

Indukcija porođaja

Mjeda, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:543004>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ema Mjeda

Indukcija porođaja

Diplomski rad



Zagreb, 2020

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova, KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Gordana Zlopaše, dr.med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica

ACOG - Američko društvo porodničara i ginekologa (engl. The American College of Obstetricians and Gynecologists)

AMA - starija dob majke (engl. advanced maternal age)

BHS-B - Streptococcusom agalactiae

COX-2 - ciklooksigenaza 2

CRH - kortikotropin.oslobađajući hormon

CTG - kardiotokografija

DHEA-S - dehidroepiandrostendion-sulfat

EDD - termin porođaja (engl. estimated due date)

EFW - procijenjena težina fetusa (engl. estimated fetal weight)

fFN - fetalni fibronektin

IOL - indukcija porođaja (engl. induction of labour)

ITM - indeks tjelesne mase

IUFD - intrauterina smrt ploda (engl. intrauterine fetal death)

IUGR - intrauterini zastoj u rastu (engl. intrauterine growth restriction)

LMP - gestacijska dob određene po trajanju amenoreje (engl. last menstrual period)

NICE - Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. The National Institute for Health and Care Excellence)

PGE₁ - prostaglandin E₁

PGE₂ - prostaglandin E₂

PGF_{2α} - prostaglandin F_{2α}

PR - prostaglandinski receptor

PROM - prijevremeno prsnuće vodenjaka (engl. prelabour rupture of membranes)

PRVP - prijevremeno prsnuće vodenjaka u trudnoći prije termina

Rh - Rhesus faktor

SOGC – Društvo porodničara i ginekologa Kanade (engl. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)

SP-A - surfaktant protein A

TOLAC - pokušaj vaginalnog poroda nakon carskog reza (engl. trial of labour after caesarean)

VBAC - vaginalni porod nakon carskog reza (engl. vaginal birth after cesarean)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod.....	1
2. Epidemiologija	1
3. Fiziološka zbivanja u podlozi inicijacije porođaja	2
4. Indikacije	5
5. Elektivna IOL, IOL na zahtjev majke	14
6. Metode indukcije	15
6.1. <i>Prostaglandini</i>	17
6.2. <i>Oksitocin</i>	18
6.3. <i>Odvajanje plodovih ovoja od sveze s deciduom (membrane stripping)</i>	19
6.4. <i>Foleyev kateter</i>	20
6.5. <i>Laminarije i drugi osmotski dilatatori cerviksa</i>	20
6.6. <i>Amniotomija</i>	21
7. Komplikacije indukcije porođaja i prediktivni čimbenici uspješnosti	30
8. Zahvale	31
9. Literatura	32
10. Životopis	36

SAŽETAK

INDUKCIJA POROĐAJA

EMA MJEDA

Indukcija porođaja (engl. *induction of labour* – IOL) je jedan od najčešće izvođenih zahvata u porodništvu. Sveukupni porast incidencije IOL bilježi se diljem svijeta. Ovaj fenomen se objašnjava fiziološkim promjenama populacije trudnica, neujednačenim smjernicama i porastom incidencije elektivnih IOL. Točni mehanizmi inicijacije porođaja nisu razjašnjeni, no ključnim događajem smatra se razvoj upalnog procesa u prijeternskim porođajima te brojni fizikalni i hormonalni signali zrelog fetusa u terminskim porođajima koji aktiviraju upalne transkripcijske faktore poput NF- κ B te prekidaju vrijeme relaksacije mišićja maternice. Svjetska medicinska društva poput Američkog društva porodničara i ginekologa (engl. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* - ACOG), Društva porodničara i ginekologa Kanade (engl. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* - SOGC), Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence* - NICE) te Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* - WHO) izdaju smjernice na temelju najnovijih medicinskih istraživanja o valjanosti i točnom vremenu provedbe IOL u raznim stanjima trudnoće. U početku valja procijeniti stanje fetusa, trudnice i utvrditi zrelost vrata maternice. Najpouzdanija metoda procjene je utvrđivanje zrelosti materničnog vrata indeksom prema Bishopu. U slučaju nalaza nezrelog vrata maternice valja provesti preindukcijske postupke. U sazrijevanju vrata maternice najpotentniji su prostaglandini, dok se manje komplikacija očekuje primjenom mehaničkih metoda poput osmotskih dilatatora i balonskih katetera. Kod nalaza zrelog cerviksa kontrakcije maternice potaknu se intravenskom primjenom oksitocina i amniotomijom. Važno je u obzir uzeti angažiranost priležeće česti, te amniotomiju izvršiti u trenutku kada ona priliježe uz vrat maternice. Multiparitet i nalaz zrelog vrata maternice prema Bishopu povezuju se s većom uspješnosti indukcije. Najčešća komplikacija koje se opisuje primjenom indukcijskih metoda je tahisistolija s mogućim poremećajima srčanog ritma fetusa. Poseban oprez valja imati pri aplikaciji prostaglandina u obliku intravaginalnog gela/tablete i intravenskoj primjeni oksitocina.

Ključne riječi: indukcija porođaja, Bishopov indeks, metode indukcije, tahisistolija

SUMMARY

INDUCTION OF LABOR

Emma Mjeda

Induction of labour (IOL) is one of the most frequently performed obstetrical interventions. Overall increase in incidence of IOL is reported worldwide. This phenomenon is explained by physiological changes in the pregnant population, inconsistent guidelines and increase in incidence of elective labour induction. The exact mechanism that underlays the initiation of parturition isn't clear but inflammatory response has a critical role in pre-term labour. Mechanical and hormonal signals from growing fetus at term labour activate inflammatory transcription factors, such as NF- κ B and interrupt the uterine quiescence. World medical societies such as The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and World Health Organization (WHO) published evidence-based medicine guidelines about validity and exact time of IOL in many conditions of pregnancy. The condition of the fetus, the pregnant woman and the ripeness of the cervix should be assessed initially. The most reliable method to assess the ripeness of the cervix is Bishop score. In conditions of unfavourable cervix, the methods of cervical ripening should be done. It's important to consider the engagement of fetal presenting part and then amniotomy procedure performed when it is well-applied to the cervix. Multiparity and favourable cervix findings in Bishop score are linked with the success of IOL. The most common complication of IOL is tachysystole with potential fetal heart rate changes. Special care should be taken when applying intravaginal prostaglandins in form of gel or a tablet as well as in intravenous application of oxytocin.

Key words: induction of labour, Bishop score, methods of induction, tachysystole

1. Uvod

Indukcija porođaja (engl. *induction of labour*, IOL) je jedan od najčešće izvođenih zahvata u porodništvu. Postupak uključuje stimulaciju kontrakcija maternice kada one prirodno izostaju ili su neadekvatne. U svijetu se posljednjih desetljeća bilježi znatan porast stope IOL, djelomično zbog proširenja medicinskih indikacija i fizioloških promjena populacije trudnica, a djelomično i zbog porasta incidencije elektivnih IOL. Zrelost vrata maternice procijenjena prema Bishopovom indeksu uvjetuje potrebu o primjeni preindukcijskih farmakoloških i mehaničkih metoda.

2. Epidemiologija

Sveukupni porast stope indukcija porođaja bilježi se unatrag nekoliko desetljeća na svjetskoj razini. Ipak ne možemo govoriti o jednoznačnom porastu IOL-a zato što se u razvijenim zemljama bilježi značajniji porast od onog u zemljama u razvoju(1). Zanimljiv je i nesrazmjer prevalencija IOL-a u bolnicama diljem Europe, Amerike pa i Australije, koji se ne može razjasniti utjecajem demografskih i bolničkih faktora te različitošću komorbiditeta majki. Upravo zbog toga nejednakosti se pokušavaju objasniti nedosljednošću u izradi kliničkih smjernica na temelju jednakih medicinskih dokaza kao i različitom praćenju kliničkih smjernica pojedinih ustanova ili liječnika(2). Podjednako na temelju disproporcije stopa sveukupnih IOL i onih medicinski indiciranih zaključuje se o postojanju rastućeg broja elektivnih IOL-a (3). U populaciji trudnih žena došlo je do promjene određenih fizioloških karakteristika, a uz rastuću dob žena koje rađaju to su i povećanje ITM-a, rastuća stopa žena s prethodnim carskim rezom i višeplođnim trudnoćama (4). Takva mijena umanjuje mogućnost uspješnosti provedenih IOL-a te je carski rez u većem broju slučajeva prihvatljivija metode poroda. Prema Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2018. godinu u Republici Hrvatskoj je 24,4% poroda dovršeno carskim rezom, pozitivni trend koji se javlja i kod nas tumači se pravom pacijenta na slobodan izbor metode poroda. Za sada je u porastu i broj žena koje rađaju u starijim dobnim skupinama (35 godina), a najveći broj poroda je u dobnoj skupini od 30-34 godine. Istovremeno komplikacije u trudnoći javljaju se u 27,3% slučajeva, najučestalija je gestacijski dijabetes, a zatim slijede hipertenzivni poremećaji (5).

3. Fiziološka zbivanja u podlozi inicijacije porođaja

Inicijacijom porođaja nazivamo sve one događaje važne u regulaciji započinjanja i izvršenja procesa rađanja. Točni mehanizmi do danas nisu u potpunosti razjašnjeni, postoji niz različitih čimbenika i kompleksnih interakcija majke, fetusa i placente koji kumulativnim učinkom prekidaju razdoblje relaksacije maternice koje je dominiralo tijekom trudnoće. Osnovni uvjeti uspješnog proces rađanja su uspostavljanje prikladnih miometrijskih kontrakcija i sazrijevanje vrata maternice. Ključni događaj koji je u podlozi kako terminskih tako i prijeternskih poroda jest razvoj upalne reakcije (6). Sazrijevanje vrata maternice omogućeno je pregradnjom ekstracelularnog matriksa i kolagena, povećanom ekspresijom metaloproteinaza te sukladno djelovanju citokina, prostaglandina, dušičnog oksida i steroida (7). Tijekom trudnoće maternica je relaksirana zahvaljujući dominirajućim koncentracijama progesterona i njihovom učinku na progesteronski receptor (PR) (6). Koncentracija cirkulirajućih progesterona ne smanjuje se na kraju trudnoće i za vrijeme poroda što upućuje na odlučujuće promjene PR-a. Pretpostavlja se da PR aktivnost sprječava razvoj upalnog odgovora tijekom trudnoće(6). U prijeternskim porodima ključni pokretač upalnog odgovor je intraamnijska upalna reakcija (korioamnionitis) koja dovodi do aktivacije upalnih stanica, porasta koncentracije citokina koji aktiviraju upalne transkripcijske faktore kao što je NF- κ B. Pokretač istovjetnog upalnog odgovora u terminskim porodima nije točno utvrđen no pretpostavlja se da tu ulogu imaju brojni fizikalni i hormonalni signali zrelog fetusa. Surfaktant iz zrelih fetalnih pluća (SP-A), produkcija placentalnog CRH i rastezanje maternice u terminu smatraju se glavnim čimbenicima aktivacije upalnog odgovora u terminskim porodima. Aktivacija nuklearnog transkripcijskog faktora NF- κ B potiče ekspresiju gena koji kodiraju proteine važne za kontrakcije maternice kao što su prostaglandinski F₂ α receptori, protein međustaničnih mostića (engl. gap junctions) koneksin 43, oksitocinski receptor i ciklooksigenazu-2 (COX-2). Istovremeno NF- κ B dovodi do promjene PR aktivnosti smanjenjem PR koaktivatora, povećanjem ekspresije inhibitornih izoformi PR-a, lokalnim povećanjem metabolizma progesterona u vratu maternice i miometriju te mogućim direktnim inhibitornim djelovanjem na PR. Takva promjena aktivnosti PR pogoduje daljnjoj aktivaciji NF- κ B i ekspresiji tzv.kontraktinilnih gena što rezultira početkom poroda. "Placentalni sat" koji određuje trajanje trudnoće i vrijeme poroda je kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) čije

koncentracije rastu od početka trudnoće u krvi majke i fetusa dosežući maksimalne vrijednosti u terminu kada se smanjuje i koncentracija CRH-vezujućeg proteina (8) što dodatno povećava njegovu bioraspoloživost. Žene koje rađaju prije termina tijekom cijele trudnoće, a i prije poroda bilježe veću količinu CRH u plazmi od onih koje rađaju u terminu, dok žene koje rađaju poslije termina cijelim tijekom trudnoće kao i na njenom kraju u plazmi imaju nešto niže koncentracije CRH. Koncentracija kod svih žena eksponencijalno raste od samog početka trudnoće (9). Iz navedenih tvrdnji proizlazi da je uloga CRH u tijelu trudnice uloga placentalnog sata koji određuje tijek trudnoće i njeno okončanje. CRH u trudnoći pomaže stanje relaksacije mišića maternice, no taj mehanizam se mijenja značajnom promjenom funkcije i afiniteta CRH receptora u vrijeme termina(10) posljedično čemu oni potpomažu kontrakcije maternice u porodu. Postoji pozitivna povratna sprega kojom se regulira oslobađanje placentalnog CRH povećanim koncentracijama glukokortikoida. CRH povećava osjetljivost miometrija na oksitocin i prostaglandin F_{2a} te aktivira NO sintetazu i time utječe na dilataciju fetoplacentalnih i uterinih krvnih žila. Povećane koncentracije CRH u fetalnoj cirkulaciji potiču aktivaciju hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi čime dolazi do porasta koncentracije kortizola i dehidroepiandrosterona-sulfata (DHEA-S). Kortizolska aktivnost značajna je u procesu sazrijevanja fetalnih pluća jer potiče sintezu surfaktant proteina, kao odgovor na lučenje SP-A (surfaktant protein A) u trofoblastu koriona pojačana je ekspresija COX enzima, a samim time produkcija PGE_2 . Tako su povezana dva ključna trenutka, sazrijevanje pluća fetusa i inicijacija porođaja (11). DHEA-S nadalje služi kao supstrat za placentalnu sintezu estrogena. Iako se estrogenska uloga ne smatra preduvjetom za spontanu inicijaciju porođaja jer i u anencefalnih fetusa te žena s nedostatkom aromataze i sulfataze (enzimi ključni za sintezu estrogena) dolazi do spontanog poroda, ipak je važna njegovaloga uloga u koordinaciji i snaženju mišićnih kontrakcija. U tijeku upalnih procesa koji ostvaruju inicijaciju porođaja značajna je uloga i prostaglandina čija sinteza je inducirana već spomenutim citokinima, interleukinima kao i estrogenom. Glavna mjesta sinteze prostaglandina su miociti maternice, amniokorionske stanice te stanice decidualnog tkiva. Supstrat za njihovu sintezu je arahidonska kiselina iz koje djelovanjem enzima ciklooksigenaze nastaju različite vrste prostaglandina dok su za inicijaciju poroda najvažniji PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$. Prostaglandin E_2 (PGE_2) je važan čimbenik u procesu sazrijevanja vrata maternice, potiče i spontano pucanje plodovih ovoja, a njegovaloga

sinteza dominantno se odvija u avaskluarnom amnijskom tkivu. Nasuprot tomu PGF_{2a} koji pretežito nastaje u decidui basalis dominantno povećava ekspresiju oksitocinskih receptora i međustaničnih mostića (engl.gap junctions) u stanicama miometrija pa time djeluje na kontraktilnost maternice. Poticanje prostaglandina na lučenje placentarnog CRH zatvara krug pozitivne povratne sprege koja potiče inicijaciju poroda (7).

4. Indikacije

Važne svjetske organizacije kao što su The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), World Health Organization (WHO) i druge izdaju brojne preporuke o valjanosti provedbe indukcije porođaja u različitim uvjetima trudnoće. Nastoje pri tom izdati i preporuke o vremenu u kojem bi se IOL izvela te su ponekad opisane i najpogodnije metode. ACOG i SOGC izdaju gotovo jednake preporuke, uključujući i preporuke o kontraindikacijama dok se NICE i WHO ne dotiču kontraindikacija. WHO daje izričite upute o provođenju IOL jedino onda kada postoje jasne medicinske indikacije i kada očekivane prednosti premašuju potencijalnu štetu (1). Razmatrajući upute svjetskih ginekoloških organizacija može se zaključiti da ne postoje usuglašene preporuke za većinu indikacija, no ipak za prolongiranu trudnoću (indukcija između 41. i 42. tjedna), prijeterninsku rupturu plodovih ovoja i preeklampsiju u terminu (kada je dijagnosticirana ≥ 37 tjedna) može se pronaći jasna uputa. To bi se moglo reći i za smanjene fetalnih pokreta i oligohidramnion, no preporuke za točno definirano vrijeme kada bi se indukcija trebala sprovesti nema ili su nedosljedne. Zajedničko indikacijama kao što su gestacijski dijabetes, fetalna makrosomija, visok ITM majke i blizanačke trudnoće je djelomično postignut konsenzus među smjernicama u opravdanosti ili/i vremenu.

Naposljetku za neke indikacije kao npr. aloimune bolesti, Rh izoimunizacija, krvarenja u kasnoj trudnoći, korioamnionitis i bolesti srca majke nije proveden dovoljan broj kvalitetnih studija kao što je randomizirani kontrolirani pokus. On je temeljna okosnica pri sastavljanju kliničkih smjernica, a za takve indikacije preporuke se temelje na ponekim prikazima slučajeva (2).

U daljnjem tekstu razmatrat će se pojedine medicinske indikacije, usporediti preporuke pojedinih svjetskih organizacija o potrebi, vremenu i metodi IOL koja se pokazala najpouzdanijom s ciljem smanjenja rizika koji nosi daljnji tijek trudnoće.

4.1. Prenošnje

Prema ACOG-u terminske trudnoće dijele se na prenesene ($\geq 42+0$ tjedana, odnosno ≥ 294 dana od prvog dana posljednje menstruacije), kasne terminske ($41+0-6$ tjedana), pune terminske ($39+0$ do $40+6$ tjedana) i rane terminske ($37+0$ do $38+6$ tjedana) trudnoće. U SAD-u procijenjena incidencija porođaja u trudnoća s navršenih 42 tjedana iznosi 0,33%, a 6.25% je porođaja u 41. tjednu trudnoće. Europske vrijednosti variraju od 0.4-0.6% u Austriji i Belgiji do 7,5-8,1% u Švedskoj i Danskoj. Prevalencije variraju većinom zbog neujednačenih principa antenatalne zaštite trudnica, odnosno razlike u praktičnoj primjeni ultrazvučnih procjena trajanja trudnoće, ali i zbog varijacije u prevalenciji izbornih carskih rezova, elektivnih indukcija porođaja, prijevremenih porođaja, komplikacija trudnoća i prevalenciji prvorodilja u kojih se trudnoće češće prenese. Etiološki prenesene trudnoće često su genetski predodređene i/ili se mogu pripisati poremećaju produkcije fetalnih hormona važnih za inicijaciju i tijek porođaja, primjerice u trudnoća s nedostatkom placentalne sulfataze i kod neprepoznatih anencefalija. Ipak za većinu prenesenih trudnoća etiološki čimbenici ostaju nerazjašnjeni. Nuliparitet, muški fetus, pretilost, starija dob, rasa i etnička pripadnost majke te majka koja je sama prenesena su čimbenici koji povećavaju rizik za prenesenost, a najveći rizik nose žene koje su prenijele prethodne trudnoće. Za postavljanje dijagnoze prave prenesenosti važna je ultrazvučna procjena gestacijske dobi prije 22. tjedna trudnoće. Biometrijskim mjerenjima utvrđuje se termin porođaja (engl. estimated due date, EDD) te ako se on razlikuje više od 5 do 7 dana od procijenjene gestacijske dobi određene po amenoreji (engl. last menstrual period, LMP) potrebno je korigirati gestacijsku dob u skladu s ultrazvučno procijenjenim EDD. Kada su odstupanja između LMP i EDD manja od 5 do 7 dana tada LMP određuje EDD. Po dijagnozi pravog prenošenja valja razmišljati o daljnjem tijeku trudnoće koja se može dovršiti indukcijom poroda, izbornim carskim rezom ili pristupiti konzervativnom postupku iščekivanja spontanog poroda uz nadzor nad fetalnim stanjem. Iako prema postojećim smjernicama postoje odstupanja u vremenu kada se u jednoplodnih, nekomplikiranih trudnoća, u stavu glavicom odlučuje za IOL, ne postoje nedoumice oko potrebe za dovršetkom trudnoće u slučaju uobičajenih

opstetričkih indikacija i u prisutnosti oligohidramniona. Pri razmatranju vremena i metode poroda važno je obavijestiti majku o mogućim rizicima i prednostima raspoloživih mogućnosti. Apsolutna vrijednost perinatalne smrtnosti je mala, ali dokazano raste s gestacijskom dobi pa se u većini smjernica preporuke za dovršetak trudnoće IOL-om odnose na vrijeme 41+0 do 42+6 tjedana (12). Prema provedenoj meta-analizi, Middleton P. i suradnici (13) koja uspoređuje IOL s konzervativnim pristupom u terminu (prije 41. tjedna) i poslije termina (≥ 41 tjedana) primijećeno je gotovo istovjetno 70%-tno smanjenje perinatalne smrtnosti, 70%-tno smanjenje mrtvorodenosti, 8%-tno smanjenje broja carskih rezova, 28%-tno smanjenje broja makrosomnih fetusa, 23%-tno smanjenje mekonijskog aspiracijskog sindroma i 12%-tno smanjenje primitka u neonatalne intenzivne jedinice u obje grupe primjenom IOL-a. Osim veće fetalne ugroženosti, porođaj nakon 42. tjedna trudnoće može se komplicirati perinealnim laceracijama, infekcijama i postpartalnim krvarenjima majke, a povezuje se i s većom stopom akutnih carskih rezova u tijeku poroda (1). Konzervativni pristup uključuje obavezan nadzor nad stanjem fetusa uslijed povećanog rizika od fetalne smrti. Nadzor nad stanjem fetusa možemo vršiti testom opterećenja, procjenom količine plodove vode i određivanjem biofizikalnog profila. Nema dokaza o tome koja metoda je pouzdanija. Doplerna analiza fetoplacentarne cirkulacije nije se pokazala vrijednom u procjeni stanja prenesenih fetusa. Iako ne postoje ujednačene smjernice, većina provedenih case-control studija govori o potrebi provođenja nadzora nad fetalnim stanjem nakon navršenih 41. do 42. tjedana trudnoće, do/najmanje dva puta tjedno (12). WHO ne izdaje preporuke za provođenjem nadzora nad fetalnim stanjem u slučaju prenošenja. Prema preporukama ACOGA-a sve trudnoće trebale bi biti dovršene porodom do 42.+6 tjedana (1).

4.2. Prijevremeno prsnuće vodenjaka

Prijevremeno prsnuće vodenjaka (engl. prelabour rupture of membranes, PROM) javlja se najčešće u terminu (37 tjedana gestacije i više) s ukupnom incidencijom od 8%. U najvećem broju terminskih slučajeva završava spontanom porođajem unutar 24 sata. Ovisno o paritetu trudnice porod može uslijediti i nakon duljeg razdoblja, tako u prvorođilja može biti odgođen i do sedam dana od PROM u terminu. Iako nije jasna uzročno posljedična veza između prekomjerne distenzije maternice tijekom

blizanačkih trudnoća, polihidramnija, pušenja, učestalih vaginalnih pregleda, infekcija ili koitusa s PROM-om, oni se ipak dovede u svezu. PROM može biti povezano s opstetričkim komplikacijama kao što je ispala pupkovina, kompresija pupkovine i abrupcija placente. Ukoliko se opstetričar u dogovoru s majkom odluči za konzervativni postupak vođenja trudnoće (ekspektativni stav) tada je PROM u terminu povezano i s infekcijama majke (korioamnionitisom, endometritisom) te većim rizikom za razvoj neonatalne sepse (14). Prema istraživanju Hannah 1996 (15), žene su pokazale veću sklonost aktivnom postupkom, odnosno porođaju uslijed PROM-a u terminu, što je važna činjenica pri odluci o daljnjem vođenju trudnoće pogotovo zbog nedovoljno jasnih razlika u ishodu konzervativnih i aktivnih postupaka. Svjetske organizacije ACOG, SOGC i WHO izdaju preporuke o IOL uslijed PROM u terminu, dok NICE usmjerava opstetere na razgovor s majkom o daljnjem tijeku trudnoće unutar kojeg joj se treba ponuditi IOL s primjenom PGE₂ i konzervativni pristup. Kod prijevremenog prsnuća vodenjaka u trudnoći prije termina (PRVP) većina relevantnih smjernica govori o potrebi za IOL nakon navršenog 34. tjedna u dogovoru s majkom, iznimno prije u slučaju uobičajenih opstetričkih komplikacija, dok SOGC u slučaju mogućnosti dokumentiranja zrelosti pluća preporučuje IOL i ranije, u 32. tjednu trudnoće (1).

4.3. Vaginalni porođaj nakon prethodnog carskog reza

Zbog rastućeg broja medicinskih indikacija za dovršetak trudnoće prije termina u žena koje su prethodno rodile carskim rezom kao i zbog rastuće prevalencije carskog reza važno je uzeti u obzir pri odluci o metodi poroda izvjesne rizične čimbenike prirodnih poroda nakon carskog reza (engl.vaginal birth after cesarean, VBAC). Liječnik treba utvrditi postojanje aktivnosti maternice, zrelost vrata maternice, gestacijsku dob, postojanje prethodnog vaginalnog poroda u anamnezi i postojeće medicinske indikacije za porod. Osim što utječu na vjerojatnost VBAC-a određuju i duljinu poroda, rizik od ruptur uterusa, morbiditet i mortalitet. Ukoliko se žena odluči na IOL uz zreli vrat maternice (Bishop \geq 6) preporučuje se amniotomija s potonjom aplikacijom oksitocina dok je kod nezrelog vrata maternice (Bishop <6) prethodno potrebna mehanička preindukcija. Pokazatelji koji upućuju na uspješnost vaginalnog poroda tijekom IOL ne razlikuju kod žena s ili bez prethodnog carskog reza. Studija Palatnik A. (16) provedena na 12 000 žena s jednoplodnom trudnoćom, \geq 39 tjedana, pokazala

je kako veći broj žena koje su se odlučile za konzervativni pristup rađa vaginalno nego one kojima je porod induciran između 39.+0 i 39.+3 tjedana gestacije. Kako bi izbjegli pogrešnu dijagnozu protražiranog poroda potrebno je razmišljati o mogućnosti produljene latentne faze kod žena s pokušajem vaginalnog poroda nakon prethodnog carskog reza (engl. *trial of labour after caesarean section* - TOLAC), a kod kojih je porođaj induciran. Prilikom aktivnog vođenja poroda kod TOLAC važno je procijeniti rizik ruptur uterusa koji je dva puta veći nego pri spontanom nastupu poroda. Prediktivni čimbenici za razvoj ruptur uterusa su nezreli nalaz vrata maternice i upotreba prostaglandina, dok prethodni vaginalni porođaj smanjuje njegovu vjerojatnost. Prilikom procjene rizika nije primijećena klinička korist od upotrebe intrauterinog tlačnog katetera. Prema provedenim istraživanjima ne može se konačno utvrditi povezanost primjene oksitocina s povećanim rizikom ruptur uterusa u TOLAC-a stoga nije kontraindicirana te se prema ACOG-u i SOGC-u smatra prihvatljivom opcijom. Naglašena je važnost razgovora s roditeljima o mogućim rizicima i prednostima IOL-a. Prema ugniježđenom case-control istraživanju, Cahill AG.i suradnici (15) , najveći oprez potrebno je imati pri primjeni doza većih od 20 mU/min. Zbog malog uzorka, retrospektivnih studija i varijacijama u protokolu podatci o učincima mehaničke dilatacije cerviksa na moguću rupturu uterusa tijekom TOLAC-a nisu dovoljno jasni. Uvažene svjetske organizacije zato predlažu primjenu balonske dilatacije cerviksa u TOLAC. Neke svjetske organizacije poput ACOG-a i SOGC-a ne predlažu primjenu mizoprostola (PGE_1) u TOLAC, za njegov štetan utjecaj ne postoje dokazi velikih randomiziranih pokusa i renomiranih opservacijskih istraživanja (1). Ipak provedena istraživanja govore u prilog povezanosti s većim rizikom ruptur uterusa pri čemu karakteristike vrata maternice i potrebe za upotrebom oksitocina također imaju važnu ulogu (17).

4.4. Intrauterina smrt ploda

Intrauterina smrt ploda (engl. *intrauterine foetal death* -IUFD), tragičan je završetak trudnoće koji zahtijeva adekvatnu emocionalnu i psihološku podršku. Kako bi umanjili emocionalnu patnju, vjerojatnost za nastankom postporođajne depresije i izbjegli moguću potrebu za carskim rezom (18) važno je u što kraćem vremenu, najčešće unutar 48 h inducirati porođaj(19). Većina svjetskih organizacija preporučuje opciju

IOL-a u slučaju fetalne smrti, a u slučaju intaktnih ovoja i ako ne postoji dokaz o infekciji ili krvarenju NICE preporučuje konzultaciju sa ženom o načinu dovršetka trudnoće s otvorenom opcijom stava iščekivanja(1). Više od polovine žena s IUFD ima nezreli vrat maternice, a njegovo sazrijevanje najčešće se potiče primjenom mizoprostola (20). Cochrane članak koji je ocijenio upotrebu prostaglandina (posebice mizoprostola) u slučaju fetalne smrti govori o većoj vjerojatnosti dovršetka trudnoće unutar 24 sata pri upotrebi vaginalnog mizoprostola u usporedbi s oralnim. Također otkrivena je veća učinkovitost sublingvalnog od vaginalnog misoprostola pri postizanju poroda unutar 24 h od inicijacije porođaja (21). Kliničko istraživanje Arteaga-Troncoso (20), daje prednost intravaginalnoj primjeni izosorbid-dinitrata u kombinaciji s oksitocinom nad klasičnom farmakološkom IOL nakon IUFD, kombinaciji misoprostol-oksitocina. Osim značajnije efikasnosti, ova metoda se pokazala bržom, a izbjegle su se nuspojave klasične metode.

4.5. Fetalna makrosomija

Fetalna makrosomija po definiciji uključuje sve fetuse čija procijenjena težina (engl. estimated fetal weight, EFW) u terminu iznosi >4000 g. Pravodobna i ispravna ultrazvučna procjena fetalne težine važna je u odredbi tijeka trudnoće, ali i pri donošenju odluke o načinu poroda. Upravo zbog mogućnosti pogreške pri ultrazvučnom pregledu ona može biti neadekvatan pokazatelj fetalne makrosomije, a time i ograničavajući čimbenik u provedbi istraživanja. Iako je poznata povezanost fetalne makrosomije s brojnim morbiditetima kao što su distocija ramena, frakture, postporođajna asfiksija i neurološka oštećenja kao i komplikacijama porođaja te povećanom potrebom za carskim rezom (22), rutinski se ne preporučuje elektivni carski rez, a ginekološke organizacije poput SOGC-a, NICE-a i WHO-a ne preporučuju ni IOL (1). Provedena meta-analiza Magro-Malosso i suradnici (22) govori u prilog indukciji porođaja nakon 38. tjedna gestacije kod fetalne makrosomije jer usporedno s provedenim stavom iščekivanja do 41. tjedna, indukcija se ne povezuje s povećanim brojem porođajnih komplikacija kao ni povećanom potrebom za carski rezom, upravo suprotno 83% je manji rizik za razvoj fraktura te je značajno smanjen broj novorođenčadi koja se rađaju s porođajnom težinom većom od 4000 ili 4500 g.

4.6. Višeploidne trudnoće

Blizanačke trudnoće obilježene su brojnijim morbiditetom majki i novorođenčadi (3,5) te su povezane s većom stopom carskog reza u usporedbi s jednoplodnim trudnoćama. Učestalost carskog reza prema opservacijskim studijama iz mnogih razvijenih zemalja u slučaju blizanačkih trudnoća iznosi oko 20%(23), no ta stopa je i veća u slučaju neuspjele IOL (24). Važno je za naglasiti kako sama blizanačka trudnoća nije neovisni čimbenik rizika za potrebu provođenja carskog reza i kako ipak tri četvrtine takvih trudnoća završava vaginalnim porođajem. Manja pojavnost morbiditeta primjećena je kod vaginalnog porođaja blizanačkih trudnoća uspoređujući ga s elektivnim carskim rezom (25). Veća sklonost završetku poroda carskim rezom nakon indukcije porođaja kod blizanačkih trudnoća može se objasniti opreznijim vođenjem poroda. Neuspjela indukcija, zastoj u dilataciji cerviksa i izostanak spuštanja fetalne glavice najčešće su indikacije za carski rez nakon neuspjele IOL (26). Porodi blizanačkih trudnoća obilježeni su većim brojem mehaničkih distocija i distocija zbog smanjenog odgovora na oksitocin kod prerastegnuto uterusa (27). Prediktivni čimbenici za uspješan vaginalni porođaj kod blizanačkih trudnoća su multiparitet i dob majke ispod 35 godina (26). Kod blizanačkih trudnoća jedino SOGC preporučuje IOL u nekomplikiranim slučajevima blizanačkih trudnoća nakon 38. tjedna, dok druga udruženja nemaju preporuke za istu indikaciju (1).

4.7. Dijabetes u trudnoći

Učestala pojava pregestacijskog dijabetesa, tipa 1 i 2, ali i gestacijskog dijabetesa objašnjava se porastom prekomjerne tjelesne težine u svijetu, ali i promjenom dijagnostičkih kriterija za gestacijski dijabetes. Preporuke u smjernicama o potrebi za IOL razlikuju se ovisno o uspješnosti glikemijske kontrole tijekom trudnoće i mogućim komplikacijama. IOL se koristi kao metoda prevencije razvoja fetalne makrosomije i drugih komplikacija dijabetesa u trudnoći, kao i mrtvorodenosti. Dosadašnja istraživanja ne upućuju na optimalno vrijeme i jednoznačnu potrebu za IOL u svim trudnoćama kompliciranim dijabetesom (28).

4.8. Intrauterini zastoj u rastu (IUGR)

Intrauterini zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*, IUGR) odnosi se na usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog zbog anatomskih i/ili funkcionalnih poremećaja kao i zbog utjecaja drugih raznih fetalnih, placentalnih i majčinih čimbenika. Porođaj je najbolje rješenje za plod s IUGR u terminu, ujedno i za kasnu prijeterninsku dijagnozu IUGR kod žena s visokim ITM-om prije trudnoće kako bi plod oslobodili od potencijalno nezadovoljavajuće okoline. Optimalno bi bilo i aktivno vođenje tijekom daljnje trudnoće s povećanim nadzorom do dovršetka trudnoće ponajprije kod dijagnoze IUGR u prijeterninskim razdobljima. Kako većina fetusa malih za gestacijsku dob otpada na konstitucijski male fetuse treba pri postavljanju dijagnoze uzeti u obzir paritet i konstituciju majke te spol i rasu ploda. Uočeno je da su konstitucijski mali fetusi češće ženskog spola, oni koji nisu pripadnici bijele rase, kod prvorođilja, niskih i mršavih žena. Na konačnu odluku o tijeku daljnje trudnoće i optimalnom vremenu dovršetka trudnoće osim same ocjene stanja fetusa utjecat će opće stanje trudnice i genitalni nalaz, najčešće se ipak terminske trudnoće završavaju porodom. Kasne prijeterninske (34.+0 – 36. + 6 tjedana) i rane terminske (37. tjedana) trudnoće će se ovisno o postojanju dodatnih čimbenika rizika također završiti ranijim porodom i to ako rizik fetalnog mortaliteta nadilazi rizik neonatalnog mortaliteta (29). Razmatrajući preporuke svjetskih organizacija možemo zaključiti da je većina suglasna oko potrebe za ranijim porodom što ovisi o razini ugroženosti fetusa, a posljedično tome preporuke za točno vrijeme i metodu poroda nisu ujednačene. NICE preporučuje carski rez u slučaju potvrđene fetalne ugroženosti pri znatnijem IUGR (2).

4.9. Prezentacija zatkom

Stav ili prezentacija zatkom (lat.*praesentatio pelvina*) javlja se u oko 3% terminskih poroda. Njegova učestalost smanjuje se s gestacijskom dobi, pa je incidencija veća u prijevremenim porođajima. Kongenitalne malformacije, miomi, oligohidramnion, prijevremeni porođaj, fetus malen za gestacijsku dob, fetoplevine disproporcije pogodni su čimbenici za razvoj ovog stava. Perinatalni morbiditet i mortalitet je veći u tijeku terminskog poroda posebice kada govorimo o kratkoročnim komplikacijama koje su ipak rjeđe pri odabiru elektivnog carskog reza. Dugoročni odnos koristi i rizika za

majku na strani je indukcije porođaja (30), no valja imati na umu da smjernice koje se dotiču prezentacije zatkom ne preporučuju IOL. NICE i Victoria Health smjernice kod prezentacije zatkom naglašavaju potrebu ponude IOL majkama koje se odluče na vaginalni porođaj nakon upoznavanja s potencijalnim rizicima (2).

4.10. Dob majke

Prosječna dob u kojoj žene rađaju u proteklih nekoliko desetljeća je u porastu, posebno ističući pritom novonastali trend u razvijenim zemljama (4). Također, zabrinjavajuć je porast i stope carskog reza diljem svijeta zbog utjecaja na postoperativni morbiditet i komplikacije sljedećih trudnoća (31). Starija dob majke (engl. *advanced maternal age*, AMA) prema mnogim autorima definira se kao dob ≥ 35 godina, no ipak u medicinskoj literaturi često ćemo kao granicu naći >40 godina. Tijek trudnoća u žena starijih od 35 godina češće se komplicira hipertenzivnim poremećajima, gestacijskim i pregestacijskim dijabetesom, prekomjernom tjelesnom težinom, kao i placentom previom, abnormalnim fetalnim rastom, prijeternim porodom, kongenitalnim i kromosomalnim anomalijama, prijevremenim porodom i perinatalnom smrću (32). Brojne provedene studije povezuju stariju dob majke s povećanom potrebom za carskim rezom, dok druge to opovrgavaju. Veliko Nordijsko retrospektivno istraživanje (4) pokazuje porast incidencije carskog reza u starijim dobnim skupinama prvorodilja i višerodilja bez prethodnog carskog reza kao i 2-3 puta veći porast stope carskog reza u svim dobnim skupinama nakon indukcije porođaja. Njihovi rezultati govore u prilog tomu da povećana stopa carskog reza u prvorodilja i višerodilja svih dobnih skupina nije posljedica isključivog porasta stope IOL. Zrela dob majke nije preporučena od strane svjetskih ginekoloških organizacija kao indikacija za IOL (1).

4.11. Pretilost majke

Pretilost je ozbiljan javnozdravstveni problem današnjice. Definira se kao $ITM > 30$ kg/m^2 koji predstavlja rizik za razvoj kroničnih nezaraznih bolesti te dokazano komplicira tijekom trudnoće kao i neonatalnu skrb. Usporedno sa ženama čiji ITM je unutar granica normalnog, žene s povećanim ITM-om sklonije su razvoju

hipertenzivnih komplikacija trudnoće, gestacijskom dijabetesu, prenošenju i fetalnoj makrosomiji. Također sa stupnjem debljine raste incidencija IOL-a kao i stopa neuspjelih IOL-a pa tako je u prvorodilja s ITM-om $>60 \text{ kg/m}^2$ stopa neuspjelih IOL-a 80% gdje se dakako preporučuje elektivni carski rez nakon konzultacije s majkom o mogućim komplikacijama i prednostima. Nakon uspješno provedenog vaginalnog poroda, pretila žena češće zadobiju razdore međica, a zabilježen je i značajniji neonatalni i maternalni morbiditet nakon elektivnog carskog reza u pretilih žena. Pri provedbi IOL-a valja dati prednost mizoprostolu, te računati na veće doze oksitocina kao i na dulji tijek poroda (33). Svjetske organizacije koje se u svojim preporukama dotiču pretilosti majke naglašavaju kako ona nije valjana indikacija za IOL u slučaju nedostatka drugih opstetričkih indikacija. Isključivo Victoria Health preporučuje IOL u 38., odnosno 39. tjednu trudnoće, kod žena čiji $\text{ITM} \geq 50 \text{ kg/m}^2$ (2).

5. Elektivna IOL, IOL na zahtjev majke

U mnogim istraživanjima incidencije IOL-a opisuje se nesukladan porast incidencije medicinski induciranih i opće stope IOL te se upravo ta razlika pripisuje sve većem broju elektivnih IOL. Definirana je kao indukcija porođaja koja nije medicinski indicirana već za nju postoje određeni socijalni razlozi, najčešće se navode želja majke za skorijim porodom i mogućnost prisustva određenog liječnika na porodu. Iako se pokazalo da su žene mnogo zadovoljnije ovim načinom vođenja porođaja, ne postoje čvrsti dokazi o utjecaju elektivnog IOL na zdravlje majke i novorođenčadi (34). Prema istraživanju Coulm B. i suradnika (35) o učestalosti elektivnih indukcija u Francuskoj primijećeno je kako se češće provode kod višerodilja, žena s učestalim prenatalnim pregledima i u privatnim bolnicama. Također pronađen je podatak o većem broju elektivnih indukcija kod pretilih žena, one su izvršene zbog želje opstetričara za sigurnijim uvjetima rađanja kod ove visokorizične populacije trudnica. Dok se prema SOGC-u elektivna indukcija smatra neprihvatljivom druge svjetske organizacije razmatraju njenu mogućnost u posebnim okolnostima nakon 39. tjedna trudnoće (2).

6. Metode indukcije

Mnogo se radi na otkrivanju najpotentnije, najprirodnije i najmanje štetne metode kojom bi se u pravo vrijeme mogla dovršiti trudnoća u žena kod kojih rizik za daljnji nastavak trudnoće nadmašuje onaj koji nastupa samim porodom, a kod kojih nije došlo do spontanog nastupa poroda. Usprkos mnogobrojnim istraživanjima na ovom području nije se pronašla besprijekorna metoda pa se za odabir one najispravnije inzistira na individualnom pristupu. Pri tom valja uzeti u obzir gestacijsku dob, prethodne kirurške zahvate na maternici te utvrditi postojanje spontanih materničnih kontrakcija. Uputno je prije svega pripremiti majku na postupke koji slijede te u dogovoru s njom nakon iznesenih relevantnih činjenica o svakoj metodi i mogućnosti neželjenih učinaka, odabrati onu najbolju. Osim dobro uzete opće i ginekološke anamneze te utvrđivanja potrebe za IOL, važno je na temelju ginekološkog pregleda utvrditi zrelost materničnog vrata. Najčešće korištena metoda je utvrđivanje zrelosti materničnog vrata indeksom prema Bishopu. Ova metoda temelji se na procjeni položaja, konzistencije, duljine i dilatacije cerviksa te angažiranosti prezentirajućeg dijela fetusa, a svaki od postojećih parametara boduje se s 0-3 boda. Maksimalno dobiveni zbroj je 13 te prema njemu utvrđujemo radi li se o zreлом (Bishop indeks > 6) ili nezreлом cerviksu (Bishop indeks ≤ 6). U tablici 1. prikazan je način bodovanja pojedinih parametara potrebnih za utvrđivanje Bishopovog indeksa.

Tablica 1. Procjena zrelosti vrata maternice prema Bishopovom indeksu (36)

Nalaz na cerviksu	Bodovi			
	0	1	2	3
otvorenost(cm)	<1	1-2	3-4	>4
duljina(cm)	>4	3-4	1-2	<1
položaj	straga(sakraliziran)	medioponiran	-	-
konzistencija	tvrd	srednje mekan	mekan	-
angažiranost glavice	-3	-2	-1/0	+1

Postoji pojednostavljenja, brza verzija indeksiranja prema Bishopu u kojoj se u obzir uzimaju samo dilatacija i duljina cerviksa te angažiranost prezentirajućeg dijela fetusa. Osim zrelosti materničnog vrata Bishop indeksom procjenjujemo vjerojatnost vaginalnog porođaja nakon provedene IOL. Ukoliko se radi o indeksu > 8 tada je vjerojatnost jednaka onoj nakon spontanog poroda, a ako je indeks ≤ 6 s velikom vjerojatnošću možemo govoriti o mogućem neuspješnom vaginalnom porođaju i potrebi za carskim rezom. Osim Bishopovim indeksom zrelost materničnog vrata možemo se procijeniti ultrazvučnom metodom, no prije nego se ona uvede u kliničku praksu potrebno je provesti još istraživanja o vjerodostojnosti i kriterijima procjene zrelosti. Vremenska procjena dilatacije cerviksa i trajanja poroda tijekom indukcije može se utvrditi određivanjem koncentracije fetalnog fibronektina (fFN) iz cervikovaginalnog sekreta, no ova metoda nije se pokazala vjerodostojnom u procjeni uspješnosti vaginalnog poroda u tijeku IOL-a pa se zbog toga i previsoke cijene same pretrage nije pokazala klinički važnom. Postupci u stanjima nezrelosti cerviksa razlikuju se u primjeni preindukcijskih metoda koje omogućuju sazrijevanje cerviksa. Farmakološke metode preindukcije uključuju intracervikalnu, intravaginalnu, oralnu ili bukalnu primjenu prostaglandina, a u iznimnim slučajevima i intravensku primjenu oksitocina. Mehaničke metode temelje se na dilataciji cerviksa s manje nuspojava nego kod primjene farmakoloških metoda. U tu svrhu u primjeni su laminarije i drugi osmotski dilatatori te balonski kateteri poput Foleyeva katetera. Iako je njihova primjena obilježena manjim brojem nuspojava sama procedura može biti izuzetno neugodna za ženu te može dovesti do krvarenja i neželjene ruptur plodovih ovoja. Kako se ove metode razlikuju u mehanizmu djelovanja u praksi se ponekad primjenjuju komplementarno. Ukoliko je status cerviksa proglašen zrelim tada za provođenjem preindukcije nema potrebe. Nastoji se intravenskom primjenom oksitocina i/ili mehaničkim metodama (amniotomija i odvajanje plodovih ovoja od sveze s deciduom, tzv. membrane stripping) ubrzati razvoj trudova koji će dovesti do uspješnog poroda. Kliničkim promišljanjem u obzir se mora uzeti paritet trudnice i fetalni položaj. U prvorodilja sa zrelim nalazom cerviksa preporuka je započeti indukciju oksitocinom, a kad predležeća čest prione uz cerviks učiniti i amniotomiju, dok se u višerodilja intravenski oksitocin primjenjuje odmah po aminotomiji ili 2-4 sata nakon zahvata bez uspješnih kontrakcija uterusa (37).

6.1. Prostaglandini

Prostaglandini su nezasićene masne kiseline koje u ljudskom tijelu nastaju iz arahidonske kiseline gotovo u svim tkivima. Njihovo djelovanje je lokalno, a za indukciju porođaja najvažniji su sintetski analozi prostaglandina E₁ i E₂. Svojim djelovanjem pospješuju sazrijevanje vrata maternice. Razgradnjom kolagenih vlakana i porastom koncentracije vode, cerviks se omekšava i dilatira. Sintetski analozi prostaglandina E₁ (mizoprostol) mogu se primijeniti intravaginalno, oralno ili bukalno/sublingvalno. Postojeća istraživanja upućuju na podjednaku efikasnost pri peroralnoj i intravaginalnoj primjeni lijeka te se također nije pokazala značajna razlika u morbiditetu i mortalitetu majke i ploda. Oralnom primjenom mizoprostola postoji manja vjerojatnost od nastanka poremećaja kontraktilnosti (38). Na Hrvatskom tržištu postoje pripravci za peroralnu (Angusta) i intravaginalnu primjenu. Vršne koncentracije postižu se brže oralnim pripravcima, ali one također mnogo brže padaju. Zbog farmakokinetičkih razlika kod peroralne upotrebe lijeka nužni su režimi koji uključuju kraće vremenske intervale između doza. WHO preporučuje peroralnu primjenu prostaglandina E₁ u dozi od 25 µg svaka 2 sata, dok se intravaginalna aplikacija 25 µg preporuča u razmaku od najmanje 6 sati. Prostaglandin E₂ ili dinoproston nalazimo u tri oblika : endocervikalnog gela (Prepidil), pesara s kontrolirajućim otpuštanjem aktivne supstance (Propess) i vaginalnog gela (Prostin E₂). Istraživanja upućuju na veću uspješnost porođaja pri vaginalnog primjeni dinoprostona nego pri endocervikalnoj (38). Također u slučaju zabilježenih spontanijih kontrakcija uterusa i/ili trudnoća s poremećajima srčanog ritma fetusa uputno je koristiti pesar zbog mogućnosti brzog uklanjanja pesara u slučaju razvoja tahisistolije ili ugrožavajućih ritmova kod fetusa. Prepidil gel sadrži 0,5 mg dinoprostona, a doza se može ponavljati svakih 6 sati, upravo toliki vremenski razmak mora biti i između zadnje doze prostaglandinskog gela i oksitocina (39). Propess pesar sadrži 10 mg dinoprostona kojeg otpušta intenzitetom od 0,3 mg/h u slučaju intaktnih plodovih ovoja, dok se brzina otpuštanja znatnije povećava i mijenja s preuranjenim pucanjem plodovih ovoja (40). Nuspojave svih prostaglandinskih pripravaka su: tahisistolija, vrućica, zimica, povraćanje i proljev. Nije očekivana veća vjerojatnost za završetak trudnoće carskim rezom niti je povećan morbiditet i mortalitet majki i fetusa pri primjeni prostaglandina. Pri svakoj primjeni sintetskih prostaglandina uputno je pratiti kontrakcije maternice i stanje fetusa kardiokografski (CTG-om) kroz najmanje 30 minuta te pratiti razvoj

nuspojava . Kod prethodnih operacija na uterusu, zabilježenih kontrakcija uterusa i abnormalnosti srčanog ritma fetusa nastoji se izbjeći upotreba prostaglandina (37).

6.2. Oksitocin

Oksitocin je neurohipofizni polipeptidni hormon koji za vrijeme poroda sudjeluje u postizanju adekvatnih kontrakcija maternice i u promjenama važnim za sazrijevanje materničnog vrata. Stimulacijski učinak ovisi o koncentraciji njegovih receptora pa je najjači učinak zabilježen u terminskom miometriju (41). Dokazana je manja klinička korist od primjene sintetskog analoga oksitocina u sazrijevanju vrata maternice u usporedbi s drugim metodama. Ipak to je jedino preindukcijsko sredstvo koje se koristi kod žena s anamnezom prethodnih operacija maternice u stanjima kada upotreba mehaničkih sredstava nije moguća zbog zatvorenosti vrata maternice. Pri dozrijevanju vrata maternice oksitocinom prolongirana indukcija može biti povezana s učestalijim peripartalnim komplikacijama kao što je postpartalno krvarenje. Kod uspostavljanja adekvatnih kontrakcija uterusa naprotiv ima značajnu vrijednost. Biomehaničkim promjenama miofibrila i lokalnim porastom koncentracije prostaglandina sintetski analozi oksitocina primjenjuju se kao induksijska sredstva kod žena sa zrelim vratom maternice(37). Na Hrvatskom tržištu postoji sintetski analog oksitocina Syntocinon (5 IU/ml) koji je predviđen za intravensku primjenu. Pri započinjanju kontrolirane intravenske infuzije početna doza iznosi 1-4 mIU/min, a povećava se za 1-2 mIU/ml u razmaku najmanje 20 minuta dok se ne postignu željeni trudovi. Najveća preporučena doza je 20 mIU/ml, a u terminu se najčešće postiže s vrijednostima manjim od 10 mIU/ml (42).

Oksitocinski protokoli prikazani u Tablici 2. dovode do bržih odnosno sporijih indukcija s većom učestalošću tahisistolija kod protokola s visokim dozama oksitocina.

Tablica 2. Oksitocinski protokoli (37)

	Početna doza(mU/min)	Doza pojačanja (mU/min)	Interval doziranja (min)
Niska doza	0.5-1	1	30-40
Alternativna niska doza	1-2	2	15-30
Visoka doza	6	6	15-40
Alternativna visoka doza	4	4	15

Željene kontrakcije mjere se intrauterinim kateterom tlaka u vrijednostima od 200 do 250 Montevideo jedinica, a češće se kliničkoj praksi opisuju kao snažne kontrakcije koje se pojavljuju svake 2-3 minute. Kratko vrijeme poluraspada u plazmi i brzi odgovor uterusa (za 3-6 min nakon aplikacije) omogućavaju brzu titraciju oksitocina za postizanje željenog učinka, a također u stanjima tahisistolije i poremećenog srčanog ritma fetusa lako se obustavi prekomjerna stimulacija. Kod primjene visokih doza oksitocina javlja se njegov antidiuretski učinak s obilnom retencijom vode i posljedičnim razvojem hiponatrijemije koja se prezentira glavoboljom, mučninom, povraćanjem, boli, a rijetko i neurološkim poremećajima (37).

6.3. Odvajanje plodovih ovoja od sveze s deciduom (membrane stripping)

Jednostavna, sigurna i jeftina metoda kojom se može izbjeći klasična indukcija poroda, ali i postići komplementarni učinak pri sazrijevanju materničnog vrata. Za vrijeme ginekološkog pregleda prstom jedne ruke opstetričar odvaja plodove ovoje od donjeg uterinog segmenta, rotirajući prst za 360° ako je moguće. Ukoliko je vrat maternice zatvoren za prolazak jednog prsta primjenjuje se masaža cerviksa. Ovom mehaničkom metodom potiče se izlučivanje endogenih prostaglandina, fosfolipidaze A i oksitocina iz vrata maternice i donjeg uterinog segmenta. Što se veći dio membranskih ovoja odvoji od donjeg uterinog segmenta to su veće koncentracije prostaglandina u krvi, no ne postoje protokoli koji govore o optimalnoj broju ponavljanja postupka. Također ovom metodom i njenom pravodobnom primjenom umanjuje se mogućnost razvoja poslijeterminskih trudnoća. Kontraindikacije su slične onima za provedbu vaginalnog poroda pa uključuju malprezentaciju, anomalije i velike tumore fetusa, placentalna

stanja kao što su vasa previa i placenta previa, infekcije HIV-om s visokim koncentracijama virusa, prethodni klasični carski rez. Postoje dvojbe oko odvajanja plodovih ovoja kod pacijentica s infekcijom *Streptococcus agalactiae* (BHS-B) usprkos ne adekvatnim dokazima. ACOG zbog nedostatnih dokaza o učinku ove metode u BHS-B pozitivnih majki inzistira na ranoj prevenciji bolesti. Provedena istraživanja ne povezuju provedbu ove metode s povećanom učestalošću infekcija, carskog reza i mortaliteta(43).

6.4. Foleyev kateter

Foleyev kateter je jednobalonski kateter koji se u aseptičnim uvjetima uvodi kroz unutarnju cervikalnu os u ekstraamnijski prostor. Balon Foleyeva katetera se ispuni s 30-60 ml vode te se ostavi u cerviksu do sazrijevanja cerviksa, dok spontano ne ispadne, a najdulje tijekom 24 sata. Može se koristiti s ili bez ekstraamnijske infuzije fiziološke otopine, brzinom 30-40 ml/h. U početku se s ovom metodom povezivala veća sklonost razvoju infekcija, no nedavno provedena metaanaliza pokazala je kako ta tvrdnja nije relevantna (37). Ustanovilo se da primjenom Foleyeva katetera postoji manja vjerojatnost razvoja tahisistolija nego kod aplikacije intravaginalnih prostaglandina s gotovo jednakom učinkovitošću dok su peroralni pripravci prostaglandina potentniji (44). Zbog manjeg broja poremećaja aktivnosti maternice, ali i ekonomičnosti postupka te stabilnosti na sobnoj temperaturi koja omogućava dulje skladištenje ova metoda se pokazala idealnom i široko upotrebljivom i u zemljama u razvoju (45). Zbog nemogućnosti kretanja trudnice tijekom aplikacije katetera koja umanjuje ugodnost postupka razmatraju se moguća rješenja ambulantnog postavljanje katetera kod nekomplikiranih terminskih indukcija, no kako bi ušli u kliničku primjenu potrebno je provesti još istraživanja o sigurnosti metode (37).

6.5. Laminarije i drugi osmotski dilatatori cerviksa

Osmotski dilatatori su higroskopne tvari koje se rabe u sklopu mnogih ginekoloških i opstetričkih zahvata. Tako se ova skupina dilatatora cerviksa koristi ne samo u preindukciji poroda nego i kao priprema za kolposkopiju, histeroskopiju i kiretažu u netrudnih žena (46). Dije se na one prirodne, a to su sterilne alge *Laminaria japonica*

i *Laminaria digitata* te sintetske, Lamicel i Dilapan, sastavljene od sintetskih hidrofilnih materijala. Razlikuju se prema mehanizmu djelovanja, dok Dilapan ima gotovo isključivo mehanički učinak (apsorpcijom vode iz cerviksa dolazi do njegove dehidracije i širenja), a Lamicel dominantno kemijski učinak (reverzibilno razdvajanje križnih kolagenskih sveza u stromi cerviksa i povećanje osjetljivosti na prostaglandin E₂) djelovanje Laminaria je kombinirano mehaničko i kemijsko (rastezanje cerviksa i otpuštanje prostaglandina). U tijeku pregleda u spekulima postavljaju se kroz unutarnju cervikalnu os te se uklanjaju nakon prosječno 6-12 sati (45). Najpotentniji osmotski dilatator je Dilapan, a Lamicel najbrže postiže maksimalni klinički efekt (46). Istraživanjima je dokazana veća sklonost razvoju infekcija majke i ploda preindukcijskom upotrebom Laminarija dok se zato sintetski osmotski dilatatori smatraju sigurnijima. Dilapan se povezivao s komplikacijama retencije fragmenata koje je bilo teško uočiti i primjenom ultrazvuka (45).

6.6. Amniotomija

Amniotomija je mehanička metoda indukcije poroda kojom se prekida kontinuitet korioamnijske membrane čime se povećava koncentracija prostaglandina u plodovoj vodi i povećava pritisak vodeće česti na lokalne živčane spletove (47). Preduvjet za provođenje ove metode je djelomična dilatacija vrata maternice, najmanje 3 cm, kao i priliježanje predležeće česti uz vrat maternice kako bi se prevenirao rizik od prolapsa pupkovine. Postupak se izvodi posebno dizajniranom kukom uz kontrolu CTG-om prije i nakon prokidanja membrane. Važno je postupak izvesti pravodobno kako bi izbjegli intrapartalni koriamnionitisi koji se javlja kod uranjenih amniotomija. Rana amniotomija ne umanjuje rizik carskog reza. Mnogo efikasnija je kombinirana primjena amniotomije s intravenskim oksitocinom, posebno u žena sa zrelim vratom maternice gdje se ona smatra najefikasnijom metodom u postizanju vaginalnog porođaja unutar 24 sata. Ipak usporedno s vaginalnim prostaglandinima ova kombinirana metoda praćena je s većim brojem postpartalnih krvarenja i mnogo češće završava nezadovoljstvom žena. Kod višerodilja sa zrelim vratom maternice se amniotomijom bez drugih intervencija može postići efektivna IOL (37). Kontraindikacije postupka uključuju malprezentaciju fetusa, vasu previu, suspektnu velamentoznu inserciju pupkovine, neangažiranost glave i odbijanje postupka od strane majke (48) .

7. Komplikacije indukcije porođaja i prediktivni čimbenici uspješnosti

Pri razmatranju potreba za indukcijom i njenom opravdanošću valja se voditi nalazom na vratu maternice, stanjem ploda i majke. Očekivanu uspješnost možemo predvidjeti na temelju pokazatelja kao što je zrelost materničnog vrata određena prema Bishopovom indeksu i paritetu. Multiparitet se povezuje s većom uspješnošću IOL. Starija dob majke kao i procijenjena fetalna težina >3500 g nose rizik za carski rez nakon neuspjele IOL (48). Među najčešćim komplikacijama primjene indukcijskih metoda opisuje se tahisistolija koja je definirana brojem od 6 ili više kontrakcija u 10 minuta u 30-minutom razdoblju (prosječno >18 kontrakcija). SOGC ju je podijelio u dvije kategorije s obzirom na postojanje promjena fetalne srčane akcije na kardiokografskom zapisu. Učestale kontrakcije onemogućuju potrebnu relaksaciju za održavanje uredne fetoplacentarne izmjene kisika što rezultira odgovarajućim poremećajima oksigenacije ploda i patološkim nalazima srčanog ritma fetusa. Preindukcijske mehaničke metode u usporedbi s prostaglandinskim pripravcima rjeđe se kompliciraju tahisistolijama (49). Na posebnom oprezu treba biti primjenom prostaglandina u obliku intravaginalnog gela, dok se pesari smatraju sigurnijima zbog mogućeg brzog uklanjanja stimulacijskog sredstva (50). Kako bi se postigle adekvatne kontrakcije, a izbjegao nastup tahisistolija kod primjene oksitocina važno je pravilno titrirati doze i u pravilnim vremenskim razmacima (49). Po oksitocinskoj aplikaciji mogu se očekivati i simptomi hiponatrijemije i njegovog antidiuretskog djelovanja (50).

8. Zahvale

Zahvaljujem se mom mentoru doc.dr. Gordanu Zlopaši na stručnoj pomoći i savjetu u tijeku pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i svim dragim kolegama na podršci, snazi i sreći koju su mi pružili za vrijeme studija.

Najveća hvala mom sinu Leonu na neiscrpnj ljubavi i motivaciji.

9. Literatura

1. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of Labor: An Overview of Guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2020 Jan;75(1):61–72.
2. Coates D, Homer C, Wilson A, Deady L, Mason E, Foureur M, et al. Induction of labour indications and timing: A systematic analysis of clinical guidelines. *Women and Birth*. 2020 May;33(3):219–30.
3. Little SE. Elective Induction of Labor. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2017 Dec;44(4):601–14.
4. Bergholt T, Skjeldestad FE, Pyykönen A, Rasmussen SC, Tapper A, Bjarnadóttir RI, et al. Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term—A Nordic register-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Feb;99(2):283–9.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. (Internet) Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo;2019. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf
6. Mendelson CR. Minireview: Fetal-Maternal Hormonal Signaling in Pregnancy and Labor. *Molecular Endocrinology*. 2009 Jul 1;23(7):947–54.
7. Ravanos K, Dagklis T, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review. *Gynecological Endocrinology*. 2015 Sep 2;31(9):679–83.
8. Linton EA, Woodman JR, Assboth G, i sur. Corticotrophin releasing hormone binding protein (CRH-BP): Plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *J.clin.Endocrinol.Metab*.76,260-262 (1993).
9. McLean M, Bistis A, Davies J, i sur. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995;1:460-3.
10. Grammatopoulos D, Thompson S, Hillhouse EW. Expresses Multiple Isoforms of Hormone Receptor. *M*. 1995;(8):6.
11. Sun K, Brockman D, Campos B, Pitzer B, Myatt L. Induction of Surfactant Protein A Expression by Cortisol Facilitates Prostaglandin Synthesis in Human Chorionic Trophoblasts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Dec;91(12):4988–94.
12. Norwitz ER. Postterm pregnancy. UpToDate (Internet) 2019 Dec 12. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Internet). 2018. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004945.pub4/full>

14. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady V, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2020 Jun 21]. p. CD005302.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005302.pub2>
15. Hodrett ED, Hannah ME, Weston JA, Ohlsson A, Myhr TL, Wong EEI, i sur., Womens evaluations of induction of labor versus expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *Birth* 1997; 24(4):214–20.
16. Palatnik A, Grobman WA. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2015. 212:358.
17. Grobman W. Cervical ripening and induction of labor in women with a prior cesarean delivery. *UpToDate* (Internet) 2019 Mar 11. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
18. I Rådestad 1, G Steineck, C Nordin, B Sjögren. Psychological Complications After Stillbirth--Influence of Memories and Immediate Management: population based study. *BMJ* 1996;312:1505-1508.
19. Silver RM, Heuser CC. Stillbirth workup and delivery management. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:681-690.
20. Arteaga-Troncoso G, Chacon-Calderon AE, Martinez-Herrera FJ, Cruz-Nuñez SG, Lopez-Hurtado M, Belmont-Gomez A, et al. A randomized controlled trial comparing isosorbide dinitrate-oxytocin versus misoprostol-oxytocin at management of foetal intrauterine death. Baak JPA, editor. *PLoS ONE*. 2019 Nov 21;14(11):e0215718.
21. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD004901.
22. Magro-Malosso E, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2017 Feb;124(3):414–21.
23. Jonsson M. Induction of twin pregnancy and the risk of cesarean delivery:a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;16(June(15)):136.
24. Mei-Dan E, Asztalos EV, Willan AR, Barrett JF. The effect of induction method in twin pregnancies: a secondary analysis for the twin birth study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17 (January(1)):9.
25. Dong Y, Luo ZC, Yang ZJ, Chen L, Guo YL, Branch W, i sur., Is Cesarean Delivery Preferable in Twin Pregnancies at ≥ 36 Weeks Gestation? *PloS One* 2016;11:e0155692
26. Razavi AS, Chasen ST, Chambers F, Kalish RB. Induction of labor in twin gestation: can we predict success? *Journal of Perinatal Medicine*. 2018 Sep 25;46(7):771–5.

27. Loscul C, Schmitz T, Blanc-Petitjean P, Goffinet F, Le Ray C. Risk of cesarean after induction of labor in twin compared to singleton pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019 Jun;237:68–73.
28. Berger H, Melamed N. Timing of delivery in women with diabetes in pregnancy. *Obstet Med*. 2014 Mar;7(1):8–16.
29. Tajik P, van Wyk L, Boers KE, le Cessie S, Zafarmand MH, Roumen F, et al. Which intrauterine growth restricted fetuses at term benefit from early labour induction? A secondary analysis of the DIGITAT randomised trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014 Jan;172:20–5.
30. Sentilhes L, Schmitz T, Azria E, Gallot D, Ducarme G, Korb D, et al. Breech presentation: Clinical practice guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Mar;S0301211520301494.
31. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Dostupno na: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/esarean Section Rates](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/esarean%20Section%20Rates).
32. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, i sur., Risk od adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Obstet Gynecol*. 2018; 131:457-463
33. Ruhstaller K. Induction of labor in the obese patient. *Seminars in Perinatology*. 2015 Oct;39(6):437–40.
34. Moore LE, Rayburn WF. Elective Induction of Labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006; 49(3):698-704
35. Coulm B, Blondel B, Alexander S, Boulvain M, Le Ray C. Elective induction of labour and maternal request: a national population-based study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2016 Dec;123(13):2191–7.
36. Đelmiš J, Orešković S i sur., Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada;2014. Tablica 50-2, Bishopov indeks zrelosti materničnog vrata; str. 398.
37. Penfield CA, Wing DA. Labor Induction Techniques. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2017 Dec;44(4):567–82.
38. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Dec;11(1):84.
39. d.o.o MJ. Prepidil 0,5 mg/3 g gel za cerviks — Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [pristupljeno 03.07.2020]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/VQVuwJOWoilrFXfhr3WF99XH54v/prepidil-0-5-mg-3-g-gel-za-cerviks>
40. d.o.o MJ. Propess 10 mg sustav za isporuku u rodnicu — Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [pristupljeno 03.07.2020]. Dostupno na:

<https://mediately.co/hr/drugs/GSS6iusxQ0PGp4szEjan90zY9vt/propess-10-mg-sustav-za-isporuku-u-rodnicu>

41. Ivanišević M. Inicijacija porođaja. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
42. d.o.o MJ. Syntocinon 5 IU/ml otopina za injekciju/koncentrat za otopinu za infuziju — Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [pristupljeno 03.07.2020]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/5i8k70DVbFpWtWWaDDpal8VbpP7/syntocinon-5-iu-ml-otopina-za-injekciju-koncentrat-za-otopinu-za-infuziju>
43. Heilman E, Sushereba E. Amniotic membrane sweeping. *Seminars in Perinatology*. 2015 Oct;39(6):466–70.
44. de Vaan MD, ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2019 Oct 18 [cited 2020 Jun 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001233.pub3>
45. Gelber S, Sciscione A. Mechanical Methods of Cervical Ripening and Labor Induction: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006 Sep;49(3):642–57.
46. Lichtenberg ES. Complications of Osmotic Dilators: *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2004 Jul;59(7):528–36.
47. Herman R. Aktivno vođenje porođaja. U: Đelmiš J, Orešković S i sur.,ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada;2014.
48. Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 Apr 3;38(3):352–8.
49. Hobson SR, Abdelmalek MZ, Farine D. Update on uterine tachysystole. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019 Feb 25;47(2):152–60.
50. Sheibani L, Wing DA. A safety review of medications used for labour induction. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018 Feb;17(2):161–7.

Životopis

Zovem se Ema Mjeda. Rođena sam 02.10.1994. u Zagrebu. Završila sam OŠ dr. Ante Starčevića, a kasnije i XV. gimnaziju, nakon čega sam upisala Medicinski fakultet u Rijeci. Po završenoj prvoj godini fakulteta s odličnim uspjehom prebacila sam se na Medicinski fakultet u Zagrebu. U akademskoj godini 2017./ 2018. dobila sam Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Bila sam član vodstva Studentske sekcije za kardiologiju tijekom akademske godine 2017./2018. i 2018./2019. i u sklopu toga voditelj projekta edukacije učenika srednjih škola o kardiovaskularnom zdravlju pod imenom "Čuvajmo naše srce". Aktivno se služim engleskim jezikom.