

Usporedba intracervikalne i intravaginalne primjene prostaglandina E2 u indukciji porođaja kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom

Vince, Katja

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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:105:151719>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katja Vince

**Usporedba intracervikalne i
intravaginalne primjene
prostaglandina E2 u indukciji porođaja
kod terminskih trudnoća s
nepovoljnim genitalnim nalazom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katja Vince

**Usporedba intracervikalne i
intravaginalne primjene
prostaglandina E2 u indukciji porođaja
kod terminskih trudnoća s
nepovoljnim genitalnim nalazom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena na Klinici za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice
Merkur

Mentor: prof. dr. sc. Ratko Matijević, dr.med.

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Ratku Matijeviću na svim idejama, savjetima, kritikama i prenesenom znanju. Hvala na motivaciji, podršci i ukazanom povjerenju tijekom izrade ovog rada.

Hvala kolegama iz Kliničke bolnice Merkur, doc. dr. sc. Željku Duiću i doc. dr. sc. Sandri Stasenکو što su podržali provedbu ovog istraživanja te svim liječnicima i primaljama na pomoći pri skupljanju podataka. Zahvaljujem i trudnicama koje su sudjelovale u istraživanju.

Hvala obitelji i prijateljima na motivaciji, podršci i razumijevanju, posebno Tamari na nemjerljivom doprinosu disertaciji.

Na kraju zahvaljujem roditeljima, Franu i Mari na razumijevanju, potpori i ljubavi. Ovaj rad posvećen je njima.

1. UVOD	1
1.1. Definicija i učestalost indukcije porođaja.....	1
1.2. Proces indukcije porođaja	2
1.3. Indikacije za indukciju porođaja	3
1.4. Metode indukcije porođaja	8
1.4.1. Mehaničke metode	9
1.4.2. Farmakološke metode.....	10
1.4.3. Alternativne metode	14
1.5. Usporedba metoda indukcije.....	15
1.5.1. Nepovoljan genitalni nalaz	15
1.5.2. Povoljan genitalni nalaz	17
1.6. Predikcija uspješne indukcije porođaja	17
1.6.1. Vrste metoda predikcije uspješne indukcije porođaja	17
1.6.2. Usporedba metoda predikcije uspješne indukcije porođaja	21
1.7. Preporuke međunarodnih stručnih društava i udruženja.....	21
2. HIPOTEZA	24
3. CILJEVI RADA	25
4. ISPITANICE I METODE.....	27
4.1. Ispitanice	27
4.2. Plan i tijek istraživanja	28
4.3. Analizirani ishodi	32
4.4. Statistička analiza	34
5. REZULTATI	36
5.1. Opis uzorka	36
5.1.1. Kriteriji uključenja i isključenja	36
5.1.2. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica	38
5.1.3. Razlozi indukcije porođaja	48
5.1.4. Analiza procjena Bishop zbroja	49
5.2. Tijek i ishodi induciranih porođaja	51

5.2.1. Vremenski intervali tijeka indukcije porođaja	51
5.2.2. Perinatalni ishodi induciranih porođaja	56
5.2.3. Analiza broja apliciranih preparata	65
5.2.4. Indikacija za dovršetak porođaja carskim rezom	67
5.3. Analiza ultrazvučne (UZV) duljine vrata maternice	68
5.4. Predikcija ishoda induciranih porođaja.....	69
5.4.1. Porođaj unutar 24 sata od početka indukcije	69
5.4.2. Dovršetak porođaja carskim rezom.....	70
5.4.3. Neuspješna indukcija porođaja	71
5.5. Valjanost Bishop zbroja i ultrazvučne (UZV) duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije.....	72
5.6. Razlika u trošku između primijenjenih preparata	74
6. RASPRAVA	77
6.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica	77
6.2. Vremenski intervali tijeka indukcije porođaja	78
6.3. Perinatalni ishodi induciranih porođaja	80
6.3.1. Način dovršetka porođaja	81
6.3.2. Uspješna i neuspješna indukcija porođaja	83
6.3.3. Ostali perinatalni ishodi definirani kao specifični ciljevi.....	86
6.4. Analiza broja apliciranih preparata	88
6.6. Bishop zbroj i UZV duljina vrata maternice za predikciju uspješne indukcije porođaja	90
6.7. Razlika u trošku primijenjenih preparata	91
6.8. Ograničenja istraživanja	91
7. ZAKLJUČAK	94
8. SAŽETAK	95
9. SUMMARY	97
10. POPIS LITERATURE.....	98
11. ŽIVOTOPIS	113

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACOG engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*

BZ Bishop zbroj

CTG kardiotokografija

DM dijabetes mellitus

GD gestacijska dob

GDM gestacijski dijabetes mellitus

GH gestacijska hipertenzija

GUK glukoza u krvi

HZJZ Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IC intracervikalno

IOM engl. *Institute of Medicine*

IV intravaginalno

ITM indeks tjelesne mase

JOGC Kanadsko društvo opstetričara i ginekologa

NICE engl. *National Institute of Health and Care Excellence*

NMH niskomolekularni heparin

PGE2 prostaglandin E2

PTT prirast tjelesne težine

RV radno vrijeme

SAD Sjedinjene Američke Države

SOGC engl. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

TTN tjelesna težina novorođenčeta

UK Ujedinjeno Kraljevstvo

UZV ultrazvuk

1.1. Definicija i učestalost indukcije porođaja

Indukcija porođaja definira se kao postupak umjetnog poticanja i započinjanja porođaja prije njegovog spontanog početka (1). Ovaj postupak podrazumijeva razvoj kontrakcija maternice i sazrijevanje vrata maternice te se provodi u situacijama kada je procijenjeno da je rizik čekanja spontanog početka porođaja veći od rizika same indukcije. Kao i ostali opstetrički postupci i ovaj postupak ima nedostatke i moguće komplikacije i za majku i za plod koji se moraju dobro procijeniti prije odluke o indukciji porođaja.

Podatci Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) navode kako svaki četvrti porođaj u razvijenim zemljama svijeta započinje indukcijom, dok je učestalost ovog postupka manja u nerazvijenim zemljama svijeta (2). Prema nacionalnim podacima Sjedinjenih Američkih Država (SAD) u 2017. godini je 25,7 % porođaja inducirano (3), dok se u radu Laughon i suradnika koji uključuje podatke iz 19 bolnica u SAD-u navodi da je u razdoblju od 2002. – 2008. godine porođaj bio induciran kod čak 42 % prvorotkinja i 31 % višerotkinja (4). U Australiji je u razdoblju od 1998. – 2007. godine preko 20 % porođaja inducirano (5), u Francuskoj u 2016. godini 22 % (6), u Engleskoj u 2017. godini 32,6 % (7), dok je za Hrvatsku prema podacima iz prijava poroda pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) navedeni podatak iznosio 14,4 % u 2019. godini (8).

Učestalost indukcije porođaja je u kontinuiranom porastu posljednjih godina (9). Prema nacionalnim podacima Ujedinjenog Kraljevstva (UK), u 2010. godini 21,3 % porođaja je inducirano, dok je u 2017. godini taj postotak narastao na 32,6 %.(7) U SAD-u je učestalost porođaja koji su započeti indukcijom narasla s 9,5 % u 1990. godini na 22,5 % u 2006. i 25,7 % u 2017. godini (10, 11) , a u Australiji u šestogodišnjem razdoblju između 2001. i 2007. godine sa 6,8 % na 12,5 % (12). U Hrvatskoj je učestalost indukcije porođaja također u porastu u posljednjih 18 godina, od 7,7 % u 2001. i 10,4 % u 2005. godini do 14,4 % u 2019. godini (8).

Razlog povećanja učestalosti indukcije porođaja je višestruk. Raste učestalost komplikacija u trudnoći koje zahtijevaju raniji dovršetak trudnoće, poput gestacijskog dijabetes mellitusa (GDM) i hipertenzivnih poremećaja nastalih u trudnoći (gestacijske

hipertenzije i preeklampsije). Navedene komplikacije su u porastu zbog porasta učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za njihov nastanak, poput povišene dobi indeksa tjelesne mase majke i prirasta tjelesne težine majke tijekom trudnoće iznad preporuka (3). Osim toga, poboljšanje antenatalne skrbi i veća učestalost ultrazvučnih pregleda u prvom tromjesečju doveli su do boljeg određivanja točnog trajanja trudnoće, što je ključan podatak kod započinjanja indukcija porođaja radi izbjegavanja prenošenja. U svijetu je u porastu i provođenje indukcije porođaja na zahtjev odnosno kada ne postoji medicinska niti opstetrička indikacija za indukciju porođaja, već se ista provodi zbog zahtjeva trudnice ili medicinskog osoblja.

1.2. Proces indukcije porođaja

Cilj indukcije porođaja je poticanje razvoja istog procesa kojim započinje spontani porođaj, a koji postepeno dovodi do sazrijevanja vrata maternice i razvoja kontrakcija maternice. Istraživanja upućuju kako je u podlozi početka spontanog porođaja složeni upalni proces nastao interakcijom fetalnih, majčinih i posteljičnih mehanizama koji nije u potpunosti razjašnjen. Endokrini signali iz ploda (poput kortikotropin-oslobađajućeg hormona i adrenokortikotropin-oslobađajućeg hormona) opisuju se kao 'biološki sat' kojim se prenosi poruka zrelosti organa ploda te koji potiču hormonalne promjene i razvoj upalnog procesa kojima počinje porođaj. Hormonalne promjene uključuju pad razine progesterona i korionskog gonadotropina uz porast razine estrogena i oksitocina. Upalni proces karakteriziran je infiltracijom i aktivacijom leukocita u fetalnom (amnion i korion) i materičnom tkivu (decidua miometrija i vrat maternice) (14) koji povećavaju koncentraciju upalnih medijatora, citokina i prostaglandina. Razvija se upalni proces koji dovodi do strukturalnih promjena vezivnog tkiva vrata maternice, njegovog remodeliranja i sazrijevanja te postupnog razvoja kontrakcija maternice. Tkivo vrata maternice bogato je izvanstaničnim matriksom koji uključuje kolagene tipa I, III i IV, glikozaminoglikane, proteoglikan, elastin i ostalo. Na početku porođaja kolagena vlakna u izvanstaničnom prostoru se rasčlanjuju i razgrađuju, smanjuje se njihova gustoća te tkivo vrata maternice gubi cjelovitost i čvrstoću. Isto tako, povećava se udio određenih glikozaminoglikana i proteoglikana koji povisuju viskoelastičnost i potiču dodatnu dezorganizaciju matriksa (15). Navedene promjene dovode do sazrijevanja vrata maternice, njegovog omekšavanja, skraćivanja i otvaranja. S druge strane, regularne, prave kontrakcije maternice koje dovode do početka porođaja

nastaju zbog mehaničkog rastezanja maternica te djelovanja upalnih medijatora i određenih hormona poput oksitocina na glatke mišićne stanice tijela maternice.

Neke kliničke smjernice poput Američkog društva opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*) i Kanadskog društva opstetričara i ginekologa (engl. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada SOGC*) (1, 11), pojedini udžbenici i znanstveni radovi razlikuju proces sazrijevanja vrata maternice (engl. *cervical ripening*) od pojma indukcije porođaja (engl. *induction of labour*). Sazrijevanje vrata maternice pritom podrazumijeva postupak omekšavanja, nestajanja i širenja vrata maternice te se smatra jednim od koraka u indukciji porođaja, dok je indukcija porođaja širi pojam koji još uključuje i početak trudova kod trudnica koje nisu u porođaju. Većina literature navedena dva pojma ipak spaja u jedno – indukciju porođaja, s obzirom da se sazrijevanje vrata maternice i razvoj kontrakcija maternice najčešće događaju istodobno, a i potiču ih iste mehaničke odnosno farmakološke metode.

1.3. Indikacije za indukciju porođaja

Porođaj se inducira kada klinička procjena ukazuje da je rizik čekanja spontanog početka porođaja veći od rizika indukcije. Najčešća indikacija za indukciju porođaja su kasne terminske trudnoće. Na ovaj način se pravovremenom indukcijom mogu prevenirati komplikacije i rizici koje nose prenešene trudnoće. Ostale indikacije za indukciju porođaja su hipertenzivni poremećaji u trudnoći, dijabetes mellitus u trudnoći, gestacijski dijabetes mellitus, kolestaza, fetalni zastoj rasta, oligohidramniji ili anhidramniji, blizanačka trudnoća, infekcije, itd. Također, u porastu su i indukcije porođaja bez medicinske ili opstetričke indikacije koje se provode na zahtjev majke, zbog logističkih razloga (udaljenost mjesta stanovanja majke od rodilišta) ili zbog prilagodbe rasporedu rada liječnika ili rodilišta. Prema podacima SZO takvih je indukcija i do 10 % u nekim zemljama svijeta te su povezane s povećanom učestalošću instrumentalnog vaginalnog porođaja, postpartalnog krvarenja i duljim boravcima u bolnici (16). U istraživanju Lydon-Rochelle i suradnika procjenjuje se da od ukupnog broja indukcija porođaja u državi Washington u SAD-u gotovo 15 % nije imalo kliničku indikaciju ili indikacija nije primjereno dokumentirana u medicinskoj dokumentaciji (17).

Prilikom donošenja odluke o indukciji porođaja važno je procijeniti koristi i rizike indukcije porođaja naspram čekanja da porođaj krene spontano. U odnosu na spontano započete terminske porođaje indukcija porođaja uzrokuje veću učestalost carskih rezova, instrumentalno dovršenih porođaja, postpartalnih krvarenja te te lošije iskustvo porođaja (18). Indukcije porođaja nakon 41 tjedna trudnoće povezane su s većom učestalošću hitnog carskog reza i kod prvorotkinja i kod višerotkinja naspram porođaja koji su spontano započeli (19).

INDUKCIJA POROĐAJA RADI IZBJEGAVANJA PRENOŠENJA

Najčešća indikacija za indukciju porođaja je kasna terminska trudnoća kako bi se izbjeglo prenošenje i rizici povezani s prenesenom trudnoćom. Prema definiciji SZO (20) i ACOG-a (21) trudnoća je prenesena kada traje puna 42 tjedna (294 dana) ili više, računajući od prvog dana posljednje menstruacije, dok se trudnoća nakon 41 navršenih tjedana do 41⁺⁶ tjedana naziva kasna terminska trudnoća (21, 22). Za navedene definicije od iznimne je važnosti točno utvrđivanje trajanja trudnoće prema datumu zadnje menstruacije i ultrazvučnom nalazu u prvom tromjesečju. Ako se trajanje trudnoće prema datumu zadnje menstruacije razlikuje 7 ili više dana od trajanja trudnoće izračunato prema ultrazvučnoj duljini tjeme-trtica ploda u prvom tromjesečju, koristi se podatak dobiven pomoću ultrazvučnih vrijednosti.

U SAD-u je u 2015. godini 6,5 % trudnoća navršilo 41 tjedan, 0,4 % je bilo dulje od 42 tjedna (23), dok je u Kini ukupno 1,16 % trudnoća dovršeno nakon navršenih 42 tjedna (24). Istraživanje Zeitlin-a i suradnika na ovu temu pokazalo je veliku raznovrsnost učestalosti prenesenih trudnoća među europskim zemljama, od 0,4 % u Belgiji i Austriji do 7 % u Danskoj i Švedskoj (25). Prema podacima iz zdravstveno statističkog ljetopisa objavljenog pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je u 2019. godini bilo 627 (1,7 %) porođaja s ili nakon navršenih 42 tjedna trudnoće (8).

Brojna istraživanja potvrdila su prednosti indukcije porođaja s navršenih 41 tjedana trudnoće radi izbjegavanja prenošenja naspram ekspektativnog postupka. Cochrane sistematski pregled literature koji uključuje preko 12.000 trudnica u 30 randomiziranih kontroliranih istraživanja navodi kako u odnosu na ekspektativni postupak indukcija porođaja s navršenih 41 tjedana trudnoće uzrokuje manju perinatalnu smrtnost, manju učestalost carskog reza, ali veću učestalost instrumentalnog vaginalnog porođaja (26). Također, djeca rođena iz induciranih porođaja s navršenih 41 tjedana trudnoće rjeđe

su imala nizak Apgar zbroj te su rjeđe liječena u jedinici intenzivnog liječenja, dok nije utvrđena razlika kod većine ostalih promatranih majčinih i neonatalnih ishoda. Dovršavanjem trudnoća prije navršena 42 tjedna trudnoće izbjegavaju se komplikacije prenesenih trudnoća, koje uključuju povećani neonatalni mortalitet i morbiditet (niži neonatalni Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, više primitaka u jedinicu intenzivnog liječenja, češću asfiksiju ploda u porođaju, češći sindrom aspiracije mekonija i češće traumatske ozljede) (24, 27). Rodilje koje rađaju poslije termina imaju veću učestalost postpartalnog krvarenja, laceracija i ozljeda mekog porođajnog kanala i dovršetka porođaja carskim rezom (24, 28, 29).

Iako većina stručnih društava preporuča indukciju porođaja s navršenih 41 tjedana trudnoće (30), postoje razmišljanja koja podupiru ekspektativni postupak do navršenih 42 tjedna trudnoće, prije svega kod niskorizičnih urednih trudnoća (31). Važno istraživanje na ovu temu je nedavno objavljena randomizirana kontrolirana studija Keulen i suradnika u kojoj je 1.801 trudnica s navršenih 41 tjedana trudnoće randomizirano u skupinu za indukciju porođaja odmah ili ekspektativni postupak do navršenih 42 tjedna trudnoće (32). Ukupan rizik ozbiljnih perinatalnih ishoda (perinatalna smrtnost, Apgar zbroj u 5. minuti < 4 i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja) bio je nizak u obje skupine, no zbirni rizik neželjenih perinatalnih ishoda (sastavljen od Apgar zbroja < 7 , neonatalnog arterijskog pH $< 7,05$, mekonijskog aspiracijskog sindroma, ozljede brahijalnog pleksusa, intrakranijalnog krvarenja i prijema u jedinicu intenzivnog liječenja) bio je 1,4 % manji kod trudnica induciranih s navršenih 41 tjedana trudnoće (32). Do sličnog zaključka došlo je i randomizirano kontrolirano istraživanje Wennerholm i suradnika koje je trebalo uključiti 2.760 trudnica s istim ciljem no zaustavljeno je prije dovršetka zbog veće učestalosti perinatalnog mortaliteta u skupini trudnica koje su ekspektativno vođene do navršenih 42 tjedna trudnoće (33).

INDUKCIJA POROĐAJA RADI KOMPLIKACIJA U TRUDNOĆI

Drugi, ne manje važni, razlozi indukcije porođaja su komplikacije u trudnoći koje povećavaju perinatalni rizik za majku, za plod ili za oboje. Ove se trudnoće ranije dovršavaju jer se određene komplikacije u trudnoći rješavaju porođajem ili se njihove posljedice ublažavaju. Pritom je najvažnije pravilno procijeniti dobrobiti indukcije porođaja i moguće komplikacije za majku i za plod.

Gestacijski dijabetes mellitus (GDM)

GDM je jedna od najčešćih komplikacija u trudnoći koja se javlja kod 15 – 20 % trudnoća, ovisno o promatranoj populaciji i o kriterijima koji se koriste za dijagnozu (34). Trudnoće s GDM-om kod kojih nije potrebna primjena farmakološke terapije inzulinom ili oralnim hipoglikemicima za održavanje urednih vrijednosti glukoze u krvi opisuju se kao A1GDM, dok se one kojima je potrebna farmakološka terapija opisuju u literaturi kao A2GDM. Ne postoji usuglašeni stav kada je najprimjerenije dovršavati trudnoće komplicirane GDM-om te se kliničke prakse diljem svijeta razlikuju. Smjernice su suglasne kako trudnoće s A1GDM i urednim drugim antenatalnim tijekom ne bi trebalo dovršavati prije navršenih 39 tjedana trudnoće te da iste ne bi smjele prijeći navršenih 41 tjedana trudnoće (35, 36). Kada je optimalno dovršavati ove trudnoće u razdoblju između 39^{+0} i 41^{+0} tjedana trudnoće, ostaje otvoreno pitanje. Randomizirana kontrolirana studija Alverico-a i suradnika nije pokazala razlike u perinatalnim ishodima kada se trudnoće komplicirane GDM-om induciraju u 39. tjednu trudnoće ili vode ekspektativno do 41. tjedna trudnoće (37). S druge strane, istraživanje Melamed-a i suradnika navodi kako je kod trudnica s GDM-om indukcija porođaja s navršenih 39 tjedana trudnoće povezana s manjim rizikom carskog reza naspram ekspektativnog tijeka, bez razlika u drugim promatranim ishodima majke i djeteta (38).

Trudnoće s A2GDM i urednim vrijednostima glukoze u krvi trebaju se dovršavati s navršenih 39 tjedana trudnoće. Dakako, u slučaju majčinih ili fetalnih komplikacija ove se trudnoće moraju ranije dovršavati te inducirati ako je moguće (36).

Dijabetes mellitus (DM) tip 1 ili tip 2

Trudnice koje boluju od DM-a tip 1 ili tip 2 bez drugih komplikacija u trudnoći induciraju se prema NICE smjernicama iz UK između 37^{+0} i 38^{+6} tjedana trudnoće, a u slučaju metaboličkih ili drugih majčinih ili fetalnih komplikacija prije navršenih 37 tjedana (35). Američke ACOG smjernice preporučuju dovršenje ovih trudnoća urednog tijeka tek s navršenih 39 tjedana trudnoće (39^{+0} – 39^{+6}), a u slučaju loših vrijednosti glukoze i majčinih vaskularnih bolesti ranije, između 36^{+0} i 38^{+6} tjedana trudnoće (39).

Hipertenzivni poremećaji nastali u trudnoći

Hipertenzivni poremećaji nastali u trudnoći uključuju gestacijsku hipertenziju (GH) i preeklampsiju. GH se definira kao novonastala hipertenzija ($RR \geq 140/90$ mmHg u dva

ili više mjerenja) nakon navršenih 20 tjedana trudnoće bez proteinurije ili novonastalih organskih disfunkcija; koji ako su prisutni mijenjaju dijagnozu u preeklampsiju. Učestalost GH je oko 10 %, iako se pojavnost razlikuje ovisno o izvoru podataka, dok se preeklampsija javlja u 4,6 % trudnoća (40).

Svjetske smjernice suglasne su da se trudnoće komplicirane GH-om trebaju inducirati u terminu, no ostaje sporno kada između 37⁺⁰ i 40⁺⁰ tjedana trudnoće. Up to date se poziva na dva važna istraživanja kada navodi svoje preporuke da se trudnoće s GH-om i urednim vrijednostima krvnog tlaka dovršavaju između 38⁺⁰ i 39⁺⁶ tjedana, a u slučaju učestalih vrijednosti krvnog tlaka iznad 140/90 mmHg ili drugih komorbiditeta s navršenih 37 tjedana (41). Prvo je istraživanje Cruz i suradnika prema kojem se za optimalnu ravnotežu između najnižeg majčinog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta trudnoće komplicirane GH-om trebaju inducirati između 38⁺⁰ i 39⁺⁰ tjedna trudnoće (42). Drugo istraživanje je ono Spong i suradnika koje sugerira ove trudnoće dovršavati između 37⁺⁰ i 38⁺⁶ tjedana zbog rizika razvoja preeklampsije (43). ACOG smjernice navode dovršenje svih trudnoća s GH-om s navršenih 37 tjedana trudnoće zbog rizika razvoja preeklampsije (44), dok NICE smjernice ostavljaju otvoreno pitanje kada dovršavati ove trudnoće (45). Svjetske smjernice usuglašene su da se trudnoće s blagom preeklampsijom dovršavaju s navršenih 37 tjedana trudnoće (44 – 46). Jedno od brojnih istraživanja koji to podupiru je randomizirano multicentrično nizozemsko istraživanje Koopmans-a i suradnika, u kojem su trudnice s trudnoćama između 37 i 41 tjedana randomizirane u dvije skupine: indukcija porođaja ili ekspektativni postupak. Inducirana skupina je imala manje neželjenih majčinih ishoda i manje dovršetka porođaja carskim rezom, dok nije bilo razlika u neonatalnim ishodima (47).

Trudnice pod terapijom niskomolekularnim heparinom

Trudnice koje zbog različitih razloga primaju niskomolekularni heparin tijekom trudnoće planirano se induciraju na termin uz prethodnu obustavu antikoagulantne terapije 12 do 24 sata prije početka indukcije kako bi se minimalizirao rizik krvarenja u porođaju (48).

INDUKCIJA POROĐAJA BEZ MEDICINSKE INDIKACIJE

Rastući je broj istraživanja koja analiziraju i podupiru elektivnu indukciju porođaja bez medicinske ili opstetričke indikacije s navršenih 39 tjedana trudnoće. Multicentrična randomizirana kontrolirana studija Grobman-a i suradnika pokazala je kako je elektivna

indukcija porođaja s navršenih 39 tjedana u odnosu na ekspektativni tijek kod niskorizičnih prvorotkinja povezana s manjom učestalošću carskog reza, dok nije bilo razlika u drugim neželjenim perinatalnim ishodima (49). Nadalje, Souter i suradnici analizirali su podatke iz 21 rodilišta u sjeverozapadnom dijelu SAD-a i usporedili ishode 4.002 elektivno induciranih trudnoća s navršenih 39 tjedana s preko 51.000 trudnoća vođenih ekspektativno. Rezultati su pokazali kako je elektivna indukcija porođaja kod prvorotkinja povezana sa smanjenim rizikom carskog reza (14,7 % naspram 23,2 %), povećanim rizikom operativnog vaginalnog porođaja (18,5 % naspram 10,8 %), dok navedene razlike nisu utvrđene kod višerotkinja. Trudnice koje su elektivno inducirane s navršenih 39 tjedana značajno su dulje rađale, dok nije bilo razlika u promatranim skupinama glede neonatalnih ishoda (50). Slični rezultati utvrđeni su i kod pretilih trudnica, posebice prvorotkinja (51). Ipak, niti jedno stručno društvo trenutno ne podupire indukciju porođaja, no ova tema će se zasigurno biti predmetom rasprave u budućnosti.

1.4. Metode indukcije porođaja

Porođaj se inducira pomoću različitih metoda koje uključuju mehaničke (odvajanje plodovih ovoja, prokidanje vodenjaka i aplikacija transcervikalnog balona), farmakološke (preparati oksitocina i prostaglandina) i alternativne metode (akupunktura, spolni odnos, stimulacija bradavica na dojka, tople kupke, ricinusovo ulje i drugo) (52, 53). Postojanje toliko različitih metoda indukcije porođaja navodi na zaključak kako ne postoji jedna najbolja i najoptimalnija metoda. Idealna metoda trebala bi sadržavati sljedeća obilježja: biti učinkovita u započinjanju porođaja i to u što kraćem vremenskom razdoblju, biti reverzibilna (s mogućnošću prekidanja provedbe indukcije ako se pokaže potreba za istim), ne kompromitirati daljnji tijek porođaja. Također, ne bi trebala imati nepoželjne učinke na plod ili majku, trebala bi biti jednostavna za primjenu, povoljne cijene i jednostavnih uvjeta skladištenja (po mogućnosti na sobnoj temperaturi). Pregled metoda indukcija u nastavku ukazuje kako svaka od postojećih metoda ima svoje prednosti i ograničenja te još uvijek nije razlučeno koja je metoda indukcije najbolja.

1.4.1. Mehaničke metode

Mehaničke metode uključuju odvajanje plodovih ovoja, prokidanje vodenjaka (amniotomija) i aplikaciju transcervikalnog balon katetera.

ODVAJANJE PLODOVIH OVOJA

Odvajanje plodovih ovoja (engl. *membrane stripping* ili *membrane sweeping*) je jednostavan i siguran postupak kojeg radi liječnik ili primalja prilikom antenatalnog vaginalnog pregleda. Uključuje uvođenje prsta kroz cervikalni kanal i unutarnje ušće te odvajanje plodovih ovoja od stijenke donjeg uterinog segmenta kružnim pokretima prsta (54). Odvajanje plodovih ovoja značajno povećava lokalno lučenje fosfolipaza A_2 i prostaglandina F_{2a} što posljedično povećava vjerojatnost spontanog početka porođaja unutar 48 sata i smanjuje potrebu za indukcijom porođaja (55, 56). Postupak se koristi još od antičkih vremena, ne zahtijeva hospitalizaciju trudnica, nije povezan s ozbiljnim komplikacijama, no može dovesti do osjećaja nelagode, vaginalnog krvarenja ili pojave iregularnih kontrakcija maternice. Brojni radovi potvrđuju kako ova metoda dovodi do spontanog početka porođaja unutar 7 dana te opisuju njenu sigurnost i prihvatljivost od strane trudnica (57). Odvajanje plodovih ovoja provodi se najčešće nakon termina porođaja, no postoje sistematski pregledi literatura koji preporučaju da se navedena granica smanji na navršenih 38 tjedana trudnoće, obzirom na izrazito malu učestalost materalnog i fetalnog morbiditeta (58). Cochrane sistematski pregled literature iz 2020. godine navodi kako odvajanje plodovih ovoja ima potencijalnu malu korist pri postizanju spontanog početka porođaja, no ostaje upitno koliko je puta potrebno ponavljati ovaj postupak i u kojoj gestaciji ga je najbolje izvoditi (59).

AMNIOTOMIJA

Indukcija porođaja prokidanjem vodenjaka (amniotomijom) najčešće se provodi kod trudnica s povoljnim genitalnim nalazom (Bishop zbroj > 8) pomoću plastične kukice prilikom vaginalnog pregleda. Radi se o invazivnom postupku koji može dovesti do komplikacija poput prolapsa pupkovine, krvarenja iz vrata maternice ili ascedentnog uvođenja infekcija u genitalni trakt. Prokidanje vodenjaka se ne preporuča za indukciju porođaja kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom jer je povezano s dugim vremenskim intervalom do početka aktivne faze porođaja i učestalijim patološkim CTG zapisima.

TRANSCERVIKALNI BALON KATETERI

Balon kateteri posebni su plastični kateteri koji se stavljaju u vrata maternice i potiču sazrijevanje vrata maternice; izravno mehaničkim podražajem i dilatacijom vrata maternice te neizravno potičući lokalno lučenje endogenih prostaglandina i oksitocina. Kateter se uvodi kroz vrat maternice do ekstraamnijskog prostora te se balon potom napuše da kateter stoji na mjestu. Metoda se koristi još od 1960-ih godina te postoji nekoliko vrsta balon katetera koji se primjenjuju u današnje vrijeme – standardni Foley-ev urinarni kateter, 'Atad' kateter s dvostrukim balonom te Cook-ov balon.

Prednosti transcervikalnog balon katetera su smanjena učestalost neželjenih nuspojava koje se javljaju kod farmakoloških metoda, prije svega hiperstimulacije maternice. Isto tako, balon kateteri pokazali su se poželjni i učinkoviti kod indukcija porođaja kod trudnica s ožiljkom maternice (engl. *uterine scar pregnancy*) obzirom da su povezani s manjom opasnošću rupture ožiljkaste maternice naspram farmakoloških metoda. Dodatna prednost im je pristupačna cijena te mogućnost čuvanja na sobnoj temperaturi, što je posebna prednost u rodilištima nerazvijenih zemalja svijeta koji nemaju uvjete za pohranu lijekova u hladnjak. Sistematski pregled literature i meta analiza Vakinin-a i suradnika ističe da je prednost balon katetera naspram prostaglandina manja učestalost hiperstimulacija maternice obzirom da ne potiču izravno kontraktilnost maternice (60). Ipak, zbog toga je uporaba balon katetera povezana s većom potrebom infuzije oksitocina za pojačavanje trudova i duljim trajanjem porođaja, dok je učestalost dovršetka porođaja carskim rezom kod ove dvije metode slična (60).

OSTALE MEHANIČKE METODE

Sve se više istražuju nove mehaničke metode za indukciju porođaja. Gupta i suradnici predstavljaju sintetički osmotski dilator i opisuju njegovu uspješnost u međunarodnoj multicentričnoj studiji koja je uključivala 444 žene (61). Ipak, navode kako je potrebno provesti dodatna istraživanja u kojima se uspoređuju druge metode indukcije porođaja sa sintetičkim osmotskim dilatatorima.

1.4.2. Farmakološke metode

Farmakološke metode indukcije porođaja uključuju primjenu infuzije oksitocina i preparata prostaglandina.

OKSITOCIN

Oksitocin je endogeni hormon koji se prirodno stvara u tijelu, u hipotalamusu. Ima brojne funkcije koje uključuju poticanje kontrakcija maternice tijekom porođaja, poticanje dojenja, socijalno povezivanje, razvoj određenih obrazaca ponašanja i spolni razvoj. Sintetski analozi oksitocina primjenjuju se u obliku infuzije te su najčešće korištena metoda indukcije porođaja u svijetu. Za indukciju porođaja oksitocin se može primjenjivati sam, u kombinaciji s amniotomijom ili nakon postupka sazrijevanje vrata maternice farmakološkim ili mehaničkim metodama. Fiziologija porođaja koji je stimuliran oksitocinom slična je fiziologiji spontanog porođaja, no postoje individualne razlike između trudnica u osjetljivosti i odgovoru na infuziju oksitocina. Prediktori uspješnog odgovora na infuziju oksitocina su nizak indeks tjelesne mase, veća otvorenost vrata maternice, viši paritet i veća gestacijska dob (62). Dva su osnovna režima (načina) primjene infuzije oksitocina: nisko-dozni i visoko-dozni režim. Nisko-dozni režim uključuje početni dozu od 0.5 - 2.0 mU/min s postupnim učestalijim povećanjem doze za 1.0 - 2.0 mU/min svakih 15 - 60 minuta, dok visoko-dozni uključuje početnu dozu od 6.0 mU/min s rjeđim povećanjem doze od 2.0 - 6.0 mU/min svakih 15 - 40 minuta. Oba režima imaju svoje prednosti i nedostatke te dosad nije pokazana prednosti jednog naspram drugog. Najvažnija komplikacija prilikom primjene infuzije oksitocina jest hiperstimulacija ili tahisistolija maternice, posebice u sredinama gdje se ne može precizno titrirati doza infuzije odnosno kada se ne nadziru kontrakcije maternice. Preparati oksitocina primjenjuju se uspješno za indukciju porođaja kod trudnica s povoljnim genitalnim nalazom (Bishop zbroj iznad 6 ili 8) dok je njihova uspješnost manja kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom (52).

PROSTAGLANDINI

Prostaglandini su endokrini hormoni koji imaju važnu ulogu u fiziologiji početka porođaja. Njihova povećana koncentracija, pogotovo prostaglandina E1 i E2, jedan je od ključnih koraka u razvoju upalnog procesa u vratu i tijelu maternice kojim započinje porođaj. Povećanje koncentracije prostaglandina patogenetski počinje povećanom ekspresijom enzima prostaglandin H2 sintaze (ciklooksigenaze-2 (COX-2)) koji pretvara arahidonsku kiselinu u prostaglandin H2 kojeg potom enzim prostaglandin E sintaza u vratu maternice pretvara u PGE2 (63). Istovremeno se smanjuje ekspresija i aktivnost enzima 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaze (15-PGDH) koji inaktivira

PGE2 pretvarajući ga u 15-keto PGE2 oblik (63, 64). U zrelih terminskih trudnoća, navedena povećana koncentracija prostaglandina nizom reakcija dovodi do sazrijevanja vrata maternice i razvoja kontrakcija maternice. Pretpostavlja se da PGE2 invazijom u izvanstanični prostor potiču aktivaciju upalnih medijatora interleukina-8 i TNF α te otpuštanje enzima metaloproteaza i kolagenaza koji razgrađuju kolagen i mijenjaju strukturu vrata maternice. Posljedica ovih promjena izvanstaničnog prostora je omekšavanje, skraćivanje i širenje vrata maternice. Prostaglandini potiču kontrakciju miometrija pomoću tri moguća mehanizma: direktnom stimulacijom, regulacijom staničnog prijenosa kalcija i regulacijom unutarstaničnih razina cikličkog 2,5-adenozin monofosfata. Prostaglandini E1 i E2 vežu se i djeluju putem četiri G-protein receptora (EP1, EP2, EP3, EP4) koji su zastupljeni u različitim omjerima u pojedinim stanicama te slijed događanja unutar stanice ovisi o vrsti EP podjedinica i njihovom omjeru na površini stanice (64). Stoga učinak i djelovanje prostaglandina na vrat i tijelo maternice tijekom trudnoće ovisi o ekspresiji ovih receptora na njihovim stanicama. Ovim mehanizmom objašnjava se i zašto u nekim slučajevima primjena sintetskih prostaglandina uspijeva potaknuti porođaj, dok u drugim slučajevima ne uspijeva. Ipak, važno je naglasiti kako potpuno djelovanje prostaglandina u fiziologiji porođaja nije u potpunosti razjašnjeno te je i dalje predmet brojnih istraživanja.

Sintetički proizvedeni prostaglandini koriste se od 1960-ih godina u kliničkoj praksi za indukciju porođaja te se njihovom primjenom nastoji imitirati djelovanje endokrinih prostaglandina u spontanom početku porođaja. Potiču sazrijevanje kolagena u vratu maternice koji posljedično omekšava i skraćuje se u pripremi za porođaj. Isto tako, potiču kontrakcije maternice koje, ako su pretjerane mogu izazvati glavni neželjeni događaj i komplikaciju ovih preparata – hiperstimulaciju maternice i ugroženost ploda. Isto tako, obzirom da djelomice imaju i sistemsko djelovanje, među češćim nuspojavama javlja se mučnina, povraćanje, proljev i povišena tjelesna temperatura. Brojna su istraživanja utvrdila učinkovitost i sigurnost prostaglandinskih preparata (65 - 67). Postoji nekoliko prostaglandinskih preparata koji se koriste u kliničkoj praksi, tri najviše proučavana preparata su: prostaglandin F2a (PGF2a, dinoprost), dinoproston (prostaglandin E2 (PGE2, dinoproston) i misoprostol (prostaglandin E1, PGE1). U povijesti se više koristio prostaglandin F2a dok su danas zastupljeniji prostaglandini E2 i E1.

Preparati prostaglandina mogu se primjenjivati na različite načine, obzirom na način primjene lijeka (oralno, intravaginalno, intracervikalno, sublingvalno), vrijeme između primjene konsektivnih doza (4, 6, 12 sati) i maksimalnog broja doza (1 - 4). Ova raznolikost njihove primjene intenzivno se proučava s ciljem utvrđivanja najbolje metode indukcije porođaja. Isto tako, odabir načina indukcije ovisi i o dostupnosti lijeka i o osobnom odabiru liječnika, medicinskog tima koji radi u rodilištu ili o smjernicama koje se koriste u određenoj bolnici. Kontraindikacije za primjenu preparata prostaglandina su ožiljkasta maternica (nakon prethodnog carskog reza ili miomektomije) zbog povišenog rizika rupture maternice, znakovi fetalne patnje te postojeća aktivnost maternice.

Dinoproston

Dinoproston (PGE₂) se može aplicirati u vrat maternice (intracervikalno) ili u rodnicu (intravaginalno) putem različitih oblika: tableta, gel, pesar ili kontinuirano oslobađajući supozitorij (68). Tri najčešće korištena oblika su 0,5 mg intracervikalni (IC) gel (Prepidil®, Pfizer), 1 mg ili 2 mg intravaginalni (IV) gel (Prostin®, Pfizer) te 10 mg sporo-otpuštajući intravaginalni (IV) pesar (Cervidil®, Ferring). IC i IV gelovi stavljaju se u vrat maternice odnosno u rodnicu u jednokratnim dozama više od 6 sati razmaka (najčešće u razmaku od 6 ili 12 sati), dok se IV pesar postavlja u rodnici u kojoj ostaje 12 do 24 sata te sporo otpušta prostaglandin E₂. Prednost IV pesara jest mogućnost uklanjanja pesara i prestanak primjene lijeka ako to bude potrebno, najčešće u slučaju pojave tahisistolije, dok se 0,5 mg IC gel i 2 mg IV gel ne mogu ukloniti. Isto tako, nakon uklanjanja IV pesara potrebna je pauza od svega 30 minuta prije početka infuzije oksitocina, dok je kod primjene IV ili IC gela potrebna pauza od najmanje 6 sati. Nedostatci preparata prostaglandina E₂ su skupoća te potreba za pohranjivanjem u hladnjaku. U istraživanju Grignaffinija i suradnika, IC PGE₂ gel se pokazao jednako učinkovitim naspram sporo-otpuštajućeg IV preparata, ali manje siguran zbog veće učestalosti promjena u kardiokografskom zapisu koje bi indicirale neposredan porođaj carskim rezom (69). U Cochrane sistemskom pregledu literature iz 2008. godine, uspoređeni su IV i IC gel kod 3.881 trudnice u 29 istraživanja. IC PGE₂ gel se pokazao inferiornim naspram IV PGE₂ gela zbog povišenog rizika nepostizanja vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije uz jednaku učestalost carskih rezova i hiperstimulacije maternice (67). Ipak, najnovije spoznaje na ovu temu iz randomiziranog kontroliranog istraživanja Reinhard-a i suradnika objavljenog 2014.

godine upućuju na to kako je IC aplikacija PGE2 superiorna IV jer skraćuje vrijeme od početka indukcije do porođaja (12.8 naspram 29.9 sati), dok se prema ostalim pokazateljima ove dvije metode ne razlikuju (70). Stoga u literaturi i dalje postoje proturječni zaključci koji je od dva načina primjene preparata PGE2 bolji odnosno učinkovitiji i sigurniji. U kliničkoj praksi se i dalje koriste obje vrste preparata jer u literaturi ne postoje konačni podatci koji bi dali prednost jednoj vrsti preparata naspram druge.

Misoprostol

Misoprostol je sintetički PGE1 preparat koji ima višestruke oblike primjene (oralno, bukalno, sublingvalno, vaginalno), može se pohraniti na sobnoj temperaturi te je jeftin. Za indukciju porođaja primjenjuje se oralna i vaginalna primjena (oboje 25 mcg ili 50 mcg) te istraživanja potvrđuju njegovu značajnu uterotoničku aktivnost i potencijal za indukciju porođaja (71, 72). U meta-analizi Chen-a i suradnika, vaginalni misoprostol se pokazao kao najučinkovitiji preparat za indukciju porođaja (najčešće dovodi do vaginalnog porođaja unutar 24 sata), no također i najopasniji s najvećom učestalošću hiperstimulacije maternice s promjenama u CTG zapisu (71). Prema nedavno objavljenom sistemskom pregledu literature i meta analizi Liu-a i suradnika, intracervikalni dinoproston se pokazao sigurnijim naspram misoprostola zbog manje učestalosti hiperstimulacije maternice i tahisistolije, iako se misoprostol pokazao kao učinkovitiji lijek (72).

OSTALO

Farmakološki preparati koji se još istražuju za indukciju porođaja su dušični oksid (NO) u obliku izosorbid mononitrata (engl. *isosorbide mononitrate ISMN*), izosorbid dinitrata ili nitroglicerina te estrogen, mifepriston, kortikosteroidi, relaksin i hijaluronidaza. Usprkos brojnim eksperimentalnim istraživanjima, nijedan od ovih preparata zasad nije našao svoju primjenu u kliničkoj praksi za indukciju porođaja.

1.4.3. Alternativne metode

AKUPUNKTURA. Akupunktura uključuje uvođenje tankih igala u neke dijelove tijela s ciljem provođenja određenog liječenja. Cochrane sistematski pregled literature iz 2017. godine o akupunkturi za indukciju porođaja zaključio je da akupunktura dovodi do sazrijevanja vrata maternice, ne dovodi do smanjenja učestalosti dovršetka porođaja

carskim rezom, dok u literaturi nedostaje podataka o ostalih majčnim i neonatalnim ishodima (73).

SPOLNI ODNOS. Indukcija porođaja spolnim odnosom često se preporuča u kliničkoj praksi, no i dalje je prema Cochrane sistematskom pregledu literature nejasne uspješnosti (74). Metoda se temelji na nekoliko mehanizama. Sjemena tekućina sadrži prostaglandine koji potiču sazrijevanje vrata maternice, penetracija muškog spolovila potiče donji uterine segment i lokalno otpuštanje prostaglandina, dok ženski orgazam potiče kontrakcije maternice. Isto tako, stimulacija dojki i bradavica potiče lučenje oksitocina i dovodi do započinjanja porođaja, no samo kod trudnica s povoljnim genitalnim nalazom (74).

RICINUSOVO ULJE. Prema retrospektivnoj studiji iz 2018. godine ricinusovo ulje je sigurna nefarmakološka alternativna metoda indukcije porođaja, obzirom da ricinusovo ulje povećava vjerojatnost početka porođaja unutar 24 sata od njegove aplikacije (75).

1.5. Usporedba metoda indukcije

Odabir i uspješnost metode indukcije ovisi o brojnim čimbenicima, a jedan od najvažnijih je kvaliteta genitalnog nalaza odnosno je li on povoljan ili nije. Navedeno se određuje i procjenjuje prije početka indukcije različitim metodama (vaginalni pregled, Bishop zbroj, transvaginalna sonografija), koje su opisane u daljnjem tekstu.

Odvajanje plodovih ovoja provodi se kod svih trudnica s prohodnim vratom maternice; kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom najčešće se koriste preparati prostaglandina i aplikacija transcervikalnog balon katetera, dok se kod trudnica s povoljnim genitalnim nalazom najčešće provodi amniotomija i primjenjuje infuzija oksitocina (11). Sve navedene metode indukcije imaju različitu uspješnost te i dalje nije potpuno jasno koja je metoda najbolja i najprimjerenija (6).

1.5.1. Nepovoljan genitalni nalaz

Cochrane sistematski pregled literature koji uspoređuje mehaničke i farmakološke metode indukcije porođaja zaključuje kako balon kateter i vaginalni PGE2 imaju jednaku učinkovitost (nema razlike u učestalosti vaginalnog porođaja unutar 24 sata ili carskog reza), dok je balon kateter povezan s manjom učestalošću hiperstimulacije maternice, ozbiljnog neonatalnog morbiditeta i perinatalne smrti (76). Prednosti

transcervikalnog balona za indukciju porođaja u usporedbi s preparatima prostaglandina su stabilnost na sobnoj temperaturi, smanjen rizik tahisistolije maternice s i bez promjena u kardiotokografskom zapisu te niži financijski trošak. Nedostatci su nemogućnost primjene kod zatvorenog vrata maternice. Misoprostol je učinkovitiji od balon katetera, ali manje siguran.

Glede farmakoloških metoda, randomizirano kontrolirano istraživanje Young-a i suradnika usporedilo je oralni misoprostol, vaginalni misoprostol i vaginalni dinoproston te istraživanje nije pokazalo razlike u učinkovitosti preparata (vrijeme od početka indukcije do porođaja, učestalost vaginalnog porođaja unutar 24 sata ili učestalost carskih rezova), dok je jedino vaginalni misoprostol bio povezan s rijetkom, ali teškom acidemijom novorođenčeta (77). Prema Cochrane sistematskom pregledu literature usporedba oksitocina i preparata prostaglandina za indukciju porođaja kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom pokazala je kako preparati prostaglandina povećavaju vjerojatnost vaginalnog porođaja unutar 24 sata (78).

U tablici 1. prikazana je usporedba različitih metoda za sazrijevanje vrata maternice odnosno indukciju porođaja kod nepovoljnog genitalnog nalaza preuzeta iz knjige Caughey-a *'Management of Labor and Delivery, An Issue of Obstetrics and Gynecology Clinics'* (79) i dorađena zaključcima iz ovog teksta.

Tablica 1. Usporedba metoda indukcije porođaja kod nepovoljnog genitalnog nalaza*

Metoda	Prednosti	Nedostatci	Najbolje za	Cijena#
Oksitocin	mogućnost titranja doze	dulji interval od početka indukcije do porođaja od drugih metoda	ožiljkastu maternicu zatvoreni VM	10 ml amp \$ 53.31 (356 kn)
PGE1**	smanjen interval do porođaja najveća učestalost vag. porođaja	KI kod ožiljkaste maternice visoka učestalost tahisistolije ne može se koristiti kod kontrakcija maternice	zatvoreni VM adjuvantno uz mehaničke metode	100 mcg tbl \$ 1,09 (7 kn)
PGE2 IC gel i PGE2 IV gel	sigurnija metoda ⁺	dulji interval od primjene do porođaja	zatvoreni VM	IC gel 134 kn

		ne može se koristiti kod kontrakcija maternice		IV gel 287 kn
Vaginalni PGE2 pesar	mogućnost prekida primjene sigurnija metoda ⁺	dulji interval od primjene do porođaja ne može se koristiti kod kontrakcija maternice	zatvoreni VM	\$ 218,94 (1.460 kn)
Balon kateter	mogućnost prekida primjene sigurnija metoda ⁺	nelagodna primjena	VM koji je prohodan	Foley \$ 3,00 (20 kn) Cook \$ 41 (273 kn)

* Prema knjizi: *Caughey A. Management of labor and delivery, an issue of obstetrics and gynecology clinics* (79)

** PGE = prostaglandin E, KI = kontraindicirano; VM = vrata maternice.

⁺ Može se koristiti u situacijama gdje je fetus stabilno, ali postoji opasnost potencijalne fetalne dekompenzacije.

tecajna lista Hrvatske narodne banke 10.07.2020.: 1 \$= 6,67 kn

1.5.2. Povoljan genitalni nalaz

Najbolje metode indukcije porođaja kod trudnica s povoljnim genitalnim nalazom su amniotomija i primjena infuzije oksitocina. Porođaj traje kraće prosječno 1 do 1,5 sati kada se amniotomija učini kod povoljnog genitalnog nalaza (najčešće kod otvorenosti vrata maternice 5 cm) bez utjecaja na nepoželjne perinatalne ishode (52). Sintetski analozi oksitocina prije svega potiču kontrakcije maternice te se, zajedno s ranom ili kasnom amniotomijom, koriste već godinama za indukciju porođaja kod trudnica s povoljnim genitalnim nalazom. Rana amniotomija (kod otvorenosti vrata maternice 1 – 2 cm) u usporedbi s kasnom amniotomijom (kod otvorenosti vrata maternice 5 cm) povezana je s kraćim trajanjem porođaja, no većom učestalošću korioamnionitisa i pritiska na pupkovinu (80).

1.6. Predikcija uspješne indukcije porođaja

1.6.1. Vrste metoda predikcije uspješne indukcije porođaja

Nepovoljni ishodi češći su kada se porođaj inducira kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom koji se procjenjuje na nekoliko načina (81, 82). U nekim sredinama koristi se vaginalni pregled koji svrstava genitalni nalaz u povoljan i nepovoljan, negdje

se određuje Bishop zbroj (engl. *Bishop score*), a u novije vrijeme koriste se transvaginalna sonografija i informatički prediktivni modeli.

Procjena genitalnog nalaza pomoću Bishop zbroja

Bishop zbroj je bodovni sustav za procjenu kvalitete genitalnog nalaza razvijen 1964. godine (83). Odražava prirodne promjene u vratu maternice koje se zbivaju kod početka procesa porođaja. Bishop zbroj računa se pomoću pet sastavnica digitalnog vaginalnog pregleda: otvorenost vrata maternice u centimetrima, skraćivanje vrata maternice u postotcima, konzistencija i položaj vrata maternice prema kategorijama te položaj glave ploda obzirom na ulaz zdjelice (tablica 2).

Tablica 2. Bishop zbroj*

cm	0	1 – 2	3 – 4	> 4
Otvorenost VM**	0	1	2	3
%	0 – 30	40 – 50	60 – 70	> 70
Skraćivanje VM	0	1	2	3
Položaj glave ploda	-3 0	-2 1	-1 - 0 2	+1 - +2 3
Konzistencija VM	čvrst 0	srednje 1	mekan 2	
Položaj VM	straga 0	sredina 1	sprijeda 2	

* Bishop EH. *Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol.* 1964;24:266-8

** VM = vrat maternice.

Trajanje porođaja je u obrnutoj korelaciji s Bishop zbrojem, zbroj veći od 8 upućuje na veliku vjerojatnost uspješnog vaginalnog porođaja, dok zbroj manji od 6 upućuje da je potrebno primijeniti neke od metoda indukcije te je kod tih trudnica tijekom porođaja nepredvidiv (84, 85). Kod Bishop zbroja iznad 8 vjerojatnost vaginalnog porođaja nakon indukcije porođaja jednaka je onoj kod spontanog početka porođaja (11). Nadalje, još su 1977. Xenakis i suradnici svrstali Bishop zbrojeve 0, 1, 2 i 3 kao izrazito nepovoljne (86) te je navedena podjela korištena i u ovom istraživanju.

Radovi koju su istraživali prediktivnost Bishop zbroja glede načina dovršetka porođaja ili uspješnosti indukcije induciranih terminskih porođaj navode oprečne rezultate. Sistematski pregled literature Kolkman-a i suradnika navodi lošu prediktivnu vrijednost

Bishop zbroja za dovršetak porođaja carskim rezom (87). Istraživanja pokazuju kako je razlika procjene Bishop zbroja između liječnika koji rade procjenu (engl. *inter-observer difference*) mala te se procjene značajno podudaraju, čak i kada se procjena specijalizanta s jednom godinom radnog iskustva uspoređuje s procjenom iskusnog liječnika specijaliste (88, 89).

Ograničenja Bishop zbroja su subjektivnost samog postupka, značajnije razlike između promatrača (engl. *inter-observer difference*) naspram transvaginalne sonografije (89), loša reproducibilnost rezultata, lošija procjena duljine vrata maternice te veća bol i nelagoda naspram transvaginalne sonografije (90).

TRANSVAGINALNA SONOGRAFIJA

Unazad desetak godina za procjenu uspješnosti indukcije porođaja koristi se i transvaginalna sonografija kojom se mjeri duljina vrata maternice. Nekoliko različitih graničnih vrijednosti duljine vrata maternice uzimaju se za predikciju uspješne indukcije (25 mm, 28 mm, 30 mm) s različitim prediktivnim vrijednostima (90 - 92). U sistematskom pregledu literature Verhoeven-a i suradnika iz 2013. godine analizirano je 31 istraživanje s ciljem utvrđivanja osjetljivosti i specifičnosti mjerenja duljine vrata maternice (93). Za predviđanje dovršetka porođaja carskim rezom optimalnom se pokazala duljina vrata maternice od 30 mm, dok se za predviđanje ne rađanja vaginalnim putem unutar 24 sata najprimjerenijom pokazala duljina vrata maternice od 32mm (93).

Ograničenja transvaginalne sonografije su potreba za ultrazvučnim aparatom, veći financijski troškovi i lošija procjena dilatacije vrata maternice naspram procjene pri vaginalnom pregledu (91). Razlika između promatrača (engl. *inter-observer difference*) prilikom mjerenja vrata maternice transvaginalnom sonografijom je manja nego kod Bishop zbroja (89).

OSTALE METODE

3D ultrazvuk

Osim transvaginalnog 2D ultrazvuka i drugi oblici ultrazvuka se istražuju kao suvremene metode predikcije uspješne indukcije koje zasad nisu pokazale značajne rezultate. Procjena cervikalne vaskularizacije 3D ultrazvukom povezana je s vjerojatnošću porođaja unutar 48 sati, no navedena povezanost se nije pokazala

boljom od Bishop zbroja ili transvaginalne sonografije, dok 3D procjena volumena vrata maternice nije povezana s uspješnošću indukcije porođaja (94). Mjerenje udaljenosti između fetalne glave i međice pomoću transperinealnog ultrazvuka ima sličnu predikciju kao Bishop zbroj i transvaginalna sonografija za vaginalni porođaj nakon indukcije porođaja (90), za koju neki istraživači navode da je prihvatljivija metoda od Bishop zbroja zbog manje bolnosti (95).

Fosforizirani IGFBP-1

Koncentracija fosforiziranog IGFBP-1 (engl. *Insulin-like growth factor binding protein-1*, *phIGFBP-1*) u cervikalnoj sekreciji povezuje se sa sazrijevanjem vrata maternice i početkom porođaja. Istraživanje Nuutila i suradnika pokazuje kako je koncentracija IGFBP-1 četiri puta veća kod povoljnih genitalnih nalaza, nego kod nepovoljnih (definirani kao Bishop zbroj ≤ 5 i > 6) (96). Dogl i suradnici navode kako koncentracija IGFBP-1 jednako uspješno predviđa spontani vaginalni porođaj i uspješnu indukciju kao Bishop zbroj i transvaginalna sonografija (97), dok Vallikkannu i suradnici navode kako je IGFBP-1 superiorniji glede predikcije uspješne indukcije (vaginalnog porođaja i vaginalnog porođaja unutar 24 sata) od Bishop zbroja i transvaginalne sonografije te je prihvatljivija metoda kod žena (98).

Prediktivni informatički modeli

Danas postoje i prediktivni informatički modeli koji računaju vjerojatnost pojedinih ishoda indukcije porođaja. Tako Rossi i suradnici u svom radu predstavljaju validirani prediktivni model (kalkulator) koji koristi sedam varijabli iz povijesti bolesti trudnica za razlikovanje trudnica s niskim i visokim rizikom za carski rez nakon indukcije porođaja (99). Sedam varijabli koje se uključene u model su: dob trudnice, visina trudnice, težina trudnice, gestacijska dob, rasa i postojanje prethodnog carskog reza ili vaginalnog porođaja) te se kalkulator može naći i koristiti na sljedećoj stranici: <https://ob.tools/iol-calc>.

Na kraju, uspješnost indukcije da dovede do spontanog vaginalnog porođaja uvelike ovisi o paritetu trudnice te je veći paritet majke povezan s većom uspješnošću spontanog vaginalnog porođaja i kraćim trajanjem porođaja (100).

1.6.2. Usporedba metoda predikcije uspješne indukcije porođaja

Najčešće korištene metode za predikciju uspješne indukcije porođaja su: 1) vaginalni pregled i procjena Bishop zbroja i 2) transvaginalna sonografija. Prednosti Bishop zbroja su jednostavnost izvođenja, manji financijski troškovi i bolja procjena dilatacije vrata maternice, dok su prednosti transvaginalne sonografije veća objektivnost postupka, bolja procjena duljine vrata maternice te manja nelagoda i bolnost za trudnicu prilikom izvođenja.

Provedena istraživanja imaju oprečne zaključke koja je od ovih dviju metoda bolja za predikciju uspješne indukcije porođaja. Istraživanje Chandre i suradnika kod 122 žene navodi da je Bishop zbroj superiorniji od transvaginalne sonografije za predikciju uspješne indukcije, spontanog vaginalnog porođaja i vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcij (101), a istraživanje Rozenberg-a i suradnika kod 266 žene navodi da je Bishop zbroj bolji prediktor za dovršetak porođaja carskim rezom (102). Istraživanje Tan i suradnika kod 249 žena ističe kako su obje metode (duljina vrata maternice > 20 mm i Bishop zbroj < 6) dobri prediktori dovršetka porođaja carskim rezom nakon indukcije porođaja, no da transvaginalna sonografija ima veću osjetljivost (80 % naspram 64 %) i bolju pozitivnu (30 % naspram 27 %) i negativnu (89 % naspram 83 %) prediktivnu vrijednost naspram Bishop zbroja (103). Isto tako, francusko istraživanje Gabrieli i suradnika zaključuje kako transvaginalna sonografija (duljina vrata maternice > 26 mm) bolje predviđa dovršetak porođaja carskim rezom nakon indukcije porođaja od Bishop zbroja (104). Strobel i suradnici opisuju kako obje metode imaju sličnu moć predikcije početka i kraja porođaja te da najbolju predikciju ima model koji uključuje oba parametra (105). Ipak, sistematski pregled literature iz 2015. godine navodi kako dokazi umjerene kvalitete ne pokazuju superiornost jedne od dviju metoda procjene vrata maternice (Bishop zbroj ili transvaginalna sonografija) te da su za donošenje konačnih zaključaka potrebna dodatna istraživanja (106).

1.7. Preporuke međunarodnih stručnih društava i udruženja

Preporuke za indukciju porođaja terminskih trudnoća se razlikuju između udruženja i preporuka stručnih društava diljem svijeta, pogotovo kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom. Preporuke se razlikuju prema vrsti preparata koji se preporuča za provođenje indukcije te prema dozi, načinu i učestalosti primjene.

SVJETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA (SZO)

U preporukama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2011. godine analizirano je 28 istraživanja s ukupno 3.781 sudionika, sa zaključkom kako nema razlika između intracervikalne i intravaginalne aplikacije PGE2 gela za indukciju porođaja kod u većini promatranih ishoda osim nepostizanja vaginalnog porođaja unutar 24 sata. Intracervikalna primjena je povezana s većim rizikom nepostizanja vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije (11 istraživanja, 2.200 sudionika, RR 1.26, 95 % CI 1.12 - 1.41) (2).

NICE SMJERNICE (engl. *National Institute of Health and Care Excellence*)

Prema nacionalnim smjernicama Ujedinjenog Kraljevstva NICE (engl. *National Institute of Health and Care Excellence*) iz 2008. godine (107), trudnicama s niskorizičnim nekomplikiranim trudnoćama trebala bi se ponuditi indukcija porođaja između navršenih 41 i 42 tjedana trudnoće. Metoda izbora za indukciju porođaja kod nepovoljnog genitalnog nalaza je IV preparat prostaglandina E2 (PGE2), osim u posebnim slučajevima kada postoji visoki rizik hiperstimulacije maternice. PGE2 se primjenjuje u obliku gela u maksimalno dvije doze u razmaku od 6 sati ili u obliku sporootpuštajućeg pesara koji se primjenjuje kroz 24 sata.

ACOG (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

Prema preporukama Američkog društva za ginekologiju i porodništvo iz 2009. godine, trudnicama se treba rutinski ponuditi indukcija porođaja s navršenih 41 tjedana trudnoće (11). Kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom porođaj se inducira preparatima prostaglandina i to, ili vaginalnom primjenom prostaglandina E1, IC primjenom 0.5 mg prostaglandina E2 ili IV primjenom sporootpuštajućeg preparata 10 mg prostaglandina E2. Navedeni sporootpuštajući preparat otpušta prostaglandin E2 brzinom od 0,3 mg/sat. Prostaglandin E2 primjenjuje se u dozi od 0,5 mg u vrat maternice te se u slučaju nedovoljne promjene genitalnog nalaza uz minimalnu uterine aktivnost može primijeniti druga doza nakon 6 - 12 sati. Maksimalna preporučena kumulativna doza jest 1,5 mg unutar 24 sata.

SOGC (engl. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*)

Kanadske smjernice za indukciju porođaja navode kako trudnicama mora biti ponuđena indukcija porođaja između 41⁺⁰ i 42⁺⁰ tjedana trudnoće s ciljem izbjegavanja prenošenja i povezanih komplikacija. Preporučaju korištenje preparata prostaglandina E2 za indukciju porođaja kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom te prednost daju IV preparatu jer dovodi do bržeg vaginalnog porođaja. Isto tako, misoprostol i balon kateter su prihvatljive alternative (1).

2. HIPOTEZA

Primjena intravaginalnog preparata PGE₂ (Prostin 2 mg, Pfizer) značajno smanjuje vremenski interval od početka indukcije do porođaja u usporedbi s primjenom intracervikalnog preparata PGE₂ (Prepidil 0,5 mg, Pfizer) kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ

Utvrđiti postoji li razlika u vremenskom intervalu od početka indukcije do porođaja i u učestalosti uspješne indukcije pri korištenju intracervikalnog i intravaginalnog preparata PGE2 kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom.

SPECIFIČNI CILJEVI

1. Utvrđiti postoji li razlika između ispitivanih skupina u učestalosti navedenih parametara:

- porođaja unutar 24 sata od početka indukcije
- načina dovršetka porođaja (spontani vaginalni porođaj, vakuum ekstrakcija, carski rez)
- hiperstimulacije maternice (više od 5 kontrakcija u 10 minuta u trajanju od najmanje 20 minuta s abnormalnostima u kardiotokografskom (CTG) zapisu)
- patološkog CTG zapisa (definiranog kao onog koji je sugestivan za fetalnu patnju te koji indicira provjeru iste uzimanjem i analizom uzroka krvi iz fetalnog oglavka ili neposredan porođaj zbog znakova fetalne patnje)
- porođaja kompliciranih mekonijalnom plodovom vodom
- primjene infuzije oksitocina za pojačavanje trudova
- primjene epiduralne analgezije
- neonatalnog morbiditeta: Apgar zbroja < 7 nakon 5 minuta, pH pupkovine < 7.20 ili prijema u jedinicu intenzivnog liječenja
- perinatalnog ili majčinskog mortaliteta
- majčinskog morbiditeta: postpartalno krvarenje, ruptura međice III. i IV. stupnja, ruptura maternice, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja, sepsa
- porođaja u redovitom radnom vremenu Klinike za ženske bolesti i porode.

2. Utvrđiti postoji li povezanost između ultrazvučno mjerene duljine vrata maternice i uspješne indukcije.

3. Utvrditi postoji li razlika u predikciji uspješne indukcije između Bishop zbroja i ultrazvučno mjerene duljine vrata maternice.
4. Utvrditi postoji li razlika u trošku indukcije porođaja pri korištenju intracervikalnog i intravaginalnog preparata PGE2.

4. ISPITANICE I METODE

4.1. Ispitanice

Ovo prospektivno randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno je na Klinici za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu u razdoblju od 10. prosinca 2018. godine do 20. travnja 2020. godine.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Merkur i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Prilikom prijema na odjel ispitanicama je detaljno objašnjeno istraživanje (verbalno od strane liječnika i pisano u obliku informiranog pristanka) te ponuđeno sudjelovanje. Ako su pristale, pročitale bi i potpisale informirani pristanak.

U istraživanje su uključene trudnice s vijabilnom terminskom trudnoćom koje su primljene na odjel patologije trudnoće radi planirane indukcije porođaja.

Kriteriji uključenja bili su:

- terminska trudnoća (trajanje trudnoće više od 37⁺⁰)
- nepovoljan genitalni nalaz (Bishop zbroj < 6)
- prezentacija ploda glavom
- uredan, reaktivan kardiokotografski (CTG) zapis
- odsutni regularni trudovi ($\geq 3/10$ min)
- održan vodenjak
- isključeni čimbenici u trudnoći koji bi mogli utjecati na tijek i ishod indukcije porođaja.

Kriteriji isključenja bili su:

- kontraindikacija za primjenu preparata prostaglandina
- kontraindikacija za vaginalni porođaj (placenta previja, vasa previja, descensus pupkovine, aktivna genitalna infekcija herpes virusom)
- povoljan genitalni nalaz definiran kao Bishop zbroj veći ili jednak 6 (kada se porođaj inducirao amniotomijom)
- regularni trudovi ($\geq 3/10$ min)
- prsnuti vodenjak

- višepłodna trudnoća
- prezentacija ploda zatkom ili poprijeko
- stanje iza carskog reza ili operacija kod kojih je otvorena šupljina maternice
- CTG zapisi koji nisu definirani kao reaktivni
- stanja u trudnoći koja mogu utjecati na tijek porođaja poput:
 - fetalni zastoj rasta
 - oligohidramniji
 - gestacijski dijabetes pod farmakološkom terapijom (inzulin ili oralni hipoglikemici)
 - dijabetes melitus tip 1 ili 2
 - preeklampsija
 - intrahepatalna kolestaza u trudnoći
 - procjena tjelesne težine ploda > 4,500 g.

Indikacije za indukciju porođaja prihvatljive za uključenje u istraživanje bile su: trudnoća > 7 dana iza termina, gestacijski dijabetes melitus bez farmakološke terapije s urednim vrijednostima GUK profila, gestacijska hipertenzija, kronična arterijska hipertenzija, planirana indukcija porođaja nakon obustave primjene terapije niskomolekularnim heparinom te polihidramniji. U istraživanje su uključene sve trudnice neovisno o paritetu (i prvorotkinje i višerotkinje), a analizirane su zajedno i zasebno.

Prije početka kliničkog dijela istraživanja kompjutorsko generirani randomizirani redoslijed od 212 stavki (106 grupa intracervikalnog (IC) preparata i 106 grupa intravaginalnog (IV) preparata) dobiven pomoću SPSS statističkog paketa statističar je upisao u uzastopno numerirane neprozirne kuverte i spremio u kutiju koja se nalazila na dogovorenom mjestu na odjelu patologije trudnoće. U svakoj neprozirnoj kuverti nalazio se podatak o vrsti preparata koji će se aplicirati (IC ili IV preparat).

4.2. Plan i tijek istraživanja

Trudnice naručene za indukciju porođaja primljene su na dan indukcije na odjel patologije trudnoće. Liječnik zadužen za rad na odjelu je trudnicama koje su ispunjavale kriterije uključanja u istraživanje predstavio i opisao istraživanje te ponudio sudjelovanje u istom. Ispitanice koje su pristale sudjelovati u istraživanju koje su

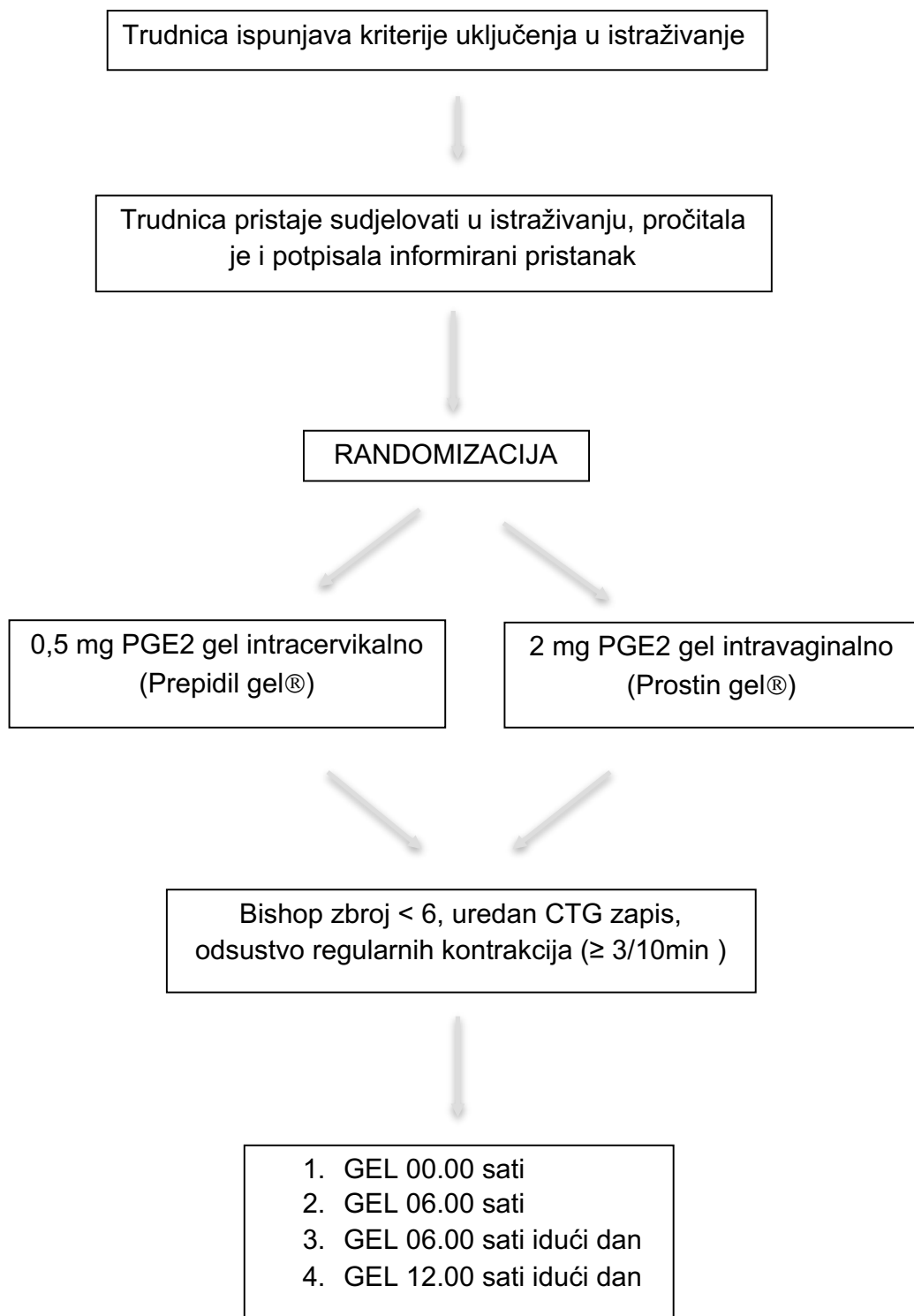
pročitale i potpisale informirani pristanak. Prije početka planirane indukcije porođaja, nadležni liječnik je izvukao kuvertu s randomiziranim redoslijedom koju je otvorio i u kojoj je pisao lijek koji se primjenjuje za indukciju porođaja (IC preparat ili IV preparat). Ispitanici je potom učinjen vaginalni i ultrazvučni pregled. Vaginalnom pregledom utvrdio se Bishop zbroj. Prilikom boravka na odjelu svakoj trudnici su učinjena dva vaginalna pregleda odnosno dvije procjene Bishop zbroja: jedan u jutarnjim satima prilikom prijema u bolnicu, drugi kada je počela indukcija i kada je primijenjen prvi preparat prostaglandina (najčešće u ponoć). Radi smanjenja razlike između promatrača (engl. *inter-observer variability*) u analizi podataka koristila se prosječna vrijednost dviju dobivenih procjena. Isto tako, prilikom obrade podataka analizirana je razlika između promatrača (engl. *inter-observer variability*) pri procjeni Bishop zbroja. Ultrazvučnim pregledom napravila se procjena tjelesne težine ploda (koristeći Hadlock formulu) te cervikometrija transvaginalnom sondom za kasniju analizu i utvrđivanje valjanosti ultrazvučne duljine vrata maternice u predikciji uspješne indukcije.

Indukcije porođaja su započinjale u ponoć na dan indukcije, iznimno i prema potrebi za vrijeme radnog vremena Klinike za ženske bolesti i porode. Dežurni liječnik bi u ponoć ponovio genitalni pregled i ako je Bishop zbroj i dalje bio < 6 , nakon 30 minuta urednog kardiotokografskog (CTG) zapisa u aseptičkim uvjetima aplicirao predviđeni lijek za indukciju porođaja – IC preparat; 0,5 mg PGE2 gela (Prepidil → 0,5 mg/3 g gel za cerviks, Pfizer) (108) u cervikalni kanal na razini unutrašnjeg ušća maternice (prema potrebi uz vizualizaciju vrata maternice pomoću spekulum) ili IV preparat; 2 mg PGE2 gela (Prostin → E2 2 mg gel za rodnicu, Pfizer) (109) u stražnji svod rodnice. Lijekovi korišteni u ovom istraživanju registrirani su lijekovi pri Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za korištenje za indukciju porođaja te se smatraju sigurnima za primjenu u ovu svrhu.

Obzirom da ispitanice nisu bile upoznate s vrstom preparata koji se aplicira za indukciju porođaja (samo im je rečeno da se aplicira preparat PGE2) ovo istraživanje je jednostruko slijepo. Zbog razlika u primjeni preparata prostaglandina nije bilo moguće provesti dvostruko slijepo istraživanje odnosno sakriti preparat koji se primjenjuje od liječnika koji su ga primjenjivali. Ako je utvrđen Bishop zbroj ≥ 6 ispitanica bi se isključila iz istraživanja.

Daljnji protokol indukcije porođaja nije se razlikovao između IC i IV skupine. Sve ispitanice ostale su u ležećem položaju na poluboku uz kontinuirani CTG zapis jedan sat nakon primjene preparata prostaglandina. Šest sati nakon primjene prvog preparata ispitanicama je ponovljen vaginalni pregled te u slučaju da porođaj još nije ušao u aktivnu fazu, uz odsustvo regularnih kontrakcija i uredan CTG zapis primijenjen je drugi preparat PGE2, iste vrste kao i prvi primijenjeni preparat. Ispitanice su reevaluirane 24 sata nakon aplikacije drugog preparata, u slučaju da porođaj i dalje nije ušao u aktivnu fazu, uz odsustvo regularnih kontrakcija i uredan CTG zapis proveo bi se novi ciklus primjene dva preparata PGE2 (treći i četvrti preparati u ukupnom zbroju) u razmaku od šest sati. Ako tijekom procesa primjene preparata PGE2 porođaj nije ušao u aktivnu fazu, a ispitanice su razvile regularne kontrakcije ili CTG zapis nije bio uredan, odustalo bi se ili odgodila aplikacija sljedećeg preparata PGE2. Tijek istraživanja prikazan je na slici 1. Tijek istraživanja.

U obje skupine, u slučaju početka aktivne faze porođaja slijedio se rutinski protokol aktivnog vođenja porođaja uz primjenu amniotomije kod dilatacije vrata maternice minimalno 4 cm te primjenu epiduralne analgezije i/ili infuzije oksitocina za pojačavanje trudova. Početak aktivne faze porođaja definiran je kao otvorenost vrata maternice 4 cm uz uspostavu regularnih kontrakcija ($\geq 3/10$ min). U slučaju da nije započeta aktivna faza porođaja 6 sati nakon aplikacije maksimalnog broja preparata PGE2 (četiri), učinila bi se klinička procjena te bi se ovisno o zrelosti / povoljnosti genitalnog nalaza, CTG zapisu i kontrakcijama maternice učinila rana amniotomija i započela infuzija oksitocina ili bi se nastavio ekspektativni tijek daljnjih 12 sati kada bi se učinio elektivni carski rez zbog neuspjele indukcije. Navedeno je isto tako ovisilo i o organizaciji rada u rađaonici, obujmu posla i stavu ispitanice. Ovakvih je slučajeva bilo 15 (7,7 %) u cijelom istraživanju.



Slika 1. Tijek istraživanja

4.3. Analizirani ishodi

Provedena je deskriptivna analiza podataka o demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanica; sveukupno te prema skupini primijenjenog preparata i prema paritetu. Analizirane karakteristike bile su: dob, indeks tjelesne mase (ITM) prije trudnoće, prirast tjelesne težine (PTT) u trudnoći, gestacijska dob (GD) prilikom indukcije, prosječni Bishop zbroj i ultrazvučna (UZV) duljina vrata maternice, porođajna težina, porođajna duljina i spol novorođenčeta, indikacija za indukciju porođaja i ultrazvučna procjena tjelesne težine ploda. Indeks tjelesne mase se definirao prema smjernicama SZO te su ispitanice bile podijeljene u četiri kategorije prema ITM: (pothranjenost tjelesna masa $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, normalna tjelesna masa $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$, prekomjerna tjelesna masa $25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$, pretilost $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) (110). Prirast tjelesne težine definirao se prema IOM smjernicama iz 2009. godine te su ispitanice podijeljene u tri kategorije: ispod, unutar i iznad preporučenog prirasta ovisno o kategoriji ITM (111). Obzirom da su svakoj ispitanici dva različita liječnika učinila procjenu Bishop zbroja, analizirano je podudaranje prve i druge procjene Bishop zbroja računanjem Kappa vrijednosti. Isto tako, liječnici su kategorizirani prema iskustvu u tri kategorije: specijalizant, specijalist s manje od 10 godina radnog iskustva, specijalist s više od 10 godina radnog iskustva te je provedena analiza podudaranja prvog i drugog Bishop zbroja prema ovim kategorijama. Bishop zbroj se za potrebe određenih analiza kategorizirao u izrazito nepovoljan (0 - 3) i nepovoljan (4 - 5).

U skladu s glavnim ciljevima istraživanja, analizirani ishodi bili su trajanje različitih vremenskih intervala indukcije porođaja: interval od početka indukcije do porođaja, interval od početka indukcije do vaginalnog porođaja (analiza iz koje su isključeni porođaji dovršeni carskim rezom), interval od početka indukcije do početka aktivne faze te interval od početka aktivne faze do porođaja. Ovi vremenski intervali analizirani su kod svih ispitanica, prema skupini primijenjenog preparata te kod ispitanica kojima je za indukciju porođaja bio dostatan 1 ili 2 prostaglandinska preparata. Analizirana je i učestalost svih porođaja unutar 24 sata od početka indukcije i učestalost samo vaginalnih porođaja unutar 24 sata od početka indukcije (u skladu s preporukama Cochrane sistematskog pregleda literature) (67).

Ostali promatrani ishodi uključivali su: način dovršetka porođaja (spontani vaginalni porođaj, vakuum ekstrakcija, carski rez), indikacija za dovršetak porođaja carskim rezom te učestalost navedenih ishoda: uspješna indukcija, precipitirani porođaj, hiperstimulacija maternice, patološki CTG zapis (onaj koji je sugestivan za fetalnu patnju te koji indicira provjeru iste uzimanjem i analizom uzroka krvi iz fetalnog oglavka ili neposredan porođaj zbog znakova fetalne patnje), prisutnost mekonijalne plodove vode, primjena infuzije oksitocina za pojačavanje trudova, primjena epiduralne analgezije i epiziotomija. Dodatno su još analizirani i sljedeći neželjeni perinatalni ishodi majke: učestalost postpartalnog krvarenja, rupture međice trećeg i četvrtog stupnja, rupture maternice, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja i sepsa, dok su analizirani neželjeni neonatalni ishodi bili: Apgar zbroj nakon 5 minuta < 10, Apgar zbroj nakon 5 minuta < 7, pH fetalnog oglavka, pH pupkovine < 7,20 i učestalost prijema u jedinicu intenzivnog liječenja.

Neuspješna indukcija definirala se kao nenapredovanje porođaja više od dilatacije vrata maternice 4 cm s ili bez uspostave regularnih trudova. Shodno tome, radi lakše interpretacije rezultata uspješna indukcija definirana je kao antonim neuspješne indukcije, dakle napredovanje porođaja više od dilatacije maternice 4 cm uz uspostavu regularnih trudova (odnosno postizanje aktivne faze porođaja). Distocija porođaja (nenapredovanje porođaja nakon uspješne indukcije) definirala se kao nepostojanje progresije u dilataciji vrata maternice ili nespuštanje glave ploda, najčešće zbog kefalopelvine disproporcije ili malprezentacije ploda. Pritom se aplicirala infuzija oksitocina te ako porođaj nije napredovao četiri sata nakon početka infuzije oksitocina (nije bilo promjene u vratu maternice uz prisutnost odgovarajućih trudova ili nije bilo odgovarajućih trudova uz maksimalnu dozu infuzije oksitocina) porođaj se dovršio carskim rezom. U slučaju patološkog CTG zapisa ili patološkog nalaza pH metrije krvi fetalnog oglavka, porođaj je dovršen zbog znakova fetalne patnje.

Za definiciju hiperstimulacije maternice korištena je definicija Curtis-a i suradnika (112) prema kojoj se hiperstimulacija definira kao učestalost više od 5 kontrakcija u 10 minuta u trajanju od najmanje 20 minuta s abnormalnostima u CTG zapisu.

Provedena je još i analiza vremena kada su započete indukcije porođaja te vremena porođaja ispitanica. Učinjena je analiza povezanosti UZV duljine vrata maternice i ishoda indukcije porođaja te valjanosti Bishop zbroja i UZV duljine vrata maternice u

predikciji uspješne indukcije; predikcija određenih perinatalnih ishoda te analiza razlike u financijskom trošku između primijenjenih preparata.

4.4. Statistička analiza

VELIČINA UZORKA

Prije početka kliničkog djela istraživanja proveden je izračun veličine uzorka radi određivanja točnog broja ispitanica koje je potrebno randomizirati u kompjutorskom sustavu.

Prema postojećoj literaturi, vremenski interval od početka indukcije do porođaja kod korištenja intracervikalnog preparata PGE2 kreće se u rasponu od 18,9 sati (113) do $23,5 \pm 14,5$ sati (33, 34) (114, 115). U KB Merkur, temeljem provedenog pilot istraživanja, navedeni interval iznosi $20,5 \pm 10,9$ sati kod niskorizičnih prvorotkinja u kojima se porođaj induciran radi sprječavanja prenošenja, dok podatci koji uključuju sve indukcije i sve trudnice zasada nisu dostupni. Uz pretpostavku standardne devijacije 10,9 sati, očekivane aritmetičke sredine od 20,5 sati, razlike u vremenskom intervalu od 4 sata od početka indukcije do porođaja, značajnost od 5 % i snagu testa od 80 % kao i moguće osipanje (engl. *drop-out*) od 15 %, određeno je da u istraživanje treba uključiti 106 ispitanica u svaku skupinu odnosno ukupno 212 ispitanica.

Za izračunavanje veličine uzorka korištena je sljedeća formula (116):

$$n = \frac{2\sigma^2 [z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza provedena je pomoću SPSS programskog paketa v 21.

Provedena je deskriptivna analiza podataka. Normalnost distribucije testirana je Shapiro-Wilksovim testom, a homogenost varijance Leveneovim testom. Obzirom da je analiza svih kontinuiranih varijabli pokazala kako nisu normalno distribuirane, sve kontinuirane varijable izražene su pomoću srednje vrijednosti, minimalne vrijednosti i maksimalne vrijednosti. Razlike između dvije skupine kontinuiranih varijabli testirane su Mann-Whitney U testom, a razlike u pojavnosti individualnih stanja uspoređene su

chi²-testom odnosno po potrebi Fisherovim exact testom. Korelacija između dvije kontinuirane varijable analizirana je Spermanovim testom korelacije ranga. Multivarijatnim logističkim regresijskim modelom (enter metodom) analizirana je predikcija 3 odabrana perinatalna ishoda (dovršetak porođaja unutar 24 sata od početka indukcije, dovršetak porođaja carskim rezom, neuspjela indukcija) pomoću sljedećih obilježja: dob, paritet, ITM i Bishop zbroj ispitanica, korišteni preparat za indukciju porođaja te porođajna težina novorođenčeta. Valjanost Bishop zbroja i UZV duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije porođaja analizirana je pomoću ROC analize. U analizama je statistički značajnom smatrana vrijednost empirijske razine značajnosti p od 0,05 ($p < 0,05$).

5. REZULTATI

5.1. Opis uzorka

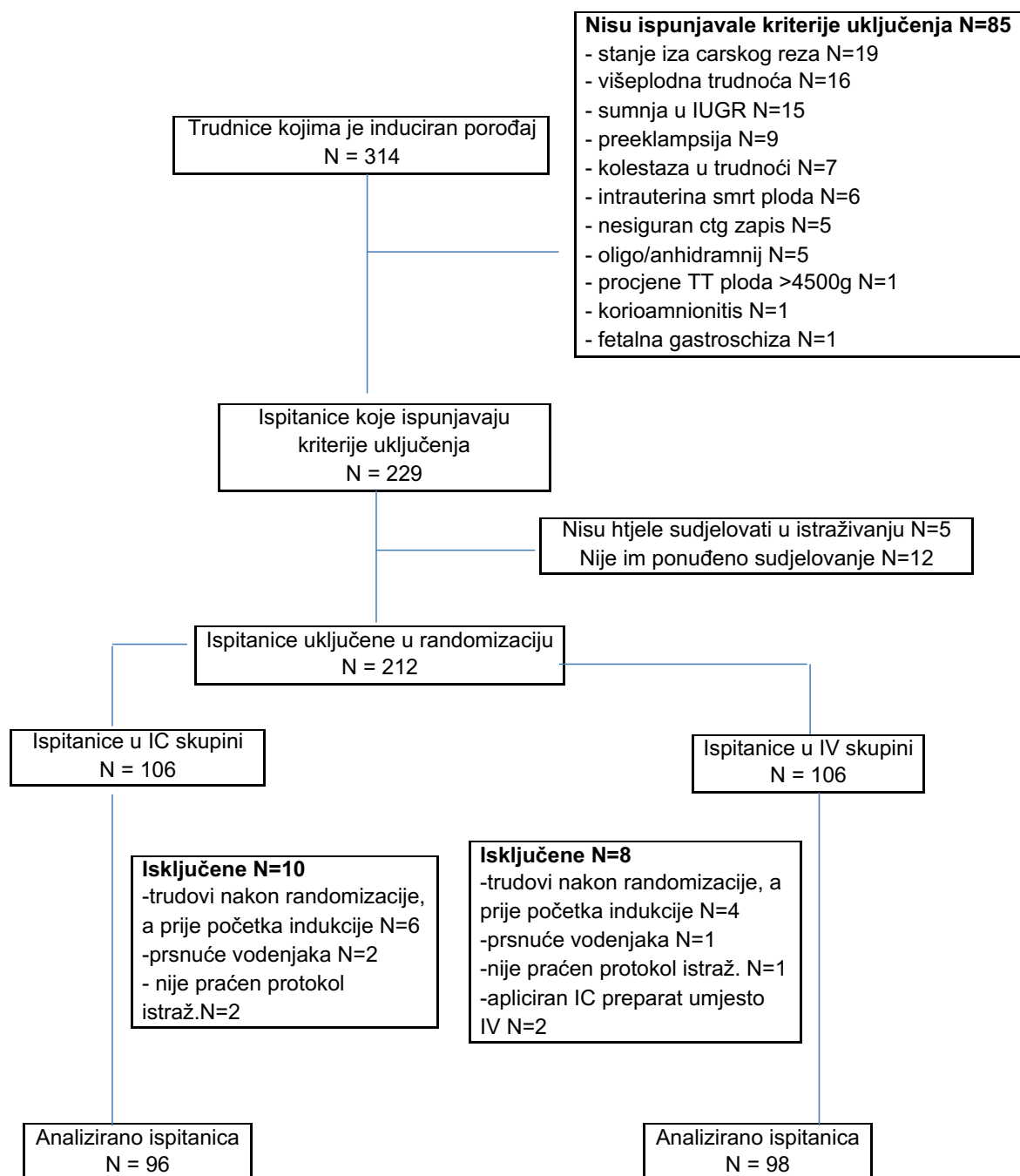
5.1.1. Kriteriji uključenja i isključenja

U Kliničkoj bolnici Merkur u razdoblju između 10. prosinca 2018. godine i 20. travnja 2020. godine porođaj je induciran kod ukupno 314 trudnica. U istom razdoblju rodilo je 2.775 trudnica čime je učestalost indukcije porođaja iznosila 11,3 %. Od navedenih 314 trudnica kod kojih je porođaj induciran, pristupili smo svima, njih 229 (72,9 %) je ispunjavalo kriterije uključenja te im je ponuđeno sudjelovanje u istraživanju, dok je 85 trudnica (27,1 %) ispunjavalo jedan ili više kriterija isključenja te nije uključeno u istraživanje. Tri najčešća razloga isključenja bili su: stanje iza prethodnog carskog reza (N=19, 22,4 %), višepodna trudnoća (N=16, 18,8 %) i sumnja na fetalni zastoj rasta (N=15, 17,7 %), a ostali kriteriji isključenja prikazani su u dijagramu istraživanja na slici 2. Dijagram istraživanja.

Od 229 ispitanica koje su ispunjavale kriterije uključenja, 17 (7,4 %) nije randomizirano ili uključeno u istraživanje; 12 jer im nije ponuđeno sudjelovanje u istraživanju od strane dežurnog liječnika, a 5 ispitanica nije htjelo sudjelovati u istraživanju te nisu potpisale informirani pristanak.

Od 212 randomiziranih ispitanica uključenih u istraživanje njih 18 (8,5 %) isključeno je tijekom istraživanja i nije uključeno u konačnu analizu zbog sljedećih razloga: kod 10 ispitanica porođaj nije induciran preparatima prostaglandina zbog razvoja regularnih trudova nakon randomizacije, a prije postavljanja prostaglandinskog preparata, a kod 3 zbog spontanog prsnuća vodenjaka i curenja plodove vode nakon randomizacije, a prije postavljanja prostaglandinskog preparata. Uzrok navedenom jest taj što su ispitanice zaprimljene na odjel patologije trudnoće i uključene u istraživanje te randomizirane za vrijeme radnog vremena, dok se indukcija porođaja započinjala u ponoć. Razlog isključenja iz istraživanja preostalih 5 randomiziranih ispitanica jest taj što je kod 2 primijenjen krivi preparat prostaglandina (suprotan onome koji je izvučen u kuverti; IC umjesto IV ili obratno) dok kod 3 ispitanice nije praćen protokol istraživanja (kod 2 je nakon aplikacije 4 intracervikalna prostaglandinska preparata nastavljen ekspektativni tijek porođaja, dok je kod 1 vremensko razdoblje između prvog i drugog preparata prostaglandina bilo 10 sati). Dijagram istraživanja prikazan je na slici 2.

Dijagram istraživanja. U konačnici, 194 ispitanica završile su istraživanje prema protokolu te se na njihovoj analizi temelje svi dobiveni rezultati.

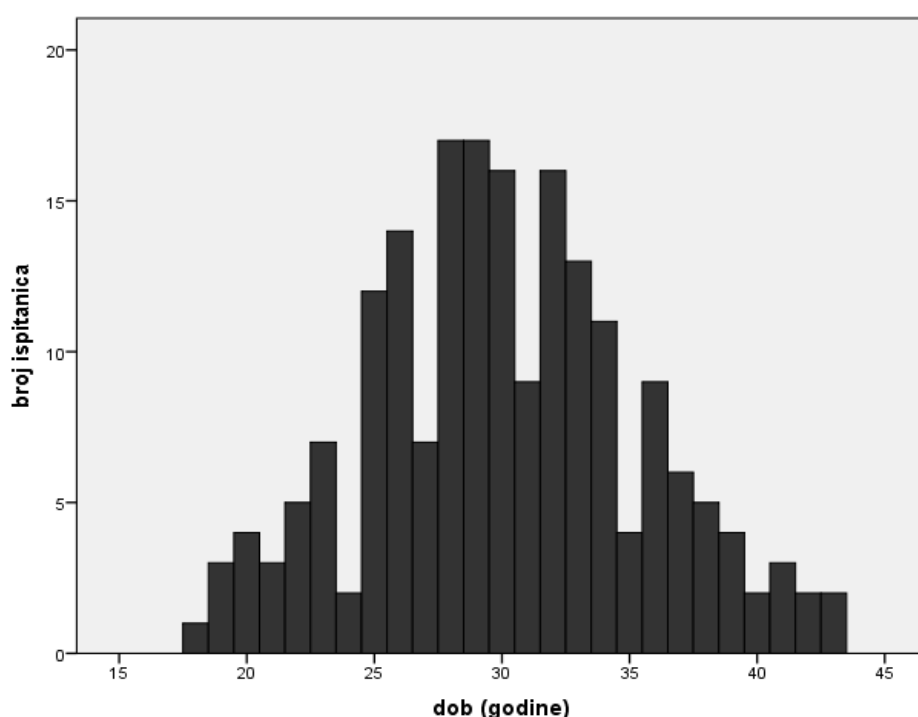


Slika 2. Dijagram istraživanja

5.1.2. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica

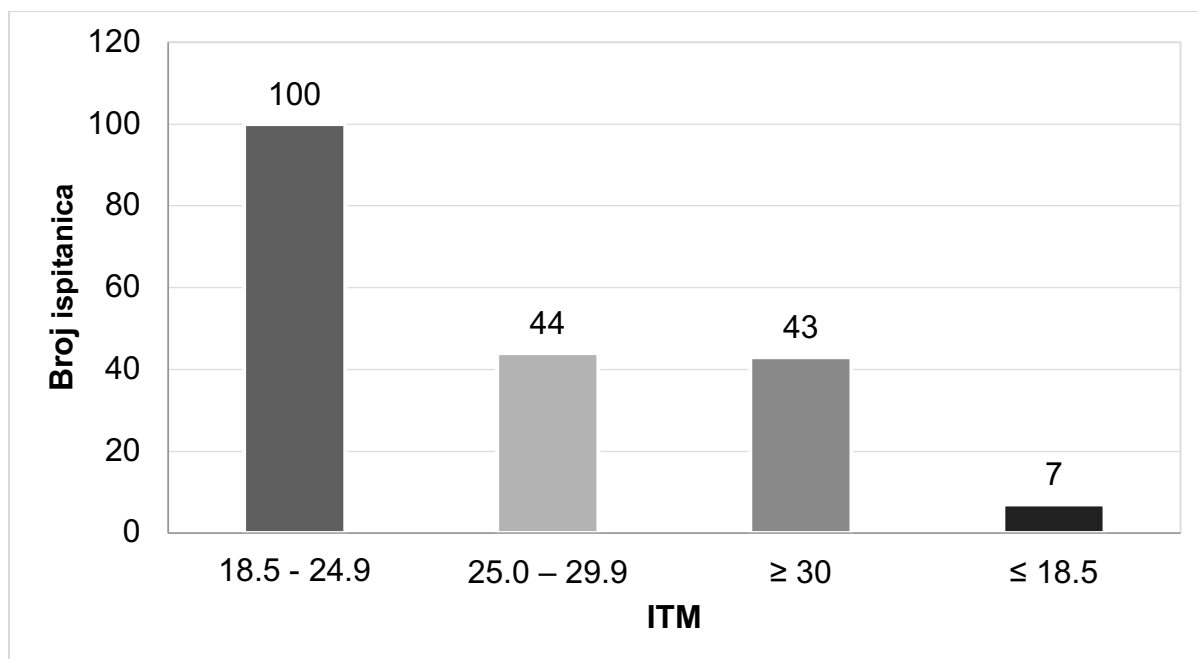
SVE ISPITANICE

Dob ispitanica u istraživanju kretala se u rasponu od 18 do 43 godine te je srednja vrijednost iznosila 30 godina. Najveći dio ispitanica bio je u dobnoj skupini 25 - 29 godina (N=67, 34,5 %) nakon kojih slijede ispitanice u dobnoj skupini 30 - 34 godina (N=65, 33,5 %) te 35 - 39 godina (N=28, 14,4 %) i 20 - 24 godine (N=21, 10,8 %). Distribucija dobi svih ispitanica u istraživanju prikazana je na slici 3. Histogram distribucije dobi ispitanica.



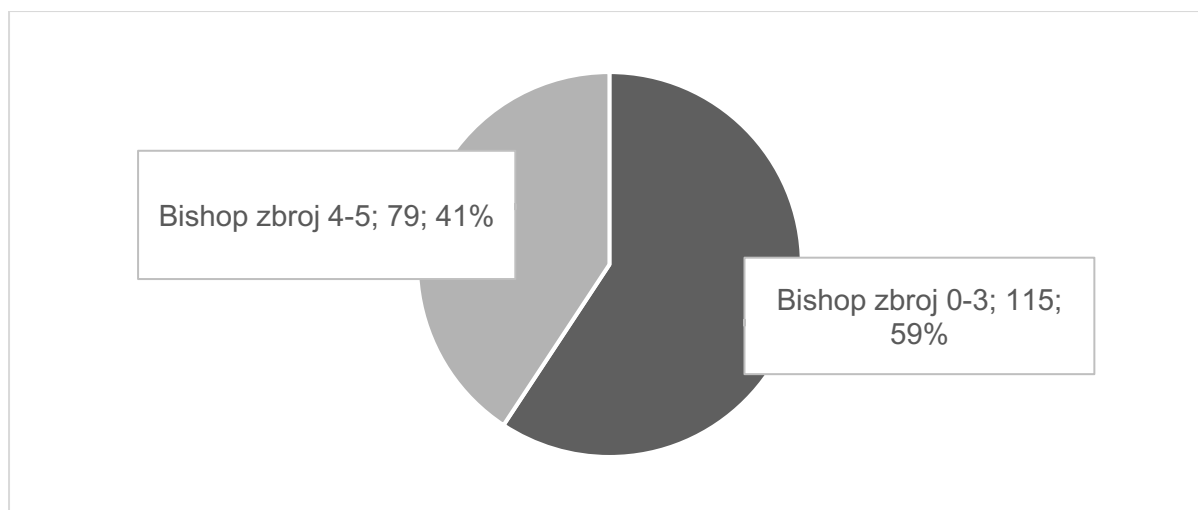
Slika 3. Histogram distribucije dobi ispitanica

Većina ispitanica bila je u kategoriji ITM normalne tjelesne mase (N=100, 51,5 %), a najmanji udio u kategoriji ITM pothranjene tjelesne mase (N=7; 3,6 %). Učestalost kategorija ITM kod svih ispitanica prikazana je na slici 4. Učestalost kategorija ITM kod svih ispitanica.



Slika 4. Učestalost kategorija indeksa tjelesne mase (ITM) kod svih ispitanica (prikazano kao kategorija ITM; N; %)

Ukupno 159 (82 %) ispitanica bile su prvorotkinje; a 35 (18 %) višerotkinje. Većina ispitanica imala je prirast tjelesne težine u trudnoći iznad preporučenog (N=98, 50,5 %) ili unutar preporučenog (N=65, 33,5 %) raspona za stupanj uhranjenosti praćenog kroz ITM prije početka trudnoće, dok je manji dio ispitanica (N=31, 16 %) imao manji prirast tjelesne težine od preporučenog raspona. Većina ispitanica bila je gestacijske dobi preko navršenih 41 tjedana (N=132, 68,1 %), ili između 39⁺⁰ i 40⁺⁶ tjedana (N=61, 31,4 %), dok je samo jedna ispitanica u istraživanju bila gestacije ispod 39⁺⁰ tjedana (N=1, 0,5 %). Ukupno 115 (59,3 %) ispitanica imale su izrazito nepovoljan genitalan nalaz (Bishop zbroj 0, 1, 2 ili 3), a 79 (40,7 %) ispitanica Bishop zbroj 4 ili 5, što je prikazano na slici 5. Učestalost kategorije prosječnog Bishop zbroja kod svih ispitanica.



Slika 5. Učestalost kategorija prosječnog Bishop zbroja kod svih ispitanica (prikazano kao kategorija Bishop zbroja; N; %)

Srednja vrijednost porođajne težine sve novorođenčadi bila je 3.615 g, porođajne dužine 51 cm, dok je 31 (16 %) novorođenčadi bilo porođajne težine iznad 4.000 g. Ostale demografske i kliničke karakteristike svih ispitanica uključenih u istraživanje i njihove novorođenčadi prikazane su u tablici 3. Demografske i kliničke karakteristike svih ispitanica i njihove novorođenčadi.

Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike svih ispitanica i njihove novorođenčadi

KARAKTERISTIKA	SVE ISPITANICE N = 194*
MAJKA	
Paritet N (%)	
0	159 (82,0)
≥1	35 (18,0)
ITM (kg/m ²)	24,5 (12,3 - 48,8)
PTT (kg) N (%)	
ispod preporučenog	31 (16,0)
unutar preporučenog	65 (33,5)
iznad preporučenog	98 (50,5)
GD prilikom indukcije (tjedni ^{+dani}) N (%)	
37 ⁺⁰ -38 ⁺⁶	1 (0,5)
39 ⁺⁰ -40 ⁺⁶	61 (31,4)

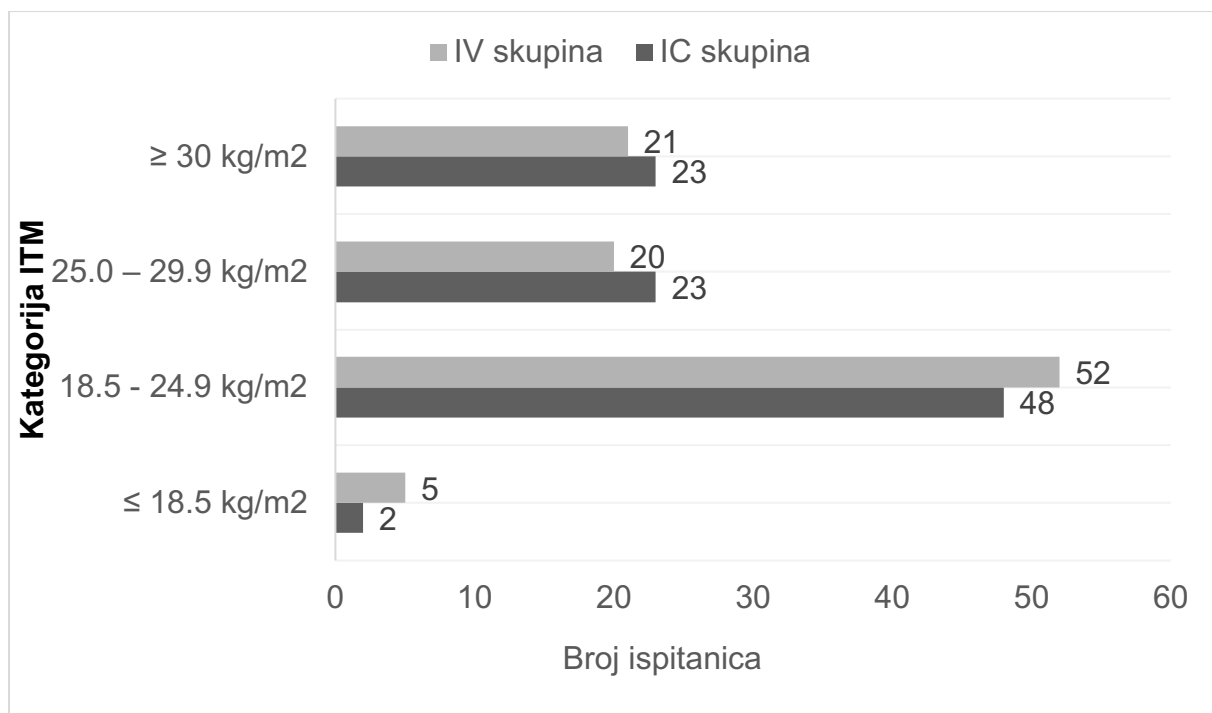
41 ⁺⁰ -41 ⁺⁶	132 (68,1)
≥42	0 (0)
UZV duljina vrata maternice (mm)	31 (12 - 58)
NOVOROĐENČE	
Porodajna težina (g)	3615 (2650 - 4890)
< 2500 g N (%)	0 (0,0)
2500 – 4000 g N (%)	163 (84,0)
>4000 g N (%)	31 (16,0)
Porodajna dužina (cm)	51 (47 - 56)
Spol N (%)	
Muški	93 (47,9)
Ženski	101 (52,1)

* *Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost), kategorijalne varijable kao N (%). ITM = indeks tjelesne mase, PTT = prirast tjelesne težine, GD = gestacijska dob.*

* *Prosječni Bishop zbroj.*

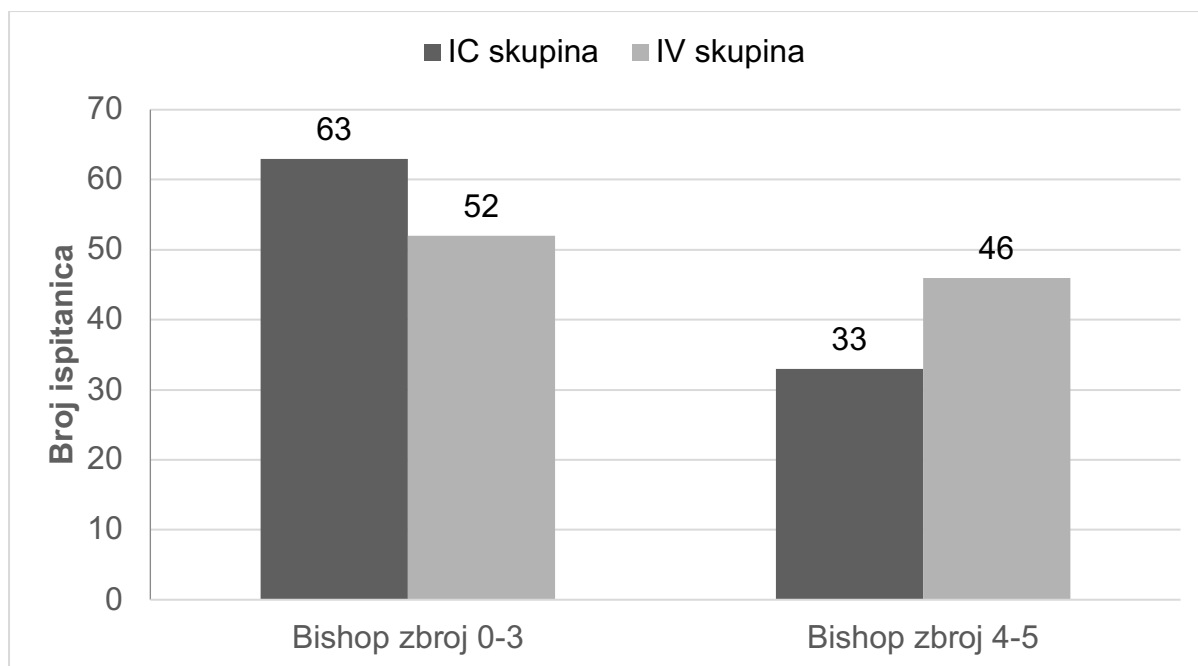
USPOREDBA PREMA SKUPINI PRIMIJENJENOG PREPARATA

Analiza ispitanica provedena je i prema intervenciji odnosno skupini preparata koji je primijenjen za indukciju porođaja (intracervikalni (IC) ili intravaginalni (IV) preparat PGE2). Ispitanice u promatranim skupinama nisu se statistički značajno razlikovale prema osnovnim demografskim i kliničkim karakteristikama. Srednja vrijednost dobi ispitanica bila je 30 godina u obje skupine ($p=0,686$, Mann-Whitney U test), srednja vrijednost ITM bila je nešto veća u IC skupini, nego u IV skupini ($24,8 \text{ kg/m}^2$ naspram $23,6 \text{ kg/m}^2$), no navedena razlika nije bila statistički značajna ($p=0,326$, Mann-Whitney U test). Nešto je veći broj ispitanica u IC skupini, nego u IV skupini bio prekomjerne tjelesne težine ($24,0 \%$ naspram $20,4 \%$) i pretio ($24,0 \%$ naspram $21,4 \%$), no nije uočena statistički značajna razlika između promatranih skupina prema kategorijama indeksa tjelesne mase (ITM) ($p=0,631$, χ^2 test). Učestalost kategorija ITM prema skupini primijenjenog preparata prikazana je na slici 6. Učestalost kategorija ITM prema skupini primijenjenog preparata.



Slika 6. Učestalost kategorija ITM prema skupini primijenjenog preparata

Nešto veći broj i udio ispitanica u IC skupini, nego u IV skupini imao je prirast tjelesne težine u trudnoći unutar preporučenog (N=33, 34,4 % naspram N=32, 32,7 %), no nije utvrđena statistički značajna razlika između promatranih skupina prema kategoriji prirasta tjelesne težine (ispod, unutar i iznad preporučenog) ($p=0,304$, χ^2 test). U IC skupini bio je veći broj višerotkinja naspram IV skupine (20,8 % naspram 15,3 %), no ova razlika nije dosegla statističku značajnost ($p=0,317$, χ^2 test). U obje skupine ispitanice su najčešće bile gestacijske dobi između 41^{+0} i 41^{+6} (N=61, 63,5 % u IC skupini i N=71, 72,4 % u IV skupini) te nije uočena statistički značajna razlika između skupina u učestalosti dvije najčešće kategorije gestacijske dobi ($p=0,218$, χ^2 test). Nešto je veći broj ispitanica u IC skupini naspram IV skupine imao izrazito nepovoljan genitalni nalaz (prosječan Bishop zbroj 0 - 3) (65,6 % naspram 53,1 %), no navedena razlika nije bila statistički značajna ($p=0,075$, χ^2 test). Kategorije Bishop zbroja prema skupini primijenjenog preparata prikazane su na slici 7. Učestalost kategorija prosječnog Bishop zbroja prema skupini primijenjenog preparata.



Slika 7. Učestalost kategorija prosječnog Bishop zbroja prema skupini preparata

Novorođenčad u IC skupini naspram novorođenčadi u IV skupini bila su nešto manje porođajne težine (srednja vrijednost 3.570 g naspram 3.665 g) i manje porođajne dužine (srednja vrijednost 51 cm naspram 52 cm), no ove razlike nisu bile statistički značajne (porođajna težina $p=0,158$, Mann-Whitney U test; porođajna dužina $p=0,132$, Mann-Whitney U test). Učestalost novorođenčadi iznad 4.000 g bila je 15 (15,6 %) u IC skupini i 16 (16,3 %) u IV skupini. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica i njihove novorođenčadi prema skupini primijenjenog preparata prikazane su u tablici 4. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica i njihove novorođenčadi prema skupini primijenjenog preparata.

Tablica 4. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica i njihove novorođenčadi prema skupini primijenjenog preparata

KARAKTERISTIKA	IC SKUPINA N = 96*	IV SKUPINA N = 98*	p
MAJKA			
Dob u godinama	30 (19 - 43)	30 (18 - 42)	0,686
Paritet N (%)			0,317
0	76 (79,2)	83 (84,7)	
≥1	20 (20,8)	15 (15,3)	
ITM (kg/m ²)	24,8 (17,3 - 43,7)	23,6 (12,3 - 48,8)	0,326

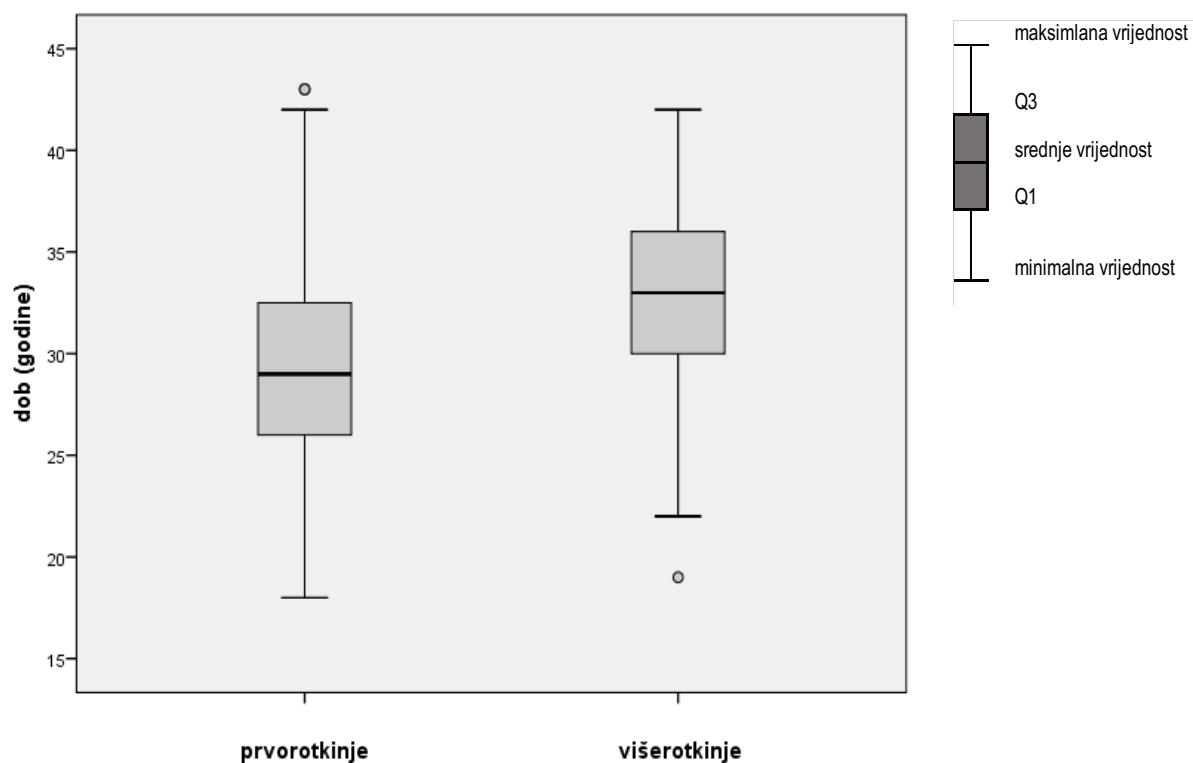
PTT (kg) N (%)			0,304
ispod preporučenog	19 (19,8)	12 (12,2)	
unutar preporučenog	33 (34,4)	32 (32,7)	
iznad preporučenog	45 (45,8)	54 (55,1)	
GD prilikom indukcije N (%)			
37 ⁺⁰ - 38 ⁺⁶	1 (1,0)	0 (0,0)	
39 ⁺⁰ - 40 ⁺⁶	34 (35,4)	27 (27,6)	0,218 ⁺
41 ⁺⁰ - 41 ⁺⁶	61 (63,5)	71 (72,4)	
≥ 42	0 (0)	0 (0)	
UZV duljina vrata maternice u milimetrima	31 (12 - 55)	31 (17 - 58)	0,887
NOVOROĐENČE			
Porodajna težina u gramima	3570 (2790 - 4890)	3665 (2650 - 4660)	0,158
< 2500 g N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,894
2500 – 4000 g N (%)	81 (84,4)	82 (83,7)	
> 4000 g N (%)	15 (15,6)	16 (16,3)	
Porodajna dužina u centimetrima	51 (48 - 56)	52 (47 - 56)	0,132
Spol N (%)			0,569
Muški	48 (50,0)	45 (45,9)	
Ženski	48 (50,0)	53 (54,1)	

* Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost), kategorijalne varijable kao N (%). ITM = indeks tjelesne mase, PTT = prirast tjelesne težine u trudnoći, GD = gestacijska dob.

⁺ Usporedba dvije kategorije: 39⁺⁰ - 40⁺⁶ i 41⁺⁰ - 41⁺⁶.

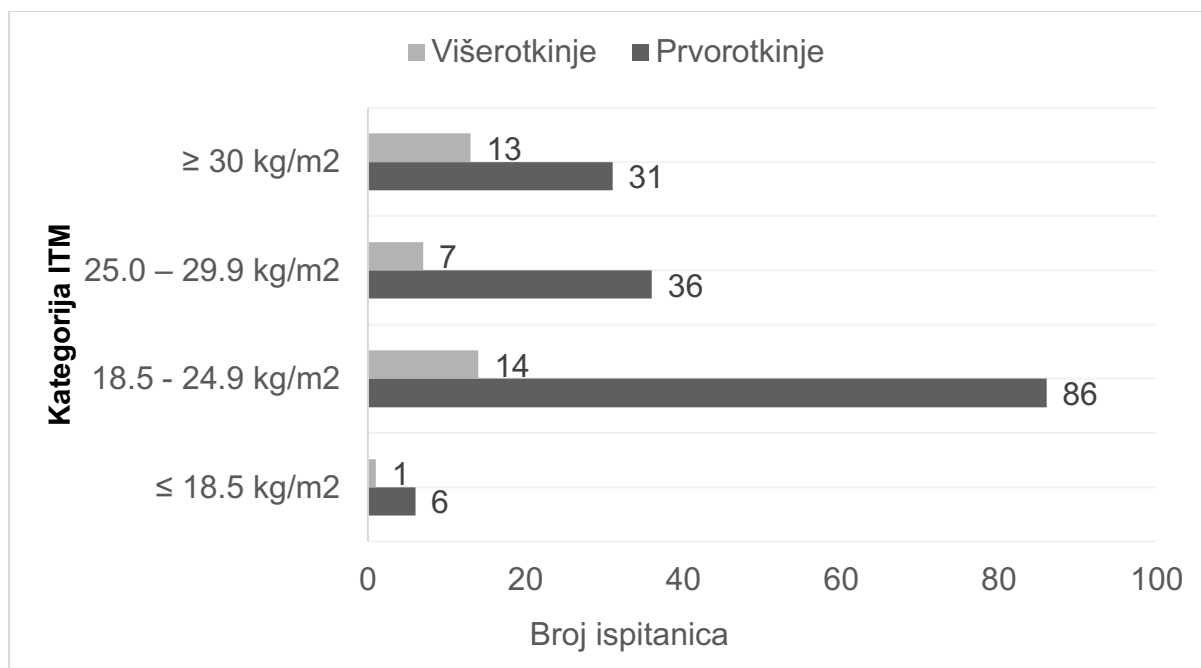
USPOREDBA PREMA PARITETU

Napravljena je deskriptivna analiza i usporedba podataka ispitanica prema paritetu (kod prvorotkinja i višerotkinja) te nije uočeno statistički značajnih razlika u većini demografskih i kliničkih karakteristika. Iznimka je bila dob ispitanica: srednja vrijednost dobi prvorotkinja bila je 29 godina, a višerotkinja 33 godine. Navedena razlika bila je statistički značajna ($p < 0,001$, Mann-Whitney U test) te je prikazana u Box-Whisker dijagramu na slici 8. Box-plot dijagram dobi ispitanica kod prvorotkinja i višerotkinja.



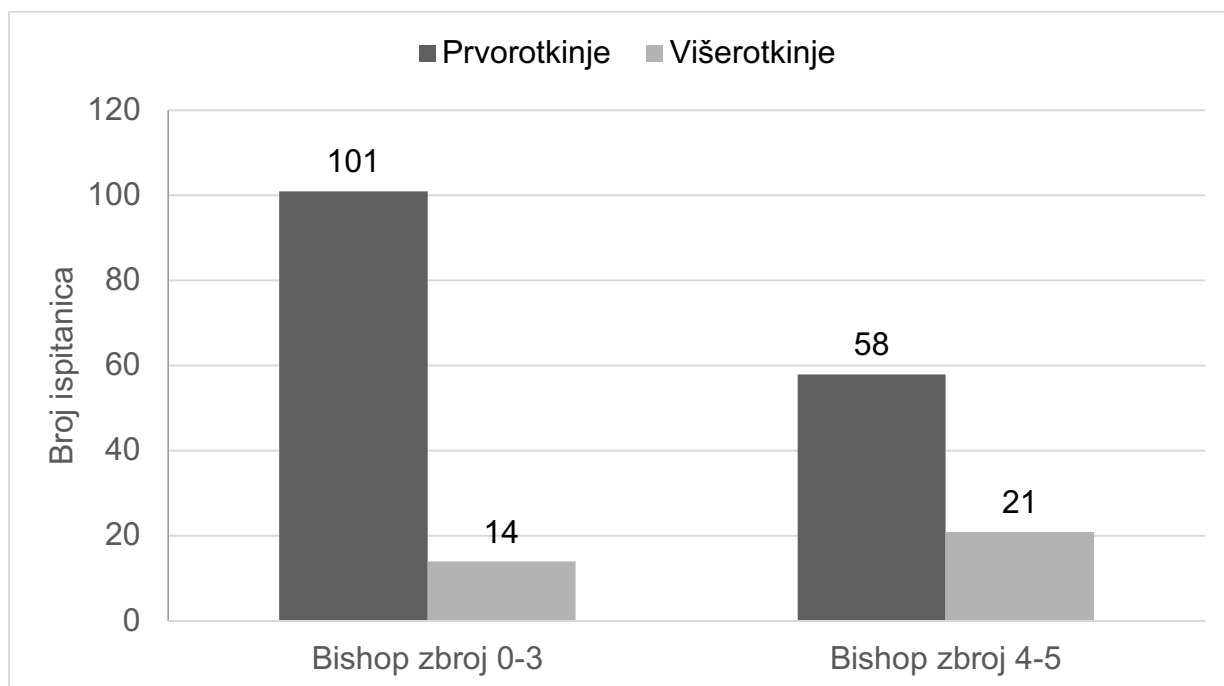
Slika 8. Box-plot dijagram dobi ispitanica kod prvorotkinja i višerotkinja (dob ispitanica prikazana je pomoću 5 parametara: minimalna vrijednost, prvi kvartil, srednja vrijednost, treći kvartil, maksimalna vrijednost)

Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) kod višerotkinja bila je veća, nego kod prvorotkinja (27,5 naspram 23,9 kg/m²), no ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,062$, Mann-Whitney U test). Manji udio višerotkinja imao je tjelesnu težinu na početku trudnoće u kategoriji ITM normalne tjelesne težine (40,0 % naspram 54,1 %), no razlika između skupina prema kategorijama ITM isto tako nije bila statistička značajna ($p=0,158$, χ^2 test). Učestalost kategorija ITM kod prvorotkinja i višerotkinja prikazana je na slici 9. Učestalost kategorija ITM kod prvorotkinja i višerotkinja.



Slika 9. Učestalost kategorija ITM kod prvorotkinja i višerotkinja

Veći udio prvorotkinja (63,5 %) imao je izrazito nepovoljan genitalni nalaz (Bishop zbroj 0, 1, 2 ili 3) naspram višerotkinja (40,0 %) te je ova razlika bila statistički značajna ($p=0,010$, χ^2 test). Navedeno je prikazano na slici 10. Učestalost kategorija Bishop zbroja kod prvorotkinja i višerotkinja.



Slika 10. Učestalost kategorija Bishop zbroja kod prvorotkinja i višerotkinja

Srednje vrijednosti porođajne težine i porođajne dužine novorođenčadi bile su veće kod prvorotkinja (3.640 g naspram 3.580 g te 52 cm naspram 51 cm), no navedene razlike nisu bile statistički značajne (porođajna težina $p=0,489$, Mann-Whitney U test; porođajna dužina $p=0,220$, Mann-Whitney U test). Ostale analizirane karakteristike prvorotkinja i višerotkinja prikazane su u tablici 5. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica i njihove novorođenčadi prema paritetu.

Tablica 5. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica i njihove novorođenčadi prema paritetu*

KARAKTERISTIKA	PRVOROTKINJE N = 159*	VIŠEROTKINJE N = 35*	p
MAJKA			
ITM (kg/m ²)	23,9 (12,3 - 46,4)	27,5 (15,6 - 48,8)	0,062
PTT (kg) N (%)			0,718
ispod preporučenog	27 (17,0)	4 (11,4)	
unutar preporučenog	53 (33,0)	12 (34,3)	
iznad preporučenog	79 (50,0)	19 (54,3)	
GD prilikom indukcije N (%)			
37 ⁺⁰ - 38 ⁺⁶	1 (0,6)	0 (0,0)	
39 ⁺⁰ - 40 ⁺⁶	50 (31,4)	11 (31,4)	0,980 ⁺
41 ⁺⁰ - 41 ⁺⁶	108 (68,0)	24 (68,6)	
≥ 42			
UZV duljina vrata maternice u milimetrima	30 (12 - 58)	34 (20 - 51)	0,121
NOVOROĐENČE			
Porođajna težina u gramima	3640 (2650 - 4890)	3580 (2970 - 4500)	0,489
< 2500 g N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,836
2500 – 4000 g N (%)	134 (84,3)	29 (82,9)	
> 4000 g N (%)	25 (15,7)	6 (17,1)	
Porođajna dužina u centimetrima	52 (47 - 56)	51 (48 - 54)	0,220
Spol N (%)			0,506
Muški	81 (50,9)	20 (57,1)	

Ženski	78 (49,1)	15 (42,9)	
--------	-----------	-----------	--

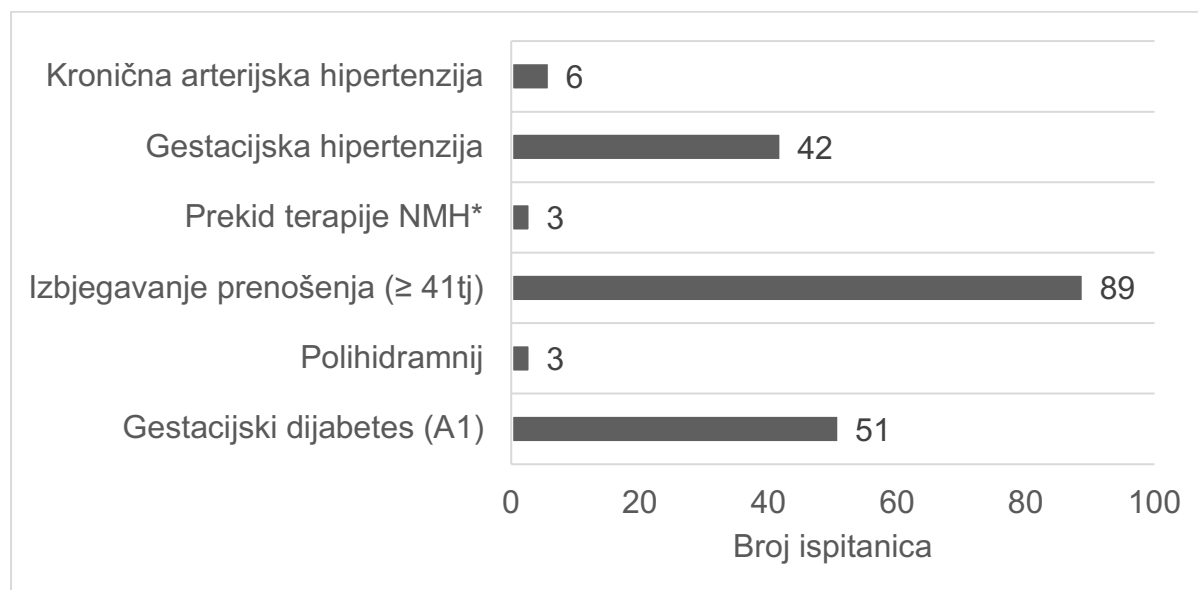
* *Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost), kategorijalne varijable kao N (%). ITM = indeks tjelesne mase, PTT = prirast tjelesne težine u trudnoći, GD = gestacijska dob.*

+ *Usporedba dvije kategorije: 39⁺⁰ - 40⁺⁶ i 41⁺⁰ - 41⁺⁶.*

5.1.3. Razlozi indukcije porođaja

SVE ISPITANICE

Najčešći razlog indukcije porođaja kod svih ispitanica bilo je trajanje trudnoće 7 ili više dana iza termina porođaja s ciljem izbjegavanja prenošenja (N=89, 45,9 %), dok su sljedeći najčešći razlozi bili gestacijski dijabetes u trudnoći (N=51, 26,4 %) i gestacijska hipertenzija (N=42, 21,6 %). Kod 6 ispitanica porođaj je induciran zbog kronične arterijske hipertenzije, kod 3 ispitanice zbog polihidramnija, dok su 3 ispitanice planski inducirane nakon prekida terapija niskomolekularnim heparinom. Razlozi indukcije porođaja kod svih ispitanica prikazani su na slici 11. Indikacije za indukciju porođaja kod svih ispitanica.



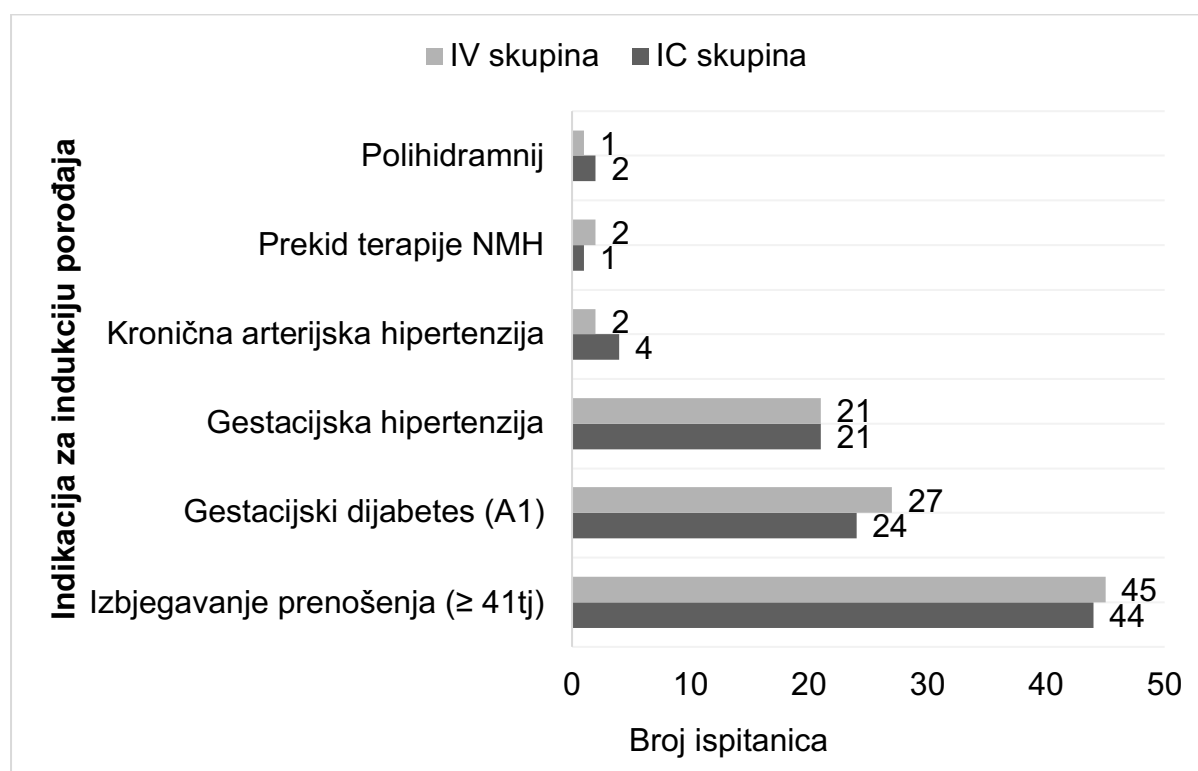
* *NMH = niskomolekularni heparin.*

Slika 11. Indikacije za indukciju porođaja kod svih ispitanica (prikazano kao kategorija indikacije za indukciju porođaja; N; %)

USPOREDBA PREMA SKUPINI PRIMIJENJENOG PREPARATA

Analiza indikacija za indukciju porođaja prema skupini primijenjenog preparata pokazala je kako je u obje skupine 46 % svih indukcija provedena radi izbjegavanja

prenošenja, oko četvrtina zbog gestacijskog dijabetesa (25,0 % u IC skupini i 27,6 % u IV skupini) te petina zbog gestacijske hipertenzije (21,9 % u IC skupini i 21,4 % u IV skupini). Ispitanice u promatranim skupinama nisu se statistički značajno razlikovale po tome je li indukcija provedena zbog izbjegavanja prenošenja ili nekog od navedenih stanja u trudnoći koji su indicirali raniji dovršetak trudnoće ($p=0,991$, χ^2 test). Indikacije za indukciju porođaja kod ispitanica prema skupini primijenjenog preparata prikazane su na slici 12. Indikacije za indukciju porođaja prema skupini primijenjenog preparata.



* NMH = niskomolekularni heparin.

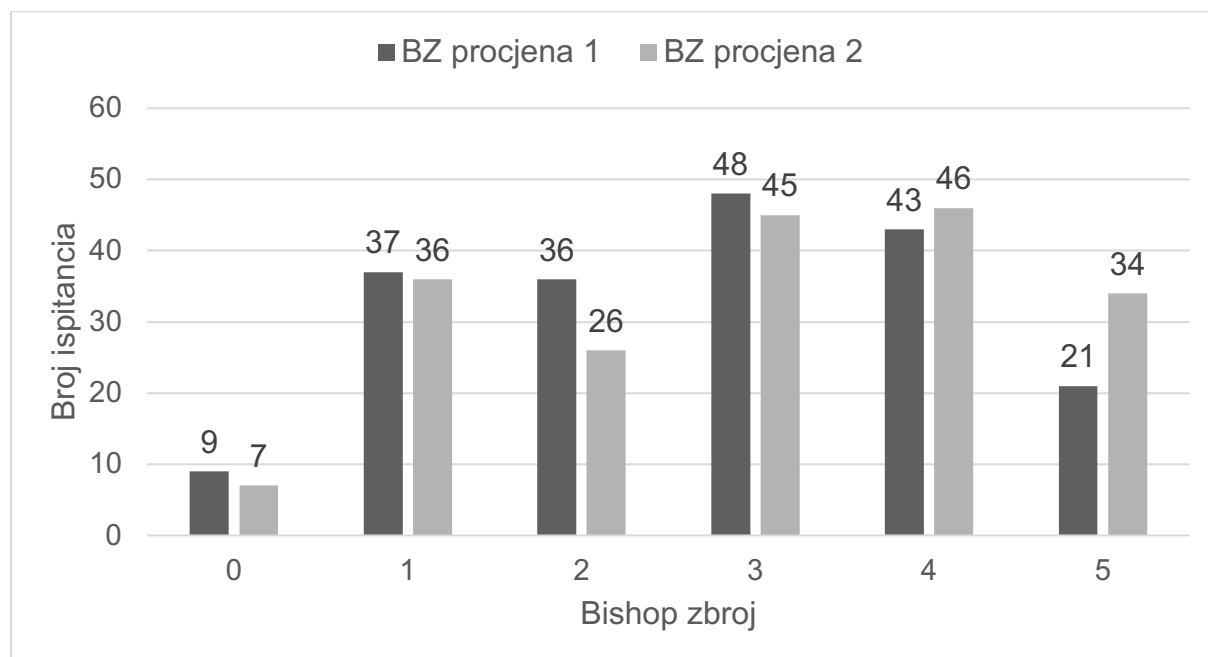
Slika 12. Indikacije za indukciju porođaja prema skupini primijenjenog preparata

5.1.4. Analiza procjena Bishop zbroja

UČESTALOST PROCJENA BISHOP ZBROJA

Kod svake ispitanice dva su liječnika napravila vaginalni pregled i procjenu Bishop zbroja. Učestalost Bishop zbroja prema vrijednostima od 0 do 5 u obje procjene prikazana je na slici 13. Učestalost Bishop zbroja u dvije procjene kod svih ispitanica. Od ukupnog broja ispitanica najveći udio bio je u kategoriji izrazito nepovoljnog genitalnog nalaza (Bishop zbroj 0 - 3) kod obje procjene Bishop zbroja (prva procjena

N=130, 67,0 %, druga procjena N=114, 58,8 %), dok je manji udio genitalnih nalaza imalo Bishop zbroj 4 ili 5 (prva procjena N=64, 33 %; druga procjena N=80, 41,2 %).



Slika 13. Učestalost Bishop zbroja (BZ) u dvije procjene kod svih ispitanica

PODUDARANJE PROCJENA BISHOP ZBROJA

Podudaranje prve i druge procjene Bishop zbroja bilo je umjereno (kappa koeficijent 52,2 %). Kada se Bishop zbroj kategorizirao u dvije kategorije (0 - 3 i 4 - 5), podudaranje prve i druge procjene iznosilo je 67,1 %. Podudaranje prve i druge procjene Bishop zbroja prema iskustvu liječnika pokazala je da je kod prve procjene Bishop zbroja najveće podudaranje bilo kada su procjenu radili specijalisti do 10 godina radnog iskustva (kappa 73,1 %), dok je kod druge procjene najveće podudaranje bilo kada su procjenu radili specijalisti s preko 10 godina radnog iskustva. Sve analizirane kappa vrijednosti opisuju značajno podudaranje Bishop zbroja te su prikazane u tablici 6. Podudaranje prve i druge procjene Bishop zbroja prema iskustvu liječnika.

Tablica 6. Podudaranje prve i druge procjene Bishop zbroja prema iskustvu liječnika

Radno iskustvo liječnika	BZ* PROCJENA 1 Kappa	BZ* PROCJENA 2 Kappa
Specijalizant	0,682	0,642
Specijalist do 10 godina iskustva	0,731	0,635

Specijalist s preko 10 godina iskustva	0,643	0,896
UKUPNO	0,671	0,671

* BZ= Bishop zbroj.

5.2. Tijek i ishodi induciranih porođaja

5.2.1. Vremenski intervali tijeka indukcije porođaja

SVE ISPITANICE

Srednja vrijednost intervala od početka indukcije do porođaja kod svih ispitanica u istraživanju bila je 18 sati (minimalna - maksimalna vrijednost 3 – 72). Dodatna analiza iz koje su izostavljeni porođaji koji su dovršeni carskim rezom pokazala je da je srednja vrijednost intervala od početka indukcije do vaginalnog porođaja bila kraća te je iznosila 16 sati. Srednja vrijednost vremena od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja iznosila je 9 sati, dok je srednja vrijednost aktivne faze porođaja trajala 7 sati. Vremenski intervali tijeka indukcije prikazani su u tablici 7. Vremenski intervali tijeka indukcije kod svih ispitanica.

Tablica 7. Vremenski intervali tijeka indukcije kod svih ispitanica

PROMATRANI ISHOD	UKUPNO N = 194
Interval od početka indukcije do porođaja (h)	18 (3 – 72)
Interval od početka indukcije do vaginalnog porođaja (h) ⁺	16 (3 – 72)
Interval od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja (h)	9 (0 – 57)
Interval od početka aktivne faze porođaja do porođaja (h)	7 (0 – 20)

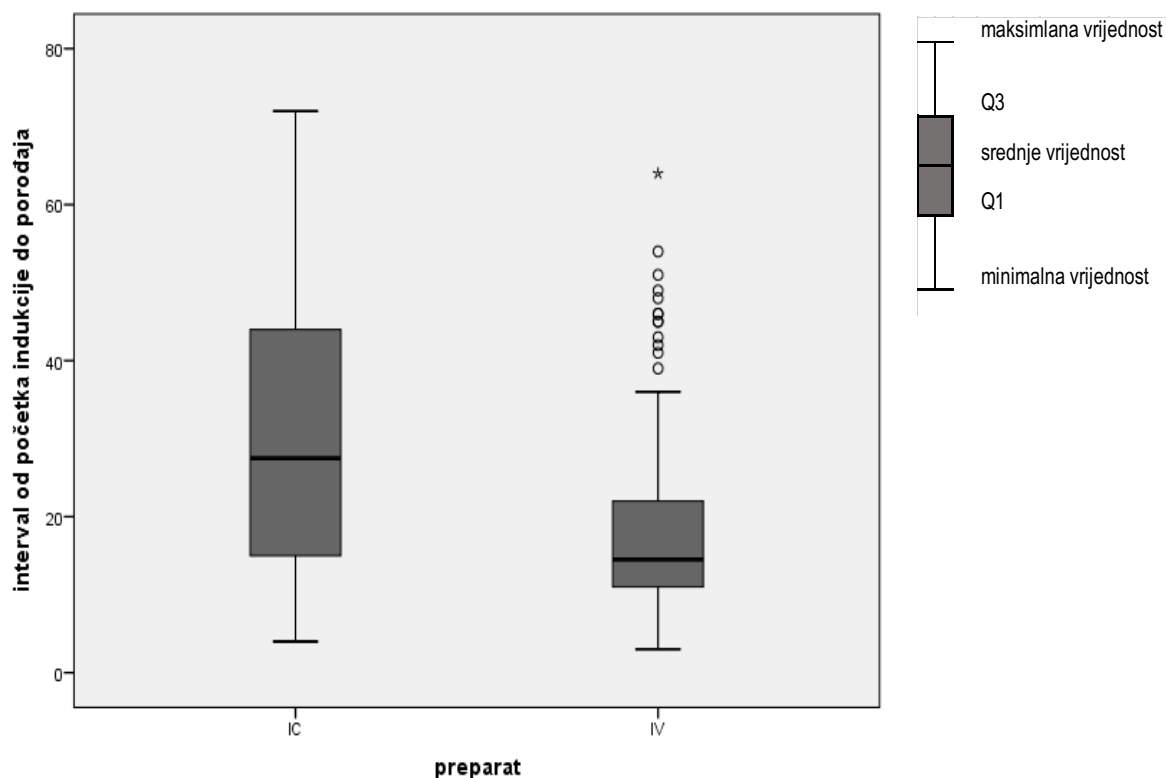
* Podatci su prikazani kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost).

⁺ Isključeni porođaji dovršeni carskim rezom (N = 48).

USPOREDBA PREMA SKUPINI PRIMIJENJENOG PREPARATA

Opći cilj istraživanja bio je utvrditi postoji li razlika u promatranim vremenskim intervalima tijeka indukcije porođaja prema skupini primijenjenog preparata. Rezultati su pokazali kako postoji statistički značajna razlika u vremenskom intervalu od početka indukcije do porođaja između primjene IC i IV PGE2 preparata ($p < 0,001$, Mann-

Whitney U test). Srednja vrijednost intervala od početka indukcije do porođaja bila je 13 sati kraća u IV skupini, nego u IC skupini (28 sati naspram 15 sati). Navedeno je prikazano na slici 14. Box-plot dijagram intervala od početka indukcije do porođaja prema skupini primijenjenog preparata za sve indukcije porođaja.



Slika 14. Box-plot dijagram intervala od početka indukcije do porođaja prema skupini primijenjenog preparata za sve indukcije porođaja (intervali prikazani pomoću 5 parametara: minimalna vrijednost, prvi kvartil, srednja vrijednost, treći kvartil, maksimalna vrijednost)

Ako se iz analize izostave porođaji dovršeni carskim rezom vremenski interval od početka indukcije do vaginalnog porođaja također se statistički značajno razlikovao između promatranih skupina ($p < 0,001$, Mann-Whitney U test). Srednja vrijednost navedenog intervala iznosila je 22 sata za IC skupinu i 14 sati za IV skupinu. Interval od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja bio je statistički značajno kraći u IV skupini ($p = 0,001$, Mann-Whitney U test), dok je interval od početka aktivne faze do porođaja bio nešto kraći u IV skupini, nego u IC skupini, no ova razlika nije dosegla statističku značajnost ($p = 0,934$, Mann-Whitney U test). Navedeni podatci prikazani su u tablici 8. Vremenski intervali tijekom indukcije prema skupini primijenjenog preparata.

Tablica 8. Vremenski intervali tijekom indukcije prema skupini primijenjenog preparata

PROMATRANI ISHOD	IC SKUPINA N = 96	IV SKUPINA N = 98	p
Interval od početka indukcije do porođaja (h)	28 (4 – 72)	15 (3 – 64)	<0,001**
Interval od početka indukcije do vaginalnog porođaja (h) ⁺	22 (4 – 72)	14 (3 – 64)	<0,001**
Interval od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja (h)	13 (0 – 57)	7 (0 – 54)	0,001**
Interval od početka aktivne faze porođaja do porođaja (h)	7 (0 – 19)	6 (0 – 20)	0,934**

* Podatci su prikazani kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost).

⁺ Isključeni porođaji dovršeni carskim rezom (N = 48).

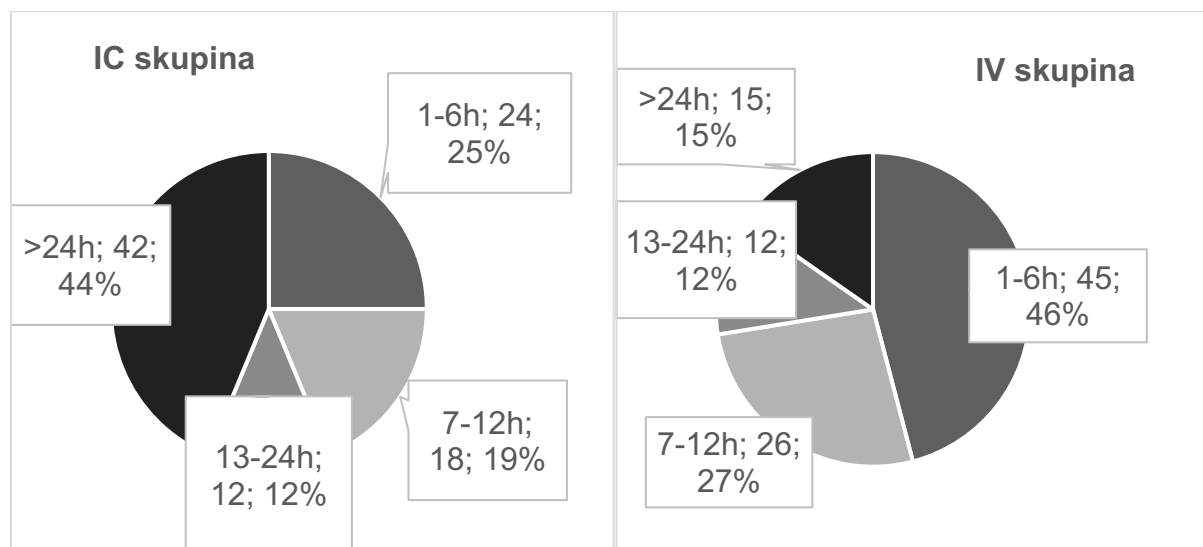
** Mann-Whitney U test.

Usporedba kategorija intervala od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja

Prema korištenom protokolu u ovom istraživanju indukcije porođaja počinjale su u ponoć na dan indukcije s ciljem početka aktivne faze porođaja unutar prvih 6 sati od početka indukcije. Isto tako, dodatan cilj bio je da aktivna faza porođaja traje za vrijeme radnog vremena Klinike za ženske bolesti i porode (08:00 – 16:00 sati) odnosno za vrijeme dnevne smjene rada zdravstvenog osoblja.

Stoga je učinjena analiza prema skupini primijenjenog preparata u kojoj se vremenski interval od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja kategorizirao u kategorije po 6 i 12 sati. Navedena usporedba pokazala je kako je u IV skupini kod 45 (46 %) ispitanica aktivna faza počela unutar prvih 6 sati od postavljanja PGE2 preparata. Kod dodatnih 26 (27 %) ispitanica aktivna faza počela je u narednih 6 sati te je stoga kod ukupno 71 ispitanice (73 %) u IV skupini aktivna faza porođaja počela unutar 12 sati od početka indukcije porođaja. U usporedbi s navedenim, u IC skupini kod svega 24 (25 %) ispitanica porođaj je ušao u aktivnu fazu unutar prvih 6 sati od početka indukcije. Uz dodatnih 18 (19 %) ispitanica kojima je porođaj ušao u aktivnu fazu unutar narednih 6 sati ukupno 42 (44 %) ispitanica u IC skupini porođaj je ušao u aktivnu fazu unutar 12 sati od početka indukcije. Navedeno je prikazano na slici 15.

Učestalost kategorija intervala od početka indukcije do aktivne faze porođaja prema skupini primijenjenog preparata.



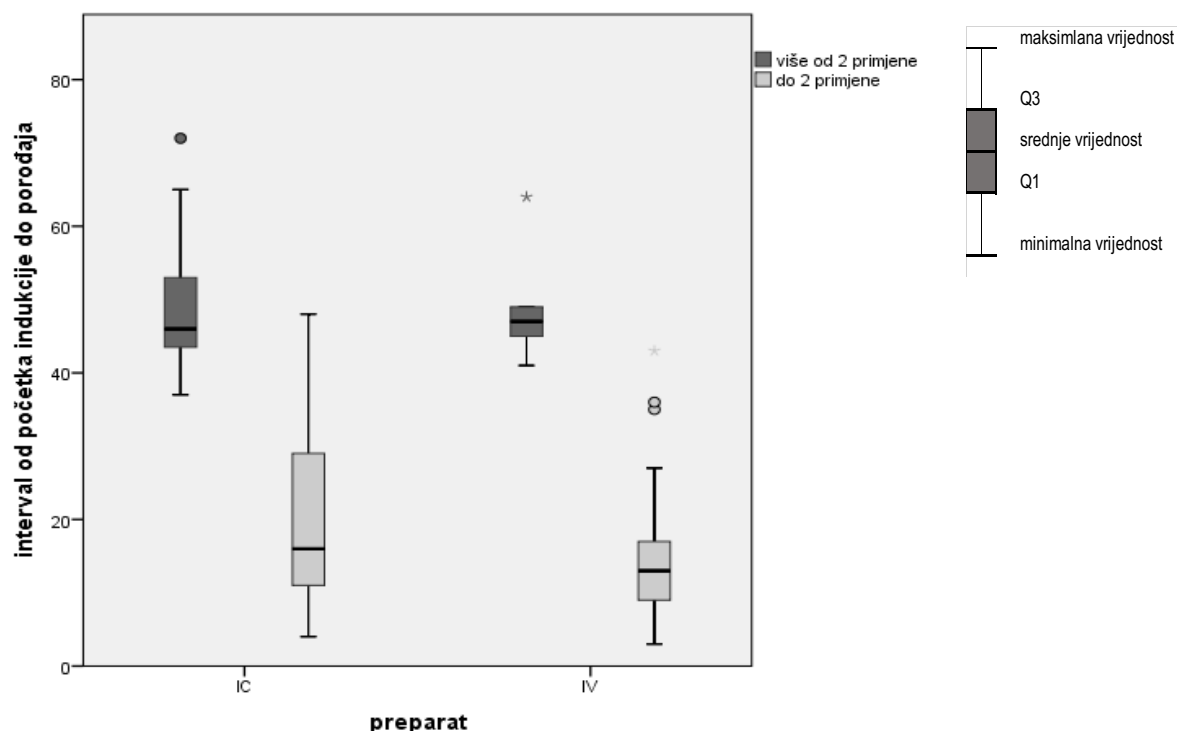
Slika 15. Učestalost kategorija intervala od početka indukcije do aktivne faze porođaja prema skupini primijenjenog preparata (prikazano kao kategorija vremenskog intervala; N; %)

Primjena maksimalno 2 prostaglandinska preparata

Protokol indukcije porođaja u ovom istraživanju uključivao je primjenu dva PGE2 preparata u razmaku od 6 sati te u slučaju potrebe primjenu novog ciklusa (dva PGE2 preparata u razmaku od 6 sati) nakon stanke od 24 sata. Od 194 analiziranih indukcija porođaja u ovom istraživanju kod 43 (22,2 %) indukcije bio je potreban drugi ciklus odnosno aplikacija trećeg i/ili četvrtog PGE2 preparata. Od navedenih, 32 ispitanice bile su u IC skupini, a 11 u IV skupini te je navedena razlika bila statistički značajna ($p < 0,001$, χ^2 test).

Obzirom na postojanje stanke od 24 sata između dva ciklusa primjene preparata prostaglandina učinjena je podanaliza vremenskih intervala kod ispitanica kod kojih su primijenjena maksimalno 2 prostaglandinska preparata. Između navedenih skupina utvrđena je statistički značajna razlika u vremenskom intervalu od početka indukcije do porođaja ($p = 0,016$, Mann-Whitney U test) te je srednja vrijednost iznosila 17 sati u IC skupini i 14 sati u IV skupini, što je prikazano na slici 16. Box-plot dijagram intervala od početka indukcije do porođaja prema skupini primijenjenog preparata za indukcije

porođaja kod kojih su primijenjena maksimalno 2 prostaglandinska preparata i više od 2 prostaglandinska preparata.



Slika 16. Box-plot dijagram intervala od početka indukcije do porođaja prema skupini primijenjenog preparata za indukcije porođaja kod kojih su primijenjena maksimalno 2 prostaglandinska preparata i više od 2 prostaglandinska preparata (intervali prikazani pomoću 5 parametara: minimalna vrijednost, prvi kvartil, srednja vrijednost, treći kvartil, maksimalna vrijednost)

Skupine u ovoj podanalizi su se statistički značajno razlikovale prema intervalu od početka indukcije do vaginalnog porođaja ($p=0,002$, Mann-Whitney U test), kao i prema intervalu od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja ($p=0,005$, Mann-Whitney U test). Srednja vrijednost intervala od početka aktivne faze do porođaja bila je kraća u IV, nego u IC skupini (6 sati naspram 7 sati), no nije utvrđena statistički značajna razlika u ovom intervalu između skupina ($p=0,632$, Mann-Whitney U test). Navedeni intervali prikazani su u tablici 9. Vremenski intervali tijekom indukcije prema skupini primijenjenog preparata kod primjene maksimalno 2 prostaglandinska preparata.

Tablica 9. Vremenski intervali tijekom indukcije prema skupini primijenjenog preparata kod primjene maksimalno 2 prostaglandinska preparata*

PROMATRANI ISHOD	IC SKUPINA N = 64	IV SKUPINA N = 87	p
Interval od početka indukcije do porođaja (h)	17 (4 – 48)	14 (3 – 45)	0,016**
Interval od početka indukcije do vaginalnog porođaja (h) ⁺	17 (4 – 72)	13 (3 – 43)	0,002**
Interval od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja (h)	10 (1 – 38)	6 (0 – 31)	0,005**
Interval od početka aktivne faze porođaja do porođaja (h)	7 (1 – 17)	6 (1 – 20)	0,632**

* Podatci su prikazani kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost).

⁺ IC skupina: skupina inducirana s intracervikalnim PGE2 preparatom, IV skupina: skupina inducirana s intravaginalnim PGE2 preparatom.

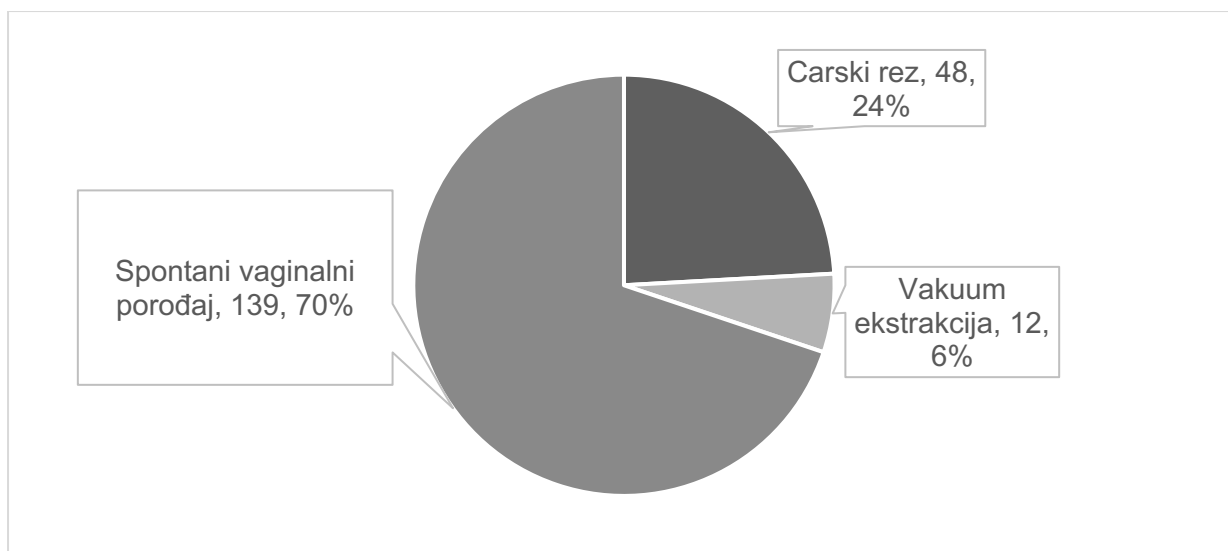
⁺ Isključeni porođaji dovršeni carskim rezom (N = 48).

** Mann-Whitney U test.

5.2.2. Perinatalni ishodi induciranih porođaja

Sve ispitanice

Analiza svih ispitanica u istraživanju pokazala je da je ukupno 139 ispitanica (69,1 %) spontano vaginalno rodilo nakon indukcije porođaja, 48 porođaja dovršeno je carskim rezom (24,7 %), dok je vakuum ekstrakcijom dovršeno ukupno 12 (6,2 %) porođaja. Navedeno je prikazano na slici 17. Učestalost načina dovršetka porođaja kod svih ispitanica.



Slika 17. Učestalost načina dovršetka porođaja kod svih ispitanica (prikazano kao način dovršetka trudnoće; N; %)

Većina ispitanica rodila je unutar 24 sata od početka indukcije (N=124, 63,9 %) odnosno ako se iz analize isključe porođaji dovršeni carskim rezom 101 (52,1 %) ispitanica je rodila vaginalno unutar 24 sata od početka indukcije. Kod ukupno 17 ispitanica kojima je provedena indukcija porođaja u ovom istraživanju porođaj nije napredovao više od dilatacije vrata maternice 4 cm te je time učestalost neuspješne indukcije bila 8,8 %, a učestalost uspješne indukcije 91,2 % (N=177). Nadalje, 9 (4,6 %) ispitanica u istraživanju je primilo maksimalan broj prostaglandinskih preparata (četiri) nakon koje nije nastupio početak porođaja. Nije zabilježena niti jedna hiperstimulacija ili ruptura maternice, 13 (6,7 %) ispitanica imalo je precipitirani porođaj (porođaj unutar 3 sata od razvoja regularnih trudova), a kod 49 (25,3 %) ispitanica je zabilježen patološki CTG zapis zbog kojeg je rađeno uzorkovanje krvi iz fetalnog oglavka ili je porođaj neposredno dovršen vakuum ekstrakcijom ili hitnim carskim rezom. Mekonijalnom plodovom vodom bilo je komplicirano 27 (13,9 %) porođaja, u 137 (72,1 %) porođaja trudovi su augmentirani infuzijom oksitocina (minimalno 6 sati nakon posljednjeg apliciranog PGE2 preparata), dok je 98 (50,5 %) ispitanica primilo epiduralnu analgeziju. Nije zabilježen niti jedan slučaj rupture međice trećeg ili četvrtog stupnja ili septikemije ispitanica. Dvije ispitanice liječene su u jedinici intenzivnog liječenja zbog razvoja teškog oblika preeklampsije tijekom porođaja. Navedeno, kao i ostali analizirani perinatalni ishodi prikazani su u tablici 10. Ishodi indukcija porođaja kod svih ispitanica.

Tablica 10. Ishodi indukcija porođaja kod svih ispitanica

ISHOD POROĐAJA	SVE ISPITANICE N = 194 N (%)
Porođaj unutar 24 h od početka indukcije	124 (63,9)
Vaginalni porođaj unutar 24 h od početka indukcije	101 (52,1)
Učestalost uspješne indukcije	177 (91,2)
Precipitirani porođaj	13 (6,7)
Hiperstimulacija maternice*	0 (0)
Patološki CTG zapis**	49 (25,3)
Mekonijalna plodova voda	27 (13,9)
Primjena infuzije oksitocina***	137 (72,1)
Primjena epiduralne analgezije***	98 (50,5)
Epiziotomija ⁺	99 (51,0)
Novorođenče	
Apgar zbroj < 7 nakon 5 min	0
Apgar zbroj < 10 nakon 5 min	15
pH oglavka	7,26 (7,14, 7,37) ⁺⁺
pH pupkovine	7,28 (7,13, 7,48) ⁺⁺
< 7.20	10 (18,5)
prijem u jedinicu intenzivnog liječenja	0 (0)
Majka	
postpartalno krvarenje	25 (12,9)
ruptura međice III i IV stupnja	0 (0,0)
ruptura maternice	0 (0,0)
prijem u jedinicu intenzivnog liječenja	2 (1,0)
septikemija	0 (0,0)

* Hiperstimulacije maternice (više od 5 kontrakcija u 10 minuta u trajanju od najmanje 20 minuta) s promjenama u CTG zapisu.

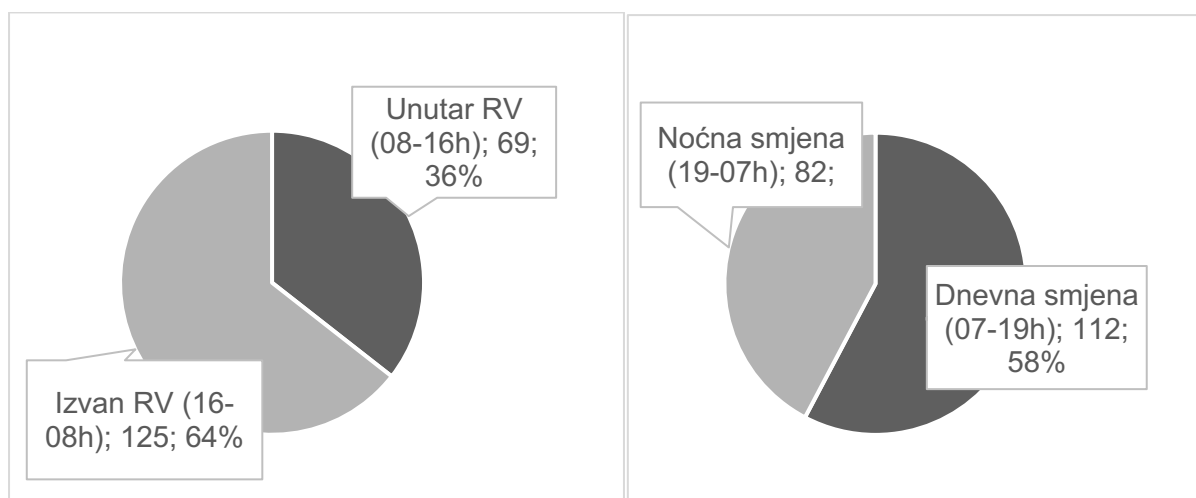
** Onaj koji je sugestivan za fetalnu patnju te koji indicira provjeru iste uzimanjem i analizom uzroka krvi iz fetalnog oglavka ili neposredan porođaj zbog znakova fetalne patnje.

*** Za ispitanice koje su ušle u aktivnu fazu porođaja.

⁺ Za ispitanice koje su rodile vaginalnim putem.

⁺⁺ Podatci prikazani kao srednja vrijednost (minimalna vrijednost - maksimalna vrijednost).

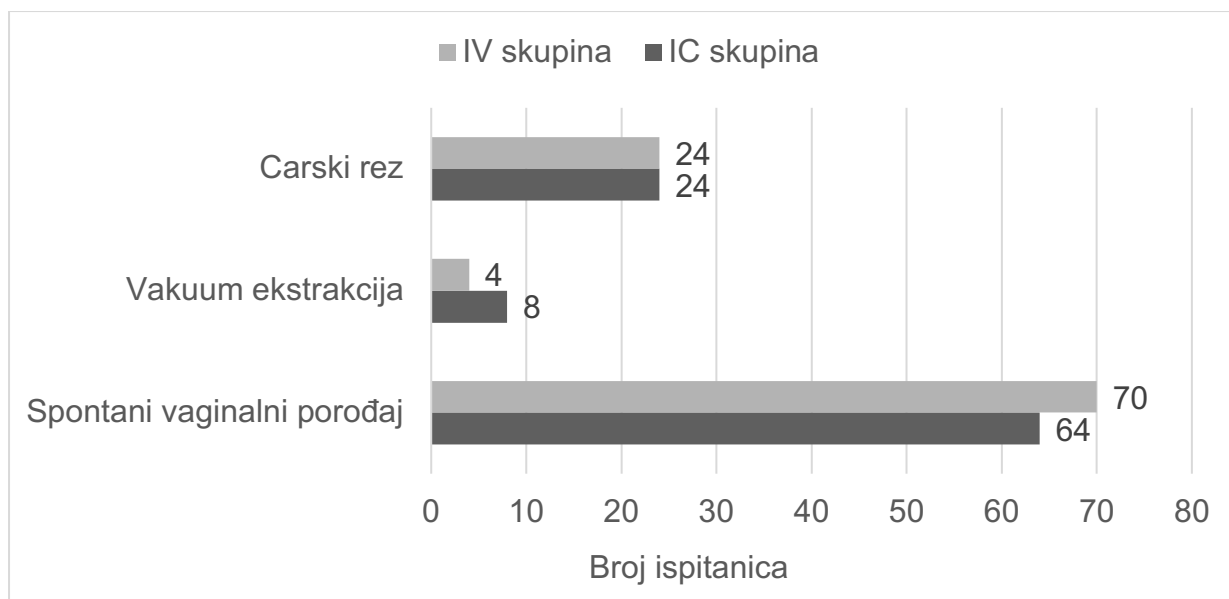
Kod većine ispitanica indukcija porođaja započeta je u ponoć na dan indukcije (N=170, 87,6 %), dok je kod 24 (12,4 %) ispitanice započeta za vrijeme radnog vremena Klinike u kojoj je provedeno istraživanje odnosno između 8,00 i 16,00 sati. Sveukupno je 69 (35,6 %) ispitanica rodilo unutar osmosatnog radnog vremena, što je više od očekivane trećine obzirom na podjelu 24 satnog dana na tri osmosatna razdoblja. Većina ispitanica (N=112, 57,7 %) rodila je u dnevnoj smjeni (od 07,00 - 18,59 sati). Vrijeme porođaja prema ove dvije kategorizacije prikazano je na slici 18. Vrijeme porođaja kod svih ispitanica.



Slika 18. Vrijeme porođaja kod svih ispitanica (prikazano kao kategorija; N; %) * RV = *radno vrijeme* (prikazano kao kategorija vremena porođaja; N; %).

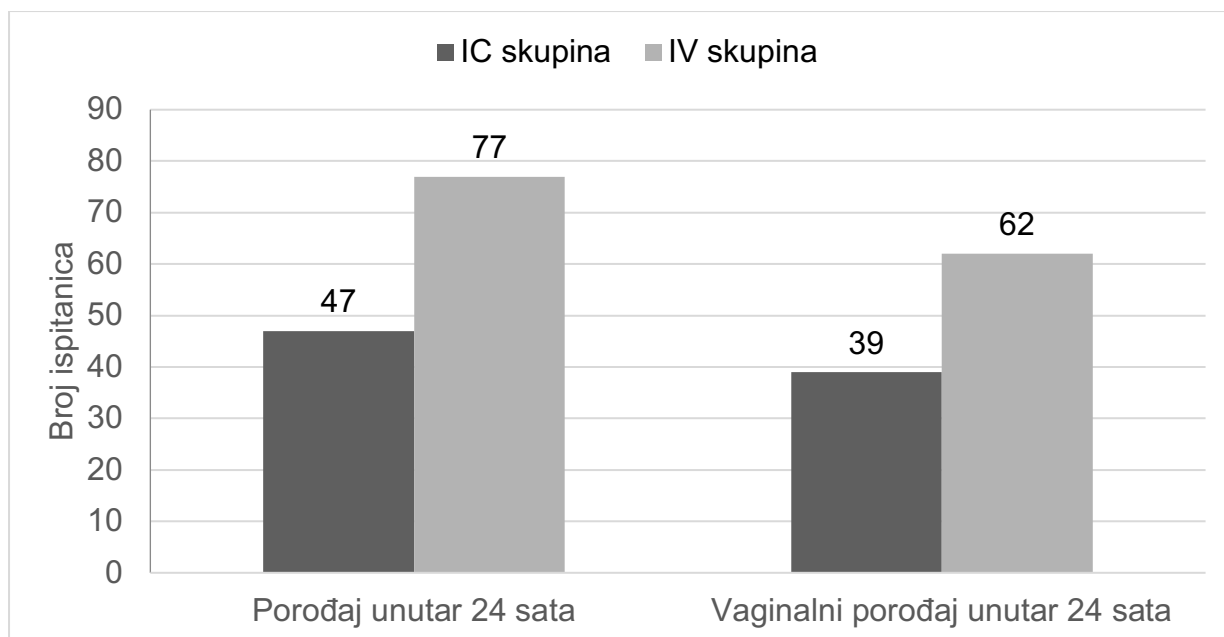
Usporedba prema skupini primijenjenog preparata

Učinjena je analiza ispitanica prema skupini preparata kojima je provedena indukcija porođaja. Udio ispitanica koje su rodile spontanim vaginalnim porođajem bio je veći u IV skupini (N=70, 71,4 %), nego u IC skupini (N=64, 66,7 %). Jednaki broj porođaja u obje promatrane skupine dovršen je carskim rezom: 24 (25,0 %) u IC skupini i 24 (24,5 %) u IV skupini, dok je nešto više porođaja dovršeno vakum ekstrakcijom u IC skupini naspram IV skupine (N=8, 8,3 % naspram N=4, 4,1 %). Navedene razlike u načinu dovršetka porođaja nisu bile statistički značajne ($p=0,453$, χ^2 test) te su prikazane na slici 19. Način dovršetka porođaja prema skupini primijenjenog preparata.



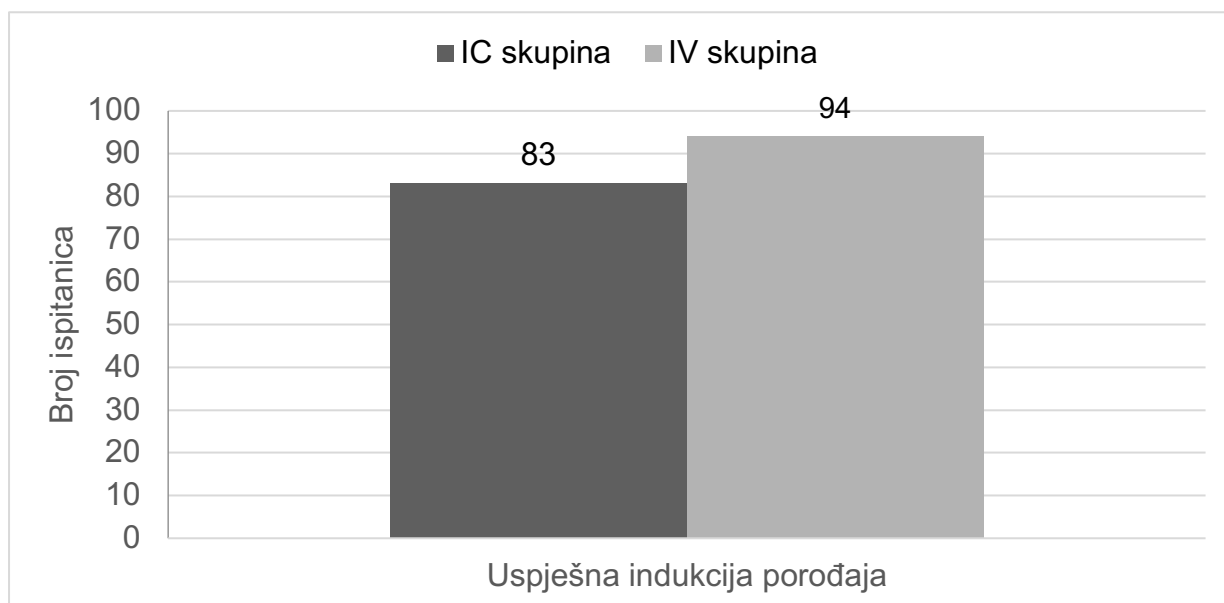
Slika 19. Način dovršetka porođaja prema skupini primijenjenog preparata

Porođaj unutar 24 sata od početka indukcije uslijedio je statistički značajno češće u IV skupini ispitanica, nego u IC skupini ($N=77$, 78,6 % naspram $N=47$, 49,0 %, $p < 0,001$, χ^2 test). Slični rezultati dobiveni su i kada su iz analize izostavljeni porođaji dovršeni carskim rezom: vaginalni porođaj unutar 24 sata od početka indukcije češće je nastupio u IV skupini ($N=62$, 63,3 %), nego u IC skupini ($N=39$, 40,6 %) te je ovaj rezultat također bio statistički značajan ($p=0,002$, χ^2 test). Dijagram navedenih ishoda prikazan je na slici 20. Dijagram porođaja unutar 24 sata od početka indukcije i vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije prema skupini primijenjenog preparata.



Slika 20. Dijagram porođaja unutar 24 sata od početka indukcije i vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije prema skupini primijenjenog preparata

Jedan od općih ciljeva istraživanja bio je utvrditi postoji li razlika u učestalosti uspješne indukcije između skupina prema primijenjenom preparatu. Učestalost neuspješne indukcije (nenapredovanje porođaja više od 4 cm dilatacije vrata maternice uz regularne trudove) bila je češća u IC skupini naspram IV skupine (N=11, 13,5 % naspram N=4, 4,1 %). Uspješna indukcija u ovom istraživanju definirana je kao antonim neuspješne indukcije te je učestalost uspješne indukcije bila češća u IV skupini (N=94, 95,9 %), nego u IC skupini (N=83, 86,5 %). Navedena razlika dosegla je statističku značajnost ($p=0,020$, χ^2 test) te je prikazana na slici 21. Učestalost uspješne indukcije porođaja prema skupini primijenjenog preparata.



Slika 21. Učestalost uspješne indukcije porođaja prema skupini primijenjenog preparata

U IC skupini bilo je 5 (5,2 %) precipitiranih porođaja, u IV skupini 8 (8,2 %) no ova razlika između skupina nije bila statistički značajna ($p=0,411$, χ^2 test). Učestalost patološkog CTG zapisa bila je češća u IC skupini, nego u IV skupini ($N=27$, 28,1 % naspram $N=22$, 22,4 %), no ova razlika također nije bila statistički značajna ($p=0,363$, χ^2 test). U svakoj skupini po jedna rodilja je liječena u jedinici intenzivnog liječenja i to obje zbog razvoja teške preeklampsije. Nije utvrđena razlika između skupina glede učestalosti mekonijalne plodove vode ($p=0,496$, χ^2 test), postpartalnog krvarenja ($p=0,310$, χ^2 test), primjene infuzije oksitocina ($p=0,054$, χ^2 test) i epiduralne analgezije ($p=0,765$, χ^2 test). Kod ukupno 10 (10,4 %) porođaja u IC skupini i 15 (15,3 %) u IV skupini zabilježeno je postpartalno krvarenje, no ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,310$, χ^2 test). Svi analizirani perinatalni ishodi prikazani su u tablici 11. Ishodi indukcija porođaja prema skupini primijenjenog preparata.

Tablica 11. Ishodi indukcija porođaja prema skupini primijenjenog preparata

Ishod porođaja	IC SKUPINA N = 96; N (%)	IV SKUPINA N = 98; N (%)	p
Neuspješna indukcija	13 (13,5)	4 (4,1)	0,020
Precipitirani porođaj	5 (5,2)	8 (8,2)	0,411
Hiperstimulacija maternice*	0 (0)	0 (0)	

Patološki CTG zapis**	27 (28,1)	22 (22,4)	0,363
Mekonijalna plodova voda	15 (15,6)	12 (12,2)	0,496
Primjena infuzije oksitocina***	73 (78,5)	64 (66,0)	0,054
Primjena epiduralne analgezije***	49 (52,7)	49 (50,5)	0,765
Epiziotomija+	52 (54,2)	47 (48,0)	0,624
Novorođenče			
Apgar zbroj < 7 nakon 5 min	0	0	
Apgar zbroj < 10 nakon 5 min	7	8	0,820
pH pupkovine			
< 7,20	3 (10,7)	7 (26,9)	0,125
prijem u jedinicu intenzivnog liječenja	0 (0)	0 (0)	
Majka			
postpartalno krvarenje	10 (10,4)	15 (15,3)	0,310
ruptura međice III i IV stupnja	0 (0,0)	0 (0,0)	
ruptura maternice	0 (0,0)	0 (0,0)	
prijem u jedinici intenzivnog liječenja	1 (1,0)	1 (1,0)	
septikemija	0 (0,0)	0 (0,0)	

* Hiperstimulacije maternice (više od 5 kontrakcija u 10 minuta u trajanju od najmanje 20 minuta) s promjenama u CTG zapisu.

** Onaj koji zahtijeva uzimanje uzroka krvi iz fetalnog oglavka ili neposredan porođaj zbog znakova fetalne patnje.

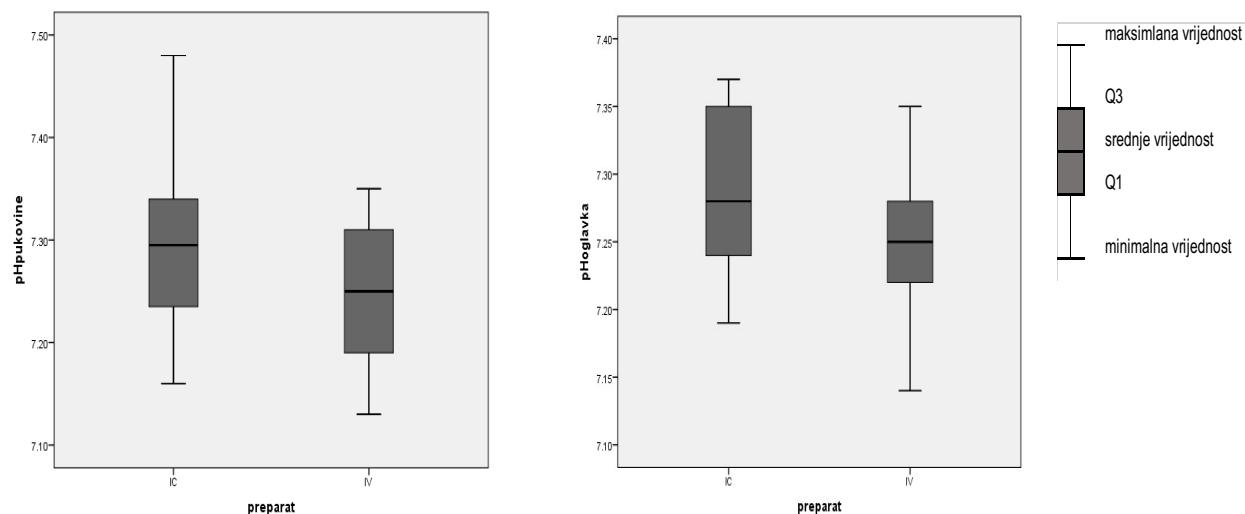
*** Za ispitanice koje su ušle u aktivnu fazu porođaja.

+ Za ispitanice koje su rodile vaginalnim putem.

Kod ukupno 54 (22,2 %) porođaja učinjeno je uzorkovanje pH krvi iz pupkovine. Analiza je utvrdila da je nešto veći broj uzoraka u IV skupini imao pH pupkovine < 7,20 naspram IC skupine (N=7, 26,9 % naspram N=3, 10,7 %), no ove razlike nisu bile statistički značajne (p=0,125, Fisher exact test).

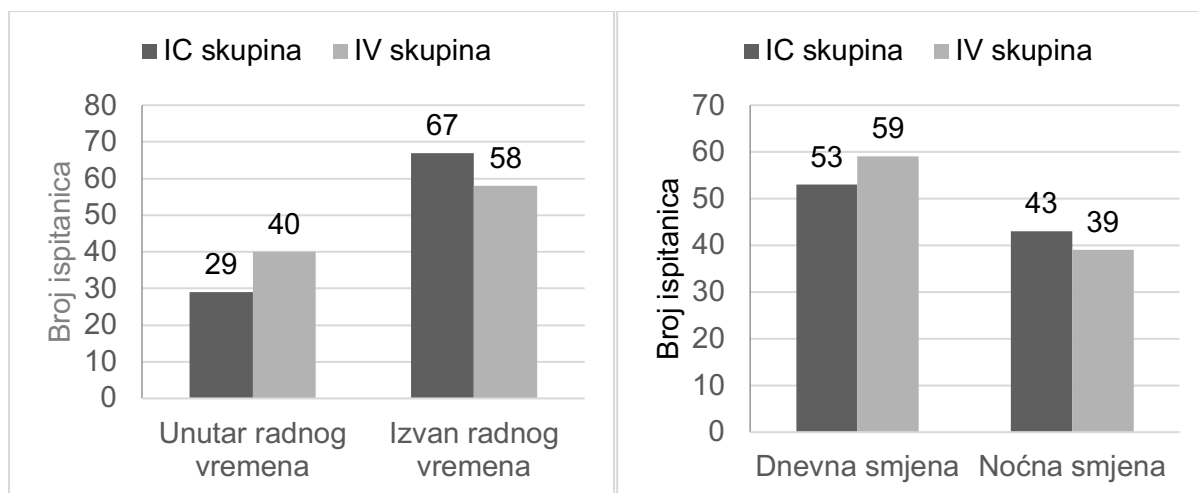
Od ukupno 43 slučaja uzorkovanja krvi iz fetalnog oglavka 22 je rađeno u IC skupini i 21 u IV skupini te je učestalost uzorkovanja krvi iz fetalnog oglavka iznosila 22,9 % u IC skupini i 21,4 % u IV skupini. Srednja vrijednost pH krvi iz fetalnog oglavka bila je niža u IV skupini, nego u IC skupini (7,25 naspram 7,28) te je razlika u pH krvi fetalnog oglavka između skupina bila statistički značajna (p=0,033, Mann-Whitney U test). Isto tako, najniža vrijednost pH fetalne krvi (7,14) zabilježena je u IV skupini, dok je najniža

vrijednost u IC skupini iznosila 7,19. Navedeno je prikazano na slici 22. Box-plot dijagram pH fetalnog oglavka i pH pupkovine prema skupini primijenjenog preparata.



Slika 22. Box-plot dijagram pH fetalnog oglavka i pH pupkovine prema skupini primijenjenog preparata (pH-ovi prikazani pomoću 5 parametara: minimalna vrijednost, prvi kvartil, srednja vrijednost, treći kvartil maksimalna vrijednost)

U IV skupini naspram IC skupine indukcija porođaja češće je krenula u ponoć na dan indukcije (N=88, 89,8 % naspram N=82, 85,4 %), a rjeđe za vrijeme radnog vremena (N=10, 10,2 % naspram N=14, 14,6 %), no ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,354$, χ^2 test). Više ispitanica je rodilo unutar radnog vremena u IV, nego u IC skupini (N=40, 40,8 % naspram N=29, 30,2 %) i u dnevnoj smjeni, nego u noćnoj smjeni (N=59, 60,2 % naspram N=53, 55,2 %), no obje ove razlike nisu bile statistički značajne ($p=0,123$, χ^2 test i $p=0,830$, χ^2 test). Vrijeme porođaja prema kategorijama i skupini primijenjenog preparata prikazano je na slici 23. Vrijeme porođaja prema skupini primijenjenog preparata.

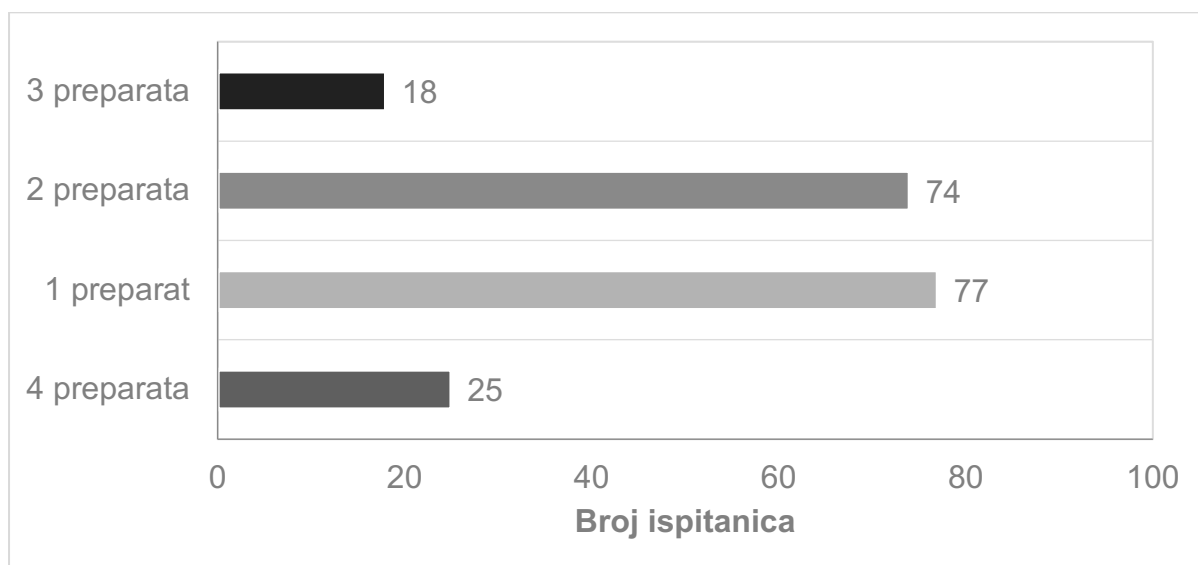


Slika 23. Vrijeme porođaja prema skupini primijenjenog preparata

5.2.3. Analiza broja apliciranih preparata

Sve ispitanice

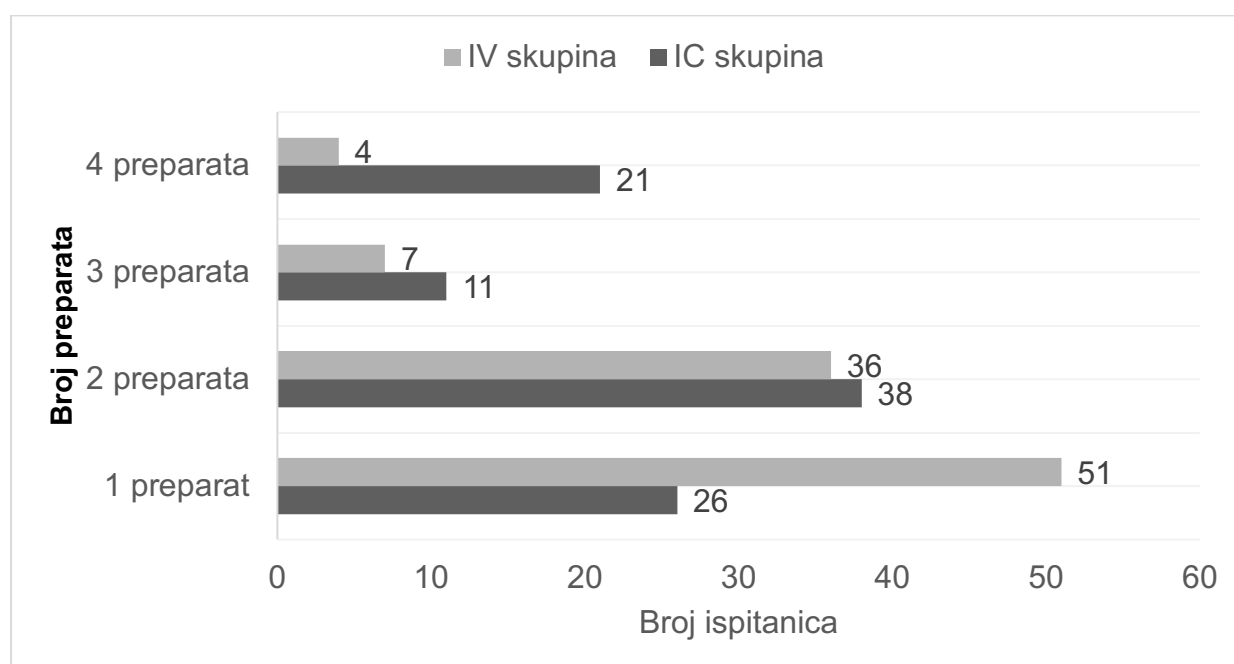
Više od $\frac{3}{4}$ induciranih ispitanica (N=151, 77,8 %) primilo je 1 ili 2 PGE2 preparata i nije zahtijevalo stanku od 24 sata do primjene dodatnih preparata. Svega 43 (22,2 %) ispitanice zahtijevalo je novi ciklus odnosno aplikaciju 3. ili 4. PGE2 preparata. Broj i udio apliciranih prostaglandinskih preparata kod svih ispitanica prikazan je na slici 24. Broj apliciranih prostaglandinskih preparata kod svih ispitanica.



Slika 24. Broj apliciranih prostaglandinskih preparata kod svih ispitanica (prikazano kao broj preparata; N; %)

USPOREDBA PREMA SKUPINI PRIMIJENJENOG PREPARATA

Analiza apliciranih PGE2 preparata prema skupinama pokazala je kako je preko polovine (N=51, 52,0 %) indukcija u IV skupini provedeno pomoću jednog preparata prostaglandina, dok je navedena učestalost iznosila 26 (27,1 %) za IC skupinu. Nadalje, više ispitanica u IV skupini naspram IC skupine primilo je 1 ili 2 PGE2 preparata (N=87, 88,8 % naspram N=64, 66,7 %) te je navedena razlika između preparata bila statistički značajna ($p < 0,001$, χ^2 test). Od 43 indukcije porođaja kod kojih je primijenjen drugi ciklus preparata prostaglandina (3. i/ili 4. PGE2 preparat), skoro $\frac{3}{4}$ (N=32, 74,4 %) su bile u IC skupini, a $\frac{1}{4}$ (N=11, 25,6 %) u IV skupini te je navedena razlika bila statistički značajna ($p < 0,001$, χ^2 test). Od navedenih indukcija, u IC skupini 13 od 32 (40,6 %) je dovršeno carskim rezom, dok je u IV skupini 5 od 11 (45,5 %) dovršeno carskim rezom. Detaljniji prikaz broja apliciranih preparata prema skupini primijenjenog preparata prikazan je na slici 25. Broj apliciranih prostaglandinskih preparata prema skupini primijenjenog preparata.

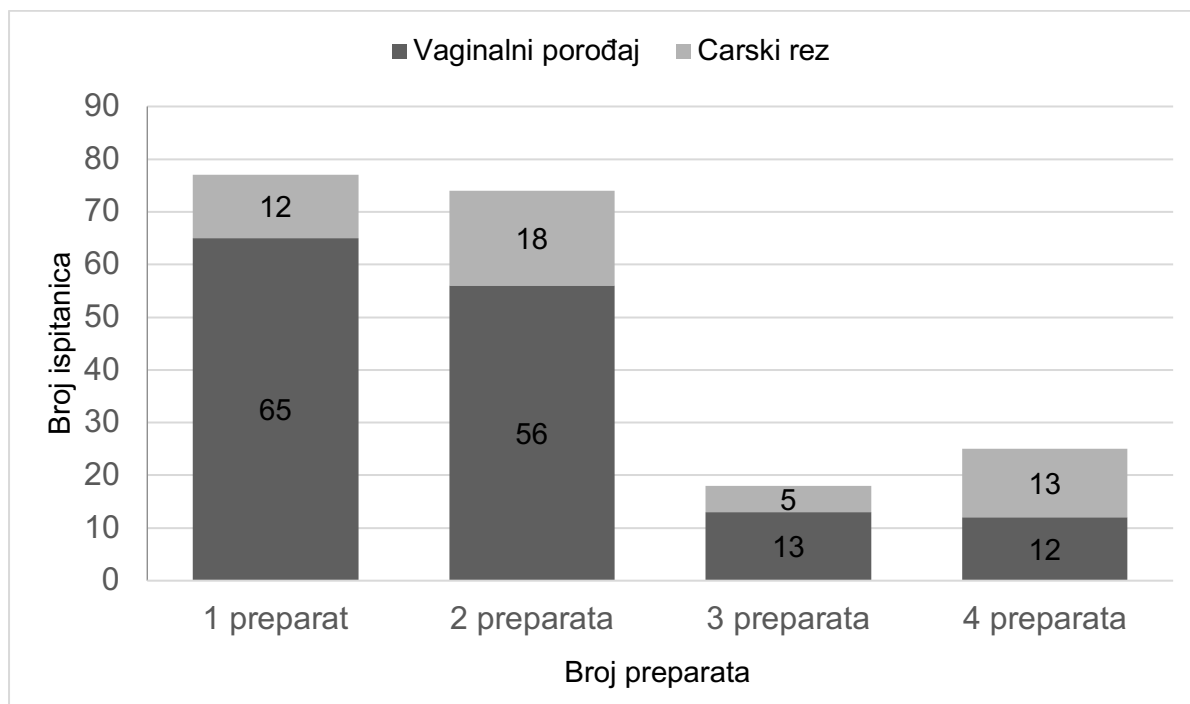


Slika 25. Broj apliciranih prostaglandinskih preparata prema skupini primijenjenog preparata

Način dovršetka porođaja prema broju apliciranih preparata

Udio porođaja koji je dovršen carskim rezom rastao je kako je rastao broj apliciranih PGE2 preparata. Tako je ukupno 12 od 77 (15,6 %) porođaja koji su inducirani pomoću

jednog PGE2 preparata dovršeno carskim rezom, dok je navedeni podatak iznosio redom 18 od 74 (24,3 %), 5 od 18 (27,8 %) i čak 13 od 25 (52,0 %) za porođaje kod kojih su aplicirana 2, 3 odnosno 4 prostaglandinska preparata. Navedeno je prikazano detaljnije na slici 26. Način dovršetka porođaja ovisno o broju apliciranih preparata kod svih ispitanica.



Slika 26. Način dovršetka porođaja ovisno o broju apliciranih preparata kod svih ispitanica

5.2.4. Indikacija za dovršetak porođaja carskim rezom

Najčešća indikacija za dovršetak porođaja carskim rezom kod svih ispitanica bili su znakovi fetalne patnje (N= 18, 37,5 %) termin koji uključuje nekoliko entiteta: fetalna preacidoza, fetalna acidoza, fetalna bradikardja, prijeteca asfiksija ploda te prolaps pupkovine. Analiza prema skupinama primijenjenog preparata pokazala je kako je u IC skupini najčešća indikacija za dovršetak porođaja carskim rezom bila neuspjela indukcija (N=13, 54,2 %), dok je u IV skupini porođaj dovršen carskim rezom jednako često zbog distocije porođaja i znakova fetalne patnje (N=10, 41,7 % i N=10, 41,7 %), a najrjeđe zbog neuspjele indukcije (N=4, 16,6 %). Navedene razlike indikacija za dovršetak porođaja carskim rezom bile su statistički značajne ($p=0,015$, Fisher exact test) te su prikazane u tablici 12. Indikacije za carski rez kod svih ispitanica i prema skupini primijenjenog preparata.

Tablica 12. Indikacije za carski rez kod svih ispitanica i prema skupini primijenjenog preparata

INDIKACIJA ZA CARSKI REZ	UKUPNO N = 48	IC SKUPINA N = 24	IV SKUPINA N = 24	p
Distocija porođaja	13 (27,1)	3 (12,5)	10 (41,7)	0,015
Neuspjela indukcija	17 (35,4)	13 (54,2)	4 (16,6)	
Znakovi fetalne patnje*	18 (37,5)	8 (33,3)	10 (41,7)	

* Znakovi fetalne patnje: fetalna acidoza, fetalna preacidoza, fetalna bradikardija, prijeteca asfiksija ploda, prolapse pupkovine.

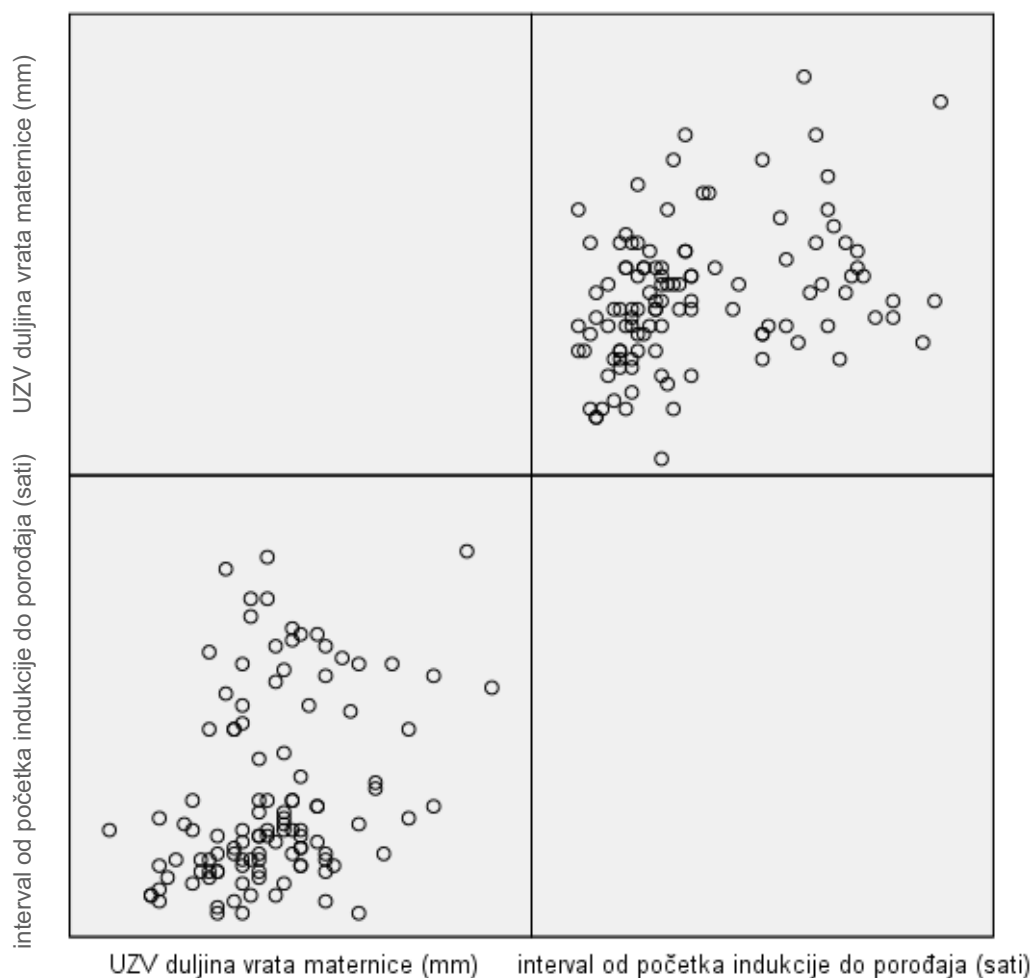
5.3. Analiza ultrazvučne (UZV) duljine vrata maternice

UZV duljina vrata maternice

Srednja vrijednost ultrazvučne duljine vrata maternice kod svih ispitanica u istraživanju iznosila je 31 mm. Ista srednja vrijednost bilježi se i kod ispitanica prema skupini primijenjenog preparata te nije utvrđena razlika između skupina prema ovom obilježju ($p=0,887$, Mann-Whitney U test). Najniža vrijednost cervikometrije zabilježena je u IC skupini (12 mm), a najviša u IV skupini (58 mm). Navedeno je prikazano u tablicama 1. i 2.

Povezanost UZV duljine vrata maternice i ishoda indukcije porođaja

Dodatnom analizom istražilo se postojanje korelacije između UZV duljine vrata maternice i određenih promatranih ishoda. Utvrđena je pozitivna korelacija između ultrazvučne duljine vrata maternice i vremenskog intervala od početka indukcije do porođaja koja je bila statistički značajna (koef. 0.360, Spearman Rank order correlation test). Porastom vrijednosti UZV duljine vrata maternice rastao je i vremenski interval od početka indukcije do porođaja. Navedena korelacija prikazana je na slici 27. Korelacija između UZV duljine vrata maternice i vremenskog intervala od početka indukcije do porođaja.



Slika 27. Korelacija između UZV duljine vrata maternice i vremenskog intervala od početka indukcije do porođaja

Nije utvrđena razlika u duljini vrata maternice između ispitanica koje su imale uspješnu indukciju porođaja i onih koje nisu ($p=0,051$, Mann-Whitney U test).

5.4. Predikcija ishoda induciranih porođaja

5.4.1. Porođaj unutar 24 sata od početka indukcije

U cilju predikcije dovršetka porođaja unutar 24 sata od početka indukcije analiziran je multivarijatni logistički regresijski model sa sljedećim obilježjima: dob, paritet, ITM i Bishop zbroj ispitanica, korišteni preparat za indukciju porođaja te porođajna težina novorođenčeta (Nagelkerke R^2 0,328; ukupan % predikcije 72,2 %). Rezultati ove analize prikazani su u tablici 13. Multivarijatna logistička regresija za porođaj unutar 24 sata od početka indukcije kao ishod.

Tablica 13. Multivarijatna logistička regresija za porođaj unutar 24 sata od početka indukcije kao ishod

Karakteristika		Omjer šansi	95 % CI	Wald chi ²	p
Dob		1,001	0,936 – 1,071	0,001	0,980
ITM		0,970	0,915 – 1,028	1,065	0,302
Paritet	1	0,355	0,121 – 1,042	3,551	0,060
	>1	1			
Preparat	IC	0,236	0,117 – 0,477	16,170	<0,001
	IV	1			
Bishop zbroj		1,812	1,381 – 2,379	18,343	<0,001
TTN		0,999	0,999 - 1,000	1,717	0,190

* IC = intracervikalni preparat, IV = intravaginalni preparat; TTN = tjelesna težina novorođenčeta.

Analiza je pokazala kako su vrsta prostaglandinskog preparata i Bishop zbroj statistički značajni prediktori za dovršetak porođaja unutar 24 sata od početka indukcije (oba $p < 0,001$), dok dob, ITM i paritet ispitanica te porođajna težina novorođenčeta definiranim modelom to nisu. Za svaki porast Bishop zbroja za 1, šansa za porođaj unutar 24 sata od početka indukcije porođaja raste za preko 80 % (OR 1,812, 95 % raspon 1,381 – 2,379). Kod ispitanica kod kojih je indukcija porođaja provedena primjenom IC preparata prostaglandina šansa za porođaj unutar 24 sata od početka indukcije bila je više od 4 puta manja nego kod ispitanica kod kojih je indukcija provedena IV preparatom (OR 0,236, 95 % raspon 0,117 – 0,477).

5.4.2. Dovršetak porođaja carskim rezom

Multivarijatnim logističkim regresijskim modelom analizirana je predikcija dovršetka porođaja carskim rezom (Nagelkerke R^2 0,300; ukupan % predikcije 77,3 %). Utvrđeno je da je jedino Bishop zbroj ispitanica statistički značajan prediktor za dovršetak porođaja carskim rezom ($p < 0,001$), dok dob, ITM i paritet ispitanica, korišteni preparat prostaglandina za indukciju porođaja i TT novorođenčeta ovim modelom nisu potvrđeni kao značajni prediktori. Navedena analiza je prikazana u tablici 14. Multivarijatna logistička regresija za dovršetak porođaja carskim rezom kao ishod.

Tablica 14. Multivarijatna logistička regresija za dovršetak porođaja carskim rezom kao ishod

Karakteristika		Omjer šansi	95 % CI	Wald chi ²	p
Dob		1,022	0,949 – 1,101	0,336	0,562
ITM		1,058	0,993 – 1,127	2,995	0,085
Paritet	1	1			
	>1	0			
Preparat	IC	0,847	0,402 – 1,784	0,191	0,662
	IV	1			
Bishop zbroj		0,565	0,421 – 0,756	14,672	<0,001
TTN		1,001	1,000 – 1,002	0,995	0,318

* IC = intracervikalni preparat, IV = intravaginalni preparat; TTN = tjelesna težina novorođenčeta.

Ispitanice s nižim Bishop zbrojem imale su veću šansu da se porođaj dovrši carskim rezom; povećanjem Bishop zbroja za 1 snižavala se šansa za dovršetak porođaja carskim rezom za preko 50 % (OR 0,565, 95 % raspon 0,421 – 0,756).

5.4.3. Neuspješna indukcija porođaja

Multivarijatnim logističkim regresijskim modelom analizirana je predikcija neuspješne indukcije temeljem sljedećih obilježja: dob, paritet, ITM i Bishop zbroj ispitanica, korišteni preparat za indukciju porođaja te porođajna težina novorođenčeta (Nagelkerke R² 0,338; ukupan % predikcije 91,8 %). Navedena analiza u tablici 15. Multivarijatna logistička regresija za neuspjelu indukciju kao ishod.

Tablica 15. Multivarijatna logistička regresija za neuspjelu indukciju kao ishod

Karakteristika		Omjer šansi	95% CI	Wald chi ²	p
Dob		1,121	0,997 – 1,260	3,643	0,056
ITM		1,048	0,959 – 1,145	1,090	0,297
Paritet	1	1			
	>1	0			
Preparat	IC	3,655	1,031 – 12,955	4,030	0,045
	IV	1			
Bishop zbroj		0,418	0,241 – 0,723	9,705	0,002

TTN		1,000	0,999 - 1,001	0,141	0,707
-----	--	-------	---------------	-------	-------

* IC = intracervikalni preparat, IV = intravaginalni preparat; TTN = tjelesna težina novorođenčeta.

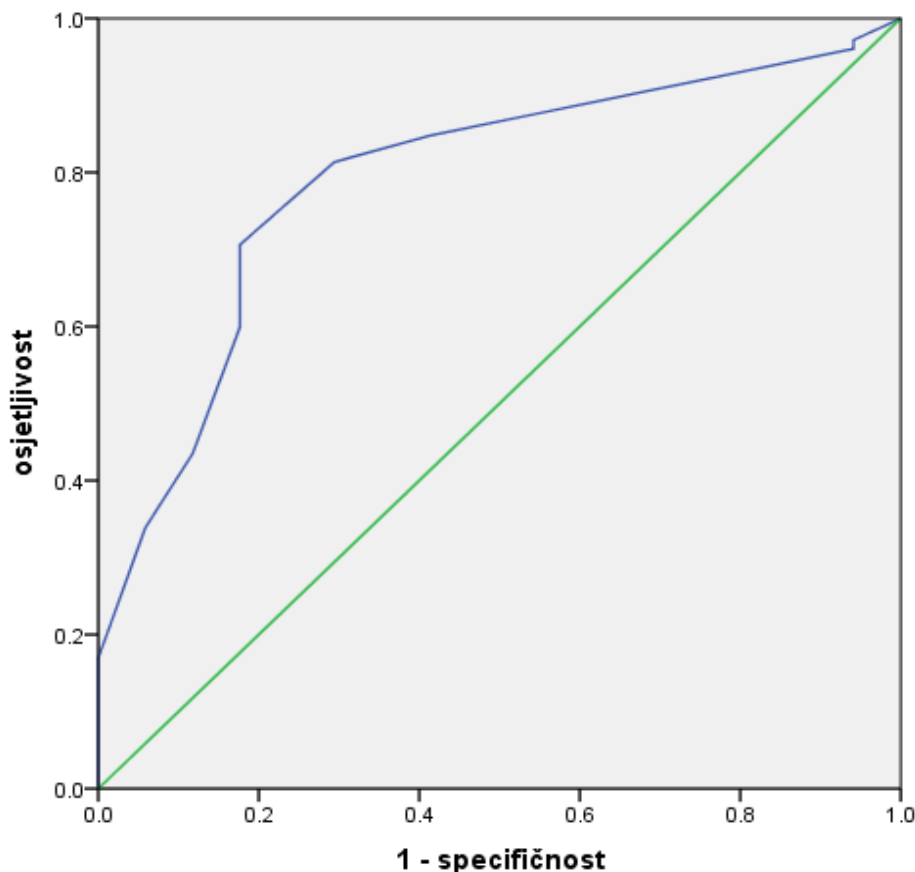
Bishop zbroj ispitanica i korišteni preparat prostaglandina su statistički značajni prediktori neuspješne indukcije (Bishop zbroj $p=0,002$; preparat $p=0,045$), dok dob i ITM ispitanica te TT novorođenčeta ovim modelom nisu potvrđeni kao značajni. Povećanje Bishop zbroja za 1 smanjuje šansu za neuspjelu indukciju za 40 % (OR 0,418, 95 % raspon 0,241 – 0,723). Ispitanice kod kojih je indukcija porođaja provedena aplikacijom IC preparata imale su preko 3 puta veću šansu za neuspješnu indukciju naspram ispitanica kod kojih je indukcija provedena aplikacijom IV preparata (OR 3,655, 95 % raspon 1,031 – 12,955).

5.5. Valjanost Bishop zbroja i ultrazvučne (UZV) duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije

Valjanost Bishop zbroja i UZV duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije porođaja analizirana je pomoću ROC analize.

Bishop zbroj

ROC analizom utvrđeno je kako optimalna granična vrijednost (engl. *cut-off*) Bishop zbroja za predikciju uspješne indukcije iznosi 2 (AUC 0,792). Navedena vrijednost AUC upućuje da je Bishop zbroj > 2 dobar prediktivni alat za uspješnu indukciju. ROC krivulja valjanosti Bishop zbroja za predikciju uspješne indukcije prikazana je na slici 28. ROC krivulja valjanosti Bishop zbroja za predikciju uspješne indukcije.

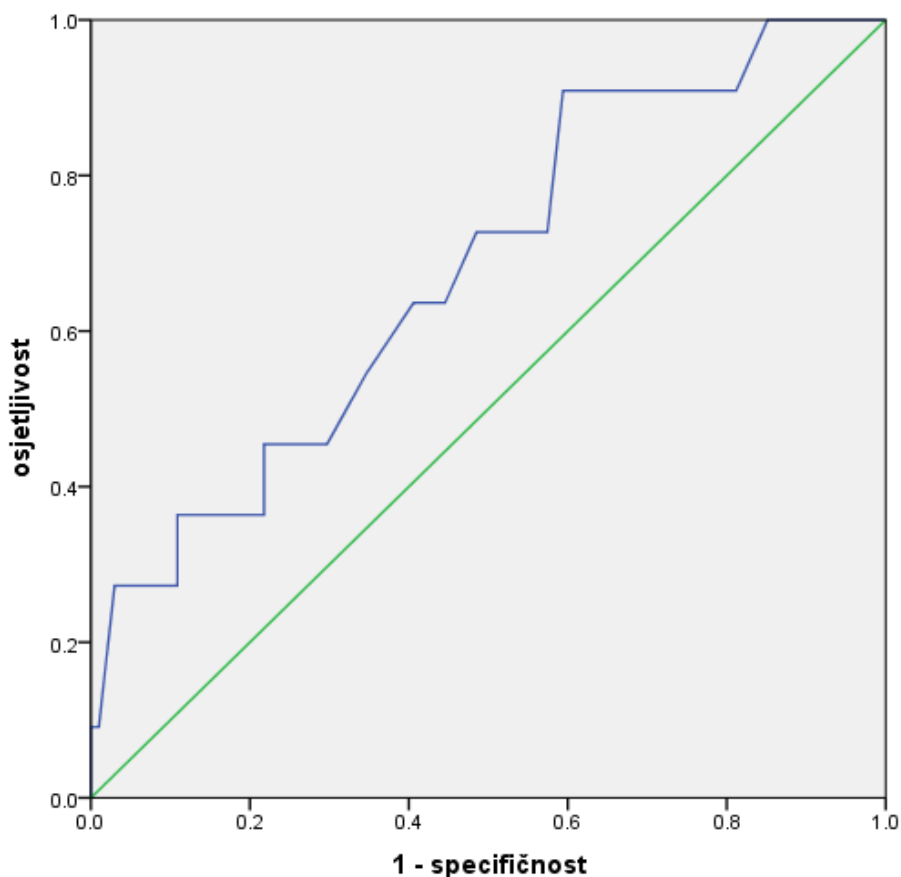


Slika 28. ROC krivulja valjanosti Bishop zbroja za predikciju uspješne indukcije

Osjetljivost predikcije uspješne indukcije kod Bishop zbroja < 2 prema rezultatima iz ovog istraživanja iznosi 70,6 %, specifičnost 82,4 %, pozitivna prediktivna vrijednost 97,7 %, negativna prediktivna vrijednost 21,2 %.

UZV duljina vrata maternice

Jedan od specifičnih ciljeva istraživanja bio je analizirati valjanost UZV duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije. ROC analizom utvrđeno je kako je UZV duljina vrata maternice lošiji prediktor uspješne indukcije od Bishop zbroja u provedenom istraživanju te je najbolja granična vrijednost (engl. *cut-off*) UZV duljine vrata maternice < 29mm (AUC 0,679). ROC krivulja valjanosti UZV duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije prikazana je na slici 29. ROC krivulja valjanosti UZV duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije.



Slika 29. ROC krivulja valjanosti UZV duljine vrata maternice za predikciju uspješne indukcije

Za UZV duljinu vrata maternice < 29 mm osjetljivost predikcije uspješne indukcije prema rezultatima iz ovog istraživanja iznosi 40,6 %, specifičnost 90,9 %, pozitivna prediktivna vrijednost 97,6 %, a negativna prediktivna vrijednost 14,3 %.

Kada se svi navedeni parametri uzmu u obzir, Bishop zbroj > 2 bolji je dijagnostički alat od UZV procjene duljine vrata maternice < 29 mm.

5.6. Razlika u trošku između primijenjenih preparata

Jedan od načina usporedbe troška dvije farmakološke metode indukcije porođaja jest usporedba prosječnog troška preparata prostaglandina po induciranom porođaju. Preparati korišteni u ovom istraživanju su jedini registrirani intracervikalni i intravaginalni preparati dinoprostona PGE₂ u Hrvatskoj te im cijena iznosi: Prepidil gel® 134,39 kn i Prostin E2 gel® 286,89 kn. Učinjena je analiza troška preparata prostaglandina po induciranom porođaju čiji rezultati najviše ovisi o broju korištenih prostaglandinskih preparata. Navedena analiza prikazana je u tablici 16. Trošak

indukcije porođaja prema cijeni korištenog preparata.

Tablica 16. Trošak indukcije porođaja prema cijeni korištenog preparata

Analizirani parametar	IC preparat Prepidil gel® 134,39 kn	IV preparat Prostin E2 gel® 286,89 kn
Broj indukcija	96	98
Ukupan broj korištenih preparata	219	160
Prosječan broj preparata / induciranom porođaju	2,28	1,63
Ukupan trošak induciranih porođaja	29.431,41 kn	45.902,5 kn
Prosječan trošak / induciranom porođaju	306,58 kn	468,39 kn

Analiza troška indukcije porođaja prema cijeni korištenog preparata prostaglandina pokazuje kako je prosječan trošak korištenja intravaginalnog preparata skuplji od prosječnog troška korištenja intracervikalnog preparata i to za 161,81 kn po induciranom porođaju odnosno za skoro 53 %.

Drugi važan čimbenik koji utječe na trošak indukcije porođaja jest trajanje hospitalizacije majke za vrijeme trajanja indukcije porođaja i za vrijeme postpartalnog tijeka. Raspon trajanja intervala od početka indukcije do porođaja u ovom istraživanju bio je od 3 do 72 sata kod svih ispitanica; odnosno prema skupini preparata od 4 do 72 sata za IC skupinu i od 3 do 64 sata za IV skupinu. Veći broj indukcija porođaja u IV skupini naspram IC skupine imao je trajanje intervala od početka indukcije do porođaja < 24 sata odnosno u većem broju indukcija u IV skupini ispitanice su rodile isti dan kada je započeta indukcija (78,6 % naspram 49,0 %). S druge strane, veći broj ispitanica u IC skupini naspram IV skupine rodilo je u slijedećih 24 sata odnosno u vremenu 24 – 48 sati od početka indukcije (33,3 % naspram 16,3 %). Dvije indukcije porođaja i to u IC skupini trajale su dulje od 72 sata. Ako se za prosječan iznos hospitalizacije po danu uzme 750,00 kn, analiza troška hospitalizacije za vrijeme od indukcije porođaja do porođaja pokazuje kako je prosječan trošak hospitalizacije po induciranom porođaju bio veći u IC skupini, nego u IV skupini i to za 332,27 kn odnosno 35,01 % (1281,85 kn naspram 948,98 kn). Navedeno je kao i ostali podatci o trošku i trajanju hospitalizacije za vrijeme indukcije porođaja prema skupini preparata

prikazano u tablici 17. Trajanje intervala od početka indukcije do porođaja u danima prema skupini preparata.

Tablica 17. Trajanje intervala od početka indukcije do porođaja u danima prema skupini preparata.

Trajanje intervala od početka indukcije do porođaja	IC preparat	IV preparat
< 24 h (1 dan)	47	77
24 – 48 h (2 dana)	32	16
48 – 72 h (3 dana)	15	5
> 72 h (4 dana)	2	0
Prosječan broj dana / induciranom porođaju	1,7	1,3
Ukupan broj dana od početka indukcije do porođaja	164	124
Ukupan trošak hosp. induciranih porođaja	123.000 kn	93.000 kn
Prosječan trošak hosp. / induciranom porođaju	1281,85 kn	948,98 kn

* hosp. = hospitalizacije.

Jedan od glavnih čimbenika koji utječu na trajanje hospitalizacije poslije porođaja jest način dovršetka trudnoće (vaginalni porođaj ili carski rez) i prisutnost određenih nepovoljnih perinatalnih ishoda poput pospartalnog krvarenja majke, prijema u jedinicu intenzivnog liječenja majke ili novorođenčeta. Ovi čimbenici također utječu i na troškove liječenja. Obzirom da nije pokazana razlika između skupina prema načinu dovršetka trudnoće (u obje skupine po 24 porođaja su dovršena carskim rezom) i drugih perinatalnih ishoda (u obje skupine po jedna rodilja liječena u jedinici intenzivnog liječenja zbog razvoja teške preeklampsije, u obje skupine nije bilo slučaja liječenja novorođenčadi u jedinici intenzivnog liječenja) za očekivati je da se ovom analizom ne bi ni našle značajne razlike u trajanju hospitalizacije postpartalno odnosno u trošku istog.

Kada se navedene dvije analize zbroje, ukupan zbroj troškova indukcije porođaja prema cijeni korištenog preparata i prema danima hospitalizacije iznosi 1588,43 kn po induciranom porođaju s IC preparatom PGE2 i 1417,37 kn po induciranom porođaju s IV preparatom PGE2. Ukupan trošak po induciranom porođaju manji je za 171,06 kn kod IV primjene preparata PGE2.

6. RASPRAVA

6.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica

Demografske i kliničke karakteristike ispitanica važan su dio ovoga istraživanja iz dva razloga. Prvi razlog je da se utvrde rizične skupine za indukciju porođaja, a drugi da se ispitivane skupine usporede prema navedenim karakteristikama i procijeni njihov eventualni utjecaj na hipotezu i ciljeve istraživanja. Dob ispitanica bila je između 18 i 43 godine, najveći dio ispitanica bio je u dobnoj skupini od 25 do 29 godina te je udio prvorotkinja iznosio 82 %. S obzirom da se ovi podatci razlikuju od podataka iz zdravstveno-statističkog ljetopisa koji opisuje sve porođaje u Republici Hrvatskoj (RH), može se zaključiti kako se u ovom istraživanju radi o selektivnoj populaciji. Prema navedenom, 41,8 % svih rođilja u RH bile su prvorotkinje te su porodi bili najučestaliji u dobnoj skupini 30 - 34 godine, odnosno rođilje kod kojih se porod inducira su češće mlađe životne dobi i to na račun prvorotkinja (117). Neobično je da su ispitanice u ovom istraživanju u mlađoj dobnoj skupini naspram svih rođilja u RH, pogotovo zato što je u literaturi visoka dob rođilja utvrđen čimbenik za indukciju porođaja (116). Jedan od mogućih razloga jest visok udio prvorotkinja u ovom istraživanju. S druge strane, nuliparitet i visoki ITM utvrđeni su čimbenici za indukciju porođaja, što je potvrđeno u ovom istraživanju (118, 119). Rezultati su pokazali kako su ispitanice najčešće imale normalan ITM, skoro četvrtina (22,2 %) prekomjeran ITM, a pretilih je bilo čak 22,7 %. Ovi udjeli su visoki u usporedbi sa svim rođiljama u RH u 2017. godini u kojem je udio rođilja prekomjerne tjelesne težine iznosio 20,4 %, a udio pretilih rođilja 8,8 % (120). Jedan od mogućih razloga navedenom je utvrđena povezanost povišenog ITM-a i kasne terminske trudnoće odnosno prenošenja. U sistematskom pregledu literature Heslehurst-a i suradnika u kojem su uključena 39 istraživanja utvrđena je linearna povezanost ITM-a i porođaja iza navršenih 41 tjedana trudnoće odnosno nelinearna povezanost ITM-a i porođaja iza navršenih 42 tjedna trudnoće (121). Mehanizmi ove povezanosti nisu u potpunosti poznati, no jedan od mogućih uzroka je metabolička i hormonska neravnoteža prisutna kod žena s povišenim ITM. U istraživanju Bogaerts i suradnika pretpostavlja se kako metaboličke abnormalnosti prisutne kod pretilih žena poput povišene razine leptina, inzulinske rezistencije, dislipidemije i upale utječu na spontani početak porođaja i kontraktilnost maternice (122).

Također, preko polovina (50,5 %) ispitanica u ovom istraživanju imalo je prirast tjelesne težine iznad preporučenog prema IOM smjernicama, što je više od 38,2 % koliko navedeni postotak iznosi kod svih roditelja u RH u 2017. godini (120).

Prilikom usporedbe kliničkih karakteristika ispitivanih skupina analizirana je učestalost izrazito nepovoljnog Bishop zbroja (Bishop zbroj 0 - 3). Ova analiza je važna jer izrazito nepovoljan Bishop zbroj povisuje rizik za neuspješnu indukciju i carski rez (85). Analiza je pokazala kako je izrazito nepovoljan Bishop zbroj bio nešto češći u IC skupini, nego u IV skupini (slika 10), no ova razlika nije bila statistički značajna te stoga ne utječe na interpretaciju rezultata.

Analiza novorođenčadi prema porođajnoj težini, duljini i spolu nije pokazala razliku između ispitivanih skupina. Srednja vrijednost porođajne težine novorođenčadi u ovom istraživanju iznosila je 3.615 grama, što je iznad nacionalnog prosjeka. Prema podacima iz zdravstveno-statističkog ljetopisa većina (36,4 %) živorođene djece u RH u 2018. godini bilo je porođajne mase između 3.000 i 3.499 grama (117). Isto tako, udio novorođenčadi iznad 4.000 grama iznosio je 16 % u ovom istraživanju, što je nešto veći udio nego među svim roditeljama u RH u 2017. godini gdje je taj udio iznosio 11 % (120). Navedeno se može objasniti dužim trajanjem trudnoće ispitanica obzirom da su sve osim jedne ispitanice bile gestacijske dobi preko 39 tjedana odnosno većina ispitanica (68,1 %) preko navršenih 41 tjedana trudnoće, a tjelesna težina novorođenčadi raste s trajanjem trudnoće (123).

Od ostalih kliničkih karakteristika ispitanica analizirana je i učestalost gestacijske dobi prilikom indukcije porođaja i UZV duljina vrata maternice te nije uočena razlika u između ispitivanih skupina. Stoga se može zaključiti da su one slične prema demografskim i kliničkim obilježjima i nisu utjecale na rezultate istraživanja.

6.2. Vremenski intervali tijeka indukcije porođaja

Glavni cilj istraživanja bio je analizirati vremenske intervale tijeka indukcija porođaja kod svih ispitanica i između skupina prema vrsti primijenjenog preparata. Ispitivani vremenski intervali prikazani su u tablicama 7, 8 i 9. Rezultati pokazuju da indukcija porođaja s intravaginalnim (IV) PGE2 ima kraći interval od početka indukcije do porođaja i od početka indukcije do vaginalnog porođaja u usporedbi s intracervikalnim (IC) PGE2 (tablica 8). Kako je uočena razlika u vremenskim intervalima kod ovih

preparata važno je dobivene rezultate interpretirati odvojeno, prema vrsti preparata. Srednja vrijednost intervala od početka indukcije do porođaja u IC skupini iznosila je 28 sati, usporedivo s rezultatima istraživanja Górniewicz i suradnika gdje je prosječna vrijednost iznosila također 28 sati, odnosno 27,8 sati u istraživanju Krithika i suradnika i 23,2 sata u istraživanju Parmara i suradnika (124 - 126). Kada su iz analize izuzmu porođaji dovršeni carskim rezom, interval od početka indukcije do vaginalnog porođaja iznosio je 22 sata u IC skupini, što je usporedivo s rezultatima iz drugih istraživanja u kojima je navedeni interval iznosio 23,5 sati odnosno 31,1 sati (115, 127).

U IV skupini, srednja vrijednost intervala od početka indukcije do porođaja iznosila je 15 sati, što je na donjoj granici rezultata u objavljenim istraživanjima gdje je iznosila 14,1 sat u istraživanju Tsikourasa i suradnika, 23,3 sata u istraživanju Tahera i suradnika odnosno 15 sati u istraživanju Pragera i suradnika (128 - 130). Kada se iz analize izuzmu porođaji dovršeni carskim rezom, srednja vrijednost intervala od početka indukcije do vaginalnog porođaja od 14 sati u IV skupini kraća je od rezultata u istraživanju Wanga i suradnika gdje je prosječna vrijednost iznosila 15,7 sati (131), u istraživanju Younga i suradnika 20,1 sati (77) odnosno od rezultata Faucetta i suradnika u kojem je iznosila 27,2 sati (132).

Razlika u srednjim vrijednostima intervala od početka indukcije do porođaja od 13 sati (odnosno 8 sati samo za vaginalne porođaje) između IC i IV skupine je značajan rezultat koji ističe veću učinkovitost IV naspram IC preparata PGE₂ u indukciji porođaja kod trudnica s nepovoljnim genitalnim nalazom. Ova razlika je u suprotnosti s rezultatima istraživanja Reinharda i suradnika gdje je utvrđena veća učinkovitost IC preparata i gdje su srednje vrijednosti intervala od početka indukcije do porođaja iznosile 12,8 sati za IC primjenu i 29,9 sati za IV primjenu (70).

Srednja vrijednost intervala od početka indukcije do početka aktivne faze iznosila je 13 sati za IC skupinu i 7 sati za IV skupinu te je utvrđena razlika značajna; dok se skupine nisu značajno razlikovale prema intervalu od početka aktivne faze do porođaja (srednja vrijednost u IC skupini 7, u IV skupini 6). Iz navedenog se može zaključiti kako je uzrok kraćeg intervala od početka indukcije do porođaja u IV skupini ponajprije u kraćoj početnoj, latentnoj fazi indukcije porođaja. Može se pretpostaviti kako IV primjena PGE₂ preparata brže dovodi do kontrakcija maternica i promjena vrata maternice i skraćuje latentnu fazu porođaja, dok ne utječe značajno na trajanje aktivne faze porođaja. Isto tako, aktivne supstance ima količinski više u IV preparatu u usporedbi s

IC preparatom (2mg naspram 0,5mg) što također može utjecati na brže promjene vrata maternice i razvoj kontrakcija. Kod oba preparata u opisu lijeka navodi se mala apsorpcija lijeka u tijelo maternice direktno iz vrata maternice, rodnice ili putem vaskularnih i limfni kanala. Također, mogući uzrok razlike između preparata je i različita lokacija njihove primjene. Kako je prethodno navedeno, prostaglandini se vežu i djeluju putem četiri G-protein receptora koji su zastupljeni u različitim omjerima u pojedinim stanicama te slijed događanja unutar stanice ovisi o vrsti i omjeru G-protein receptora (64). Moguće je da je u rodnici naspram vrata maternice različita zastupljenost navedenih receptora što uzrokuje bržu i jaču reakciju maternice na povišenu koncentraciju PGE2. Osim navedenih mogućih razloga teško je pretpostaviti druge uzroke navedene razlike.

U podanalizi indukcija porođaja u kojima su primijenjena maksimalno dva preparata PGE2 isto je utvrđena razlika u tri vremenska intervala tijekom indukcije porođaja (početak indukcije do porođaja, početak indukcije do vaginalnog porođaja te početak indukcije do početka aktivne faze) te su sva tri intervala kraće trajala u IV skupini, nego u IC skupini. Ova podanaliza napravljena je da se procijeni postoji li razlika između preparata kod indukcija u kojima nije primijenjen drugi ciklus preparata PGE2 (24 sata nakon primjene prvog ciklusa). U obje analize utvrđeno je kraće trajanje promatranih vremenskih intervala u IV skupini. Zaključno, indukcije provedene IV primjenom PGE2 su učinkovitije i kraćeg trajanja u usporedbi s IC primjenom PGE2.

6.3. Perinatalni ishodi induciranih porođaja

Osim utvrđene razlike u učinkovitosti između primijenjenih preparata PGE2 važno je utvrditi i postojanje razlika u perinatalnim ishodima, posebice onim ozbiljnim i neželjenim, s ciljem utvrđivanja sigurnosti preparata. Analizirani perinatalni ishodi definirani su u Materijalima i metodama.

U istraživanju nije zabilježena niti jedna ruptura maternice, hiperstimulacija maternice ili ruptura međice trećeg ili četvrtog stupnja; što su neželjeni perinatalni ishodi koji se najčešće povezuju s indukcijom porođaja. Najvjerojatniji razlog navedenog jest taj što su ove komplikacije izrazito rijetke te nisu "ulovljene" odnosno utvrđene u uzorku od 194 ispitanice koje su analizirane u ovom istraživanju. Učestalost rupture maternice bez ožiljka (engl. *unscarred uterus*) kreće se između 1/5.700 i 1/20.000 trudnoća (133),

a učestalost hiperstimulacije maternice između 0,5 – 3 % (130) te bi ove komplikacije moguće bile prisutne da je uzorak ispitanica u istraživanju bio veći, ali to je samo pretpostavka. U istraživanjima drugih autora sa sličnim uzorkom neki od perinatalnih ishoda isto nisu zabilježeni (130), dok u istraživanja sa većim uzorkom nisu zabilježene značajne razlike u hiperstimulaciji maternice između primjene ova dva preparata PGE2 (67). U Cochrane sistematskom pregledu literature Boulvain-a i suradnika (67) zabilježen je jedan slučaj rupture maternice u uzorku od 247 ispitanica (0,4 %) i to kod ispitanica u kojima je indukcija provedena IC PGE2 preparatom. U istom pregledu učestalost hiperstimulacije maternice (s promjenama u CTG zapisu) kod indukcija porođaja s nepovoljnim genitalnim nalazom bila je niska te zabilježena u 10 od 561 (1,8 %) porođaja induciranih IC preparatom PGE2, odnosno u 13 od 585 porođaja (2,2 %) induciranih IV preparatom PGE2. Ova razlika nije bila značajna.

Još jedan važan neželjeni ishod jest učestalost patološkog CTG zapisa koji je bio prisutan u 25,3 % svih slučajeva, što je ipak niže od 36 % u istraživanju Pragera i suradnika (130). Nije utvrđena razlika između ispitivanih skupina u ovom ishodu (28,1 % u IC skupini i 22,4 % u IV skupini), što je jedan od pokazatelja usporedive sigurnosti promatranih preparata PGE2.

Konačno, u ovom istraživanju nije utvrđena razlika u učestalosti ozbiljnog majčinog morbiditeta ili mortaliteta između ispitivanih skupina. Jedna ispitanica u svakoj od ispitivanih skupina liječena je u jedinici intenzivnog liječenja zbog razvoja teškog oblika preeklampsije te nije zabilježen niti jedan smrtni ishod majke. Navedeno je u skladu s rezultatima sistematskog pregleda literature Boulvain-a i suradnika (67) u kojem je od ukupno 415 ispitanica zabilježen jedan slučaj ozbiljnog majčinog morbiditeta (0,2 %) i to kod ispitanice kojoj je porođaj induciran IC preparatom PGE2.

6.3.1. Način dovršetka porođaja

Učestalost dovršetka porođaja carskim rezom među ispitanicama u ovom istraživanju bila je 48 (24,7 %). Ova učestalost odgovara nacionalnim podacima prema kojima je od svih porođaja u RH u 2018. godini 24,4 % dovršeno carskim rezom (117), no manja je u usporedbi s podacima iz drugih sličnih istraživanja gdje je učestalost carskog reza iznosila preko 26 % u istraživanju Pragera i suradnika, 27,3 % u istraživanju Younga i suradnika pa do 34,4 % kod Kosinska-Kaczynska i suradnika i 35,4 % kod Tahera i suradnika (77, 129, 130, 134). Jedino je u istraživanju Tsikourasa i suradnika

učestalost carskog reza bila niža te je iznosila 23,2 % (128). U literaturi su oprečni zaključci o povećanoj učestalosti carskog reza kod induciranih porođaja: neke opservacijske studije ističu kako se porođaji započeti indukcijom češće dovršavaju carskim rezom (135, 136), dok sistematski pregled literature i meta-analiza Wooda i suradnika koja uključuje 37 randomiziranih kontroliranih studija ističe kako indukcija porođaja smanjuje rizik dovršetka porođaja carskim rezom (137). U navedenoj meta-analizi ističe se ograničenje opservacijskih studija u kojima su ishodi induciranih porođaja uspoređivani s porođajima koji su spontano započeli, a ne kako je primjerenije i točnije s porođajima koji su vođeni ekspektativno (137). Često je analiza rađena na način da se svi terminski inducirani porođaja uspoređuju s terminskim porođajima koji su spontano započeli, a rjeđe kako je ispravnije da se trudnoće jednakog trajanja i obilježja randomiziraju u indukciju ili ekspektativni tijek.

Nije utvrđena razlika u učestalosti carskog reza između ispitivanih skupina koja je iznosila 24,5 % u IC i 25,0 % u IV skupini (slika 19), što odgovara i dosad objavljenim istraživanjima (67, 70). Navedeni rezultat ipak treba tumačiti s oprezom. Naime, glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postojanje razlike u vremenskim intervalima indukcije te je veličina uzorka (212 ispitanica) izračunata za ovaj ishod, a ne za druge promatrane ishode. Stoga je ovo istraživanje bilo smanjene snage (engl. *underpowered*) da utvrdi postojanje statistički značajne razlike u drugim ishodima. To što nije utvrđena razlika između skupina u učestalosti carskog reza ne znači da ista ne postoji i da ne bi bila utvrđena da je uzorak bio veći. Učestalost carskog reza relativno je niska i očekivane razlike između skupina nisu velike. Za pravo utvrđivanje postojanja ove razlike potreban je značajno veći uzorak, prema nekim izračunima između 800 i 1.000 ispitanica. Takav uzorak od čak 3.881 trudnice iz 29 istraživanja skupljen je u Cochrane sistematskom pregledu literature Boulvaina i suradnika u kojem nije utvrđeno postojanje značajnih razlika u dovršetku porođaja carskim rezom između porođaja induciranih IV i IC preparatom PGE2 (67). Analizu učinjenu u ovom istraživanju i dobivene rezultate treba sagledati kao doprinos novim spoznajama o ovoj temi, koji zajedno s rezultatima iz drugih istraživanja mogu iznjedriti pouzdane zaključke u nekom budućem sistematskom pregledu literature ili meta-analizi.

U podanalizi, ispitanicama u IC skupini porođaj je u čak 54,2 % slučajeva dovršen carskim rezom zbog neuspješne indukcije (nenapredovanje porođaja dulje od aktivne faze porođaja), dok je kod ispitanica u IV skupini porođaj dovršen carskim rezom

jednako često zbog distocije porođaja i znakova fetalne patnje nakon ulaska u aktivnu fazu porođaja (41,7 %), a najrjeđe zbog neuspjele indukcije (16,6 %). U istraživanju Pragera i suradnika čak 60 % carskih rezova kod porođaja koji su inducirani IV PGE2 preparatom učinjeno je zbog znakova fetalne patnje (130), dok su rezultati iz istraživanja Tahera i suradnika usporedivi s rezultatima ovog istraživanja (34,5 % carskih rezova učinjeno je zbog znakova fetalne patnje, 51,7 % zbog distocije porođaja, a svega 3,4 % zbog neuspjele indukcije) (129).

Može se zaključiti da IV primjena preparata PGE2 uspješno uvede porođaj u aktivnu fazu, no onda slijedi aktivna faza u kojoj je visoka učestalost dovršetka porođaja carskim rezom. S druge strane, IC primjena preparata PGE2 ima veću učestalost dovršetka porođaja carskim rezom zbog neuspješne indukcije. Isto tako, iako je u IV skupini veća učestalost dovršetka porođaja carskim rezom zbog znakova fetalne patnje, nepoznato je kakav bi bio tijek porođaja u IC skupini da su ušli u aktivnu fazu.

Ukupno je 12 (6,2 %) porođaja u ovom istraživanju dovršeno vakuum ekstrakcijom i to najčešće zbog zastoja izгона ploda, što je visoki postotak u usporedbi s nacionalnim podatkom od 1,2 % u RH u 2018. godini (117), ali opet manji od 19 % u istraživanju Pragera i suradnika (130). Međutim, treba imati na umu da je u KB Mekur u kojoj je provedeno ovo istraživanje viša učestalost dovršavanja porođaja vakuum ekstrakcijom od nacionalnog prosjeka. Od navedenih 6,2 % u ovom istraživanju, dvostruko više dovršetka porođaja vakuum ekstrakcijom bilo je u IC skupini, nego u IV skupini (N=8, 8,3 % naspram N=4, 4,1 %), no razlika nije dosegla statističku značajnost, moguće zbog malog broja slučajeva u analizi. Nekoliko je mogućih razloga veće učestalosti vakuum ekstrakcije poput dugog intervala od početka indukcije do porođaja, posebice u IC skupini, što dovodi do umora i iscrpljenosti roditelja u drugom porođajnom dobu ili relativno visoke učestalosti primjene epiduralne analgezije (50,5 %), koja je jedan od rizičnih čimbenika za vakuum ekstrakciju.

6.3.2. Uspješna i neuspješna indukcija porođaja

Definicija uspješne odnosno neuspješne indukcije porođaja u literaturi nije jednoznačna te se razlikuje u smjernicama različitih stručnih društava i u različitim istraživanjima. Postojanje nekoliko definicija upućuje na to kako niti jedna nije idealna odnosno svaka ima svoje prednosti i nedostatke. Tako se uspješna indukcija u literaturi definira kao postizanje aktivne faze porođaja, kao nekomplikirani vaginalni porođaj ili

kao vaginalni porođaj unutar 24 sata od početka indukcije. U većini istraživanja koristi se posljednja od ovih definicija, vaginalni porođaj unutar 24 sata od početka indukcije, što je u skladu s nacionalnim smjernicama Ujedinjenog Kraljevstva (UK) (107), Kanadskog društva opstetričara i ginekologa (1) i Cochrane sistematskog pregleda literature (26). Ipak, Marconi u svom preglednom radu o indukcijama porođaja sugerira kako bi najtočnije bilo analizirati samo učestalost vaginalnog porođaja neovisno o trajanju porođaja (138). Navedeno argumentira da neki porođaji prirodno dulje traju, poput utvrđenog trajanja do čak 48 sati kod pretilih žena te smatra neprimjerenim svrstavati indukcije kao uspjezne ili neuspjezne na temelju trajanja vremenskog intervala do porođaja (138).

Vaginalni porođaj unutar 24 sata od početka indukcije u ovom istraživanju imalo je više od polovine (52,1 %) svih ispitanica odnosno 40,6 % ispitanica u IC skupini i 63,6 % u IV skupini. Navedeni podatak od 40,6 % za IC skupinu manji je od podatka iz meta-analize Liu-a i suradnika u kojoj je 50,9 % svih ispitanica induciranih pomoću IC PGE2 preparata vaginalno rodilo unutar 24 sata od početka indukcije (72). Ova meta-analiza imala je gotovo iste kriterije uključenja i isključenja i sličan protokol istraživanja kao ovo istraživanje te je primjereno uspoređivati rezultate. Razlog ove razlike u učestalosti mogao bi biti manji prosječni Bishop zbroj ili veća učestalost prvorotkinja u ovom istraživanju naspram navedene meta-analize. S druge strane, u istraživanjima Younga i suradnika i Faucetta i suradnika koji su slične metodologije kao i ovo istraživanje, učestalost vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije kod IV primjene PGE2 bila je 47,7 % i 47 %, što je manje od dobivenih 63,3 % u ovom istraživanju (77, 132).

Usporedba prema skupini primijenjenog preparata utvrdila je kako IV primjena PGE2 statistički značajno češće dovodi do vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije naspram IC primjene (slika 20). Navedeno je u skladu sa sistematskim pregledom literature Boulvaina i suradnika (67) te također upućuje na veću učinkovitost IV preparata naspram IC preparata i veću uspješnost indukcije porođaja prema ovoj definiciji.

Definicija neuspjezne indukcije također je diskutabilna kada se definira kao učestalost dovršetka porođaja carskim rezom jer za navedeni ishod postoje i drugi razlozi koji nisu povezani sa samom indukcijom. NICE smjernice iz UK navode da je neuspješna indukcija nepostizanje početka porođaja (engl. *“failure to establish labour”*) nakon

primjene maksimalne doze preparata prostaglandina (107), dok ACOG, WHO i SOGC nemaju jasne definicije, a Australske Queensland smjernice iz 2017. godine navode kako nema jedinstvene definicije neuspješne indukcije te da kriteriji za utvrđivanje istog ovise o kliničkoj procjeni opstetričara, procjeni stanja ploda putem CTG-a i procjeni stanja roditelja (1, 2, 11, 139). Neka istraživanja koriste trajanje latentne faze porođaja (do 12 ili 18 sati) za definiciju neuspješne indukcije s i bez primjene infuzije oksitocina, dok Marconi u svom preglednom radu zaključuje kako se neuspješna indukcija ne može utvrditi bez da je uz ostale preparate primijenjena i infuzija oksitocina i amniotomija (138).

U istraživanjima se često neuspješna indukcija definira kao zastoj u napredovanju porođaja prije ulaska u aktivnu fazu porođaja (dilatacije vrata maternice 4 cm uz uspostavu regularnih trudova) (92, 128, 140) ili kao nedovoljno sazrijevanje vrata maternice da se može učiniti amniotomija (129). Nadalje, u nekim istraživanjima neuspješna indukcija definira se kao izostanak početka aktivne faze porođaja unutar 24 sata od početka indukcije. Obzirom da je glavni cilj indukcije porođaja ipak uredan vaginalni porođaj, a tek naknadno brzina nastupa istog, čini se opravdanije definirati neuspješnu indukciju kao nenapredovanje porođaja prije ulaska u aktivnu fazu porođaja. U skladu s navedenim je i definicija neuspješne indukcije korištena u ovom istraživanju - nenapredovanje porođaja više od dilatacije vrata maternice 4 cm s ili bez uspostave regularnih trudova. Prema ovoj definiciji, učestalost neuspješne indukcije u ovom istraživanju bila je 8,8 %, niža od 15,1 % u istraživanju Romana i suradnika (140) te značajno češća u IC skupini, nego u IV skupini (13,5 % naspram 4,1 %) (tablica 11). Isto tako, radi lakše interpretacije rezultata uspješna indukcija u ovom istraživanju definirala se kao antonim neuspješne indukcije te je iznosila 86,5 % u IC skupini i 95,9 % u IV skupini. Navedeno je usporedivo s 85,8 % u istraživanju Tsikourasa i suradnika gdje su analizirani porođaji inducirani IV preparatom te je uspješna indukcija jednako definirana kao i u ovom istraživanju (128).

Svi prethodno navedeni rezultati upućuju na to da je IV primjena PGE2 preparata učinkovitija od IC primjene za indukciju porođaja kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom. IV primjena PGE2 ima kraće intervale tijeka indukcije, dovodi do češćeg (vaginalnog) porođaja unutar 24 sata od početka indukcije, povezana je s većom učestalošću uspješne indukcije naspram IC primjene. Navedeno je važno uz pretpostavku kako kraći porođaj dovodi do manje iscrpljenosti roditelja,

njenog većeg zadovoljstva, kraćeg trajanja hospitalizacije te manjih troškova liječenja, što je djelomice potvrđeno i u ovom istraživanju.

6.3.3. Ostali perinatalni ishodi definirani kao specifični ciljevi

U ovom istraživanju 72,1 % porođaja zahtijevalo je pojačavanje trudova infuzijom oksitocina te nije utvrđena razlika između promatranih skupina. Navedena učestalost veća je od rezultata iz drugih istraživanja, poput meta-analize Liu-a i suradnika gdje je iznosila 55,2 % (72) ili Herabutya i suradnika gdje je svega 38 % porođaja induciranih PGE2 preparatom zahtijevalo primjenu infuzije oksitocina (141). Također, u ranije navedenom Cochrane sistematskom pregledu literature kod 247 ispitanica od 766 (32,2 %) kod kojih je porođaj induciran IC PGE2 preparatom trudovi su pojačavani infuzijom oksitocina, odnosno kod 248 od 735 (33,7 %) ispitanica kojima je porođaj induciran IV PGE2 preparatom te nije utvrđena razlika između ova dva preparata PGE2 (67).

Epiduralna analgezija u ovom istraživanju primijenjena je u 98 (50,5 %) porođaja, mekonijalna plodova voda bila je prisutna u 27 (13,9 %) slučajeva, a postpartalno krvarenje u 25 (12,9 %) te nije utvrđena razlika između ispitivanih skupina u ovom ishodu. Navedeni rezultati djelomice su usporedivi s rezultatima iz drugih, prethodno navedenih, istraživanja (67, 130). Tako je u sistematskom pregledu literature Boulvain-a i suradnika epiduralna analgezija primijenjena kod 90 od 122 (73,8 %) ispitanica induciranih IC PGE2 preparatom, odnosno 87 od 125 (69,6 %) ispitanica induciranih IV PGE2 preparatom, dok je učestalost mekonijalne plodove vode iznosila 11 od 151 (7,3 %) u IC skupini i 12 od 148 (8,1 %) u IV skupini (67). Mogući razlog niže učestalosti epiduralne analgezije u ovom istraživanju jest manja dostupnost ove vrste analgezije u KB Merkur u kojoj je provedeno istraživanje ili manja sklonost roditelja ovoj vrsti analgezije. Veću učestalost mekonijalne plodove vode u ovom istraživanju moguće je objasniti velikom učestalošću trudnoća s navršena 41 tjedana, u kojima je općenito veća učestalost ovog obilježja. U prethodno navedenom pregledu literature učestalost postpartalnog krvarenja iznosila je 1,9 % (67) što je značajno niže od 12,9 % zabilježne u ovom istraživanju. Mogući razlog navedenog jest bolja procjena i kriteriji utvrđivanja postpartalnog krvarenja kao i bolje vođenje dokumentacije postpartalnog krvarenja.

Većina (87,6 %) indukcija u istraživanju započeta je u ponoć na dan indukcije, što je u skladu s protokolom indukcije porođaja u KB Merkur u kojoj je provedeno istraživanje. U istraživanjima se rijetko navodi u koje doba dana se induciraju porođaji, no u nekoliko objavljenih istraživanja indukcije su se započinjale ujutro po prijemu u bolnicu (130, 142, 143). Cilj početka indukcije porođaja u ponoć jest da porođaj nastupi za vrijeme radnog vremena rodilišta ili za vrijeme dnevne smjene kada je prisutan veći broj zdravstvenog osoblja. Navedeno doprinosi kvalitetnijoj zdravstvenoj skrbi obzirom da je utvrđeno kako rađanje u ne-redovno radno vrijeme (noć, vikend, blagdani) povezano s lošijim ishodima i većim neonatalnim mortalitetom (144, 145). U ovom istraživanju, preko trećine (N=69, 35,6 %) porođaja nastupilo je unutar radnog vremena odnosno preko polovina (N=122, 57,7 %) za vrijeme dnevne smjene (07,00 - 18,59 sati) rada zdravstvenog osoblja. Nedostatak početka indukcije porođaja u ponoć jest povećano opterećenje posla u noćnoj smjeni kada je manje zdravstvenog osoblja te budnost trudnice po noći.

PERINATALNI ISHOD NOVOROĐENČAD – neonatalni morbiditet i mortalitet

Tri najvažnije mjere prilagodbe i reakcije novorođenčeta analizirane u ovom istraživanju - pH pupkovine, Apgar zbroj u 5. minuti i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja - su bili urednih vrijednosti i učestalosti te u skladu sa suvremenim spoznajama. Niti jedno novorođenče nije imalo Apgar zbroja < 7 u 5. minuti, nije primljeno u jedinicu intenzivnog liječenja te nije zabilježen niti jedan smrtni ishod. Mogući razlozi su to što su navedene komplikacije izrazito rijetke te nisu utvrđene u uzorku od 212 ispitanica u ovom istraživanju. Učestalost 5-minutnog Apgar zbroja < 7 u istraživanju Younga i suradnika u kojem je bilo dvostruko više ispitanica iznosila je 1,2 % (77), dok neonatalni mortalitet kod induciranih porođaja iznosi 0,3% (55). U Cochrane sistematskom pregledu literature Apgar zbroj < 7 u 5. minuti života zabilježen je u 17 od 848 (2,0 %) porođaja u IC skupini i u 18 od 834 (2,2 %) porođaja u IV skupini, bez utvrđene razlike između skupina (67). U istom pregledu od ukupno 100 ispitanica s nepovoljnim genitalnim nalazom kojima je porođaja induciran preparatom PGE2 (52 IC primjenom i 48 IV primjenom) nije zabilježen niti jedan slučaj ozbiljnog neonatalnog morbiditeta ili perinatalnog mortaliteta (67).

Srednja vrijednost analiziranog pH pupkovine odmah nakon porođaja iznosila je 7,28, što je u skladu s objavljenim "poželjnim" vrijednostima – istraživanje Gregg-a i Weiner-

a navodi kako je normalna prosječna vrijednost pH krvi iz pupkovine nakon porođaja 7,27 (146). U literaturi se često kao praktična vrijednost pH za patološku fetalnu acidozu uzima vrijednost $< 7,00$ (147 - 149), dok druga istraživanja navode pH $< 7,05$ (150) ili pH $< 7,15$ (151). Nadalje, istraživanje iz UK koje je uključilo preko 51.000 vrijednosti pH pupkovine, utvrdilo je da je granična vrijednost za neželjene ishode pH pupkovine $< 7,10$, a da je idealna vrijednost pH pupkovine između 7,26 i 7,30 (152). U ovom istraživanju nije utvrđena razlika između skupina prema pH pupkovine (srednja vrijednost 7,30 u IC skupini i 7,25 u IV skupini) te su vrijednosti u skladu s vrijednostima iz već objavljenih istraživanja (77, 130).

U 43 porođaja (22,2 %) u ovom istraživanju rađeno je uzorkovanje krvi iz fetalnog oglavka i to u svim slučajevima zbog patološkog CTG zapisa, najčešće zbog prisutnosti varijabilnih deceleracija, a u jednom slučaju zbog fetalne tahikardije. Srednja vrijednost pH krvi fetalnog oglavka kod svih ispitanica iznosila je 7,26 (minimalna – maksimalna vrijednost 7,14 – 7,37), odnosno u IC skupini 7,28 (minimalna – maksimalna vrijednost 7,19 – 7,37) i u IV skupini 7,25 (minimalna – maksimalna vrijednost 7,14 – 7,35) te je utvrđena značajna razlika između promatranih skupina (slika 22). Navedeno upućuje da IV primjena preparata PGE2 uzrokuje nešto niži pH fetalne krvi tijekom porođaja, no vrijednosti su i dalje u rasponu urednih vrijednosti obzirom da se fetalna acidoza definira tek ako je pH $\leq 7,20$, dok su vrijednosti pH 7,21 – 7,24 granične (153). Moguće je da je navedeno jedan od uzroka veće učestalosti carskog reza u IV skupini u aktivnoj fazi porođaja.

Konačno, upitna je i korist analize pH krvi fetalnog oglavka obzirom da je rastući broj istraživanja koji opisuju nisku osjetljivost i pozitivnu prediktivnu vrijednost ove invazivne metode za neželjene neonatalne ishode, prije svega neonatalnu acidemiju i niske Apgar zbrojeve (150, 151).

6.4. Analiza broja apliciranih preparata

Indukcija porođaja u ovom istraživanju provodila se prema protokolu indukcije porođaja u KB Merkur te je uključivala primjenu dva preparata PGE2 u razmaku od 6 sati, potom stanku od 24h te u slučaju potrebe primjenu još dva preparata PGE2 u razmaku od 6 sati. Cilj navedene stanke od 24 sata jest omogućiti potpuno djelovanje primjenjenih preparata PGE2 te umanjiti rizik od najčešćih neželjenih posljedica ove metode indukcije - hiperstimulacije maternice i rupture maternice. Navedeni protokol nije

uobičajena praksa u literaturi i dostupnim kliničkim smjernica. Prema navedenim izvorima, indukcija porođaj se najčešće inducira aplikacijom maksimalno 2 preparata PGE2 u razmaku od 6 ili 12 sati (107, 127, 139) ili maksimalno 3 preparata PGE2 unutar 24 sata (13, 129) te samo pojedina istraživanja poput onog Prager-a i suradnika opisuju primjenu maksimalno 4 preparata PGE2 svakih 6 sati (130).

Stoga je provedena analiza učestalosti indukcija porođaja u ovom istraživanju u kojima je bila prisutna stanke od 24 sata. Ova analiza je važna zato što su ispitanice koje nisu imale stanku od 24 sata brže rodile i kraće boravile u bolnici. U čak 88,8 % indukcija porođaja u IV skupini primijenjena su samo 1 ili 2 prostaglandinska preparata, dok je navedeni postotak iznosio 66,7 % za IC skupinu.

Obzirom da se u većini provedenih i objavljenih istraživanja koriste maksimalno 2 doze preparata PGE2 za indukciju porođaja, učinjena je i hipotetska analiza primjene ovakvog protokola u ovom istraživanju. Prema navedenom, čak 33,3 % porođaja u IC skupini odnosno 11,2 % porođaja u IV skupini bili bi neizvjesnog daljnjeg tijeka da je protokol indukcije porođaja bio limitiran na primjenu dva preparat prostaglandina. Isto tako, tijek indukcije bio bi nejasan da je treći i/ili četvrti preparat PGE2 primijenjen bez stanke od 24 sata, prema protokolu primjene PGE2 preparata u nekim istraživanjima. U rezultatima je prikazana analiza broja apliciranih preparata prostaglandina i načina dovršetka porođaja s ciljem utvrđivanja svrsishodnosti provođenja drugog ciklusa primjene preparata (24 sata nakon prvog ciklusa). Prema navedenoj analizi, ako bi se svi porođaji koji nisu ušli u aktivnu fazu nakon primjene drugog preparata prostaglandina dovršili carskim rezom, u IC skupini bi se dodatnih 19 porođaja dovršilo carskim rezom, čime bi učestalost dovršetka porođaja carskim rezom u IC skupini narasla na 43 (44,79 %). U IV skupini bi se ovakvim pristupom dodatnih 6 porođaja dovršilo carskim rezom čime bi učestalost dovršetka porođaja carskim rezom u IV skupini narasla na 30 (30,61 %). Međutim, da se nakon završenog prvog ciklusa pristupilo davanju trećeg preparata PGE2 nakon 6 sati te učinila amniotomija te započela infuzija oksitocina 6 sati nakon trećeg preparata ove bi vrijednosti zasigurno bile manje. Time se ostavlja otvorenim pitanje o svrsishodnosti 24 satne stanke odnosno davanja više od dva preparata prostaglandina kod indukcije porođaja.

Zaključno, primjena IV preparata prostaglandina rjeđe zahtijeva novi ciklus primjene preparata PGE2 pri indukciji porođaja te je navedeno još jedan pokazatelj veće učinkovitosti IV primjene u usporedbi s IC primjenom.

Multivarijatna logistička regresija pokazala je kako su vrsta prostaglandinskog preparata i Bishop zbroj na početku indukcije prediktori za vaginalni porođaj unutar 24 sata od početka indukcije i neuspješnu indukciju. Primjenom IV preparata prostaglandina i porastom Bishop zbroja raste šansa za vaginalni porođaj unutar 24 sata od početka indukcije odnosno smanjuje se šansa za neuspješnu indukciju. Od analiziranih čimbenika jedino je nizak Bishop zbroj bio značajan prediktor za dovršetak porođaja carskim rezom što je u skladu s rezultatima istraživanja Orosa i suradnika (154) te s istraživanjem Batinelli i suradnika, koji uz Bishop zbroj kao prediktore carskog reza navodi i dob i paritet majke (155, 156). Ovaj rezultat je ipak u suprotnosti sa sistematskim pregledom literature Kolkmana i suradnika, koji nije pokazao Bishop zbroj kao dobar prediktor dovršetka porođaja carskim rezom (87).

Zanimljivo, ITM nije bio značajan prediktor niti jednog od tri analizirana ishoda u multivarijatnoj logističkoj regresiji, što je u suprotnosti s nekim istraživanjima koja navode da pretile žene s indukcijom porođaja imaju povećan rizik dovršetka porođaja carskim rezom, neuspješne indukcije porođaja i dulje vrijeme od početka indukcije do porođaja (157, 158). Mogući uzrok ovome jest što je uzorak u ovom istraživanju relativno mali (212 ispitanica) te optimiziran na utvrđivanje razlike u vremenskim intervalima tijeka indukcije. Veći uzorak možda bi potvrdio zaključke drugih istraživanja.

Utvrđena povezanost IV preparata PGE2 s učestalijim vaginalnim porođajem unutar 24 sata od početka indukcije i rjeđom neuspješnom indukcijom dodatno potvrđuje veću učinkovitost ovog preparata za indukciju porođaja kod trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom.

6.6. Bishop zbroj i UZV duljina vrata maternice za predikciju uspješne indukcije porođaja

Rezultati istraživanja pokazali su kako je Bishop zbroj > 2 dobar prediktor uspješne indukcije. Osjetljivost ovog modela iznosila je 70,6 %, specifičnost 82,4 %, pozitivna prediktivna vrijednost 97,7 %, negativna prediktivna vrijednost 21,2 %, AUC 0,792. UZV duljina vrata maternice (optimalno > 29 mm) s osjetljivošću od 40,6 %, specifičnošću 90,9 %, pozitivnom prediktivnom vrijednosti 97,6 %, negativnom prediktivnom vrijednosti 14,3 % i AUC 0,679 lošiji je prediktor uspješne indukcije od Bishop zbroja. Ovaj rezultat još je jedan doprinos raspravi o pouzdanosti ove dvije metode za predikciju uspješne indukcije porođaja. Pritom je važno uspoređivati

istraživanja jednake ili slične metodologijes jednakom definicijom uspješne indukcije. U istraživanjima Romana i suradnika i Yanga i suradnika uspješna indukcija porođaja definirana je kao i u ovom istraživanju (postizanje aktivne faze porođaja) te je u jednom utvrđena lošija prediktivna vrijednost UZV duljine vrata maternice < 28 mm u usporedbi s Bishop zbrojem > 4 (140), dok je u drugom utvrđeno obratno, bolja prediktivna vrijednost UZV duljine vrata maternice < 31 mm u usporedbi s Bishop zbrojem > 4 (159). Rezultati istraživanja Pandis i suradnika podupiru korištenje UZV duljine vrata maternice u predviđanju ishoda indukcija te opisuju UZV duljinu vrata maternice < 28 mm i Bishop zbroj > 3 kao dobar prediktor vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije (160). Ipak, kako se radi o drugom ishodu rezultate ovih istraživanja valja uspoređivati s oprezom. Isto tako, u interpretaciji rezultata važno je naglasiti kako u ovom istraživanju nedostaje podataka za 82 UZV procjene duljine vrata maternice, što narušava kvalitetu podataka te je jedan od mogućih uzroka lošijeg prediktivnog potencijala UZV duljine vrata maternice.

6.7. Razlika u trošku primijenjenih preparata

Utvrđiti trošak korištenja jedne metode indukcije porođaja te ga usporediti s troškom druge metode predstavlja ozbiljan istraživački izazov. Prije svega zato što mnoštvo čimbenika utječe na trošak indukcije porođaja pri korištenju određenog preparata poput: cijene preparata, prosječnog broja korištenih preparata po indukciji, broja dana hospitalizacije za vrijeme trajanja indukcije te broja postpartalnih dana hospitalizacije ovisno o perinatalnim ishodima i načinu dovršetka porođaja. Provedena analiza pokazala je da je ukupan zbroj troškova indukcije porođaja prema cijeni korištenog preparata i prema danima hospitalizacije manji kod primjene IV preparata, nego kod primjene IC preparata i to 171,06 kn, što je malo više od 10 % razlike (tablica 17). Ova mala razlika u trošku po induciranom porođaju postaje velika kada se primijeni na veliki broj indukcija porođaja kroz dulje vrijeme te je još jedan od argumenata u prilog učinkovitije indukcije porođaja IV preparatom prostaglandina E2.

6.8. Ograničenja istraživanja

Nekoliko je ograničenja ovog istraživanja koje je potrebno istaknuti. Za početak, istraživanje nije bilo dvostruko slijepo odnosno liječnik koji je primjenjivao preparat prostaglandina za indukciju porođaja bio je upoznat s vrstom preparata kojeg primjenjuje. Ovo predstavlja potencijalnu pristranost alokacije prema skupinama s

idejom da preparati nisu dobro primijenjeni kada je nadležni liječnik saznao kojeg primjenjuje (npr. da je primjenio manju količinu preparata zbog straha od hiperstimulacije ili drugih komplikacija). Ipak, mislim da nedostatak dvostrukog zaslijepljivanja nije značajno utjecao na rezultate jer smatram da su liječnici postavljali preparate savjesno i sukladno dobivenim uputama.

Drugo moguće ograničenje istraživanja jest postojanje razlika u postupanju u indukciji porođaja nakon primjene maksimalnog broja preparata prostaglandina. Propisani protokol podrazumijevao je provođenje ekspektativnog postupka nakon primjene posljednjeg (četvrtog) preparata te potom provođenje amniotomije i primjenu infuzije oksitocina. Ovaj postupnik se nije uvijek provodio, ponekad bi se zbog obujma i organizacije drugog posla odgodila amniotomija ili početak infuzije oksitocina ili pak genitalni nalaz nije bio dovoljno zreo da bi se učinila amniotomija. Srećom, navedenih je slučajeva svega 8 (4,1 %) te smatram da nisu mogli značajno utjecati na dobivene rezultate.

Opći cilj istraživanja bilo je analizirati vremenske intervale tijeka indukcije te je analiza pokazala kako navedene varijable nisu bile normalno distribuirane. Minimalne i maksimalne vrijednosti promatranih intervala bile su i znatno udaljene, što upućuje da su vrijednosti varijabilne i raspršene. Ovo je donekle očekivano i to zbog dva razloga: prvi zbog toga što se u istraživanju provodio dugi protokol indukcije porođaja koji se sastojao od 2 ciklusa primjene po dva preparata prostaglandina. Razmak između ciklusa bio je 24 sata, što je omogućilo dugo trajanje indukcije porođaja ako je to bilo potrebno. Nadalje, svaki porođaj počeo on spontano ili inducirano ima svoj prirodan tijek i dinamiku koja se ne može kontrolirati i koja u završnici dovodi do značajnih varijabiliteta trajanja porođaja.

Isto tako, važno je naglasiti kako pojedine rezultate analize neželjenih perinatalnih ishoda, posebice one niske učestalosti treba interpretirati s oprezom. Ovo istraživanje nije bilo dovoljne snage za utvrđivanje stvarne razlike u učestalosti rijetkih perinatalnih ishoda između promatranih skupina, odnosno veličina uzorka za navedenu analizu bila je premala.

Na kraju, važna karakteristika tijeka indukcije porođaja je i iskustvo roditelja koja prolazi taj proces i koja rađa. Stoga bi vrijedan dodatak i nadogradnja ovom istraživanju bilo procjena zadovoljstva i utiska roditelja na tijek indukcije porođaja te isto uspoređeno prema skupini primijenjenog preparata. Ovo je posebice važno zbog glavnog rezultata ovog istraživanja prema kojem su porođaji inducirani IV primjene preparata PGE2

znatno kraće trajali i češće dovršeni vaginalnim putem unutar 24 sata od početka indukcije naspram porođaja induciranih IC primjenom preparata PGE2. Bilo bi zanimljivo istražiti je li navedeno kraće trajanje porođaja prihvatljivije i poželjnije roditeljima i povezano s većim zadovoljstvom iskustva porođaja.

7. ZAKLJUČAK

Potvrđena je hipoteza istraživanja jer intravaginalna primjena PGE2 preparata u usporedbi s intracervikalnom primjenom dovodi do kraćeg intervala od početka indukcije do porođaja kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom. Uz navedeno, intravaginalna primjena PGE2 preparata dovodi i do veće učestalosti uspješne indukcije te je time dobiven odgovor na opći cilj ovog istraživanja. Intravaginalna primjena PGE2 preparata smanjuje interval od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja te dovodi do veće učestalosti vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije, bez razlike u načinu dovršetka porođaja u usporedbi s intracervikalnom primjenom. Usporedba učestalosti neželjenih perinatalnih ishoda definiranih u specifičnim ciljevima istraživanja nije pokazala razlike između promatranih skupina niti odstupanja od rezultata objavljenih istraživanja. IV primjena PGE2 u usporedbi s IC primjenom učinkovitija je i jeftinija, a usporedivo sigurna metoda indukcije porođaja kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom. Povećanjem Bishop zbroja povećava se šansa za porođaj unutar 24 sata od početka indukcije te smanjuje šansu dovršetka porođaja carskim rezom i neuspješne indukcije. Bishop zbroj > 2 bolji je prediktor uspješne indukcije, nego UZV duljina vrata maternice < 29 mm.

8. SAŽETAK

Uvod. Indukcija porođaja je postupak poticanja porođaja prije njegovog spontanog početka koji se provodi u svakom četvrtom porođaju u razvijenim zemljama svijeta. Jedan od najčešće korištenih preparata za indukciju porođaja kod nepovoljnog genitalnog nalaza je prostaglandin E2 (PGE2, dinoproston), koji se može aplicirati u obliku intracervikalnog (IC) i intravaginalnog (IV) preparata te su istraživanja i dalje nekonzistentna koji je način aplikacije učinkovitiji i sigurniji. Cilj ovog istraživanja bio je usporediti IC i IV primjenu PGE2 preparata za indukciju porođaja terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom te utvrditi postoji li razlika u vremenskom intervalu od početka indukcije do porođaja i u učestalosti uspješne indukcije između navedenih preparata.

Ispitanice i metode. Provedeno je prospektivno randomizirano kontrolirano istraživanje koje je uključivalo trudnice s nepovoljnim genitalnim nalazom randomizirane za indukciju porođaja primjenom IC (0,5 mg) ili IV (2mg) preparata PGE2. Ukupno je 212 ispitanica randomizirano, 106 u svaku skupinu. Statistička analiza provedena je u paketu SPSS v21, razina značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Rezultati. Ispitanice u IV skupini u usporedbi s ispitanicama u IC skupini imale su kraći interval od početka indukcije do porođaja ($p < 0,001$) i od početka indukcije do početka aktivne faze porođaja ($p = 0,001$), veću učestalost vaginalnog porođaja unutar 24 sata od početka indukcije (63,3 % naspram 40,6 %, $p = 0,002$) i veću učestalost uspješne indukcije (95,9 % naspram 86,5 %, $p = 0,020$). Srednja vrijednost intervala od početka indukcije do porođaja iznosila je 28 sati u IC skupini i 15 sati u IV skupini. Ispitanice u skupinama nisu se značajno razlikovale prema dobi, paritetu, indeksu tjelesne mase, Bishop zbroju i ultrazvučnoj (UZV) duljini vrata maternice. Nije utvrđena razlika između skupina prema načinu dovršetka trudnoće ($p = 0,453$) niti prema neželjenim perinatalnim ishodima. Bishop zbroj > 2 pokazao se kao dobar prediktor uspješne indukcije dok UZV duljina vrata maternice < 29 mm ima lošiju predikciju. Multivarijatna logistička regresija pokazala je da IV preparat povećava šansu porođaja unutar 24 sata od početka indukcije te smanjuje šansu neuspješne indukcije u usporedbi s IC preparatom. Povećanje Bishop zbroja povišuje šansu dovršetka porođaja unutar 24 sata od početka indukcije te smanjuje šansu dovršetka porođaja carskim rezom i

neuspješne indukcije. Trošak indukcije porođaja manji je kod IV nego IC primjene preparata PGE2.

Zaključak. IV primjena PGE2 naspram IC primjene učinkovitija je i jeftinija metoda indukcije porođaja uz usporedivu sigurnost kod terminskih trudnoća s nepovoljnim genitalnim nalazom te bi trebala biti metoda izbora za ovaj postupak. Bishop zbroj bolji je prediktor uspješne indukcije od UZV duljina vrata maternice.

Comparison of intracervical and intravaginal application of prostaglandin E2 for induction of labour in term pregnancies with unfavourable cervix

Katja Vince, MD

Zagreb, 2021

Introduction. One of the most often used formulations for induction of labour in women with unfavourable cervix is prostaglandin E2 (PGE2, dinoprostone) which can be applied as an intracervical (IC) or intravaginal (IV) formulation and studies remain indecisive which formulation is more efficient and safe. The aim of this study was to compare IC and IV application of PGE2 for labour induction in term pregnancies with unfavourable cervix.

Materials and methods. This is a prospective randomised controlled trial including 212 pregnant women with unfavourable cervix who were randomly assigned for labour induction with either IC (0.5mg) or IV (2mg) PGE2 formulation.

Results. Women in IV group compared to those in IC group had shorter induction to delivery time ($p < 0.001$), higher prevalence of vaginal delivery within 24 hours of labour induction ($p = 0.002$) and higher prevalence of successful labour induction ($p = 0.020$). Median interval from induction to delivery was 28 hours in IC group and 15 hours in IV group. The studied groups did not significantly differ regarding main clinical characteristics, mode of delivery or adverse perinatal outcomes. Bishop score > 2 was shown to be a good predictor of successful labour induction while cervical length $< 29\text{mm}$ had poorer predictive value.

Conclusion. IV application of PGE2 is more effective and less costly than IC application for induction of labour in term pregnancies with unfavourable cervix with a comparable safety profile and should be the method of choice for this procedure.

Keywords. induction of labour, unfavourable cervix, Bishop score, prostaglandins, cervical length

10. POPIS LITERATURE

1. Leduc D, Biringir A, Lee L, Dy J. Clinical practice obstetrics committee; special contributors. Induction of labour. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35(9):840-857.
2. World Health Organisation, Department of Reproductive Medicine and Research. WHO recommendations for induction of labour. WHO [Internet] 2011. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44531/9789241501156_eng.pdf?sequence
3. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Patrick Drake P, Division of Vital Statistics. National Vital Statistics Reports. 2018;67(8).
4. Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(6):486.e1–486.e4869.
5. Mealing NM, Roberts CL, Ford JB, Simpson JM, Morris JM. Trends in induction of labour, 1998-2007: a population-based study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49:599-605.
6. Blanc-Petitjean P, Salomé M, Dupont C, Crenn-Hebert C, Gaudineau A, Perrotte F, i sur. Labour induction practices in France: A population-based declarative survey in 94 maternity units. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018;47(2):57-62.
7. NHS Digital. NHS Maternity Statistics, England 2017-2018. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nhs-maternity-statistics/2017-18#>
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Baza poroda, neobjavljeni podatci. 2020. Podatci dobiveni od odjela za biostatistiku pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo 05.06.2020.
9. Rayburn W, Zhang J. Rising rates of labor induction: present concerns and future strategies. Obstet Gynecol. 2002;100:164-7.
10. Zhang, J, Yancey MK, Henderson CE. U.S. national trends in labor induction, 1989-1998. J Reprod Med. 2002;47:120-124.
11. ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol. 2009;114(2 Pt 1):386-397.

12. Patterson JA, Roberts CL, Ford JB, Morris JM. Trends and outcomes of induction of labour among nullipara at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(6):510-7.
13. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, i sur. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):983-90.
14. Hadley EE, Sheller-Miller S, Saade G, Salomon C, Mesiano S, Taylor RN, i sur. Amnion epithelial cell derived exosomes induce inflammatory changes in uterine cells. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(5):478.e1-478.e21.
15. Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007;356:271-83.
16. Guerra GV, Cecatti JG, Souza JP, Faúndes A, Morais SS, Gülmezoglu AM, i sur. Elective induction versus spontaneous labour in Latin America. *Bull World Health Organ.* 2011;89(9):657-65.
17. Lydon-Rochelle MT, Cardenas V, Nelson JC, Holt VL, Gardella C, Easterling TR. Induction of labor in the absence of standard medical indications: incidence and correlates. *Med Care.* 2007;45:505-512.
18. Boulvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:131-8.
19. Thorsell M, Lyrenäs S, Andolf E, Kaijser M. Induction of labor and the risk for emergency cesarean section in nulliparous and multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(10):1094-9.
20. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
21. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1139-40.
22. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013;309:2445-6.
23. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: final data for 2015. *National Vital Statistics Report.* 2017;66(1):1.
24. Deng K, Huang Y, Wang Y, Zhu J, Mu Y, Li X, i sur. Prevalence of postterm births and associated maternal risk factors in China: data from over 6 million births at health facilities between 2012 and 2016. *Sci Rep.* 2019;9(1):273.

25. Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, Bréart G; PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? *BJOG*. 2007;114(9):1097-103.
26. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD004945. [Internet]. [pristupljeno 19.06.2020.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004945.pub4/full>
27. Bruckner TA, Cheng YW, Caughey AB. Increased neonatal mortality among normal-weight births beyond 41 weeks of gestation in California. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(4):421.e1-421.e4217.
28. Thangarajah F, Scheufen P, Kirn V, Mallmann P. Induction of Labour in Late and Postterm Pregnancies and its Impact on Maternal and Neonatal Outcome. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 2016;76(7),793-798.
29. Kortekaas JC, Scheuer AC, de Miranda E, van Dijk AE, Keulen JKJ, Bruinsma A, i sur. Perinatal death beyond 41 weeks pregnancy: an evaluation of causes and substandard care factors as identified in perinatal audit in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):380.
30. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. Geneva: World Health Organization. [Internet]. 2018 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277233/9789241550413-eng.pdf?ua=1>
31. Wennerholm UB, Hagberg H, Brorsson B, Bergh C. Induction of labor versus expectant management for post-date pregnancy: is there sufficient evidence for a change in clinical practice? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(1):6-17.
32. Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC, van Dillen J, Bossuyt PM, Oudijk MA, i sur. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ*. 2019;364:l344.
33. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, i sur. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ*. 2019;367:l6131.
34. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9. izd. Brussels: International Diabetes Federation; 2019.
35. NICE guidelines Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2015 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na:

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>
36. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.
 37. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, i sur. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG.* 2017;124(4):669-677.
 38. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, i sur. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):364.e1-8.
 39. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):e228-e248.
 40. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7.
 41. Melvin L, Funai EF. Gestational hypertension. U: UpToDate, Lockwood CJ ur. [Internet]. 2020 [pristupljeno 19.06.2020.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
 42. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):214.e1-6.
 43. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):323-333.
 44. ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):211-214.
 45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. [Internet]. 2019 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#assessment-of-proteinuria-in-hypertensive-disorders-of-pregnancy>
 46. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(7):575-576.

47. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bokedam DJ, i sur. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979-988.
48. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e1-e17.
49. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, i sur. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med*. 2018;379(6):513-523.
50. Souter V, Painter I, Sitcov K, Caughey AB. Maternal and newborn outcomes with elective induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(3):273.e1-273.e11.
51. Gibbs Pickens CM, Kramer MR, Howards PP, Badell ML, Caughey AB, Hogue CJ. Term Elective Induction of Labor and Pregnancy Outcomes Among Obese Women and Their Offspring [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):937]. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):12-22.
52. Cunningham FG, ur, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, i sur. *Williams Obstetrics*. 24. izd. New York: McGraw-Hill; 2014.
53. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, i sur. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(65):1-584.
54. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD000451.
55. McColgin SW, Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN Jr, Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 71-7.
56. Heilman E, Sushereba E. Amniotic membrane sweeping. *Semin Perinatol*. 2015;39(6):466-70.
57. Ugezu CH, Corcoran P, Dunn EA, Burke C. Does membrane sweep work? Assessing obstetric outcomes and patient perception of cervical membrane sweeping at term in an Irish obstetric population: a prospective multi-centre cohort study. *Ir J Med Sci*. 2020.

58. Avdiyovski H, Haith-Cooper M, Scally A. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labour and reduce the likelihood of a formal induction of labour for postmaturity: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(1):54-62.
59. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GM, Cotter AM, Ryan EM, i sur. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2:CD000451. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: https://www.cochrane.org/CD000451/PREG_membrane-sweeping-induction-labour
60. Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):418-29.
61. Gupta J, Chodankar R, Baev O, Bahlmann F, Brega E, Gala A, i sur. Synthetic osmotic dilators in the induction of labour-An international multicentre observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:70-75.
62. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1260
63. Kishore AH, Owens D, Word RA. Prostaglandin E2 regulates its own inactivating enzyme, 15-PGDH, by EP2 receptor-mediated cervical cell-specific mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1006-1018.
64. Kishore AH, Liang H, Kanchwala M, Xing C, Ganesh YA, Posner B, i sur. Prostaglandin dehydrogenase is a target for successful induction of cervical ripening. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(31):E6427-E6436.
65. Romanelli M, Ribiani E, Burnelli L, Luzi G, Affronti G, Di Renzo GC. [Pharmacological induction of labour: benefits and risks]. *Minerva Ginecol.* 2007;59(4):347-55. Italian.
66. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):CD003101. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003101.pub3/full>
67. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006971. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na:

https://www.cochrane.org/CD006971/PREG_intracervical-prostaglandins-for-induction-of-labour

68. Gai MY, Zhang JP, Li Y, Han HJ, Yang JQ, Wang SM, i sur. [Clinical evaluation of propess for induction of term pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003;38(4):210-2. Chinese
69. Grignaffini A, Soncini E, Anfuso S, Ronzoni E. [Dinoprostone: slow release vaginal insert (Propess) and intracervical gel (Prepidil) for the induction of labour with unripped cervix]. *Minerva Ginecol*. 2004;56(5):413-8. Italian.
70. Reinhard J, Rösler R, Yuan J, Schiermeier S, Herrmann E, Eichbaum MH, i sur. Prostaglandin E2 labour induction with intravaginal (Minprostin) versus intracervical (Prepidil) administration at term: randomized study of maternal and neonatal outcome and patient's perception using the osgood semantic differential scales. *Biomed Res Int*. 2014;2014:682919.
71. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, i sur. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG*. 2016;123(3):346-54.
72. Liu A, Lv J, Hu Y, Lang J, Ma L, Chen W. Efficacy and safety of intravaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone for labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):897-906.
73. Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD002962. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002962.pub4/full>
74. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD003093. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD003093
75. Neri I, Dante G, Pignatti L, Salvioli C, Facchinetti F. Castor oil for induction of labour: a retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(16):2105-2108.
76. de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, i sur. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2019;10(10):CD001233. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: https://www.cochrane.org/CD001233/PREG_mechanical-methods-induction-labour
77. Young DC, Delaney T, Armson BA, Fanning C. Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. PLoS One. 2020;15(1):e0227245.
 78. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD003246. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003246.pub2/full>
 79. Caughey A. Management of labor and delivery, an issue of obstetrics and gynecology clinics. 1. izd. : Elsevier; 2017.
 80. Mercer BM, McNanley T, O'Brien JM, Randal L, Sibai BM. Early versus late amniotomy for labor induction: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(4):1321-1325.
 81. Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol. 2005;105(4):690-7.
 82. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. Obstet Gynecol. 2005;105(4):698-704.
 83. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol. 1964;24:266-8.
 84. Burnett JE. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. Obstetrics and Gynecology. 1966;28:479-83.
 85. Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(3):564-572.
 86. Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. Obstet Gynecol. 1997;90(2):235-9.
 87. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, van der Post JA, Pajkrt E, Opmeer BC, i sur. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. Am J Perinatol. 2013;30(8):625-30.
 88. Faltin-Traub EF, Boulvain M, Faltin DL, Extermann P, Irion O. Reliability of the Bishop score before labour induction at term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;112(2):178-81.

89. Garcia-Simon R, Oros D, Gracia-Cólera D, Moreno E, Paules C, Cañizares S, i sur. Cervix assessment for the management of labor induction: reliability of cervical length and Bishop score determined by residents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(3):377-82.
90. Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):568-573.
91. Eggebo TM, Okland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen SA. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? *Acta Obstetricia et Gynecologica.* 2009;88:325–31.
92. Park KH, Kim SN, Lee SY, Jeong EH, Jung HJ, Oh KJ. Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;38(2):198-204.
93. Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, Latour V, van der Post JA, Mol BW. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):500-8.
94. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, De Smet F, De Moor B, Valentin L. Three-dimensional ultrasound assessment of the cervix for predicting time to spontaneous onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(3):306-11.
95. Khazardoost S, Ghotbizadeh Vahdani F, Latifi S, Borna S, Tahani M, Rezaei MA, i sur. Pre-induction translabial ultrasound measurements in predicting mode of delivery compared to bishop score: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):330.
96. Nuutila M, Hiilesmaa V, Kärkkäinen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):243-9.
97. Dögl M, Skogvoll E, Heimstad R. Cervical insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) to predict spontaneous onset of labor and induction to delivery interval in post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(1):57-62.
98. Vallikkannu N, Lam WK, Omar SZ, Tan PC. Insulin-like growth factor binding protein 1, Bishop score, and sonographic cervical length: tolerability and prediction

- of vaginal birth and vaginal birth within 24 hours following labour induction in nulliparous women. *BJOG*. 2017;124(8):1274-1283.
99. Rossi RM, Requarth E, Warshak CR, Dufendach KR, Hall ES, DeFranco EA. Risk Calculator to Predict Cesarean Delivery Among Women Undergoing Induction of Labor. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):559-568.
 100. Wormer KC., Williford AE. Bishop Score. [Nadopunjeno 06.02.2020.]. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470368/>
 101. Chandra S, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol*. 2001;98(1):2-6.
 102. Rozenberg P, Chevret S, Ville Y. Comparaison du score de Bishop et de la mesure échographique de la longueur du col dans la prédiction du risque de césarienne avant maturation du col par prostaglandines [Comparison of pre-induction ultrasonographic cervical length and Bishop score in predicting risk of cesarean section after labor induction with prostaglandins]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(1-2):17-22.
 103. Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(5):568-573.
 104. Gabriel R, Darnaud T, Gonzalez N, Leymarie F, Quéreux C. [Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix before induction of labor]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001;29(12):919-23.
 105. Strobel E, Sladkevicius P, Rovas L, De Smet F, Karlsson ED, Valentin L. Bishop score and ultrasound assessment of the cervix for prediction of time to onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Sep;28(3):298-305.
 106. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010762. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010762.pub2/full>
 107. NICE Clinical guideline. Inducing Labour [Internet] 2008 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70>.

108. Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED. Baza lijekova. Prepidil 0,5 mg/3 g gel za cerviks. [Internet]. [pristupljeno 21.07.2020.]. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prepidil-05-mg-3-g-gel-za-cerviks/9381/>
109. Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED. Baza lijekova. Prostin E2/2 mg gel za rodnicu. [Internet]. [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prostin-E2-2-mg-gel-za-rodnicu/10194/>
110. WHO BMI classification. [Internet] [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
111. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL et al (2009) Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US).
112. Curtis P, Evens S, Resnick J. Uterine hyperstimulation. The need for standard terminology. *J Reprod Med.* 1987;32(2):91-95.
113. Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): Randomized comparison. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1995;173(4),137-1142.
114. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield PG. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4 Pt1):541-4.
115. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1995;172(6),1804-1810.
116. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, World Health Organisation. Adequacy of Sample Size in Health Studies. Chichester : Wiley; 1990. Str. 36-39.
117. 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 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf.
118. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019;32(3):219-226.

119. Carter S, Channon A, Berrington A. Socioeconomic risk factors for labour induction in the United Kingdom. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):146.
120. Vince K, Brkić M, Poljičanin T, Matijević R. Prevalence and Impact of Pre-pregnancy Body Mass Index on Pregnancy Outcome: a Cross-sectional Study in Croatia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;6:1-5.
121. Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, Crowe L, Jones D, Robalino S, Slack E, Rankin J. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017;18(3):293-308.
122. Bogaerts A, Witters I, Van den Bergh BR, Jans G, Devlieger R. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013;29(12):1303-13.
123. Dražančić, A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. *Gynaecologia et perinatologia*. 2009;18(1):1-12.
124. Górniewicz T, Jaworowski A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Huras H. Analysis of intravaginal misoprostol 0.2 mg versus intracervical dinoprostone 0.5 mg doses for labor induction at term pregnancies. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):320-324.
125. Krithika KS, Aggarwal N, Suri V. Prospective randomised controlled trial to compare safety and efficacy of intravaginal Misoprostol with intracervical Cerviprime for induction of labour with unfavourable cervix. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(3):294-7.
126. Parmar M, Aherwar R, Jahan I. Comparative study of 25 µg vaginal misoprostol v/s cerviprime gel for induction of labour at term. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2014;3(4):887-892
127. Ramsey PS, Harris DY, Ogburn PL Jr, Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):560-5.
128. Tsikouras P, Koukouli Z, Manav B, Soilemetzidis M, Liberis A, Csorba R, i sur. Induction of Labor in Post-Term Nulliparous and Parous Women - Potential Advantages of Misoprostol over Dinoprostone. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(7):785-792.

129. Taher SE, Inder JW, Soltan SA, Eliahoo J, Edmonds DK, Bennett PR. Prostaglandin E2 vaginal gel or tablets for the induction of labour at term: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2011;118(6):719-725.
130. Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M, Marions L. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. *BJOG*. 2008;115(11):1443-1450.
131. Wang X, Yang A, Ma Q, Li X, Qin L, He T. Comparative Study of Titrated Oral misoprostol solution and vaginal dinoprostone for labour induction at Term Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(3):495-503.
132. Faucett AM, Daniels K, Lee HC, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ. Oral misoprostol versus vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term. *J Perinatol*. 2014;34(2):95-99.
133. Smith JF, Wax JR. Rupture of unscarred uterus. U: UpToDate, Lockwood CJ ur. [Internet]. 2020 [pristupljeno 11.04.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
134. Kosinska-Kaczynska K, Ciechanowicz P, Saletra A, Szymusik I, Wielgos M. Two methods of cervix ripening: intracervical Foley catheter and dinoprostone - which one is actually more efficient? *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(3):257-61.
135. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol* 2005;105:698-704.
136. Heffner LJ, Elkin E, Fretts RC. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol* 2003;102:287-93.
137. Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG*. 2014;121(6):674-685. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J. Clinical practice obstetrics committee; special contributors. Induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(9):840-857.
138. Marconi AM. Recent advances in the induction of labor. *F1000Res*. 2019;8:F1000.
139. Queensland Clinical Guideline: Induction of labour [Internet]. 2017 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na:

<https://www.qld.gov.au/health/children/pregnancy/antenatal-information/induction-of-labour-and-augmentation>

140. Roman H, Verspyck E, Vercoustre L, et al. Does ultrasound examination when the cervix is unfavorable improve the prediction of failed labor induction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):357-362.
141. Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Pokpirom J. A comparison of intravaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23(4):369-74.
142. Matijevic R, Johnston TA, Maxwell R. Timing of initiation of induction of labour can affect out of hours work. *BMJ* 1998;316:393.
143. Bursać D, Vince K, Matijević R. Influence of Morning Versus Midnight Initiation of Induction of Labor in Late-Term Pregnancy on Perinatal Outcome and Time of Birth. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2019;25(2):81-84.
144. Zahran S, Mushinski D, Li HH, Breunig I, Mckee S. Clinical Capital and the Risk of Maternal Labor and Delivery Complications: Hospital Scheduling, Timing, and Cohort Turnover Effects. *Risk Anal.* 2019;39(7):1476-1490.
145. Pasupathy D, Wood AM, Pell JP, Fleming M, Smith GC. Time of birth and risk of neonatal death at term: retrospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c3498.
146. Gregg AR, Weiner CP. "Normal" umbilical arterial and venous acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol.* 1993;36(1):24-32.
147. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1103-7.
148. Agrawal SK, Doucette F, Gratton R, Richardson B, Gagnon R. Intrapartum computerized fetal heart rate parameters and metabolic acidosis at birth. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):731-8.
149. King TA, Jackson GL, Josey AS, Vedro DA, Hawkins H, Burton KM, Burks MN, Yellin WM, Laptook AR. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr.* 1998;132(4):624-9.
150. Al Wattar BH, Lakhiani A, Sacco A, Siddharth A, Bain A, Calvia A, i sur. Evaluating the value of intrapartum fetal scalp blood sampling to predict adverse neonatal outcomes: A UK multicentre observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:62-67.

151. Hilal Z, Mrkvicka J, Rezniczek GA, Dogan A, Tempfer CB. Accuracy of intrapartum fetal blood gas analysis by scalp sampling: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8839.
152. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG*. 2012;119(7):824-831.
153. NICE guidelines Intrapartum care for healthy women and babies [Internet]. 2017 [pristupljeno 11.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>
154. Oros D, Garcia-Simon R, Clemente J, Fabre E, Romero MA, Montañes A. Predictors of perinatal outcomes and economic costs for late-term induction of labour. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(3):286-290.
155. Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(3):352-358.
156. Alavifard S, Meier K, Shulman Y, Tomlinson G, D'Souza R. Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):130.
157. Won YB, Han SW, Kim EH. Clinical factors and ultrasound parameters to predict successful vaginal delivery following labour induction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(3),360-366.
158. Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(1):55-67.
159. Yang SH, Roh CR, Kim JH. Transvaginal ultrasonography for cervical assessment before induction of labor. *J Ultrasound Med*. 2004;23(3):375-385.
160. Pandis GK, Papageorgiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):623-628.

11. ŽIVOTOPIS

Katja Vince rođena je 1990. godine u Zagrebu. Nakon završene XV. gimnazije u Zagrebu 2008. godine upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i diplomirala 2014. godine s odličnim uspjehom. Dobitnica je Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2009./2010. Nakon odrađenog pripravničkog staža i rada u ambulanti primarne zdravstvene zaštite 2015. godine započinje specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije u Klinici za ženske bolesti i porode KB Merkur u Zagrebu.

Poslijediplomski doktorski studij "Biomedicina i zdravstvo" pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2016. godine te počinje s izradom disertacije pod mentorstvom prof. dr. sc. Ratka Matijevića.

Tijekom specijalizacije završila je specijalistički poslijediplomski studij "Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu" te nekoliko internacionalnih tečajeva trajne medicinske edukacije. Pohađala je domaće i inozemne stručne skupove te je autor/koautor radova u časopisima s međunarodnom recenzijom.

Aktivno se služi francuskim i engleskim jezikom.