



### **Središnja medicinska knjižnica**

Toth, Tibor (2004) *Električna aktivnost materničnog mišića tijekom indukcije poroda oksitocinom i preparatima prostaglandina [ Electrical activity of myometrium during labor induction by oxytocine and shapes of prostaglandine ]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/152/>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

mr. sc. **Tibor Toth**, dr. med.

**ELEKTRIČNA AKTIVNOST MATERNIČNOG  
MIŠIĆA TIJEKOM INDUKCIJE PORODA  
OKSITOCINOM I PREPARATIMA  
PROSTAGLANDINA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Zagreb, siječanj 2004.**

SADRŽAJ	Stranica
1. UVOD	1
1.1. Fiziologija aktivnosti uterusa	1
1.1.1. Kontraktilni sustav miometrija	4
1.1.2. Promjene u miometriju uoči poroda	6
1.1.3. Učinak oksitocina na miometrij	7
1.1.3.1. Oksitocinski receptori	9
1.1.4. Učinak vazopresina na miometrij	11
1.1.5. Učinak prostaglandina na miometrij	12
1.1.5.1. Prostaglandinski receptori	17
1.1.6. Učinak estrogena na miometrij	18
1.1.7. Učinak progesterona na miometrij	19
1.2. Elektrofiziologija miometrija	20
1.2.1. Membranski potencijal mirovanja stanica miometrija	21
1.2.2. Akcijski potencijali stanica miometrija	23
1.2.3. Emisijski centar akcijskih potencijala	27
1.2.4. Registracija aktivnosti miometrija	28
1.2.4.1. Unutarnje metode praćenja uterine aktivnosti	29
1.2.4.2. Vanjske metode praćenja uterine aktivnosti	31
1.3. Elektromiografija uterusa	33
1.3.1. Transkutana elektromiografija uterusa	34
1.3.1.1. Tehnika transkutane elektromiografije uterusa	36
1.3.2. Elektromiografske promjene miometrija uoči poroda	38
1.3.3. Elektromiografska ocjena uterine aktivnosti	39
1.3.4. Elektromiografski indeks uterine aktivnosti	40
1.4. Inducirani porod	41
1.4.1. Ocjena osjetljivosti miometrija u indukciji poroda	41
1.4.2. Cervikalni čimbenik u indukciji poroda	42
1.4.2.1. Sazrijevanje cerviksa	43
1.4.2.2. Prostaglandini i sazrijevanje cerviksa	44

1.4.2.3.	Otvaranje ušća maternice	45
1.4.2.4.	Uloga spazmolitika u otvaranju ušća maternice	45
1.4.3.	Programirani inducirani porod	46
1.4.4.	Indicirani inducirani porod	48
1.4.5.	Metode induciranja poroda	48
1.4.5.1.	Indukcija poroda oksitocinom	49
1.4.5.1.1.	Načini primjene oksitocina u indukciji poroda	50
1.4.5.2.	Indukcija poroda prostaglandinima	51
1.4.5.2.1.	Načini primjene preparata prostaglandina u indukciji poroda	52
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	56
3.	NAČIN RADA	57
3.1.	Trudnice	57
3.2.	Registracija električne aktivnosti miometrija	58
3.3.	Sredstva za indukciju poroda	60
3.3.1.	Oksitocin	60
3.3.2.	Intracervikalno primijenjen oblik prostaglandina	60
3.3.3.	Intravaginalni primijenjen oblik prostaglandina	60
3.3.4.	Intravenozni oblik prostaglandina	61
4.	REZULTATI	62
4.1.	Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina	65
4.2.	Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)	70
4.3.	Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg)	74
4.4.	Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg)	79

4.5.	Utjecaj amniotomije na IUA tijekom indukcije poroda oksitocinom i preparatima prostaglandina	83
4.5.1.	Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda oksitocinom	83
4.5.2.	Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)	86
4.5.3.	Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg)	87
4.5.4.	Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda intravenoznim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg)	90
4.6.	Utjecaj spazmolitika (trosijev klorid) na IUA tijekom indukcije poroda oksitocinom i preparatima prostaglandina	92
4.7.	Razlike u EMG aktivnosti pri uspješnim i neuspješnim indukcijama poroda	97
4.7.1.	Značajke elektromiografske aktivnosti uterusa pri uspješno završenom porodu	101
5.	RASPRAVA	106
6.	ZAKLJUČCI	126
7.	SAŽETAK	129
8.	SUMMARY	132
9.	LITERATURA	135
10.	ŽIVOTOPIS	154

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AP	akcijski potencijal
ATP	adenozin trifosfat
AgCl	srebrni klorid
BI	cervikalni indeks po Bishopu
Ca <sup>++</sup>	kalcijevi ioni
cAMP	ciklički adenzin monofosfat
E <sub>2</sub>	estradiol
E <sub>3</sub>	estriol
EGF	epidermalni faktor rasta
EMG	elektromiografija
IUA	indeks uterine aktivnosti
mg	miligram
MJ	Montevideo jedinica
ml	mililitar
MLC-kinaza	kinaza miozinskog lakog lanca
ms	milisekunda
OST	oxytocin sensitivity test
PAF	faktor aktivacije trombocita
Pg	prostaglandini
PGDH	15-hidroksid prostaglandin dehidrogenaza
PGHS	prostaglandin H sintetaza
UAU	jedinica uterine aktivnosti
μV	mikrovolt
μm	mikrometar

## 1. UVOD

Maternica, pretežno mišićna tvorevina, koja se tijekom poroda pretvara u aktivni i snažni motorni organ, tijekom trudnoće je pasivni organ koji omogućuje rast i razvoj ploda. Nastala spajanjem dviju Mullerovih cijevi, sastoji se od dva, anatomske, različita dijela: korpusa (trupa maternice) i cerviksa (vrata maternice). U trudnoći postoji funkcionalna povezanost između ta dva dijela: korpus uterusa miruje, relaksiran je, a cerviks je toniziran i predstavlja zaporni mehanizam. U porodu se te uloge, u relativno kratko vrijeme promijene; korpus kontrakcijama tjera sadržaj prema van, a cerviks se otvara i omogućava ekspanziju djeteta. Koordinacija funkcije korpusa i cerviksa tijekom poroda je izuzetno važna jer ako zakaže, posljedice mogu biti pogubne, za majku i dijete.

Odstupanje od ovih fizioloških funkcija dovodi do komplikacija u trudnoći kao što su pobačaj ili prijevremeni porod u slučaju preranih kontrakcija, do prenošenosti kod izostalih trudova ili zastoja porođaja zbog preslabih kontrakcija. Malfunkcija cerviksa u obliku insuficijencije može izazvati pobačaj ili prijevremeni porod, a u obliku rigidnog, tj. toniziranog cerviksa otežat će ili onemogućiti porod vaginalnim putem.

Razumijevanje uterine aktivnosti moguće je samo uz poznavanje fizioloških događanja koja su vrlo složena i još nedovoljno istražena. Histološka i biokemijska saznanja koja imamo objašnjavaju uterinu aktivnost u vezi raznih hormona, enzima, iona i drugih tvari.

### 1.1. Fiziologija aktivnosti uterusa

1905. godine Aschoff je predložio podjelu maternice na corpus uteri (trup), isthmus uteri i cervix uteri (vrat maternice) (1). Tom podjelom služimo se i danas. Negravidni korpus uterusa duljine oko 5,5 cm, a cerviks oko 3,5 cm. Gornji dio cerviksa (isthmus) duljine je oko 0,5 do 1 cm. Trup maternice pretežno je građen

je od mišićja (68,8 %) a 31,2 % je vezivno tkivo (2). Izvan trudnoće i većim dijelom trudnoće, cerviks je tvrd i zatvoren, tek uoči termina poroda omekša, postaje rastezljiv i otvara se. Građa cerviksa sastoji se od 28,8 % mišićja u gornjoj trećini, u srednjoj trećini ga je 18 % i u donjoj trećini samo 6,4 %, a ostatak čini vezivno tkivo (3). Glatka mišićna vlakna uložena su u kolagensku strukturu koja prenosi i povezuje sile kontraktilnih elemenata.

Mišićna vlakna miometrija formiraju snopove u obliku tzv. Goertllerove citoarhitektonike: mišićni snopovi polaze iz jednog i drugog uterinog roga prema kaudalno, tvoreći spirale koje završavaju u cerviksu i iradiraju u parametrija. Mišićni sloj miometrija sastoji se od longitudinalnog i cirkularnog sloja koji nisu jasno odijeljeni i čiji se mišićni snopovi spiralno isprepliću. Mišićna vlakna koja završavaju u području istmusa ili gornje trećine cerviksa čine fibromuskularnu strukturu koja izvan poroda tvori tkz. cervikalni sfinkter (4). To su završeci spiralnih odnosno helikoidalnih vlakana koja polaze iz obih tubarnih rogova korpusa te koso semicirkularno i cirkularno završavaju. Na taj je način razumljiv trojni descendentni gradijent koji su ustanovili Alvarez i Caldeyro-Barcia: kontrakcije miometrija javljaju se najprije na tijelu maternice a najkasnije na cerviksu te da jačina i trajanje kontrakcija slabi u istom smjeru (5).

Mišićna stanica ili miofibrila osnova je strukture uterusa, vretenastog je oblika, izvan trudnoće mjeri 0,5 do 1,0  $\mu\text{m}$ , a u trudnoći naraste na 100-300  $\mu\text{m}$  i širine 2-5  $\mu\text{m}$ . Pojedinačne miofibrile uklopljene su u kolageno tkivo i dok stanice miruju, međusobno nisu povezane. U doba kontrakcije maternice međusobno se ipak povežu kroz pukotine u kolagenom tkivu pukotinskim spojevima, tzv. "gap-junctions", koji se umnožavaju uoči i za vrijeme poroda, u vrijeme porasta uterine aktivnosti a jedva se nađu u ranoj trudnoći i nestaju nakon poroda (6). U trenutku nastajanja trudova ove veze postaju veoma važne, čak se može reći da su one bit mehanizma kontrakcije uterusa kako su to još 1982. godine utvrdili Huszar i Roberts (13). Membrana miofibrile debljine je 80-100 Å i složene je građe. Sastoji se od 2 proteinska sloja između kojih je lipidni sloj. Dvije vanjske pruge velike elektronske gustoće su proteini, a središnji sloj manje elektronske gustoće je lipidni. Lipidni središnji sloj je bimolekularan, hidrofilni krajevi lipida vezani su



za proteinske dijelove vanjskih slojeva, a hidrofobni dijelovi su okrenuti jedan prema drugome. Unutar membrane ugrađeni su receptori. Receptori su po svojoj strukturi proteinske molekule te svojim ekstracelularnim krajem izviruju izvan membrane a drugi im je kraj u protoplazmi. Najvažniji receptori koje nalazimo u membrani su alfa i beta receptori, oksitocinski receptori, prostaglandinski receptori, histaminski receptori i drugi. Svi ovi receptori imaju učinak na promet  $Ca^{++}$  iona koji aktivira kontraktilni mehanizam stanice. Broj receptora u membrani promjenjiv je i mijenja se u ovisnosti o prethodnom djelovanju hormona ili antagonista.

Tijekom trudnoće, ukupna masa mišićja u miometriju poveća se oko 10 puta, manjim dijelom zbog stvaranja novih mišićnih stanica iz mioblasta, a većim dijelom rastom i rastezanjem postojećih mišićnih stanica. Poticaj za rast miofibrila, je u prvom redu, rastezanje maternice sadržajem (fetus i plodova voda), ali i aktivnom hipertrofijom. Težina uterusa tijekom trudnoće poveća se oko 20 puta (od 50 na 1000 g.) a volumen uterusa oko 1000 puta, od 5 ml na 5000 ml.

Kada su kontrakcije normalne, ako postoji silazna gradacija, podražaj počinje u jednom od tubarnih emisionih centara ("pacemakera") korpusa i postepeno se širi prema donjem segmentu i cerviksu. Tanka i oskudna mišićna vlakna istmično cervikalne granice povlače se prema kranijalno, postaju vertikalna. Taj proces samo je dio procesa vertikalizacije i distrakcije čitavog donjeg uterinog segmenta. Proces vertikalizacije, kliničko nestajanje i otvaranje grla maternice, onemogućen je ili otežan ako su kontrakcije uterusa parcijalne i ako je gradacija inverzna. Tada podražaj može početi cervikalno i istmično pa je učinak suprotan: navlačenje vlakana odozgo, postoji perzistencija horizontalizacije, što se klinički manifestira kao zadebljanje, edem i rigiditet.

U cerviksu se vezivno tkivo matriksa sastoji od čvrstih kolagenih vlakana i osnovne supstancije. Fibroblasti, stanice vezivnog tkiva, proizvode bjelančevinu kolagen i međustaničnu tvar koju čine glukoproteini i glukozaminoglukani: dermatan sulfat, hondroitin sulfat, hijaluronska kiselina i dermatan sulfat koji kao čvrsta spojna masa povezuju kolagena vlakna. Kolagena vlakna i osnovna

supstanca kvalitativno se mijenjaju u raznim fazama života žene i uvjetovane su enzimom kolagenazom. U prvih 12 tjedana trudnoće dolazi do hipertrofije cerviksa i to najviše na račun gornjeg dijela, istmusa. Smatra se da je hipertrofija uvjetovana sekrecijom estrogena i progesterona. S 12 tjedana trudnoće istmus je udvostručen, duljinom i volumenom. Tijekom 13.-16. tjedna strukturalno se inkorporira u šupljinu materišta tvoreći donji uterini segment. U vrijeme hipertrofije donje dvije trećine cerviksa ostaju zatvorene i tvrde. Prevladava  $\alpha$ -adrenergička receptorska aktivnost što znači da su pod utjecajem noradrenalina mišićna vlakna cerviksa tonizirana. Vanjsko ušće se evertira i nastaje fiziološki ektropij (7). U fazi omekšanja, koje započinje s oko 20 tjedana trudnoće, cerviks postaje mekšim, a duljina i masa se ne mijenjaju. Jedan do dva tjedna prije termina poroda dolazi do faze sazrijevanja cerviksa. Cerviks tada potpuno omekša, širi se, postaje lako prohodan i rastezljiv, skraćuje se a gornji dio preostalog donjeg dijela inkorporira se u donji uterini segment. Sazrijevanjem cerviksa pred porod, mijenja se aktivnost kolagenaza, a fibroblasti stvaraju nove kolagenaze (8). Ove promjene u cerviksu su biokemijske prirode i pripremaju cerviks za porod. Ti enzimatski procesi pod kontrolom su estrogena i progesterona (9). Sazrijevanje cerviksa posljedica je promjena u sastavu osnovne supstancije i strukturi kolagena. Procesima proteolize i kolagenolize smanjuje se sadržaj kolagena u cerviksu (10). Hondroitin i dermatan sulfat budu zamijenjeni hijaluronskom kiselinom i vodom (11). Promjene na cerviksu nastale njegovim sazrijevanjem prethode kontrakcijama miometrija i kod ročnog i kod prijevremenog poroda (12). Iz opisanog se vidi da cerviks biokemijski, fizikalno i anatomski predstavlja cjelinu dobro usklađenu s funkcijom korpusa uterusa.

#### 1.1.1. Kontraktilni sustav miometrija

Subcelularna struktura glatkih mišićnih vlakana miometrija razlikuje se od strukture prugastih mišićnih vlakana: stanične niti nisu povezane u fibrile i filamente, nego su izmješano raspostranjene u glatkoj mišićnoj stanici. Najveći

dio sarkoplazme ispunjen je kontraktilnim mikrofilamentima, nitastim bjelančevinama aktina i miozina. Mikrofilamenti nisu pravilno raspoređeni unutar stanice već se čini kao da su razbacani bez reda. Takav raspored svrsishodan je i odgovara funkciji stanice koja se kad je aktivna, stegne u svim smjerovima, a ne samo longitudinalno. Kao i prugasta mišićna vlakna, i glatka mišićna vlakna miometrija imaju debele miozinske niti (duljine 160 Å i promjera 15 Å) i tanke aktinske niti (duljine 60 Å) čija interakcija proizvodi kontrakciju. Za razliku od poprečno-prugastih mišića gdje su miozinski filament prekinuti Z-pločama, miozinski filament glatkih mišića su puno duži pa aktinski filament mogu stupiti s njima u interakciju duž cijele duljine debelih miozinskih filamenta. Zbog toga je skraćivanje glatkih mišića deset puta snažnije nego u poprečno-prugastim mišićima. Mikrofilamenti su duži nego u poprečno prugastoj muskulaturi pa je plastičnost ove stanice veća. Razlikujemo još i intermedijarne filamente (100 Å) koji ne sudjeluju u kontrakcijama nego, tvoreći mrežastu veznu strukturu, omogućuju povezanost aktinskih i miozinskih niti u integralnu mehaničku cijelinu (13). Stvaranje aktomiozina, tj. kontrakcija, omogućena je fosforilacijom miozinskog lakog lanca što je uvjet za interakciju miozin-aktin. Taj enzimski proces pokreće kinaza miozinskog lakog lanca (MLC-kinaza) koju aktiviraju kalcijevi ioni ( $\text{Ca}^{++}$ ) Relaksacija, tj. raspad aktomiozina na aktin i miozin, nastaje defosforilacijom uz pomoć fosfataze miozinskog lakog lanca (MLC-fosfataze) (14). Struktura koja omogućava koordinirane kontrakcije i bez koje ne može doći do trudova, naziva se pukotinski spoj (gap junction). Prvi su te veze opisali Dewey i Barr 1962. godine i nazvali ih nexus (15). Takve proteinske veze između susjednih mišićnih stanica, građene od koneksona, povezuju citoplazme i omogućuju prolaz iona i metabolita kroz cijelu maternicu. Razlikuju se 4 vrste takvih spojeva: jednostavno priljublivanje, intermedijarni spoj, dezmosom i pukotinski spoj. Pukotinska veza izgleda poput nastavka protoplazme među stanicama. Elektronskim mikroskopom nađeno je da se zapravo radi o pet do osam linearnih struktura međusobno odvojenih prostorom prosječne širine 2 nm. To su agregacije proteina koje formiraju pore između dviju susjednih stanica. Pore ili kanali u proteinima su električne veze za tok iona i metabolita između

stanica (16,17,18,19,20,21). Pri pojavi većeg broja koneksiona, mišić maternice funkcionira kao jedinstvena cjelina (funkcionalni sincicij). Podražaj se u uterusu širi direktno miogeno, brzinom 1-3 cm/s. Električna vodljivost mišića maternice tada je visoka, a električni otpor tkiva je nizak. Membranski potencijal mišićnog vlakna uvjetovan je razlikom koncentracije  $K^+$ ,  $Na^+$ , i  $Ca^{++}$  iona na obje strane membrane i najvažniji je regulacijski mehanizam električno-mehaničke aktivnosti mišićnih stanica. Izgleda da je unutarstanični  $Ca^{++}$  odgovoran za provođenje mišićne kontrakcije i relaksacije. Kontraktilni elementi u mišićnoj stanici se aktiviraju kada koncentracija  $Ca^{++}$  prijeđe  $10^{-7}$  (22). Kalcij koji uđe u stanicu uzrokuje depolarizaciju i pokretanje akcijskih potencijala (23). Kalcij ulazi u stanicu kroz kanale za kalcij koje otvaraju akcijski potencijali ("voltage operated channels") ili djelovanjem agonista na receptore ("receptor-operated channels") (24). Od 3 tipa kalcijevih kanala (dugi, srednji i neuronalni) samo dugi i srednji sudjeluju u aktivaciji miometrija (25). Pokusima je dokazano da intracelularna koncentracija kalcija poraste za vrijeme kontrakcije, a padne u relaksaciji (13). Progesteron snižava celularni kalcij a oksitocin i prostaglandin  $F_2$  povećavaju slobodni intracelularni kalcij tako da sprečavaju skladištenje  $Ca^{++}$  u sarkoplazmatskim mjehurićima. Na taj način oksitocin i prostaglandin  $F_2$  potiču aktivaciju materičnog mišića. Regulacijski efekt na mišićne stanice miometrija ima i ciklični adenzin monofosfat (cAMP). cAMP inhibira MLC kinazu i podiže akumulaciju  $Ca^{++}$  u sarkoplazmatskom retikulumu te se tako snižava koncentracija intracelularnog kalcija. Enzim sa MLC- kinazom koji pomaže fosforilaciju miozina naziva se kalmodulin. Ako je kalmodulin fosforiliran, afinitet MLC-kinaze za kalmodulin opada. Fosforilacija kalmodulina je omogućena cAMP-protein kinazom te se tako sprečava fosforilacija MLC-kinaze, tj. mišićna kontrakcija. Fosforilacija i defosforilacija miozina s posljedičnim stvaranjem aktomiozina čini da se miometrijsko mišićno vlakno kontrahira ili relaksira (26).

### 1.1.2. Promjene u miometriju uoči poroda

Pred kraj trudnoće, u uterusu se počinju dešavati promjene zbog kojih mišićje maternice postaje osjetljivo na tvari koje izazivaju kontrakcije miometrija. Aktivnost miometrija mogu pokrenuti oksitocin, neki prostaglandini, vasopresin, kateholamini, endotelin, angiotenzin II te brojne druge fiziološke i nefiziološke supstance (23,27). Tijekom trudnoće živčana vlakna miometrija (uglavnom simpatička), nestaju i mogu se naći samo u predjelu jajovodnih ušća te u istmičnom dijelu (28). Preko alfa i beta adrenergičkih receptora postoji utjecaj na kontrakciju i relaksaciju miometrija. Tijekom trudnoće mijenja se koncentracija alfa i beta receptora na stanicama miometrija (29). Alfa 2 stimulacija inhibira sustav adenilciklaze i cAMP-om pokrenuto izbacivanje kalcija iz stanice a alfa 1 stimulacija pokreće mehanizam inozitol trifosfata te oslobađa kalcij iz depoa unutar stanice. Stimulacija beta receptora pokreće adenil ciklazu i izaziva suprotno djelovanje. Dominacija beta stimulacije postoji većim tijekom trudnoće a alfa stimulacija uoči termina (30).

Promjene koje prethode kontrakcijama su stvaranje pukotinskih spojeva (gap junctions) u miometriju koje omogućuju, s obzirom na nepostojanje neuralnih veza, trenutačno širenje podražaja od stanica pace-makera na sve ostale. Tako pukotinski spojevi omogućavaju međustaničnu povezanost za električku i metaboličku interkomunikaciju (31). Prije poroda postoji znatno povećanje broja pukotinskih spojeva (32). Njihova funkcija ovisna je ne samo o njihovom broju već i o njihovoj otvorenosti (33). Povećava se sinteza receptora za oksitocin, vazopresin i prostaglandine na mioepitelnim stanicama miometrija. Usporedno se razvijaju promjene koje vode k sazrijevanju, tj. maturaciji cerviksa.

### 1.1.3 Učinak oksitocina na miometriju

Oksitocin, oktapeptid neurohipofize, fiziološki je oksitocik. Dugo se vjerovalo da ima esencijalnu ulogu u pokretanju poroda. Još od 1906. godine poznato je da ekstrakt neurohipofize ima uterotoničko djelovanje na maternicu sisavaca (34), a kasnije je utvrđeno i galaktokinetičko i galaktopoetičko djelovanje. Ovaj neurohipofizni polipeptid sintetiziraju svi sisavci. Najveći dio sinteze odvija se u

magnocelularnim neuronima smještenim u supraoptičkim i paraventricularnim jezgrama hipotalamusa i to u odvojenim skupinama stanica. Izlučivanje je pulsatilno te je zbog toga određivanje njegove koncentracije otežano. U prvo doba poroda frekvencija pulsacija je 3 do 4 puta viša nego prije početka poroda, u drugo doba ponovno poraste frekvencija pulsacija za tri puta. U trećem porodnom dobu frekvencija pulsacija opada za 60 %. Sinteza oksitocina kao i njegovo izlučivanje, može se odvijati i u perifernim tkivima. Periferni izvori oksitocina su reprodukcijski sustav, simpatički sustav i timus. Dokazano je da se pri kraju trudnoće velike količine oksitocina sintetiziraju u amniju, korionu i decidui (35). Fetus od 14. tjedna trudnoće sintetizira oksitocin, međutim, njegova je uloga, po mišljenju većine istraživača, nebitna, iako su izmjerene visoke koncentracije u pupčanoj arteriji i znakovito niže koncentracije u pupčanoj veni. S obzirom na malu molekularnu težinu ( $MV=1,000$ ) prelazi kroz posteljicu, a dokazan je i prijelaz fetalnog oksitocina u krvotok majke. Napredovanjem trudnoće vrijednosti oksitocina u majčinoj plazmi postepeno rastu. Još nije dokazano povišenje cirkulirajućeg oksitocina prije početka porođaja (36). Do 20. tjedna trudnoće gotovo da i nema osjetljivosti uterusa na oksitocin. Osjetljivost značajno raste sa napredovanjem trudnoće i najviša je oko 36. tjedna trudnoće. Na toj razini ostaje do početka poroda, kada se ponovno povisuje (37). Plazma krvi pupkovine sadržava vrijednosti oksitocina između 15 i 100 mJ/L (51). Fetalni oksitocin prelazi u majčinu cirkulaciju te se pretpostavlja da ima važnu ulogu u izazivanju i održavanju porođajnih kontrakcija (52). Utvrđeno je da su vrijednosti oksitocina u krvi novorođenčadi rođene vaginalno više no u novorođenčadi rođene carskim rezom. Također, po rođenju je koncentracija oksitocina veća u krvi novorođenčeta no u krvi majke (53). U mekoniju se također može dokazati izlučeni oksitocin za koji se pretpostavlja da započinje porođaj i predstavlja zaštitni mehanizam fetusa u hipoksiji (54).

Inaktivaciju oksitocina obavlja enzim oksitocinaza (cistin-aminopeptidaza) prekidanjem oksitocinske molekule na mjestu 2 tirozina te tako uništava oksitocinsku biološku aktivnost. Konačno metaboliziranje oksitocina dešava se u jetri i bubrezima. Djelovanje oksitocinaze očituje se u posteljici, korionu i decidui.

Tijekom poroda nije utvrđena smanjena aktivnost oksitocinaze što znači da se oksitocin metabolizira jednakom brzinom i količinom tijekom trudnoće i poroda. Ispitivanjem djelovanja oksitocina na miometriju, pokazalo se da je njegovo najjače stimulacijsko djelovanje na terminski miometriju.

U porođaju se oksitocin izlučuje u kratkotrajnim mahovima. Kako porod napreduje, tako je izlučivanje oksitocina češće (38). Leake i sur. utvrdili su da se koncentracija oksitocina značajno povisuje porodom fetalne glavice te je tada koncentracija oksitocina  $6,0 \pm 1,7$  mJ/L, a takva hipersekrecija postoji još i u prvim minutama poslije poroda što izaziva kontrakcije miometrija i hemostazu (39). Djelovanje oksitocina ne ovisi o njegovoj koncentraciji već o broju oksitocinskih receptora u uterusu. Receptori su proteini koji služe za prepoznavanje različitih supstanci (liganda) koji daje signal. Uslijed djelovanja estrogena, broj oksitocinskih receptora se povećava, a pod djelovanjem progesterona broj im se smanjuje (40). Oksitocin djeluje direktno na receptore miometrija supresijom adenil ciklaze te mu je djelovanje komplementarno sa djelovanjem prostaglandina, pa je prema tome, majčin oksitocin važan za održavanje i napredovanje već započetog poroda (41). Oksitocin u porodu djeluje sinergistički s više drugih aktivnih tvari: osim prostaglandina i s faktorima rasta i diferencijacije. Dokazano je da endotelin-1 može snažno potencirati osjetljivost gravidnog miometrija na oksitocin za razliku od negravidnog miometrija(42).

Djelovanje oksitocina je takvo da depolarizira staničnu membranu miofibrile uterusa, dopuštajući ulazak kalija u stanicu, što inicira kontrakciju (43). Inhibicijom izbacivanja kalcija preko Ca ATP-aze, otvara kanale za kalcij stanične membrane i potiče inozitol trifosfat koji oslobađa kalcij iz unutar staničnih depoa (27).

#### 1.1.3.1. Oksitocinski receptori

Oksitocin se veže na klasični tip membranskog receptora koji se sastoji od ekstracelularnog, intramembranarnog i intracelularnog dijela te posjeduje 7 transmembranskih domena. One su uključene u proces vezivanja liganda, tj.

oksitocina i vazopresina, prepoznavanje i prijenos signala unutar stanične membrane, kao i u intracelularna događanja koja slijede nakon aktivacije receptora. Prijenos signala uključuje i tzv. "druge glasnike" (second messengers). Među njima je i regulacijski protein kalmodulin (G protein) koji povezuje oksitocinski receptor sa fosfolipazom C. Vezivanjem oksitocina i arginin-vazopresina na svoj receptor na membrani stanice,  $\alpha$  podjedinica heterotrimerškog G proteina hidrolizira energijom bogati gvanozin trifofat (GTP) u gvanozin difosfat (GDP) i na taj način oslobađa  $\beta\gamma$  podjedinicu, koja zatim stimulira fosfolipazu C. Fosfolipaza C cijepa fosfatidilinozitol u diacilglicerol (DG) i inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3). Diacilglicerol aktivira protein kinazu C koja ovisi o kalciju. Kao što smo vidjeli ranije, krajnji rezultat je povećana koncentracija intracelularnog kalcija, uz pomoć IP3, porijeklom iz endoplazmatskog retikuluma i iz ekstracelularnog prostora, stvaranje Ca-kalmodulin kompleksa koji stimulira MLC-kinazu te nastajanje kontrakcije mišićne stanice miometrija (44). Pri kraju trudnoće u uterusu žene poraste broj receptora za oksitocin 100-200 puta, što se odražava i na povećanoj osjetljivosti za oksitocin. Estrogeni i neki citokini potiču stvaranje receptora za oksitocin, dok je djelovanje progesterona na stvaranje oksitocinskih receptora inhibirajuće (45). Količina oksitocinskih receptora najveća je u fundusu, potom u korpusu dok se najmanji broj oksitocinskih receptora nalazi u donjim dijelovima donjeg uterinog segmenta i cerviksu.

Postojanje receptora u decidui za oksitocin i arginin-vazopresin omogućavaju da se iz fosfatidil-inozitola staničnih membrana oslobodi oko 50 % arahidonske kiseline jer je decidua mjesto gdje se iz arahidonske kiseline sintetizira  $\text{Pgf}_{2\alpha}$  kao glavni prostaglandin decidue. Postoji povratna sprega između prisutnosti oksitocinskih i vazopresinskih receptora u miometriju i decidui i koncentracije prostaglandina. Stvaranje oksitocinskih receptora stimulirano je samim oksitocinom koji se sintetizira lokalno u decidui. Odgovor na ovu sintezu je pojačana sinteza  $\text{Pgf}_{2\alpha}$  koji dalje djeluje pojačavajući sintezu receptora za oksitocin i vazopresin u miometriju.

Oksitocinski receptori i sinteza oksitocina dokazani su i u amnionu i korionu. Korion je važan izvor prostaglandina u porodu. S obzirom da predstavlja tkivo uz



deciduu, u kojoj je pohranjena arahidonska kiselina, korion svojim afinitetom za vezivanje oksitocina i vazopresina predstavlja okidački mehanizam putem kojeg se dalje sintetiziraju prostaglandini.

Otkrićem oksitocina te primjenom u obliku intravenske infuzije omogućena je fiziološka regulacija trudova (46). Smyth je 1958. godine inaugurirao "oxytocin sensitivity test": uterus je spreman za porod ako reagira kontrakcijom na 0,01 do 0,03 i.j. oksitocina, porod se tada može inducirati ili će uslijediti u roku nekoliko dana (47). Na čestu netočnost testa u prognozi spontanog početka poroda i uspjeha indukcije upozorili su Van Driesche i Reygaerts. Oni su potvrdili osjetljivost uterusa na oksitocin približavanjem terminu poroda ali nisu mogli pri pozitivnom OST-u potvrditi spontani skori početak poroda, unutar 2-3 dana (48). Dražančić je 1962. godine uočio ograničenu vrijednost OST-a u prognozi uspješnosti indukcije poroda a razlog je vidio u graviditetnoj inkoordinaciji uterusa (49).

#### 1.1.4. Učinak vazopresina na miometriju

Vazopresin ima također oksitocičko djelovanje ali u mnogo manjoj mjeri nego oksitocin. Konstriktorno djelovanje mu je jače od oksitocina na negravidnu maternicu. Učinkovit je i na gravidnu maternicu iako je ta učinkovitost manja od oksitocina. Krajem trudnoće vazopresin ima 10-15 puta manji oksitocički učinak od oksitocina. Glavna uloga mu je antidiuretska i vazopresorna. Kao i oksitocin, u najvećoj mjeri se sintetizira u magnocelularnim neuronima smještenim u supraoptičkim i paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa, ali u odvojenim skupinama stanica. Transportiraju se po traktus paraventrikulosupraoptikohipofizeos u stražnji režanj hipofize. Električna aktivnost neurona regulira njihovo oslobađanje u krvotok. Koncentraciju u krvi je teško ustanoviti zbog kratkog poluživota u plazmi, kao i kod svakog polipeptida, koji traje svega 15-20 minuta. Postoje i periferni izvori oksitocina i vazopresina. Sinteza im je potvrđena u neklasičnim tkivima kao što su hipokampus, jajnik, testis, nadbubrežna žlijezda, posteljica, plodni ovoji i decidua.

Aktivnost oksitocina i vazopresina, kao i svih hormona, omogućena je receptorima koji sudjeluju u prijenosu hormonskog signala. Homolognim i heterolognim kompetitivnim pokusima za oksitocin i vazopresin te njihovim sintetskim analogima dokazana je heterogenost neurohipofiznih hormonskih receptora na membranama stanica prijevremenog i terminskog miometrija i decidue. Oksitocin se sintetizira lokalno u decidui i sam stimulira stvaranje oksitocinskih i vazopresinskih receptora u miometriju i decidui. U terminskom miometriju postoje dvije odvojene klase receptora: jedna specifična za oksitocin, a druga za vazopresin (55).

#### 1.1.5. Učinak prostaglandina na miometriju

Prostaglandini su tvari usko povezane s početkom poroda (14). Njihov utjecaj je možda najvažniji korak, kako za početak, tako i za napredovanje poroda. Klinička manifestacija očituje se sazrijevanjem cerviksa, prsnućem plodovih ovoja te regularnim kontrakcijama miometrija. Kao i oksitocin, i prostaglandini sprečavaju skladištenje  $Ca^{++}$  u sarkoplazmatskim mjehurićima, odnosno povećavaju koncentraciju slobodnog intracelularnog kalcija. Također postoji i odgođeni učinak u vidu pozitivnog djelovanja na stvaranje pukotinskih spojeva (gap junction). Tako prostaglandini i oksitocin posredno podižu kontraktilno stanje miometrija. Prostaglandini predstavljaju, zajedno sa tromboksanima i leukotrienima, derivate višestruko nezasićenih masnih kiselina s osnovom od 20 atoma ugljika, a skupno ih nazivamo eikosanoidi (grč.eikos=20). Endogeni prostaglandini su "lokalni" hormoni, sintetiziraju se u blizini mjesta djelovanja, ne transportiraju se krvlju već djeluju blizu mjesta stvaranja kao lokalni medijatori. Kemijski i biološki vrlo su nestabilni i raspadaju se za nekoliko sekundi do nekoliko minuta (56). Mogu se naći gotovo u svim tkivima, osim u eritrocitima, kao odgovor na raznovrsne podražaje, izazivaju mnogostruke učinke i uključeni su u regulaciju gotovo svih bioloških funkcija (57,58). Postoje brojni tipovi prostaglandina, a najmanje 14 ih nastaje prirodnom sintezom. Tip prostaglandina se prikazuje slovom abecede - A,B,D,E, itd., a određen je prema smještaju

hidroksilne, ketonske skupine i prema nezasićenom ugljikovom atomu u ciklopentanskom prstenu. Oznake alfa i beta dodaju se za označavanje prostaglandina F serije da bi označili njihovu stereo specifičnost, tj. poziciju hidroksilne skupine na ugljicima 9 u ciklopentanskom prstenu. Prostaglandini označeni s alfa nastaju prirodno, endogeno, dok oni koji nose oznaku beta nastaju sintetskim putem.

Arahidonska (5,8,11,14-eikosatetraenoična) kiselina je u čovjeka najčešći prekursor prostaglandina. Fosfolipidi staničnih membrana osnovni su izvor arahidonske kiseline, i to posredovanjem lipaza: 1) fosfolipaze  $A_2$  ( $PLA_2$ ) koja hidrolizira acilnu skupinu fosfolipida i koja se nalazi u dva izomera  $cPLA_2$  i  $sPLA_2$ , 2) fosfolipaze C koja hidrolizom fosfatidilinozitola stvara fosfoinozitol i 1,2-diacilglicerol, kojeg diglicerol kinaza fosforilira u fosfatidnu kiselinu, supstrat na koji također djeluje fosfolipaza  $A_2$ ; 3) izravnom hidrolizom 1,2-diacilglicerola putem diacilglicerol lipaze (59,60).

Fosfolipazu  $A_2$  inhibiraju kortikosteroidi, dočim angiotenzin II, bradikinin, adrenalin i trombin stimuliraju njezinu aktivnost (61).

Nakon što je arahidonska kiselina otpuštena u citosol, pretvara se u eikosanoide djelovanjem velikog broja enzima čija se aktivnost razlikuje ovisno o vrsti tkiva. Nastala arahidonska kiselina konvertira se u prostaglandin  $H_2$  ( $PGH_2$ ) pomoću enzima prostaglandin H sintaze (PGHS) čiji je još sinonim ciklooksigenaza - COX. Valja spomenuti da oksitocin potiče metabolizam fosfoinozitola i aktivira COX-2 gen za transkripciju glasničke RNK (62). Uz pomoć raznih enzima, iz PGH može nastati tromboksan, prostaciklini,  $PGE_2$  i  $PGF_{2\alpha}$ . Ova raznolikost aktivnosti objašnjava zašto neke stanice kao npr. endotela uglavnom stvaraju prostaglandine  $E_2$  i  $I_2$ , dok trombociti stvaraju tromboksan  $A_2$  i 12-hidroksieikosatetraenoičnu kiselinu. Neki od važnih učinaka prostaglandina su: vazodilatacija ( $PGE$  i  $PGA$ ), vazokonstrikcija ( $PGF_{2\alpha}$  i  $PGD_2$ ), stimulacija miometrija ( $PGE_2$  i  $PGF_{2\alpha}$ ), inhibicija lučenja želučane kiseline ( $PGE_5$  i  $PGA_5$ ), inhibicija agregacije trombocita ( $PGE_1$  i  $PGD_2$ ), itd.

U humanih trudnoća porast razine prostaglandina u plodnoj vodi javlja se prije no što se uspije utvrditi porast kontraktilnosti miometrija ali zamjetniji porast razine

prostaglandina u majčinoj plazmi i plodnoj vodi javlja se nakon početka poroda, na čemu je ranije temeljena pretpostavka kako je stvaranje prostaglandina posljedica, ali ne i prethodnica poroda (63,64). Dokazana je sinteza prostaglandina u korionu, amnionu i decidui (65,66). Tijekom trudnoće koncentracija je prostaglandina niska u krvi i plodovoj vodi, a tijekom poroda koncentracija se povisuje i u krvi roditelja i u plodovoj vodi (67,68). Stvaranje prostaglandina je važno za početak terminskog i prijevremenog poroda. Ispitivanjem koncentracije prostaglandina u krvi i plodovoj vodi kod pobačaja u srednjem tromjesečju induciranih hipertoničnom otopinom natrijeva klorida, utvrđena je povećana koncentracija  $\text{PGE}_2$  i  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (69). Dokazano je da prostaglandini, in vitro, na izoliranom mišićju uterusa, povećavaju električnu aktivnost i kontraktilnost miometrija (65). Prostaglandini djeluju na sazrijevanje cerviksa, pokreću puknuće plodnih ovoja i potiču kontraktilnost miometrija (70). Prostaglandini skupine E i  $\text{F}_{2\alpha}$  najučinkovitiji su u izazivanju trudova i sazrijevanju cerviksa. Prostaglandini in vitro, na izoliranom mišićju uterusa, povećavaju električnu aktivnost i kontraktilnost (71,72). Mogu se naći u krvi i plodnoj vodi u spontanom i induciranom porodu ali tek onom uznapredovalom (73). Glavni izvor prostaglandina u porodu je plodova voda i plodni ovoji. U krvi trudnice su niski sve do 36. tjedna, tada se umjereno povisuju, bez povećanja uoči samog početka poroda. Tijekom poroda prostaglandini se stvaraju u amnionu i korionu, čemu prethodi pojačano stvaranje fosfolipaze  $\text{A}_2$  i prostaglandin sintetaze H u epitelnim stanicama amniona (74,75). Aktivnost fosfolipaze  $\text{A}_2$  raste s gestacijskom dobi i najveća je uoči poroda, dok se tijekom samog poroda njezina aktivnost smanjuje (76,77). Razlog tome je što tijekom poroda u amnionu raste koncentracija diacilglicerola jer je smanjena njegova fosforilacija u fosfatidinsku kiselinu zbog toga što je diacilglicerol kinaza u vrijeme trajanja poroda inhibirana povišenim slobodnim intracelularnim kalcijem. U korionu leve također dolazi do porasta stvaranja prostaglandina, ali ujedno i do njegova pojačanog metabolizma, odnosno inaktivacije  $\text{PGE}_2$  i  $\text{PGF}_{2\alpha}$  djelovanjem nikotinamid adenin dinukleotid ( $\text{NAD}^+$ ) ovisne 15-hidroksid prostaglandin dehidrogenaze (PGDH). Upravo regulacija PGDH u korionu kontrolira transport

prostaglandina porijeklom iz amniona i koriona prema decidui i miometriju (78,79).  $\text{NAD}^+$  ovisna aktivnost PDGH je povišena u trudnica s peeklampsijom i eklampsijom, dok je  $\text{NADP}^+$  ovisna aktivnost nepromijenjena. Ovakvo povišenje aktivnosti znači i povećan metabolizam  $\text{PGI}_2$  i  $\text{PGE}_2$  što dovodi do snižene razine prostaglandina odgovornih za vazodilataciju (80).

Kada je trofoblast oštećen ili uništen, npr. pri upali, ne postoji barijera prolazu prostaglandina stvorenih u amnionu, te on neometano djeluje na deciduu i endometriju (81,82). Stoga se smatra da je PGDH u korionu važan enzim koji regulira raspoloživost prostaglandina iz amniona prema uterusu (83). Infekcija, uz posljedično povećano stvaranje prostaglandina, vjerojatno pokreće ročni ili prijevremeni porod. Utvrđena je povišena razina interleukina u plodovoj vodi kod infekcijom izazvanog prijevremenog poroda. In vitro, utvrđena je pojačana sinteza prostaglandina ako se interleukini dodaju kulturi stanica amniona, koriona i decidue. Također, u tim kulturama je ustanovljena i pojačana aktivnost PGHS-2 i  $\text{cPLA}_2$  (84). Poznato je da interleukin beta 1 znakovito pojačava ekspresiju PGHS-2.

Aktivnost PGDH razlikuje se u pojedinim dijelovima plodovih ovoja i posteljice. U dijelu ovoja koji pokrivaju donji uterini segment, dolazi u vrijeme termina do smanjenja aktivnosti, prostaglandini dopijevaju u cerviks i izazivaju njegovo sazrijevanje. Smanjenje aktivnosti PGDH u korionu leve možda može uzrokovati idiopatski prijevremeni porod. Uzrok je nesmetani prolazak prostaglandina od amniona preko koriona leve i decidue u miometriju gdje pokreće kontrakcije i prijevremeni porod. Tijekom poroda smanjuje se aktivnost PGDH u području fundusa, te je pojačan slobodni prijelaz prostaglandina prema miometriju i nastanka kontrakcija. (85,86)

Inhibicijom PDGH, npr. indometacinom, sulfasalazinom, alkoholom te zasićenim i nezasićenim masnim kiselinama, produžuje se poluvrijeme života prostaglandina u organizmu.

Djelovanje prostaglandina na cerviks, prvenstveno  $\text{PGE}_2$ , očituje se otapanjem kolagena u cerviksu, povećanjem koncentracije glukozaminglikana i pojačanjem aktivnosti fibroblasta. To rezultira većim sadržajem vode u tkivu cerviksa i

njegovim omekšivanjem što je neophodan preduvjet vaginalnog poroda. Jednako važno svojstvo prostaglandina E<sub>2</sub> serije je induciranje stvaranja pukotinskih spojeva (gap junctions) među stanicama miometrija i indukcija ekspresije oksitocinskih receptora. Koneksinske veze, građene od bjelančevine koneksina, omogućavaju višestruko (nekoliko desetaka do nekoliko stotina puta ) bržu provodljivost kroz miometriju smanjenjem električnog otpora u odnosu na samu membranu stanice miometrija. Konačni rezultat stvorenih koneksionskih veza je tzv. funkcionalni sincicij, koji omogućava koordiniranost cijelog kontraktilnog dijela uterusa a koji je omogućen gotovo trenutnim širenjem depolarizacijskog vala iz rogova uterusa (iz "pace makera"). PGE<sub>2</sub> imaju izraziti učinak na mišićna vlakna gornjeg uterinskog segmenta dok je donji uterinski segment slabo osjetljiv na njegovo kontraktilno djelovanje.

Sinteza PGE<sub>2</sub> u amnionu koje je avaskularno tkivo moguće je uz pomoć adenil ciklaze, protein kinaze te kalcija. Da bi se arahidonska kiselina oslobodila iz fosfolipida u membrani stanice, neophodna je fosfolipaza A<sub>2</sub> koja hidrolizira esterificiranu arahidonsku kiselinu iz fosfatidil kolina i fosfatidiletanol amina. Arahidonska se kiselina, također, može osloboditi uz pomoć fosfolipaze C koja je specifična za fosfatidilinozitol. Tako oslobođena arahidonska kiselina se, uz pomoć ostalih fosfolipaza, otpušta u stanicu gdje ju lipoksigenaza i ciklooksigenaza metaboliziraju u aktivne prostaglandine i leukotriene. Tijekom poroda, visoka koncentracija slobodnog kalcija sudjeluje u proizvodnji prostaglandina. Slobodni kalcij aktivira fosfolipazu A<sub>2</sub> i C te inhibira diacilglicerol kinazu te se tako smanjuje resinteza fosfatidilinozitola u membrani stanica amniona.

Faktor aktivacije trombocita (PAF) se u terminskoj trudnoći može naći u plodovoj vodi, amnionu i korionu. Ustanovljeno je da potiče proizvodnju PGE<sub>2</sub> iz stanica amniona tako što stimulira protein kinazu C. Da bi nastupila sinteza PGE<sub>2</sub> stimulirana PAF-om potreban je ekstracelularni kalcij. PAF djeluje i na smekšavanje cerviksa jer povećava ekspresiju i sintezu interleukina 8 (IL-8) na stanicama amniona i cerviksa. IL-8 privlači na sebe neutrofile te omogućava nastanak kolagenaza i elastaza koje smekšavaju cerviks. Ispitivanjem PAF-a u

trombocitima, ustanovljeno je da on može pokrenuti metabolizam fosfatidilinozitola što rezultira povišenjem koncentracije diacilglicerola koji je izvor arahidonske kiseline i koji može aktivirati protein kinazu C.

Ciklični AMP u amnionu također ima utjecaja na povećanu sintezu prostaglandina. U terminu poroda, amnion sadrži 3 puta više  $\beta_2$  receptora nego u 16. tjednu trudnoće.  $\beta_2$  adrenergički receptori koji se nalaze u amnionu i koji na stimulaciju izoproterenolom odgovaraju povišenjem razine cAMP i posljedično povećanim oslobađanjem arahidonske kiseline i sintezom PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>1</sub> i PGE<sub>2</sub> potiču stvaranje cAMP u amnionu te je amnion autokrini organ u pogledu proizvodnje prostaglandina.

Enzim lipokortin (lipokortin 1 i 2), regulira produkciju prostaglandina u korionu. Lipokortin inhibira fosfolipazu A<sub>2</sub> i fosfolipazu C. Inaktivacija lipokortina se postiže epidermalnim faktorom rasta (EGF) preko receptora za EGF u korionu.

Tijekom poroda, u amnionu i u korionu, dolazi do porasta PGHS. Aktivnost je više povećana djelovanjem PGHS-2 izomera u odnosu na PGHS-1 izomer. Imunohistokemijskim studijama, kao i in situ hibridizacijom, pronađen je PGHS-2 i mRNA na stanicama amniona, subepitelnim stanicama mezenhima i u trofoblastu koriona leve. U stanicama decidue pronađena je niska ekspresija PGHS-2. Na povećanu aktivnost PGHS-2 utjeću glukokortikoidi. Utvrđeno je da glukokortikoidi u kulturi humanih amnijskih stanica uzrokuju porast proizvodnje prostaglandina zbog povećane aktivnosti PGHS-2. Epitelne stanice amniona i trofoblast koriona leve sadrže receptore za glukokortikoide. Iznimna brojnost tih receptora, u gore navedenim tkivima, pronađena je u prijevremenih poroda.

#### 1.1.5.1. Prostaglandinski receptori

Za djelovanje na ciljna tkiva, prostaglandini imaju svoje receptore. PGE<sub>2</sub> djeluje preko svojih specifičnih receptora EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, i EP<sub>4</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub> preko svojih receptora FP, a tromboksan preko svojih receptora TP.

Receptori EP<sub>2</sub> i EP<sub>4</sub> stimuliraju adenil ciklazu i povisuju razinu cikličnog adenozin monofosfata, dok receptor EP<sub>3</sub> inhibira adenil ciklazu i povisuje razinu cikličnog

adenozin monofosfata. Receptori EP<sub>1</sub>, FP i TP potiču hidrolizu fosfatidilinozitola i povisuju razinu slobodnih intracelularnih iona kalcija (87). Povezivanje prostaglandina sa receptorom na stanicama miometrija može, dakle, uzrokovati stimulaciju ili inhibiciju kontrakcija. Na membranama glatkih mišićnih stanica nalaze se receptori EP<sub>1</sub> i EP<sub>3</sub> a vezivanjem sa prostaglandinom nastaje kontrakcija pomoću mehanizama koji uključuju mobilizaciju kalcija i inhibiciju intracelularnog cAMP. Veza prostaglandina sa EP<sub>2</sub> i EP<sub>4</sub> receptorom, uz povećanu razinu cAMP, dovodi do relaksacije glatkog mišića.

Teoh i suradnici su ustanovili da tijekom poroda nastaje paradoksalna situacija jer se u gornjem dijelu uterusa, gdje je većina receptora EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub> i FP, nema povećanja njihove genske ekspresije dok je u donjem uterinom segmentu genska ekspresija za fenotip EP<sub>4</sub> znatno povećana. Rezultat takve situacije je relaksacija donjeg uterinskog segmenta i olakšan prolaz fetusa kroz porodni kanal (88).

Danas smo sigurni kako djelovanje prostaglandina ima ključnu ulogu u pokretanju i napredovanju poroda, a spoznaje koje pojašnjavaju pojedine mehanizme svakim su danom brojnije.

#### 1.1.6. Učinak estrogena na miometriju

Estrogeni pojačavaju osjetljivost uterusa na različite agoniste kontrakcija kao što su oksitocin i PGF<sub>2</sub>α. Estrogeni stimuliraju sintezu proteina u uterusu, pomažu rast uterusa te pokazuju naročitu aktivnost u sintezi kontraktilnih proteina. Vrlo je vjerojatno da osjetljivost uterusa ovisi o povećanoj sintezi receptora za spomenute hormone (89). Uloga je estrogena, vjerojatno, da skreće metabolizam endoperoksidaze iz smjera stvaranja inhibirajućeg prostaciklina k prostaglandinima koji izazivaju kontrakcije. U samom porodu estrogeni djeluju aktivno tako da mijenjaju akcijski potencijal membrane mišićne stanice uterusa, povećavaju koncentraciju intracelularnog kalcija, povećavaju količinu pukotinskih spojeva (gap-junctions), povećavaju količinu Ca kalmodulin kompleksa koji stimulira MLC kinazu te djeluju na umnažanje receptora za relaksin u uterusu. Smatra se, također, da estrogeni povećavaju broj α-adrenergičkih receptora što



uzrokuje povišenje praga osjetljivost na kontraktilne agense osobito zbog toga što istodobno smanjuje stvaranje  $\alpha$ -adrenergičkih receptora koji su odgovorni za relaksaciju uterusa. Utjecaj na molekularnu strukturu stanične stijenke očituje se u regulaciji propustljivosti za  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , i  $\text{Cl}^-$  ion, čime se mijenja membranski potencijal mišićnog vlakna a time i manja električna osjetljivost (13). Na taj način, stanična membrana se stabilizira, povisuje se prag podražaja a slabi impulsi ne mogu pokrenuti AP. Tako estrogen omogućuje rijeđe, snažnije i bolje sinkronizirane kontrakcije. Također, utvrđeno je da je za postizanje dobrog elektromehaničkog povezivanja potrebna dugotrajna prisutnost estrogena (90,91).

Estrogeni se stvaraju tijekom trudnoće u placenti iz fetalnih adrenalnih prekursora. Koncentracija estrogena uočljivo raste tijekom trećeg trimestra trudnoće. Nadbubrežna žlijezda fetusa proizvodi u velikim količinama dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), koji je glavni prekursor za estradiol i estron. O važnosti prekursora estrogena u inicijaciji poroda govori i podatak da DHEAS značajno podiže vrijednosti izlučenog  $\text{PGF}_2\alpha$  u endometriju in vitro. Početkom spontanog terminskog porođaja izmjerene su u plodnoj vodi povišene vrijednosti DHEAS i značajno smanjene omjere progesterona naspram 17 beta-estradiola i progesterona prema estriolu (92). Time je dokazano da početkom porođaja dolazi do porasta izlučivanja fetalnog DHEAS-a, koji tada djeluje na promjenu omjera u izlučivanju progesterona i estrogena. Tijekom trudnoće od estrogena je zastupljen najviše estriol. Za pretvorbu estradiola i estrona u estriol odgovoran je fetus (14,22). Dok je prije trudnoće omjer estriola prema estronu i estradiolu 1:1, za vrijeme trudnoće taj je omjer 10:1 i više u korist estriola. Prema Cohenu, estriol ( $\text{E}_3$ ) koji se u trudnoći proizvodi u velikim količinama relaksira uterus, dok estradiol ( $\text{E}_2$ ) stimulira uterine kontrakcije. Početkom porođaja prednost  $\text{E}_3$  se mijenja u korist količine  $\text{E}_2$  (93).

Ako nema dovoljno estrogena, podražene stanice miometrija počinju s spontanom depolarizacijama ali one završavaju abortivno, kao tkz. prepotencijali, tj. ne nastupaju serije izbijanja a nema niti sinkronizirane aktivnosti (90,91).

### 1.1.7. Učinak progesterona na miometriju

Koncentracija progesterona tijekom trudnoće kontinuirano pokazuje trend rasta. Stvara se u placenti iz lipoproteinskih prekursora majčinog porijekla preko pregnenolona, te za razliku od estrogena, fetus u stvaranju progesterona ne sudjeluje (14).

Progesteron održava visok membranski potencijal mišićnih stanica i igra važnu ulogu u započinjanju poroda. Progesteron djeluje negativno na učestalost i snagu kontrakcije. Spontane kontrakcije su rijetke, slabe i nesinkronizirane a smanjuje i djelovanja uterinih stimulatora (94). Na taj način, prema teoriji progesteronskog bloka, progesteron regulira kontraktinost miometrija i ima važnu ulogu u očuvanju trudnoće (95). Progesteron smanjuje broj oksitocinskih receptora (40). Premda nisu mogli kod žena utvrditi pad progesterona prije poroda, Pritchard i sur. pripisuju progesteronu važnu ulogu u kontroli trajanja trudnoće i započinjanju poroda (96). Dokaz za to su uspješni pokusi Scamegna i sur. (1970) koji su intravenskom infuzijom pregnenolona sprečavali prijevremene porode te Johnsona i sur. (1975) koji su sa  $17\alpha$ -hidroksiprogesteronom uspješno prevenirali prijevremene porode. Nakon toga su se gestageni počeli široko upotrebljavati u terapiji prijetječeg pobačaja. Mehanizam takvog djelovanja progesterona je raznolik. Roberts i sur. su 1981. godine otkrili učinak progesterona na stimulaciju  $\beta$ -adrenergičkih receptora u miometriju. Aktivacija tih receptora dovodi do relaksacije mišićnih stanica.

Progesteron, koji se lokalno proizvede u korionu, održava aktivnost PGDH. Tako postoji izravni utjecaj progesterona na produkciju prostaglandina u korionu. U korionu se nalazi enzim 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaza tip 1 koji omogućava pretvaranje pregnenolona u progesteron. Smanjenje sinteze progesterona ili njegove aktivnosti rezultira i smanjenjem aktivnosti enzima PGDH što može dovesti do pokretanja kontrakcija i poroda.

Uslijed svog negativnog djelovanja na stvaranje pukotinskih spojeva (97), progesteron smanjuje amplitudu AP, prekida ritmičko izbijanje i ukida sinkronost električke i mehaničke aktivnosti miometrija (98,99).

## 1.2. Elektrofiziologija miometrija

Svojstvo koje je zajedničko svim mišićnim stanicama postojanje je razlike električnog potencijala s dvije strane stanične membrane. Ta razlika električnog potencijala naziva se membranski potencijal. Da bi stanice živjele, one moraju imati membranski potencijal. To je temeljno svojstvo koje se izjednačuje sa životom: stanice koje su izgubile sposobnost održavanja električnog potencijala kroz svoju membranu su mrtve stanice.

Membranski potencijal je neophodno potreban za izvođenje staničnih funkcija putem njenih različitih organela. Brze promjene membranskog potencijala osnova su električnog signaliziranja. Studiranje električnih zbivanja u stanicama i organima mora započeti jasnim razumijevanjem osnova membranskog potencijala. U razmatranju sila koje djeluju na ione s jedne i druge strane membrane mora se istaknuti jednadžba koja opisuje stanje ravnoteže, dakle ono stanje u kojemu su dvije sile, električna i kemijska, jednake. To je jednadžba koju je izveo njemački kemičar W. Nernst, a koja definira potencijal pri kojemu nema neto protoka dotičnog iona kroz membranu. Dotična jednadžba opisuje temeljnu prirodu električnog potencijala u svim stanicama.

Glatki mišići miometrija su samopodražljivi, tj. i bez vanjskog podražaja su sposobni generirati akcijske potencijale. Takvi AP slijede ritam sporih valova membranskog potencijala i predstavljaju lokalno izbijanje na membranama skupine glatkih mišićnih stanica zbog izmjene  $\text{Na}^+$  kroz membranu mišićne stanice. Takvi AP ne izazivaju mišićne kontrakcije, ali kada narastu iznad kritične razine uzrokovat će izbijanje jednog ili više pravih akcijskih potencijala.

### 1.2.1. Membranski potencijal mirovanja stanica miometrija

Međusobno sporazumijevanje stanica osniva se na električnoj promjeni koja se širi plazmatskom membranom, a zove se akcijski potencijal. Između jedne i druge strane plazmatske membrane svih stanica koje mogu proizvesti akcijski potencijal postoji značajan membranski potencijal mirovanja. Membranski

potencijal mirovanja postoji i u većini nepodražljivih stanica. On se može izmjeriti u mnogim stanicama pomoću staklene mikroelektrode (sa vrškom promjera oko  $0,1 \mu\text{m}$ ) kojom se stanična plazmatska membrana može probosti a da se pritom stanica znatnije ne ošteti. Razlika u električnom potencijalu između vrška mikroelektrode u unutrašnjosti stanice skeletnog mišića i referentne elektrode u izvanstaničnoj tekućini iznosi oko  $-85 \text{ mV}$ . Membranski potencijal mirovanja prijeko je potreban da bi stanica mogla odaslati akcijski potencijal. Ako se membranski potencijal mirovanja smanji na  $-50 \text{ mV}$  ili na još manju vrijednost, stanica više neće moći proizvesti akcijski potencijal. Membranski potencijal mirovanja glatke mišićne stanice, iznosi  $-55$  do  $-60 \text{ mV}$  (100). Potencijal mirovanja stanica humanog miometrija iznosi  $-46,4$  do  $-50 \text{ mV}$  (101,102). Za ovaj potencijal odgovorna je razlika u količini elektrolita koji nose pozitivan ili negativan električni naboj, a nalaze se sa jedne i druge strane stanične membrane. Ti elektroliti su  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , i  $\text{Cl}^-$  ali i drugi. Najveći dio membranskog potencijala mirovanja nastaje protokom iona kroz plazmatsku membranu zbog njihovih gradijenata elektrokemijskog potencijala. S obje strane membrane su i kationi kao manje čestice i anioni kao veće čestice, ali su s vanjske strane pretežno kationi, a s unutrašnje strane pretežno anioni, što vrijedi za stanje mirovanja kad nema podražaja. Tada je koncentracija elektrolita s obje strane nejednaka jer membrana propušta samo katione, i to pretežno kalij, oko 100 puta više od natrija, a anione ne propušta. Budući da je kalij s unutrašnje strane u suvišku, on će difundirati prema van, no poredat će se na površini vanjske strane membrane jer će ih zadržati anioni. Zbog toga je površina elektro pozitivna, a unutrašnjost elektronegativna. U takvoj situaciji je membrana polarizirana.

Ukoliko promatramo okružje stanice i raspodjelu iona s jedne i druge strane stanične membrane, potrebno je poznavati mehanizme regulacije volumena stanice. S jedne i druge strane mnogih plazmatskih membrana  $\text{K}^+$  i  $\text{Cl}^-$  su približno u ravnoteži. Njihova raspodjela uglavnom ovisi o onim negativno nabijenim ionima u citoplazmi koji ne prolaze kroz membranu, kao što su proteini i nukleotidi. Razlog što osmotska neravnoteža ne uzrokuje bubrenje stanice i njeno prskanje je u tome što stanice aktivno izbacuju  $\text{Na}^+$  iz citoplazme u

izvanstaničnu tekućinu, smanjujući osmotski tlak u citoplazmi i povećavajući tlak u ekstracelularnoj tekućini. Najveći dio  $\text{Na}^+$  izbacuje  $\text{Na}^+$ -crpka, a to je  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza u plazmatskoj membrani.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza cijepa ATP i služi se dijelom oslobođene energije za izbacivanje 3 natrijeva iona iz citoplazme i ubacivanje 2 kalijeva iona u stanicu. Dok su kalijevi ioni samo malo udaljeni od ravnotežne raspodjele, natrijevi ioni se izbacuju nasuprot velikoj razlici u elektrokemijskom potencijalu. Bubrežne i ireverzibilna oštećenja stanice nastaje kada je u stanici proizvodnja ATP-a dovedena u pitanje (niska razina  $\text{O}_2$  ili prisutnost metaboličnih inhibitora) ili kada se  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza specifično inhibira (npr. srčanim glikozidima). Osim opisanog mehanizma regulacije staničnog volumena i drugi mehanizmi imaju ulogu nad nadzorom staničnog volumena. U slučaju osmotskog skvrčavanja ili osmotskog bubrežanja, aktiviraju se procesi za prijenos iona koji stanični volumen vraćaju prema normalnoj vrijednosti. Reakcija na osmotsko skvrčavanje je nakupljanje  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$ , a voda ulazi osmozom, pa se stanični volumen povećava prema normalnoj vrijednosti. U slučaju osmotskog bubrežanja, kao reakcija nastaje izlazak  $\text{K}^+$  i  $\text{Cl}^-$  iz stanice te zbog toga stanice gube vodu. Postojeće znanje o ionskim tokovima koji reguliraju stanični volumen još uvijek nije potpuno. Neki ionski tokovi koji reguliraju stanični volumen mogli bi se modulirati volumno ovisnim promjenama u intracelularnoj koncentraciji  $\text{Ca}^{++}$ , posredovanim kalmodulinom.

### 1.2.2. Akcijski potencijali stanica miometrija

Brza promjena membranskog potencijala nakon koje slijedi povratak na membranski potencijal mirovanja naziva se akcijski potencijal. Nastaje kada se propusnost membrane kratkotrajno izmjeni te nastane naglo kretanje elektrolita kroz membranu u oba pravca. Takva pojava nastaje kada se membrana podraži dovoljno jakim stimulusom pa njezin potencijal padne za oko 35 mV, stanična membrana, koja je u fazi mirovanja praktički ne propušta natrij, postaje za njega naglo znatno permeabilnija. Započeti elektrokemijski impuls dalje se prenosi membranom, tj. počinje proces depolarizacije. U toj je fazi vanjska strana

membrane elektronegativna, a unutrašnjost elektropozitivna. Potencijal koji omogućava povećanje permeabilnosti za natrij, odnosno aktivaciju membrane zove se akcijski potencijal. Veličina i oblik akcijskog potencijala znatno se razlikuju od jednog podražljivog tkiva do drugog. Akcijski se potencijal, ne mijenjajući oblik i veličinu, širi cijelom dužinom aksona živca ili mišićne stanice. On omogućuje da se svi dijelovi neke izdužene mišićne stanice kontrahiraju gotovo istodobno. Ukoliko se neka stanica podražuje, registrirat će se promjena membranskog potencijala. Ako je podraživanje intenzivnije, u određenom trenutku se dosegne točka u kojoj se pojavljuje drukčija vrsta reakcije, a to je akcijski potencijal. Akcijski potencijal izbija kada je depolarizacija tolika da membranski potencijal dosegne vrijednost praga. Vrijednosti tog praga su različite za razna tkiva i izražavaju se u mV. Za razliku od lokalne depolarizacijske reakcije, akcijski potencijal se odlikuje dvjema važnim pojavama:

- 1) akcijski potencijal je mnogo jača reakcija, čak toliko da se polarnost membranskog potencijala izmjeni, tj. unutrašnjost stanice postaje pozitivna u odnosu prema okolici.
- 2) širenje akcijskog potencijala cijelom dužinom mišićnog vlakna je bez slabljenja. Za razliku od lokalne depolarizacijske reakcije, dok putuje mišićnim vlaknom, veličina i oblik akcijskog potencijala ostaje jednak. U slučaju podražaja koji je jači od praga, veličina i oblik akcijskog potencijala se ne mijenjaju, tj. veličina se akcijskog potencijala ne povećava pojačanjem podražaja. Određenim podražajem akcijski se potencijal ili neće izazvati ili će se izazvati sa potpunom veličinom i oblikom. Zato je akcijski potencijal reakcija "sve ili ništa" što zovu i Bowditchev zakon. Taj zakon glasi: mišićno vlakno se na podražaje kontrahira potpuno čim dosegne prag podražaja, a svako daljnje pojačavanje podražaja ne daje jaču kontrakciju tog mišićnog vlakna. Važno je napomenuti da se taj zakon odnosi samo na jačinu stimulusa, a ne i na jačinu odgovora. Na jačinu odgovora djeluju drugi čimbenici: toplina, prisutnost hranjivih tvari u mišiću, razni kemijski agensi itd. Veću ili manju spremnost za izazivanje kontrakcije mišićnog vlakna zovemo kontraktilnost. Zakon sve ili ništa omogućava da protumačimo razne jačine kontrakcije mišića u cjelini na razne jačine stimulusa. Naime, u slučaju

minimalne kontrakcije podražaj je bio dovoljno jak da se dosegne prag podražaja za upravo onoliko vlakana koja omogućuju najmanju kontrakciju cijelog mišića. Dalje pojačavanje stimulusa omogućava da se dosegne prag podražaja za sve veći broj mišićnih vlakana, dok konačno ne nastupi maksimalna kontrakcija cijelog mišića. Početkom prošlog stoljeća pretpostavljalo se da akcijski potencijal nastaje zbog prolaznoga povećanja propusnosti plazmatske membrane za sve ione. Kasnije je ustanovljeno da glavnu ulogu u nastanku akcijskog potencijala ima ulazak natrijevih iona u stanicu. Ako se  $\text{Na}^+$  odstrani iz izvanstanične tekućine, akcijskog potencijala nema. Visina akcijskog potencijala i njegova maksimalna brzina depolarizacije u tijeku akcijskog potencijala ovise o koncentraciji  $\text{Na}^+$  u izvanstaničnoj tekućini. I visina i brzina AP se povećaju kada se poveća razina izvanstaničnog  $\text{Na}^+$ . Kemijske tvari koje aktiviraju membranu zovu se aktivatori membrane. Fiziološke tvari s tim svojstvom su npr. acetilkolin koji se izlučuje u neuromuskularnoj vezi, noradrenalin koji se stvara na živčanim završecima simpatičkih vlakana, histamin itd. U slučaju da je koncentracija kalcija u ekstracelularnoj tekućini smanjena, nastaje tetanija, tj. izbijanje mnogih spontanih impulsa, koji uzrokuju spazam mišića. Tvari koje smanjuju permeabilnost membrane, tj. smanjuju podražljivost membrane, zovu se stabilizatori membrane. U tom smislu djeluje visoka koncentracija kalcijevih iona u ekstracelularnoj tekućini, lokalni anestetici, kao novokain, prokain i slično

Aksijski potencijal glatkog mišića karakterističan je po tome što su depolarizacija i repolarizacija sporije nego što je to u akcijskom potencijalu skeletnog mišića. Kod raznih vrsta glatkih mišića, akcijski potencijali se također znatno razlikuju. U stanicama glatkih mišića nema brzih  $\text{Na}^+$  kanala. Faza depolarizacije u akcijskom potencijalu glatkog mišića nastaje pretežno zbog kanala koji provode i  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{++}$ . I oni ioni kalcija koji ulaze kroz spore kanale bitni su za sprezanje ekscitacije i kontrakcije u glatkom mišiću. Repolarizacija nastaje zbog zatvaranja sporih  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -kanala i istodobna otvaranja  $\text{K}^+$ -kanala.

Aksijski potencijali u glatkom mišiću javljaju se dva različita oblika: a) kao šiljati akcijski potencijali i b) kao akcijski potencijali sa platoima. Na galvanometru se ovi akcijski potencijali prikazuju u obliku šiljka ili vala.

Šiljati akcijski potencijal traje kratko, oko 10 ms, nakon čega slijedi mehanička aktivnost. Ovakav akcijski potencijal mišićnih stanica miometrija može se izazvati na razne načine, npr. električnim podraživanjem, djelovanjem nekih hormona (npr. oksitocinom) ili se spontano stvaraju u samom mišiću. Pojedinačni impulsi, pa čak i serije izbijanja ne moraju uzrokovati mehaničku aktivnost ukoliko je kalcij blokiran (103,104), ako se trenutačno skladišti u endoplazmatskom retikulumu ili postoji nespremnost kontraktilnog sustava da generira trud (105,94). Neki glatki mišići, među koje spada i miometriji uterusa, su samopodraživi. To znači da se akcijski potencijali u njima stvaraju sami od sebe, bez vanjskog podražaja. Prethode im spori valovi membranskog potencijala koji nastaju zbog izmjeničnog pojačanja i slabljenja prolaska natrijevih iona kroz membranu mišićne stanice u okolinu što čini membranski potencijal nestabilnim. Spori valovi membranskog potencijala ne mogu izazvati mišićnu kontrakciju ali kada potencijal sporog vala poraste iznad praga, pojavit će se jedan ili više akcijskih potencijala.

U ranoj trudnoći postoje rijetki impulsi koji ostaju izolirani na jednu stanicu ili manju skupinu stanica i ne potiču mehanički rad (106). Ustanovljeno je da stanice cirkularnog sloja spontano odašilju spore, a longitudinalnog sloja šiljate akcijske potencijale koji su niske amplitude i za čiji nastanak nisu potrebni ioni kalcija a kalcijski kanali su zatvoreni (107).

Neposredno nakon svakog akcijskog potencijala nastaje stanje hiperpolarizacije zbog velike vodljivosti za  $K^+$ . Takvo stanje postepeno nestaje a membranski potencijal raste dok ne dosegne prag podražljivosti kada nastaje novi akcijski potencijal te se proces ponavlja. Salve akcijskih potencijala povezane su sa kontrakcijama miometrija, dok spore oscilacije membranskog potencijala obično odražavaju djelatnost elektrogenih crpki u staničnoj membrani.

Smatra se da naglo povećanje propusnosti membrane za natrij uoči poroda omogućuje učestalije spontane AP sa povećanjem njihovih amplituda što se elektromiografski registrira širenjem impulsa i na udaljenije dijelove miometrija (108). Ukoliko se pojavljuju serije AP u obliku šiljaka ("burts"), amplituda 40-50 mV i koji traju po 25 sekundi, to je znak dobrog prostornog sumiranja impulsa (90). Elektromiografski fenomeni u obliku šiljaka ("spikes") koji se nađu između



serija AP olakšavaju vremensku sumaciju, tj. obnavljanje impulsa. Ovakvu sliku nalazimo tijekom poroda kada je uspostavljena koordinacija između električnih fenomena i mehaničke aktivnosti (102). Postoji pravilan odnos između serija izbijanja AP i kontrakcije koja slijedi a broj šiljaka u seriji, trajanje izbijanja i broj aktivnih mišićnih vlakana određuju snagu i trajanje kontrakcije (91). Tada govorimo o elektromehaničkoj povezanosti jer se električki impulsi pravilno transformiraju u mehanički rad.

### 1.2.3. Emisijski centar akcijskih potencijala

Mišićna stanica maternice ili skupine mišićnih stanica mogu biti električki aktivne, te mogu oko sebe stvarati ekscitacijsko polje koje se ritmički ponavlja i ima ulogu pace-makera. Takva skupina glatkih mišićnih stanica s nestabilnim membranskim potencijalom naziva se "emisijski centar". U određenom momentu ovakva skupina glatkih mišićnih stanica može započeti emitirati opetovane akcijske potencijale, koji se mogu, ako se steknu uvjeti, širiti u okolinu. Emisioni centar je funkcionalni pojam jer histološki nije dokazan. U uterusu je najčešće lociran u njegovom desnom rogu, u predjelu jajovodnih ušća. Skupina stanica koja čini emisioni centar svojim ritmom može voditi aktivnost svih mišićnih stanica uterusu. Takav akcijski potencijal kreće obično iz desnog roga uterusu, širi se i spušta duž stjenke uterusu te uzrokuje stvaranje kontrakcijskog prstena koji se kreće prema cerviksu i potiskuje sadržaj uterusu prema van.

Frekvencija izbijanja akcijskih potencijala emisionog centra može biti ritmička ili tonička. Ritmičko izbijanje akcijskih potencijala izaziva kontrakcije uterusu u određenim vremenskim intervalima, tj. poslije svake salve akcijskih potencijala slijedi stanke. Drugi oblik je permanentno i dugotrajno izbijanje akcijskih potencijala bez stanke. Ovakva izbijanja podižu osnovni tonus uterusu pa se zato nazivaju toničkim.

Glatki mišići mogu imati i akcijske potencijale koji se na galvanometru prikazuju u obliku platoa. Početak takvog akcijskog potencijala je sličan šiljatom akcijskom

potencijalu. Umjesto brze repolarizacije koja je prisutna kod šiljatog akcijskog potencijala, kod akcijskog potencijala sa platoom, repolarizacija se zbiva sporo, kroz nekoliko stotina ms. Zbog toga nastaje plato u akcijskom potencijalu što omogućuje dugotrajniju mišićnu kontrakciju. Akcijski potencijali ovakvog oblika se javljaju u mišićnim stanicama mokraćovoda te u nekim okolnostima u maternici.

#### 1.2.4. Registracija aktivnosti miometrija

Električna i mehanička aktivnost miometrija odavno su predmet izučavanja znanstvenika. Još 1961.godine Kuriyama i Csapo uveli su mikroelektrode u miometrij skotne štakorice i kunića te mikrobalon u uterus te sinkrono registrirali električnu i mehaničku aktivnost miometrija (109). Utvrdili su kao i drugi autori (110,111,112) da je akcijski potencijal povezan sa promjenom mišićne napetosti. Što su akcijski potencijali frekventniji, tonus uterusa se stepeničasto podiže. Kada je frekvencija još veća, napetost uterusa dobija oblik truda. Iz toga treba zaključiti da je važno ne samo izbijanje akcijskih potencijala već i način kako oni izbijaju. Izbijanje akcijskih potencijala u periodičkim salvama uz dovoljnu frekvenciju izazvat će trud.

Električna aktivnost miometrija pod znatnim je utjecajem hormona. Ako je miometrij dulje vrijeme izložen djelovanju estrogena, dolazi do regularnih izbijanja akcijskih potencijala u vidu salvi. Mijenja se frekvencija, amplituda i trajanje akcijskih potencijala te se približava vrijeme sinhronizacije električne i mehaničke aktivnosti miometrija. Progesteron koči električnu aktivnost miometrija. Pod njegovim djelovanjem smanjuje se amplituda akcijskih potencijala i njihovo provođenje. Postoji tzv.progesteronski blok. Učinak progesterona na miometrij je i umanjenje frekvencija izbijanja akcijskih potencijala (113).

Oksitocin ima izrazit učinak na miometriju. On izaziva depolarizaciju stanične membrane, porast frekvencije i trajanje izbijanja akcijskih potencijala te povećanu brzinu propagacije potencijala. Manje doze oksitocina utječu na pojačanu aktivnost emisionog centra što se vidi kao porast frekvencije izbijanja i amplitude akcijskih potencijala. Efekat takvog djelovanja se registrira kao ritmička aktivnost miometrija. Nasuprot tome, visoke doze oksitocina uzrokuju toksički učinak. Uz depolarizaciju stanične membrane, raste senzitivnost i pada brzina propagacije akcijskog potencijala. Klinički se to registrira kao hipertonus uterusa.

Wolfs i sur. su na osnovi elektromiografskog ispitivanja uterusa donijeli slijedeće elektrostatske zakonitosti za prave, razvijene trudove (114,115):

1. Električna aktivnost miometrija prethodi mehaničkoj.
2. Električna aktivnost je ograničena na uzlaznu fazu truda.
3. Broj šiljaka po salvi i amplituda šiljaka se povećavaju.
4. Broj izbijanja u jednoj salvi povećava se do 40 šiljaka akcijskih potencijala.
5. Trajanje izbijanja u salvi povećava se na oko 40 sec.
6. U intervalu između salvi nije moguće registrirati električnu aktivnost.
7. Svaka salva završava s kratkom fluktuacijom niskih potencijala.
8. Aktivni tlak se povećava do 70 mmHg.
9. Nagib krivulje tlaka raste do maksimuma.
10. Svako izbijanje salve akcijskog potencijala je udruženo sa kontrakcijom.

Registracija uterine aktivnosti, tokografija, privlačila je tijekom povijesti mnoge porodničare u želji da objektiviziraju uterine sile. Još 1871.godine, Schatz je mjerio intrauterini tlak. U današnje vrijeme, upotrebljavaju se metode praćenja uterine aktivnosti koje možemo podijeliti na unutarne i vanjske.

#### 1.2.4.1. Unutarne metode praćenja uterine aktivnosti

Jačina i trajanje kontrakcija miometrija odražava se na povećani intrauterini tlak. Stoga se karakteristike kontrakcija mogu kvalitetno ocijeniti mjerenjem intruterinog tlaka koji uzrokuje kontrakcija uterusa. Grafički prikaz truda tj.

kontrakcije uterusa rezultat je intrauterinih tlakova. Mjerenje intrauterinih tlakova predstavlja unutrašnji način registracije karakteristika trudova. Postoji više načina pomoću kojih se to može izvesti. U svakom slučaju, potrebno je uvesti instrumente unutar šupljine maternice. Prvi rezultati takvih mjerenja potiču od Kehrerera i Schatza koji su krajem 19.stoljeća mjerili intrauterini tlak postavljanjem balona punjenih tekućinom između koriona i decidue (116). Sredinom 20. stoljeća, Ingelman-Sundberg i Lindgren su uz pomoć intrauterinih katetera dobili pouzdanije rezultate (117). Uvode se cjevčice u amnijsku šupljinu pomoću kojih se prenosi tlak na mjerni instrument ili se uvodi intrauterini balon napunjen tekućinom koji također prenosi intrauterini tlak na mjerni instrument i zapisni mehanizam. Ukoliko glavica ploda ne sprečava uvođenje cjevčice ili intrauterinog balona, oni se uvode kroz cervikalni kanal. Kraj cijevčice mora biti instaliran u amnijskoj tekućini, a ukoliko se koristi balon, on se može nalaziti i između ovoja i uterine stijenke. Prema tome, ukoliko se koristi balon, metoda je upotrebljiva ako su ovoji prisutni (118,119). Alvarez i Caldeyro-Barcia uvodili su instrument kroz trbušnu stijenkku (120). Razumije se da je takva metoda zahtijevna, previše invazivna, te nije našla mjesto u kliničkoj praksi.

Grafički prikaz truda ima gladak uzlazni strmi dio, zaobljen vrh, nešto manje strmi silazni dio, koji se pri kraju kontrakcije polako vraća u liniju bazalnog tonusa. Pri ocjeni truda promatraju se bazalni tonus, amplituda, trajanje kontrakcije te frekvencija kontrakcija.

Bazalni tonus predstavlja napetost uterine stijenke u fazi mirovanja, tj. u intervalu između dva truda. Bazalni tonus ne stvara intrauterini tlak veći od 2 kPa (15 mmHg). Amplituda truda iznosi 3,5 do 6,5 kPa (20-50 mmHg). Trajanje kontrakcije je oko 45 sekundi i ne prelazi 1 minutu. Frekvencija kontrakcija je oko 2-5 u desetminutnom razdoblju.

Ako postoji odstupanje od gore navedenih vrijednosti za pojedine karakteristike, tada govorimo o: hipertonusu - kada bazalni tonus prekoračuje vrijednosti od 2 kPa (15 mmHg) intrauterinog tlaka, hipodinamiji - kada kontrakcije imaju manju jačinu od 3,5 kPa (25 mmHg) intrauterinog tlaka, hiperdinamiji - kada kontrakcije imaju veću jačinu od 6,5 kPa (50 mmHg) intrauterinog tlaka, polisistoliji - kada je

frekvencija veća od 5 trudova u desetminutnom razdoblju, oligosistoliji - kada je frekvencija trudova manja od 2 truda u desetminutnom razdoblju. Tetanija uteri je višeminutna kontrakcija, koja može pokazati glatku ili nešto nazubljenu krivulju s porastom intrauterinog tlaka do visine kontrakcije ili je čak premašuje. Trajanjem kontrakcije, amplituda pada (121,122). Pojam hiperaktivnosti uterusa označava hiperdinamiju sa polisistolijom i često sa povišenim bazalnim tonusom.

Kao što se vidi, unutrašnja tokografija omogućuje ocjenjivanje bazalnog tonusa, a jačina, trajanje i frekvencija trudova mogu se mjeriti apsolutnim vrijednostima (122). Izrađeno je više načina ocjenjivanja aktivnosti uterusa pomoću unutrašnje metode. Caldeyro-Barcia i sur. predložili su način ocjenjivanja uterine aktivnosti pomoću tzv. Montevideo jedinica (MJ) koje predstavljaju umnožak svih aktivnih amplituda kontrakcija u desetminutnom razdoblju, izraženih u mmHg intrauterinog tlaka. Tijekom prvih 30 tjedana trudnoće postoji slaba mehanička aktivnost koja potječe od kratkih kontrakcija niskog intenziteta koje se nazivaju Braxton-Hicksovima i smatraju se fiziološkim za trudnoću. Grafički prikaz Braxton-Hicksovih kontrakcija karakterizira asimetrija, mala amplituda te oblik pile.

Za uspješnu uterinu aktivnost tijekom poroda potrebno je minimalno oko 100 Montevideo jedinica (123). Planimetrijsko određivanje uterine aktivnosti predstavlja mjerenje površine ispod krivulje koja je registrirala uterinu aktivnost. Može se ocjenjivati cijelo polje do nulte vrijednosti (total activ pressure area-TAPA) ili samo polje koje leži između bazalnog tonusa i krivulje kontrakcije (activ pressure area-APA) pri čemu se dobiju vrijednosti koje predočavaju napredovanje poroda (118,124). Polje između bazalnog tonusa i krivulje kontrakcije (APA) može se evaluirati kompjutorom koji zbraja intrauterine tlakove u svakoj sekundi i zaokruži vrijednost u desetminutnom razdoblju. Autori su za jedinicu je uzeli Torr min., a način ocjenjivanja takozvanim jedinicama uterine aktivnosti (UAU-uterine activity unit) (125). U usporedbi sa autorima koji su uterinu aktivnost izražavali u kPa/min., zaključeno je da 1 Torr odgovara vrijednosti 0,133 kPa.

Intrauterini tlak (IUP) ovako prikazan, predstavlja odnos između intenziteta mišićne kontrakcije i elastičnosti maternične stijenke. Ovakav način prikazivanja prikazuje cjelokupnu uterinu aktivnost u određenom vremenskom razdoblju. Na taj način moguće ju je ocijeniti s obzirom na napredovanje poroda te prema rješavanju cervikalne rezistencije. Mjerenjem IUP-a te određivanjem motorne aktivnosti iz toga ima dva nedostatka: ne mjeri se kontrakcija mišića koja je najvažniji faktor poroda te se ne prikazuje smjer širenja kontrakcije (126).

#### 1.2.4.2. Vanjske metode praćenja uterine aktivnosti

Od vanjskih metoda se klinički najčešće koristi vanjska tokografija, ponajprije zbog jednostavnosti uporabe. Vanjska tokografija registrira samo promijenjenu tvrdoću uterine stijenke pomoću pelote iz koje strši bat, koji preko trbušne stijenke prenosi signale povezane s promjenjivom tvrdoćom uterusa i zapisuje ih na zapisni mehanizam. Tokografija zasnovana na mehaničkim principima danas se smatra zastarjelom metodom te je zamijenjena elektrotokografijom uz istovremenu kontrolu i srčanih tonova ploda. Stoga se ova metoda naziva elektrokardiotokografija. Danas je u rodilištima elektrokardiotokografija rutinska metoda praćenja čak i potpuno normalnih poroda, pri čemu se istovremeno i zajedno sa kontrakcijama maternice registriraju učestalost i kvaliteta srčanih tonova ploda. Zbog mnogih slabosti, ova metoda je samo orijentacijska. Langreder tvrdi da vanjska metoda koristi samo boljem brojenju trudova (122). Naime, vanjskom metodom ne možemo odrediti bazalni tonus. Loša registracija uterine aktivnosti može nastupiti ukoliko je ispod pelote debeli sloj supkutanog masnog tkiva te je u tom slučaju slab kontakt. Ukoliko pelota leži na na plodovom dijelu registrirat će se visoki bazalni tonus s niskom amplitudom. Kada je pelota koso položena, registrirat će se manja amplituda uterine kontrakcije. Sumirajući ove nedostatke elektrotokografije, Fischer je ovako ocijenio vrijednost ove metode: vanjska tokografija daje netočnu frekvenciju, trajanje kontrakcije u ograničenom opsegu, netočno bilježi jačinu kontrakcije i onemogućuje određivanje bazalnog tonusa. Unatoč tome što postoje suvremene pelote za

vanjsku tokografiju, da bat pelote zahtijeva minimalan hod, razni istraživači došli su do zaključka da za kvantitativno ocjenjivanje uterine aktivnosti vanjska tokografija nije prikladna.

U kliničkom radu, aktivnost maternice u vrijeme trudova se lako analizira pomoću vanjske tokografije. Tijekom trudova kontrahira se cijela maternica i tokograf bilježi takvu aktivnost. Nivo kvalitativne kritičnosti koju vanjska tokografija pruža tijekom poroda, u svakodnevnom radu najčešće je dostatna. Međutim, prije poroda, u vrijeme trudnoće, kontrakcije maternice su parcijalne, diskretne, zahvaćaju samo dio maternice i rijetko se prošire po cijeloj maternici. Vanjska tokografija ne može ili ih teško registrira zbog svoje inertnosti. Unutrašnja tokografija je, pak, invazivna metoda koju je često teško primijeniti iz tehničkih razloga, nosi sa sobom rizike kao što je npr. infekcija, a i trudnice ju ne prihvaćaju zbog svoje invazivne prirode. Za analizu takvih aktivnosti maternice koristimo elektromiografiju.

### 1.3. Elektromiografija uterusa

Elektromiografija je metoda odvođenja i registracije akcijskih potencijala u mišićima.

Aktivne stanice miometrija stvaraju oko sebe električki negativno polje. U odnosu na stanice koje nisu aktivne stvara se razlika električnog potencijala kojeg je moguće registrirati i izmjeriti. Ako se između stanica stvore pukotinski spojevi koji su električni spojevi, onda se akcijski potencijal iz ovog ritmičkog područja prenosi u okolinu te može zahvatiti maternicu u cijelosti. Dinamiku ovih zbivanja moguće je pratiti elektromiografski. Ova se metoda praćenja uterine aktivnosti dugo vremena koristila samo u eksperimentalne svrhe i u istraživačkim radovima. Može služiti i dijagnostičke i terapijske svrhe. Pokušaji odvođenja i registracije mišićnih akcijskih potencijala datiraju već od početka 19. stoljeća. No, do ostvarenja uvođenja elektromiografije kao kliničke rutinske metode dolazi tek

nakon otkrića katodnog osciloskopa i razvoja sustava pojačivača. Naime, mišićni potencijali su slabi, te ih za registraciju valja pojačati. Frekvencija koja u elektromiografiji dolazi u obzir ima širinu od 20 do 10 000 Hz. Mogućnost takve registracije omogućena je bila tek primjenom katodnog osciloskopa. Posljednjih godina razvijaju se digitalne i kompjuterske tehnike koje omogućuju bolju i savršeniju obradu podataka.

Aparat za registraciju mišićnih akcijskih potencijala zove se elektromiograf. U osnovi, on se sastoji od: 1. elektroda, 2. pretpojačala, 3. pojačala, 4. katodnog osciloskopa, 5. sustava za zvučnu registraciju, 6. sustava za snimanje. Prema broju katodnih osciloskopa, aparat može biti jednokanalni do četverokanalni. Od elektroda se mišićni potencijali odvođe na pretpojačalo, koje se sastoji od triodnih cijevi. Ono mora imati veliki faktor pojačanja, što manji vlastiti šum, te mora biti propisno uzemljeno i dobro uklopljeno radi smanjenja smetnji, bilo od elektromagnetskih valova ili indukcije od mrežne instalacije. Od ulaznog pretpojačala spoj ide na pojačalo koje se sastoji od više stupnjeva. Čitav lanac pojačanja svakog kanala napaja se potrebnim naponima iz zasebne jedinice: jedna napaja izlazne stupnjeve, dok druga jedinica napaja druge jedinice pretpojačanja i pojačanja. Osim mogućnosti vizualnog promatranja mišićnih akcijskih potencijala, na aparatu postoji i mogućnost njihove zvučne registracije. Registrirani zvučni potencijali stvaraju i specifičnu zvučnu manifestaciju, tako da se samim slušanjem neki od elektromiografskih sadržaja mogu prepoznati. Općenito, svaki potencijal ima svoj karakterističan zvuk, ovisno o njegovu trajanju. Kratki potencijali daju kratke i visoke tonove, a potencijali dužeg trajanja daju duboke i mukle tonove.

U elektromiografiji se mišićni potencijali odvođe preko elektroda, i to na tri načina: 1. površinskim ili kutanim elektrodama, 2. iglenim elektrodama ekstracelularno i 3. iglenim elektrodama intracelularno.

Površinske ili kutane elektrode, obično građene od srebra, stavljamo na kožu iznad mišića. One odvođe mišićne potencijale koji se između njih stvaraju. Ekstracelularna elektromiografija iglenim elektrodama najčešći je način odvođenja mišićnih potencijala u neurološkoj kliničkoj praksi. Klasičan tip iglene



elektrode je Adrian-Bronkova igla, a na njezinoj građi se temelje se i ostali tipovi koaksijalnih elektroda (127). Kod ovakvog načina odvođenja, igla se nalazi ekstracelularno, tj. između mišićnih niti.

Intracelularna elektromiografija predstavlja odvođenje potencijala pomoću posebnih, finih, iglenih elektroda koje su instalirane u samoj stanici. Ta metoda, osim što uvelike služi u znanstvene eksperimentalne svrhe u neurofiziologiji i u klasičnoj fiziologiji, počinje poprimati i značajnu kliničku primjenu.

### 1.3.1. Transkutana elektromiografija uterusu

Mišići maternice tijekom trudnoće prolaze kroz stadij mirovanja do stadija vrlo intenzivnog rada te stoga ovim promjenama mišićne aktivnosti prethode elektrostatske promjene mišićnih stanica miometrija. Upotrebom kožnih, tj. kutanih elektroda 1931. godine Bode je prikazao spore, bifazičke valove (128). Dill i Maiden su 1946. godine prikazali sporu (0,3-0,5 Hz) i vrlo sporu (0,03-0,1 Hz) električnu aktivnost miometrija (129) dok su Steer i Hertsch 1950. godine bilježili nešto više frekvencije (0,3-2 Hz) (130). Halliday i Heins su 1955. godine uspješno bilježili akcijske potencijale amplitude 3-4 mV (131).

Istražujući skotne štakorice, 1965. godine, Csapo i Takeda su ustanovili mijenjanje električne aktivnosti tijekom poroda u odnosu na registriranu električnu aktivnost tijekom trudnoće. Ustanovili su da elektromiografski zapis tijekom poroda sadrži serije električkih izbijanja koja se podudaraju sa mehaničkim kontrakcijama (132). Kasnije je ustanovljeno da elektromiografski prikaz serija izbijanja AP prethode uzlaznoj fazi mehaničkog truda (133), te da se za vrijeme koordiniranih porodnih trudova razdoblje između serija izbijanja AP jako skraćuje te da većinom imaju bifazičan oblik amplitude 1-2 mV (134).

Lopes i suradnici su 1984. godine ustanovili da postoji dobra korelacija između jačine intrauterinih tlakova i otklona elektromiografskih zapisa (123). Ebisawa i sur. 1992. godine nalaze dobru korelaciju između elektromiografskih nalaza direktno iz endometrija i onog sa površine trbuha (135). Monsour i sur. su 1996. godine izveli eksperiment na trudnim majmunicama: upotrijebili su intrauterine

balone za mjerenje intrauterinog tlaka, uveli su elektrode direktno u miometriju i postavljali su površinske elektrode na površinu trbuha. Površinske elektrode i elektrode iz miometrija dale su identične nalaze, a registrirana električna aktivnost bila je sinkrona s promjenama intrauterinih tlakova izmjerenih pomoću intrauterinih balona (136). Buhismi i Garfield, također 1996. godine, ispituju uterinu aktivnost transkutanom elektromiografijom i mjerenjem intrauterinog tlaka u eksperimentu na skotnim štakoricama. Tijekom skotnosti i okota imali su identične rezultate registriranja uterine aktivnosti kod obje metode koje su upotrebljavali (137).

Ispitivanjima je dokazana vremenska povezanost između elektromiografskog izbijanja tipa kontraktura i toničkog porasta IUP-a te fetalnog ponašanja (elektroencefalografska aktivnost, pokreti očiju, frekvencija fetalnog disanja, pokreti) te se daje zaključiti da fetus osjeća kontrakture zbog njihovog učinka na protok krvi u posteljici ili zbog promjene intraamnijskog tlaka koja slijedi kontrakturu (138). Smatra se da su električki ekvivalent Braxton-Hicksovih kontrakcija upravo elektromiografska izbijanja tipa kontrakture koja uzrokuju minimalni porast intrauterinog tlaka (139). Prisutnost kontraktura, koje su ritmičke pravilnosti, omogućavaju stalnost okoline fetusa, čak način komunikacije između majke i ploda, a promjene u ritmičnosti mogu se odraziti nepovoljno na razvoj ploda (140).

Rezultat svih ovih ispitivanja je zaključak da se transkutanom elektromiografijom može dobiti reprezentativni uvid u električnu aktivnost miometrija uz naglasak na praktičnosti transkutanog odvođenja.

Smatra se da pojavom pukotinskih spojeva (engl. gap junctions), maternica počinje funkcionirati kao jedinstvena cjelina, tj. kao funkcionalni sincicij. Ukoliko se stvori više pukotinskih spojeva, to je tijekom bioelektrične struje lakši i brži kroz cijeli miometriju. Električna vodljivost miometrija u tom slučaju je visoka, a električni otpor miometrija je nizak. Garfield i drugi autori smatraju da je prisutna količina pukotinskih spojeva indeks trudova i da ti spojevi predstavljaju električke veze među stanicama maternice (17,18,19,20,21,141). Po obliku akcijskih potencijala koji se registriraju možemo govoriti o intenzitetu širenja električke

ekscitacije kroz miometriju te o količini pukotinskih spojeva. Amplituda dobivenog akcijskog potencijala govori nam o širini zahvaćenog područja ekscitacije, a frekvencija o aktivnosti emisionog centra.

#### 1.3.1.1. Tehnika transkutane elektromiografije uterusa

Za snimanje elektromiografske aktivnosti uterusa transkutanom registracijom, upotrebljavamo dva para disk elektroda od srebrnog klorida. Vrlo je važno da te elektrode dobro prijanjaju uz kožu. Elektrode se postavljaju na prethodno dobro očišćenu kožu trbuha (kožni otpor mora biti manji od 500  $\Omega$ ). Proksimalne elektrode postavljaju se u visini projekcije rogova uterusa, a distalne elektrode 10 cm niže. Dobar kontakt elektroda sa kožom postiže se pomoću elektroprovodnog gela. Na osciloskopu se prate dva traga katodne zrake koji oslikavaju električnu aktivnost iznad desne i lijeve strane uterusa. Koriste se filteri u širini od 0,08 Hz za niske frekvencije i 80 Hz za visoke frekvencije. Protok zrake (speed velocity) je 750 ms po odjeljku, a pojačanje je 500 i 1000 mV po odjeljku.

Akcijski potencijali dobiveni transkutanom elektromiografskom analizom miometrija mogu imati slijedeće oblike (142-147):

a) Monofazički akcijski potencijal miometrija koji je karakteriziran otklonom od izoelektrične linije prema negativnom polju za 500 - 1500 mikrovolti (mV). Ekscitirani dio miometrija postaje elektronegativan za razliku od neekscitiranog koji je pozitivan. Kako je emisioni centar bliže proksimalnoj elektrodi, tako će se elektronegativnost pojaviti ispod proksimalne elektrode. Trenutna električna aktivnost miometrija očitava se samo u negativnom polju u vidu monofazičkog akcijskog potencijala. Daljnjim promatranjem vidimo da se ekscitacija ispod proksimalne elektrode postepeno gasi. Elektromiografski prikaz monofazičkog akcijskog potencijala govori nam o lokaliziranoj električnoj aktivnosti povezanoj sa visokim otporom i niskom provodljivošću tkiva što znači da postoji manja količina pukotinskih spojeva, tj. međustaničnih mostića. Monofazički akcijski potencijal pokazuje da se je depolarizacija desila samo ispod proksimalne elektrode, dok ispod distalne elektrode i dalje postoji polarizacija, tj. mirovanje. Iz

svoga se još može zaključiti da monofazički akcijski potencijal predstavlja lokalnu ekscitaciju koja se je ugasila na mjestu nastanka, pa prema tome predstavlja pokretač za lokaliziranu kontrakciju bez učinka na cjelokupnu muskulaturu uterusa.

b) Bifazički akcijski potencijal karakterizira otklon u negativno polje (depolarizacija), povratak na izoelektričnu liniju (repolarizacija), te potom otklon u pozitivno polje i nakon toga povratak na izoelektričnu liniju. Slika ovakvog akcijskog potencijala predstavlja ekscitaciju u dinamičkom kretanju ispod dviju elektroda. Prvi dio potencijala ukazuje na ekscitaciju stanica ispod proksimalne elektrode a drugi ispod distalne ali je sada obrnut jer se širi isod distalne elektrode. Elektromiografski prikaz bifazičkog potencijala govori nam da je nastao nešto veći broj međustaničnih mostića, električni otpor tkiva je postao niži, a električna provodljivost tkiva bolja. Između mišićnih stanica ispod proksimalne i distalne elektrode uspostavila se je električka veza jer se je ekscitacija koja je nastala ispod proksimalne elektrode proširila do distalne elektrode i tek se je tada ugasila. Elektromiografski nalaz u trudnoći koji pokazuje bifazičke akcijske potencijale, ukazuje na opasnost od prijevremenih trudova.

c) Polifazički tip akcijskih potencijala karakterizira više brzih otklona od izoelektrične linije u negativno i pozitivno polje. Ovakav akcijski potencijal ima više pozitivnih i negativnih faza. Rezultat je maksimalne električne aktivnosti miometrija. Zbog mnogobrojnih međustaničnih mostića postoji velika električna provodljivost tkiva i nizak električni otpor, postignuta je sinkronizacija depolarizacije i repolarizacije. Postoji visoka aktivnost emisijonog centra a kada se postigne dovoljna frekvencija izbijanja dolazi do trudova, tj. kontrakcije cjelokupnog miometrija.

### 1.3.2. Elektromiografske promjene miometrija uoči poroda

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća porastao je interes za izučavanje električnih fenomena gravidnog miometrija. 1979. godine, Wolfs i vanLeeuwen objavili su rezultate opsežne trogodišnje studije tijekom koje su pratili period uoči

poroda te sam porod (94). Ustanovili su da se prvo pojavljuju električne promjene niskih amplituda koje postaju sve veće ali su nesinkronizirane i praćene su minimalnim promjenama intrauterinog tlaka. Tek potom se mogu registrirati pravilne, ritmičke porodne kontrakcije koje izazivaju promjene intrauterinog tlaka i koje omogućuju progresiju poroda. Kada nastupe pravilni trudovi, svakoj kontrakciji prethodi tipičan EMG fenomen u obliku serija izbijanja, tj. promjenu električne aktivnosti slijedi promjena mehaničke aktivnosti.

Ovakve elektromiografske promjene te praćenje mehaničke aktivnosti gravidnog uterusa ustanovljeno je i kod mnogih životinjskih vrsta. Preciznim i kontinuiranim EMG mjerenjima uz pomoć elektroda fiksiranih u miometriju eksperimentalnih životinja, utvrđeno su dva različita tipa električne aktivnosti. Prvi tip elektromiografskih zbivanja se sastoji od pravilnih izbijanja od 0,88 do 6 u jednom satu, trajanja 2-15 minuta i niske amplitude (do 400  $\mu$ V). Utvrđeno je da ovi električni fenomeni prate male poraste intrauterinog tlaka te da su to ekvivalenti Braxton-Hicksovih kontrakcija. Tako je kontinuiranim EMG praćenjem u ovaca prije poroda ustanovljeno da se periode između EMG izbijanja i trajanje izbijanja skraćuje 67 sati prije početka rasta intrauterinog tlaka (148). U majmuna se čak 8-10 dana uoči poroda pojavljuju visoke amplitude izbijanja koje traju manje od minute i češće od jednom na sat (149), oko 48-60 sati prije poroda povećavaju se vrijednosti IUP-a kojima prethodi visokovoltažna aktivnost tipična za porod (150). Trajanje EMG perioda aktivnosti se skraćuje (kraće su od 60 sekundi) a rapidno raste broj takvih perioda aktivnosti u satu, sve do frekvencije jednom u minuti. Sa početkom poroda EMG aktivnost postaje kontinuirana ali nekoordinirana s kontrakcijama, pa se pojedine epohe izbijanja i pojedini potencijali ne mogu razlučiti jedan od drugog. Tijekom samog poroda razvije se elektromiografska aktivnost tipa kontrakcija (151). Značajke takve aktivnosti su regularna, kratkotrajna i ritmička izbijanja. Škrablin je u svom istraživanju električne aktivnosti miometrija tehnikom transkutane elektromiografije tijekom normalne trudnoće ustanovila električnu tišinu u više od 53 % slučajeva do unutar 2-3 dana prije poroda. Broj električki mirnih miometrija značajno je opao tek unutar 48 sati prije poroda. Broj pojedinačnih impulsa postepeno se

povećavao unutar 14 dana prije poroda, ali je tek zadnjih 24 sata značajno viši no u razdoblju od 14 dana i ranije. Serije izbijanja registrirale su se najranije sedam dana prije početka trudova, ali su se, također, tek unutar 24 sata pred porod registrirale u većine trudnica, tj. u 60 %. Amplitude izbijanja su također rasle postepeno, no brže tek posljednjih 24 sata pred početak trudova (152). Iz toga je vidljivo postepeno pojavljivanje akcijskih potencijala, relativno nagli porast broja pojedinačnih impulsa, serija izbijanja i blaži porast amplitude tek unutar 24-48 sati prije početka regularnih porodnih kontrakcija.

### 1.3.3. Elektromiografska ocjena uterine aktivnosti

Za ocjenu aktivnosti maternice u vrijeme trudnoće Klobučar i Bobinac su 1990. godine dali kriterije iz kojih se izvodi ocjena uterine aktivnosti (153). Pri toj ocjeni promatra se:

1. Broj akcijskih potencijala u desetminutnom razdoblju kada se izbroji broj spontanizbijanja. Ovaj podatak nam govori aktivnosti emisionog centra. Ukoliko je broj izbijanja akcijskih potencijala manji od 10 u desetminutnom razdoblju, govorimo o niskoj aktivnosti emisionog centra. O osrednjoj aktivnosti govorimo kada je broj izbijanja akcijskih potencijala 10-30, a jaka ukoliko postoji više od 30 akcijskih potencijala u desetminutnom razdoblju.
2. Amplituda akcijskih potencijala govori o širini zahvaćenog područja ispod aktivne elektrode, tj. o broju stanica koje su podražene. Veća amplituda akcijskog potencijala označava veće polje aktivnosti jer dolazi do prostorne sumacije potencijala.
3. Oblik akcijskih potencijala koji može biti monofazički, bifazički ili polifazički. Indirektno nam daje podatke o broju stvorenih međustaničnih mostića i odraz je provodljivosti tkiva.
4. Spontana aktivnost maternice je ona aktivnost koju pratimo tijekom 10 minuta a bez bilo kakve stimulacije maternice.
5. Evocirana aktivnost maternice je aktivnost koja nastaje nakon stimulacije miometrija oksitocinom. Koristi se elektrostimulacija mamile blagim

elektroimpulsima što izaziva lučenje oksitocina iz hipofize. Ovaj test se koristi u slučaju da nema spontane aktivnosti maternice a da bi ispitali stupanj senzitivnosti miometrija. Bilježi se da li je aktivnost uterusa nastupila prije ili poslije 15 sekundi od stimulacije.

Ocjena aktivnosti miometrija u trudnoći na osnovi gornjih parametara se označava kao normalna, slaba, osrednja, jaka, potencijalna ili kao hipertonus. Ovisno o ocjeni, ordinira se, eventualno, odgovarajuća tokolitička terapija.

#### 1.3.4. Elektromiografski indeks uterine aktivnosti

Elektromiografiju maternice u trudnoći kao dijagnostičko sredstvo u našoj zemlji prvi je uveo Klobučar i sur. (143). Analizirajući aktivnost miometrija u trudnoći, opisno je ocjenjena EMG aktivnost i svrstana u 5 kategorija i to kao miran uterus, slaba, osrednja, jaka aktivnost miometrija i hipertonus. Ocjena EMG aktivnosti se bazirala na registraciji spontane aktivnosti (frekvencija AP i amplitude AP), evociranoj aktivnosti (trajanje latentne faze) i obliku akcijskog potencijala (mono, bi, tri ili polifazni).

Elektromiografski indeks aktivnosti maternice izradila je 1994. godine Škrablin-Kučić (154). Indeks predstavlja zbroj pojedinačnih impulsa i stotnine amplitude najvećeg potencijala tijekom desetminutnog razdoblja. Tome broju se dodaje još vrijednost 20 za svaku seriju izbijanja, ukoliko postoje bifazički potencijali dodaje se 2, a ukoliko postoje polifazički akcijski potencijali dodaje se 3.

Ovakav indeks objedinjuje morfološke karakteristike zapisa. Izražen kao numerička vrijednost i naročito je koristan za uspoređivanje učinka terapije.

#### 1.4. Inducirani porod

Suvremeni stav opstetricije sastoji se u predviđanju razvoja događaja, te aktivnom i preventivnom pristupu trudnoći i porodu. Koristeći se modernim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima, suvremena opstetricija ima zadatak spriječiti komplikacije i njihove posljedice. Pasivan stav opstetričara može imati

negativan utjecaj na tijek trudnoće i ishod poroda, te nerijetko tragične posljedice za novorođenče i majku. Antenatalna i intrapartalna zaštita moraju osigurati uvjete da svaka trudnica rodi živo i zdravo dijete, koje će se razviti u zdravu odraslu osobu, bez oštećenja iz razdoblja trudnoće i poroda.

U ostvarivanju ovih ciljeva porodničara, značajno mjesto ima inducirani porod.

Induciranje poroda podrazumijeva izazivanje kontrakcija uterusa, prije njihovog spontanog početka, koje dovode do promjene genitalnog nalaza, te posljedično poroda ploda.

#### 1.4.1. Ocjena osjetljivosti miometrija u indukciji poroda

Istraživači koji su ispitivali abnormalnosti vezane uz porod tijekom prve polovice 20. stoljeća, usredotočili su svoju pozornost na korpus uterusa, tj. na miometriju. Tada je i razvijena hipoteza o trostrukoj silaznosti regularnih uterinih kontrakcija (155). Tijekom normalnog poroda ušće maternice otvara se pod djelovanjem trudova koji imaju trostruku silaznost ("triple descendent gradient") (156). Ispitala se reakcija uterusa tijekom trudnoće na davanje pojedinačnih injekcija oksitocina i stvoren je pojam "osjetljivosti uterusa". Smyth je tvrdio da se porod može inducirati ili će spontano uslijediti za nekoliko dana ukoliko uterus reagira kontrakcijom na 0,01 0,03 i.j. oksitocina (157) te je tako inaugurirao "Oxytocin Sensitivity Test" (OST). Više autora je potvrdilo svojim istraživanjima da postoji porast osjetljivosti uterusa na oksitocin sa približavanjem termina poroda. Sporno je bilo utvrditi, pri pozitivnom OST, u kojem vremenu će nastupiti spontani trudovi i porod. Dražančić je utvrdio da kod pozitivnog OST u 78 trudnica od 131 trudnice, porod počinje, u prosjeku, nakon 7,6 dana, a u onih sa negativnim testom nakon 11,1 dana (49). U prognozi uspješnosti indukcije poroda, OST je pokazao također ograničenu vrijednost: od 20 induciranih poroda uz pozitivni OST, 4 indukcije su bile neuspješne. Kod ovih neuspješnih indukcija razvili su se trudovi koji su bili bolni i spastički, ali nije dolazilo do otvaranja cerviksa.

#### 1.4.2. Cervikalni čimbenik u indukciji poroda



Na neuspješnost indukcije poroda pri nezrelom cerviksu upozorio je još 1958.godine Loew (158). Također, Embrey i Anselmo su 1962. godine, u analizi 80 induciranih poroda oksitocinom uočili znakovito više uspješnih indukcija poroda ukoliko je cerviks bio zreliji (159). Cerviks su ocijenjivali kao prikladan, intermedijaran i neprikladan za indukciju.

Danas se služimo cervikalnim indeksom ("cervical score") koji je predložio Bishop 1964. godine (160). Dražančić je 1966.godine, uspoređujući osjetljivost uterusa Smythovim testom i stanje cerviksa na 335 indukcija poroda, utvrdio da je uspjeh indukcije ovisniji o zrelosti cerviksa nego o osjetljivosti na oksitocin (161). Banović izvješćuje o znakovito duljem trajanju poroda ako je Bishopov zbroj bio < 6 (162). Disfunkcija cerviksa u porodu naročito je značajna kod spastičke distocije kada postoji spazam cervikalnog "sfinktera". Na taj fenomen je ukazao Schickele 1928.godine (163) a sastoji se u tome da kontrakcije počnu prije u donjem segmentu uterusa i u njemu dulje traju nego u korpusu te se tako sprječava otvaranje cerviksa. Tokografski je to dokazano od više autora (155,164). Spazam cerviksa je povezan s inercijom uterusa koja je neurovegetativna, parasimpatička i simpatička a usko je povezana i sa psihosomatskim promjenama (165). Rješenje cervikalnog spazma tražilo se u spazmoliticima (166) i psihofarmacima (167). Ti su radovi stvorili uvjerenje da je zaporni mehanizam cerviksa u trudnoći primarno mišićno uvjetovan zanemarujući pri tome vezivnu ulogu cerviksa.

#### 1.4.2.1. Sazrijevanje cerviksa

Maturacija ("ripening") ili sazrijevanje cerviksa nastupa nekoliko dana do dva tjedna prije poroda. Cerviks postaje mekan, proširi se postaje rastezljiv i prohodan te se skрати. Takve promjene možemo smatrati uvodom u porod. Nažalost, u 5-10 % trudnica izostaje normalan proces sazrijevanja cerviksa. O važnosti utjecaja zrelosti cerviksa na dužinu i uspješnost poroda, izvjestio je i Banović na velikom uzorku od 2010 oksitocinom induciranih poroda prvorotki

(162). Sazrijevanje cerviksa omogućuje lako otvaranje vrata maternice i napredovanje poroda. Stupanj zrelosti cerviksa određuje metodu indukcije.

Histološke promjene se očituju u razmaknutim kolagenim vlaknima između kojih se vide rijetki fibroblasti i osnovna supstancija, koja se sastoji od proteoglikana i glukozaminoglikana. U vratu maternice se smanji količina kolagena na 52%. Sadržaj vode se poveća na 78,4 % (168).

Osnovno obilježje zrelog cerviksa je izrazito povećan sadržaj proteoglikana i glukosaminoglikana (hondroitin, hijaluronat i dermatan). Sadržaj glukosaminoglikana se poveća od 14,6  $\mu$ mola/g suhe tvari izvan trudnoće na 38,9  $\mu$ mola/g u vrijeme termina poroda. Mijenja se i odnos pojedinih glukosaminoglikana. Dermatan sulfat koji daje čvrstoću tkivu, smanji se za 50 % a hijaluronska kiselina, koja na sebe veže vodu i omogućava rastezljivost, povećava se dva i pol puta (169). Sadržaj kolagena se smanjuje za 40 % a povećava se sadržaj kolagenaze. Ukoliko se uzme uzorak tkiva donjeg uterinog segmenta tijekom carskog reza, količina kolagenaze je 23 puta veća ako su bili prisutni trudovi u odnosu na elektivni carski rez (170). Rastezljivost cerviksa se može izmjeriti posebnim uređajem i ustanoviti tzv. "Cervical Distensibility Index" (171).

Proces sazrijevanja cerviksa je reguliran hormonski. Davanjem estradiola trudnicama dolazi do sazrijevanja cerviksa (172). Kod žena sa nedostatkom placentalne sulfataze i vrlo niskim estrogenima, ne dolazi do sazrijevanja cerviksa te je vaginalni porod nemoguć (172). Također, davanje DHEA (placentarni prekursor estrogena) trudnicama sa nezrelim cerviksom, dovodi do njegovog sazrijevanja (174). Konačno, dodavanje progesterona eksplantatu humanog miometrija, uzrokuje inhibiciju razgradnje kolagena (175). Antiprogesteronska tvar, mifepriston (RU 486), uzrokuje promjene tipa maturacije osnovne supstance. On, također, uzrokuje povišenje osjetljivosti miometrija na oksitocin i prostaglandine (176,177).

Hormon jajnika, relaksin, ima izraziti učinak na maturaciju cerviksa. Njegova razina povišena je krajem trudnoće kod mnogih sisavaca. Ustanovljeno je da se davanjem relaksina ovarijektomiranim trudnim štakoricama može uzrokovati

sazrijevanje cerviksa (178). U reprodukciji žene nije dokazano djelovanje relaksina (179,180) ali svinjski relaksin, lokalno apliciran, omekšava cerviks (181).

Dilema o ulozi kontrakcija uterusa u sazrijevanju nezrelog cerviksa, odnosno o primarnoj promjeni cervikalnog veziva, nije do kraja riješena. Aplikacijom klorpromazina koji djeluje na neurovegetativni sustav može se postići sazrijevanje cerviksa ali neuporedivo neuspješnije nego prostaglandinima (182).

#### 1.4.2.2. Prostaglandini i sazrijevanje cerviksa

Mnogobrojnim pokusima je utvrđeno da prostaglandini utječu na sazrijevanje cerviksa. Dosadašnji eksperimenti, in vivo i in vitro, i klinička iskustva govore da prostaglandini imaju izravni učinak na kolagenaze i na kolageno vezivo, proteoglikane i glukozaminoglikane matriksa vrata maternice. Inkubacijom in vitro, prostaglandini stimuliraju fibrocitnu proizvodnju glukozaminoglikana (185). Intracervikalno apliciran PGE<sub>2</sub> trudnicama u I. tromjesečju trudnoće izazvat će promjene cerviksa kakve se viđaju u terminu poroda (186). Infuzija sa prostaglandinima trudnoj ovcu izazvat će histološke promjene tkiva cerviksa, u smislu sazrijevanja, poput onih u terminu (187). Infuzija sa PgF<sub>2α</sub>, u subkontrakcijskoj dozi, trudnicama sa nezrelim cerviksom, dovodi do njegovog sazrijevanja (188). Također, prostaglandin E<sub>2</sub> ima jače stimulativno djelovanje na cerviks od PgF<sub>2α</sub>, a uterotoničko djelovanje im je podjednako. Zbog ovakvog djelovanja, prostaglandini u suvremenoj medicini, predstavljaju metodu izbora pri induciranju pobačaja ili poroda sa nepovoljnim nalazom na cerviksu. U trudnica sa zrelim cerviksom indukcija prostaglandinima nema prednosti pred indukcijom poroda oksitocinom.

#### 1.4.2.3. Otvaranje ušća maternice

Otvaranje ušća maternice krajem trudnoće i u porodu predstavlja kompleksan proces. U tom procesu važnu ulogu igra međusobni odnos estrogena,

progesterona, relaksina i prostaglandina koji izazivaju promjene kolagena cervikalnog matriksa, retrakciju mišića cervikalno-istmične granice, intraamnijskog tlaka i aksijalni tlak čeda nakon prsnuća vodenjaka.

U sazrijevanju cerviksa i otvaranju ušća maternice od 1-3 cm, tj. u latentnoj fazi poroda, najvažniju ulogu igra depolimerizacija veziva koja se odigrava posredovanjem prostaglandina (183,184). U aktivnoj fazi poroda, kada je ušće otvoreno 4-8 cm, a prije prsnuća ovoja, glavnu ulogu ima retrakcija mišićnih snopova i intraamnijski tlak, a nakon prsnuća vodenjaka aksijalni tlak ploda. Ova zbivanja omogućena su posredovanjem prostaglandinima i oksitocinom. Kada je ušće otvoreno više od 8 cm ("faza deceleracije"), jedinu ulogu ima aksijalni potisak ploda uz pomoć oksitocina i prostaglanina.

O mogućem utjecaju neurovegetativnog sustava i nadređenih psihosomatskih centara govori uloga spasmolitika te paracervikalne i epiduralne anestezije tijekom poroda.

#### 1.4.2.4. Uloga spazmolitika u otvaranju ušća maternice

O djelovanju spazmolitika tijekom poroda, kako spontanog tako i induciranog, postoji dugogodišnje povoljno iskustvo. Takvo povoljno iskustvo temelji se na kliničkoj impresiji ili na skraćenom trajanju poroda. Jače ili slabije izražen Schickelov sindrom, tj. spastički porođaj ili funkcionalna distocija uterusa javlja se ponekad i tijekom induciranog poroda. Patofiziološka podloga ovog sindroma, gledajući sa stajališta fiziologije uterinih kontrakcija, je inkoordinacija uterusa. Funkcijska distocija u porodu je primarna distocija korpusa, a promjene na cerviksu su sekundarne. Pozitivan učinak apliciranog spazmolitika vodi k regulaciji korporealne aktivnosti. Opstetrički spazmolitici statistički značajno ubrzavaju porod kod spastičke distocije. Etiologija spastičnog poroda još nije u potpunosti razjašnjena a teorijski poremećaj može biti u a) endogenoj abnormalnoj reaktivnosti uterinih mišića; b) abnormalnoj reakciji zdjelice i neurovegetativnog živčevlja; c) centralnoj (kortikalnoj i hipotalamično-limbičnoj)

prenadraženosti centralnog živčanog sustava. Često su, ako ne i uvijek, ti faktori združeni.

Jung je egzaktnim radovima in vitro ustanovio djelatnost spazmolitika i podijelio ih je u muskulotropne, neurotropne i analgetične. Idealan spazmolitik morao bi sadržavati muskulotropnu komponentu koja snižava osnovni tonus i podražljivost uterusa, neurotropnu, koja smanjuje spastičke neurovegetativne podražaje, analgetičku, za centralno smanjenje boli i sedativnu za inhibiciju patoloških impulsa u limbičnoj zoni mozga.

Postavlja se praktično pitanje u kojoj fazi poroda i koji spazmolitik upotrijebiti? Ne može se shematski postupiti, već svaku rodilju treba individualno promatrati, te postupiti po nizu elemenata, kao što su: trajanje i bolnost trudova, prsnuće vodenjaka, otvaranje ušća maternice. Kod indukcije poroda stimulacijom trudova spazmolitik se daje nakon prokinuća vodenjaka i ušća otvorenog najmanje 3 centimetra.

#### 1.4.3. Programirani inducirani porod

Programirani inducirani porod je opstetrički postupak dovršavanja normalne terminske trudnoće vaginalnim putem zbog medicinsko-preventivnih i socijalnih indikacija (189,190). Indikacija za programirani inducirani porod zasniva se na saznanjima o fiziološkim i patofiziološkim promjenama placente i fetusa u normalnoj trudnoći. Iza 36. tjedna trudnoće dolazi do fizioloških degenerativnih promjena placente (191) kojima prethodi redukcija uteroplacentarne cirkulacije krvi (192). Rezultat ovih promjena je smanjenje placentne funkcije te usporenje fetalnog rasta iza 38. tjedna trudnoće (193). Prekoračenjem termina poroda nastaje redukcija uteroplacentarne cirkulacije krvi, te zbog degenerativnih promjena placente i njene smanjene funkcije nastaje subakutna placentna insuficijencija (194). Takva placenta ne može izvršiti svoju funkciju posebno u vrijeme poroda, koji je još više oštećuje. Programskom indukcijom i dovršenjem poroda u terminu, tj. neposredno prije ili poslije termina, prevenira se prenošenost i smanjuju komplikacije. Rezultat je bolja kondicija novorođenčadi

(189), manja perinatalna smrtnost (189, 195), smanjenje broja završenih poroda carskim rezom te trajanje poroda (190).

Opasnost programskog induciranja poroda je jatrogeni prematuritet zbog krivo procijenjene gestacijske dobi i fetalne zrelosti. Antenatalno procjenjivanje fetalne zrelosti je obavezni postupak pri odluci o programskom dovršavanju trudnoće. Pri donošenju odluke o programskoj indukciji poroda, mora postojati dobra korelacija između podataka o zadnjoj menstruaciji, kliničkog nalaza te ultrazvučne biometrije, a za procjenu fetalne zrelosti potrebno je imati podatak o amnioskopskom nalazu mliječnosti plodne vode. Pojedini autori su upozoravali na učestaliju pojavu fetalne hiperbilirubinemije poslije programskih indukcija poroda (196,197). Kasnijim ispitivanjima nisu nađene razlike u vrijednostima bilirubina u djece rođene spontano u odnosu na djecu rođenu u programiranih induciranih poroda uz pomoć oksitocina.

Vrijeme trajanja i ishod programiranog induciranog poroda ovisi o više faktora, a najvažniji su osjetljivost materničnog mišića na sredstvo za indukciju i o zrelosti cerviksa. Subjektivna pogreška zbog krive procjene zrelosti cerviksa ili uporaba neadekvatne metode indukcije može završiti dugotrajnim i mučnim porodom ili carskim rezom koji će trudnici ostati u gorkom sjećanju. Jedan od najvažnijih kliničkih pokazatelja koji može predvidjeti vrijeme trajanja poroda i njegov ishod je cervikalni indeks po Bishopu. Svi parametri Bishopova indeksa (cervikalna dilatacija, konzistencija, položaj cerviksa te spuštenost prednjačeće česti) nemaju istu važnost u procjeni ishoda induciranog poroda. Čini se da je dilatacija cerviksa najznačajniji faktor. Ukoliko je cervikalni indeks visok, može se očekivati uspješna indukcija poroda te kratko vrijeme trajanja poroda. Suprotno, ukoliko je cervikalni indeks nizak, za predvidjet je dugotrajno trajanje poroda u kojem produžena latentna faza traje često duže od cijelog poroda. Kod višerotki zrelost cerviksa igra manju ulogu nego kod prvotki jer njihov cerviks sadrži promjene iz ranijih poroda.

#### 1.4.4. Indicirani inducirani porod

Indicirano inducirani porod predstavlja terapijski postupak dovršavanja trudnoće zbog maternalnih ili fetalnih indikacija. Za razliku od programske indukcije poroda, indicirana indukcija poroda se izvodi i prije termina poroda, tj. i prije no što fetus dosegne svoju zrelost. U ugroženim trudnoćama, kao što je slučaj sa EPH gestozama i fetalnim zastojem rasta, intenzivni nadzor mora početi najkasnije sa 37 tjedana trudnoće jer fetalna smrtnost poslije 38 tjedana trudnoće progresivno raste. U rodilištu Opće bolnice u Bjelovaru, udio indiciranih poroda u ukupnom broju induciranih poroda iznosi 33,6 % od čega se 19,3 % dovrši carskim rezom (195). Razlozi indiciranog induciranog poroda su mnogobrojni i općenito se dijele na maternalne i fetalne.

Najčešće indikacije od strane majke, tj. stanja ili bolesti majke koja bi se produžetkom trudnoće pogoršala, su diabetes, kardiovaskularne bolesti, prijeteca eklampsija, eklampsija te hepatitis u trudnoći. Fetalni razlozi za primjenu indicirane indukcije su najčešće uzrokovani poremećajem placentne funkcije u bolestima kao što su gestoze, intrauterini zastoj rasta, prenošenost, diabetes, Rh-imunizacija i slično. Treba naglasiti da pojedinačna stanja ili bolesti mogu predstavljati apsolutnu indikaciju za indiciranu indukciju poroda ali i zbir više relativnih indikacija predstavlja razlog za indiciranu indukciju poroda.

Terminskom ili preterminskom indiciranom indukcijom poroda omogućavaju se optimalni uvjeti za fetalno postnatalno preživljavanje. Na taj način se ne smanjuje samo perinatalna smrtnost već i fetalna oštećenja koja remete psihomotorni razvoj djeteta i postaju opterećenje za obitelj i društvo.

#### 1.4.5. Metode induciranja poroda

Znanstvenici odavno pokušavaju razriješiti tajnu prirode koja regulira početak i proces rađanja. Indukcija porođaja spominje se već u 16. stoljeću i do danas su korištene brojne metode za stimulaciju aktivnosti uterusa. Smatra se da je prvu indukciju porođaja prokidanjem prednjih plodovih ovoja izveo Paré sredinom 16. stoljeća. U 18. stoljeću, koristila su se lastina gnijezda otopljena u vodi te toplo ulje badema. U 19. stoljeću W. Smillie koristi amniotomiju "kao metodu

zabiranja prstiju u membrane koje su izbočene u vrijeme truda". Amniotomija se pokazala uspješnom metodom, ali iz definicije je vidljivo da je porođaj u tim slučajevima već počeo te se amniotomija koristila kao metoda njegovog ubrzanja. Neki autori, kao npr. MacAulay koristili su amniotomiju za pretermijsku indukciju porođaja da bi se izbjegla cefalo-pelvina disproporcija u žena sa suženom zdjelicom (198). Zbog visokog maternalnog i fetalnog perinatalnog mortaliteta i morbiditeta, ako porođaj nije uslijedio u određenom vremenskom roku, bili su razlogom napuštanja ovog postupka. Nakon otkrića antibiotika te početkom primjene oksitocina za stimulaciju trudova, amniotomija postaje ponovno važan postupak u indukciji porođaja. Ovisno o stupnju medicinske spoznaje i tehnološkim mogućnostima kroz povijest induciranja porođaja koristili su se galvanska struja, stimulacija bradavica, masaža uterusa, instaliranje vode i drugih tekućih sredstava u uterus i rođnicu, postavljanje različitih balona i katetera u fornikse vagine, cerviks i uterus.

#### 1.4.5.1. Indukcija poroda oksitocinom

Suvremena opstetricija zadržala je medikamentne metode indukcije poroda u kombinaciji sa kirurškom (amniotomija). Oksitocin, kao fiziološki oksitocik, pripremljen iz ekstrakta stražnjeg režnja hipofize, počeo se primjenjivati u porodništvu početkom prošlog stoljeća, prvo, u obliku intramuskularnih injekcija. Ubrzo se je shvatilo da se ovakvim načinom primjene ne može kontrolirati brzina resorpcije niti intenzitet djelovanja oksitocina na uterus. Subkutana, oralna i intranazalna primjena oksitocina u svrhu stimulacije uterinih kontrakcija, također, nije dala dobre rezultate iz istih razloga. Otkrivanjem strukturne formule oksitocina, pedesetih godina prošlog stoljeća, i njegova sintetska proizvodnja omogućila je njegovu široku primjenu u indukciji poroda zbog mogućnosti točnog doziranja i manjih nuzgrednih učinaka. Primjena oksitocina intravenskom infuzijom pokazala se najsigurnijim načinom primjene. Doziranje je sigurno i točno, naročito ako se primjenjuju automatske infuzijske pumpe sa brojačem kapljica.



Ordiniranje oksitocinske infuzije u odgovarajućoj dozi pri indukciji poroda izazvat će uterinu aktivnost koja će dovesti do poroda u najvećem broju slučajeva. Primijeti li se negativno djelovanje oksitocina na majku ili dijete, oksitocinska infuzija se može lako prekinuti u svakom trenutku. Apsolutne kontraindikacije za primjenu oksitocina u indukciji poroda praktički nema, osim kada postoji kontraindikacija vaginalnog poroda.

Mišljenja o osjetljivosti miometrija na kraju trudnoće na oksitocin su različita, no gotovo svi autori potvrđuju mišljenje Smytha da posljednjih tjedana trudnoće, posebno u 40. tjednu trudnoće, postoji porast osjetljivosti uterusa na egzogeni oksitocin (157). Autor je našao da se osjetljivost uterusa posljednjeg tjedna trudnoće povećava deset puta. H.A. Müller je našao povećanje osjetljivosti uterusa u posljednja tri tjedna trudnoće za dva do tri puta (199).

Postoje brojna izvješća o značajnom skraćenju trajanja inducirano poroda, boljoj kondiciji fetusa, manjem broju carskih rezova ako se koristi kombinirana metoda indukcije, tj. uz amniotomiju, istodobno ili neposredno nakon amniotomije ordiniranje oksitocinske infuzije. Lillenthal i Ward su inducirajući porode oksitocinom bez prethodne amniotomije imali 53% neuspjelih indukcija unutar 24 sata (200).

#### 1.4.5.1.1. Načini primjene oksitocina u indukciji poroda

Pri doziranju oksitocina intravenskom infuzijom u indukciji poroda razlikuju se dva pristupa: fiziološko doziranje koje se temelji na spoznaji da svaka faza poroda treba odgovarajuću dozu oksitocina (201) i titracijsko doziranje koje se temelji na pretpostavci da je svaki gravidni uterus različito osjetljiv na oksitocin (202). Pri korištenju fiziološke metode maksimalna doza oksitocina ne prelazi 16 milijedinica u minuti, a pri korištenju titracijske metode doza oksitocina ovisi o uterinoj aktivnosti i udvostručuje se svakih 20 minuta. Kada se tijekom poroda savlada faza latencije i uspostavi faza akceleracije, uz dilataciju ušća od 5 cm ili više, doza oksitocina se smanjuje, jer tada porod dobro napreduje i uz nižu dozu (203). Prednosti jedne ili druge metode teško je ocijeniti jer uspješnost indukcije

poroda ovisi o uznapređovalosti trudnoće, zrelosti cerviksa te stanju (prsnuću) plodnih ovoja.

U prošlosti se oksitocin primjenjivao i intramuskularno, supkutano, oralno te nazalno. Ovi farmakološki putevi primjene su napušteni prvenstveno zbog nemogućnosti sigurne i točne dozaže te apsorpcije.

#### 1.4.5.2. Indukcija poroda prostaglandinima

Metode koje su posredno uključivale prostaglandinske mehanizme u indukciji poroda počele su se pojavljivati početkom 20. stoljeća. Te metode zasnivale su se na oslobađanju endogenih prostaglandina prilikom fizičkog rastezanja cerviksa raznim pomagalicama kao što su hidrostatske vrećice, kateteri, laminarije i slično.

Prva izvješća o uspješnosti primjene egzogenih farmakoloških, preparata prostaglandina u indukciji poroda donijeli su Karim i suradnici 1968. godine (204) i od tada preparati prostaglandina imaju značajno mjesto u medikamentoznoj indukciji poroda. U svojoj prvoj studiji, uspjeli su inducirati 31 od 35 trudnoća primjenjujući prostaglandin intravenski.

Za razliku od oksitocina koji je vrlo snažan stimulator uterušne aktivnosti i koji ima vrlo mali utjecaj na cerviks zbog malog broja oksitocinskih receptora u usporedbi sa miometrijem (205), prostaglandini uz to što imaju kontraktilno djelovanje na miometrij (204), smanjuju i rezistenciju cerviksa uterusa. Kao i kod oksitocina, osjetljivost miometrija na prostaglandine raste sa porastom gestacijske dobi. Trenutno se od brojnih prostaglandina koriste dinoprost (PGE<sub>2</sub>), dinoprost trometamin (PGF<sub>2</sub>) i karboprost trometamin (15-metil PGF<sub>2</sub>α). Farmakološki oblik primjene im je intravenski, intramuskularni, peroralni, intracervikalni, vaginalni, ekstraamnijski i intraamnijski. Farmakološke prednosti u odnosu na oksitocin očituju se u mogućnosti izazivanja efikasnih, snažnih uterušnih kontrakcija u ranoj trudnoći. Također, s obzirom da nemaju antidiuretski utjecaj, prikladniji su za indukciju poroda u trudnoćama sa gestozom te kod trudnica sa srčanim bolestima.

Lokalna primjena PGE<sub>2</sub> koristi se za sazrijevanje cerviksa pri čemu su smanjeni sporedni učinci (205). Empirijski, svaki opstetričar iz iskustva stečenog u svakodnevnoj praksi, znade da je uspješnost indukcije poroda direktno povezana sa stanjem cerviksa, tj. o njegovoj zrelosti. Naročito veliki problem predstavlja induciranje poroda sa vrlo nepovoljnim nalazom na cerviksu, tj. kada je cervikalni indeks po Bishopu manji od 5. U takvim slučajevima, za razliku od indukcije oksitocinom, lokalni pripravci prostaglandina pokazali su se metodom izbora zbog svoga dvojakog djelovanja: djelovanjem na sazrijevanje cerviksa i izazivanjem kontrakcija uterusa (204).

U slučajevima relativno (ne)povoljnog nalaza, kada je cervikalni indeks ocijenjen po Bishopu između 5 i 8, porod se može inducirati oksitocinom ili prostaglandinima a rezultati uspješnosti su podjednaki (195).

Kada se ukaže potreba za indukcijom poroda pri povoljnom genitalnom nalazu, tj. kada je cervikalni indeks ocijenjen po Bishopu veći od 8, neracionalno je i nema potrebe upotrebljavati prostaglandine jer nema razlike u učinkovitosti indukcije poroda u odnosu na indukciju amniotomijom i oksitocinom čija je cijena znatno manja.

#### 1.4.5.2.1. Načini primjene preparata prostaglandina u indukciji poroda

*Endocervikalno* se apliciraju preparati prostaglandina koji su, obično, u obliku gela i koji se instaliraju u cervikalni kanal ali ne iznad unutrašnjeg ušća. Aplicira se 0,5 do 1 mg. Doza se ponavlja svakih 6 sati dok se ne postigne zadovoljavajući učinak, tj. zadovoljavajuća zrelost cerviksa. Nakon toga se primjenjuju druga sredstva za indukciju. Da bi se dobila zadovoljavajuća zrelost cerviksa po Nuutili i Kajanoji (207) u 61,5 % slučajeva je dovoljna jedna doza endocervikalnog gela od 0,5 mg , a po Schneideru i sur. u 59,1 % (208). MacKenzie u sažetku raznih načina poticanja sazrijevanja cerviksa, prosuđujući po trajanju poroda, potrebi dodatne oksitocinske infuzije, po uspješnosti postupka te po postotku carskog reza, daje prednost endocervikalnoj aplikaciji PGE<sub>2</sub> gela u dozi od 0,5 mg (209).

Vaginalni pripravci prostaglandina apliciraju se u stražnji forniks vagine. Na tržištu se mogu naći u obliku gela i vaginalnih tableta.

*Vaginalni gel* se pokazao učinkovitijim a dolazi u pakiranju od 1 mg i 2 mg. Najučinkovitijom se pokazala aplikacija doze od 2 mg svakih 6 sati, dok se ne razvije uredna uterina aktivnost.

*Vaginalne tablete* sadržavaju 3 mg dinoprostona. Ukoliko se ne postigne željeni učinak sa prvom aplikacijom, doza se ponavlja nakon 6 sati.

Endocervikalna aplikacija PGE<sub>2</sub> gela i intravaginalna aplikacija PGE<sub>2</sub> gela ili vaginalnih tableta su već niz godina metoda izbora za "priming" cerviksa, za preindukcioni postupak.

*Oralne tablete* prostaglandina sadrže 0,5 mg dinoprostona i počinju se ordinirati 3 sata nakon prijevremenog prsnuća vodenjaka. Uobičajena doza je 1 tableta svaki sat. Ukoliko odgovor uterusa nije adekvatan, doza se povećava na 2 tablete svaki sat, dok se ne postignu kontrakcije uterusa. Maksimalna pojedinačna doza može biti 1,5 mg. Mirošević i sur. su analizom indukcija poroda ustanovili potpuni (100 %) uspjeh kombinacijom peroralnog PGE<sub>2</sub> i infuzije oksitocina, 92,6 %-tni uspjeh samim tabletama PGE<sub>2</sub> a najslabiji uspjeh od 86,4 % u trudnica samo sa infuzijom oksitocina (210). Slične rezultate dobila je i Frković koja je ustanovila inerciju uterusa pri indukciji poroda u 7,4 % gdje su se koristile tablete PGE<sub>2</sub>, u 4,1 % pri korištenju kombinacije PGE<sub>2</sub> tableta i oksitocina te u 13,3 % u onih induciranih samo oksitocinom (211).

*Intravenski* preparati prostaglandina ordiniraju se u obliku infuzije. Ampule sadrže 0,75 mg dinoprostona i razrijede se u 500 ml fiziološke otopine ili 5% glukoze. Početno se ordinira 0,25 µg/min., a doza se potom povećava ovisno o odgovoru uterusa. Maksimalna doza je 4 µg/min. U slučaju hipertonusa uterusa ili znakova ugroženosti ploda, infuzija se mora trenutno prekinuti! Pri ordiniranju intravenoznog oblika PGE<sub>2</sub> moguća je i komplikacija u obliku gastrointestinalnih tegoba ili lokalnog eritema u području infuzione vene (209).

Pripravci prostaglandina u indukciji poroda se mogu kombinirati ali u pravilu jedan nakon drugoga. Npr. nakon aplikacije endocervikalnog oblika pripravka prostaglandina, može se radi nastavka indukcije, aplicirati vaginalni, intravenski

ili oralni preparat prostaglandina. Istovremeno ordiniranje dva preparata prostaglandina nije preporučljivo zbog mogućnosti nastanka hipertonusa uterusa. Isto pravilo vrijedi i za oksitocin. Simultana primjena prostaglandina i oksitocina lako može izazvati hipertonus uterusa jer oba preparata imaju svoje receptore. Stoga se, u pravilu, daju jedan za drugim.

Kontraindicirano je ordinirati preparate prostaglandina u pacijentica koje su preosjetljive na prostaglandine, u pacijentica kod kojih su općenito kontraindicirani oksitocični lijekovi ili se ne preporučuju dugotrajne kontrakcije uterusa, kao što su višerotkinje (više od 6 poroda), cefalopelvična disproporcija, neangažiranost glavice u zdjelici, nerazjašnjenog krvarenja tijekom sadašnje trudnoće, patološkog kardiokografskog zapisa koji pokazuje ugroženost ploda i slično. Mjere opreza potrebno je primijeniti kod pacijentica sa glaukomom i težim slučajevima astme. Tada treba procijeniti potencijalne koristi uporabe prostaglandinskih preparata u odnosu na moguće rizike.

U slučaju predoziranja ili nastanka hipertonusa, zaustavlja se daljnja primjena preparata prostaglandina te se trudnica postavlja u lijevi lateralni položaj, što je najčešće dovoljna mjera. Korisno je davanje betamimetika intravenskim putem te simptomatska terapija. Kliničke studije s antagonistima prostaglandina još nisu u fazi u kojoj se predlaže njihova primjena. Ukoliko zaustavljanje primjene prostaglandina i tokolitička terapija nisu bili dostatni u rješavanju hipertonusa, a pri tome kardiokografski zapis postane patološki, porod treba dovršiti nekom od opstetričkih operacija. S obzirom da je hipertonus ozbiljna komplikacija primjene prostaglandina, ne preporučuje se upotreba prostaglandina izvan bolnice i bez kardiokografskog nadzora.

Iako proizvođač ne preporučuje upotrebu prostaglandina u slučajevima prethodne operacije na uterusu, u koje spada i carski rez, u mnogim klinikama se prostaglandini koriste za indukciju poroda i u tim slučajevima. Tako, npr. 78 % specijalista opstetričara u Velikoj Britaniji koristi preparate prostaglandina za indukciju poroda kod trudnoća sa prethodnim carskim rezom (212). Naime, smatra se da prostaglandinska indukcija poroda izaziva kontrakcije manje amplitude koje manje napinju zaraslicu na maternici nastalu nakon prethodnog

carskog reza. Postoje i istraživanja koja čiji rezultati govore da je učestalost rupture uterusa uz primjenu prostaglandina nakon prijašnjeg carskog reza identična onoj kod spontanog poroda (213).

U svakodnevnom radu, reducirajući činilac primjene prostaglandina je njihova cijena. Međutim, treba imati na umu da cijena nije visoka ukoliko je postavljena prava indikacija te ukoliko se koriste racionalno. U izračunu cijene/koristi treba računati elemente kao što su trajanje bolničkog liječenja, učestalost carskog reza, primjena antibiotika te mortalitet i morbiditet novorođenčadi i majki.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Tekovina suvremene opstetricije je rano predviđanje nastanka i razvoja patologije trudnoće te aktivan i preventivan pristup porodničara. Inducirani porod je jedan od vidova takvog aktivnog i preventivnog stava porodničara u odnosu na patologiju trudnoće. Uspješnost induciranja poroda ovisi o znanju i iskustvu opstetričara te uporabi odgovarajućih metoda indukcije. Uspješno inducirati porod i vaginalno ga završiti zahtijeva više opstetričkog znanja i iskustva nego porod dovršiti carskim rezom. Nažalost, još uvijek znatan broj induciranih poroda ne uspije te se takve trudnoće moraju završiti carskim rezom ili ponavljanjem indukcije.

Ciljevi ovog istraživanja su:

- 1) istraživanje elektromiografskih fenomena miometrija tijekom poroda induciranih oksitocinom i preparatima prostaglandina,
- 2) utjecaj amniotomije i spazmolitika na električnu aktivnost uterusa tijekom induciranog poroda,
- 3) određivanje karakteristika EMG aktivnosti kod uspješno završenih indukcija poroda i kod neuspješnih indukcija
- 4) ustanoviti može li se praćenjem EMG aktivnosti miometrija predvidjeti uspješnost izabrane metode u indukciji poroda te pomoći u izboru sredstva za indukciju poroda.

## **2. NAČIN RADA**

### 2.1. TRUDNICE

U istraživanje je uključeno 110 trudnica, koje su u razdoblju od travnja 2002. godine do rujna 2003. godine, nadzirane u Rodilištu Opće bolnice u Bjelovaru. U svih trudnica koje su sudjelovale u istraživanju, trudnoća je bila jednoplodna a dijete u stavu glavicom. Indukcija porođaja je u svih trudnica učinjena između 37. i 42. tjedna trudnoće. Niti jedna od trudnica koje su sudjelovale u istraživanju tijekom trudnoće nije liječena zbog prijetjećeg pobačaja ili prijevremenog poroda. Također, u niti jedne nije bila učinjena serklaža cerviksa tijekom trudnoće. Prilikom uključivanja u istraživanje, sve su trudnice bile zdrave, isključene su sve trudnice sa sumnjom na eventualni korioamnionitis, pijelonefritis, poremećaj metabolizma ugljikohidrata ili sumnjom na anomaliju maternice. Prosječna dob trudnica uključenih u ispitivanje bila je 25,2 godine (sd 4,2). Po paritetu, najviše je bilo prvorođki i to 56 (50,9 %), drugorođki 34 (30,9 %) a tri i višerođki bilo je 20 (18,2 %). Tijekom induciranja poroda te 7 dana prije indukcije poroda, niti jedna trudnica uključena u istraživanje nije liječena nesteroidnim antireumaticima, antagonistima kalcija ili drugim lijekovima koji bi mogli utjecati na aktivnost miometrija. U svih trudnica bio je očuvan integritet vodenjaka.

U procjeni gestacijske dobi trudnoće, kod programske indukcije, koristili smo se podatkom o zadnjoj menstruaciji, kliničkim nalazom i ultrazvučnom biometrijom. Morala su postojati barem tri ultrazvučna mjerenja od kojih jedno u prvom trimestru trudnoće. Za procjenu fetalne zrelosti koristili smo se amnioskopskim nalazom mliječnosti plodne vode. Procjena zrelosti novorođenčeta ocjenjena je i od strane neonatologa.



Svaka trudnica, u koje je predviđena indukcija poroda, hospitalizirana je barem dan prije indukcije poroda, pregledana je i učinjene su osnovne laboratorijske pretrage. Svakoj trudnici je objašnjeno što je indukcija poroda i zbog čega se predlaže završetak poroda indukcijom poroda. Elektromiografsko ispitivanje tijekom indukcije poroda nije imalo nikakav utjecaj na izbor postupka ili metode indukcije te trajanje poroda.

Trudnice su večer ranije dobile klizmu. Sama indukcija poroda počinjala je u sedam sati ujutro davanjem sredstva za indukciju. Broj i sastav liječnika opstetričara koji su zaposleni u rodilištu tijekom istraživanja i koji su inducirali porode nije se mijenjao. Neposredno prije indukcije poroda pregledom je utvrđen modificirani cervikalni indeks po Bishopu, a kardiotokografski je isključena eventualna patnja fetusa i otklonjena mogućnost da postoje trudovi. Kako je teško prilagoditi originalni Bishopov indeks (160) našim prilikama, upotrijebili smo modificirani Bishopov indeks kao što je to predložio Matijević (214). Modificirani Bishopov indeks koji je prilagođen našim prilikama i koji smo upotrebljavali prikazan je na *tablici 1*.

	<i>bodovi (score)</i>			
	0	1	2	3
<i>otvorenost cerviksa (cm)</i>	<i>&lt;1</i>	<i>1-2</i>	<i>3-4</i>	<i>&gt;4</i>
<i>duljina cerviksa (članak)</i>	<i>≥4/4</i>	<i>4/4-1/2</i>	<i>1/2-1/3</i>	<i>u nestajanju ili nestao</i>
<i>položaj cerviksa</i>	<i>straga</i>	<i>centriran</i>	<i>sprijeda</i>	-
<i>konzistencija cerviksa</i>	<i>tvrd</i>	<i>srednje tvrd</i>	<i>mekan</i>	-
<i>angažiranost vodeće česti</i>	<i>-3</i>	<i>-2</i>	<i>-1 do 0</i>	<i>+1</i>

*Slika 1. Modificirani Bishop cervikalni indeks*

Na temelju ovakvog modificiranog Bishopovog indeksa, opstetrički nalaz smo za potrebe istraživanja, podijelili u tri skupine: Bishop indeks < 5 (nepovoljan nalaz za indukciju), od 5-8 (relativno povoljan za indukciju) i >8 (povoljan nalaz za indukciju).

## 2.2. Registracija električne aktivnosti miometrija

Električka aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda, praćena je na osciloskopu EMG uređaja Medelec MS-6, Medilog, England. Korištene su transkutane elektrode izrađene od srebrnog klorida (AgCl), proizvođača Croel d.o.o., Hrvatska. Protok zrake na osciloskopu bio je brzine 750 m/sek po okomitom razmaku, a amplitudni razmak 500  $\mu$ V. Filteri na uređaju su bili podešeni na frekvencijska područja od 0,03-8 Hz. Transkutane elektrode (2 para) su se postavljale u projekciji lijevog i desnog uterotubarnog kuta i okomito ispod njih na udaljenosti 10-12 cm. Za bolju elektroprovodljivost između kože i elektrode koristio se elektroprovodljivi gel. Prije postavljanja elektroda, koža trbuha se na mjestima postavljanja elektroda očistila benzinom.

Preliminarno EMG mjerenje učinjeno je neposredno prije primjene sredstva za indukciju poroda. Po dolasku u rađaonu, nakon 10 minuta mirovanja u ležećem položaju, učinjeno je EMG mjerenje aktivnosti uterusa u trajanju od 10 minuta da bi se utvrdila postojeća aktivnost uterusa. Uvjet za uključivanje ispitanica u istraživanje bio je elektromiografski nalaz mirnog uterusa, tj. da ne postoji EMG aktivnost tipa kontrakcija. Iz ispitivanja su isključene trudnice u kojih je tijekom desetminutnog razdoblja prije primjene sredstva za indukciju uočeno prisustvo salvi AP, polifazični AP ili bifazični AP sa amplitudama većim od 500  $\mu$ V.

Po primjeni sredstva za indukciju, u redovitim razmacima, nakon 30, 90, 150, 210 i 270 minuta, učinjena su EMG mjerenja u trajanju po 30 minuta a rezultat je iskazan kao 10 minutni prosjek. Za svako mjerenje je izračunat EMG indeks po formuli Škrablin-Kučić: EMG indeks uterine aktivnosti = broj pojedinačnih impulsa tijekom 10 minutnog razdoblja + amplituda ( $\mu$ V) najvišeg potencijala podijeljena sa 100 (serije izbijanja ocijenjene su s dodatnih 20, bifazički valovi sa 2 i polifazički sa 3).

Sva mjerenja su obavljena od strane jednog istraživača, autora radnje. U posebni formular bilježeni su broj i amplitude monofazičkih, bifazičkih, polifazičkih potencijala te salve izbijanja AP. Registrirane su samo amplitude od 250  $\mu$ V i iznad toga jer niže voltaže od toga nisu jasno prikazane.

Po završetku vremenskog intervala (270 minuta) tijekom kojeg je izvršeno 5 EMG mjerenja te ukoliko nije nastupio porod ili bi se utvrdilo nezadovoljavajuće

napredovanje poroda induciranog lokalnim preparatom prostaglandina, odlučilo se je o eventualnom ponavljanju doze lokalnog prostaglandina ili se je ordinirala i.v. infuzija oksitocina.

### 2.3. Sredstva za indukciju poroda

#### 2.3.1. Oksitocin

Oksitocin koji je korišten za indukciju poroda je sintetski preparat pod imenom Syntocinon<sup>®</sup>, proizvođača Novartis Pharma AG, Switzerland.

Oksitocin je ordiniran u dozi od 10 i.j. u 500 mL fiziološke otopine. Početno je infuzijski ordinirano 8 mIU/min., a doziranje se povećavalo u slučaju izostanka trudova do 32 mIU/min. Infuzija oksitocinom započinjala je u sedam sati ujutro, u rađaoni, po priključenju trudnice na kardiotokogaf.

Elektromiografsko ispitivanje električne aktivnosti uterusa tijekom indukcije infuzijom oksitocina učinjeno je u 54 trudnice.

#### 2.3.2. Intracervikalno primjenjen oblik prostaglandina

U slučajevima kada je nalaz za indukciju bio nepovoljan, tj. kada je Bishop indeks bio < 5, upotrebljavao se je dinoproston u količini 0,5 mg u 3 g gela. Preparat se u prodaji nalazi pod imenom Prepidil<sup>®</sup> gel a proizvođač je Pharmacia & Upjohn, Belgium.

Prostaglandinski gel se endocervikalno aplicirao pomoću posebne brizgalice sa kateterom, koju proizvođač prilaže u originalnom pakiranju, u 7 sati ujutro. Apliciranje endocervikalnog gela vršeno je u rađaoni gdje je trudnica ostajala ležati i gdje je bila kardiotokografski nadzirana.

Elektromiografsko ispitivanje električne aktivnosti uterusa tijekom indukcije endocervikalnim oblikom prostaglandina učinjeno je u 20 trudnica.

#### 2.3.3. Intravaginalno primijenjen oblik prostaglandina

Vaginalni pripravak prostaglandina korišten je kod sve tri skupine stanja cerviksa (nepovoljan, relativno povoljan i povoljan) a preparat koji smo koristili u prodaji nalazi pod imenom Prostin E<sub>2</sub><sup>®</sup> vaginalni gel, proizvođača Pharmacia & Upjohn, Belgium. Koristili smo vaginalni gel koji sadrži 2 mg dinoprostona u 3 g gela. Dolaskom u rađaonu, u 7 sati ujutro, vaginalni gel se aplicirao u stražnji forniks rodnice. Nakon aplikacije, trudnica je ostajala ležati u rađaoni pod kardiokografskim nadzorom. Elektromiografsko ispitivanje električne aktivnosti uterusa tijekom indukcije vaginalnim oblikom prostaglandina učinjeno je u 21 trudnice.

#### 2.3.4. Intravenozno primijenjen oblik prostaglandina

Pri korištenju intravenoznog oblika prostaglandina korišten je preparat pod imenom Prostin E<sub>2</sub><sup>®</sup> ampule, proizvođača Pharmacia & Upjohn, Belgium, koji sadrži 0,75 mg dinoprostona po ampuli od 0,75 ml, tj. 1 mg/ml. Intravenozno apliciranje je primijenjeno u obliku infuzije. Ampula od 0,75 mg dinoprostona dodana je u 500 ml fiziološke otopine. Početna doza je bila 0,25 µg/min., tj. 10 kapi u minuti. Ukoliko se nakon 30 minuta ne bi postigao zadovoljavajući rezultat, tj. regularni trudovi, doza se povećala na 0,5 µg/min., tj. 20 kapi u minuti. Ukoliko se nisu inducirali trudovi niti nakon 1-2 h, doza se povećala na 1 µg/min. tj. 40 kapi u minuti. Maksimalna doza intravenoznog dinoprostona koja je korištena bila je 2 µg/min., tj. 80 kapi u minuti.

Indukcija poroda intravenoznim oblikom prostaglandina počinjala je u 7 sati ujutro, u rađaoni, uz kardiokografski nadzor. Ovu metodu indukcije poroda koristili smo u sva tri stanja modificiranog cervikalnog indeksa po Bishopu.

Elektromiografsko ispitivanje električne aktivnosti uterusa tijekom indukcije infuzijskim oblikom prostaglandina učinjeno je u 15 trudnica.

Dobiveni podatci statistički su obrađeni deskriptivnim metodama; tablicama frekvencija: mjerama centralne tendencije i varijabilnosti promatranih varijabli. Statistička značajnost parametrijskih varijabli testirana je t-testom, a neparametrijskih  $\chi^2$  testom, na razini značajnosti,  $p < 0,05$ .

Rezultati su prikazani tablično i grafički

Statistička obrada vršena je na PC osobnom računalu. Korišten je satistički software SPSS 10,0 for Windows i Analysis tool pack MS Office 2000.

#### **4. REZULTATI**

Tijekom istraživanja od travnja 2002. do rujna 2003. godine u rodilištu Opće bolnice u Bjelovaru, učinjeno je elektromiografsko istraživanje električne aktivnosti uterusa u 110 trudnica kod kojih je induciran porod.

Od toga broja bilo je 47 (42,7 %) programskih indukcija i 63 (57,3 %) indiciranih indukcija poroda.

Programskih indukcija poroda sa navršenih 38 tjedana trudnoće bilo je 5 (9,4 %), s 39 tjedana 10 (21,3 %) s 40 tjedana 23 (48,9 %) te s 41. navršenim tjednom trudnoće 9 (19,2 %) indukcija.

Indiciranih indukcija sa 37 tjedana bilo je 16 (25,4 %), sa 38. tjedana 17 (27,0 %), s 39 tjedana 7 (11,1 %), s 40 tjedana 8 (12,7 %) i sa 41 tjednom trudnoće 15 (23,8 %).

Indikacija za indiciranu indukciju kod roditelja uključenih u istraživanje bila je u 22 ispitanice (34,9 %) gestoza, u 13 (20,6 %) ispitanice intrauterini zastoj rasta, u 10 (15,9 %) amnioskopski nalaz mekonijске plodne vode, u 15 (23,8 %) trudnica prenošena trudnoća a u 3 (4,8 %) trudnice je indicirana zbog kolestaze u trudnoći.

Zrelost cerviksa je, bodovana modificiranim Bishopovim indeksom, u 52 (47,3 %) trudnica bila nepovoljna (Bishop indeks<5), u 34 (30,9 %) relativno povoljna za

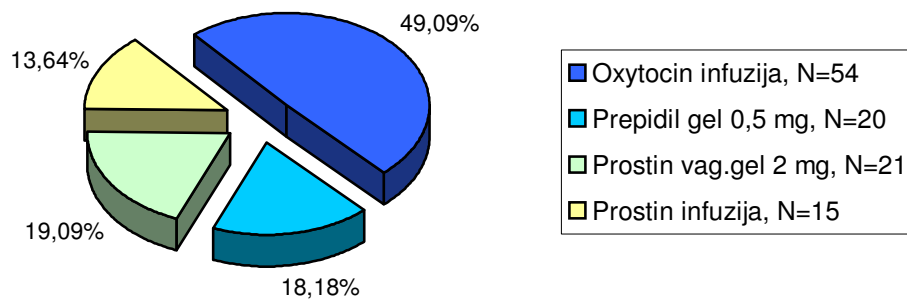
indukciju (BI 5-8), a u 24 (21,8 %) nalaz je bio povoljan za indukciju (BI >8).  
(*tablica 2.*)

Od ispitanica u kojih je induciran porod bilo je 56 (50,9 %) prvorođki, a drugo i višerođkinja bilo je 54 (49,1 %).

paritet	modificirani Bishop cervikalni indeks						ukupno	
	<5		5-8		>8			
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	37	33,7	11	10,0	9	8,2	56	50,9
>1	15	13,6	23	20,9	15	13,6	54	19,1
<i>ukupno</i>	52	47,3	34	30,9	24	21,8	110	100

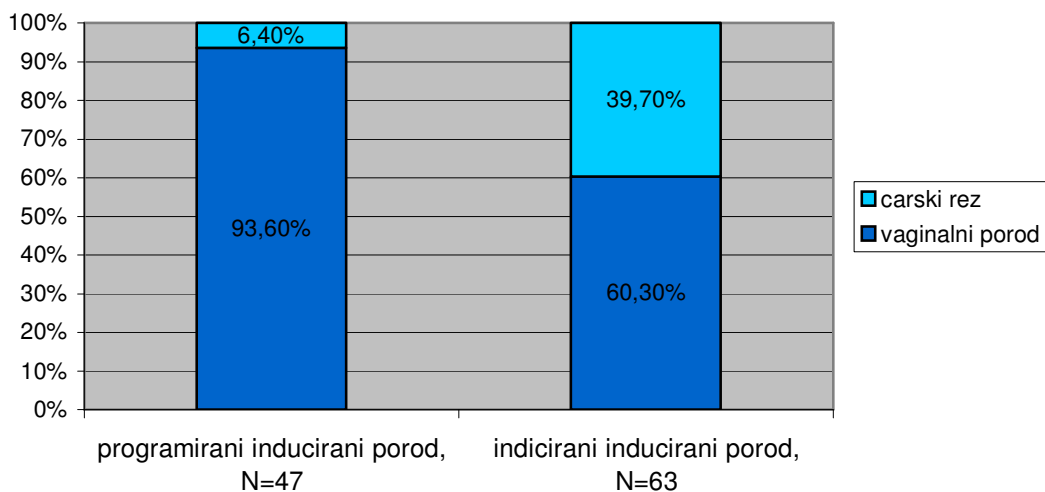
*Tablica 2. Paritet i zrelost cerviksa u trudnica u kojih je induciran porod*

Infuzija oksitocina (Syntocinon® amp.10 IU/mL) kao metoda indukcije poroda, korištena u 54 trudnice (49,1 %), a amniotomija je učinjena kod 33 (61 %) rođilje tijekom ove metode indukcije. Intracervikalni oblik prostaglandina (dinoproston, Prepidil® gel 0,5 mg) upotrebljen je u 20 indukcija (18,2 %) a amniotomija kod indukcije ovom metodom učinjena je u 3 slučaja (15,0 %). Intravaginalni oblik prostaglandina (dinoproston, Prostin® gel 2 mg) je upotrebljen u 21 trudnice (19,1 %), a amniotomija je učinjena kod ovih ispitanica tijekom indukcije u 9 slučajeva (42,8 %). Infuzija prostaglandina (dinoproston, Prostin® amp. 0,75 mg) je korištena za indukciju poroda u 15 trudnica (13,6 %), a u 9 (60 %) ovako induciranih trudnica je učinjena i amniotomija. (*slika 1.*)



Slika 1. Metode indukcije poroda korištene tijekom istraživanja

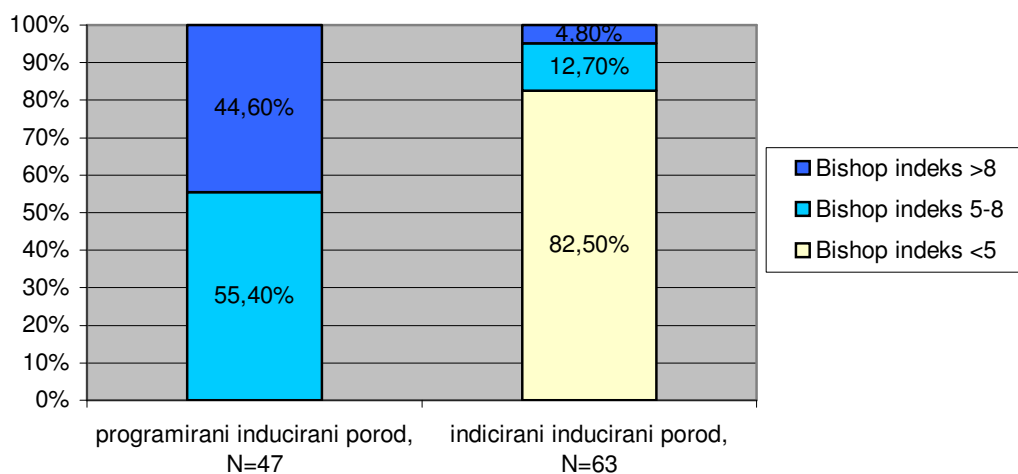
Od induciranih je poroda 95 (86,4 %) završeno vaginalno, a 15 (13,6 %) carskim rezom. Od programiranih 47 (42,7 %) indukcija vaginalno je dovršeno 44, tj. 93,6 %, a carskim rezom 3, tj. 6,4 % poroda. Indicirane indukcije (n=63) su u 38 slučajeva (60,3 %) dovršene vaginalnim porodom a u 25 slučajeva (39,7%) carskim rezom. (slika 2.)



Slika 2. Odnos vaginalnih poroda i carskih rezova u programiranom i indiciranom porodu tijekom istraživanja

Od 82 vaginalno dovršenih induciranih poroda u 7 (8,5 %) indukcija nije uspjela u prvom, već u naknadnom pokušaju.

Udio stupnja zrelosti cerviksa u induciranim porodima bitno se razlikovao ovisno i tome je li indukcija bila programirana ili indicirana što je prikazano na slici 3.



*Slika 3. Zrelost cerviksa ocijenjena modificiranim Bishopovim indeksom u programiranim i indiciranim induciranim porodima tijekom istraživanja*

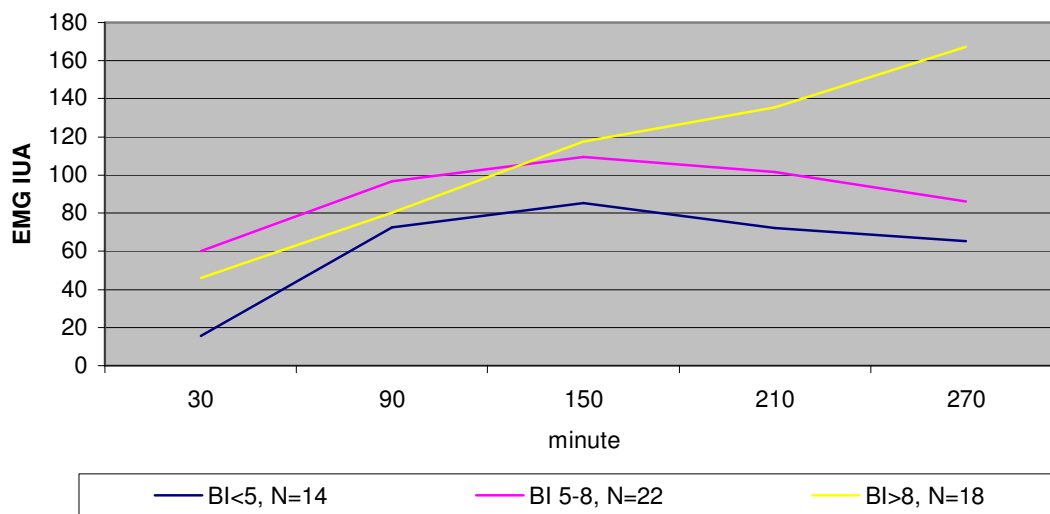
#### 4.1. Električka aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina



Ispitivanje električne aktivnosti miometrija tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina (Syntocinon® amp. 10 UI/ml) učinjena je u 54 ispitanice. Ovisno o zrelosti cerviksa, trudnice smo podijelili u tri skupine: sa modificiranim cervikalnim indeksom po Bishopu manjim od 5, 5 do 8, i većim od 8. Elektromiografski dobivene vrijednosti indeksa uterine aktivnosti (IUA) s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu te broj EMG mjerenja prikazani su na tablici 3. Vidljivo je da se u pojedinim ispitanica nije moglo provesti svih 5 mjerenja jer je nastupio porod ili je (u jednom slučaju) indukcija morala biti prekinuta i porod završen carskim rezom zbog prijeteće asfiksije ploda. Grafički prikaz kretanja vrijednosti EMG IUA prikazan je na slici 4.

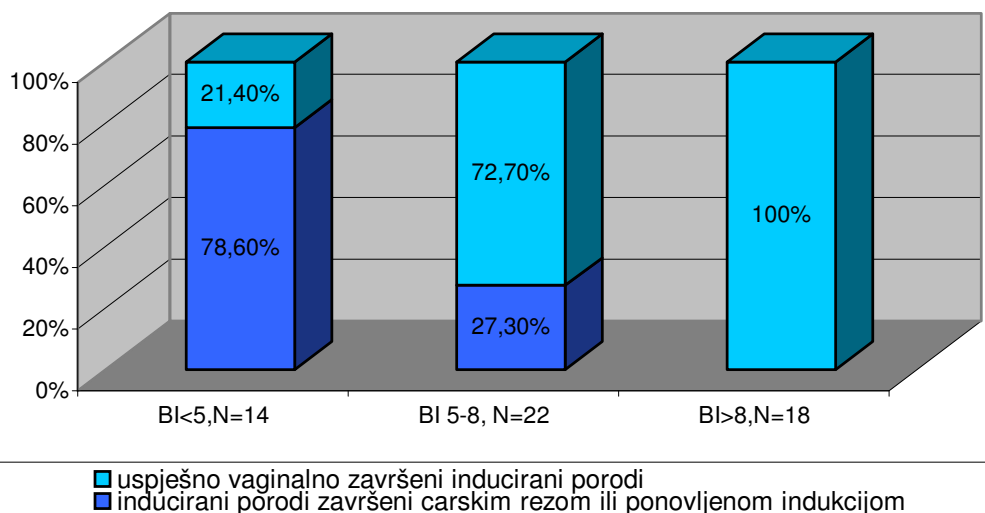
zrelost cerviksa	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
<b>BI&lt;5, N=14</b>	15,75	11,68	72,64	35,07	85,38	19,53	72,15	16,90	65,35	55,02
BI 5-8,N=22	60,09	33,00	96,68	36,79	109,57	52,63	101,58	58,31	86,25	51,51
BI>8,N=18	45,97	33,09	80,22	45,48	117,56	41,76	135,62	23,74	167,17	12,46
Ukupno,N=54	43,89	33,70	84,96	40,00	105,91	44,00	102,94	52,20	92,73	59,99

Tablica 3. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu



Slika 4. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu

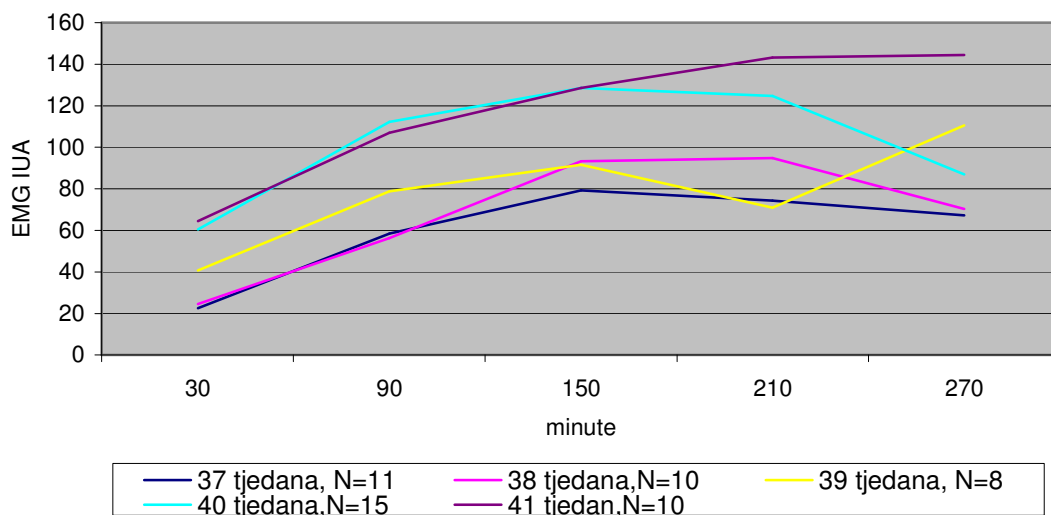
Odnos uspješnosti indukcije poroda infuzijom oksitocina s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu prikazan je na slici 5.



Slika 5. Grafički prikaz uspješnosti indukcije poroda oksitocinom s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishop

Statističkom analizom dobivenih vrijednosti EMG IUA s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu, t-testom je ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA između grupe ispitanica sa nezrelim cerviksom (Bishop indeks <5) te grupe ispitanica s Bishop indeksom 5-8 u mjerenjima nakon 30 minuta ( $t=-4,82$ , d.f.=34,  $p=0,00005$ ). Isto tako, statistički značajna razlika ustanovljena je između grupa ispitanica s Bishop indeksom 5-8 i Bishop indeksom >8 i to u mjerenjima nakon 210 minuta ( $t=-3,76$ , d.f.=11,  $p=0,003$ ) i nakon 270 minuta ( $t=-4,7$ , d.f.=11,  $p=0,0006$ ).

Analiza kretanja EMG IUA tijekom indukcije infuzijom oksitocina s obzirom na gestaciju, prikazana je na slici 6., a prosječne vrijednosti EMG IUA prikazane su u tablici 4.



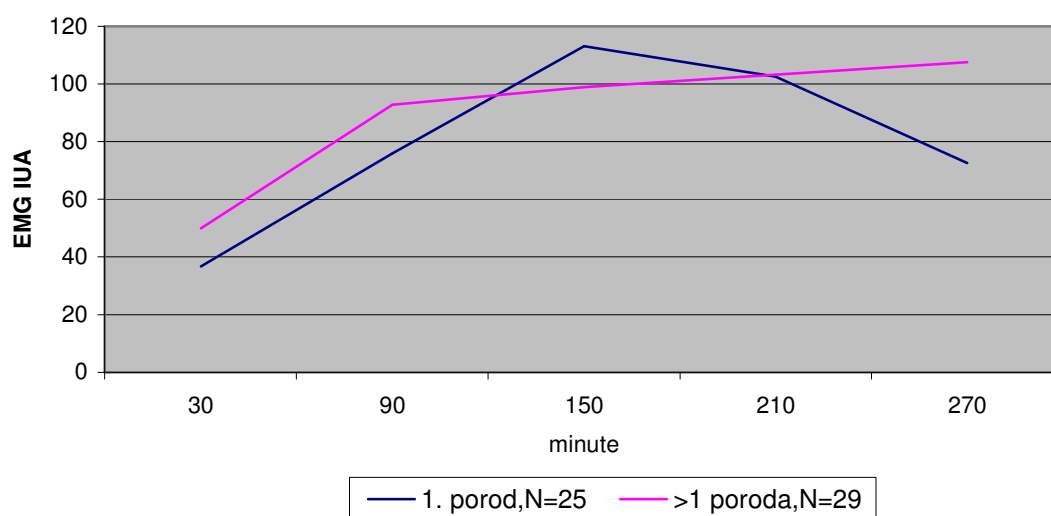
Slika 6. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina s obzirom na gestaciju

tjedni gestacije	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
<b>37, N=11</b>	22,59	16,38	58,45	27,73	79,36	33,67	74,20	42,88	67,167	59,66
38,N=10	24,40	10,28	56,30	20,54	93,30	33,96	94,80	49,26	70,143	60,87
39,N=8	40,69	22,98	78,69	45,53	91,43	45,82	71,00	35,82	110,50	52,72
40,N=15	60,43	39,38	112,20	32,22	128,58	42,09	124,83	47,27	86,90	40,44
41,N=10	64,55	39,33	106,95	37,10	128,40	45,62	143,33	50,58	144,50	57,33
<i>Ukupno,N=54</i>	43,89	33,70	84,96	40,08	105,91	44,01	102,94	52,20	92,73	59,99

Tablica 4. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije infuzijom oksitocina s obzirom na tjedne gestacije

Analizirajući statističku značajnost u vrijednostima EMG IUA u tjednima gestacije između tjedana koji slijede jedan nakon drugoga ustanovljena je statistički značajna razlika u mjerenju nakon 90 minuta između skupine trudnica u 39. i skupine trudnica u 40. tjednu gestacije ( $t=-2,26, d.f.=13, p=0,03$ ). Isto tako najveća razlika u vrijednostima EMG IUA je između 37. i 41. tjedna gestacije, neovisno u vremenu u kojemu je mjerenje izvršeno. Razlika je statistički značajna ( $p<0,05$ ).

Utjecaj pariteta (primipare i multipare) na kretanje EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina prikazana je na slici 7., a prosječne vrijednosti EMG IUA s obzirom na paritet prikazane su na tablici 5.



Slika 7. Kretanje EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina s obzirom na paritet

Paritet	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
<i>1.porod</i> N=25	36,80	33,84	75,84	34,90	113,24	41,31	102,60	55,48	72,68	60,64
<i>&gt;1 poroda</i> N=29	50,00	32,94	92,83	43,10	98,87	46,16	103,23	50,52	107,50	56,57
<i>Ukupno,</i> N=54	43,89	33,70	84,96	40,08	105,91	44,01	102,94	52,20	92,73	59,99

Tablica 5. Prosječne vrijednosti IUA tijekom indukcije oksitocina s obzirom na paritet

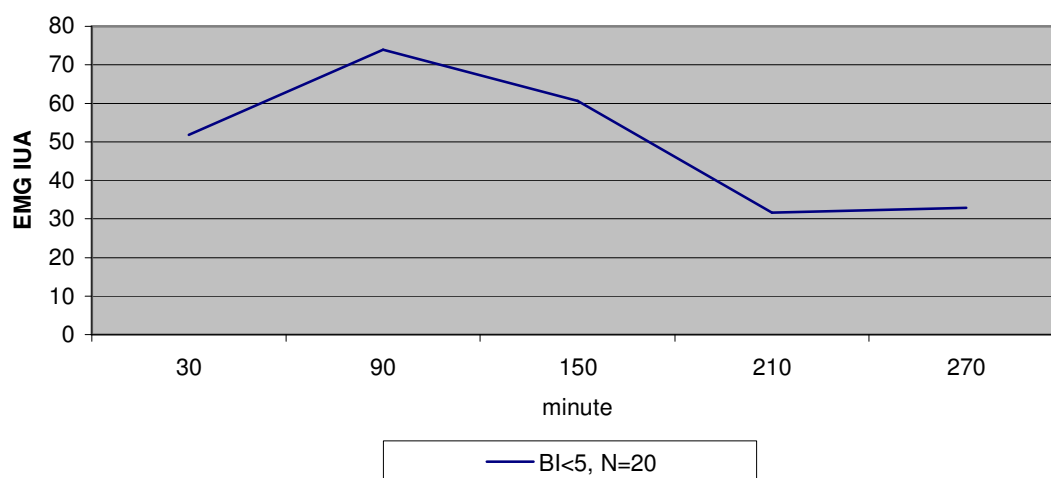
Analizom razlika u elektromiografskim vrijednostima IUA nije ustanovljena statistički značajna razlika između ove dvije grupe indukcija poroda ( $p > 0,05$ )

#### 4.2 Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)

Intracervikalni oblik prostaglandina (dinoproston, Prepidil<sup>®</sup> gel 0,5 mg) apliciran je samo onim trudnicama čija je zrelost cerviksa bila ocijenjena manjim od 5 po Bishopu. Od 20 trudnica u kojih je upotrebljena ovakva indukcija poroda, vaginalno ih je, u prvom pokušaju i uz jednu dozu dinoprostonu od 0,5 mg, rodilo 5 (25 %). Niti jedna roditeljica nije rodila unutar 270 minuta od aplikacije gela što znači da je kod svake ispitanice provedeno po 5 mjerenja. Na tablici 6. prikazane su prosječne vrijednosti EMG IUA a na slici 8. grafički prikaz kretanja prosječnog EMG IUA tijekom prvih 270 minuta poroda induciranog intracervikalnim oblikom prostaglandina.

zrelost cerviksa	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
BI<5, N=20	51,80	26,71	73,90	33,56	60,55	26,95	31,70	22,47	32,82	37,82
Ukupno, N=20	51,80	26,71	73,90	33,56	60,55	26,95	31,70	22,47	32,82	37,82

*Tablica 6. Prosječni EMG IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)*

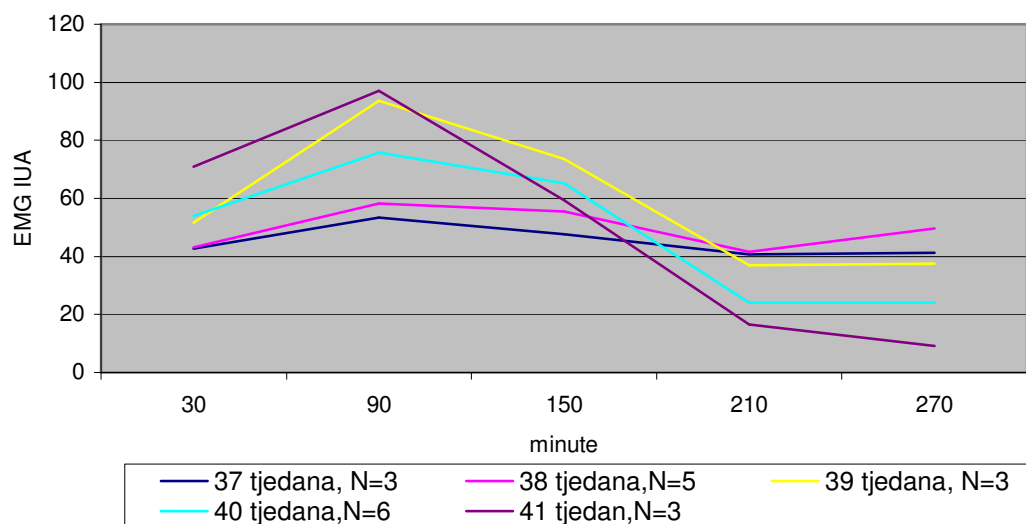


Slika 8. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)

Intracervikalni gel je apliciran kao metoda indukcije kod nezrelog stanja cerviksa u gestacijama od 37. do 41. tjedna trudnoće te je istraženo postoji li statistička značajnost u razlici visine EMG IUA sa obzirom na gestaciju. Ovi rezultati su prikazani na tablici 7. i na slici 9.

tjedni gestacije	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
37, N=3	42,67	24,11	53,33	31,34	47,67	8,08	40,67	35,92	41,16	49,40
38, N=5	43,20	26,86	58,20	26,36	55,60	23,89	41,60	26,11	49,60	51,51
39, N=3	51,67	10,69	93,67	17,67	73,67	16,06	36,83	28,08	37,83	44,56
40, N=6	54,00	35,54	75,83	43,33	65,17	43,70	24,00	11,83	24,00	27,76
41, N=3	71,00	24,58	97,00	25,94	59,33	5,13	16,50	8,76	9,17	3,33
Ukupno, N=20	51,80	26,71	73,90	33,56	60,55	26,95	31,7	22,47	32,82	37,82

Tablica 7. Prosječno izmjerene EMG vrijednosti IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg) s obzirom na tjedne gestacije



Slika 9. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg) s obzirom na tjedne gestacije

Statističkom analizom dobivenih vrijednosti EMG IUA po pojedinim tjednima gestacije nije dobivena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ )

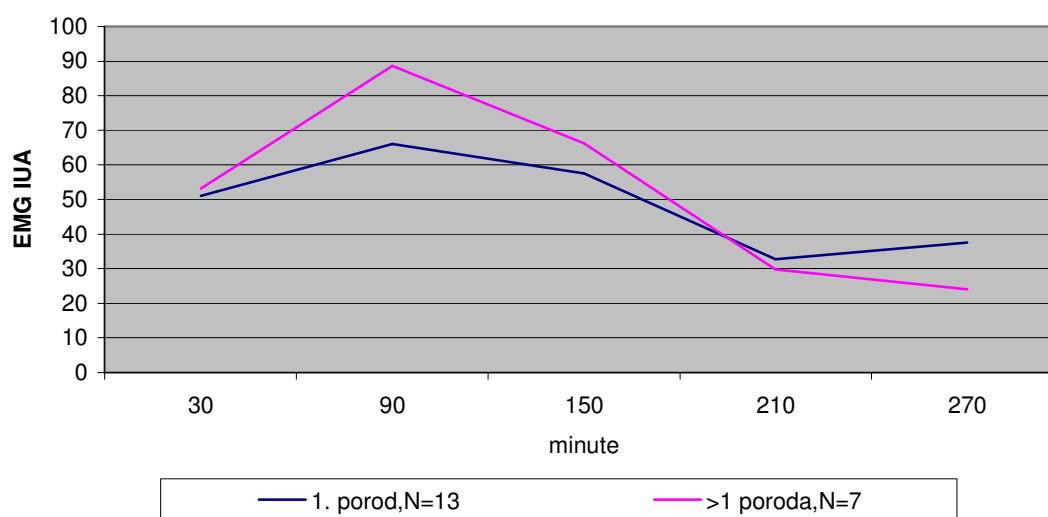
S obzirom da je ova metoda indukcije poroda korištena i kod primipara i multipara (odnos je bio 13:7) pokušalo se ustanoviti postoji li razlika u vrijednostima EMG IUA između ove dvije grupe roditelja. Rezultati su prikazani na tablici 8. i slici 10.

Paritet	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$		$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.



<i>1.porod</i> <b>N=13</b>	51,08	29,11	66,00	35,85	57,50	31,17	32,77	22,30	37,58	40,60
<i>&gt;1 poroda</i> <i>N=7</i>	53,14	23,68	88,57	24,70	66,21	17,31	29,71	54,44	24,00	33,06
<i>Ukupno,</i> <i>N=20</i>	51,80	26,97	73,90	33,56	60,55	26,98	31,70	22,97	32,82	37,82

*Tablica 8. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg) u prvorotki i višerotki*



*Slika 10. Grafički prikaz kretanja EMG izmjerenog IUA tijekom indukcije intracervikalnim prostaglandinom (dinoproston 0,5 mg) u prvorotki i višerotki*

Analizom razlika EMG vrijednosti IUA u ove dvije grupe trudnica nije ustanovljena signifikantna razlika u prvih 270 minuta indukcije poroda ( $p>0,05$ )

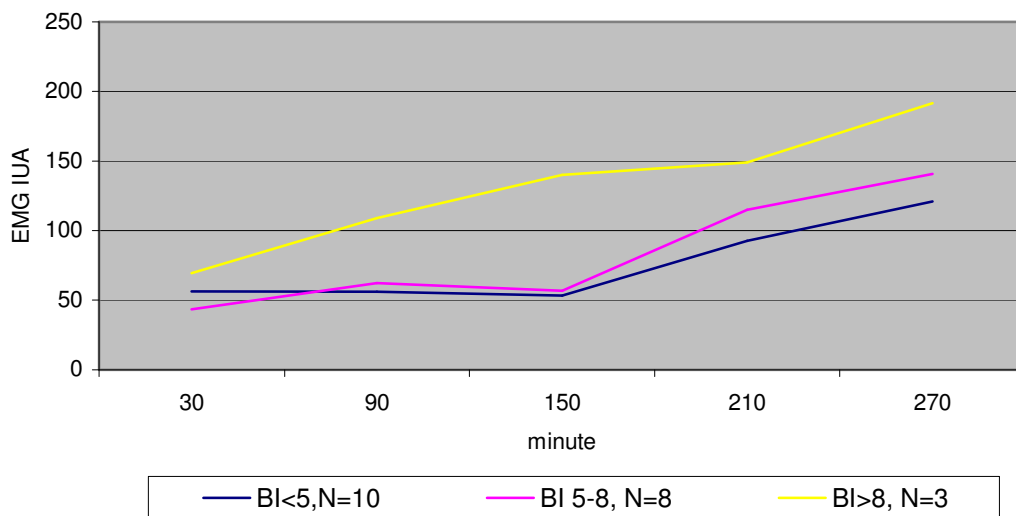
#### 4.3. Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg)

Intravaginalni oblik prostaglandina (dinoproston, Prostin® vaginalni gel 2 mg) koristili smo u istraživanju kod 21 ispitanice. Ovisno o zrelosti cerviksa, ispitanice su podijeljene u 3 skupine: sa modificiranim cervikalnim indeksom po Bishopu <5, 5-8 i >8. Rezultati elektromiografskog mjerenja IUA prikazani su na tablici 9.

zrelost cerviksa	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
BI<5, N=10	56,35	34,98	55,90	39,00	53,50	67,93	92,60	53,28	121,00	62,72
BI 5-8,N=8	43,19	32,10	62,38	31,19	56,75	54,59	114,88	48,37	140,62	39,16
BI>8,N=3	69,33	16,29	109,00	27,78	140,00	43,49	149,00	40,15	191,33	34,65
Ukupno,N=21	53,19	31,96	65,95	37,92	67,10	62,15	109,14	51,44	138,52	54,78

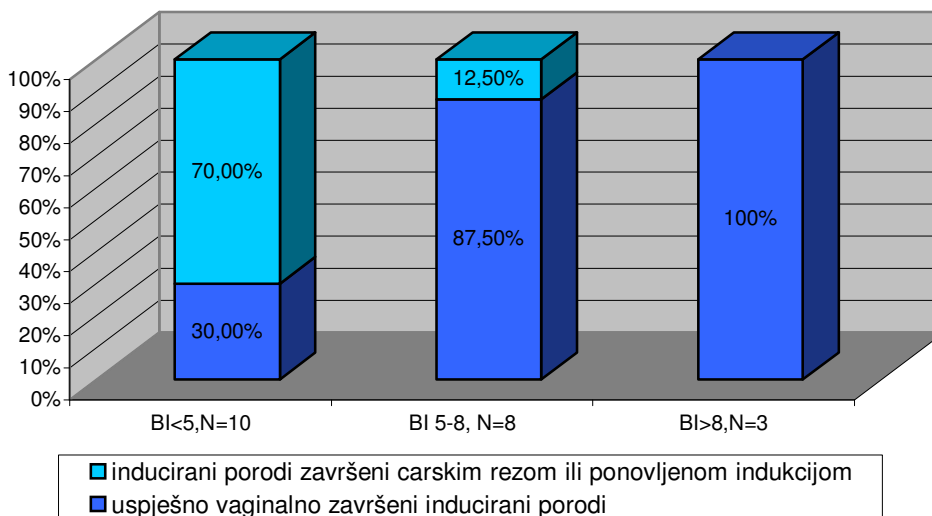
*Tablica 9. Vrijednosti elektromiografskog IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu*

Kretanje prosječnih vrijednosti IUA s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu u prvih 270 minuta indukcije prikazano je na slici 11.



Slika 11. Grafički prikaz kretanja prosječnog elektromiografskog IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu

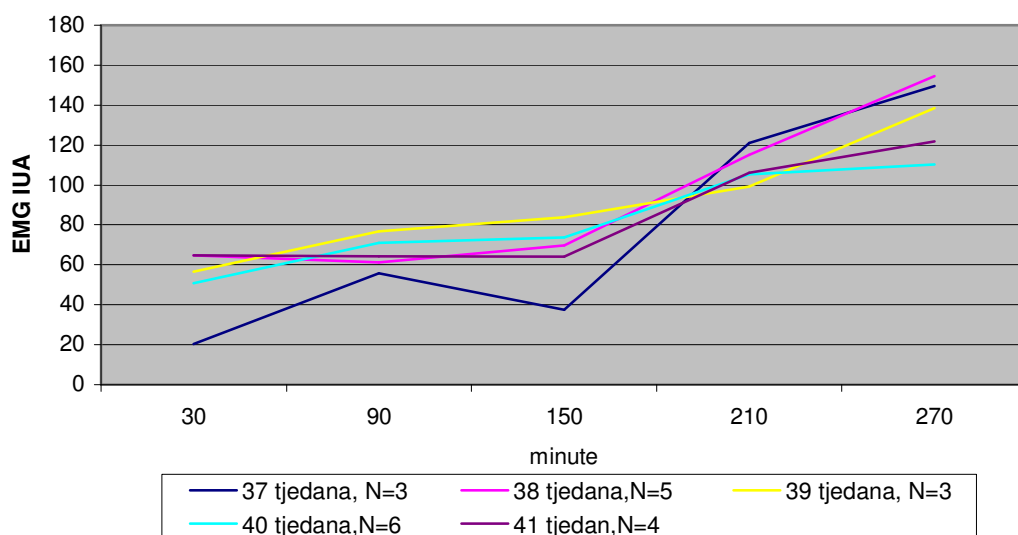
Od 21 trudnice u koje je porod induciran intravaginalnim oblikom prostaglandina, 17 ih je rodilo vaginalno, a 4 indukcije su odgođene ili su završene carskim rezom. Omjer uspješnosti i neuspjeha završetka induciranog poroda ovom metodom indukcije a s obzirom na zrelost cerviksa prikazana je na slici 12.



Slika 12. Grafički prikaz uspješnosti indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu

Statističkom analizom elektromiografskog IUA između pojedinih grupa zrelosti cerviksa, nije ustanovljena statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA ( $p > 0,05$ ).

Analiza kretanja visine EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina s obzirom na gestaciju, tj. tjedne trudnoće kada je pokrenuta indukcija poroda, prikazana je na slici 13.



*Slika 13. Grafički prikaz kretanja visine EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na tjedne gestacije*

U tablici 9. prikazane su prosječne vrijednosti EMG IUA trudnica s obzirom na gestaciju. Niti jedan porod nije uslijedio u prvih 270 minuta indukcije te su tako izvršena sva EMG mjerenja u svih roditelja.

tjedni gestacije	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
<b>37, N=3</b>	20,17	5,48	55,67	7,09	37,33	4,04	121,00	20,81	149,67	7,64
38, N=5	64,80	36,86	61,20	43,82	69,80	67,13	115,00	47,07	154,4	27,51
39, N=3	56,33	9,81	76,67	33,50	83,67	60,34	99,00	57,17	138,33	112,18
40, N=6	50,67	38,01	70,92	41,65	73,5	82,54	105,33	61,94	110,33	49,82
41, N=4	64,87	31,43	64,13	55,13	64,00	84,88	106,25	74,03	121,75	47,21
<i>Ukupno, N=21</i>	53,19	31,96	65,95	37,92	67,10	65,12	109,14	51,44	138,52	54,78

*Tablica 10. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na tjedne gestacije*

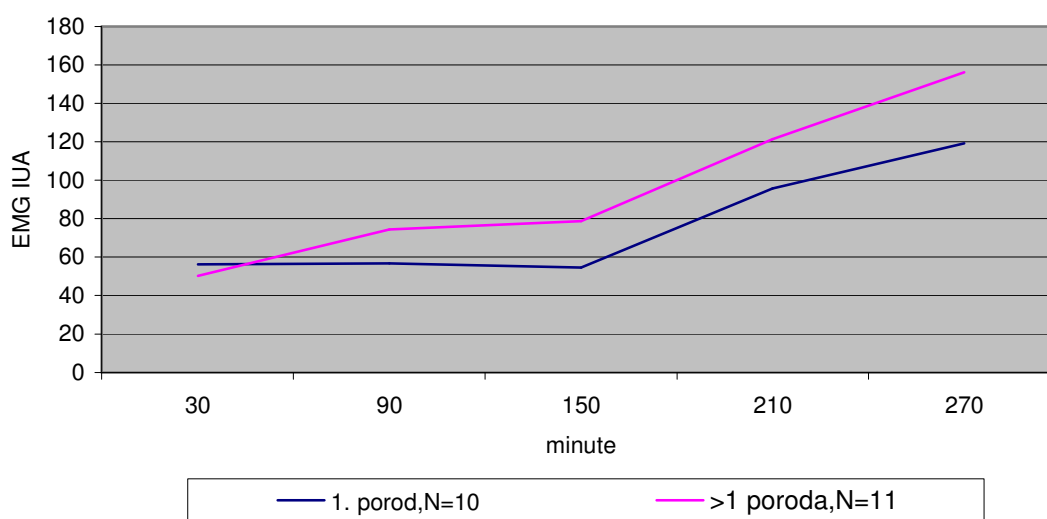
Statistički značajna razlika je nije ustanovljena između pojedinih grupa tjedana gestacije ( $p > 0,05$ ).

Paritet (prvorotke i višerotke) i prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina prikazane su u tablici 11. a grafički prikaz kretanja EMG IUA na slici 14.

Paritet	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.

<i>1.porod</i> <b>N=10</b>	56,35	34,97	56,70	38,96	54,50	67,75	95,80	55,23	119,2	62,12
<i>&gt;1 poroda</i> <i>N=11</i>	50,32	30,39	74,36	36,69	78,55	63,63	121,27	46,97	156,09	42,61
<i>Ukupno,</i> <i>N=21</i>	53,10	31,96	65,95	37,90	67,10	65,12	109,14	51,44	138,52	54,78

Tablica 11. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) u prvotki i višerotki



Slika 14. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na paritet

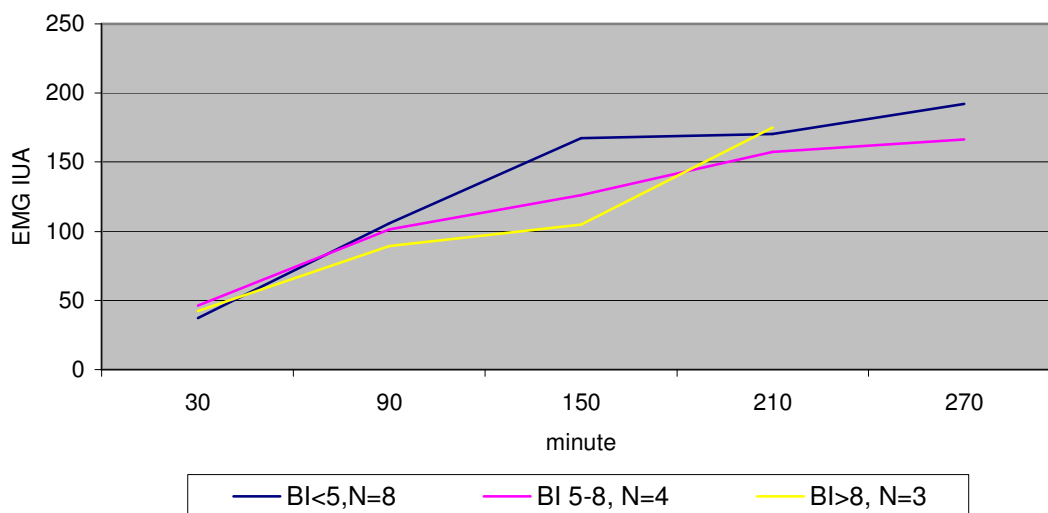
Statističkom analizom razlika u vrijednostima EMG IUA kod ove dvije grupe ispitanica nije ustanovljena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ )

#### 4.4. Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg amp.)

Infuzijski ordinirani prostaglandin (dinoproston, Prostin® amp.0,75 mg) upotrijebljen je za indukciju poroda u 15 trudnica. Kao i kod drugih metoda indukcije, ispitana je električna aktivnost miometrija tijekom indukcije i analizirana s obzirom na zrelost cerviksa pri čemu su ispitanice podijeljene u tri grupe: sa zrelošću cerviksa po modificiranom cervikalnom indeksu po Bishopu manjim od 5, 5-8 i većim od 8. Tako dobivene vrijednosti prikazane su na tablici 12., a grafički prikaz kretanja ovih vrijednosti na slici 15. U 4 slučaja je porod nastupio prije 270. minute te je utoliko i manji broj EMG mjerenja u 270. minuti.

zrelost cerviksa	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
<b>BI&lt;5, N=8</b>	37	14,15	105,69	17,85	167,50	33,00	170,25	32,69	192,25	40,63
<i>BI 5-8,N=4</i>	46	13,49	101,25	18,32	126,25	38,34	157,25	21,12	166,33	38,89
<i>BI&gt;8,N=3</i>	42,33	11,15	89,33	32,93	104,67	26,31	175,00	62,40	-	-
<i>Ukupno,N=15</i>	40,47	13,16	101,23	20,68	143,93	41,18	167,73	26,11	185,18	40,06

Tablica 12. Vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu



Slika 15. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu

Od 15 trudnica u kojih je porod induciran infuzijom prostaglandina sve su rodile uspješno vaginalno.

Analizirajući vrijednosti EMG IUA između pojedinih grupa zrelosti cerviksa nije ustanovljena statistička značajna razlika ( $p > 0,05$ ).

U tablici 13. prikazane su prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina u trudnica s obzirom na trajanje gestacije. Grafički prikaz prikazan je na slici 16.

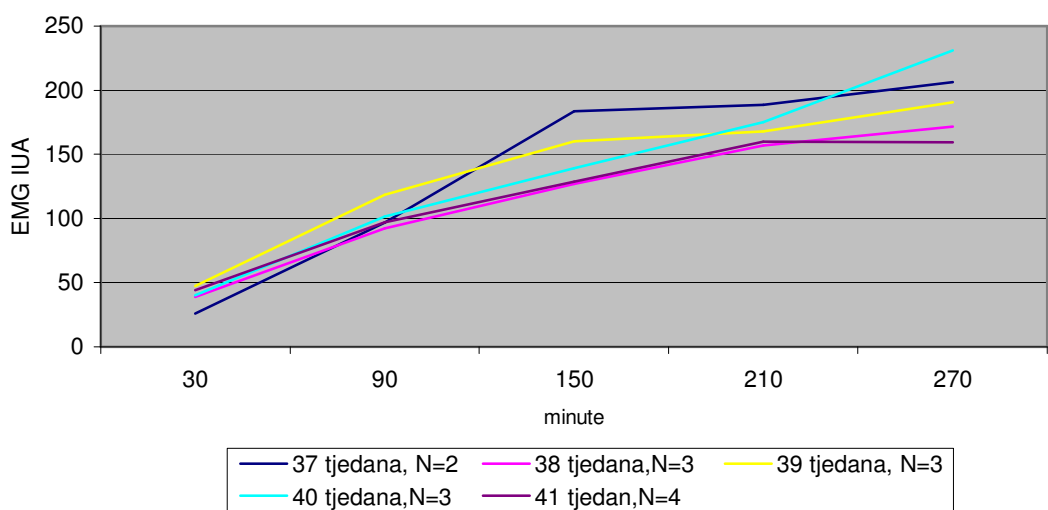
Tijekom istraživanja, četiri su roditelje rodile prije zadnjeg mjerenja u 270. minuti.



tjedni gestacije	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
<b>37, N=2</b>	26,00	19,80	96,5	6,36	183,5	2,12	188,5	2,12	206,5	13,43
38, N=3	39,00	5,00	92,33	18,61	127,00	34,6	157,00	31,58	171,50	47,38
39, N=3	47,33	16,65	118,33	26,84	160,00	51,64	168,00	26,66	190,67	44,16
40, N=3	40,00	13,75	101,67	22,03	139,00	40,15	175,00	7,55	231,00	-
41, N=4	44,00	12,03	97,13	23,22	128,5	48,27	159,78	38,25	159,33	16,06
<i>Ukupno, N=15</i>	40,47	13,16	101,23	20,68	143,93	41,18	167,73	26,11	185,18	40,6

Tablica 13. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na tjedne gestacije

Analizirajući vrijednosti EMG IUA po pojedinim tjednima gestacije nije uočena statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima ( $p > 0,05$ ).

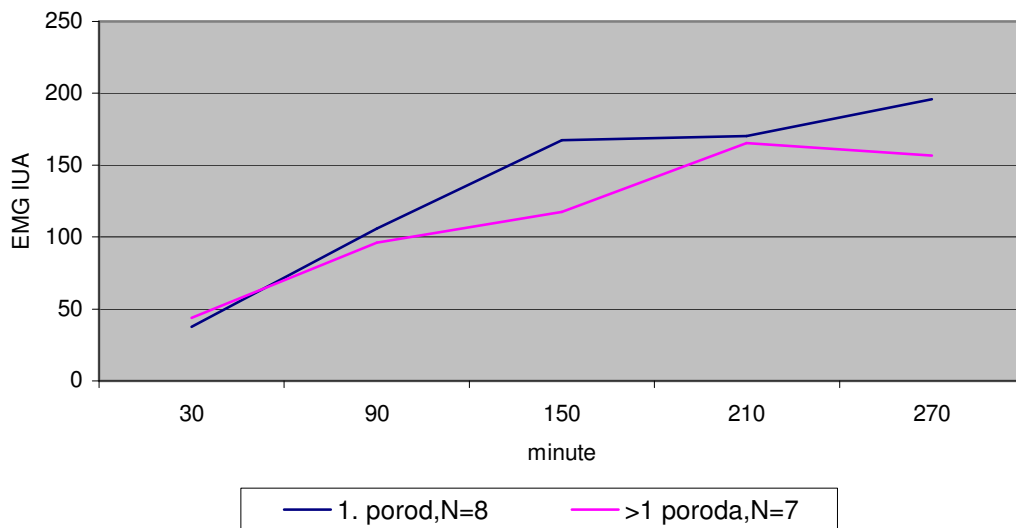


Slika 16. Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na tjedne gestacije

Rezultati mjerenja EMG IUA razvrstani su i s obzirom na paritet. Tablica 14. prikazuje prosječne vrijednosti, a slika 17. grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina u prvorođi i višerođi.

Paritet	IUA /30 min./		IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.
1.porod <b>N=10</b>	37,75	15,20	105,88	18,94	167,25	27,78	170,22	169,63	195,87	34,28
>1 poroda N=11	43,57	10,66	95,93	22,76	117,29	38,76	165,57	28,62	156,68	47,26
Ukupno, N=21	40,47	13,16	101,23	20,68	143,93	41,18	167,73	16,11	185,06	40,06

Tablica 14. Prosječne vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na paritet



Slika 17. *Grafički prikaz kretanja EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na paritet.*

Statističkom analizom ustanovljena je statistički značajna razlika u ove dvije grupe ispitanica u mjerenju nakon 150 minuta ( $t=2,89$  d.f.=13,  $p=0,01$ ).

#### 4.5. Utjecaj amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda oksitocinom i preparatima prostaglandinima

Tijekom induciranih poroda pri kojima je mjerena električna aktivnost uterusa, nekada je bilo potrebno, ukoliko su nastupili trudovi i ušće maternice se otvorilo za 3 i više centimetara, prokinuti vodenjak. U tim slučajevima, amniotomija je učinjena neposredno nakon elektromiografskog mjerenja. Tako je tijekom ispitivanja u 54 ispitanice učinjena amniotomija. Neposredno nakon prvog mjerenja (30. minuta inducirano poroda) učinjena je amniotomija u 6 slučajeva, nakon drugog mjerenja (90. minuta indukcije) u 20 slučajeva, nakon 3. mjerenja (150. minuta indukcije) 10, a nakon 4. mjerenja (210 minuta indukcije) u 18 ispitanica.

U slijedećim poglavljima istražen je utjecaj amniotomije na elektromiografski indeks uterine aktivnosti s obzirom na metodu indukcije koja je primjenjena u induciranom porodu.

##### 4.5.1. Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda oksitocinom

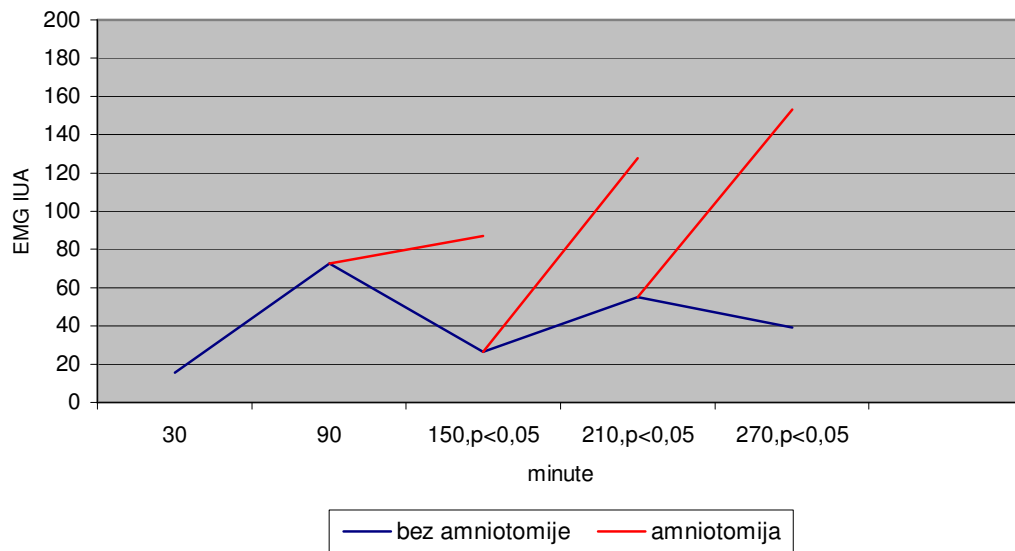
Pri indukciji poroda oksitocinom u 32 ispitanice je učinjena amniotomija. Šest amniotomija je učinjeno već nakon 1. mjerenja (30 minuta indukcije), 15 nakon 2. mjerenja (90. mnuta indukcije), 7 nakon 3. mjerenja (150. minuta indukcije) te 4 nakon 4. mjerenja (210 minuta indukcije). Najviše amniotomija je učinjeno u prvih 270 minuta indukcije ukoliko se u indukciju poroda krenulo sa povoljnim nalazom

cerviksa za indukciju (mod. cervikalni indeks po Bishopu >8) i to u 15 ispitanica (46,9 %). Ukoliko je nalaz na cerviksu bio relativno povoljan (BI 5-8) amniotomija je učinjena u 14 ispitanica (43,7 %) te ukoliko je nalaz na cerviksu bio nepovoljan (BI<5) u 3 (9,4 %) ispitanice. U 21 ispitanice nije se moglo provesti svih 5 mjerenja jer je nastupio porod, tj. porodni naponi koji su ometali ispravno elektromiografsko ispitivanje električne aktivnosti maternice.

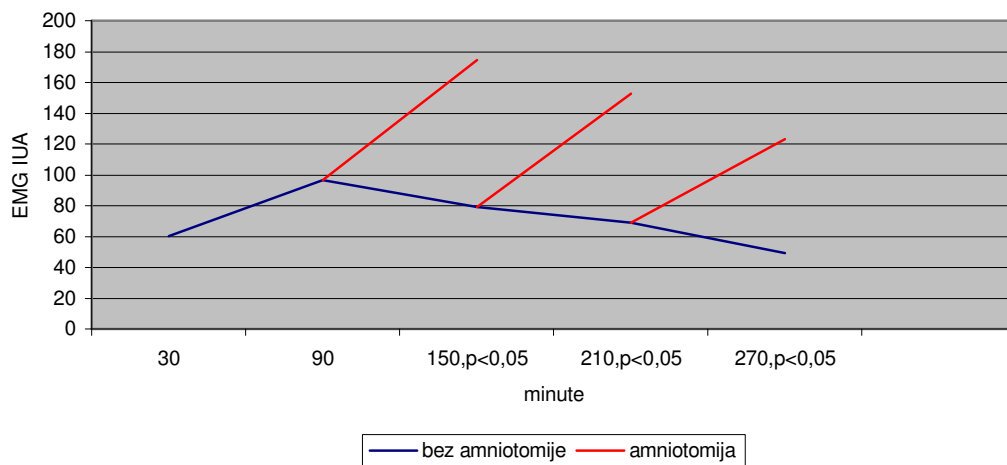
zrelost cerviksa	IUA /30 min./	IUA /90 min./		IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije
BI<5,=N=14	15,75	72,64	-	26,25	87*	55	127,6*	39,05	153*
BI5-8, N=22	60,09	96,68	-	79,17	174,71*	69,14	152,57*	49,43	123,07*
BI >8,N=18	45,97	54	109,17*	82,25	115,17*	142,5	134,36	173	164,25

\*p<0,05

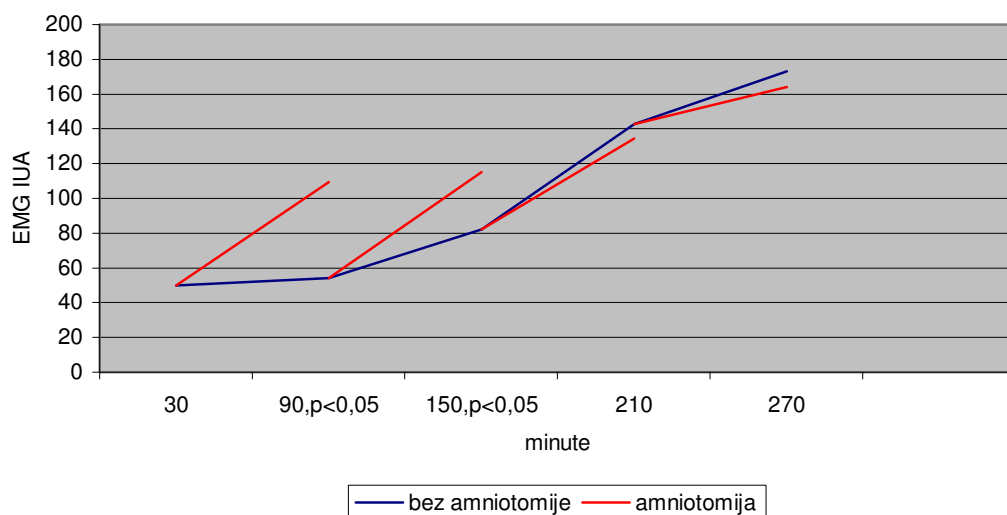
*Tablica 15. Vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina s obzirom na mod.cervikalni indeks po Bishopu i amniotomiju*



*Slika 18.1 Grafički prikazi utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina (Bishop indeks <5)*



Slika 18.2 Grafički prikazi utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina (Bishop indeks 5-8)



Slika 18.3 Grafički prikazi utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina (Bishop indeks >8)

Statističkom analizom razlika u vrijednostima EMG IUA dobivenih pri indukciji poroda oksitocinom s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu i amniotomiju, dobivene su statistički značajne razlike u porastu vrijednosti EMG IUA između pacijentica u kojih je učinjena amniotomija i u kojih nije učinjena ( $p < 0,05$ ). U mjerenjima nakon 210 i 270 minuta pri Bishop indeksu  $>8$  vrijednosti

IUA nakon amniotomije niže su od vrijednosti prije amniotomije no razlika nije statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

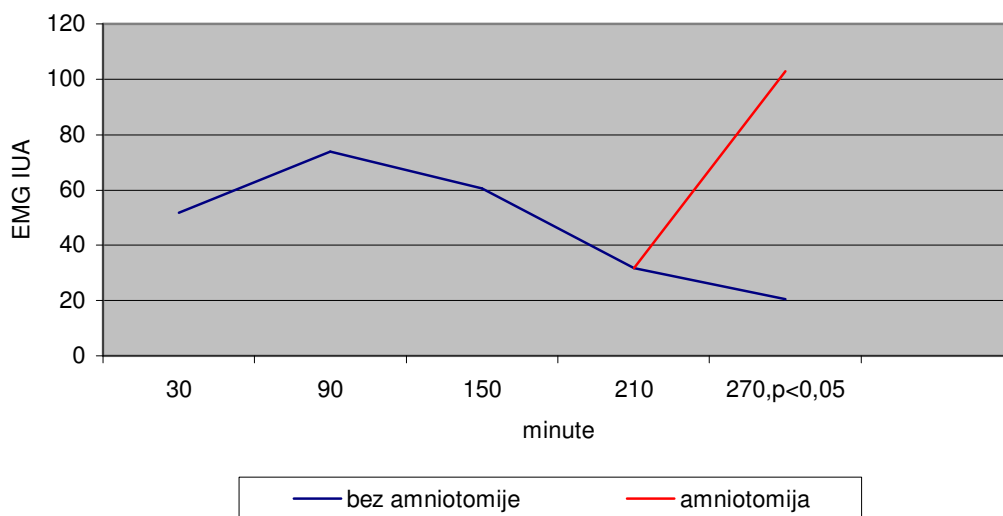
#### 4.5.2. Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)

Od 20 ispitanica u kojih je indukcija poroda započeta intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoprost 0,5 mg), u 3 (14,3 %) ispitanica su u prvih 270 minuta nastupili trudovi i ušće maternice se otvorilo za 3 ili više centimetara te je u njih učinjena amniotomija. U sve 3 ispitanice amniotomija je učinjena neposredno nakon mjerenja u 210. minuti. U svih 20 ispitanica je provedeno predviđenih 5 elektromiografskih mjerenja jer niti jedna nije rodila u prvih 270 minuta indukcije poroda. U tablici 16. i slici 19. prikazane su vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg).

zrelost cerviksa	IUA /30 min./	IUA /90 min./	IUA /150 min./	IUA /210 min./	IUA /270 min./	
	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije
BI<5,N=20	51,8	73,9	60,55	31,70	20,44	103*

\* $p < 0,05$

*Tablica 16. Vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg) s obzirom na amniotomiju*



*Slika 19. Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda intracervikalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg) s obzirom na amniotomiju*

Analizom razlika vrijednosti EMG IUA dobivenih u slučaju amniotomiranih ispitanica u odnosu na pacijentice koje nisu amniotomirane, utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima IUA ( $p < 0,05$ ).

#### 4.5.3. Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg)

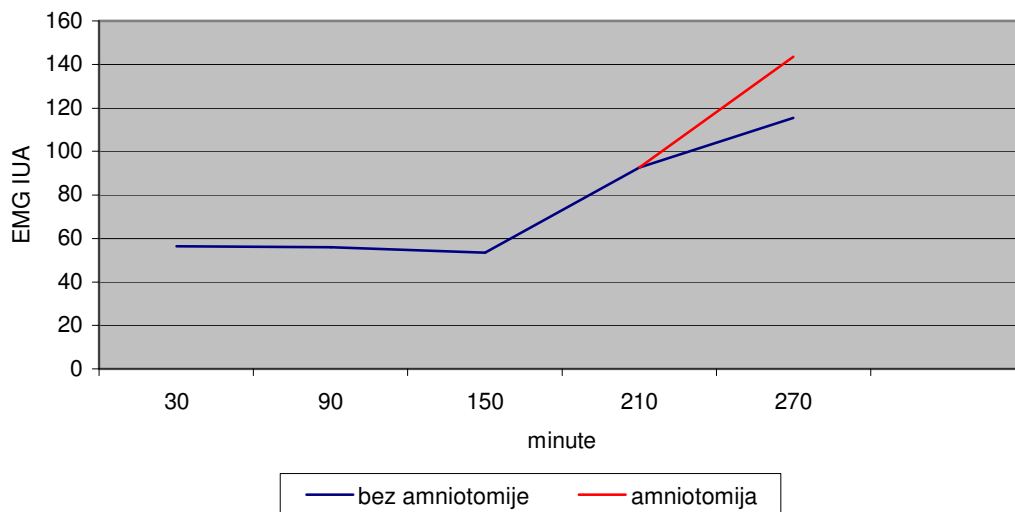
U 10 (47,6 %) ispitanica kod kojih je indukcija poroda provedena intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg) od njih 21 koliko ih je sudjelovalo u istraživanju, učinjena je amniotomija. U 3 ispitanice je amniotomija učinjena nakon 3. mjerenja (150. minuta indukcije poroda), a u 7 ispitanica je amniotomija učinjena nakon 4. mjerenja (210. minuta). Ukoliko je nalaz na cerviksu bio povoljan ( $BI > 8$ ) učinjene su 3 amniotomije (100 %), relativno povoljan ( $BI 5-8$ ) u 5 ispitanica (62,5 %) te ukoliko je bio nepovoljan ( $BI < 5$ ) u 2 ispitanice (20 %). Kod svih ispitanica kojima je porod induciran ovom metodom indukcije provedeno je



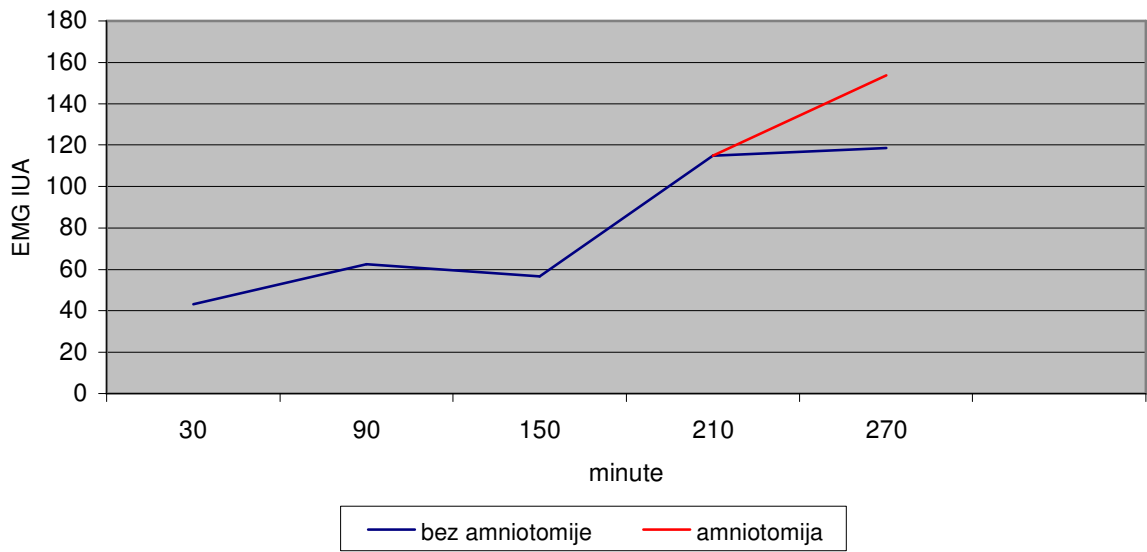
svih 5 predviđenih mjerenja jer niti jedna nije rodila u prvih 270 minuta indukcije poroda.

zrelost cerviksa	EMG IUA /30 min./	EMG IUA /90 min./	EMG IUA /150 min./	EMG IUA /210 min./		EMG IUA /270 min./	
	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije
BI<5,N=10	56,35	55,90	53,5	92,60	-	115,37	143,5
BI5-8, N=8	43,19	62,38	56,75	114,88	-	118,67	153,8
BI >8,N=3	63,33	109	-	-	149	-	191,33

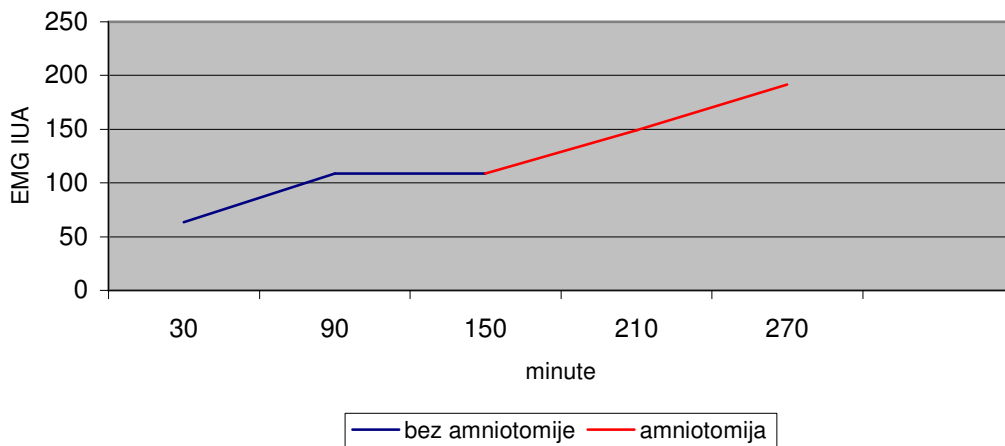
Tablica 17. Vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) s obzirom na mod.cervikalni indeks po Bishopu i amniotomiju



Slika 20.1 Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg) pri modificiranom cervikalnom indeksu po Bishopu <5



*Slika 20.2 Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg) pri modificiranom cervikalnom indeksu po Bishopu 5-8*



*Slika 20.3 Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg) pri modificiranom cervikalnom indeksu po Bishopu >8*

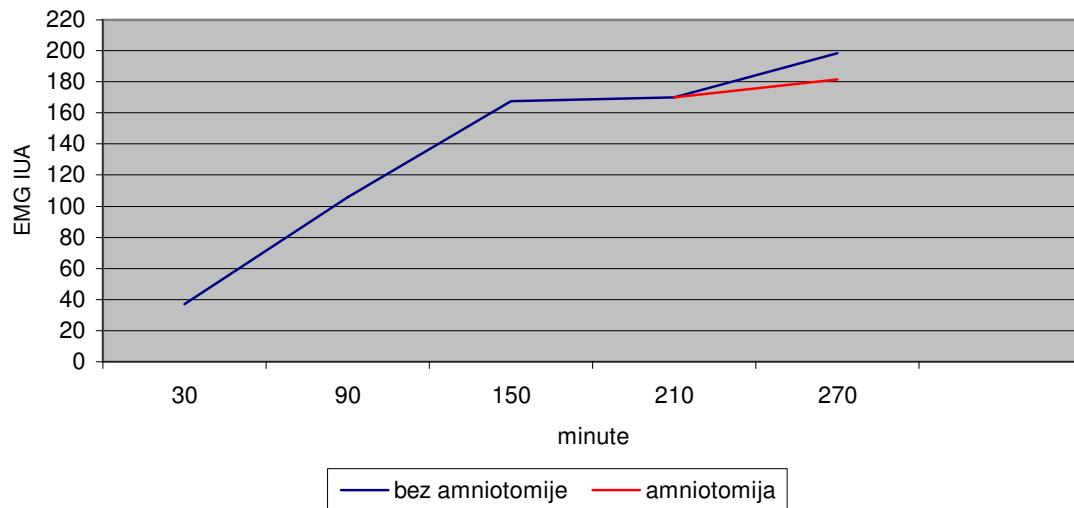
Statistička analiza razlike vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intravaginalnim preparatom prostaglandina (dinoproston 2 mg) nije pokazala da amniotomija uzrokuje statističko značajnu razliku EMG aktivnosti u odnosu na neamniotomirane ispitanice ( $p > 0,05$ ).

4.5.4. Utjecaj amniotomije na električnu aktivnost uterusa tijekom indukcije poroda intravenoznim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg)

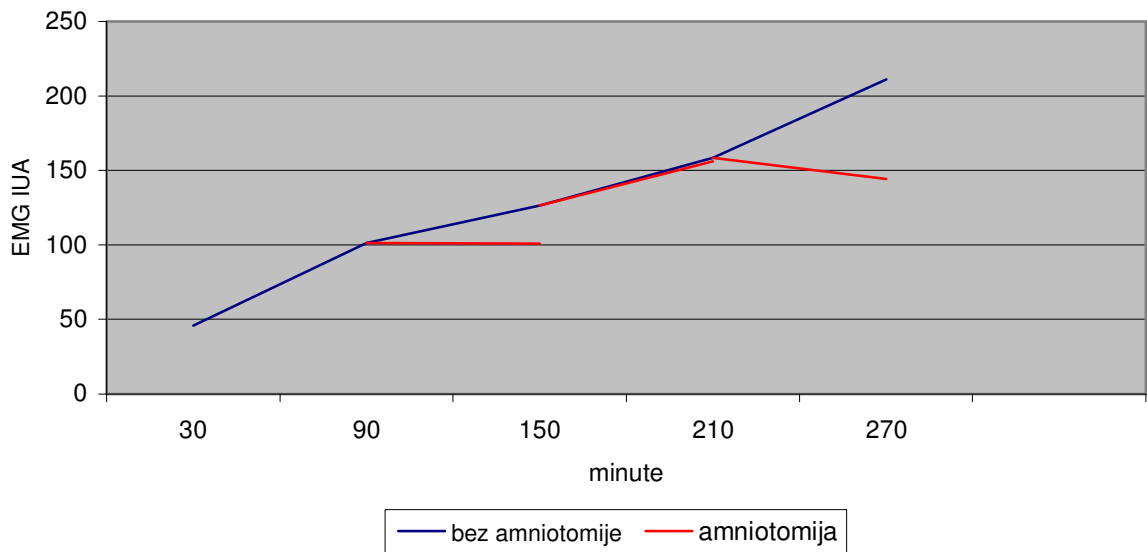
Od 15 ispitanica u kojih je porod induciran infuzijom prostaglandina, u njih 9 (60 %) je učinjena amniotomija. U 5 ispitanica je amniotomija učinjena neposredno nakon 2. mjerenja (90. minuta indukcije) te u 4 ispitanice nakon 4. mjerenja (210. minuta mjerenja). Ukoliko je početno postojao nepovoljan nalaz na cerviksu ( $BI < 5$ ) u prvih 210 minuta učinjene su 3 amniotomije (u 37,5 %), u slučaju relativno povoljnog nalaza ( $BI 5-8$ ) 1 amniotomija (u 25 %) te ako je indukcija počela sa povoljnim nalazom na cerviksu ( $BI > 8$ ) u 3 ispitanice je učinjena amniotomija (u 100 %). U 3 (20 %) ispitanice nije učinjeno zadnje mjerenje električne aktivnosti uterusa jer je nastupio porod.

zrelost cerviksa	EMG IUA /30 min./	EMG IUA /90 min./	EMG IUA /150 min./		EMG IUA /210 min./		EMG IUA /270 min./	
	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije	Bez amniotomije	Nakon amniotomije
BI<5, N=8	37	105,68	167,5	-	170,25	-	198,6	181,67
BI5-8, N=4	46	101,25	126,25	101	158,5	156	211	144
BI >8, N=3	42,33	89,33	-	104,67	-	175	-	-

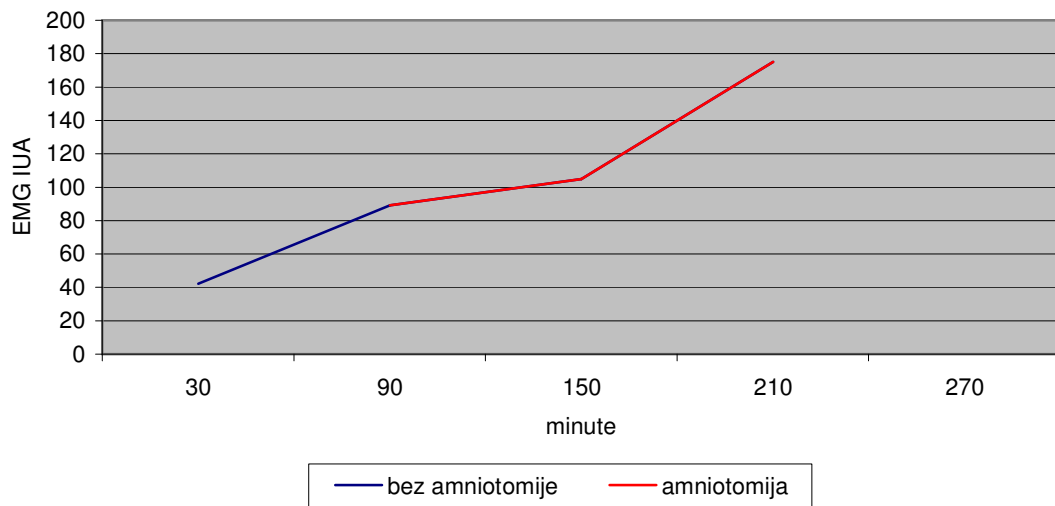
Tablica 18. Vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na mod.cervikalni indeks po Bishopu i amniotomiju



Slika 21.1 Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na mod. cervikalni indeks po Bishopu <5



Slika 21.2 Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na mod. cervikalni indeks po Bishopu 5-8



Slika 21.3 Grafički prikaz utjecaja amniotomije na EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) s obzirom na mod. cervikalni indeks po Bishopu >8

Statistička analiza razlike vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda intravenoznim preparatom prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) nije pokazala da amniotomija uzrokuje statističko značajnu razliku EMG aktivnosti u odnosu na neamniotomirane ispitanice ( $p > 0,05$ ).

#### 4.6. Utjecaj spazmolitika (trospijev klorid) na IUA tijekom indukcije poroda oksitocinom i preparatima prostaglandinima

Tijekom istraživanja je u 25 ispitanica ordiniran spazmolitik trospijev klorid (Spasmex<sup>®</sup> amp. 0,2 mg) intravenski. Razlog ordiniranja bio je spastički porod, tj. bolni trudovi neredovita razmaka i trajanja te izostankom otvaranja ušća maternice. Od ispitanica kojima je porod induciran infuzijom oksitocina, u 21 (38,8 %) je ordiniran ovaj spazmolitik, a u slučaju indukcije preparatima prostaglandina u 5 (8,9 %) ispitanica.

Ukoliko je bilo potrebno, spazmolitik je ordiniran neposredno nakon izvršenog elektromiografskog mjerenja. Između dva EMG mjerenja niti jednom nije istovremeno učinjena amniotomija i ordiniran spazmolitik.

U oksitocinske indukcije poroda spazmolitik je ordiniran u 6 ispitanica nakon 90 minuta indukcije, u 10 ispitanica nakon 150 minuta te u 5 ispitanica nakon 210 minuta indukcije.

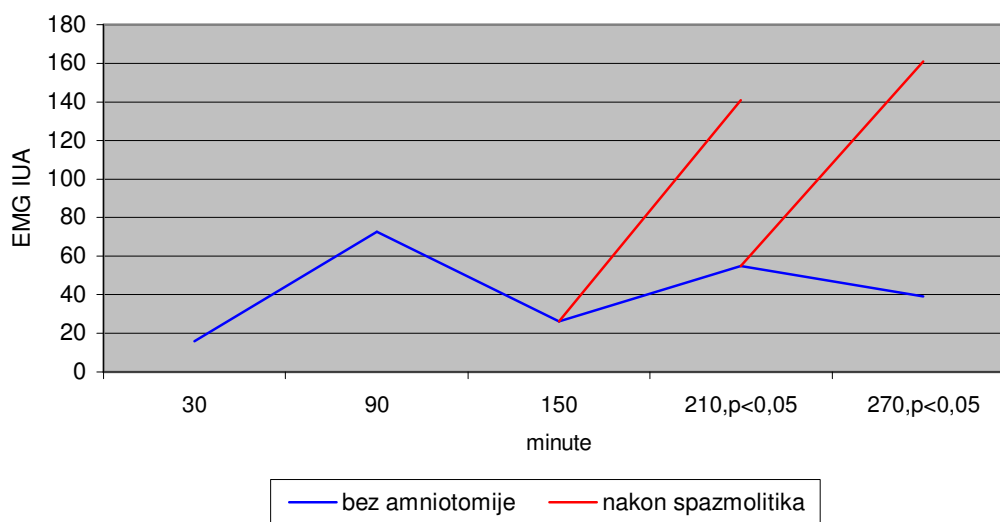
Pri indukciji poroda preparatima prostaglandina spazmolitik je u svih 5 slučajeva ordiniran poslije 210. minute od početka indukcije poroda. Jednom je upotrijebljen pri korištenju intracervikalnog gela i infuzije prostaglandina te tri puta pri indukciji intravaginalnim oblikom prostaglandina.

Usporedbom vrijednosti EMG IUA kod indukcija bez amniotomija s ordiniranim spazmolitikom i onih gdje nije ordiniran spazmolitik, pokušalo se ustanoviti postoji li statistički značajna razlika u tim vrijednostima.

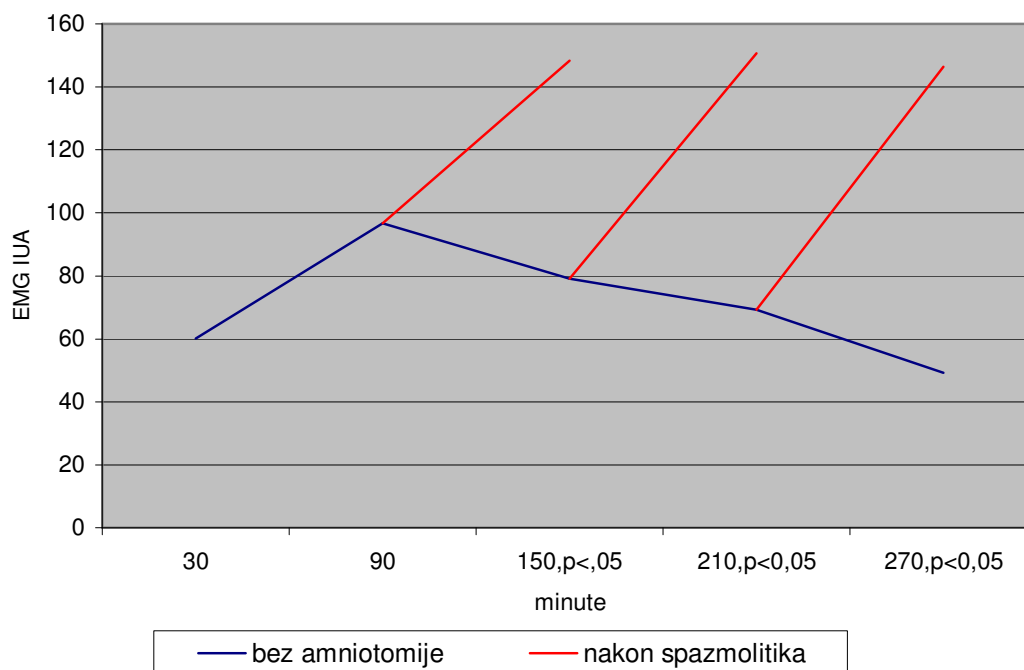
zrelost cerviksa	IUA /30 min./	IUA /90 min./	IUA /150 min./		IUA /210 min./		IUA /270 min./	
	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Nakon spazmolitika	Bez amniotomije	Nakon spazmolitika	Bez amniotomije	Nakon spazmolitika
BI<5,=N=14	15,75	72,64	26,25	-	55	141*	39,05	161*
BI5-8, N=22	60,09	96,68	79,17	148,3*	69,14	150,8*	49,43	146,4*
BI >8,N=18	45,97	54	82,25	139,3	142,5	142,4	173	167,25

\*p<0,05

Tablica 19. Prosječne vrijednosti EMG IUA (bez amniotomije) tijekom indukcije infuzijom oksitocina i nakon ordiniranog spazmolitika (trospij klorid)



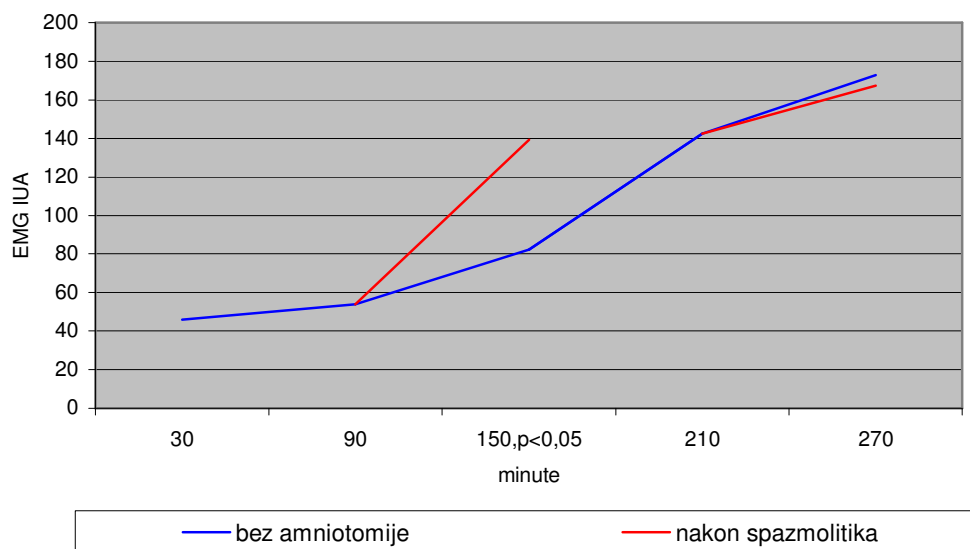
Slika 22.1 Kretanje prosječnog EMG IUA u poroda induciranih infuzijom oksitocina (bez amniotomije) i utjecaj spazmolitika (trospij klorid), Bishop indeks <5



Slika 22.2 Kretanje prosječnog EMG IUA u poroda induciranih infuzijom oksitocina (bez amniotomije) i utjecaj spazmolitika (trospij klorid), Bishop indeks 5-8

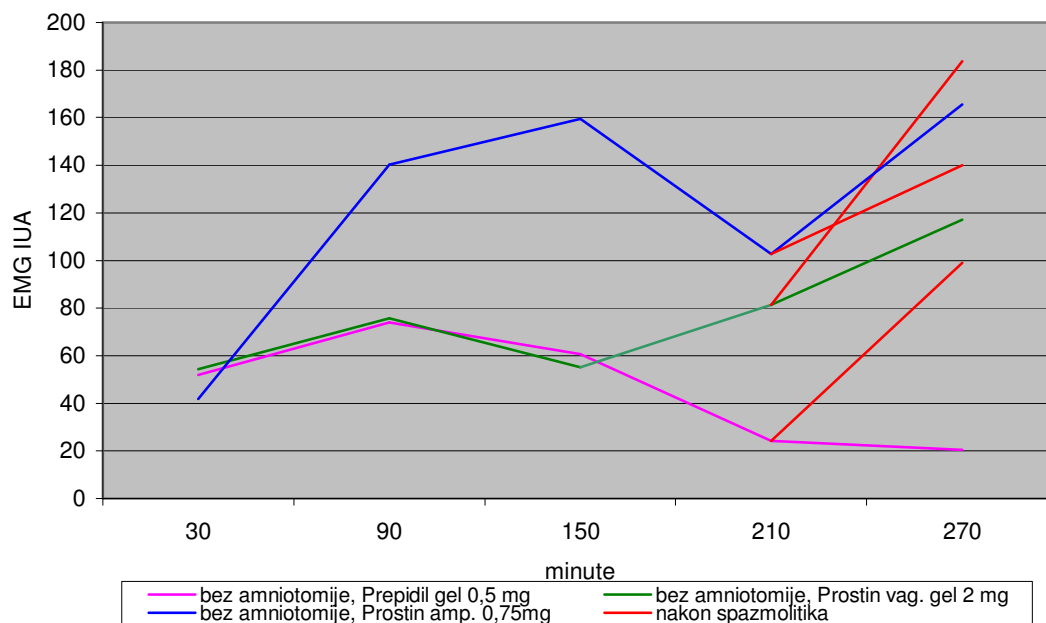
Pripravak prostaglandina	IUA /30 min./	IUA /90 min./	IUA /150 min./	IUA /210 min./	IUA /270 min./	
	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Bez amniotomije	Nakon spazmolitika
Prepidil® gel 0,5 mg	51,8	73,9	60,55	24,29	20,44	99
Prostin® vag. gel 2 mg	54,32	75,76	55,12	81,33	117,02	183,7
Prostin® amp. 0,75 mg	41,78	140,34	159,5	102,83	165,45	140





*Slika 22.3 Kretanje prosječnog EMG IUA u poroda induciranih infuzijom oksitocina (bez amniotomije) i utjecaj spazmolitika (trospij klorid), Bishop indeks >8*

*Tablica 20. Prosječne vrijednosti EMG IUA (bez amniotomije) tijekom indukcije poroda prostaglandinima i nakon ordiniranog spazmolitika (trospij klorid)*

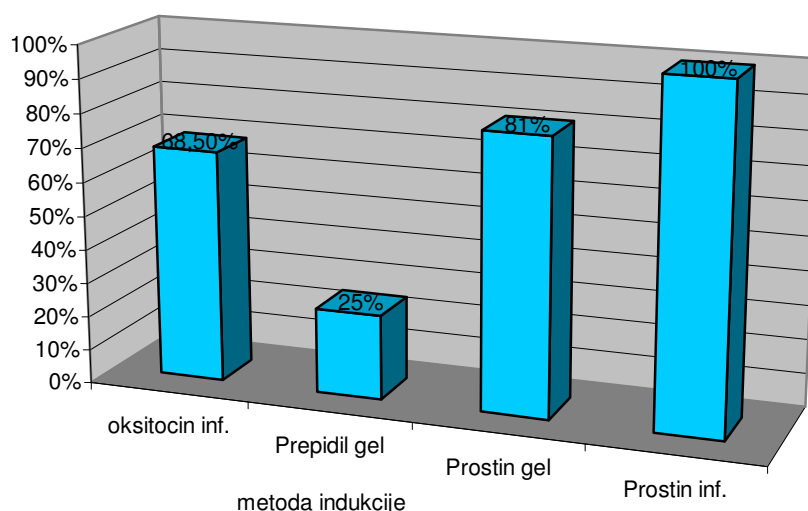


Slika 23. Kretanje prosječnog EMG IUA u poroda induciranih preparatima prostaglandina (bez amniotomije) i utjecaj spazmolitika (trospij klorid)

Statistička analiza razlike vrijednosti EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina i preparatima prostaglandina je pokazala je da davanje spazmolitika trospijevog klorida uzrokuje statistički značajne promjene EMG IUA pri primjeni oksitocina ( $p < 0,05$ ), no ne i pri primjeni pripravaka prostaglandina ( $p > 0,05$ ).

#### 4.7. Razlike u EMG aktivnosti uterusa pri uspješnim i neuspješnim indukcijama poroda

Udio uspješno završenih induciranih poroda s obzirom na metodu indukcije prikazan je na slici 24.



*Slika 24. Uspješno završeni inducirani porodi s obzirom na metodu indukcije*

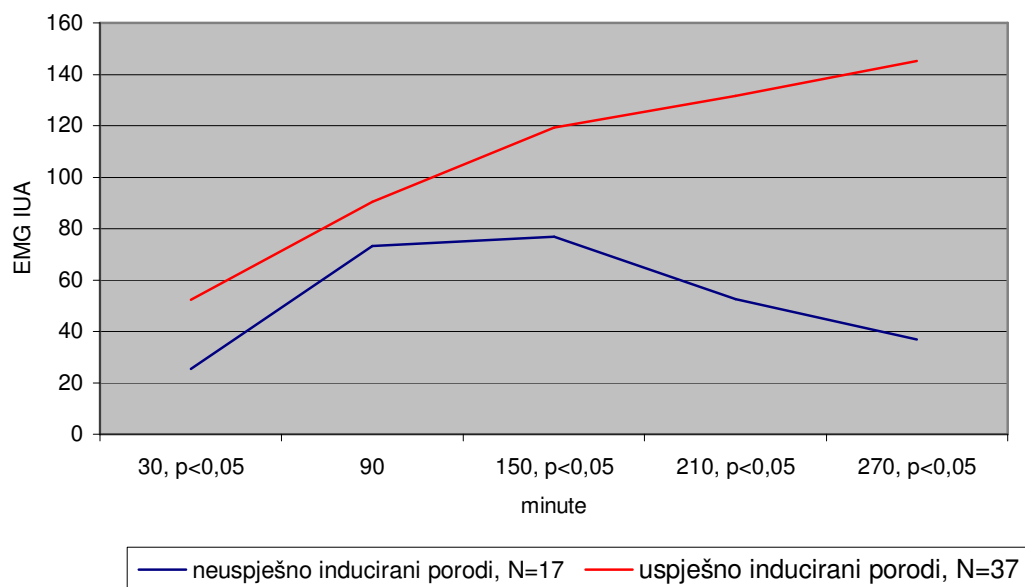
Tijekom istraživanja, u ispitanica kojima je porod induciran infuzijom oksitocina, vaginalni porod je nastupio u 37 rodilja (68,5 %) od 54 koliko ih je bilo uključeno u istraživanje. Vrijednosti EMG IUA kod uspješnih i neuspješnih indukcija poroda oksitocinom prikazani su na tablici 21. i slici 25.

Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u vrijednostima EMG IUA između uspješnih i neuspješnih ovako induciranih poroda ustanovljena je u mjerenjima nakon 30, 150, 210 i 270 minuta od početka indukcije.

<i>oxytocin</i>	<i>IUA /30 min./</i>		<i>IUA /90 min./</i>		<i>IUA /150 min./</i>		<i>IUA /210 min./</i>		<i>IUA /270 min./</i>	
	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>
<b>Uspješne indukcije</b>	52,32*	34,91	90,32	41,92	119,20*	45,50	131,71*	37,52	145,32*	26,13
<i>Neuspješne indukcije</i>	25,53*	22,30	73,29	34,00	76,84*	21,25	52,59*	32,08	36,84*	21,99

\*,  $p < 0,05$

Tablica 21. Prosječne vrijednosti EMG IUA u uspješnim i neuspješnim indukcijama poroda infuzijom oksitocina



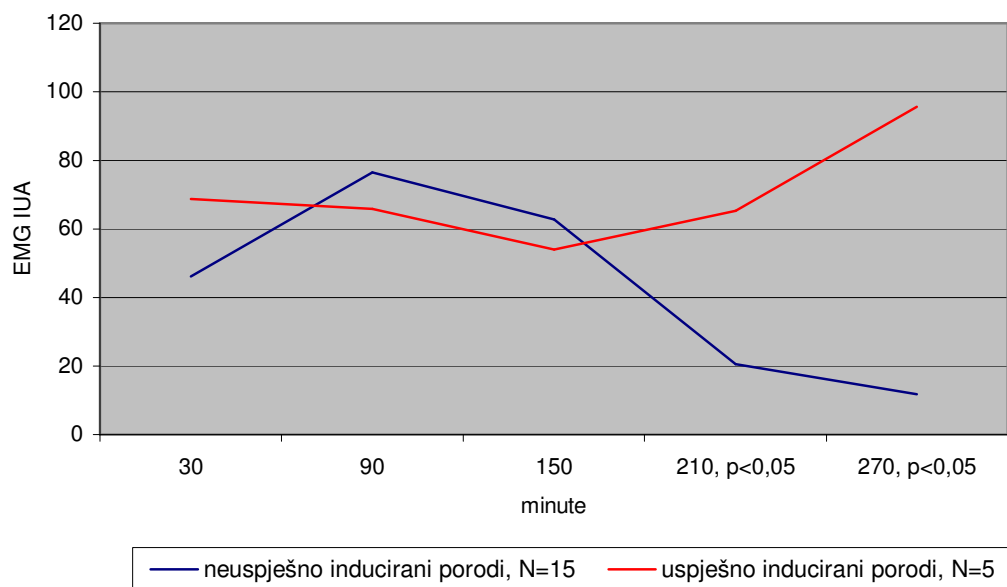
Slika 25. Prikaz kretanja EMG IUA tijekom uspješnih i neuspješnih indukcija poroda infuzijom oksitocina

U skupini ispitanica u kojih je indukcija poroda provedena jednokratnom aplikacijom intracervikalnog oblika prostaglandina (dinoproston 0,5 mg), vaginalno je završen porod u 5 ispitanica (25 %). Rezultati izmjenog EMG IUA kod uspješnih i neuspješnih indukcija poroda intracervikalnim oblikom dinoprostona prikazani su na tablici 22. i slici 26. Ustanovljena je statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA ( $p < 0,05$ ) u mjerjenjima nakon 210 i 270 minuta.

<i>Prepidil gel 0,5 mg</i>	<i>EMG IUA /30 min./</i>		<i>EMG IUA /90 min./</i>		<i>EMG IUA /150 min./</i>		<i>EMG IUA /210 min./</i>		<i>EMG IUA /270 min./</i>	
	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>
<b>Uspješne indukcije</b>	68,80	6,53	65,80	18,05	54,00	3,89	65,20*	16,78	95,60*	11,97
<i>Neuspješne indukcije</i>	46,13	28,61	76,60	37,47	62,73	31,00	20,53*	8,40	11,90*	4,9

**\***,  $p < 0,05$

Tablica 22. *Prosječne vrijednosti EMG IUA u uspješnim i neuspješnim indukcijama poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)*



Slika 26. Prikaz kretanja EMG IUA tijekom uspješnih i neuspješnih indukcija poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg)

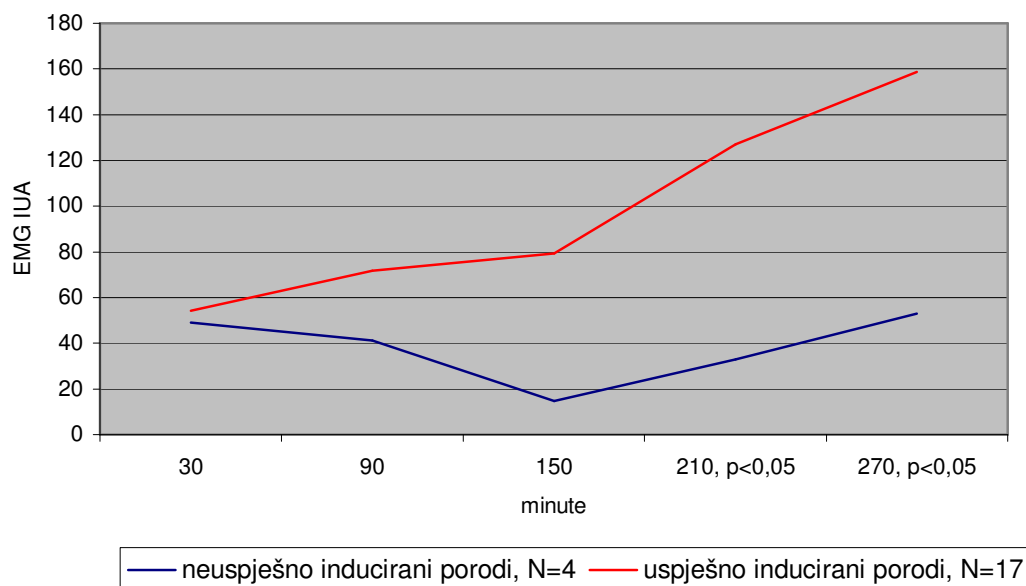
Pri indukciji poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg), uspješan, tj. vaginalni porod uslijedio je u 17 ispitanica (80,1 %). Vrijednosti EMG IUA između uspješno i neuspješno završenih indukcija poroda prikane su u tablici 23. i slici 27. Statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA ( $p < 0,05$ ) ustanovljena je u mjerenjima nakon 210 i 270 minuta indukcije.

<i>Prostin vag. gel 2 mg</i>	<i>EMG IUA /30 min./</i>		<i>EMG IUA /90 min./</i>		<i>EMG IUA /150 min./</i>		<i>EMG IUA /210 min./</i>		<i>EMG IUA /270 min./</i>	
	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>	$\bar{x}$	<i>s.d.</i>

<b>Uspješne indukcije</b>	54,18	35,63	71,79	40,06	79,41	66,73	127,06*	38,93	158,65*	38,45
<i>neuspješne indukcije</i>	49,00	3,16	41,13	3,07	14,75	2,99	33,00*	2,83	53,00*	8,45

\*, p<0,05

Tablica 23. Prosječne vrijednosti EMG IUA u uspješnim i neuspješnim indukcijama poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg)



Slika 27. Prikaz kretanja EMG IUA tijekom uspješnih i neuspješnih indukcija poroda intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg)

#### 4.7.1. Značajke elektromiografske aktivnosti uterusa pri uspješno završenom vaginalnom porodu

Elektromiografski, najviši stupanj električne aktivnosti uterusa predstavljen je polifaznim tipom akcijskih potencijala i serijama izbijanja AP. Ovakvi električni fenomeni odraz su stanja u kojem zbog postojanja brojnih pukotinskih spojeva miometriji funkcionira kao jedinstvena cjelina (funkcionalni sincicij). Snaga i intenzitet kontrakcije izravno je proporcionalna amplitudama i trajanju akcijskih potencijala. Ovi električni fenomeni moraju se ponavljati dovoljno često, serijski, da bi kontrakcija bila dovoljno snažna i koja se registrira kao trud.

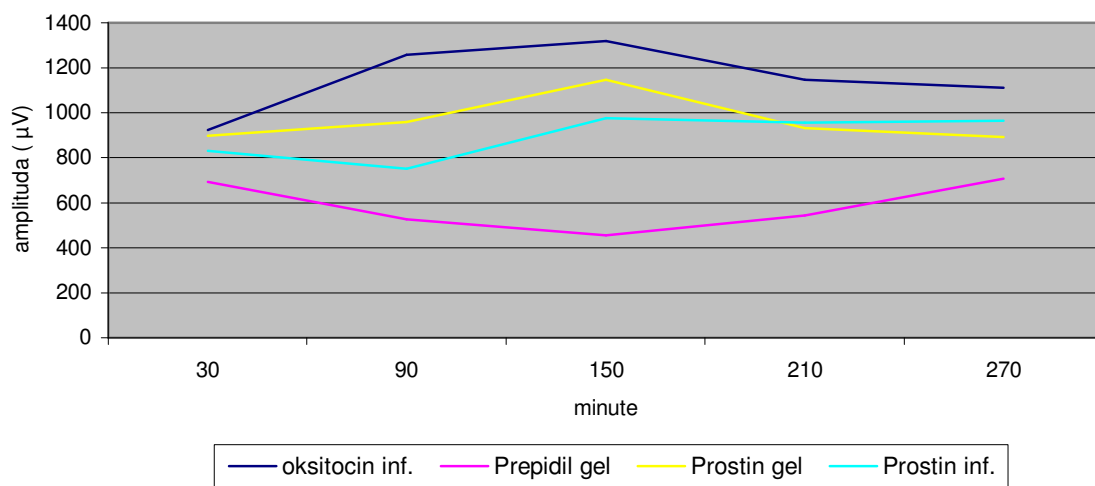
Ovaj uvjet za uspješan završetak vaginalnog poroda te gdje je porod i nastupio, je u oksitocinskoj grupi induciranih poroda bio prisutan u 37 roditelja (68,5 %). U skupini ispitanica u kojih je indukcija poroda provedena jednokratnom aplikacijom intracervikalnog oblika dinoprostona od 0,5 mg, vaginalno je završen porod u 5 ispitanica (25 %) a u slučaju intravaginalnog oblika dinoprostona od 2 mg u 17 ispitanica (80,1 %). Pri primjeni infuzije dinoprostona u svih 15 (100 %) roditelja porod je završen vaginalno. Napominjem da su se u slučaju primjene lokalnih oblika prostaglandina, nakon 270 minuta od aplikacije, tj. nakon izvršenih svih 5 EMG mjerenja, kombinirale i druge metode indukcije ukoliko je to bilo potrebno. Najčešće se dalje ordinirala infuzija oksitocina a po potrebi je učinjena i amniotomija.

Rezultati analize amplituda i frekvencije polifaznih AP i serija izbijanja AP koji su bili prisutni u svih induciranih poroda koji su završeni vaginalno, prikazani su na tablicama 24. i 25., a grafički prikaz njihovog kretanja tijekom prvih 270 minuta, na slikama 28. i 29. U skupinama indukcija sa infuzijom oksitocina i infuzijom prostaglandina tijekom ispitivanja broj ispitanica se smanjivao jer je nastupio porod.



Metoda indukcije	Amplituda ( $\mu\text{V}$ )				
	30 min.	90 min.	150 min.	210 min.	270 min.
Oksitocin inf. N=37	923	1259	1319	1142	1112
Prepidil gel 0,5 mg,N=17	694	528	455	544	707
Prostin gel 2 mg, N=5	898	958	1147	931	894
Prostin inf. N=15	833	750	975	956	964

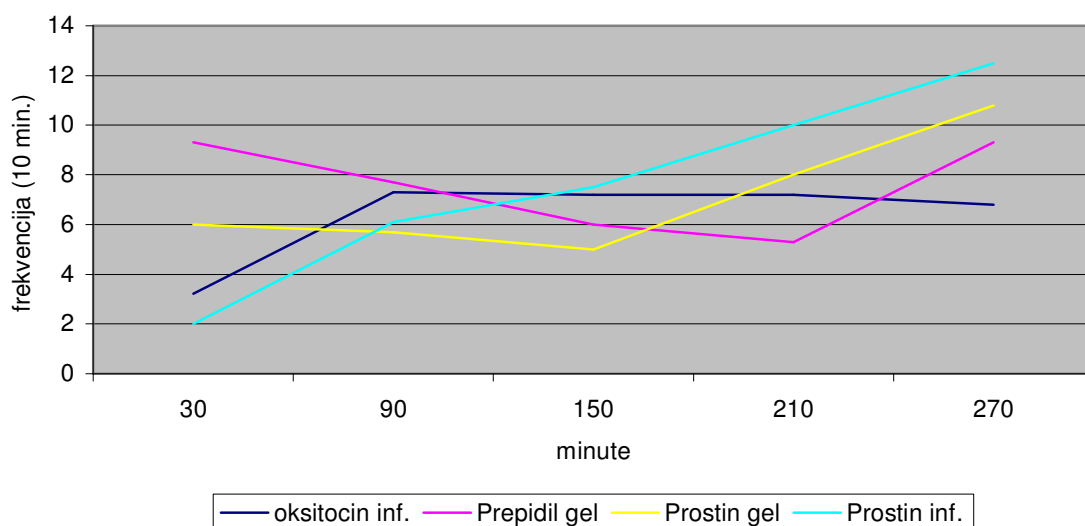
Tablica 24. Visina amplitude polifazičkih AP i salvi AP tijekom indukcije uspješno završenih poroda s obzirom na metodu indukcije



Slika 28. Grafički prikaz kretanja visina amplituda polifazičkih AP i salvi AP tijekom uspješno završenih poroda s obzirom na metodu indukcije

Metoda indukcije	Frekvencija (10 min.)				
	30 min.	90 min.	150 min.	210 min.	270 min.
Oksitocin inf. N=37	3,2	7,3	7,2	7,1	6,8
Prepidil gel 0,5 mg,N=17	9,3	7,7	6,0	5,3	9,3
Prostin gel 2mg N=5	6,0	5,7	5,0	8,0	10,8
Prostin inf. N=15	2,0	6,1	7,5	10,0	12,5

Tablica 25. Frekvencija polifazičkih AP i salvi AP tijekom indukcije uspješno završenih poroda s obzirom na metodu indukcije



Slika 29. Grafički prikaz kretanja frekvencije izbijanja polifazičkih AP i salvi AP tijekom uspješno završenih poroda s obzirom na metodu indukcije

Statističkom analizom vrijednosti visina amplituda ( $\mu\text{V}$ ) između pojedinih pripravaka u indukciji poroda utvrđeno je:

U skupini vrijednosti izmjerenih nakon 30 min. postoji statistički značajna razlika između oksitocina i intracervikalno apliciranog prostaglandina te između intracervikalno i intravaginalno apliciranog prostaglandina ( $p < 0,05$ )

U skupini vrijednosti izmjerenih nakon 90 minuta postoji statistički značajna razlika između oksitocina i intracervikalno, intravaginalno apliciranog prostaglandina i infuzije prostaglandina, te između međusobnih vrijednosti dobivenih različitim načinom aplikacije prostaglandina ( $p < 0,05$ )

U skupini vrijednosti izmjerenih nakon 150 minuta postoji statistički značajna razlika između oksitocina i intracervikalno, intravaginalno apliciranog prostaglandina i infuzije prostaglandina, te između međusobnih vrijednosti dobivenih različitim načinom aplikacije prostaglandina ( $p < 0,05$ )

U skupini vrijednosti izmjerenih nakon 210 minuta postoji statistički značajna razlika između oksitocina i intracervikalno apliciranog prostaglandina i infuzije prostaglandina, te između međusobnih vrijednosti dobivenih različitim načinom aplikacije prostaglandina ( $p < 0,05$ )

U skupini vrijednosti izmjerenih nakon 270 minuta postoji statistički značajna razlika između oksitocina i intracervikalno i intravaginalno apliciranog prostaglandina i infuzije prostaglandina, te između međusobnih vrijednosti dobivenih različitim načinom aplikacije prostaglandina ( $p < 0,05$ )

Statističkom analizom frekvencija polifaznih AP i salvi AP tijekom indukcije uspješno završenih poroda s obzirom na metodu indukcije  $\chi^2$  testom utvrđena je statistički značajna razlika između vrijednosti frekvencija dobivenih pri uspješnoj indukciji preparatima prostaglandina, neovisno o načinu aplikacije, i oksitocina, u mjerenjima nakon 150, 210 i 270 minuta ( $p < 0,05$ ).

## **5. RASPRAVA**

Znanstvenici već desetljećima pokušavaju razriješiti mehanizam ili mehanizme koji reguliraju početak poroda. Još je Hipokrat filozofskim razmišljanjem ustanovio da "kada čedo naraste u utrobi dovoljno veliko i majka ga više ne uzmogne nahraniti ono probija plodne ovoje i izlazi na svijet lišeno svih spona".

Tijekom cijele trudnoće uterus relativno miruje, a relaksirano mišićje maternice se održava u tom stanju zahvaljujući mnogobrojnim tvarima koje se tijekom trajanja trudnoće izlučuju u organizmu žene.

Uterus je mišićni organ kojem se tijekom trudnoće broj stanica poveća na 200 milijardi a masa mu bude 20 puta veća no prije trudnoće. Tijekom poroda postaje

ekstremno aktivan te uz veliku snagu kontrakcija istiskuje plod. Za razliku od poroda, mirovanje miometrija potrebno je za implantaciju, rast i razvoj ploda. Do sada nisu utvrđene ultrastrukturne ili biokemijske promjene u mišićnim stanicama za koje bi se moglo utvrditi da izazivaju aktivnost miometrija kakva postoji tijekom poroda. Smatra se da ne postoje određene promjene u pojedinačnom mišićnom vlaknu. Snaga uterine kontrakcije tijekom poroda je velika jer uterus sadržava veliku količinu muskulature, tj. kontrakcija pojedinog mišićnog vlakna jednake je snage tijekom cijele trudnoće ukoliko se primjeni odgovarajući podražaj. Prije početka regularnih trudova dešavaju se promjene koje uzrokuju stvaranje međustaničnih mostića u miometriju, sinteza receptora za oksitocin, vazopresin i prostaglandine na mioepitelnim stanicama miometrija te sazrijevanje cerviksa (212,69,45). Regularni trudovi su omogućeni potpunom međustaničnom komunikacijom, zrelošću kontraktilnih elemenata te dostatnošću oksitocinskih receptora.

Kontrakcija u miometriju nastaje kada koncentracija slobodnog, ioniziranog kalcija u unutrašnjosti stanice poraste iznad kritične. Slobodni kalcij dolazi u stanicu iz izvanstaničnog prostora ili se oslobodi iz intracelularnih depoa. Ulazak izvanstaničnog kalcija je najvažniji uvjet početka spontanijih kontrakcija i nije potrebna prisutnost agonista koji svoje djelovanje ostvaruju poticanjem receptora (213). Tijekom mirovanja stanice ulaz kalcija je minimalan, prilikom depolarizacije se povećava što pokreće akcijski potencijal te kontrakciju. Akcijski potencijal se može proširiti cijelim miometrijem i uzrokovati kontrakciju cjelokupnog mišićja uterusa ili može završiti abortivno kada uzrokuje samo segmentalne kontrakcije mišićja uterusa.

Prije termina poroda, potencijal stanične membrane je visok a nastajanje akcijskih potencijala je rijetko. Takvi akcijski potencijali su niske amplitude, otežano im je širenje zbog nepostojanja međustaničnih mostića. Kontrakcije koje iz toga nastaju su slabe i nekoordinirane (106). Sa približavanjem termina, potencijal mirovanja se snižava, češće su depolarizacije a stvaranje akcijskih potencijala pravilnije i regularnije.

Trudovi, tj. pravilna motorička aktivnost miometrija, nastaju onog trenutka kada se uspostavi međustanična komunikacija pukotinskim spojevima (gap junctions) te kada se električni impuls nesmetano širi na čitav miometrij. Ovo je omogućeno bjelančevinom koneksinom od kojeg su građeni pukotinski spojevi i koji pokazuje nekoliko desetaka do nekoliko stotina puta manji električni otpor, tj. bržu provodljivost u odnosu na samu membranu stanice miometrija. Tako nastaje tzv. funkcionalni sincicij, tj. koordiniranost cijelog kontraktilnog dijela uterusa. Učestalost, snaga i trajanje kontrakcije ovise o učestalosti depolarizacije centra vodiča i trajanju odašiljanja.

Elektromiografska aktivnost uterusa je tijekom većeg dijela trudnoće prikazana kao rijetke i dugotrajne (2-15 min.) epizode izbijanja niskih amplituda. Taylor i sur. su ovakvu aktivnost nazvali aktivnost tipa II a elektromiografsku aktivnost u porodu, koja je česta u obliku kratkih serija izbijanja visoke amplitude aktivnošću tipa I (149). Figureoa i sur. su ove elektromiografske fenomene nazvali aktivnost tipa kontraktura i aktivnost tipa kontrakcija (217). Transformaciju jedne u drugu ovih električnih fenomena miometrija uoči poroda moguće je pratiti elektromiografski pri čemu se uočava da su izbijanja akcijskih potencijala sve češća. Kada su takva izbijanja češća no jednom u 10 minuta, smatramo da je porod klinički započeo. Primijećeno je, također, da tijekom toga perioda transformacije, nastaju promjene na vratu maternice u smislu sazrijevanja (149). Predmet istraživanja ove disertacije je proučavanje razdoblja kada se pod utjecajem pokretača poroda, u ovom slučaju oksitocina i preparata prostaglandina, elektromiografska aktivnost tipa kontraktura, tj. tipa II transformira u elektromiografsku aktivnost tipa kontrakcija, tj. tipa I.

Dosadašnja istraživanja električne aktivnosti uterusa odnosila su se na istraživanja električnih fenomena tijekom normalnog ili spontanog prijevremenog poroda. Veliki naponi bili su usmjereni na praćenje električnih fenomena humanog miometrija u svrhu dijagnostike i prognoze prijetućeg pobačaja i prijevremenog poroda. Tako se elektromiografija uterusa počela primjenjivati kao jedna od metoda, uz biokemijske metode (određivanje steroida, oksitocina, prostaglandina, fibronektina i matriks proteina) te uz tokografiju.

Škrablin je ustanovila da se kod većine normalnih i zdravih trudnica prve serije izbijanja ne registriraju do navršenih 36 tjedana trudnoće, a električna aktivnost se u pravilu budi unutar 14 dana od poroda postepenim porastom broja pojedinačnih akcijskih potencijala oblika šiljaka. Prava električna transformacija se javlja između 3. i 7. dana uoči poroda, uz dodatni porast indeksa električne aktivnosti u zadnjih 24-48 sati prije pojave regularnih, porodnih kontrakcija (154). U jednog dijela trudnica se ne nađe opisana električna aktivnost u očekivanom periodu a također izostaju promjene na cerviksu u smislu sazrijevanja. Također, nekad je potrebno dovršiti trudnoću prije opisanog očekivanog perioda zbog patologije trudnoće.

Predmet ovog istraživanja su upravo ovakve trudnice. U svih ispitanica je učinjeno preliminarno ispitivanje elektromiografske aktivnosti miometrija prije primjene sredstva za indukciju u trajanju od 10 minuta da bi se ustanovio miran uterus. Desetminutno preliminarno mjerenje određeno je na osnovu istraživanja električne aktivnosti uterusa iz pokusa na životinjama, posebice majmunima, te se ti rezultati mogu primijeniti i kod istraživanja humanog uterusa. Tim pokusima je ustanovljeno da 3-4 dana prije početka kontrakcija, razdoblja električnog mirovanja naglo padaju na ispod 10 minuta te bi na osnovu toga registracija električne aktivnosti u trajanju od 10 minuta morala biti dovoljna za analizu (139).

Iz rezultata ovog istraživanja je vidljivo da, u skupini roditelja kojima je porod induciran infuzijom oksitocina, postoji statistički značajna razlika u uspješnosti s obzirom na stanje cerviksa. Odras ovakvog rezultata vidljiv je i u registriranoj EMG aktivnosti tijekom indukcije poroda. EMG aktivnost je veća ukoliko je cervikalni indeks veći, tj. cerviks zreliji. Svaki opstetričar već empirijski znade da obično sa zrelošću cerviksa paralelno raste i osjetljivost uterusa na oksitocin. Nezrelost cerviksa, koja je često prisutna kod indiciranih induciranih poroda, bila je uzrok slabije uspješnosti indukcije i u ovom istraživanju, kao što se vidi na slici 5. Dražančić je uspoređujući osjetljivost uterusa Smythovim (OST) testom i stanja cerviksa našao da je uspjeh indukcije ovisniji o zrelosti cerviksa nego o osjetljivosti na oksitocin (161,180). Pri nezrelom cerviksu i negativnom testu

osjetljivosti na oksitocin (OST), indukcija je bila neuspješna u 91 %, a s nezrelim cerviksom i pozitivnim OST u 53 %. Kada je OST negativan a cerviks zreo, uspješnost je 95 %, a kada je OST pozitivan i cerviks zreo, uspješnost je čak 98 %.

Za razliku od indukcije oksitocinom, u grupi roditelja kojima je porod induciran prostaglandinima, rezultati indukcije su značajno bolji kao što se vidi i na slici 12. To se naročito odnosi na slučajeve u kojima je modificirani cervikalni indeks po Bishopu bio manji od 5. Rezultati ispitivanja EMG aktivnosti uterusa i uspješnosti indukcije upućuju da su prostaglandini povezani sa kontraktilnošću miometrija i promjenama strukture veziva cerviksa. Sazrijevanje cerviksa prilikom indukcije prostaglandinima ne uzrokuje samo izravno djelovanje prostaglandina na kolagen cervikalnog matriksa već i kontrakcije miometrija koji uzrokuje retrakciju mišića cervikalno-istmične granice. Poznato je da prostaglandini, in vitro, na izoliranom mišićju uterusa povećavaju električnu aktivnost i kontraktilnost (71). Zanimljivi su rezultati in vitro istraživanja koji pokazuju da uz prisutnost prostaglandina raste tonus tračaka miometrija a da je taj porast tonusa znakovito različit s obzirom na dio uterusa od kuda potiču tračci miometrija. Najvećim porastom tonusa reagira muskulatura trupa uterusa, potom roga a najslabije muskulatura vrata maternice (218). Također, rastezljivost tračaka miometrija se za 50 % povećava inkubacijom u sredini sa prostaglandinima  $\text{PGF}_{2\alpha}$  i  $\text{PGE}_2$  (289) Prostaglandini, osim toga, ubrzavaju stvaranje međustaničnih mostića (gap junctions) i na taj način omogućuju koordiniranu uterusnu mišićnu aktivnost.

S druge strane, in vitro istraživanja utvrdila su da prostaglandini stimuliraju fibrocitnu proizvodnju glukozaminglukana (hondroitin, hijaluronat i dermatan) (185). Uldbjerg i sur. su proučavanjem elektronskim mikroskopom i biokemijskim analizama bioptičkih uzoraka cerviksa tretiranog dinoprostonom (Prepidil<sup>®</sup> gel) utvrdili 20 %-tno povećanje koncentracije glukozaminglukana bez promjena sadržaja vode ili ukupne količine kolagena (220).

U eksperimentima sa ovcama, intracervikalna aplikacija  $\text{PGE}_2$  dovodi do, bez trudova, karakterističnih promjena cerviksa (188).



U ovom istraživanju, rezultati kretanja EMG IUA tijekom inducirano poroda, ukazuju da prostaglandini uzrokuju, za razliku od oksitocina, skraćenje aktivne faze poroda. Isti zaključak dobili su Ferguson i sur. koji su kvantificirajući uterusnu aktivnost mjerenjem intrauterinog tlaka kod indukcije poroda oksitocinom sa i bez prethodnog "priminga" cerviksa intracervikalnim prostaglandinom došli do zaključka da se nakon prethodne aplikacije prostaglandina aktivna faza poroda značajno skraćuje (221).

Najveći porast elektromiografskog IUA zabilježen je pri indukciji i.v. infuzijom prostaglandina. U odnosu na intravenoznu indukciju poroda oksitocinom, intravenozna infuzija prostaglandina djeluje, osim na miometriju, i na sazrijevanje cerviksa. Razlika u električnoj aktivnosti naročito dolazi do izražaja u slučajevima kada je indukcija provedena u ranijim tjednima trudnoće (slike 6, 9, 13 i 16). Vidljivo je da su vrijednosti EMG IUA kod indukcije poroda sa gestacijom od 37 tjedana dvostruko veće uz infuziju prostaglandina u odnosu na infuziju oksitocinom. Sa napredovanjem gestacije, razlika u visini vrijednosti EMG IUA se smanjuje. Razlog je u tome što osjetljivost miometrija na oksitocin raste sa gestacijskom dobi a ta je osjetljivost značajnija nego osjetljivost na prostaglandine. Naime, broj receptora za oksitocin poraste pri kraju trudnoće za 100-200 puta što se odražava i u povećanoj osjetljivosti na oksitocin. Gestacija je često ograničavajući faktor u indukciji poroda ukoliko se indukcija provodi oksitocinom. Uporabom prostaglandina prevladava se gestacijska barijera.

Usporedbom EMG IUA tijekom induciranih poroda između primipara i multipara, niti pri jednoj metodi indukcije nije utvrđena statistički značajna razlika. Ovaj rezultat EMG ispitivanja je na prvi pogled kontradiktoran sa rezultatima istraživanja o uterinoj aktivnosti tijekom spontanih poroda dokazanih pomoću intrauterinog mjerenja tlaka, koji pokazuju da multiparama treba 36 % manje uterine aktivnosti od primipara za odvijanje poroda od trenutka kada je ušće otvoreno 3 cm pa do samog poroda (222). Dokazano je, također, istom tehnikom, da je za dilataciju ušća do 6 cm, potrebna vrijednost uterine aktivnosti signifikantno niža kod multipara u odnosu na primipare (223). Gee je utvrdio da su brzi i nagli porasti intraamnijskog tlaka povezani sa cervikalnim otporom koji

ukoliko je veliki koči napredovanje poroda (224). Napredovanje poroda je ovisno o porođajnim silama i cervikalnom otporu. Nestajanje cerviksa i otvaranje ušća je različito kod prvorođkinja i višerođkinja. Kod prvorođkinja prvo nestaje cerviks a potom se otvara ušće. Grlo maternice se otvara iznutra prema van. Kod višerođki se usporedno otvara ušće i nestaje grlo maternice. Kod prvorođki je potrebno oko 150 trudova, a višerođkama je potrebno 100-120 trudova za potpuno otvaranje grla maternice tijekom prvog porođnog doba. Ovaj proces koji se odvija tijekom prvog porođnog doba može proteći sa većom uterinom aktivnošću tijekom kraćeg vremena ili manjom uterinom aktivnošću tijekom dužeg vremena. U induciranim porodima, kao i u spontanim porodima, latentna faza duže traje u primipara te se često proteže i iza 270. minute, ali EMG IUA, kao što pokazuju rezultati nije veći. Istraživanje je pokazalo da multipare pokazuju veći (nesignifikantno) EMG IUA tijekom prvih 270 minuta inducirano poroda ali je to zato što su neke u tom periodu već prešle u aktivnu fazu poroda.

U latentnoj fazi prvog porođajnog doba, uterine sile teško savladavaju otpor cerviksa jer se cerviks u toj fazi prestrukturira i distenzija je usporena. Kod inducirano poroda, za razliku od spontanog, uterina aktivnost je barem u početku isključivo ovisna o sredstvu za indukciju. Veći EMG IUA prvorođki, u odnosu na višerođke, je ustanovljen samo u oksitocinskoj grupi inducirani poroda između 120. i 210. minute indukcije a i ta razlika nije statistički značajna. Na drugi čimbenik napredovanja inducirano poroda, tj. cervikalni otpor, moguće je utjecati uporabom prostaglandina a taj utjecaj može biti značajniji od utjecaja pariteta.

Veći elektromiografski indeks uterine aktivnosti i ukupno bolja uspješnost u indukciji poroda intravenoznim preparatom prostaglandina prema ostala 2 preparata prostaglandina korištena u istraživanju (intracervikalni i intravaginalni) oblik, treba tražiti u farmakokinetici i dozaži ovih lijekova.

Intravaskularno, tj. intravenski primijenjen preparat prostaglandina putuje cirkulacijom te dolazi u organe koji su dobro prokrvljeni, pa tako i u uterus. Dolaskom u uterus povisuje električni potencijal mišićnih stanica, dramatično

potpomaže stvaranje receptora za oksitocin, angiotenzin i alfa adrenergičke supstancije. Snažno i brzo se povećava stvaranje pukotinskih spojeva između mišićnih stanica što sve bitno pojača osjetljivost uterusa. Nažalost, ovakvo pozitivno djelovanje na miometriju ponekad uzrokuje i nuspojave pogotovo od strane gastrointestinalnog trakta. Prednost ovakve primjene je u brzom djelovanju, a razina u krvi se lako nadzire; moguća je brza modifikacija doze; ako se pojave neželjeni učinci može se brzo prestati sa primjenom. Nedostatak ovakve primjene je u mogućnostima nastanka općih nuspojava, naročito gastrointestinalnih. Također, postoji mogućnost nastanka lokalnog eritema u području infuzione vene. Tijekom ovog istraživanja niti u jednom slučaju nisu zabilježene nuspojave zbog kojih je trebalo prekinuti indukciju venoznom infuzijom prostaglandina.

Za razliku od pareneteralne primjene, lokalna aplikacija prostaglandina u cervikalni kanal ili u stražnji svod rodnice ovisna je o resorpciji u sluznicu te u umješnosti pravilnog apliciranja. Kapilare sluznice rodnice i cervikalnog kanala propustljive su za lijekove topive u vodi kao što su to Prostin vaginalni gel i Prepidil gel. Treba napomenuti da su ova dva preparata u obliku gela koji su topivi u vodi, farmakokinetički, kvalitetniji od onih koji su topivi u lipidima, jer ovi topivi u vodi odmah dovode do prelaska aktivne tvari u sluznicu vagine i cerviksa. Prednost ovakve primjene lijeka sastoji se u tome što se lokalno postiže velika koncentracija lijeka. Ako je lijek pravilno apliciran i nema smetnji resorpciji, koncentracija može biti mnogo veća od koncentracije lijeka u krvi koja se postiže oralnom i parenteralnom primjenom. U pravilu, efekti se postižu bez sistemskih učinaka. Za razliku od toga, upotreba peroralnih tableta prostaglandina je i zbog tog razloga napuštena.

Slabija električna aktivnost postignuta intracervikalnim oblikom prostaglandina u odnosu na intravaginalni oblik, može se objasniti manjom dozom lijeka koji se aplicira (0,5 mg u odnosu na 2 mg). S obzirom da izazvani učinak intracervikalnim oblikom nije četiri puta manji (koliko je puta doza manja), treba pretpostaviti da osim doze, ulogu ima sama lokalizacija primjene lokalnog prostaglandina. Po svemu sudeći, cervikalni kanal kao mjesto primjene mnogo je

efikasnije nego stražnji svod rodnice vjerojatno zbog veće blizine i broja receptora za prostaglandine. U ovoj studiji jednokratna doza dinoprostona od 0,5 mg, aplicirana intracervikalno, u 25 % slučajeva je inducirala porod. Druge studije govore o sličnim rezultatima i uspješnost pokretanja poroda jednokratnom dozom iznosi 20-40 % (295,296). Pri primjeni dvokratne (dvostepene) doze, kada se druga doza aplicira 6-10 sati nakon prve, uspješnost indukcije poroda pri nepovoljnom stanju cerviksa (BI<5) se penje na čak 76,9 % (264). Veću učinkovitost intravaginalnog puta aplikacije prostaglandina u odnosu na intracervikalni put, pri istim dozama dinoprostona koje su korištene u ovom radu, utvrdili su i Zanini i suradnici (227). Pri korištenju intravaginalnog puta aplikacije dinoprostona dobili su znakovito bolje rezultate u indukciji poroda i smanjenju broja poroda završenih carskim rezom ali zato i znakovito više nuspojava.

Pri proučavanju učinkovitosti amniotomije na električnu aktivnost uterusa, rezultati su pokazali da u skupini roditelja u kojih je indukcija provedena oksitocinom, nakon amniotomije postoji snažan porast IUA. Taj porast prisutan je bez obzira na trajanje gestacije i stanje zrelosti cerviksa kao što to i rezultati pokazuju (tablica 15. i slike 18.1, 18.2, i 18.3). Ovakav efekat nastaje dvojako: zbog porasta pritiska glavice na cerviks čime se pokrene Fergusonov refleks koji povećava lučenje oksitocina u krvotok (228) te zbog stvaranja prostaglandina. Naime, poznato je da se pri mehaničkom oštećenju ili upali plodovih ovoja (amnion i korion leve) a koji graniče direktno sa deciduom, nestaje barijera prolazu prostaglandina stvorenih u amnionu preko koriona leve i decidue u miometriju gdje izaziva kontrakcije. Amnion je u direktnom kontaktu sa plodnom vodom i sastoji se od jednog sloja epitelnih stanica i subepitelnog mezenhimalnog sloja. Korion leve se sastoji od stanica trofoblasta i u kontaktu je sa deciduom koja je u direktnom kontaktu sa miometrijem. Amnion i korion leve su avaskularna fetalna tkiva, dok je decidua vaskularizirano majčino tkivo. Redukcija aktivnosti PGDH rezultira ulaskom prostaglandina amnijskog porijekla u miometriju. Smatra se, dakle, da enzim PGDH u korinu regulira raspoloživost prostaglandina iz amniona prema uterusu. Korion leve koji je fetalno tkivo,

metabolički je aktivan u vezi prostaglandina jer sadrži PGDH, predstavlja barijeru između amniona u kojem se prostaglandini sintetiziraju te decidue i miometrija sa majčine strane. Tijekom poroda smanjuje se aktivnost PGDH u području fundusa i pojačanog slobodnog prelaza prostaglandina od amniona preko koriona leve, decidue u miometriju i nastanka kontrakcija. U dijelu ovoja koji pokrivaju donji uterini segment prostaglandini dospijevaju u cerviks i izazivaju njegovo sazrijevanje (85,86). Zbog boljeg razumijevanja mehanizama sazrijevanja vrata maternice na važnosti je ponovno dobila odavno poznata metoda indukcije poroda pomoću digitalnog odvajanja plodovih ovoja od donjeg uterinog segmenta. Naime, pri odvajanju membrana stimulira se aktivnost fosfolipaze A2 i lokalno stvaranje prostaglandina (229).

U grupi induciranih poroda prostaglandinima registrirani porast EMG IUA je znatno manji nakon prokidanja vodenjaka u odnosu na indukcije poroda oksitocinom. Jedino je još kod indukcije intracervikalnim oblikom dinoprostona od 0,5 mg zabilježen statistički značajan porast EMG IUA. Kako je učinak Fergusonovog refleksa uvijek prisutan u obje grupe ispitanica (oksitocinska grupa i grupa sa preparatima prostaglandina) za pretpostaviti je da veći porast IUA kod oksitocinske grupe uzrokuje amniotomijom stvoreni endogeni prostaglandini.

Amniotomijom stvoreni endogeni prostaglandini, također, kao što se vidi, iskazuju jače djelovanje od 0,5 mg dinoprostona apliciranog intracervikalno. Na slici 19. se vidi da je EMG IUA nakon amniotomije pri indukciji intracervikalnim dinoprostonom od 0,5 mg značajno veći i od najvećih prosječnih vrijednosti IUA dobivenih tom metodom indukcije. Da li su endogeni prostaglandini nastali amniotomijom značajniji čimbenik u stvaranju većeg elektromiografskog indeksa uterine aktivnosti od oksitocina potaknutog Fergusonovim refleksom ovo istraživanje ne može definitivno utvrditi jer su tijekom ispitivanja sve rodilje ležale. Naime, poznato je da šetnja rodilje, tj. uspravan položaj pri čemu se jače ispoljava efekat Fergusonovog refleksa u prvo porođajno doba skraćuje porođaj. Read i suradnici su uspoređivali dvije skupine rodilja sa slabim napredovanjem

poroda u aktivnoj fazi poroda. Jednoj grupi su dopustili šetnju a drugu grupu stimulirali oksitocinom. Porod je bolje napredovao u skupini koja je hodala (230). Za razliku od ovog istraživanja, Roberts i suradnici su analizirali utjecaj sjedećeg položaja na porođajne kontrakcije i otkrili da su u sjedećem položaju porođajne kontrakcije u prvo porođajno doba značajno slabije nego u bočnom položaju (231).

Smatra se da se amniotomijom, kao jedinim postupkom u indukciji poroda, može uspješno inducirati 70-80 % trudnoća te većina poroda završi unutar 24 sata ukoliko je cerviks zreo (232). Postavlja se pitanje može li suvremena opstetricija na osnovu dosadašnjih analiza uspješnosti induciranih poroda te na osnovu EMG ispitivanja tolerirati indukciju poroda oksitocinom pri nezrelom cerviksu, pa i uz amniotomiju. Takav porod je redovito dugotrajan i mukotrpan i često sa neizvjesnim završetkom.

Prije ere prostaglandina, tijekom 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća, istraživanje spazmolitika u porodničtvu je bilo vrlo intenzivno. Značenje cerviksa u porodu istaknuo je još Schickelé 1928. godine. Proučavajući spazmodički porod (cervikalnu distociju) pretpostavio je da je uzrok u primarnom spazmu cervikalnog sfinktera. Sprječavanje otvaranja ušća uzrokuje nastanak kontrakcija koje počinju u donjem uterinom segmentu, u njemu dulje traju nego u korpusu-fundusu. Gledajući sa strane fiziologije uterinih kontrakcija, patofiziološka podloga ovog sindroma je u inkoordinaciji uterusa. Taj fenomen je kasnije dokazan od Reynoldsa (233) pa Alvareza i Caldeyro-Barcia-e (234). Rezultati tokografskog bilježenja aktivnosti uterusa za vrijeme davanja spazmolitika utvrdili su da je zahvatno mjesto spazmolitika prvenstveno korpus a ne cerviks uterusa. Cervikalna distocija je distocija korpusa, a promjene na cerviksu su sekundarne. Mjesto djelovanja spazmolitika je korpus a i anatomski su glatka mišićna vlakna "unutarnjeg ušća" cerviksa završetak mišićnih snopova korpusa. In vitro muskulotropni spazmolitici smanjuju hipertonus koji je proizveden ionima kalija ili oksitocinom, dok neurotropni, kao što je to trospijev klorid, koji je upotrebljen u ovom istraživanju, nema toga tonolitičkog djelovanja. Neurotropni spazmolitici

kao što je to tropski klorid djeluju parasimpatolitički, tj. kao blokatori parasimpatikusa - acetilkolina. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da postoji statistički značajno povećanje EMG IUA poslije ordiniranog tropskog klorida kod sve tri grupe ispitanica sa različitim modificiranim cervikalnim indeksom po Bishopu kojima je porod induciran oksitocinom (tablica 19, slike 22.1, 22.2, 22.3). U slučaju indukcije prostaglandinima, ovakvog porasta EMG IUA nije bilo (tablica 20, slika 23). Indikativno je da se spazmolitik mnogo češće morao ordinirati tijekom indukcije oksitocinom u odnosu na prostaglandine i to čak 4 puta češće. Bilo je autora koji su smatrali da neurotropni spazmolitici imaju oksitocičko djelovanje (235) ali je kasnijim tokografskim ispitivanjima utvrđeno da spazmolitici reguliraju postojeću inkoordinaciju uterusne aktivnosti (236). Zbog metode istraživanja, gdje su elektrode na koži trbuha trudnice položene iznad korpusa uterusa, u ovom istraživanju je dobiven, zapravo, pseudooksitocički efekt spazmolitika čime možemo potvrditi ranija mišljenja da je utjecaj spazmolitika prvenstveno regulacijski. Za bolje razumijevanje ovog fenomena bilo bi potrebno provesti elektromiografska ispitivanja donjeg uterineg segmenta tijekom indukcije poroda oksitocinom. Prostaglandini očito, po rezultatima ovog istraživanja, mnogo rjeđe uzrokuju cervikalnu distociju. Razlog leži u mehanizmu njihovog djelovanja, prvenstveno u utjecaju na stvaranje potpune međustanične komunikacije, tj. stvaranje međustaničnih mostića, pri čemu se uspostavlja funkcionalni sincicij, tj. koordiniranost cijelog kontraktilnog dijela uterusa.

Električna aktivnost uterusa u ovom istraživanju izražena je indeksom koji objedinjuje morfološke karakteristike zapisa. Ovakav indeks predstavlja odličan način prezentacije električne aktivnosti i daje široki uvid u električna zbivanja unutar miometrija. Usporedbom vrijednosti EMG IUA, tijekom ovog istraživanja, između uspješno i neuspješno induciranih poroda infuzijom oksitocina, ustanovljeno je postojanje statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) u visini EMG IUA već nakon 30 minuta od početka indukcije. Statistički značajne razlike nema u 90. minuti ali se javlja ponovno u 150. minuti indukcije i traje do zadnjeg mjerenja, tj. do 270. minute (tablica 21. i slika 25.). Ovakav rezultat istraživanja

sugerira da se o prognozi uspješnosti pri indukciji poroda oksitocinom može govoriti tek nakon 150 minuta indukcije.

Analizom vrijednosti EMG IUA tijekom uspješnih i neuspješnih indukcija poroda uporabom intracervikalnog oblika (dinoproston 0,5 mg) te intravaginalnog oblika prostaglandina (dinoproston 2 mg), utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) u 210. minuti od aplikacije (tablica 22. i 23., slike 26. i 27.) Ovakav rezultat govori da se o ishodu uspješnosti poroda induciranih lokalnim preparatima prostaglandina može govoriti tek nakon EMG mjerenja u 210. minuti. S obzirom da se u ovom istraživanju radi o proučavanju indukcije poroda i istraživanju učinkovitosti sredstava za indukciju poroda, prikaz električnih fenomena koji zahvaćaju cijeli miometriju su od naročitog značaja. Zato je vrlo ilustrativan prikaz na slici 25. Naime, polifazički tip akcijskih potencijala i serije izbijanja AP su najviši stupanj električne aktivnosti miometrija. To su električni fenomeni koji definitivno vode u porod. U tim slučajevima je aktivnost emisijskog centra vrlo visoka a otpor tkiva zbog mnogobrojnih pukotinskih spojeva vrlo nizak i električna provodljivost je visoka. Postignućem dovoljne frekvencije izbijanja slijede kontrakcije cijele maternice što se manifestira kao trud.

Analizirajući amplitude i frekvenciju ova dva električna fenomena (polifazički AP i salve AP) kod ispitivanih sredstava za indukciju poroda koji su završili vaginalno, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u visini amplitude i frekvencije između onih dobivenih oksitocinom i dobivenih prostaglandinima (tablica 21. i 22.). Postepen rast visine amplitude akcijskih potencijala do oko 150. minute od početka primjene infuzije sa oksitocinom i kasnije održavanje takve veličine ili blagi pad visine amplitude je u skladu sa teorijom o oksitocinskim receptorima. Naime, očito je da su se tijekom 150 minuta od početka primjene oksitocina kao induktora, kupirali svi receptori za oksitocin a rezultat toga je promjena membranskog potencijala miofibrila. Interakcija oksitocin-receptor uzrokuje pomak kalcija u stanicu kako iz izvanstaničnog prostora tako i iz sarkoplazmatskog retikula. Rezultat je aktivacija svih kontraktilnih elemenata. Blagi pad u električnoj aktivnosti nakon 150 minuta primjene oksitocina može se objasniti potrošenošću oksitocinskih receptora. Poznato je da vremenom dolazi



do tahifilaksije, tj. internalizacije oksitocinskih receptora nakon duže izloženosti egzogenom oksitocinu. Takva duža ekspozicija uzrokuje smanjenje broja i gustoće receptora i cAMP.

U odnosu na indukciju infuzijom oksitocina, pri primjeni svih oblika prostaglandina korištenih u istraživanju, dobivene su statistički značajno manje veličine amplituda akcijskih potencijala. Ustanovljene statistički značajne razlike u visini amplituda AP između pojedinih oblika prostaglandina mogu se objasniti dozom apliciranog prostaglandina i putovima primjene. Intracervikalni oblik sadrži manju količinu (0,5 mg) dinoprostona nego intravaginalni oblik (2mg). Kao što se vidi na tablici 21., nakon 30 minuta od primjene, u visini amplituda postoji statistički signifikantna razlika. Tijekom vremena, razlika se povećava i najveća je nakon 150 minuta te ukoliko je porod ušao u aktivnu fazu, razlika u međusobnim vrijednostima se smanjuje. Početna manja razlika u električnoj aktivnosti unatoč različitim dozama dinoprostona u ova dva lokalna pripravka može se objasniti većom koncentracijom i blizinom prostaglandinskih receptora u cervikalnom kanalu. Naknadno približavanje vrijednosti visine amplituda AP (oko 270. minute) nakon aplikacije prostaglandina, mogu se objasniti postignutom osjetljivošću miometrija na endogeni oksitocin koju je uzrokovao egzogeni prostaglandin. Naime, poznato je da prostaglandini podižu osjetljivost miometrija na oksitocin pomoću stvaranja oksitocinskih receptora.

Većina istraživača stimuliranog poroda utvrdila je da je od svih parametara uterine aktivnosti najizrazitija viša frekvencija trudova. Poseira i Noriega - Gierro utvrdili su da pri oksitocinskoj stimulaciji poroda 70 % rodilja odgovara većom frekvencijom i jakošću, 24 % samo sa većom frekvencijom i 6 % samo većom jakošću (237).

U ovoj disertaciji istraživanje je pokazalo da indukcija poroda oksitocinom povećava frekvenciju izbijanja polifazičkih AP i salvi AP do 90. minute od početka indukcije (slika 26). Potom frekvencija AP ostaje ista i blago pada nakon 210 minute. Razlog ovoj pojavi leži, također, u teoriji o "umoru receptora", tj. tahifilaksiji. Lokalni prostaglandinski preparati su nakon 30 minuta od početka indukcije pokazali veću frekvenciju izbijanja polifazičkih AP i salvi AP u odnosu

na indukciju oksitocinom. Međutim, za razliku od venozne primjene prostaglandina, kod lokalnih pripravaka ubrzo dolazi do pada frekvencije izbijanja AP koja je najizrazitija nakon 150, tj. 210. minute. Suprotno lokalnim pripravcima prostaglandina, u slučaju infuzije prostaglandina, frekvencija AP raste kontinuirano i nakon 270 minute pokazuje najveće vrijednosti u odnosu na sve druge pripravke za indukciju. Ponovni rast frekvencije AP nakon pada u 150. i 210. minuti kod lokalnih pripravaka, može se objasniti prostaglandinskom stimulacijom miometrija na stvaranje oksitocinskih receptora. U takvim uvjetima i minimalne količine endogenog oksitocina, koje inače izazivaju Braxton-Hicksove kontrakcije, izazvat će povećanje frekvencije AP koje su u ovom istraživanju i utvrđene.

Postavlja se pitanje koja je komponenta, iako su obje značajne, važnija za uspjeh inducirano poroda: frekvencija izbijanja AP ili amplituda AP? Već je rečeno da polifazički AP i salve AP predstavljaju najviši stupanj električne aktivnosti miometrija. Predstavljaju stanje u kojem, zbog postojanja pukotinskih spojeva miometrija funkcioniра kao jedinstvena cjelina (funkcionalni sincicij). Uslijed djelovanja sredstva za indukciju skupina glatkih mišićnih stanica sa nestabilnim membranskim potencijalom u određenom momentu može započeti emitirati AP koji se u ovakvim uvjetima šire na okolinu. Ovakva skupina stanica naziva se emisijski centar (pace maker) i ona svojim ritmom vodi aktivnost svih mišićnih stanica. Slično stanicama miokarda, miometralne stanice mogu biti ekscitirane akcijskim potencijalom generiranim od susjednih stanica (pace follower cells) ili generiraju svoje vlastite impulse (pacemaker cells). Miometralne stanice se razlikuju od miokardnih po tome što svaka stanica može funkcionirati kao "pacemaker" ili "pacefollower" stanica. Do sada još nije dokazano anatomska, tj. histološka, postojanje emisijskog centra u uterusu. Izbijanje AP može poteći od bilo koje stanice miometrija tj. emisijski centar se može mijenjati od kontrakcije do kontrakcije. Hipofunkcija aktivnosti emisijskog centra rezultirat će rijetkim kontrakcijama tj. nenapredovanjem poroda bez obzira na veličinu amplituda AP. Hiperfunkcija emisijskog centra može uzrokovati permanentno i dugotrajno

izbijanje AP bez pauza te se takva nazivaju toničkim izbijanjima a očituju se kao hipertonus uterusa.

Amplituda AP pokazuje širinu zahvaćenog područja depolarizacije i ovisna je o broju pukotinskih spojeva nastalih između stanica miometrija. Što je područje veće to je i amplituda AP veća jer dolazi do prostorne sumacije električnih potencijala. Brojnošću pukotinskih spojeva se postiže niski otpor tkiva tj. visoka električna provodljivost. Sredstvo za indukciju poroda koje ne uspije inducirati stvaranje dovoljnog broja pukotinskih spojeva neće biti učinkovito jer će postojati samo segmentalne kontrakcije. U tom slučaju čak ni znatna generacija impulsa iz emisijskog centra neće biti dovoljna da pokrene učinkovite trudove koji će uspješno dovesti do vaginalnog poroda.

Iz ovog razmatranja je vidljivo da je za uspješnost induciranog poroda potrebna optimalna zastupljenost obje komponente: i amplitude i frekvencije AP.

Kako se ove dvije komponente AP prikazuju u vremenu nakon ordiniranja sredstva za indukciju vidi se na slikama 28. i 29. U kretanju frekvencije i amplitude polifazičkih AP i salvi AP tijekom prvih 270 minuta od početka indukcije postoji značajna razlika u kretanju visine amplituda i frekvencije AP ovisno o sredstvu za indukciju koje je primijenjeno. Vidi se da rast visine amplituda AP u slučaju indukcije oksitocinom postoji do 150. minute . Potom slijedi blago smanjenje visina amplitude AP u oksitocinom induciranih poroda a rast amplituda AP kod indukcije lokalnim prostaglandinima. Od 150. minute registrira se statistički značajna razlika u vrijednostima visine amplituda između oksitocina i svake pojedine vrste prostaglandina te između međusobnih vrijednosti dobivenih različitim načinom aplikacije prostaglandina.

Također, kao što se vidi na slici 28. iza 150. minute frekvencija izbijanja polifazičkih AP i salvi AP postaje veća u slučaju indukcije prostaglandinima u odnosu na oksitocin te se registrira statistički značajna razlika između vrijednosti u frekvencija koje uzrokuju preparati prostaglandina u odnosu na oksitocin.

Ovi rezultati upućuju na zaključak da je latentna faza prvog porodnog doba u slučaju indukcije prostaglandinima produžena a da se aktivna faza skraćuje. Naime, prema Friedmanu, trajanje latentne faze poroda ovisna je o dilataciji ušća

maternice na početku poroda ili u času indukcije. Trajanje induciranog poroda, dakle, ovisno je o dilataciji ušća, ali i faza akceleracije i drugo porodno doba se mijenjaju obzirom na način indukcije pri čemu mora računati na produženu latentnu fazu poroda. Nizak cervikalni indeks ne mora sugerirati neuspjeh indukcije ali se mora računati na produženu latentnu fazu poroda. Za razliku od toga, visoki cervikalni indeks sugerira uspjeh indukcije i kratko trajanje poroda. Iz rezultata je vidljivo da se težište pozitivnih osobina prostaglandinskih preparata ispoljava u prvom porodnom dobu induciranog poroda, tj. dobu otvaranja ušća, te da su rezultati superiorniji u odnosu na oksitocin u stanjima niskog cervikalnog indeksa. Prelazak iz latentne u aktivnu fazu prvog porodnog doba pokazalo je značajno više ispitanica kojima je porod induciran prostaglandinima. U slučajevima kada postoji visoki cervikalni indeks, prostaglandini ne pokazuju tu superiornost.

Transkutana elektromiografija uterusa u prognozi uspjeha ili neuspjeha induciranog poroda može pomoći tijekom samog induciranog poroda. Kao što se vidi na slici 25., prognoza uspješnosti induciranog poroda oksitocinskom metodom može se postaviti tek od 150. minute od početka indukcije poroda kada se javlja statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA u odnosu na neuspješne porode. Kod lokalnih preparata prostaglandina to nije slučaj jer i kod intracervikalne i intravaginalne aplikacije dinoprostona, u slučaju uspješno induciranih poroda, tek u 210. minuti dolazi do statistički značajne razlike u vrijednostima EMG IUA u odnosu na neuspješne indukcije. U praktičnom smislu, to znači, da ukoliko se učini EMG ispitivanje u tim periodima, na osnovu takvog EMG nalaza se može odrediti ima li smisla dalje nastaviti sa takvom metodom indukcije ili se može odgoditi. Takav nalaz, također, može ukazati na potrebu ponavljanja aplikacije lokalnog prostaglandina.

Rezultati analize frekvencije i amplituda polifazičkih i salvi AP tijekom induciranog poroda dotiču se još jednog opstetričkog problema a to je induciranje poroda nakon prethodnog carskog reza. Proizvođač prostaglandinskih preparata za indukciju poroda, koji su korišteni i u ovom istraživanju, u listi kontraindikacija za uporabu navodi i stanja nakon prethodnih operacija na uterusu. Bez obzira na

ovo upozorenje proizvođača u mnogim klinikama širom svijeta, prostaglandini se koriste za induciranje poroda nakon ranijeg carskog reza. Tako, npr. 78 % opstetričara u V. Britaniji koristi prostaglandine za induciranje poroda nakon prethodnog carskog reza. Potvrda takvog stava se može naći u retrospektivnom istraživanju koje je pokazalo da je učestalost rupture uterusa uz primjenu prostaglandina nakon prijašnjeg carskog reza jednaka onoj kod spontanog poroda (212). Mac Kenzie i sur. su utvrdili da vaginalno aplicirani prostaglandin izaziva kontrakcije manje amplitude koje manje napinju ožiljak na maternici nastao nakon carskog reza. Rezultati istraživanja ove dizertacije, također pokazuju da je za indukciju poroda poslije prethodnog carskog reza prikladnija metoda sa korištenjem prostaglandina od oksitocina. Ta prednost se iskazuje dvojako: elektromiografski su dokazane manje amplitude polifazičkih i salvi AP te uvijek izražen efekat na sazrijevanje cerviksa.

Kontraindikacija koja nije navedena od strane proizvođača prostaglandina a vrlo je značajna je nedopuštenost istovremenog korištenja prostaglandina i oksitocina u indukciji. Utvrđeno je da upravo u ovoj skupini trudnica kojima se inducira porod najčešće dolazi do ruptur uterusa (213). Istovremena primjena ova dva preparata za indukciju dovodi do sinergističkog djelovanja koje lako rezultira hipertonusom uterusa sa konzekvencijama na stanje fetusa ili rupturom uterusa. Za razliku od istovremenog korištenja, kombinacija korištenja oksitocina nakon lokalnih oblika prostaglandina je česta praksa koja postiže dobre rezultate u indukciji poroda. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se sa primjenom oksitocina nakon prethodno ordiniranog lokalnog oblika prostaglandina mora pričekati barem 270 minuta jer kako se vidi iz tablica 24. i 25. te slika 28. i 29., u slučaju uspješno završenih poroda induciranih lokalnim prostaglandinima, porast električne aktivnosti može uslijediti iza 210. minute.

Diskutabilna je preporuka proizvođača prostaglandina o kontraindiciranosti primjene lokalnog oblika prostaglandina (za razliku od intravenskog) kod prijevremenog prsnuća vodenjaka, tj. kod curenja plodne vode bez kontrakcija. Bojazan, vjerojatno, postoji zbog mogućnosti nastanka hiperstimulacije uterusa. Poznato je da su i amnion i korion mjesta sinteze prostaglandina ali i da korion

pored sinteze prostaglandina predstavlja barijeru za prijelaz prostaglandina u deciduu i miometriju. Barijeru predstavlja enzim PGDH kojim je korion bogat i koji razgrađuje stvorene prostaglandine. Izostanak ove barijere može uzrokovati veći prelazak apliciranog egzogenog prostaglandina u deciduu i miometriju što može uzrokovati hipertonus uterusa. To je shvatljivo kod intracervikalnog oblika ali kod vaginalnog oblika prostaglandina takva opasnost je minimalna. Dosada nisu rađene studije koje bi potvrdile ili otklonile sumnje u opravdanost ove preporučene kontraindikacije.

Uspoređujući EMG IUA između intracervikalnog i intravaginalnog oblika prostaglandina, ovo istraživanje je utvrdilo da postoji statistički značajna razlika u vrijednostima u korist intravaginalnog oblika. (tablice 6 i 9, slike 8. i 11.) Više istraživača je istraživalo prednosti jednoga u odnosu na drugi preparat ispitujući trajanje i uspješnost poroda, učestalost završavanja induciranog poroda carskim rezom, nuspojave i eventualnu potrebu za dodatnom oksitocinskom infuzijom. Tako npr. MacKenzie daje prednost endocervikalnoj primjeni PGE<sub>2</sub> gela u dozi od 0,5 mg (209), a Zanini i suradnici po uspješnosti indukcije poroda prednost daju intravaginalnoj primjeni PGE<sub>2</sub> gela u dozi od 3 mg ali i registriraju više nuspojava kako lokalnih (hipertonus, hipertonus sa bradikardijom fetusa) tako i sistemskih (povišena tjelesna temperatura, mučnina, povraćanje, proljev) (227).

Promatrajući dinamiku prosječnog EMG IUA tijekom indukcije ova dva lokalna preparata prostaglandina, vidljiv je rast EMG IUA tijekom prvih 150 minuta od aplikacije a potom pad vrijednosti IUA kod oba pripravka u 210. minuti kada su vrijednosti manje nego u 30. minuti indukcije (slika 8. i 11.). Ovakvo kretanje IUA objašnjava podatak da se komplikacije kao što su hipertonus uterusa (produžena kontrakcija koja traje duže od dvije minute) ili polisistolija (više od pet trudova u 10 minuta) javljaju, u pravilu, u prva dva sata od aplikacije lokalnog prostaglandina (208). Na osnovu ovih saznanja, logično bilo, barem što se tiče izazivanja uterinih kontrakcija, primijeniti narednu dozu lokalnog prostaglandina nakon 210 minuta od aplikacije prve doze. Proizvođač savjetuje eventualno ponavljanje doze nakon 6 sati od prve aplikacije računajući, vjerojatno, na produženo povoljno djelovanje prostaglandina na maturaciju cerviksa.

Predmet ove disertacije bilo je istraživanje električne aktivnosti uterusa pri indukciji poroda ali zbog položaja elektroda na trbuhu trudnice, istraživanje se odnosilo na korpus uterusa. Da bi se u potpunosti shvatili elektromiografski fenomeni tijekom poroda potrebno bi bilo istražiti EMG aktivnost donjeg uterinog segmenta. Poznato je da prostaglandini različito i ne istim intenzitetom djeluju na pojedine dijelove uterusa (218). Aktiviranjem specifičnih prostaglandinskih receptora (EP1, EP3, FP) koji se nalaze u korpusu uterusa rezultira mobilizacijom Ca iona i inhibicijom intracelularnog cAMP što rezultira kontrakcijom. Suprotno tome, vezanje prostaglandina za receptore u donjem uterinom segmentu (EP2 i EP4) uz povećanu razinu cAMP dovodi do relaksacije glatkih mišića. Tijekom poroda dolazi do značajnog povećanja genske ekspresije za EP4. Smisao ovog paradoksa je u tome, smatra se, što se donji uterini segment mora relaksirati radi lakšeg prolaska fetusa kroz porodni kanal (88).

Treba imati na umu, također, da osim samog ekscitatora kontrakcija, tj. sredstva za indukciju, odgovor miometrija ovisi o nizu endokrinih činitelja, aktivnosti autonomnog živčanog sustava te o ultrastrukturnim promjenama mišićnih stanica miometrija. Boljim razumijevanjem mehanizama koji pokreću porod otvaraju se putevi novim sredstvima za indukciju poroda. Misoprostol, sintetski PGE<sub>1</sub> analog, u obliku oralnog i vaginalnog pripravka, još nije odobren za indukciju poroda. Trenutno nema dovoljno podataka o njegovoj sigurnosti te optimalnoj dozi i načinu primjene. Poznata je njegova veća učinkovitost od PGE<sub>2</sub> ali i češća hiperstimulacija uterusa (238,239). Blokatori progesteronskih receptora kao što je sintetski steroid mifepriston, koji se u kombinaciji sa preparatima prostaglandina, koristi u indukciji poroda daje ohrabrujuće rezultate ali još nedostaju veća prospektivna istraživanja (240).

Bilježenje električne aktivnosti uterusa s površine kože trbuha trudnice posebno prilagođenim uređajem i kutanim elektrodama može biti u korelaciji s tijekom i ishodom inducirano poroda te može biti korisno u praćenju i prognozi evolucije mehaničke aktivnosti miometrija tijekom inducirano poroda. EMG aktivnost korelira s promjenama intrauterinog tlaka, a vjeruje se da bilježenje električne

aktivnosti miometrija, kao pokretača mehaničkog rada, predstavlja bolji parametar procjene aktivnosti miometrija od vanjske tokografije. Početkom i tijekom inducirano g poroda kontrakcije maternice su često parcijalne, zahvaćaju samo dio maternice i rijetko se prošire po cijelom miometriju što tokografija ne može prikazati. Za analizu takve aktivnosti miometrija elektromiografija ima prednost pred tokografijom. Analiza elektromiografskih fenomena uz pažljivu procjenu zrelosti cerviksa može upućivati na odabir ili promjenu sredstva, tj. načina za indukciju poroda.

Primijenjena metoda bilježenja električne aktivnosti miometrija može biti tehnološki naprednija uporabom mikroprocesorske kompjuterizirane opreme pri čemu se izbjegava vizualno ocjenjivanje EMG zapisa a moguće je i preciznije analizirati kvalitativne i kvantitativne osobitosti takvog zapisa. Nažalost, ovakvu opremu nije bilo moguće nabaviti za potrebe ovakvog ili sličnog istraživanja.

## ▪ 6. ZAKLJUČCI



1. Pri indukciji poroda intravenoznom infuzijom oksitocina postoji statistički značajna razlika u električnoj aktivnosti miometrija, izražena elektromiografskim indeksom uterine aktivnosti, između ispitanica s različitim zrelošću cerviksa. Najizrazitija razlika postoji između grupe ispitanica sa nezrelim cerviksom (modificirani cervikalni indeks po Bishopu <5) gdje je registrirana najmanji prosječni EMG IUA i ispitanica sa zrelim cerviksom (modificirani cervikalni indeks po Bishopu >8) gdje je registriran najveći EMG IUA.

Tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina ustanovljena je statistički značajna razlika u EMG IUA između ispitanica sa različitom gestacijom (37. do 41. tjedan). Najveći EMG IUA zabilježen je u grupi ispitanica sa 41 tjedan trudnoće a najmanji EMG IUA u grupi ispitanica sa navršениh 37 tjedana trudnoće.

Pri istoj metodi indukcije nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA između prvorođetki i višerođetki.

- 2. Tijekom indukcije intravaginalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 2 mg) i intravenoznim oblikom (dinoproston 0,75 mg) nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA između ispitanica s različitim zrelošću cerviksa. Indukcija poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg), intravaginalnim oblikom (dinoproston 2 mg) te intravenoznim oblikom (dinoproston 0,75 mg) ne pokazuju statistički značajnu razliku u vrijednostima EMG IUA s obzirom na gestaciju koja je istraživana (37. do 41. tjedan). Također, ovim metodama indukcije nije dokazana statistički značajna razlika EMG IUA tijekom indukcije poroda između prvorođetki i višerođetki osim u slučaju indukcije i.v.preparatom prostaglandina gdje je ustanovljen statistički značajno veći EMG IUA iza 150. minute indukcije kod prvorođetki.

- 3. Amniotomija tijekom poroda induciranog oksitocinskom infuzijom uzrokuje statistički značajan porast EMG aktivnosti miometrija u odnosu na pacijentice

kojima amniotomija nije učinjena. Statistički značajna razlika postoji u sve 3 grupe ispitanica sa različitom zrelošću cerviksa. Statistički značajan porast električne aktivnosti miometrija je nakon amniotomije uočen i tijekom indukcije poroda intracervikalnim oblikom prostaglandina (dinoproston 0,5 mg) za razliku od ostale dvije prostaglandinske metode.

- 4. Upotreba spazmolitika trospij klorida uzrokovala je statistički značajan porast EMG IUA tijekom indukcije poroda infuzijom oksitocina za razliku od indukcije poroda preparatima prostaglandina.

- 5. Statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA između uspješnih i neuspješnih indukcija poroda infuzijom oksitocina postoji nakon 30 minuta od početka indukcije, potom se gubi a javlja se ponovno od 150. minute indukcije i postoji do zadnjeg mjerenja u 270. minuti. U slučaju lokalnih preparata prostaglandina, razlika se javlja u 210. minuti i traje do zadnjeg mjerenja.

- 6. Analizom polifazičkih akcijskih potencijala i salvi AP u induciranih poroda koji su uspješno završili, ustanovljeno je da oksitocinska infuzija uzrokuje znakovito veće amplitude AP u odnosu na preparate prostaglandina. Iskazana razlika je najveća u odnosu na intracervikalni oblik (dinoproston 0,5 mg), a najmanja u odnosu na intravaginalni oblik prostaglandina (dinoproston 2 mg). Nakon 90 minuta od aplikacije pojedinih prostaglandinskih preparata, među njima je registrirana statistički značajna razlika vrijednosti u visini amplitude pri svim idućim mjerenjima.

Frekvencija izbijanja polifazičkih AP i salvi AP je najveća pri uporabi intravenoznog oblika prostaglandina (dinoproston 0,75 mg). Svi oblici prostaglandinskih preparata uzrokuju statistički značajno veću frekvenciju izbijanja polifazičkih AP i salvi AP u odnosu na oksitocinsku infuziju od 150. minute indukcije.

- 6. Registracija elektromiografskih zbivanja transkutanom elektromiografijom uterusa u trudnica tijekom indukcije poroda u pozitivnoj je korelaciji s tijekom i ishodom induciranog poroda te može biti korisno u praćenju i vođenju induciranog poroda.

## **7. SAŽETAK**

Električna aktivnost miometrija tijekom indukcije poroda ispitana je u 110 trudnica hospitaliziranih na Rodilištu Opće bolnice u Bjelovaru. Sredstvo za indukciju poroda je u 54 ispitanice bila infuzija oksitocina, u 20 ispitanica intracervikalni oblik prostaglandina (dinoproston 0,5 mg), u 21 ispitanice intravaginalni oblik prostaglandina (dinoproston 2 mg) i u 15 ispitanica intravenozni oblik prostaglandina (dinoproston 0,75 mg). Elektromiografsko mjerenje učinjeno je nakon 30, 90, 150, 210 i 270 minuta nakon aplikacije sredstva za indukciju. U svih ispitanica je prije početka istraživanja elektromiografski dokazan miran uterus. Obilježja električkih izbijanja obrađena su pojedinačno (broj impulsa, amplitude, serije, oblik) a svaki zapis je objedinjen indeksom uterine aktivnosti prema formuli Škrablin-Kučić: Indeks uterine aktivnosti = broj pojedinačnih impulsa tijekom 10 minutnog razdoblja + amplituda ( $\mu\text{V}$ ) najvišeg potencijala podijeljena sa 100, pri čemu su serije izbijanja ocijenjene sa dodatnih 20, bifazički valovi sa 2 i polifazički sa 3.

Dobivene vrijednosti EMG IUA analizirane su s obzirom na modificirani cervikalni indeks po Bishopu (<5, 5-8 i >8) gestaciju (37. do 41. tjedan) te paritet (prvorotke i višerotke) ispitanice. Posebno je istražen utjecaj amniotomije i ordiniranog spazmolitika (trospijev klorid) na visinu EMG IUA. Kod ispitanica u kojih je uspješno induciran i vaginalno dovršen porod analizirana je visina amplituda i frekvencija izbijanja polifazičkih akcijskih potencijala i salvi AP.

Ustanovljena je statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA pri indukciji poroda infuzijom oksitocina između ispitanica sa različitim stupnjem zrelosti cerviksa ( $p < 0,05$ ). Statistički značajna razlika postoji između grupa modificiranog cervikalnog indeksa po Bishopu <5 i 5-8 već od 30. minute indukcije, a između cervikalnog indeksa 5-8 i >8 nakon 210 minuta od početka indukcije. Najmanje

prosječne vrijednosti EMG IUA izmjerene su kod grupe ispitanica sa mod. cervikalnim indeksom po Bishopu  $<5$ , a najveće pri indeksu  $>8$ . Pri istoj metodi indukcije, dokazana je statistički značajna razlika EMG IUA između ispitanica sa različitom gestacijom. Najveće prosječne vrijednosti zabilježene su u ispitanica sa 41 tjednom trudnoće a najmanje u ispitanica sa 37 tjedana trudnoće ( $p<0,05$ ). Nije dokazana povezanost pariteta i vrijednosti EMG IUA ( $p>0,05$ ).

Pri uporabi intravaginalnog oblika (dinoproston 2 mg) i intravenoznog oblika prostaglandina (dinoproston 0,75 mg) nije uočena statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA između ispitanica sa različitom zrelošću cerviksa ( $p>0,05$ ). Niti jedan od tri prostaglandinska sredstva za indukciju poroda ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednostima EMG IUA dobivenih pri indukciji poroda ispitanica sa različitom gestacijom ( $p>0,05$ ). Također, nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima s obzirom na paritet ispitanica osim u slučaju primjene i.v. preparata prostaglandina gdje je ustanovljen statistički značajno veći EMG IUA kod prvorođene nakon 150 minuta indukcije ( $p<0,05$ ).

Amniotomija tijekom poroda induciranog infuzijom oksitocina uzrokuje statistički značajan porast vrijednosti EMG IUA u odnosu na ispitanice kojima amniotomija nije učinjena. Takav porast postoji u sve tri različite grupe zrelosti cerviksa ( $p<0,05$ ). Statistički značajan porast EMG IUA nakon amniotomije zabilježen je i pri primjeni intracervikalnog oblika prostaglandina (dinoproston 0,5 mg), za razliku od ostala dva oblika prostaglandina ( $p<0,05$ ).

Tijekom istraživanja, potreba za ordiniranjem spazmolitika (trospij klorid) zbog cervikalne distocije, četiri je puta bila češća kod indukcije infuzijom oksitocina u odnosu na indukciju preparatima prostaglandina. Uporaba spazmolitika je tijekom indukcije oksitocinom u ispitanica sa cervikalnom distocijom, uzrokovala značajan porast vrijednosti EMG IUA za razliku od ispitanica kojima spazmolitik nije ordiniran ( $p<0,05$ ). Uporaba spazmolitika kod ispitanica sa indukcijom poroda pomoću prostaglandina nije dovela do statistički značajnog povećanja EMG IUA u odnosu na ispitanice kojima spazmolitik nije ordiniran ( $p>0,05$ ).

Usporedbom vrijednosti EMG IUA između uspješnih i neuspješnih indukcija poroda infuzijom oksitocina ustanovljena je statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u 30. minuti indukcije, potom izostaje i javlja se u 150. minuti te je dalje prisutna do zadnjeg mjerenja u 270. minuti. Pri uporabi lokalnih preparata prostaglandina, statistički značajna razlika u vrijednostima EMG IUA ( $p < 0,05$ ) između uspješnih i neuspješnih indukcija poroda javlja se u 210. minuti i postoji do zadnjeg mjerenja.

Analizom visine amplituda i frekvencije polifazičkih akcijskih potencijala i salvi AP pri uspješno induciranim i vaginalno završenim porodima, ustanovljene su statistički značajno veće visine amplituda AP u odnosu na pripravke prostaglandina te između visina amplituda AP dobivenih različitim načinom aplikacije prostaglandina ( $p < 0,05$ ) počevši od 90. minute indukcije. U 30. minuti indukcije postoji statistička značajna razlika između oksitocina i intracervikalnog oblika prostaglandina te između intracervikalnog i intravaginalnog oblika prostaglandina ( $p < 0,05$ ). Statističkom analizom frekvencija polifazičkih AP i salvi AP tijekom uspješne indukcije poroda s obzirom na metodu indukcije,  $\chi^2$  testom utvrđene su statistički značajno veće vrijednosti frekvencija pri indukciji preparatima prostaglandina u odnosu na oksitocin, neovisno o načinu aplikacije prostaglandinskih preparata, u mjerenjima nakon 150, 210 i 270 minuta ( $p < 0,05$ ). Bilježenje akcijskih potencijala s površine kože trbuha trudnice posebno prilagođenim uređajem i kutanim elektrodama predstavlja neinvazivnu dijagnostičku metodu koja je u pozitivnoj korelaciji s tijekom i ishodom induciranog poroda te može biti korisna u praćenju razvoja mehaničke aktivnosti miometrija.

## **8. SUMMARY**

### **Electrical activity of myometrium during labor induction by oxytocine and shapes of prostaglandine**

Myometrium electrical activity during the labor induction was analysed in 110 gravidas hospitalized in Maternity Department of General hospital in Bjelovar. Medium for labor induction at 54 pregnant patients was oxytocine infusion, at 20 intracervical prostaglandine (dinoprostone 0,5 mg), at 21 intravaginal prostaglandine (dinoprostone 2 mg) and at 15 pregnant women intravenous application of prostaglandine (dinoprostone 0,75 mg). Electromyographical measurement has been done after 30, 90, 150 and 270 minutes after application of medium for labor induction. In all pregnancies there was electromiografically proved silence of uterus before the beginning of research. Characteristics of electrical bursts were analyzed separately (number of impulses, amplitudes, series, shape) and each record was merged by index of uterine activity according to Škrablin-Kučić formula: uterine activity index= number of impulses during 10 minute period + amplitude ( $\mu\text{V}$ ) of highest potential divided by 100, by which the series of bursts were marked by additional 20, biphasic waves with 2 and polyphasic with 3. The received values of EMG IUA were analysed considering modified Bishop's cervical score (<5, 5-8 and >8), gestation weeks (37th to 41th week) and parity (nulliparous and multiparous). It was specially investigated the influence of amniotomy and spasmolythic (trospium chlorid) on the height of EMG IUA. At the pregnant women in whom the labor was successfully induced and vaginally completed the heigh of amplitudes and the bursts frequency of polyphasic action potentials and salves of AP were analysed. The statistically significant difference in values of EMG IUA was established. At the gravidas by which was successfully induced and vaginally accomplished were analysed the

height of amplitudes and the burst frequency of polyphasic action potentials and salves of AP; It. At induction of delivery by infusion of oxytocine statistically significant differences in values of EMG IUA were established between the gravidias with various ripeness of the cervix ( $p < 0,05$ ). The statistically significant difference also exists between the groups of modified cervical Bishops score  $< 5$  and  $5-8$  after 30th minute of induction, and between cervical index  $5-8$  and  $> 8$  starting 210 minutes after induction. The lowest average values of EMG IUA were measured in the group of gravidas with modified Bishop's score  $< 5$ , the highest values of the score  $> 8$ .

During the same method of induction the statistically significant difference of EMG IUA between the gravidas with different pregnancy weeks was proved. The highest average values were established in gravidas at 41th week of pregnancy, the lowest at the 37th week ( $p < 0,05$ ). There was not proved the relationship between parity and value of EMG IUA ( $p > 0,05$ ).

When the intravaginal (dinoprostone 2 mg) and intravenous (dinoprostone 0,75 mg) prostaglandine were used, no statistically significant difference in values of EMG IUA in the gravidas with different cervix maturity ( $p > 0,05$ ) was established. No one of the three prostaglandine ways for labor induction does present the statistically significant difference of values of the EMG IUA shown at labour induction in gravidas with various pregnancy weeks ( $p > 0,05$ ). The statistical difference was not proved with regard to parity, except when i.v. prostaglandine was used: and thereby was proved The statistically higher EMG IUA by nulliparous pregnancies after 150 minutes of induction ( $p < 0,05$ ) was proved.

Amniotomy during the oxytocine labor induced produces statistically significant increase of EMG IUA values in comparison with the gravidas where amniotomy was not done. Such increase exists in all three various groups of cervix ripeness ( $p < 0,05$ ). Statistically significant increase of EMG IUA after amniotomy was also established when the intracervical way of prostaglandine was used (dinoprostone 0,5 mg), in comparison with two other ways of prostaglandine application ( $p < 0,05$ ).



During the research, the need for giving the spasmolytics (trospium chloride) because of cervical distocia was four times more frequent during induction by oxytocine infusion in relations to induction with prostaglandins. The use of spasmolytics during oxytocine infusion in gravidas with cervical distocia produced significant increase of EMG IUA value in comparison with gravidas who have not received spasmolytics ( $p < 0,05$ ). The use of spasmolytics in gravidas with prostaglandine labor induction did not lead to statistically significant increase of EMG IUA in relation to gravidas who have not received spasmolithics ( $p > 0,05$ ).

Comparing the values of EMG IUA between successful and unsuccessful labor inductions by oxytocin infusion it has been established statistically significant difference ( $p < 0,05$ ) in 30th minute of induction, than it disappears and appears again in the 15th minute and persist up to the last measurement in the 270th minute. When local prostaglandine ways were used, the statistically significant difference in values of EMG IUA ( $p < 0,05$ ) between successful and unsuccessful labor inductions shows in 210th minute and exists up to the last measurement.

Analyzing the height of amplitudes and frequency of polyphasic action potentials and salves of AP in successfully induced and vaginally accomplished labors, the significantly higher values of amplitude in oxytocin causes in relation to all three ways of prostaglandine starting at the 90th minute of induction were established. In the 30th minute of induction there is statistically significant difference between oxytocine and intracervical prostaglandine, and between intracervical and intravaginal way of prostaglandine ( $p < 0,05$ ). By statistical analysis of frequencies of polyphasic AP and AP salves during successfull labor induction considering the induction method, statistically higher frequencies were proved at induction with prostaglandines in relation to oxytocine, independently of way of application of prostaglandine in measurings after 150, 210, and 270 minutes ( $p < 0,05$ ).

Registering the action potentials from the skin surface in pregnant patients with specially adapted mechanism and cutaneous electrodes is an uninvative diagnostic method that is positively correlated to the outcome of induced labor and could be useful in the control of the mechanical activity of myometrium.

## **9. LITERATURA**

1. Aschoff L. Zur Zervix-Frage. Monatsschr Geburtsh Gynäkol 1905;22:611-5.
2. Cretius K. Der Kollagengehalt menschlicher Uterusmuskulatur. Bibliotheca Gynaecol 1959;20:68.
3. Danforth DN The fibrous nature of human cervix and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uterus. Am J Obstet Gynecol 1947;53:541-57.
4. Hughesdon P. The fibromuscular structure of the cervix and its changes during pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Emp 1958;149:105-12.
5. Alvarez H, Caldeyro-Barcia R. The normal and abnormal contractive waves of the uterus during labour. Gynaecologia 1954;138:190-212.
6. Garfield RE, Sims S, Daniel EE. Gap junctions. Their presence and necessity in myometrium during parturition. Science 1977;198:958-60.
7. Schneppenheim P, Hamperl H, Kaufmann C, Ober KG. Die Beziehungen des Schleimepithels zum Plattenepithel an dem Zervix uteri im Lebenslauf der Frau. Arch Gynäkol 1958;190:303.
8. Woessner JF Jr. Total, latent and active collagenase during the course of postpartum involution of the rat uterus. Biochem J 1979;180:95-102.
9. Sandborn BM, Held B, Kuo HS. Specific estrogen binding proteins in human cervix. J Steroid Biochem 1975;6:1107-12.
10. Hillier K, Wallis P. Prostaglandins, steroids and the human cervix, u: Ellwood DA, Anderson AM (eds). The cervix in pregnancy and labor. Clinical and biochemical investigations. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981;34-40.

11. VonMailot K, Stuhlsatz HW, Mohanaradhakrishnan V, Greiling H. Changes in the glycosaminoglycans distribution pattern in the human cervix during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:503-6.
12. Catalano PM, Ashikaga T, Man LI. Cervical change and the uterine activity as predictors of preterm delivery. *Am J Perinatol* 1989;6:185-80.
13. Huszar G, Roberts JM. Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labour: Regulation at the cellular and molecular levels. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:225-37.
14. Pritcard JA, MacDonald PC. The placental hormones and their precursors. U:Williams obstetrics. 7th Ed. New-York: Appleton-Century-Crofts 1980:147-169.
15. Dewey MM, Barr I. Intracellular connections between smooth muscle cells: the nexus. *Science* 1962; 137:670-2.
16. Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:254-60.
17. Garfield RE, Chwalisz K, Shi L, Olson G, Saade GR. Instrumentation for the diagnosis of term and preterm labour. *J Perinat Med* 1998; 26:413-36.
18. Mac Kenzie LW, Garfield RE. Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *Am J Physiol* 1985;248:293-308.
19. Balducci J, Risek B, Gilua NB, Hand A, Egan JF, Vintzileos AM. Gap junction formation in human myometrium: a key to preterm labor?. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1609-15.
20. Chow L, Lye SJ. Expression of the gap junction protein connexin-43 is increased in the human myometrium toward term and with the onset of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:788-95.
21. Ciray HN, Gunner H, Hakansson H, Tekelioglu M, Roomans GM, Ulmsten U. Morphologic analysis of gap junctions in nonpregnant at term human myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;497-504.
22. MacDonald PC, Porter JG, Schwarz BE, Johnston JM. Initiation of parturition in the human female. *Seminars in perinatology* 1978;2:273-86.
23. Anwer K, Sanborn BM. Changes in intracellular free calcium in isolated myometrial cells: role of extracellular and intracellular calcium and possible

- involvement of guanine nucleotide-sensitive proteins. *Endocrinology* 1989;124:17-23.
24. Hurwitz L. Pharmacology of calcium channels and smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1986;26:255-8.
25. Nayler WG, Poole-Wilson P. Calcium antagonists: definition and mode of action. *Basic Res Cardiol* 1980;76:1-15.
26. Corner GW, Ramsey EM, Stran H. Patterns of miometrial activity in the rhesus monkey in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963;85:179-85.
27. Mironneau J. Ion channels and excitation-contraction coupling in myometrium, u: Garfield R. Uterine contractility, Mechanisms and control. *Serono Symposia, USA Norwell, Massachusetts, 1990;9-20.*
28. Owman C, Rosengren E, Sjoberg N. Adrenergic innervation of the human female reproductive organs: a histochemical and chemical investigation. *Obstet Gynecol* 1967;30:763-73.
29. Berg G, Andersson RG, Ryden G. Beta-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy: changes in the number of receptors after beta-mimetic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:392-6.
30. Story ME, Hall S, Ziccone SP, Pauli JD. Effects of adrenaline, isoprenaline and forskolin on pregnant human myometrium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989; 15:707-13.
31. Cole WC, Garfield RE. Evidence for physiological regulation of myometrial gap junction permeability. *Am J Physic* 1986;251:411-20.
32. Garfield RE, Hayashi RH, Harper MJ. In vitro studies on the control of human myometrial gap junctions. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:241-8.
33. Spray DC, Bennett MVL. Physiology and pharmacology of gap junctions. *Am J Physiol* 1985;47:281-303.
34. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiology.* 1906; 34:163-206.
35. Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 1993;91:185-92.

36. Chard T, Silman RE, Rees LH. The fetal hypothalamus and pituitary in the initiation of labour. U: O`Conor M, Knight J, ur. Fetus and Birth. Ciba Foundation Study Group, Excerpta medica no 47, Amsterdam 1977;359.
37. Quilligan EJ. Maternal factors influencing the onset of labour. Clin Obstet Gynecol 1973;16:150.
38. Gibbins D, Boyd NRH, Chard T. Spurt release of oxytocin during human labour. J Endocrinol 1972;53:185.
39. Leake RD, Weitzman RE, Glatz TH, Fischer DA. Stimulation of oxytocin secretion of the human. Clin Res 1979;27:99A.
40. Nissenson R, Flouret G, Hechter O. Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. Science 1978;75:2044.
41. Korenman SG, Krall JR. The role of cyclic AMP in the regulation of smooth muscle cell contraction in the uterus. Biol Reprod 1977;16:1.
42. Ivanišević M, Đelmiš J, Mayer D. Početak i napredovanje poroda. Gynaecol Perinatol 2001;10:74-9.
43. Jung H. Erregungsleitung und Erregungsbildung am uterus. Zschr Geburtshilfe 1956;147:51-71.
44. Fuchs AR, Vangsted A, Ivanišević M, Demarest K. Oxytocin antagonist (dTVT) and oxytocin receptors in myometrium and decidua. Am J Perinatol 1989;6:205-8.
45. Bosmmar T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban. J Perinat Med 1998;26:458-65.
46. Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus. Ann New York Acad Sciences 1959;75:813-30.
47. Smyth CN. The concept of uterine irritability and clinical applications exemplified by oxytocin sensitivity test. Biblioteca Gynecol 1958;17:71.
48. Van Driesche K, Reygaerts J. Test de sensibilité a l`ocytocine et déclenchement du travail. Proc. III World Congress Gynaecol Obstet, Vienna 1961;II:447.
49. Dražančić A. Die uterustätigkeit in der Schwangerschaft. Unsere Erfahrungen mit dem "Oxytocin-Sensitivity test". Zentralbl Gynäkol 1962;84:125-36.

50. Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 1993;91:185-92.
51. Vandesande F, Dierickx K, de Mey J. Identification of vasopresin-neurophysin II and oxytocin -neurophysin I producing cells in the brain and hypothalamus. *Cell Tissue Res* 1975;156-189.
52. Dawood MY, Wang CF, Gupta R, Fuchs F. Fetal contribution of oxytocin in human parturition. *Gynecol Invest* 1977;8:39.
53. Chard T, Hudson CN, Edwards CRW, Boyd NRH. Release of oxytocin and vasopresin by the human foetus during labour. *Nature* 1971;234:352.
54. Seppala M, Aho I. Physiological role of meconium during delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975;54:209.
55. Ivanišević M. Receptori za oksitocin i vazopresin u reproduktivnom traktu žene. Doktorska dizertacija. Zagreb 1989.
56. Hammarstrom S. Biosynthesis and biological actions of prostaglandins and tromboxanes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1982;214(2):431-45.
57. Ahmed AS, Smith SK. The endometrium: prostaglandins and intracellular signalling at implantation. *Bailliers Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1992; 6(4):731-754.
58. Gelety TJ, Chaudhuri G. Prostaglandins in the ovary and fallopian tube. *Bailliers Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1992;6(4):707-729.
59. Mitchell MD, Trautman MS. Molecular mechanisms regulating prostaglandin action. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1993;93(2):7-10.
60. Peplow P. Human placental proteins: properties, release and actions in relation to cellular mechanisms involving phospholipases, protein kinases and prostaglandins. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1994;50(2):53-64.
61. Boney RC, Franks S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;4(2):207-231.

62. Molnar M, Rigo J, Romero R, Hertelendy F. Oxytocin activates mitogen-activated protein kinase and upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin production in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:42-9.
63. Collins PL, Goldfien A, Roberts JM. Exposure of human amnion to amniotic fluid obtained before labor causes a decrease in chorion/decidual prostaglandin release. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 74(5):1198-1205.
64. Mitchell BF, Rogers K, Wong S. The dynamics of prostaglandin metabolism in human fetal membranes and decidua around the time of parturition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;77(3):759-64.
65. Carsten ME. Prostaglandins and oxytocin; Their effects on uterine smooth muscle. *Prostaglandins* 1974;5:33-40.
66. Olson DM, Skinner D, Challis JRC. Prostaglandin output in relation to parturition by cells dispersed from human intrauterine tissues. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983;57:694-9.
67. Keirse MJMC, Mitchell MD, Turnbull AC. Changes in prostaglandin F and 13,14-dihydro-15-ketoprostaglandin F concentrations in amniotic fluid at the onset and during labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:743-6.
68. Đelmiš J, Ivanišević M, Arambašin M. PgE<sub>2</sub> i PgF<sub>2α</sub> u perifernoj plazmi, umbilikalnoj krvi i plodovoj vodi u trudnoći i spontanom porodu. *Jugoslav ginekol perinatol* 1986;26:33-7.
69. Ivanišević M, Đelmiš J. Amniotic fluid and maternal plasma prostaglandins in hypertonic saline-induced abortion. *Int j Gynecol Obstet* 1990;31:355-9.
70. Romero R, Munoz H, Gomez R, Parra M, Polanco M, Valverde V, Hasbun J, Garrido J, Ghezzi F, Mazor M, Tolosa JE, Mitchell MD. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of parturition. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996;54:187-91.
71. Carsten ME. Prostaglandins and oxytocin; Their effects on uterine smooth muscle. *Prostaglandins* 1974;5:33-40.

72. Frković A, Frković A, Atanacković D. Utjecaj prostaglandina F-2 alfa na muskulaturu negravidne i gravidne humane maternice i njihovo suzbijanje indometacinom. *Jugosl ginekol perinatol* 1987;27:123-5.
73. Dry F, Frydman R. Primary prostaglandins amniotic fluid in pregnancy and spontaneous labor. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:13-20.
74. Trautman MS, Edwin SS, Colmer D, Dudley DJ, Simmons D, Mitchell MD. Prostaglandin H synthase-2 in human gestational tissues: regulation in amnion. *Placenta* 1996;17(4)239-45.
75. Ylokorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1992;6:809-27.
76. Skannal DG, Brockman DE, Eis AL, Xue S, Siddiqi TA, Myatt L. Changes in activity of cytosolic phospholipase A2 in human amnion at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:179-84.
77. Skannal DG, Eis AL, Brockman DE, Siddiqi TA, Myatt L. Immunohistochemical localization of phospholipase A2 isoforms in human myometrium during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:878-82.
78. Hirst JJ, Teixeira FJ, Zakar T, Olson DM. Prostaglandin endoperoxide-H synthase-1 and -2 messenger ribonucleic acid levels in human amnion with spontaneous labor onset. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80(2):517-23.
79. Teixeira FJ, Zakar T, Hirst J, Guo F, Machin G, Olson DM. Prostaglandin endoperoxide H synthase (PGHS) activity increases with gestation and labour in human amnion. *Journal of Lipid Mediators* 1993;6:515-23.
80. Okita RT, Okita JR. Prostaglandin-metabolizing enzymes during pregnancy: characterization of NAD(+)-dependent prostaglandin dehydrogenase, carbonyl reductase and cytochrome P450-dependent prostaglandin omega-hydroxylase. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 1996;31:101-26.
81. Van Meir CA, Matthews SG, Keirse MJ, Ramirez MM, Bocking A, Challis JR. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase: implications in preterm labor with and



without ascending infection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82:969-76.

82. Van Meir CA, Sangha RK, Walton JC, Matthews SG, Keirse MJ, Challis JR. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta* 1996;17:291-7.

83. Van Meir CA, Ramirez MM, Matthews SG, Calder AA, Keirse MJN, Challis JRG. Chorionic prostaglandin catabolism is decreased in the lower uterine segment with term labour. *Placenta* 1997;18:109-14.

84. Romero R, Baumann P, Gonzales R, Gomez R, Rittenhouse L, Behnke E, Mitchell MD. Obstetrics: Amniotic fluid prostanoid concentrations increase early during the course of spontaneous labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1613-20.

85. Calder AA, Greer IA. Prostaglandins and the cervix. *Baillieres Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1992;6(4):771-786.

86. Van Meir CA, Ramirez MM, Matthews SG, Calder AA, Keirse MJ, Challis JRG. Chorionic prostaglandin catabolism is decreased in the lower uterine segment with term labour. *Placenta* 1997;18:109-14.

87. Sack S. Prostaglandin-a pluralistic hormone embracing divergent signal properties. *Cardiovascular Research*. 1998; 40(3):438-9.

88. Teoh TG, Chen YQ, Qi S, Lye SJ. Paradoxical expression of inhibitory and stimulatory prostanoid receptors in the human myometrium during labour. 44 SGI Meeting, San Diego, *J Soc Gynecol Invest* 1997;4:222A

89. Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Physiology of uterine contractions. *Clin Obstet Gynecol* 1960;3:386-408.

90. Kuriyama H, Csapo A. A study of the parturient uterus with the microelectrode technique. *Endocrinology* 1961;68:1010-25.

91. Tomiyasu BA, Chen CJ, Marshall JM. Comparison of the activity of circular and longitudinal myometrium from pregnant rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988; 15:647-56.

92. Scoccia B, Roemro R, Wu YK, Benveniste R. Changes in amniotic fluid (AF) dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and progesterone/estrogen ratios during the onset of human labor. Abstracts, SGI 1988, 220.
93. Cohen SL. A function for estriol during human pregnancy -a hypothesis. Clin Biochem 1985;18:85-7.
94. Wolfs GMJA, vanLeeuwen M. Electromyographic observation on the human uterus during labour. Acta Obstet Scand 1979; suppl 90.
95. Csapo A. The mechanism of myometrial function and its disorders. Mod Trends Obstet Gynecol 1955;2:20-42.
96. Pritchard JA, MacDonald PC, Norman GF. Physiology of labor. U: Williams obstetrics. Norfolk: Appleton-Century-Crofts 1985;295-321.
97. Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. Oxford Rev 1988;10:436-90.
98. Kumar D, Goodno JA, Barnes AC. Studies in human myometrium during pregnancy. IV. In vitro progesterone-oxytocin relationship. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1111-5.
99. Pinto RM, Lerner U, Pontelli H, Robow W. Effects of estradiol 17 beta on oxytocin-induced contraction on the three separate layers of the human pregnant myometrium. Am J Obstet Gynecol 1967;97:881-8.
100. Dawson H, Danielli JF. The permeability of Natural Membranes, Cambridge University Press, London, 1952.
101. Osa T. Effects of removing of external sodium on the electrical and mechanical activities of the pregnant mouse uterus. Jpn J Physiol 1971;24:189-203.
102. Nakajima A. Action potential of human myometrial fiber. Am J Obstet Gynecol 1971;111:266-9.
103. Daniel EE, Boyes DA, Couver V. The electrolytes of the human uterus and their possible relation to functional activity. Am J Obstet Gynecol 1957;73:395-401.

104. Kao CY. Electrophysiological properties of uterine muscle, u: Wynn RM, Jollie Wp (eds). The biology of the uterus. New York: Plenum Press, 1989:403-53.
105. Reid DI, Hollister MC, Davidson SR, Phernetton TM, Rankin HG. Uncoupling of excitation from contraction in uterine smooth muscle in near term ewes. Am J Obstet Gynecol 1989;161:229-33.
106. Landa JF, West TC, Thiersch JB. Relationship between contraction and membrane electrical activity in the isolated uterus of the pregnant rat. Am J Physiol 1959; 196:905-9.
107. Inoue Y, Nakao K, Okabe K, Izumi H, Kanda S, Kitamura K, Kuriyama H. Some electrical properties of human pregnant myometrium . Am J Obstet Gynecol 1990; 162:1090-8.
108. Parkington HC, Coleman HA. The role of membrane potential in the control of uterine motility. u: Carsten ME (ed). The cellular basis of uterine function. New York: Plenum Press, 1990:194-248.
109. Kuriyama H, Csapo A. A study of the parturient uterus with the microelectrode technique. Endocrinology 1961;68:1010.
110. Bozler E. Control of the contractile mechanism of smooth and cardiac muscle. Am J Physiol 1968;215:509.
111. Csapo A, Takeda H. Electrical activity of the parturient human uterus. Nature 1963; 200:68.
112. Marshall JM. Regulation of activity in uterine smooth muscle. Physiol Rev 1962; 42:213.
113. Klobučar A, Kondić-Mitin N, Kaštelan A. Electromyographic analysis of nonpregnant and pregnant rat uterus. Jugoslav Physiol Pharmacol acta 1978;584-88.
114. Wolfs GMJA, Leeuwen M, Rottinghuis H, Boeles JTF. An electromyographic study of the human uterus during labor. Obstet Gynecol 1971;37:241-6.
115. Wolfs GMJA, Leeuwen M. Electromyographic observations on the human uterus during labour. Acta Obstet Scand 1979; suppl 90.

116. Schatz F. Beitrage zur physiologischen Geburtskunde. Arch Gynakol 1972;3:58-72.
117. Ingelman-Sundberg A, Lindgren L. An electronic method for intrauterine measurements of pressure during labour. J Obstet Gynaecol Brit Cmwlt 1953; 60:321-9.
118. Csapo A. The theoretic, diagnostic and prognostic value of the intrauterine pressure. Bibl Gynaec 1966;42:93-124.
119. Liggins GC, Faircloughs RJ, Grives SA. The mechanism of initiation of parturition of the ewe. Recent Prog Horm Res 1973;29:111-59.
120. Alvarez H, Caldeyro-Barcia R. Contractility of human uterus recorded by new methods. Surg Gynec Obstet 1950;91:1-13.
121. Ingelman-Sundberg A, Lindgren L. Intrauterine measurement of pressure during labour. J Obstet Gynaec Br Emp 1955;62:629.
122. Lindgren L. Uterine motility at the onset of labour. Bibl Gynaec 1966;42:125-40.
123. Lopes P, Germain G, Breart G, Reitano S, Le Houezec R. Electromyographical study of uterine activity in the human during labour induced by prostaglandin F<sub>2</sub> Gynecol Obstet Invest 1984;17:96-105.
124. Steer PJ, Carter MC, Beard W. Normal levels of active contraction area in spontaneous labour. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91:211-9.
125. Hon EH, Facog RH, Facog P. Quantitation of uterine activity. Obstet Gynecol 1973;42:368-70.
126. Pulkkinen M. Analysis of uterine contractility, u: Garfield RE. Uterine contractility, mechanisms and control. Sero Symposia, USA Norwell, Massachusetts, 1990; 295-308.
127. Licul F. Elektrodijagnostika i elektroterapija. Zagreb, Školska knjiga 1981;121-8.
128. Bode O. Das Elektrohysterogram. Arch Gynacol 1931;146:123-8.
129. Dill DV, Maiden RM. The electrical potentials of the human uterus in labour. Am J Obstet Gynecol 1946;52:735-45.

130. Steer CM, Hertsch GJ. Electrical activity of the human uterus in labor. The electrohysterograph. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59:25-40.
131. Halliday EC, Heyns OC. The activity of the gravid uterus. *J Obstet Gynaecol Brit Cmwth* 1955; 62:155-61.
132. Csapo A, Takeda H. Effects of progesterone on the electric activity and intrauterine pressure of pregnant and parturient rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91:221-31.
133. Mosler KH. The dynamics of uterine muscle. Karger, Basel, 1968.
134. Ishijo M, Ujiiie Y. Studies of elektrohysterogram. *Tohoku J Exp Med* 1966; 90:9-19.
135. Ebisawa H, Matsuura M, Takagi S, Saton K. Assessment of pre-term uterine contraction by characterisation of the power spectra of abdominal surface potentials (ASP). *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshai* 1992; 44:1233-40.
136. Mansour S, Devedeux D, German G, Marque C, Duchene J. Uterine EMG spectral analysis and relationship to mechanical activity in pregnant monkeys. *Med Biol Eng Comput* 1996; 34:115-21.
137. Buhimshi C, Garfield RE. Uterine contractility as assessed by abdominal surface recording of electromyographic activity in rats during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:744-53.
138. Nathanielsz PW. Fetal endocrinology - An experimental approach, u: Nathanielsz PW (ed): *Monographs in fetal physiology*. Elsevier/North Holland, Amsterdam 1976; Vol I.
139. Demianczuk N, Towell MB, Garfield RE. Myometrial electrophysiologic activity and gap junction in the pregnant rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:485-91.
140. Jansen CAM, Krane EJ, Thomas AL, PWBeck NFG, Lowe KC, Joyce P, Parr M, Nathanielsz PW. Continuous variability of fetal pO<sub>2</sub> in the chronically catheterized fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:766-83.
141. MacKenzie LW, Garfield RE. Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *Am J Physiol* 1985;248:296-308.

142. Klobučar A, Kondić-Mitin N, Kaštelan A. Electromyographic analysis of nonpregnant and pregnant rat uterus. *Iugoslav Physiol Pharmacol acta* 1978;14:132-4.
143. Klobučar A, Pavleković I, Ljubin Č. Elektrofiziološke metode u procjeni senzibiliteta uterusa. U: *Perinatalni dani 1977, Zbornik radova, Zagreb 1977*; 584-8.
144. Klobučar A, Bobinac-Georgievski A, Dulibić L, Rušinović F, Jakovčić J. Elektromiografsko ispitivanje uterusa u trudnoći U: *Osmi perinatalni dani 1979, Zbornik radova, Zagreb 1979*; 539-43.
145. Rušinović F, Dulibić L, Klobučar A, Pačak M. Praćenje tokolitičkog efekta elektromiografskom analizom miometrija. U: *Osmi perinatalni dani 1979, Zbornik radova, Zagreb 1979*; 527-531.
146. Klobučar A, Rušinović F, Ujević B. Elektromiografija uterusa u nadzoru prijetećeg prijevremenog porođaja. U: *XXV jubilarna gin.akuš.nedelja SLD, Zbornik radova, Beograd 1981*; 62-4.
147. Klobučar A, Rajhvajn B, Kurjak A, Alfirević Ž. Procjena radne sposobnosti trudnice na temelju elektromiografskog nalaza maternice. U: *XXX jubilarna gin.akuš. nedelja SLD, Zbornik radova, Beograd 1986*; 114-119.
148. Harding R, Poore ER, Bailey A, Thornburn GD, Jansen CAM, Nathanielsz PW. Electromyographic activity of the non-pregnant and pregnant sheep uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:448-57.
149. Taylor NF, Martin MC, Nathanielsz PW, Seron-Ferre M. The fetus determines circadian oscillation of myometrial activity in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:557-67.
150. Harbert GM, Spisso KR. Biorhythms of the primate uterus (*Macaca mullata*) during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:686-96.
151. Binienda Z, Massman A, Mitchell MD, Gleed RD, Figueroa JP, Nathanielsz PW. Effect of food withdrawal on arterial blood glucose and plasma 13, 14-dihydro-15keto-prostaglandin F<sub>2</sub>alpha concentrations and nocturnal myometrial electromyographic activity in the last third of gestation: A model for preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:746-50.

152. Škrablin-Kučić S. Električka aktivnost maternice u normalnim i poremećenim trudnoćama. Zagreb, 1993. Disertacija
153. Klobučar A, Bobinac-Georgievski A, Rada M. EMG registracija spontane i evocirane električne aktivnosti uterusa u trudnoći. An Opće bol Dr J Kajfeš 1986; 22-24.
154. Škrablin-Kučić S. Električka aktivnost maternice u normalnim i poremećenim trudnoćama. Zagreb, 1993. Disertacija
155. Reynolds SRM, Hellman LM, Bruns B. Patterns of uterine contractility in woman during pregnancy. *Obstet Gynecol Survey*, 1948.(cit.2)
156. Caldeyro-Barcia R. Oxytocin in pregnancy and labour. *First Internat Congr of Endocrinol*, Copenhagen 1960;41-9.
157. Smyth CN. The concept of uterine irritability and clinical applications exemplified by oxytocin sensitivity test. *Biblioteca Gynecol* 1958;17:71.
158. Löw K. Künstliche Geburtseinleitung und Geburtsbeschleunigung mit Oxytocin. *Geburtsh Frauenhk* 1958;18:1418-26.
159. Embrey MP, Anselmo JF. The effects of intravenous oxytocin on uterine contractility. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1962;69:918-23.
160. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266-8.
161. Dražančić A. Osjetljivost i aktivnost uterusa na kraju trudnoće. Disertacijska radnja. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1966.
162. Banović I. Programirani i inducirani porod. Dražančić A i sur, ed.11. *Perinatalni dani*, Zagreb 1984. Čakovec: Zrinski 1984:1-29.
163. Schikelé G. Les contractions spasmodiques de l'uterus parturient. *Troubles d'innervation autonome du corps et du col. Gynecol Obstét* 1928;17:406-20.
164. Caldeyro-Barcia R. Contractility of the pregnant human uterus and controlling factors. *XXI Internat Cong of Physiol Sciences*, Buenos Aires 1959;2-8.
165. Pajntar M. Psychosomatic disturbances in the course of labor. U: Prill H, Stauber M, eds. *Advances in Psychosomatic Obstetrics*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag 1982;438-48.

166. Bayer R. Die medikamentöse Eröffnungsbeschleunigung des isthmisch-zervikalen Abschnittes unter der Geburt. Zentralbl Gynäkol 1953;75:1444-56.
167. Baumgarten K. Librium und Valium in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Wien Med Wschr. 1963;75:263-7.
168. Danforth DN, Veis A, Breen M et al. The effect of pregnancy and labor on human cervix: Changes in collagen, glycoproteins and glycoaminoglycan. Am J Obstet Gynecol 1974;120:641-9.
169. Cabrol D, Breton M, Berrou E et al. Variations in the distribution in the glycoaminoglycans in the uterine cervix of pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980;10:281-7.
170. Rechberger T, Woessner JF Jr. Collagenase, its inhibitors, and decorin in the lower uterine segment in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1598-603.
171. Cabrol D. Cervical distensibility changes in pregnancy, term and preterm labor. Semin Perinatol 1991;15:133-9.
172. Pinto RM, Rabow W, Vota RA. Uterine cervix ripening in term pregnancy due to the action of estradiol-17- $\beta$ . A histological and histochemical study. Am J Obstet Gynecol 1965;92:319-24.
173. France JT, Liggins GC. Placental sulphatase deficiency. J Clin Endocrinol 1969;29:138-41.
174. Jeffrey JJ. Collagen and collagenase: Pregnancy and parturition. Seminars in Perinatol 1991;15:118-26.
175. Hillier K, Wallis R. Prostaglandins, steroids and human cervix. U: Ellwood DA, Anderson AM, ur. The cervix in pregnancy and labor. Clinical and biochemical investigations. Edinburgh: Churchill- Livingstone, 1981:34-40.
176. Garfield RE, Casc JM, Baulieu EE. Effects of the progesterone RU 486 on the preterm birth in the rat. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1281-5.
177. Chwalisz K, Fahrenholz F, Hackenberg M, Garfield R, Elger W. The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations. Am J Obstet Gynecol 1985;165:1760-70.



178. Huszar GB, Walsh MP. Relationship between myometrial and cervical functions in pregnancy and labor. *Seminars in Perinatol* 1991;15:97-117.
179. Liggins GC. Ripening of the cervix. *Seminars in Perinatology*. 1978;2:261-72.
180. Dražančić A, Kasum M. Sazrijevanje cerviksa. U: Dražančić A. i sur., ed.11. *Perinatalni dani*, Zagreb 1984. Čakovec: Zrinski 1984;73-80.
181. MacLennan AH, Geen RC, Bryant-Greenwood GD et al. Ripening of the human cervix and induction of labour with purified porcine relaxin. *Lancet* 1980;1:220.
182. Pajntar M, Čuk M. Largactil (Chlorpromazine) and cervical dilatation in primiparae. *Z Geburtsh Perinatol* 1976;180:363-5.
183. Dražančić A, Grizelj V. Dejstvo spasmolitika na kontrakcije maternice za vreme porođaja. *Jugoslav ginekol opstet* 1971;11:63-77.
184. Dražančić A, Stupar R, Blajić J. Spasmoanalgezija u porođaju. 9. *Perinatalni dani*, Zagreb 1980. U: Dražančić et al, ed. Čakovec: Zrinski 1981:49-61.
185. Chang WC, Abe M, Murota S. Stimulation by prostaglandin  $F_{2\alpha}$  of acid glycosaminoglycan production in cultured fibroblasts. *Prostaglandins* 1977;13:55-62.
186. Latin V, Letica N, Đelmiš J, Tkalčević T, Trutin S, Dražančić A. Programirani i inducirani porod. U: Dražančić A. i sur., (ur.) 11. *Perinatalni dani*, Zagreb 1984. Čakovec: Zrinski 1985:31-47.
187. Fitzpatrick RJ. Changes in cervical function at parturition. *Ann Rech Vet* 1977;8:438-49.
188. Ellwood DA, Mitschell MD, Anderson ABM et al. The in vitro production of prostanoids by the human cervix during pregnancy: Preliminary observations. *J Obstet Gynecol* 1980;87:210-14.
189. Banović I. Programirani i inducirani porod. *Jedanaesti perinatalni dani* 1984;1. Uvodno predavanje.
190. Tricomi V. Induction of labour - A contemporary view. *Clin Obstet Gynecol* 1973;16:226.

191. Dražančić A. Placentna insuficijencija. Medicinska enciklopedija. Dopunski svezak. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod 1974;497.
192. Banović I. Uteroplacentarni protok krvi u normalnoj trudnoći. Liječ Vjes 1985; 107:442.
193. Grunewald P. Growth of human fetus. I. Normal growth and its variations. Am J Obstet Gynecol 1966;94:1112.
194. Diczfalusy E, Mancuso S. Oestrogen metabolism in pregnancy. U: Kloper A, Diczfalusy E, ur. Foetus and Placenta. Oxford: Blackwell Scientific Publication 1969;191.
195. Toth T, Šelović A. Ishod i trajanje induciranih poroda u rodilištu Opće bolnice u Bjelovaru. Gynaecol Perinatol 2003;12(1):26-32.
196. Davies DP, Gomersall R, Robertson R, Gray OP, Turnbull AC. Neonatal jaundice and maternal oxytocin infusion. Br Med J 1973; 3:476.
197. Gosh A, Hudson FP. Oxytocin agent and neonatal hyperbilirubinaemia. Lancet 1972; 11:823.
198. Theobald GW, citat u: The induction of labour. U: Hawkins DF, ur. Obstetric Therapeutic. London: Bailliere Tindal 1974;341.
199. Müller HA. Stadium über die Uterusmotilität. Arch Gynäk 1958;191:65.
200. Lilliental CM, Ward JP. Medical induction of labour. J Obstet Gyneacol Obstet Br Cwlth 1971; 78:1007.
201. Theobald GW, Graham A, Campbell J, Gavage P, Driscoll WJ. The use of posterior pituitary extract in physiological amounts in obstetrics. Brit Med J 1948; 2:123.
202. Turnbull AC, Anderson ABM. Induction of labour part II. Oxytocin infusion. J Obstet Gynaecol Br Cwlth 1968; 24:75.
203. Beazley JM, Banović I, Field MS. Maintenance of labour. Br Med J 1975; 2:248.
204. Karim SMM, Trussell RR, Patel RC. Response of pregnant human uterus to prostaglandin. Brit Med J 1968; 4:621.

205. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition: A dual role for oxytocin in the initiation of labour. *Science* 1982; 215-1395.
206. Ulmsten U, Wingerup L, Ekman G. Local application of prostaglandin E<sub>2</sub> for cervical ripening or induction of term labour. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:95.
207. Nuutila M, Kajanoja P. Local administration of prostaglandin E<sub>2</sub> for cervical ripening and labour induction: the appropriate route and dose. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:135-8.
208. Schneider KTM, Lüftner D, Rath W. Efficacy and safety of a 2-tier prostaglandin labour induction schedule. *J Perinat Med* 1994;22:399-407.
209. MacKenzie IZ. Induction and augmentation of labor. U: Kurjak et al (eds). *Textbook of Perinatal medicine*. London-New York: Parthenon 1999:1732-48.
210. Mirošević L, Frković A, Frković A, Ivković Č, Uremović V. Indukcija porođaja istovremenom primjenom Prostin E<sub>2</sub> i Syntocinona. U: 11. Perinatalni dani 1984, A. Dražančić i sur. Ur. Čakovec: Zrinski 1985:103-4.
211. Frković A, Mirošević L, Frković A, Uremović V, Ćuk Đ. Učestalost uterine inercije nakon rane amniotomije kod induciranih porođaja. U: Dražančić A i sur, ed. 11. Perinatalni dani, Zagreb 1984. Čakovec: Zrinski 1984:155-6.
212. MacKenzie IZ, Boland J. Current therapeutic use of prostaglandins in the UK. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1993; 5:9-14.
213. Molloy BG, Sheil O, Duignan NM. Delivery after caesarean section. Review of 2176 consecutive cases. *BMJ* 1987; 294:1645-74
214. Matijević R, Kurjak A. Iskustva u indukciji porođaja prostaglandinima. U: Đelmiš J i sur. *Prostaglandini u ginekologiji, porodništvu i dodirnim područjima*. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu 2000; 98-101.
215. Fuchs AR, Vangsted A, Ivanisević M, Demarest K. Antagonist oksitocina (dTVT) i receptori za oksitocin u miometriju i decidui. *Am J Oerinatol*. 1989; 6:05.
216. Anselmi E, Docon P, Villar A. A comparison of uterine contractions induced by PgE<sub>1</sub> and oxytocin in Ca-free solution. *Prostaglandins* 1987; 34:251-8.
217. Figueroa JP, Barbera M, Honnebier OM, Binienda Z, Wimsat J, Nathaniels PW. Effect of a 48-hour intravenous delta-4-androstenedion infusion on the

pregnant rhesus monkey in the last third of gestation: Changes in maternal estradiol concentrations and myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:481-6.

218. Frković A, Frković A. Djelovanje prostaglandina F-2-alfa i Prostina E-2 na izoliranu muskulaturu kod adenokarcinoma maternice. *Gynaecol Perinatol* 1992; 4:203-5.

219. Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: Control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238:81.

220. Ulbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Sporrang B, Ulmsten U, Wingerup L. Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin e2 in pregnancy. *Lancet* 1981;267-8.

221. Ferguson JE, Ueland FR, Stevenson DK, Ueland K. Oxytocin-induced labor characteristics and uterine activity after preinduction cervical priming with prostaglandin e2 intracervical gel. *Obstet Gynecol* 1988; 72:739-45.

222. Huey JR, Hadjiev A, Paul RH. Uterine activity in the multiparous patient. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:682-86.

223. Arulkumaran S, Gib DMF, Lun KC, Heng SH, Ratnam SS. The effect of parity on uterine activity in labour. *Br J Obst Gynaecol* 1984; 91:843-48.

224. Gee H. The interaction between cervix and corpus uteri in the generation of intra-amniotic pressure in labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983; 16:243-52.

225. Nimrod C, Currie J, Yee J, Dodd G, Persaud D. Cervical ripening and labor induction with intracervical triacetin base prostaglandin E<sub>2</sub> gel: A placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1984; 64:476-8.

226. Trofatter KF, Bowers D, Gall SA, Killiam AP. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E<sub>2</sub> (Prepidil) gel. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:268-71.

227. Zanini A, Ghidini A, Norchi S, Beretta E, Cortinovia I, Bottino S. Pre-Induction cervical Ripening with Prostaglandin E<sub>2</sub> gel: Intracervical versus intravaginal route. *Obstet Gynecol* 1990; 76:681-3.

228. Manabe M, Sagawa N, Mori T. Experimental evidence for the progress of labor with the increase in the force of cervical dilatation after rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:696-704.
229. McColgin SW, Bennett WA, Roach H. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:71-7.
230. Read JA, Hiller FC, Paul RH. Randomized trial of ambulation versus oxytocin for labour enhancement: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:669-72.
231. Roberts J, Malasonos L, Mendez-Bauer C. Maternal position in labor in relation to comfort and efficiency. *Birth Defects* 1981; 17:97-128.
232. Turnbull AC, Anderson ABM. Induction of labour part I. Amniotomy. *J Obstet Gynaecol Br Cwlth* 1968; 74:849.
233. Reynolds SRM. *Physiology of the uterus*. 3-rd edition. Hafner Publishing Company, New York 1965.
234. Alvarez H, Caldeyro-Barcia R. The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labour. *Gynaecologia* 1954; 138:190-212.
235. Louros NC. Bemerkungen zur oxytocischen Wirkung des Dolantins. *Geburtsch* 1958; 149:324.
236. Dražančić A, Grizelj V. Dejstvo spazmolitika na kontrakcije maternice za vreme porođaja. *Jug gin opstet* 1971; 11:63-77.
237. Poseiro JJ, Noriega-Gierra L. Dose-response relationships in uterine effects of oxytocin infusions. U: Caldeyro-Barcia R, Heller H, ur. *Oxytocin*. New York: Pergamon Press 1961.
238. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.
239. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD 000941.
240. Frydman R, Leloidier C, Boton-Saint-Mleux C, i sur. Labour induction in women at term with mifepristone (RU 486): A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Obstet Gynecol* 1992; 80:972-5.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 28. prosinca 1960. godine u Velikoj Pisanici, općina Bjelovar. Osnovnu i srednju školu završio sam u Bjelovaru. Medicinski fakultet završio sam 1986. godine u Novom Sadu. Tijekom studija bavio sam se znanstveno-istraživačkim radom, a 1985. godine bio sam dobitnik godišnje nagrade fakulteta za znanstveno-istraživački rad.

Stožiranje i stručni ispit obavio sam u Medicinskom Centru u Bjelovaru. Od 1990. godine kao sekundant radio sam na Ginekološko-porođajnom odjelu Medicinskog Centra u Bjelovaru. Početkom Domovinskog rata priključujem se dobrovoljno postrojbama ZNG-a gdje sam kao liječnik proveo vrijeme do kraja 1992. godine boraveći na ratištima istočne i zapadne Slavonije.

Na specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije upućen sam 1993. godine. Godinu kasnije završavam poslijediplomski studij "Ultrazvuk u kliničkoj medicini-ginekologija i opstetricija". Specijalistički ispit položio sam 1997. godine. Obranom magistarskog rada na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1999. godine, stekao sam akademsko zvanje magistra znanosti.

Županijska skupština mi je 1998. godine dodijelila Medalju Županije Bjelovarsko-bilogorske za promicanje i ugled županije.

Sada radim na Ginekološko-porođajnom odjelu Opće bolnice u Bjelovaru.