکلواکسیژناز یک و دو (1- و 2-COX) می‌باشد. هر دو ایزوفرم PGHS اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین G₂

به همین دلیل درک اینکه چگونه تغییرات جزئی در نسبت غلظت‌های آنها می‌تواند فرآیندهای فیزیولوژیک در دوران بارداری را تعدیل کند دشوار است. با این حال شواهد تئولوژیک مبنی بر افزایش نسبت پروژسترون به استروژن در حفظ بارداری و کاهش در این نسبت برای زایمان غافلگیرکننده است. در تمام گونه‌های مطالعه شده از جمله انسان‌ها، تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده پروژسترون، میفه پریستون (RU-486) یا اوناپریستون باعث ایجاد برخی یا تمامی ویژگی‌های کلیدی زایمان می‌شود. این ویژگی‌ها عبارتند از رسیده شدن سرویکس، قابلیت اتساع بیشتر سرویکس، و تقویت حساسیت رحم به منقبض‌کننده‌های رحمی (Bygdeman, ۱۹۹۴; Chwalisz, ۱۹۹۴b; Wolf, ۱۹۹۳).

نقش دقیق استروژن در تنظیم آرامش رحم و ظرفیت سرویکس در انسان به طور کامل شناخته نشده است. با این وجود، استروژن می‌تواند پاسخ به پروژسترون را افزایش دهد و با این کار در پیشبرد آرامش رحم نقش دارد. در انتهای بارداری استروژن به فرآیندهایی که واسطه فعال‌سازی رحم و رسیده شدن سرویکس هستند یاری می‌رساند.

هر دوی استروژن و پروژسترون به گیرنده‌های هسته‌ای متصل می‌شوند که در رونویسی ژنی با الگوی اختصاصی برای سلول و موقعیت^۱ نقش دارند. دو گیرنده هسته‌ای استروژن گیرنده استروژن آلفا (ERα) و گیرنده استروژن بتا (ERβ) نام دارند. ایزوفروم‌های گیرنده‌های هسته‌ای پروژسترون (PR-B) و (PR-A) توسط رونوشت‌های مختلف از یک ژن منفرد رمزگذاری شده‌اند (Patel, ۲۰۱۵).

نقش پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها مولکول‌های لیپیدی دارای اثرات شبه هورمونی متنوع می‌باشند. آنها در زایمان نقش بارزی در انقباض‌پذیری، شل شدن و التهاب میومتر دارند. پروستاگلاندین‌ها با خانواده‌ای از ۸ گیرنده جفت شده با G-پروتئین مختلف تعامل می‌کنند (ادامه‌ی متن را ببینید) که تعدادی از آنها در سرویکس و میومتر بیان می‌شوند (Konopka, ۲۰۱۵).

فعال سازی آبشاری که باعث پارگی پرده می شود آشکار است. هر چند، اثر پروستاگلاندین های مشتق شده از آمینون بر آرامش و فعال شدن رحم کمتر مشخص شده است. علت آن است که انتقال پروستاگلاندین از آمینون با عبور از کوریون جهت دسترسی به بافت های مادری توسط بیان PGDH محدود می شود.

فاز یک: آرامش رحم و نرم شدن سرویکس

همانطور که در **تصویر ۳-۲۱** نشان داده شده است، می توان زایمان را به صورت قراردادی به چهار فاز دارای همپوشانی تقسیم کرد. این فازها مطابق با تغییرات فیزیولوژیک عمده ای هستند که طی بارداری در میومتر و سرویکس رخ می دهند (Casey, ۱۹۹۳ و Challis, ۱۹۹۷؛ Word, ۲۰۰۷). فازهای زایمان عبارتند از: (۱) پیش درآمدی بر زایمان (۲) آمادگی برای زایمان، (۳) فرآیند زایمان و (۴) فراغت از آن. نکته مهم این است که نباید فازهای زایمان را با مراحل بالینی وضع حمل (یعنی مراحل اول، دوم و سوم) که فاز ۳ زایمان را تشکیل می دهند اشتباه گرفت (**تصویر ۴-۲۱**).

دوره بسیار مؤثری از آرامش میومتر حتی پیش از لانه گزینی آغاز می شود. این دوره (فاز یک) به طور طبیعی ۹۵ درصد از بارداری را تشکیل می دهد و ویژگی آن آرامش ماهیچه صاف رحمی و حفظ تمامیت ساختاری سرویکس می باشد (**تصویر ۵-۲۱**). برای تمام انواع سیستم های مولکولی عصبی، اندوکراین، پاراکراین و اتوکراین احتمالاً فرمان اجرا و هماهنگی با حالتی از عدم پاسخگویی نسبی رحم صادر می شود. علاوه بر این، یک سیستم مکمل «محفوظ از شکست»^۲ نیز باید وجود داشته باشد که از رحم در برابر عوامل احتمالی بر هم زننده آرامش آن مراقبت کند.

طی فاز یک، سلول های میومتری دچار تغییرات فنوتیپی می شوند که به موجب آن حالت غیرانقباضی پیدا می کند و عضله

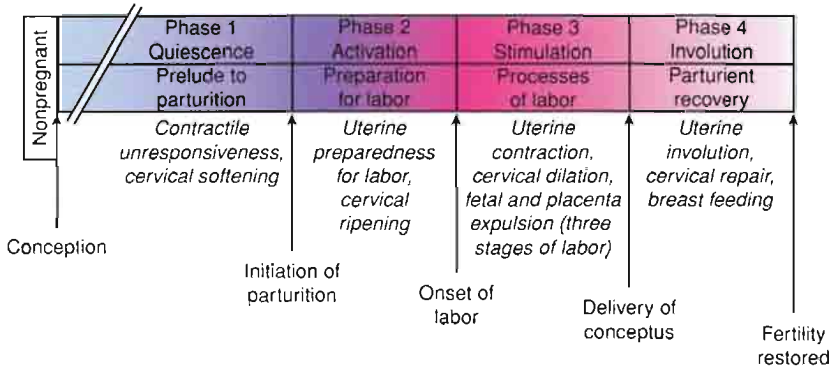
ناپایدار و سپس به پروستاگلاندین H₂ تبدیل می کنند. این آنزیم ها هدف بسیاری از داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) هستند. در واقع اثرات توکولیتیک برخی NSAIDها (که در فصل ۴۲ مورد بحث قرار گرفته است) بسیار امیدبخش دانسته می شدند تا اینکه اثرات نامطلوب آنها بر روی جنین به اثبات رسید (Loudon, ۲۰۰۳؛ Olson, ۲۰۰۳ و ۲۰۰۷).

پروستاگلاندین H₂ توسط ایزومرازهای پروستاگلاندین به پروستاگلاندین های فعال تبدیل می شود که عبارتند از: پروستاگلاندین های E₂ (PGE₂), F_{2α} (PGF_{2α}) و I₂ (PGI₂). ایزومراز در هر بافتی به صورت خاص بیان می شود^۱ و بدین ترتیب تولید نسبی پروستاگلاندین های مختلف را کنترل می نماید. یک نقطه کنترلی مهم دیگر برای پروستاگلاندین متابولیسم آن است که اغلب از طریق اثر ۱۵- هیدروکسی پروستاگلاندین دهیدروناز (PGDH) صورت می گیرد. بیان این آنزیم طی بارداری در رحم و سرویکس دچار تنظیم افزایشی می شود، که این امر توانایی مهم غیرفعال سازی سریع پروستاگلاندین ها را فراهم می کند (Giannoulas, ۲۰۰۲؛ Kishore, ۲۰۱۴). بنابراین، پاسخ های میومتر از تعادل بین سنتز پروستاگلاندین در مقابل متابولیسم آن؛ از بیان نسبی انواع گیرنده های پروستاگلاندین و یا از جابجایی بین مسیره های سیگنال دهی گیرنده ها ناشی می شود (Kandola, ۲۰۱۴؛ Lyall, ۲۰۰۲؛ Olson, ۲۰۰۷؛ Smith, ۲۰۰۱). این احتمال کاملاً وجود دارد که پروستاگلوئیدها در شل شدن میومتر در یک مرحله از بارداری و در انقباضات میومتری پس از آغاز زایمان نقش داشته باشند (Myatth, ۲۰۰۴).

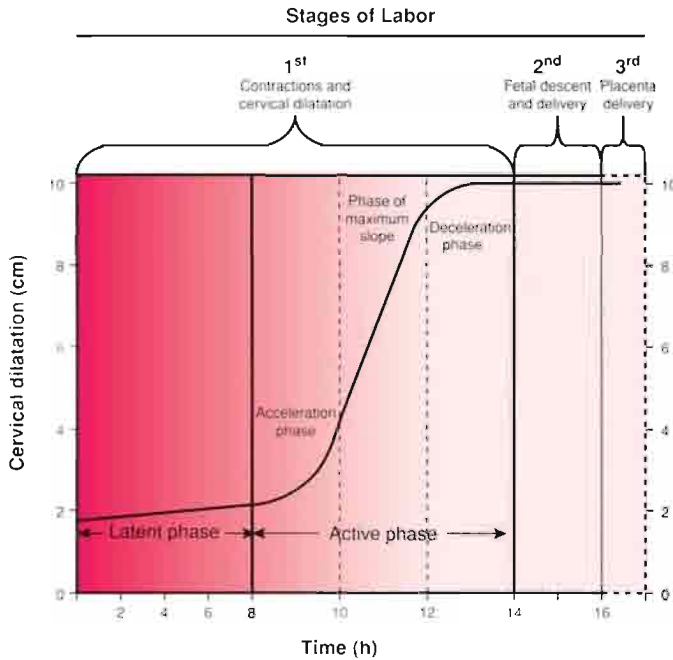
علاوه بر میومتر، آمینون پروستاگلاندین ها و پپتیدهای بیواکتیو متعددی سنتز می کند که باعث انقباض یا شل شدن میومتر می شوند (**تصویر ۱-۲۱** را ببینید). در اواخر بارداری، بیوسنتز پروستاگلاندین توسط آمینون افزایش می یابد و فسفولیپاز A₂ و PGHS-2 فعالیت بیشتری از خود نشان می دهند (Johnson, ۲۰۰۲). بر این اساس، این فرضیه مطرح است که پروستاگلاندین ها وقایعی را تنظیم می کنند که منجر به زایمان می شوند. احتمالاً منبع اصلی پروستاگلاندین های موجود در مایع آمینون، پرده آمینون می باشد. نقش این پروستاگلاندین ها در

1- Tissue- specific

2- fail- safe



تصویر ۳-۲۱. مراحل وضع حمل.



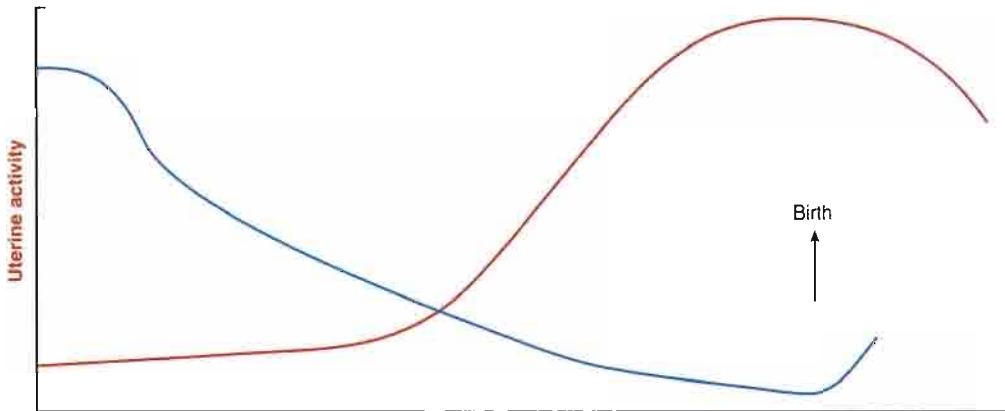
تصویر ۴-۲۱. منحنی

مرکب مربوط به میزان متوسط اتساع در زایمان زنان نولی‌پار، که براساس بررسی اطلاعات مربوط به الگوهای مشاهده شده در گروهی بزرگ و نسبتاً متوالی از زنان باردار به دست آمده است. مرحله اول، به یک فاز نهفته نسبتاً مسطح و یک فاز فعال سریعاً پیشرونده تقسیم

شده است. سه جزء را می‌توان در فاز فعال تشخیص داد: فاز تسریع، فاز خطی شیب حداکثر، و یک فاز افت.

انقباضات میومتری با شدت کم در طول فاز آرامش حس شوند که در حالت طبیعی منجر به اتساع سرویکس نمی‌شوند. این انقباضات در اواخر بارداری و به ویژه در زنان مولتی‌پار شایع هستند که آنها را به نام انقباضات براکستون-هیگس یا

رحمی دیگر به محرک‌های طبیعی پاسخ نمی‌دهد. به طور همزمان، باید تغییرات وسیعی در چته و واسکولاریته رحم ایجاد شود تا آن را با رشد جنین هماهنگ کرده و برای انقباضات رحمی آماده نماید. عدم پاسخگویی میومتری در فاز یک تا نزدیک پایان دوره بارداری ادامه می‌یابد. با این حال، ممکن است برخی



Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Prostacyclin Nitric oxide hCG CRH Caspase 3 Progesterone PGDH	Uterine stretch Gap junction receptors Fetal signals (SPA, PAF, CRH) Fetal membrane senescence Prostaglandins Cortisol? Progesterone (nonclassic withdrawal) Estrogen Relaxin Hyaluronan	Prostaglandins Oxytocin CRH? Inflammatory cell activation Estrogen Relaxin	Oxytocin Inflammatory cell activation

■ Myometrium is major site of action ■ Cervix is major site ■ Both are sites of action

تصویر ۵-۲۱. عوامل کلیدی که تصور می‌شود فازهای زایمان در انسان را تنظیم می‌کنند. CRH: هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ hCG: گونادوتروپین کوریونی انسانی؛ PAF: فاکتور فعال‌کننده پلاکت؛ PGDH: پروستاگلاندین دهیدروژناز؛ SPA: پروتئین سورفاکتانت A

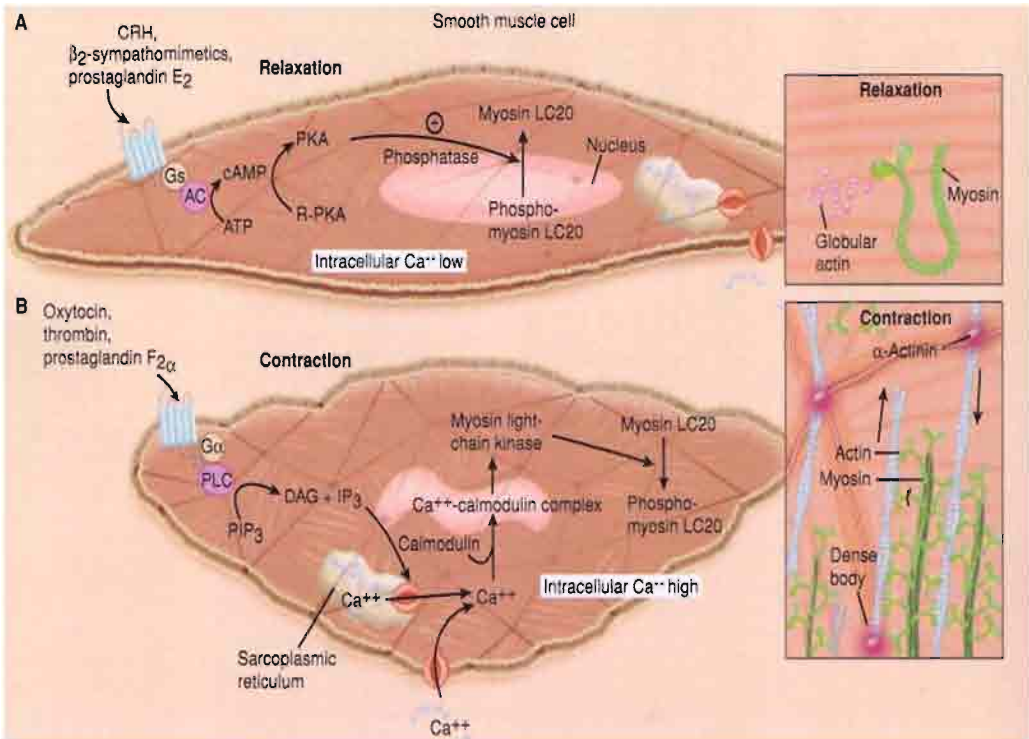
زایمان کاذب^۱ می‌نامند (فصل ۴). آرامش فاز یک احتمالاً حاصل این موارد است: (۱) اثرات استروژن و پروژسترون از طریق گیرنده‌های داخل سلولی، (۲) افزایش میزان آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در سلول میومتر با واسطه گیرنده غشای پلاسمایی، (۳) تولید گوانوزین مونوفسفات (cGMP، و (۴) سایر سیستم‌ها از جمله تغییر در کانال‌های یونی سلول میومتر.

محصولات پروتئینی‌شان کنترل می‌شود. آرامش تا حدودی در اثر این عوامل به دست می‌آید: (۱) کاهش تداخل^۲ داخل سلولی و کمتر شدن سطوح Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]$ داخل سلولی؛ (۲) تنظیم پتانسیل غشای سلولی توسط کانال یونی؛ (۳) فعال شدن پاسخ به تجمع پروتئین تانخورده^۳ در شبکه اندوپلاسمیک در رحم؛ و (۴) تجزیه عوامل منقبض‌کننده رحم. در مقابل، انقباض‌پذیری ناشی از این عوامل می‌باشد: (۱) افزایش تعامل بین پروتئین‌های اکتین و مینوزین؛ (۲) افزایش قابلیت برانگیختگی تک تک سلول‌های میومتر، و (۳) پیشرفت تداخل داخل سلولی که امکان

■ **انقباض و شل شدن میومتر**

تعادل بین انقباض و شل شدن میومتر از طریق تنظیم رونویسی هورمون‌های پپتیدی و استروئیدی بررسی ژن‌های کلیدی و

1- false labor 2- crosstalk
3- unfolded protein response



تصویر ۶-۲۱. انقباض و شل شدن میوسیت رحمی A. شل بودن رحم توسط عواملی حفظ می‌شود که سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) را افزایش می‌دهند. این امر باعث فعال‌سازی پروتئین کیناز A (PKA) می‌شود که به نوبه خود منجر به پیشرفت فعالیت فسفودی‌استراز با دفسفریلاسیون کیناز زنجیره سبک میوزین (MLCK) می‌گردد. سایر فرآیندها در جهت حفظ اکتین به فرم گلوبولار و در نتیجه جلوگیری از تشکیل رشته‌ها (که جهت انقباض مورد نیاز هستند) عمل می‌کنند. B. معکوس شدن این توالی‌ها منجر به انقباضات رحمی می‌شود. به این حالت، اکتین فرم رشته‌ای به خود می‌گیرد و کلسیم جهت اتصال به کلمودولین و تشکیل کمپلکس وارد سلول می‌شود. این کمپلکس‌ها MLCK را فعال می‌کنند تا زنجیره سبک میوزین را فسفریله کند. این کار باعث فعالیت ATPase می‌شود که منجر به لغزیدن میوزین بر روی رشته‌های اکتین می‌گردد که همان انقباض رحمی است. AC: آدنیلیل سیکلاز؛ Ca^{2+} : کلسیم؛ DAG: دی‌آسیل گلیسرول؛ G_s و G_q : پروتئین‌های گیرنده G ؛ IP_3 : اینوزیتول تری‌فسفات؛ LC20: زنجیره سبک ۲۰؛ PIP_3 : فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ و ۴ و ۵- تری‌فسفات؛ PLC: فسفولیپاز C؛ R-PKA: پروتئین کیناز غیر فعال

رشته‌ای تبدیل شود. در حقیقت یک مکانیسم بالقوه جهت حفظ شل بودن عضله، پیشبرد تبدیل اکتین بیشتر به شکل گلوبولار است تا فرم رشته‌ای یعنی فرمی (که برای ایجاد انقباض به آن نیاز است) (تصویر ۶-۲۱). علاوه بر این، اکتین باید برای فراهم شدن امکان ایجاد کشش به اسکلت سلولی در نقاط کانونی در

ایجاد انقباضات هم‌زمان را فراهم می‌کند.

تعاملات اکتین - میوزین

پروتئین‌های اکتین و میوزین برای انقباض عضله ضروری هستند. برای این هدف، اکتین باید از فرم گلوبولار به فرم

غشای سلولی متصل شود.

الکتروشیمیایی در عرض غشای پلاسمایی تنظیم می‌شود. پیش از زایمان، میوسیت‌ها بار منفی نسبتاً بالایی را در داخل خود حفظ می‌کنند. حفظ پتانسیل غشایی هیپرپلاریزه برانگیختگی سلول عضله صاف را تضعیف می‌کند و توسط کانال‌های یونی تنظیم می‌شود. کانال‌های پتاسیمی متعددی پتانسیل غشایی را کنترل می‌کنند و این امر با اهمیت آرامش میومتر مطابقت دارد. یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی، کانال پتاسیمی فعال شونده با Ca^{2+} و ولتاژ می‌باشد که توان هدایتی بالایی دارد (BK_{Ca}) (Pérez, ۱۹۹۳). در فیزیولوژی طبیعی کانال BK_{Ca} میومتری نقش دوگانه و مقابل هم را جهت حفظ تعادل بین آرامش و انقباض‌پذیری رحم ایفا می‌کند. کانال BK_{Ca} به فراوانی در میومتر بیان می‌شود. در اغلب دوران بارداری، باز شدن کانال BK_{Ca} به پتاسیم اجازه می‌دهد برای حفظ بار منفی داخل سلولی محیط سلول را ترک کند و بنابراین از جریان رو به داخل Ca^{2+} از طریق کانال‌های وابسته به ولتاژ و انقباض جلوگیری می‌کند. افزایش باز بودن کانال BK_{Ca} منجر به شل شدن میومتر می‌شود، در حالی که مهار کانال BK_{Ca} انقباض‌پذیری میومتر را تقویت می‌کند. توانایی کانال BK_{Ca} در تنظیم دینامیک کلسیم و نهایتاً انقباض‌پذیری رحم از اوایل بارداری تا اواخر آن می‌تواند ناشی از تغییرات زمانی در بین کانال BK_{Ca} و یا همکاران تعامل‌کننده با BK_{Ca} باشد (Wakle- Prabagaran, ۲۰۱۶).

اتصالات شکاف‌دار^۱ میومتری

سیگنال‌های سلولی که انقباض و شل شدن میومتر را کنترل می‌کنند می‌توانند از طریق کانال‌های اتصالی به طور مؤثری منتقل شوند. ارتباط بین میوسیت‌ها توسط اتصالات شکاف‌دار برقرار می‌شود، که به عبور جریان‌های جفت شده^۲ یونی یا الکتریکی و نیز متابولیک کمک می‌کنند. کانال‌های تراغشایی^۳ که اتصالات شکاف‌دار را تشکیل می‌دهند شامل دو «نیم‌کانال^۳» پروتئینی هستند (Saez, ۲۰۰۵). این کانکسون‌ها هر کدام از ۶ زیرواحد پروتئینی به نام کانکسین تشکیل شده‌اند (تصویر ۲۱-۷).

اکتین باید با میوزین که از زنجیره‌های سبک و سنگین متعددی تشکیل شده است همکاری کند. جفت شدن اکتین و میوزین آدنوزین تری فسفاتاز (ATPase) را فعال می‌کند، آدنوزین تری فسفات را هیدرولیز نموده و نیرو تولید می‌کند. این تعامل توسط فسفوریلاسیون آنزیمی زنجیره سبک 20-kDa میوزین اتفاق می‌افتد (Stull, ۱۹۹۸). آنزیم کاتالیزکننده‌ی این واکنش کیناز چنبره سبک میوزین نام دارد و توسط کلسیم فعال می‌شود. کلسیم به کلمودولین که یک پروتئین تنظیمی متصل شونده به کلسیم می‌باشد متصل می‌شود و کلمودولین نیز به نوبه خود به کیناز زنجیره سبک میوزین متصل شده و آن را فعال می‌کند.

بنابراین، به لحاظ منطقی، شل شدن رحمی معمولاً توسط شرایطی ایجاد می‌شود که غلظت (Ca^{2+}) را کاهش می‌دهند. در مقابل، عواملی که باعث انقباض می‌شوند با اثر بر سلول‌های میومتری سطوح Ca^{2+} را افزایش می‌دهند و یا به کلسیم خارج سلولی اجازه می‌دهند از طریق کانال‌های تنظیم شونده توسط ولتاژ یا لیگاند به سلول وارد شود (تصویر ۶-۲۱) و ببینید). کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ باز شده، یون‌های کلسیم اضافی به درون سلول وارد می‌شوند و متعاقب آن دیپلاریزاسیون سلولی رخ می‌دهد. به عنوان مثال، پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ و اکسی‌توسین در طی وضع حمل به گیرنده‌هایشان متصل می‌شوند تا کانال‌های کلسیمی وابسته به لیگاند را باز کنند. فعال شدن این گیرنده‌ها همچنین کلسیم را از شبکه سارکوپلاسمیک آزاد می‌کند تا بار الکتریکی منفی داخل سلول را کاهش دهد. به علاوه، قرارگیری بیشتر کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی بر روی غشای سلولی ورود Ca^{2+} را افزایش می‌دهد (Ying, ۲۰۱۵). این افزایش در سطوح Ca^{2+} اغلب موقتی است. اما می‌توان با مهار میوزین فسفاتاز (آنزیمی که میوزین را دفسفریله می‌کند) انقباضات را طولانی‌تر کرد (Woodcock, ۲۰۰۴).

تنظیم پتانسیل‌های غشایی

همانگونه که قبلاً به آن اشاره شد، قابلیت برانگیختگی میوسیت‌ها تاحدی توسط تغییرات گرادیان پتانسیل

1- Gap junctions
3- hemi- channel

2- Transmembrane

است.

بخشی از عملکرد پروتسترون در حفظ آرامش رحم از طریق مکانیسم‌هایی صورت می‌گیرد که بیان پروتئین‌های کلیدی متعددی را که برای انقباض‌پذیری مورد نیاز هستند کاهش می‌دهند. این پروتئین‌های مرتبط با انقباض (CAPs) شامل گیرنده‌های اکسی‌توسین، گیرنده‌ی پروستاگلاندین F و کانکسین-۴۳ می‌باشند. در انتهای دوره‌ی بارداری افزایش کشش به همراه غلبه‌ی بیشتر استروژن سطوح CAPها را افزایش می‌دهد. هماهنگی مسیرهای متنوع تنظیمی منجر به رفع مهار سطوح کانکسین-۴۳ و گیرنده‌ی اکسی‌توسین برای افزایش قابلیت انقباض رحمی می‌شود (Nadecm, ۲۰۱۶؛ Renthal, ۲۰۱۰؛ Williams, ۲۰۱۲b).

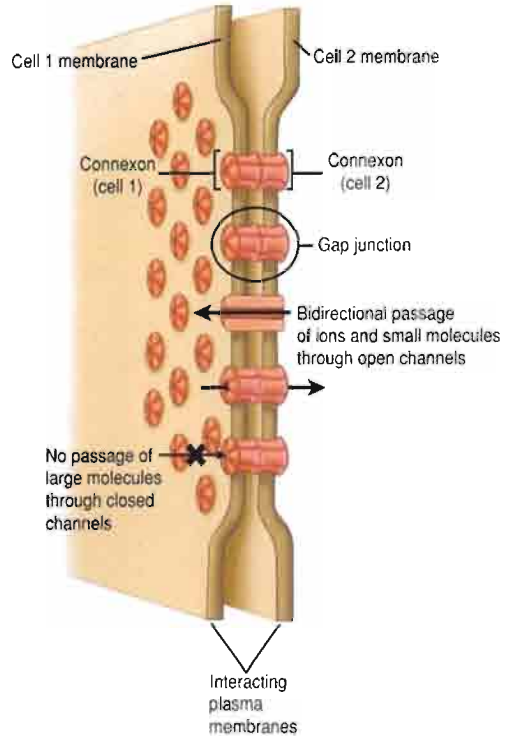
پاسخ شبکه اندوپلاسمیک به استرس

به عنوان یک مکانیسم بالقوه‌ی دیگر، پروتسترون از طریق حمایت از *caspase 3* که یک عامل ضدانقباض است، آرامش رحم را حفظ می‌کند (Jeyashuria, ۲۰۰۹). این پروتئین هم اکتین و هم پروتئین ویژه اتصال شکاف‌دار یعنی کانکسین-۴۳ را تجزیه می‌کند (Kyathanahalli, ۲۰۱۵).

در موش‌ها، فعال‌سازی *caspase 3* به وسیله پاسخ شبکه اندوپلاسمیک به استرس (ERSR) که توسط بارداری القا شده است، تنظیم می‌گردد. شبکه اندوپلاسمیک به تا خوردن^۲ و انتقال پروتئین‌ها کمک می‌کند. نامنظمی‌های عملکردی موجب تجمع پروتئین‌های بدتاخورد^۳ و تحریک ERSR می‌شود. ERSR و پاسخ آن به پروتئین‌های باز شده (UPR) مکانیسم‌های سلولی جهت حفظ هموستاز در برخورد با محرک‌هایی همچون کشش و التهاب هستند. ERSR طول کشیده موجب فعال‌سازی *caspase 3* برای حفاظت از آرامش علیرغم این محرک‌ها می‌شود.

گیرنده‌های جفت شده با G-پروتئین

گیرنده‌های متنوعی در سطح سلول به صورت مستقیم



تصویر ۷-۲۱. زیرواحدهای پروتئینی کانال‌هایی از نوع اتصال شکاف‌دار، کانکسین خوانده می‌شوند. ۶ کانکسین یک نیم کانال را تشکیل می‌دهند (کانکسون)، دو کانکسون (یکی از سمت هر سلول) یک کانال از نوع اتصال شکاف‌دار را ایجاد می‌کنند. کانکسون‌ها و کانال‌های اتصال شکاف‌دار می‌توانند از یک یا چند نوع پروتئین کانکسین ساخته شوند. ترکیب‌بندی کانال اتصال شکاف‌دار برای انتخابی بودن این کانال‌ها جهت عبور مولکول‌ها و ارتباط بین سلول‌ها اهمیت دارد.

غلظت آن نزدیک به زمان آغاز وضع حمل افزایش می‌یابد.

جفت‌های کانکسون‌ها در بین سلول‌های جفت شده کانالی برای تبادل مولکول‌های کوچک ایجاد می‌کنند. این مولکول‌ها می‌توانند مواد مغذی، مواد دفعی، متابولیت‌ها، پیامبرهای ثانویه و یا یون‌ها باشند. محققان بر این باورند که انواع و تعداد بهینه‌ی اتصالات شکاف‌دار برای هم‌زمانی الکتریکی میومتر حائز اهمیت

1- contraction- associated proteins

2- folding

3- misfolded