



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum w Bydgoszczy

lek. Wojciech Flis

**Porównanie skuteczności klinicznej dwóch schematów
preindukcji i indukcji porodu opartych na doustnych analogach
prostaglandyny E1 oraz cewniku jednobalonowym Foley'a
u pacjentek w ciąży donoszonej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu**

**Promotor:
dr hab. n. med. i n. o zdr.
Maciej Władysław Socha,
Profesor UMK**

Bydgoszcz rok 2024

Spis treści

1. WSTĘP	4
1.1 WPROWADZENIE	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA	5
1.3 HISTOLOGIA SZYJKI MACICY	6
1.4 DOJRZEWANIE SZYJKI MACICY	8
1.4.1 Apoptoza w dojrzewaniu szyjki macicy	10
1.4.2 Lokalna reakcja zapalna w dojrzewaniu szyjki macicy	11
1.4.3 Cytokiny prozapalne w dojrzewaniu szyjki macicy	12
1.4.4 Czynniki transkrypcyjne w dojrzewaniu szyjki macicy	13
1.4.5 Prostaglandyny w dojrzewaniu szyjki macicy	14
1.4.6 Tlenek azotu w dojrzewaniu szyjki macicy	18
1.5 METODY PREINDUKCJI ORAZ INDUKCJI PORODU	20
1.6 POWIKŁANIA INDUKCJI PORODU	23
2. CELE I HIPOTEZY BADAWCZE	25
2.1 CELE BADAWCZE	25
2.2 HIPOTEZY BADAWCZE	26
3. METODOLOGIA	27
3.1 PROJEKT BADANIA.....	27
3.2 KRYTERIA WŁĄCZENIA ORAZ WYŁĄCZENIA Z BADANIA.....	27
<i>Tabela 1. Kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania</i>	28
3.3 KWALIFIKACJA DO BADANIA	28
3.4 PROTOKÓŁ INDUKCJI PORODU Z ZASTOSOWANIEM JEDNOBALONOWEGO CEWNIKA FOLEY'A	29
3.5 PROTOKÓŁ INDUKCJI PORODU Z ZASTOSOWANIEM DOUSTNYCH ANALOGÓW PROSTAGLANDYNY E1 (MIZOPROSTOL)	29
3.6 PODAŻ OKSYTOCYN	30
3.7 AKWIZYCJA DANYCH	30
3.8 ANALIZA STATYSTYCZNA DANYCH	31
4. WYNIKI	32
<i>Tabela 2. Dane demograficzne oraz położnicze grup badawczych</i>	32
<i>Tabela 3. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem wskaźników medycznych do indukcji porodu</i>	33
<i>Tabela 4. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem oceny szyjki macicy w skali Bishop</i>	34
<i>Tabela 5. Liczba dawek doustnych analogów prostaglandyny E1 stosowanych w preindukcji porodu</i>	35
<i>Tabela 6. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka porodów pochwowych oraz porodów drogą cięcia cesarskiego</i>	36
<i>Tabela 7. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka porodów w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h</i>	36
<i>Tabela 8. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka porodów pochwowych w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h</i>	37
<i>Tabela 9. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem porodów zabiegowych w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h</i>	38

<i>Tabela 10. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka cięć cesarskich w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h z uwzględnieniem wskazań do operacyjnego ukończenia ciąży</i>	<i>39</i>
<i>Tabela 11. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem zastosowania oksytocyny</i>	<i>40</i>
<i>Tabela 12. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem czasu trwania pierwszego oraz drugiego okresu porodu.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabela 13. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem czasu do regularnej czynności skurczowej, czasu do bólu, czasu do porodu oraz szacowanej utraty krwi.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabela 14. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem obrażeń dróg rodnych powstałych w trakcie porodu pochwowego</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 15. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem stosowania analgezji w trakcie porodu.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabela 16. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem występowania działań niepożądanych</i>	<i>45</i>
<i>Tabela 17. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem oceny stanu urodzeniowego noworodka w skali APGAR</i>	<i>45</i>
<i>Tabela 18. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem oceny stanu urodzeniowego noworodka – ocena gazometrii krwi pępowinowej.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 19. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem wystąpienia krwotoku poporodowego, przetaczania krwi oraz podejmowania innych interwencji położniczych.....</i>	<i>47</i>
5. Dyskusja	48
6. Wnioski	62
7. Streszczenia.....	62
7.1 Streszczenie w języku polskim	62
7.2 Streszczenie w języku angielskim.....	64
8. Bibliografia	66
9. Załączniki	89
9.1 Zgoda odpowiedniej komisji bioetycznej	89
9.2 Adnotacje.....	89
9.3 Wykaz stosowanych skrótów	89

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Ciąża jest stanem fizjologicznym, ale jednocześnie stresem dla organizmu, który przechodzi szereg zmian adaptacyjnych. W związku z rozwojem cywilizacyjnym, w tym medycznym i edukacją kobiet, doszło do istotnego wzrostu świadomości kobiet ciężarnych w zakresie znajomości przebiegu ciąży oraz porodu, z położeniem szczególnego akcentu na możliwe powikłania matczyne, płodowe oraz noworodkowe. Mając świadomość postępu w medycynie, coraz więcej kobiet, oczekuje zniwelowania powikłań ciąży i porodu oraz harmonijnego przebiegu porodu, który zakończy się porodem zdrowego potomka.

Standardem w aktualnej praktyce położniczej oraz jedną z najczęściej wykonywanych procedur położniczych jest indukcja porodu (ang. induction of labor; skrót: IOL). Definiowana ona jest jako sztuczne (jatrogenne) wyzwolenie czynności skurczowej mięśnia macicy, której głównym celem jest doprowadzenie do porodu pochwowego (ang. vaginal delivery; skrót: VD) w ciągu 24-48 godzin, przed jego samoistnych rozpoczęciem [1,2].

Jatrogenne wywoływanie porodu jest znaną, w historii położnictwa procedurą medyczną. Pierwsze wzmianki dotyczące indukcji porodu sięgają XVIII wieku – procedura ta została opracowana w celu umożliwienia porodu pochwowego w przypadku występowania deformacji kostnych miednicy mniejszej u ciężarnych [3]. W takich przypadkach, przeprowadzano indukcję porodu zanim płód osiągnąłby rozmiary oraz masę, które uniemożliwiałyby poród tak zwanymi drogami natury. Nie znano wówczas jeszcze metod farmakologicznych indukcji porodu – indukcja porodu odbywała się metodami jedynie z użyciem metod mechanicznych. Ówczesni położnicy stosowali różnego rodzaju zgłębniki i korkociągi, których zadaniem było przerwanie ciągłości błon płodowych. Stosowano także tak zwaną torbę De Ribesa, czyli skórzany worek obłego kształtu, który po umieszczeniu w szyjce macicy napełniany był ciepłą wodą, a jego zdaniem było mechaniczne oddzielenie dolnego bieguna worka owodniowego, rozszerzenie dolnego odcinka macicy i wtórnie do nich wydzielenie endogennych prostaglandyn [4]. Był to swoisty prototyp aktualnie stosowanych cewników balonowych. Wyniki stosowania tych urządzeń, pomimo znacznej inwazyjności oraz dyskomfortu pacjentek, cechowały się zaskakująco dobrym efektem klinicznym. Stosowanie toreb De Ribesa oraz zgłębników umożliwiało osiągnięcie znacznej dojrzałości szyjki macicy [4]. Wraz z rozwojem medycyny oraz odkryciami fizjologii,

rozpoczęto stosowanie mniej brutalnych, jak na dzisiejszą ocenę, metod indukcji porodu. Pacjentkom zaczęto podawać na przykład ekstrakt ze zwierzęcej przysadki mózgowej. W medycynie ostatnich dekad, wraz z gwałtownym rozwojem medycyny perinatalnej, opracowano bardziej skuteczne i bezpieczniejsze metody farmakologicznego i mechanicznego indukowania porodu. Procedura jatrogennego wyzwalania porodu zaczęła zajmować coraz bardziej istotne miejsce w położnictwie, przyczyniając się znacząco do redukcji chorobowości i umieralności okołoporodowej.

Towarzystwa naukowe zalecają stosowanie indukcji porodu jako opcję z wyboru w przypadkach, w których korzyści wynikające z szybszego ukończenia ciąży znacznie przewyższają ryzyko kontynuowania ciąży lub kiedy oczekiwanie na samoistne rozpoczęcie porodu mogłoby wiązać się z wystąpieniem określonych powikłań [5–8]. Celowość indukcji porodu polega na dążeniu, do zmniejszenia zachorowalności oraz umieralności okołoporodowej matczyno- płodowej oraz noworodkowej. Minimalizowanie ryzyka wystąpienia potencjalnych groźnych powikłań matczyńskich, staje się również jednym z istotniejszych wskazań do indukcji porodu, co jest wyrazem dbałości o dobrostan okołoporodowy kobiet. W wybranych przypadkach indukcji porodu jest w stanie zmienić historię naturalną chorobowości kobiet i zapobiec odległym, negatywnym następstwom porodu i poprawić jakość życia kobiet. W porównaniu z postawą wyczekującą, indukcja porodu wiąże się z osiągnięciem lepszych wyników położniczych oraz neonatologicznych [9].

1.2 Epidemiologia

Indukcja porodu jest jedną z najczęściej stosowanych procedur położniczych. Częstość przeprowadzania indukcji porodu różni się w zależności od regionu geograficznego ze znaczną tendencją wzrostową w krajach o wyższym statusie socjoekonomicznym. W krajach europejskich oraz w Ameryce Północnej ponad 20 % porodów odbywa się poprzez indukcję porodu [7,10,11]. Przy czym, w niektórych ośrodkach odsetek ten sięga nawet 40 % [11]. Oznacza to, że w krajach o wysokim poziomie życia społecznego i ekonomicznego, z wysoce rozwiniętą opieką medyczną, nawet u co piątej ciężarnej przeprowadza się indukcję porodu. Natomiast w krajach cechujących się trudniejszym dostępem do opieki położniczej, szacunki dotyczące indukcji porodu wskazują na jej częstość na poziomie 5-10 % [12]. Najmniej indukcji porodu, przeprowadzanych jest w krajach Afryki – w większości krajów na tym kontynencie odsetek indukcji porodu sięga

około 4-5 % [13]. Dodatkowo, należy podkreślić, że w Afryce jest najwyższa śmiertelność okołoporodowa matek, a także najwyższy odsetek martwych urodzeń [10,14]. Wydaje się, że wyniki tych statystyk wynikają z niedostatecznej opieki perinatalnej oraz ze słabej dostępności do jednostek ochrony zdrowia i profesjonalnej opieki położniczej. W Polsce, indukcja porodu jest zdecydowanie wiodącą procedurą położniczą. Zarówno ośrodki o wysokim, jak i niskim stopniu referencyjności perinatalnej, kwalifikują pacjentki do jatrogennego wyzwalania czynności skurczowej ze wskazań medycznych, w odsetkach zbliżonych do tych, zalecanych w publikacjach naukowych. Według różnych danych, indukcja porodu dotyczy od około 20 do nawet 40 %, co powoduje, że Polska zaliczana do czołówki krajów stosujących tę procedurę [15].

W ostatnim dziesięcioleciu, obserwuje się wzrost odsetka indukcji porodu na świecie. W tak zwanych krajach rozwiniętych, ilość indukcji porodu wzrosła prawie dwukrotnie na przestrzeni ostatnich 20 lat [16]. Biorąc pod uwagę poprawę wyników perinatalnych, osiągniętych dzięki tej metodzie, postuluje się, że odsetek ten będzie dalej wzrastał w kolejnych latach [17]. Przewidywany wzrost częstości indukcji porodu może być wytłumaczony dynamicznym rozwojem diagnostyki prenatalnej oraz dążeniem do poprawy praktyk monitorowania ciąży, co przekłada się na częstsze i dokładniejsze wykrywanie schorzeń macicznych oraz płodowych, które mogą stanowić wskazanie do indukcji porodu. Zarówno wskazania, jak i metody indukcji porodu dobierane są tak aby były elementem medycyny spersonalizowanej. Poza postępującym rozwojem medycyny, nie bez wpływu na indukcję porodu pozostają opinie i oczekiwania samych pacjentek. Ze względu na wzrost średniej wieku zachodzenia w ciążę, wzrasta również ilość wskazań do indukcji porodu, co związane jest ze zwiększoną chorobowością, ale i procesami fizjologicznego starzenia. Dodatkowo, łatwiejsza dostępność do źródeł wiedzy specjalistycznej oraz do specjalistycznych konsultacji, doprowadziła do istotnego wzrostu świadomości pacjentek w zakresie ciąży, porodu oraz macierzyństwa, co wymusza podejmowania działań minimalizujących ryzyko powikłań okołoporodowych.

1.3 Histologia szyjki macicy

Szyjka macicy, jest tworem łącznotkankowym będącym składową macicy, położoną poniżej jej trzonu. Stanowiąc dolny odcinek macicy, łączy trzon macicy z pochwą. Narząd ten, składa się z części pochwowej oraz nadpochwowej. Szyjka macicy embriologicznie

wywodzi się z przewodów przyśródnerczowych, razem z macicą, jajowodami oraz górną częścią pochwy [18]. Wzdłuż szyjki macicy przechodzi kanał szyjki macicy, który wysłany jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, w którym znajduje się duża ilość gruczołów śluzowych [19]. Nabłonek walcowaty kończy się na poziomie ujścia zewnętrznego szyjki macicy a część pochwowa szyjki macicy i pochwa pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim [19]. Gruczoły nabłonkowe szyjki macicy mają zdolność syntetyzowania oraz sekrecji śluzu składającego się głównie z wody, enzymów, jonów nieorganicznych oraz glikoprotein [20]. W zależności od fazy cyklu miesięczkowego (lub w zależności od zaawansowania ciąży), skład śluzu szyjkowego ulega zmianom, które pozostają pod wpływem hormonów przysadkowych oraz wtórnie jajnikowych. W ciąży (lub w fazie lutealnej cyklu jajnikowego), nabłonek szyjkowy rozrasta się, co przekłada się na wzmożoną produkcję śluzu szyjkowego i jego specyficzny skład. Charakteryzuje się zmniejszoną zawartością wody oraz składa się głównie z białek odpowiedzialnych za nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Poprzez zmniejszoną zawartość wody, śluz staje się gęsty i lepki, tworząc czop śluzowy, szczelnie wypełniający kanał szyjki macicy [21]. Taka kompozycja śluzu szyjkowego zapewnia barierę fizyczną oraz immunobiologiczną, umożliwiając rozwój płodu w odpowiednich warunkach biologicznych. Z kolei, podczas fazy folikularnej (zależnej od dominacji estrogenów), śluz szyjkowy staje się bardziej wodnisty, co promuje łatwiejszą penetrację plemników przez kanał szyjki macicy.

Zrąb szyjki macicy zbudowany jest głównie z tkanki łącznej oraz włókien mięśni gładkich, które infiltrowane są przez naczynia krwionośne oraz włókna nerwowe. Element stanowią fibroblasty oraz leukocyty takie jak: neutrofile, makrofagi, limfocyty oraz mastocyty [22]. Ilość komórek zapalnych w szyjce macicy nie jest stała – podlega zmianom zależnym od fazy cyklu jajnikowego lub ciąży.

Macierz zewnątrzkomórkowa (ang. extracellular matrix; skrót: ECM) nie tylko odgrywa rolę budulca tkankowego, ale także aktywnie uczestniczy w innych funkcjach, takich jak dystrybucja czynników wzrostu, integracja sygnałów komórkowych oraz apoptoza. Macierz zewnątrzkomórkowa szyjki macicy składa się głównie z kolagenu (dominującymi izoformami kolagenu występującymi w szyjce macicy jest typu 1 oraz 3) oraz glikozoaminoglikanów (ang. glycosaminoglycans; skrót: GAGs) takich jak: hialuronian, siarczan chondroitiny, siarczan dermatanu oraz siarczan keratanu [23–25]. Glikozaminoglikany to liniowe polisacharydy zbudowane z reszt disacharydowych, które

składają się z aminocukru oraz kwasu uronowego [26]. Do pojedynczej reszty disacharydowej (budującej multimer polisacharydowy) przyłączone są liczne reszty siarkowe. GAG posiadają silny ujemny ładunek elektryczny, ze względu na obecność ujemnie naładowanych reszt kwasu uronowego i grupy siarczanowe obecne w większości polimerów, co zapewnia silne właściwości hydrofilowe tych polisacharydów [27]. Glikoaminoglikany tworzą wiązania między sobą (budując szerokie, rozgałęzione polimery), a także z rdzeniem proteinowym przytwierdzonym do podłoża tkankowego - tworząc razem proteoglikany [28]. Proteoglikany wchodzące w skład szyjki macicy to głównie biglikan oraz dekoryna [19]. Włókna kolagenowe łączą się ze sobą poprzez kowalencyjne wiązania poprzeczne, zapewniające stabilność oraz odporność na degradację. Dodatkowo, fibryle kolagenu mogą tworzyć wiązania z resztami anionowymi glikoaminoglikanów [24,25]. Bliska asocjacja pomiędzy glikoaminoglikanami oraz kolagenem umożliwia aranżację architektoniczną zrębu szyjki macicy. Taka trójwymiarowa struktura przestrzenna macierzy zewnątrzkomórkowej przyczynia się do zapewnienia sztywności struktury szyjki macicy oraz odporności na degradację.

Włókna mięśni gładkich szyjki macicy pozostają luźno rozproszone w zrębie szyjki macicy a bardziej zorganizowana koncentracja fibryli mięśniowych, charakterystyczna jest dla okolicy ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy, gdzie układają się obwodowo przypominając zorganizowany zwieracz [29].

1.4 Dojrzewanie szyjki macicy

Szyjka macicy jest kluczową strukturą anatomiczną aktywnie uczestniczącą zarówno w utrzymaniu ciąży prawidłowej, jak i porodu z prawidłowym dojrzewaniem szyjki macicy. W ciąży, dzięki twardej strukturze, szyjka macicy zapewnia integralność fizyczną, dzięki czemu, niezachwiany pozostaje wewnątrzmaciczny rozwój płodu do czasu rozpoczęcia porodu. Natomiast w okresie okołoporodowym w szyjce macicy zachodzą gruntowne przemiany strukturalne, w wyniku których przekształca się z zamkniętej i sztywnej w miękką i podatną na rozciąganie, co umożliwia pasaż rodzącego się płodu. Zmiana ultrastruktury szyjki macicy w okresie okołoporodowym określana jest jako „dojrzewanie” szyjki macicy. Proces ten, warunkach fizjologicznych, rozpoczyna się samoistnie lub może być wyzwolony jatrogenie, podczas procedury indukcji porodu. Dojrzewanie szyjki macicy, będące immanentnym etapem indukcji porodu, określa się jako preindukcję

porodu i definiuje jako szereg wieloczynnikowych procesów biochemicznych i molekularnych, którym towarzyszy stres oksydacyjny, rozwój lokalnej reakcji zapalnej oraz wzmożona apoptoza. Aktywacja tych procesów prowadzi do zmiany przestrzennej konformacji macierzy zewnątrzkomórkowej szyjki macicy [30,31]. Głównymi zdarzeniami histologicznymi obserwowanymi podczas dojrzewania szyjki macicy jest degradacja włókien kolagenowych, zwiększony napływ wody, zmiany jakościowe GAG (między innymi wzrost syntezy hialuronianu), rozwój lokalnej odpowiedzi zapalnej oraz zwiększona apoptoza komórek zrębu szyjki macicy [31]. Efektem końcowym tych zmian jest istotne rozluźnienie, wcześniej gęsto upakowanej, ultrastruktury szyjki macicy.

W okresie dojrzewania szyjki macicy, kilka mechanizmów składa się na redukcję stężenia kolagenu. Po pierwsze, w okresie okołoporodowym dochodzi do zauważalnego zmniejszenia koncentracji mRNA kolagenu typu 1, co przekłada się na zmniejszoną ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w jego syntezie [25]. Towarzyszący tym procesom, zwiększony napływ wody do zrębu szyjki macicy powoduje przestrzenną dyspersję ciasnej struktury włókien kolagenowych [30].

Poza zmianami w procesach syntezy, włókna kolagenowe podlegają wzmożonemu rozkładowi enzymatycznemu. Dekompozycja kolagenu możliwa jest dzięki grupie enzymów protolitycznych należących do rodziny endopeptydaz – metaloproteinazom (ang. metalloproteinases; skrót: MMP) [32]. Metaloproteinazy wydzielane są przez fibroblasty, komórki mięśni gładkich oraz komórki zapalne (głównie neutrofile oraz makrofagi) [33,34]. Dominującymi izoformami MMP aktywnymi w szyjce macicy są: MMP-1, MMP-2, MMP-8 oraz MMP-9 – izoformy te wykazują tropizm do cząsteczek kolagenu. Metaloproteinazy wydzielane są w nieaktywnej formie pre-proenzymów (zymogenów) a następnie, po proteolitycznej aktywacji, uzyskują swoją aktywność katalityczną [35]. MMP, są głównymi wykonawcami rozkładu enzymatycznego struktury kolagenu. Poprzez niszczenie wiązań kowalencyjnych pomiędzy włóknami, prowadzą do rozrzutu przestrzennego i bardziej losowego układu włókien kolagenowych w zrębie szyjki macicy, co prowadzi do zmiękczenia całościowej struktury szyjki macicy [36]. Aktywność metaloproteinaz podlega regulacji przez specyficzny inhibitor – tkankowy inhibitor metaloproteinaz (ang. tissue inhibitors of metalloproteinases; skrót: TIMP), który pełni rolę kompetycyjnego inhibitora metaloproteinaz [37,38]. Obecność specyficznego, bezpośredniego inhibitora metaloproteinaz tworzy pętlę regulacyjną, która warunkuje

prawidłową aktywność MMP w ustroju. Aktywność oraz sekrecja MMP podlega także ścisłej regulacji poprzez czynniki, które aktywnie zaangażowane są w szlaki biochemiczne dojrzewania szyjki macicy. Synteza oraz wydzielanie MMP nasilane są poprzez cytokiny prozapalne, czynniki wzrostowe, tlenek azotu (ang. nitric oxide; skrót: NO) oraz prostaglandyny (ang. prostaglandins; skrót: PG) [30,34,39]. Z kolei substancje takie jak progesteron oraz glikokortykosteroidy wykazują silne właściwości antagonizujące aktywność i sekrecję metaloproteinaz.

Dojrzewanie szyjki macicy związane jest z gwałtownym wzrostem stężenia hialuronianu (ang. hyaluronic acid; skrót: HA) w jej zrębie [40]. W okresie okołoporodowym, HA staje się dominującym glikozoaminoglikanem w szyjce macicy [40,41]. Kwas hialuronowy jest syntetyzowany przez rodzinę enzymów, reprezentowaną przez trzy izoformy enzymu syntazy hialuronianu (ang. hyaluronan synthases, skrót: HAS1-HAS3) [42]. Dominującą izoformą występującą w tkance szyjki macicy jest HAS2. W okresie okołoporodowym, gwałtowny wzrost stężenia HA jest wynikiem zwiększonej ekspresji syntazy hialuronianu w fibroblastach [41]. Dzięki swojej specyficznej budowie, cząsteczki HA cechują się silnymi właściwościami hydrofilnymi [30]. Poprzez duże powinowactwo do cząsteczek wody, wzrost stężenia HA związany jest ze zwiększeniem jej napływu do zrębu szyjki macicy, co prowadzi do dyspersji włókien kolagenowych [43]. Dodatkowo, HA jest bezpośrednim stymulatorem sekrecji metaloproteinaz z komórek macierzy zewnątrzkomórkowej szyjki macicy, prowadząc do pośredniego nasilenia enzymatycznego rozkładu włókien kolagenowych [44]. Ciekawym jest potencjalny związek pomiędzy HA, a rozwojem lokalnego stanu zapalnego towarzyszącego dojrzewaniu szyjki macicy. Poza wpływem na sekrecję MMP, kwas hialuronowy nasila sekrecję interleukiny-8 (ang. interleukin – 8; skrót: IL-8), która jest silnym czynnikiem chemotaktycznym neutrofili [23,45,46]. Nasilenie produkcji IL-8 prowadzi do zwiększonego napływu neutrofili do miejsca rozwoju zapalenia, z ich następową aktywacją.

1.4.1 Apoptoza w dojrzewaniu szyjki macicy

Apoptoza, będąca zaprogramowaną śmiercią komórki, jest procesem koniecznym do dezintegracji komórek ustroju. Ta regulowana, autodestrukcja komórki jest procesem niezwykle ważnym w zachowaniu homeostazy komórek organizmu [47]. Wykonawcami procesu apoptozy są kaspazy – grupa enzymów proteolitycznych, które po uprzedniej

aktywacji prowadzą do enzymatycznej degradacji substratów komórkowych, między innymi DNA, białek strukturalnych, mitochondrów oraz białek regulujących cykl komórkowy [48,49]. Dodatkowo, aktywne kaspazy posiadają zdolność do rozkładu enzymatycznej jednostki p75 kompleksu 1 mitochondrialnego łańcucha oddechowego. W efekcie dochodzi do rozłączenia całego, złożonego układu łańcucha oddechowego, przez co upośledzeniu ulega mitochondrialna produkcja adenozyntrójfosforanu (skrót: ATP) [48,49]. Aktywacja kaspaz (a tym samym, aktywacja szlaków apoptotycznych komórki) prowadzi do kondensacji chromatyny, fragmentacji jądra komórkowego oraz formowania ciałek apoptotycznych, które następnie trawione są przez makrofagi [50].

W okresie okołoporodowym, w trakcie dojrzewania szyjki macicy, ma miejsce nasilona apoptoza komórek zrębu szyjki macicy [51,52]. Aktywacja szlaków apoptotycznych pozostaje pod silnym wpływem stresu oksydacyjnego (ang. oxidative stress; skrót: OS), który jest wynikiem zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami prooksydacyjnymi oraz antyoksydacyjnymi. Przyczyną zaburzonej równowagi jest zmniejszenie zdolności antyoksydacyjnych lub nasilona produkcja reaktywnych form tlenu (skrót: RFT) i azotu (skrót: RFA) [53,54]. Powoduje to nagromadzenia wolnych rodników, czyli cząsteczek posiadających niesparowane elektrony, co zapewnia im wysoką reaktywność chemiczną. Silnie reaktywne cząsteczki mogą wpływać na aktywność komórkową poprzez aktywację specyficznych kinaz, otwieranie kanałów jonowych, aktywację apoptozy, regulację odpowiedzi zapalnej lub aktywację czynników transkrypcyjnych. RFT zaangażowane są także w procesy dojrzewania szyjki macicy [54,55]. Wzrost stężenia RFT pod koniec ciąży osiągany jest głównie na skutek zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego ustroju matczynego wraz ze wzrostem zużycia tlenu przez jednostkę maciczno-łożyskową. Nadpodaż reaktywnych form tlenu oraz azotu (prowadząca do rozwoju stresu oksydacyjnego) wzmacnia procesy apoptozy oraz reguluje w tkankach szyjki macicy odpowiedź zapalną [54–58].

1.4.2 Lokalna reakcja zapalna w dojrzewaniu szyjki macicy

Dojrzewanie szyjki macicy w okresie okołoporodowym w znacznej mierze koreluje z nasileniem reakcji zapalnej. Znakomita większość mediatorów oraz czynników regulatorowych zaangażowanych w rozwój lokalnej reakcji zapalnej aktywnie uczestniczy

w dojrzewaniu szyjki macicy. Reakcja zapalna pełni ważną rolę w aktywności szlaków biochemicznych regulujących zmiany zachodzące w szyjce macicy w trakcie jej dojrzewania [30,58–61].

Lokalna wazodylatacja połączona ze zwiększoną przepuszczalnością naczyń krwionośnych, prowadzące do napływu komórek zapalnych oraz obrzęku tkanek, są zjawiskami charakterystycznymi dla szyjki macicy w okresie okołoporodowym. Procesy te są początkowymi etapami rozwoju lokalnej reakcji zapalnej w zrębie szyjki macicy [22,30]. Dominującymi komórkami zapalnymi obecnymi w tkance szyjki macicy są neutrofile, makrofagi oraz mastocyty [34]. Następnie, aktywowane komórki zapalne nabierają zdolność do syntezy oraz sekrecji mediatorów takich jak prostaglandyny, tlenek azotu, interleukiny oraz metaloproteinazy. Stężenie tych substancji oraz ich aktywność gwałtownie rośnie w procesie dojrzewania szyjki macicy [30,58]. Poprzez napływ komórek i rozwój lokalnej reakcji zapalnej możliwa jest sekrecja substancji, które są kluczowe dla promowania przemian ultrastruktury macierzy zewnątrzkomórkowej szyjki macicy. Substancje takie jak interleukiny, tlenek azotu, prostaglandyny oraz metaloproteinazy uczestniczą zarówno w rozwoju odpowiedzi zapalnej, jak również w dojrzewaniu szyjki macicy [39]. W poniższych podrozdziałach omówiona zostanie szczegółowa rola wybranych mediatorów reakcji zapalnej w procesie dojrzewania szyjki macicy

1.4.3 Cytokiny prozapalne w dojrzewaniu szyjki macicy

Interleukina – 1 (ang. interleukin-1; skrót: IL-1), wydzielana przez większość komórek zapalnych obecnych w zrębie szyjki macicy, należy do najważniejszych regulatorów zapalnych dojrzewania szyjki macicy. IL-1 aktywnie uczestniczy w reorganizacji macierzy zewnątrzkomórkowej szyjki macicy oraz nasileniu procesów zapalnych [62]. Poprzez stymulację fibroblastów oraz neutrofilii, IL-1 nasila produkcję HA oraz metaloproteinaz [63,64]. Jednocześnie, nadprodukcja IL-1 antagonizuje działanie TIMP, prowadząc do dodatkowego zwiększenia aktywności MMP w zrębie szyjki macicy. Powoduje to nasilenie enzymatycznej degradacji kolagenu w tkance szyjki macicy. Poza wpływem na skład ECM, IL-1 nasila, toczącą się reakcję zapalną poprzez bezpośrednie zwiększenie syntezy pozostałych cytokin prozapalnych. Dodatkowo, wskutek aktywności interleukiny-1 dochodzi do pobudzenia aktywności cyklooksygenazy-2 (ang. cyclooxygenase-2; skrót: COX-2) oraz spadku ekspresji dehydrogenazy prostaglandynowej (ang. prostaglandin

dehydrogenase; skrót: PGDH). W efekcie, dochodzi do nasilenia syntezy prostaglandyn z jednoczesnym hamowaniem ich degradacji [65,66].

Stężenie interleukiny-8 gwałtownie wzrasta w momencie rozwoju lokalnej reakcji zapalnej w szyjce macicy [67]. IL-8 jest czynnikiem wywierającym silny efekt na przepuszczalność naczyń krwionośnych. Poprzez indukcję ekspresji chemokin oraz molekuł adhezyjnych, IL-8 stymuluje migrację leukocytarną do zrębu szyjki macicy [67–69]. Co więcej, IL-8 promuje degranulację neutrofilów prowadząc do wzrostu stężenia MMP oraz pozostałych cytokin [70,71].

1.4.4 Czynniki transkrypcyjne w dojrzewaniu szyjki macicy

Analizując rozwój lokalnej reakcji zapalnej w szyjce macicy, należy także wspomnieć o roli specyficznych czynników transkrypcyjnych i enzymów, które mogą regulować oraz spajać ze sobą liczne szlaki biochemiczne przyczyniające się do wyzwalania odpowiedzi immunologicznej. Jednym z nich jest czynnik jądrowy-kappaB (ang. nuclear factor kappa - B; skrót: NF-κB), który reprezentuje rodzinę indukowalnych czynników transkrypcyjnych, regulujących ekspresję szerokiej gamy genów zaangażowanych w procesy odpowiedzi immunologicznej. Rodzina ta składa się z pięciu powiązanych ze sobą strukturalnie podjednostek: p50, p52, RelA, RelB oraz c-Rel, które poprzez wiązanie się z określonymi fragmentami DNA, pośredniczą w transkrypcji konkretnych genów [72]. W stanie nieaktywnym, NF-κB związane jest ze swoistymi inhibitorami. Aktywacja (poprzez specyficzne kinazy hamujące aktywność inhibitorów NF-κB) prowadzi do translokacji jądrowej NF-κB, gdzie po połączeniu z konkretnymi sekwencjami DNA, dochodzi do nasilenia transkrypcji genów kodujących czynniki modulujące przebieg reakcji zapalnej: IL-1, IL-8, tlenek azotu, molekuły adhezyjne, metaloproteiny oraz prostaglandyny [73–76]. W okresie okołoporodowym, wykazano wzmożenie ekspresji NF-κB w kompartmentach matczyno- płodowych [77,78]. Aktywacja oraz translokacja jądrowa NF-κB regulowana jest przez substancje, z których najważniejszymi czynnikami pobudzającymi aktywność NF-κB są: IL-1, tlenek azotu, RFT oraz prostaglandyny [30,58,72–74]. Przy zwiększeniu stężenia tych substancji (najczęściej podczas rozwoju lokalnej reakcji zapalnej) w zrębie szyjki macicy, poza ich bezpośrednim wpływem na przemiany histologiczne szyjki macicy, wywierają one także wpływ na zwiększenie ekspresji NF-κB. Przekłada się to na dodatkowe nasilenie transkrypcji genów kodujących

mediatory reakcji zapalnej. W efekcie tych procesów, zapewniona pozostaje nieprzerwana podaż mediatorów dojrzewania szyjki macicy.

Kinazy białkowe aktywowane mitogenami (ang. mitogen activated protein kinases; skrót: MAPK) to rodzina kinaz serynowych i treoninowych które regulują przebieg szlaków molekularnych oraz uczestniczą w rozwoju reakcji zapalnej [77,78]. Jedną z klas MAPK stanowią białka p38, które ulegają silnej ekspresji w makrofagach. Można je podzielić na cztery podtypy: α (MAPK14), β (MAPK11), γ (MAPK12/ERK6) i δ (MAPK13/SAPK4). Dominującym jest podtyp α [79,80]. Każda z izoform ulega ekspresji w zrębie szyjki macicy oraz jest aktywnie zaangażowana w rozwój reakcji zapalnej w tym przedziale tkankowym [81,82]. Kinazy MAPK pozostają w ścisłej relacji z czynnikami wyzwalającymi ich aktywności. W przypadku p38MAPK, są to głównie cytokiny oraz RFT, których stężenie wzrasta w okresie okołoporodowym [81]. Aktywne p38MAPK działają w mechanizmie regulacji transkrypcji genów, a ich udział w rozwoju reakcji zapalnej jest dwutorowy. Po pierwsze, mogą bezpośrednio nasilać ekspresję genów kodujących IL-1, IL-6, IL-8, MMP, COX-2 oraz syntazy tlenku azotu (ang. nitric oxide synthase; skrót: NOS) [82–85]. Dodatkowo, nasileniu ulega ekspresja molekuł adhezyjnych takich jak molekula adhezyjna-1 śródbłonna naczyniowego (ang. vascular cell adhesion molecule-1: skrót VCAM-1) oraz międzykomórkowa molekula adhezyjna-1 (ang. intercellular adhesion molecule-1; skrót: ICAM-1). P38MAPK uczestniczą także w reakcji zapalnej pośrednio – jako aktywatory innych czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w mediację reakcji zapalnej na przykład NF- κ B [80,86]. Niezależnie od szlaku działania, efektem zejściowym aktywności p38MAPK jest wzrost ekspresji czynników wyzwalających oraz regulujących prawidłowy przebieg reakcji zapalnej oraz remodelingu tkanki szyjki macicy w okresie okołoporodowym.

1.4.5 Prostaglandyny w dojrzewaniu szyjki macicy

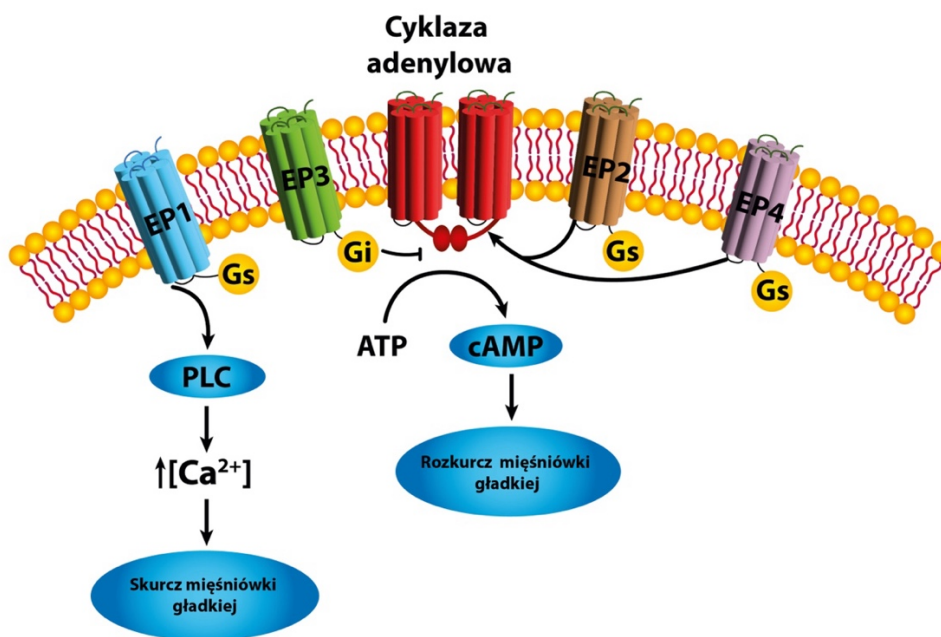
Zmiany histologiczne, prowadzące do przebudowy architektury ECM szyjki macicy, wynikające z aktywności określonych szlaków biochemicznych oraz molekularnych znajdują się pod ścisłą kontrolą czynników regulacyjnych oraz wyzwalających. Prostaglandyny wydają się być jednym z najważniejszych czynników modulujących oraz spajających ze sobą wszystkie szlaki biochemiczne, wspólnie prowadzące do dojrzewania szyjki macicy.

Prostaglandyny to grupa aktywnych biologicznie molekuł, zaliczanych razem z leukotrienami, do grupy chemicznej eikosanoidów [87]. Składają się one z pierścienia pentanowego z dwoma acylowanymi łańcuchami tłuszczowymi przyłączonymi do sąsiadujących atomów węgla. Pierwotnym źródłem tych związków jest kwas arachidonowy (ang. arachidic acid; skrót: AA) - tj. 20-węglowy nienasycony kwasu tłuszczowy odpowiedzialny za budowę fosfolipidów błon komórkowych [88]. Kwas arachidonowy, uwalniany jest z fosfolipidów błonowych poprzez rodzinę enzymów zwaną fosfolipazami - głównie fosfolipazę A2 (ang. phospholipase A2; skrót: PLA2). Następnie, AA metabolizowany jest do prostaglandyny H2 (ang. prostaglandin H2; skrót: PGH2), która następnie przekształcana jest bioaktywne prostaglandyny, w tym prostaglandynę E2, prostaglandynę F2 α , prostaglandynę I2 oraz tromboksan A2 (ang. thromboxane; skrót: TXA2). Reakcja syntezy prostaglandyn mediowana jest przez cyklooksyzgenazę, które ulega ekspresji w postaci dwóch głównych izoform – COX-1 i COX-2 [89]. COX-1 jest konstytutywnie aktywna w różnych narządach (takich jak nerka lub żołądek), gdzie odpowiada za ogół procesów homeostatycznych. Z kolei aktywność oraz ekspresja COX-2 podlega indukcji specyficznymi czynnikami takimi jak cytokiny lub czynniki wzrostu i bierze aktywny udział w rozwoju odpowiedzi zapalnej [89,90]. Dominującą w kontekście porodu oraz dojrzewania szyjki macicy jest COX-2. Aktywność PG jest regulowana przez lokalną równowagę pomiędzy aktywnością COX-2 i dehydrogenazy prostaglandynowej, która pośredniczy w degradacji prostaglandyn [91].

Prostaglandyny ściśle związane są z ciążą oraz porodem. W okresie okołoporodowym dochodzi do gwałtownego wzrostu stężenia prostaglandyn w kompartmentach maczyno-płodowych takich jak miometrium, błony płodowe, płyn owodniowy oraz szyjka macicy [91–95]. Wzrost ten wynika zarówno ze zwiększonej ekspresji COX-2 (wskutek aktywności czynników transkrypcyjnych), a także z pobudzenia aktywności komórek zapalnych, które syntetyzują znaczne ilości tego enzymu.

Prostaglandyny wywierają swój efekt tkankowy przez rodzinę transbłonowych receptorów prostaglandynowych (ang. prostaglandin E2 receptor; skrót: EP). Ta rodzina, sprzężonych z białkiem G, receptorów składa się z czterech izoform: EP1, EP2, EP3 i EP4 [96]. Efekt wywierany przez PG na daną tkankę zależy od rodzaju pobudzanego receptora (Rycina 1). Receptory EP1 i EP3 stymulują kurczliwość mięśniówki gładkiej, natomiast EP2 i EP4 sprzyjają jej relaksacji [30,96]. Receptor EP1 sprzęgnięty jest z podjednostką Gq białka

G – jego pobudzenie prowadzi do aktywacji fosfolipazy C (ang. phospholipase C; skrót: PLC), powodując wzrost syntezy inozytoli trisfosforanu (ang. inositol triphosphate; skrót: IP3). W efekcie dochodzi do wyrzutu wewnątrzkomórkowego jonów wapnia (zgromadzonych w retikulum endoplazmatycznym), prowadząc do skurczu mięśniówki gładkiej. Pobudzenie receptora EP3 (który sprzęgnięty jest z podjednostką Gi białka G) prowadzi do hamowania aktywności cyklazy adenylowej, prowadząc do spadku stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (ang. cyclic adenosine monophosphate; skrót cAMP) – efektem tych zmian jest skurcz mięśniówki gładkiej. Z kolei, receptory EP2 oraz EP4 cechują się takim samym mechanizmem działania – poprzez sprzęgnięcie z podjednostką Gs białka G, ich pobudzenie pobudza aktywność cyklazy adenylowej i wzmacnia produkcję cAMP, co prowadzi do hamowania kurczliwości mięśni [97–99].



Rycina 1. Diagram pokazujący szlaki aktywacyjne receptorów prostaglandynowych; EP1 (receptor prostaglandynowy 1); EP2 (receptor prostaglandynowy 2); EP3 (receptor prostaglandynowy 3); EP4 (receptor prostaglandynowy 4); Gs (podjednostka S białka G); Gi (podjednostka I białka G); PLC (fosfolipaza C); ATP (adenozynotrójfosforan); cAMP (cykliczny adenozynomonofosforan)

Receptory EP ulegają ekspresji w większości kompartmentów maczyno-
płodowych, między innymi w szyjce macicy, doczesnej, miometrium oraz błonach
płodowych [100]. Izoformy receptorów EP cechują się zróżnicowaną ekspresją, która
zależna jest od etapu ciąży, rodzaju tkanki oraz zmienności osobniczych. To zróżnicowane
rozmieszczenie przestrzenne oraz czasowe receptorów sprzyja efektom specyficznym dla
funkcji pełnionej przez dany rodzaj komórek takim jak, kurczenie mięśniówki macicy czy
dojrzewanie szyjki macicy. Ekspresja receptora EP3 w miometrium (który wykazuje
właściwości naskurczowe) jest znamienne mniejsza na początku ciąży, w stosunku do ciąży
donoszonej [101]. Co więcej, receptory EP1 oraz EP3 podlegają znacznie większej ekspresji
w miometrium dna macicy niż w jej dolnym odcinku [102,103]. Koncentracja receptorów
EP2 w dolnym odcinku mięśniówki macicy wzrasta znacząco w czasie ciąży donoszonej
z jednoczesnym spadkiem ekspresji tej izoformy w dolnym odcinku macicy w stosunku do
początku ciąży [100]. Takie zmiany stężeń receptorów EP hamujących oraz pobudzających
kurczliwość, zależne od lokalizacji tkankowej oraz od etapu ciąży, sugerują, że receptory
EP przyczyniają się do zapewnienia stanu spoczynku macicy w okresie ciąży, a także do
ułatwiania wyzwalania czynności skurczowej w okresie porodu [97,99]. Oczywiście, poza
wpływem na kurczliwość mięśni gładkich (a tym samym, na kurczliwość mięśnia macicy),
prostaglandyny wykazują szereg innych aktywności, które przekładają się na efektywne
stymulowanie dojrzewania szyjki macicy. W kontekście tkanek szyjki macicy, dominującym
receptorem wydaje się być izoforma EP4, której ekspresja w szyjce macicy osiąga
najwyższy wzrost w okresie okołoporodowym [104].

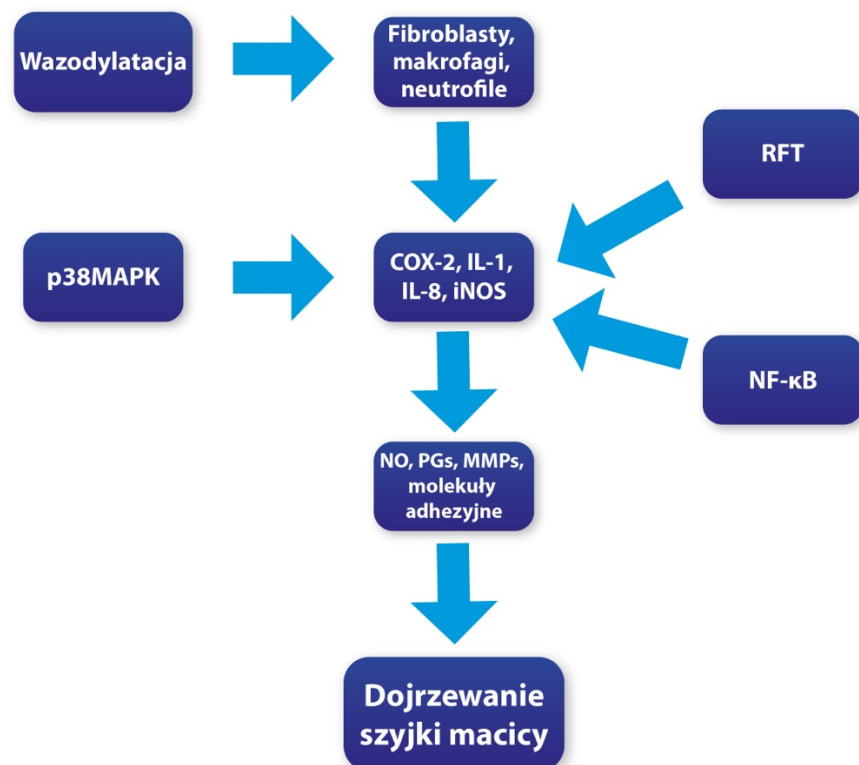
Poprzez swoje działanie, prostaglandyny wykazują znaczący wpływ na inicjowanie oraz
przebieg dojrzewania szyjki macicy. Ich obecność jest wyraźnie zaznaczona na prawie
każdym etapie przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej szyjki macicy [30,58].
Prostaglandyny promują przemiany architektury ECM szyjki macicy poprzez zwiększenie
napływu wody do zrębu szyjki macicy, co odbywa się poprzez bezpośrednie zwiększanie
przepuszczalności naczyń [105]. Zmianom tym towarzyszy zwiększony napływ komórek
zapalnych, który jest dodatkowo stymulowany poprzez wzrost ekspresji molekuly
adhezyjnej ICAM-1. Dodatkowo, prostaglandyny bezpośrednio stymulują komórki do
sekrecji MMP co umożliwia rozerwanie wiązań poprzecznych pomiędzy włóknami
kolagenowymi szyjki macicy prowadząc do ich przestrzennej dyspersji [106,107]. Poza
bezpośrednim wpływem na remodeling szyjki macicy, PG są aktywatorami odpowiedzi

zapalnej. Poprzez bezpośrednią stymulację komórek zapalnych oraz poprzez silny antagonizm w stosunku do wydzielniczego inhibitora proteazy leukocytów (ang. secretory leukocyte protease inhibitor; skrót: SLPI), silnego inhibitora funkcji neutrofilii, PG umożliwiają wyzwolenie odpowiedzi zapalnej [108]. Aktywacja komórek zapalnych prowadzi do sekrecji cytokin zapalnych, tlenku azotu oraz proteaz, które umożliwiają prawidłowy przebieg dojrzewania szyjki macicy [99,105,109,110]. Warto także zaznaczyć, że prostaglandyny (pośród innych czynników) należą do silnych aktywatorów jądrowej translokacji NF- κ B. Poprzez nasilenie syntezy cAMP, pobudzona zostaje kinaza białkowa A (ang. protein kinase A; skrót: PKA), która aktywuje NF- κ B, prowadząc do nasilonej aktywności transkrypcyjnej genów kodujących mediatory zapalne [72,76,78]. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, uznać należy, że prostaglandyny wykazują nadrzędną funkcję w dojrzewaniu szyjki macicy poprzez aktywną i bezpośrednią ingerencję we wszystkie szlaki molekularne dojrzewania szyjki macicy, a także ingerencję w aktywność skurczową mięśnia macicy.

1.4.6 Tlenek azotu w dojrzewaniu szyjki macicy

Ostatnim, ważnym czynnikiem modulującym przebieg dojrzewania szyjki macicy jest tlenek azotu [111–113]. NO może oddziaływać jako przekaźnik wewnątrzkomórkowy i parakryny. Jego bezpośredni wpływ na tkankę docelową (na przykład endothelium), polega na stymulacji cykazy guanylowej, która odpowiada za syntezę cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu (ang. cyclic guanosine monophosphate; skrót: cGMP) prowadząc do rozkurczu komórek mięśniówki gładkiej [114]. Z kolei, efekt pośredni wywierany jest poprzez reakcje utleniania oraz nitracji, które prowadzą do zmiany struktury oraz funkcji substratów tlenku azotu. Ta, wysoce reaktywna forma azotu powstaje z L-argininy w reakcji mediowanej przez syntazę tlenku azotu. Syntaza tlenku azotu występuje w trzech izoformach - iNOS (ang. inducible nitric oxide synthase; skrót: iNOS), nNOS (neuronal nitric oxide synthase; skrót: nNOS) oraz eNOS (endothelial nitric oxide synthase; skrót: eNOS) [115,116]. Każda z nich ulega ekspresji w tkance szyjki macicy. Jednakże dominującą formą, której ekspresja ulega największemu nasileniu w okresie okołoporodowym, jest iNOS a jej źródłem są komórki zapalne obecne w zrębie szyjki macicy [117,118]. Tlenek azotu zaangażowany jest w procesy biochemiczne przebiegające okołoporodowo w szyjce macicy (Rycina 2). Przede wszystkim, NO zaliczany jest do

jednego z najsilniejszych czynników chemotaktycznych neutrofilii. Zarówno poprzez zwiększanie przepuszczalności naczyń krwionośnych, jak i silną stymulację sekrecji IL-8, tlenek azotu znacząco zwiększa napływ oraz aktywację neutrofilii w zrębie szyjki macicy [114,116,119–121]. Co więcej, poprzez nasilenie ekspresji receptorów prostaglandynowych i nasilenie syntezy COX-2, NO prowadzi do wzmożenia produkcji prostaglandyn [114,119,121–123]. Poza wpływem na rozwój reakcji zapalnej, tlenek azotu bezpośrednio wpływa na remodeling tkanki szyjki macicy nasilenie sekrecji metaloproteinaz w jej macierzy zewnątrzkomórkowej [124,125]. Wydaje się, że tlenek azotu oraz prostaglandyny pozostają we związku synergistycznym. Ponieważ prostaglandyny oraz NO działają na siebie wzajemnie stymulująco, można założyć, że tworzą wspólnie pętlę regulacyjną, w której sekrecja jednej substancji napędza drugiej i odwrotnie.



Rycina 2. Diagram pokazujący ogólny zarys przemian biochemicznych prowadzących do dojrzewania szyjki macicy w okresie okołoporodowym; p38MAPK (białko p38 będące kinazą aktywowaną mitogenami); NF-κB (czynnik jądrowy kappa B); IL-8 (interleukina 8); IL-1 (interleukina 1); COX-2 (cyklooksigenaza 2); iNOS (indukowalna izoforma syntazy tlenu azotu); RFT (reaktywne formy tlenu)

1.5 Metody preindukcji oraz indukcji porodu

Indukcja porodu jest wskazana medycznie, gdy istnieją uzasadnione przesłanki, że kontynuowanie ciąży stanowi ryzyko dla zdrowia lub życia matki i/lub płodu. Zakończenie ciąży poprzez zastosowanie indukcji porodu stanowi opcję z wyboru i poprawia wyniki perinatalne. Wskazania do indukcji porodu muszą być bezwzględnie przekonujące, stojące w zgodności z aktualną wiedzą położniczą oraz szczegółowo udokumentowane. W związku z tym, w celu ujednoczenia schematów postępowania, liczne światowe towarzystwa naukowe tworzą wytyczne postępowania dotyczące indukcji porodu, które przedstawiają opinię ekspercką na temat wskazań do indukcji porodu oraz warunki jej przeprowadzenia [15,126].

Dominującym, standardowym protokołem indukcji porodu w światowym położnictwie jest zastosowanie dożylnego wlewu z oksytocyną. Podaż tego silnego uterotonika, poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami w miometrium, prowadzi do rozwoju czynności skurczowej. Istnieją liczne schematy dawkowania oksytocyny, które zależne są od praktyki przyjętej w oddziale położniczym lub od obowiązujących standardów w danym kraju [127]. Inną, równie skuteczną, metodą indukcji porodu jest amniotomia tj. jatrogenne przerwanie ciągłości błon płodowych, prowadzące do odpływania płynu owodniowego. Odpłynięcie płynu owodniowego prowadzi w większości do samoistnego wyzwolenia czynności skurczowej – dotyczy to około 80% pacjentek w czasie pierwszych dwunastu godzin od odpłynięcia płynu owodniowego [128]. Dzieje się to głównie poprzez uwolnienie endogennych prostaglandyn.

Kwalifikacja pacjentek do procedury indukcji porodu bazuje głównie na stopniu przygotowania szyjki macicy do porodu [129]. Dojrzałość szyjki macicy (stopień jej gotowości porodowej) jest główną determinantą jakości i skuteczności indukcji porodu. Dojrzewanie szyjki macicy, zarówno endogenne, jak i stanowiące pierwszy etap indukcji porodu (jatrogenne), skutkuje zwiększoną efektywnością oksytocyny. W większości przypadków, sama procedura preindukcji porodu jest wystarczająca do wyzwolenia czynności skurczowej.

Przy niedojrzałej szyjce macicy, samo zastosowanie uterotoników jest z logicznego punktu widzenia przeciwwskazane, ze względu na gorsze wyniki położnicze. Tym samym, w opisywanej sytuacji, wymagane jest zastosowanie metod dojrzewania szyjki macicy a proces ten określany jako preindukcja staje się immanentną częścią indukcji

porodu. W zależności od piśmiennictwa, oba procesy opisywane są oddzielnie lub zakłada się, że preindukcja jest zwyczajnie składową indukcji porodu. Powyższe stanowi w praktyce klinicznej pewien kłopot, a jak wskazuje doświadczenie kliniczne, częste są przypadki podaży oksytocyny przy niedojrzalej szyjce macicy.

Jatrogenne przygotowanie szyjki macicy, czyli preindukcja porodu polega na zastosowaniu metod prowadzących do dojrzewania szyjki macicy, które w praktyce opiera się na istotnym zwiększeniu podatności na rozciąganie oraz rozwarcia kanału szyjki macicy w okresie poprzedzającym poród. Procedura preindukcji oraz indukcji porodu powinna być poprzedzona badaniem położniczym, na podstawie którego oceniana jest dojrzałość szyjki macicy. Dojrzałość szyjki macicy można określać na podstawie różnych skal, spośród których najpopularniejsza jest tak zwana skala Bishop (ang. Bishop scale; skrót: BS), której wynik przedstawia się jako sumę punktów [130]. System punktacji Bishop opiera się na palpacyjnym badaniu szyjki macicy pacjentki ciężarnej. Minimalna liczba punktów (przy niedojrzalej szyjce macicy) to zero a maksymalna to trzynaście punktów. Ocena uwzględnia zmienne takie jak: rozwarcie kanału szyjki macicy, długość szyjki macicy (określana czasem jako stopień jej zgładzenia), konsystencję, ustawienie w stosunku do osi długiej pochwy oraz zaawansowanie części przodującej płodu w kanale rodny. Wynik w skali Bishop wynoszący sześć punktów ($BS > 6$ pkt.) lub więcej uważa się za korzystny (i określa jako dojrzałą szyjkę macicy), co przekłada się na statystyczne prawdopodobieństwo powodzenia indukcji porodu. Wynik wynoszący poniżej sześciu punktów ($BS < 6$ pkt.) uważa się za rokowniczo niekorzystny [131]. W ostatnim z przypadków, przed przystąpieniem do indukcji porodu, wymagana jest wcześniejsza preindukcja, mająca na celu stymulację dojrzewania szyjki macicy. Mając na uwadze statystyczny fakt, że większość kobiet kwalifikowanych do indukcji porodu, prezentuje w badaniu położniczym niedojrzałą szyjkę macicy, wtórnie do tego, w okresie poprzedzającym indukcję porodu, większość pacjentek wymaga wcześniejszego przygotowania szyjki macicy.

Metody preindukcji porodu dzielimy na: mechaniczne (niefarmakologiczne) oraz farmakologiczne. Do metod niefarmakologicznych zaliczane są: głównie cewniki balonowe (jedno- lub dwubalonowe), rozszerzadła osmotyczne szyjki macicy oraz oddzielenie dolnego bieguna pęcherza płodowego (ang. membrane sweeping) palcami osoby badającej [132]. Spośród stosowanych cewników balonowych, najpopularniejszym jest cewnik jednobalonowy Foley'a. Jego zastosowanie polega na wprowadzeniu cewnika do

kanału szyjki macicy. Po przejściu końcówki cewnika przez ujście wewnętrzne szyjki macicy, balon cewnika napętniany jest sterylnym roztworem soli fizjologicznej [133]. Mechanizm działania cewnika Foley'a polega zarówno na bezpośrednim (mechanicznym) rozciąganiu tkanek szyjki macicy i dolnego odcinka macicy przez napętniony solą fizjologiczną balon, jak i na wzroście wydzielania endogennych prostaglandyn, spowodowanego mechanicznym oddzieleniem dolnego bieguna jaja płodowego od szyjki macicy [134]. W efekcie tego, dochodzi do nasilenia aktywacji szlaków biochemicznych, prowadzących do dojrzewania szyjki macicy oraz wtórnie do ewentualnej inicjacji rozwoju czynności skurczowej.

Oddzielanie dolnego bieguna jaja płodowego to procedura, podczas której przez ujście wewnętrzne szyjki macicy wprowadza się palec położnika w celu oddzielenia błony owodniowej od dolnego bieguna tkanek macicy [99]. Mechaniczna stymulacja tego odcinka prowadzi do wzmożonej sekrecji endogennych prostaglandyn.

Rozszerzadła mechaniczne (osmotyczne) szyjki macicy zarówno syntetyczne, jak również organicznego pochodzenia, posiadają mechanizm działania podobny do cewników balonowych. Dzięki swoim higroskopijnym właściwościom, posiadają zdolność do absorbowania wody z okolicznych tkanek. Wtórnie do ich implantacji w kanale szyjki macicy, dochodzi do ich pęcznienia wskutek wchłaniania wody z tkanek szyjki macicy. Zwiększając swoją średnicę wywierają nacisk na okoliczne tkanki kanału szyjki macicy, co w konsekwencji prowadzi do mechanicznego rozciągnięcia tkanek kanału szyjki macicy [135]. Dodatkowo, pęcznienie rozszerzadeł prowadzi do oddzielania dolnego bieguna jaja płodowego, stymulując sekrecję endogennych prostaglandyn.

Do metod farmakologicznych zaliczane są: dopochwowe lub doustne analogi prostaglandyn oraz antagoniści progesteronu (niezarejestrowane w Polsce) [96]. Prostaglandyny stosowane w preindukcji porodu to Mizoprostol - analog prostaglandyny E1 (ang. prostaglandin E1; skrót: PGE1) i Dinoproston - analog prostaglandyny E2 (ang. prostaglandin E2; skrót: PGE2) [136]. Mizoprostol stosowany jest w postaci tabletek podawanych drogą pochwową, policzkową lub doustną. Natomiast Dinoproston dostępny jest w kilku różnych formach dostępnych na rynku, w tym jako wkładka dopochwowa (insert uwalniający analog prostaglandyny E2) lub żel dopochwowy [137]. Podanie (w zależności od drogi) analogów prostaglandyn powoduje zwiększenie ich stężenia

w organizmie, co skutkuje nasileniem dojrzewania szyjki macicy oraz może wyzwolić czynność skurczową mięśnia macicy.

Przy wyborze metod dojrzewania szyjki macicy należy uwzględnić dane z badania podmiotowego i przedmiotowego, charakterystykę kliniczną produktu, przy stratyfikacji ryzyka działań niepożądanych danej metody preindukcji porodu. Przeprowadzenie indukcji oraz preindukcji porodu powinno być poprzedzone badaniem położniczym, gruntowną anamnezą oraz przedstawieniem pacjentce całej ścieżki terapeutycznej. Po uzyskaniu uświadomionej zgody pacjentki na zaproponowaną metodę indukcji porodu, protokół działań medycznych zazwyczaj obejmuje przygotowanie szyjki macicy z następnym podaniem oksytocyny i późniejszym aktywnym prowadzeniem porodu.

Każda z opisanych powyżej metod ma określoną skuteczność oraz cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa stosowania. Jednakże pomimo wielu lat stosowania w praktyce różnych metod preindukcji i indukcji porodu, dalej nie ustalono jednoznacznie dominacji jednej, konkretnej metody nad pozostałymi [138].

1.6 Powikłania indukcji porodu

Indukcja porodu, jak każda procedura medyczna, może być związana z określonymi niekorzystnymi następstwami jej stosowania. Indukcja porodu ingeruje w naturalny proces ciąży i porodu, i w porównaniu do samoistnego rozpoczęcia czynności skurczowej o czasie, wiąże odsetkiem niektórych powikłań. Jednakże, w określonych wskazaniach, korzyści z indukcji porodu przewyższają ryzyko powikłań, co bezspornie uzasadnia jej stosowanie.

Do głównych powikłań matczyńskich związanych z indukcją porodu zalicza się zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (ang. postpartum hemorrhage; skrót: PPH) i potencjalne konsekwencje wynikające z tego powikłania takie jak: konieczność przetaczania preparatów krwi, podejmowanie dodatkowych działań położniczych mających na celu opanowanie krwotoku, dłuższy pobyt w szpitalu oraz zwiększone koszty związane z hospitalizacją pacjentki [139–141]. Postuluje się także, że indukcja porodu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem porodu zabiegowego, w postaci porodu pochwowego z zastosowaniem próżniociągu położniczego lub kleszczy położniczych [126]. Zastosowanie egzogenego inicjatora czynności skurczowej może wiązać się

z wystąpieniem hiperstymulacji mięśnia macicy. Hiperstymulacja (łac. tachysystole) definiowana jest jako występowanie nadmiernej, gwałtownej czynności skurczowej, która może prowadzić do zmniejszenia perfuzji maciczo-łożyskowej [142]. Wystąpienie tej sytuacji, może wtórnie wywołać zmniejszenie oksigenacji krwi płodowej i doprowadzić do niedotlenienia płodu [143]. Wydaje się, że te specyficzne powikłania mogą zostać wyjaśnione specyfiką działania medycznego jakim jest indukcja porodu. Zwiększone ryzyko PPH oraz hiperstymulacji mięśnia macicy może wynikać z faktu stosowania uterotoników w przebiegu indukcji porodu. Nadmierna podaż egzogennej oksytocyny może prowadzić do wystąpienia hiperstymulacji mięśnia macicy, a także do zmniejszonej zdolności mięśnia macicy do prawidłowego obkurczenia, wtórnie do desensetyzacji receptorów oksytocynowych [141]. Efektem zejściowym tych zmian jest atonia macicy i krwawienie poporodowe.

Analizując możliwe powikłania indukcji porodu nie należy zapominać o możliwym jej wpływie na stan psychiczny ciężarnej pacjentki. Przeprowadzenie indukcji porodu, często wiąże się ze skróceniem czasu trwania porodu, a także z jego bardziej dynamicznym przebiegiem. Dynamiczny postęp porodu może negatywnie wpłynąć na adaptację pacjentki do sytuacji porodowej, co stanowi dodatkowe obciążenie psychiczne dla pacjentki. W porównaniu ze spontanicznym porodem, indukcja porodu (wskutek wyżej wymienionych mechanizmów) może zwiększać ryzyko wystąpienia mniej pozytywnych doświadczeń porodowych u ciężarnej pacjentki [144]. Poziom zadowolenia, satysfakcji oraz ewentualnego stresu porodowego wywierają długoterminowy wpływ zdrowie psychiczne pacjentki [145,146]. Nadmierny stres pacjentek zwiększa szanse na wystąpienie traumy związanej z porodem oraz możliwą wolniejszą rekonwalescencję i powrót do życia społecznego po porodzie [146–148].

Pomimo faktu, że występowanie powikłań związanych z indukcją porodu utrzymuje się na relatywnie niskim poziomie (<1 %), należy mieć je na uwadze i uwzględnić w trakcie konsultacji pacjentki, która kwalifikuje się do indukcji porodu [149,150]. Wysoka skuteczność oraz niskie ryzyko powikłań indukcji porodu, przy poprawie wyników perinatalnych, będących naczelnym celem medycyny matczyno-płodowej, powodują, że procedura ta stała się wiodącą interwencją lekarską w nowoczesnym położnictwie. Kwalifikacja oraz decyzja kliniczna o przeprowadzeniu indukcji porodu powinna opierać się

na dowodach naukowych, które pozwalają nam ustalić wskazania do indukcji porodu oraz wybrać odpowiednią metodę.

2. Cele i hipotezy badawcze

2.1 Cele badawcze

Mimo postępu w rozumieniu fizjologii dojrzewania szyjki macicy, pewne aspekty tego procesu pozostają dalej niejasne. Ze względu na częstość stosowania indukcji porodu we współczesnym położnictwie, kluczowe wydaje się dokładne poznanie mechanizmów regulujących dojrzewanie szyjki macicy. Pomimo wielu badań dotyczących obszaru indukcji porodu oraz szerokiego spektrum metod stosowanych do stymulacji dojrzewania szyjki macicy, ciągle nie wykazano przewagi jednej z metod zarówno w kontekście skuteczności, jak również bezpieczeństwa klinicznego jej stosowania.

Przedmiotem podjętych przeze mnie badań jest porównanie skuteczności klinicznej dwóch popularnych schematów indukcji oraz preindukcji porodu. Pierwszy z nich opiera się na najpopularniejszej w Polsce metodzie indukcji porodu – mechanicznej indukcji i preindukcji porodu z zastosowaniem jednobalonowego cewnika Foley’a, a drugi na farmakologicznej preindukcji i indukcji porodu z użyciem doustnych analogów prostaglandyny E1 (Mizoprostol). Oba schematy stosowano u pacjentek w ciąży donoszonej, a założenie postępowania klinicznego opierało się na dodatkowej podaży oksytocyny u pacjentek, u których po około 24 godzinach od rozpoczęcia indukcji porodu, nie rozpoczęła się czynność skurczowa.

Pierwszorzędowymi celami mojego badania są:

- Porównanie odsetka porodów pochwowych po zastosowaniu schematu mechanicznej indukcji porodu (cewnik Foley’a) oraz farmakologicznej indukcji porodu (doustne analogi prostaglandyny E1)
- Porównanie odsetka cięć cesarskich (z uwzględnieniem wskazań do operacyjnego ukończenia ciąży) po zastosowaniu schematu indukcji porodu z cewnikiem Foley’a oraz doustnymi analogami prostaglandyny E1

Drugorzędowymi celami mojej pracy są:

- Ocena konieczności stosowania dożylnego wlewu z oksytocyną w zależności od zastosowanej metody preindukcji porodu
- Ocena zapotrzebowania na analgezję śródporodową w zależności od danej metody indukcji porodu
- Ocena czasu od zastosowania konkretnego protokołu do czynności skurczowej oraz porodu
- Ocena obrażeń dróg rodnych oraz szacowana okołoporodowa utrata krwi w zależności od zastosowanego protokołu preindukcji porodu
- Ocena stanu urodzeniowego noworodka w zależności od zastosowanego schematu preindukcji porodu
- Porównanie odsetków pochwowych porodów zabiegowych w zależności od zastosowanego protokołu indukcji porodu
- Ocena występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanego schematu preindukcji porodu

2.2 Hipotezy badawcze

- Zastosowanie zarówno schematu opartego na cewniku Foley'a, jak również doustnej postaci Mizoprostolu w preindukcji porodu cechuje się podobną skutecznością w rozumieniu doprowadzania do porodu pochwowego w ciągu 48 godzin
- Indukcja porodu oparta na schemacie z Mizoprostolem cechuje się krótszym czasem do wystąpienia czynności skurczowej i porodu w porównaniu do schematu z cewnikiem Foley'a
- Zastosowanie doustnego Mizoprostolu wiąże się z bardziej dynamicznym przebiegiem porodu, co przekłada się na większy odsetek cięć cesarskich z powodu zagrażającej zamartwicy płodu (wzrost odsetka nieprawidłowych wzorów zapisów kardiokograficznych)
- Indukcja porodu oparta na cewniku Foley'a częściej wymaga wspomagania porodu oksytocyną, ale rzadziej będzie wymagała u pacjentek stosowania analgezji porodowej

- Zastosowanie doustnych analogów prostaglandyny E1 oraz cewnika Foley'a w preindukcji porodu cechuje się niskimi odsetkami działań niepożądanych

3. Metodologia

3.1 Projekt badania

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzono w okresie od 10 listopada 2023 roku do 15 lutego 2024 roku w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Spółka z o.o. Badanie to zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną (opinia nr KB – 46a/23) działającą przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku. Przed przystąpieniem do badania, każda z pacjentek wyraziła pisemną, świadomą zgodę na udział w powyższym badaniu.

Przydzielenie pacjentek do grupy z zastosowaniem konkretnego protokołu preindukcji porodu odbywało się z zachowaniem zasad randomizacji w stosunku 1:1. Oznacza to, że pierwsza pacjentka została zakwalifikowana do preindukcji porodu z zastosowaniem cewnika Foley'a, następna zaś do preindukcji porodu z zastosowaniem Mizoprostolu itd. Zaplanowano przeprowadzenie badania u 200 pacjentek (100 pacjentek, u których przeprowadzono indukcję porodu z zastosowaniem cewnika Foley'a oraz 100 pacjentek, u których przeprowadzono indukcję porodu z zastosowaniem doustnych analogów prostaglandyny E1).

3.2 Kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania

Do badania zakwalifikowano pacjentki, które spełniły wszystkie, z przedstawionych w Tabeli 1, kryteriów włączenia oraz nie spełniały żadnego z kryteriów wyłączenia z badania. Kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania opracowano na podstawie aktualnie obowiązujących rekomendacji dotyczących indukcji porodu Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników [15].

Tabela 1. Kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania

KRYTERIA WŁĄCZENIA	KRYTERIA WYŁĄCZENIA
→ WSKAZANIA DO INDUKCJI PORODU (ZGODNE Z AKTUALNYMI REKOMENDACJAMI PTGIP)	→ PRZECIWWSKAZANIA DO INDUKCJI PORODU (ZGODNE Z AKTUALNYMI REKOMENDACJAMI PTGIP)
→ CIAŻA DONOSZONA POJEDYNCZA (>37 TYGODNI CIAŻY)	→ PRZEDWCZESNE ODPŁYWANIE PŁYNU OWODNIOWEGO
→ POŁOŻENIE PŁODU PODŁUŻNE GŁÓWKOWE	→ CIAŻA WIELOPŁODOWA
→ POTWIERDZONY DOBROSTAN MATKI I PŁODU	→ PRZODOWANIE CZĘŚCI DROBNYCH PŁODU
→ UŚWIADOMIONA ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU	→ REGULARNA CZYNNOŚĆ SKURCZOWA
→ WIEK PACJENTKI >18 LAT	→ HISTORIA PRZEBYTYCH OPERACJI NA TRZONIE MACICY

3.3 Kwalifikacja do badania

W toku kwalifikacji do procedury indukcji porodu uzyskano dane dotyczące zaawansowania ciąży (potwierdzone badaniem USG 1 trymestru ciąży) oraz jej przebiegu, oraz dane dotyczące przebiegu ewentualnych poprzednich ciąż i porodów. Dokonano także kolekcji danych demograficznych oraz danych dotyczących dotychczasowej historii medycznej pacjentek. Dalsza kwalifikacja obejmowała badanie położnicze (podczas

którego oceniono dojrzałość szyjki macicy w skali Bishopa), badanie ultrasonograficznie oceniające położenie oraz dobrostan płodu oraz omówienie z pacjentką jej aktualnej sytuacji położniczej i wskazań do indukcji porodu.

W przypadku pozytywnej kwalifikacji do badania (spełnieniu kryteriów włączenia oraz po stwierdzeniu medycznych wskazań do preindukcji oraz indukcji porodu) oraz po wyrażeniu uświadomionej, pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym, pacjentki zostały zrandomizowane do przeprowadzenia preindukcji porodu z zastosowaniem jednobalonowego cewnika Foley'a lub z użyciem doustnych analogów prostaglandyny E1 (Mizoprostol).

3.4 Protokół indukcji porodu z zastosowaniem jednobalonowego cewnika Foley'a

Schemat indukcji porodu z zastosowaniem jednobalonowego cewnika polegał na wprowadzeniu cewnika Foley'a przez kanał szyjki macicy, tak aby balon cewnika zlokalizowany był powyżej ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy. Następnie balon napełniany był jałowym roztworem soli fizjologicznej (0,9% NaCl) do objętości między 80 a 100ml. Cewnik pozostawał w zaimplementowanym miejscu do czasu:

- wystąpienia czynności skurczowej
- odpłynięcia płynu owodniowego
- samoistnego wydalenia cewnika z szyjki macicy
- upłynięcia 24 godzin od implantacji cewnika

Po usunięciu lub samoistnym wydaleniu cewnika Foley'a dokonywano ponownej oceny dojrzałości szyjki macicy w skali Bishop.

3.5 Protokół indukcji porodu z zastosowaniem doustnych analogów prostaglandyny E1 (Mizoprostol)

Schemat preindukcji porodu z użyciem doustnych analogów prostaglandyny E1 polegał na podaży pacjentce doustnych tabletek zawierających 50 mikrogramów Mizoprostolu. Tabletki były przyjmowane co 4 godziny do maksymalnej dawki 200 mikrogram (czyli nie więcej niż 4 dawki po 50 mikrogram Mizoprostolu). Przyjęty schemat podaży przerywano (nie podawano kolejnej dawki tabletek) w następujących sytuacjach:

- wystąpienie czynności skurczowej
- odpłynięcie płynu owodniowego

→ podanie 4 dawek leku Mizoprostolu (maksymalna dawka leku)

Po zakończeniu podaży Mizoprostolu dokonywano ponownej oceny dojrzałości szyjki macicy w skali Bishopa.

3.6 Podaż oksytocyny

W przypadku braku wystąpienia regularnej czynności skurczowej w ciągu 24 godzin od zastosowania cewnika Foley'a lub doustnych tabletek zawierających Mizoprostol, po ponownym badaniu położniczym (z oceną dojrzałości szyjki macicy po zastosowaniu preindukcji porodu), pacjentki otrzymywały dożylny wlew z oksytocyną. Oksytocynę podawano według następującego schematu: 5 jednostek oksytocyny oraz 19 mililitrów roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl) w formie dożylnej pompy infuzyjnej. Indukcję porodu rozpoczynano od przepływu 0,5 ml/h zwiększając przepływ o 0,5ml/h co 15 minut do maksymalnego przepływu 6ml/h.

3.7 Akwizycja danych

W trakcie zarówno preindukcji, jak również indukcji porodu pacjentki znajdowały się pod ścisłym nadzorem położniczym personelu Oddziału Położniczo-Ginekologicznego. W tym samym czasie dokonywano rejestracji danych związanych z przebiegiem indukcji porodu oraz danych położniczych takich jak: przebieg porodu, czas trwania porodu, czas od momentu zastosowania danego protokołu do wystąpienia czynności skurczowej, ewentualne wystąpienie urazów dróg rodnych powstałych w trakcie porodu, szacowana okołoporodowa utrata krwi, droga zakończenia porodu (z ujęciem wskazań do zakończenia porodu drogą cięcia cesarskiego) itp. Dane dotyczące czasu związanego z porodem oceniano z dokładnością do 0,5 godziny. Utratę krwi oceniano z dokładnością do 50 mililitrów. Urazy krocza (powstałe w czasie porodu pochwowego) oceniano w czterostopniowej skali Sultana [151]:

- Stopień pierwszy (1) – powierzchowne uszkodzenie obejmujące skórę krocza
- Stopień drugi (2) – uszkodzenie obejmujące mięśnie krocza
- Stopień trzeci (3) – uszkodzenie obejmujące mięśnie krocza z zajęciem zwieracza odbytu (stopień ten dalej dzieli się na trzy podkategorie):
 - A (3A) – uszkodzenie <50% zwieracza zewnętrznego odbytu
 - B (3B) – uszkodzenie >50% zwieracza zewnętrznego odbytu

- C (3C) – uszkodzenie obejmujące zwieracz zewnętrzny oraz wewnętrzny odbytu

→ Stopień czwarty (4) – uszkodzenie obejmujące mięśnie zwieracze i śluzówkę odbytnicy

Notowano także występowanie ewentualnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem danej metody indukcji porodu takich jak: hiperstymulacja (tachysystole) mięśnia macicy, nudności, wymioty oraz gorączka. Tachysystole rozpoznawano na podstawie następujących kryteriów: skurcz mięśnia macicy trwający > 2 min, brak istotnej przerwy pomiędzy skurczami lub > 5 skurczów w ciągu 10 min. W przypadku rozpoznania hiperstymulacji stosowano wlew dożylny 25 mikrogramów Fenoterolu.

Akwizycji poddano także dane dotyczące występowania krwotoku poporodowego, który rozpoznawano w przypadku utraty krwi większej niż 500 ml podczas porodu pochwowego oraz utraty krwi większej niż 1000 ml w przypadku cięcia cesarskiego. Analizowano także dane dotyczące konieczności przetaczania preparatów krwi w okresie okołoporodowym. Zebrano także dane dotyczące konieczności podejmowania dodatkowych działań położniczych takich jak: łyżeczkowanie jamy macicy oraz ręczne wydobycie łożyska.

Podczas porodu pacjentki miały możliwość korzystania z analgezji śródporodowej w postaci dożylnego wlewu Remifentanyl lub znieczulenia zewnątrzoponowego. Stosowanie analgezji odbywało się na życzenie pacjentki. Dodatkowo, protokołowano dane dotyczące stanu urodzeniowego noworodka oparte na ocenie gazometrii krwi pępowinowej oraz ocenie stanu noworodka w punktacji według Apgar (w pierwszej, trzeciej oraz piątej minucie życia noworodka) [152].

Wszelkie pozyskane, w toku badania, dane przechowywano w formie elektronicznej z wykorzystaniem oprogramowania Microsoft Excel oraz Microsoft Word. Następnie, dane zostały poddane analizie statystycznej.

3.8 Analiza statystyczna danych

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system); version 12.0 oraz arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres).

Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Brown-Forsythe'a). Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta lub test U Manna-Whitneya. Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p=0,05$.

4. Wyniki

Tabela 2. Dane demograficzne oraz położnicze grup badawczych

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	p^1
Wiek				0,2136 ¹
Średnia (SD)	29,9 (4,7)	30,7 (4,1)	30,3 (4,4)	
Zakres	19,0-42,0	20,0-41,0	19,0-42,0	
Mediana	30,0 (7,0)	30,0 (6,0)	30,0 (5,0)	
Masa ciała				0,8479 ²
Średnia (SD)	81,7 (13,7)	81,0 (13,7)	81,4 (13,7)	
Zakres	56,0-132,0	56,0-131,0	56,0-132,0	
Mediana	79,5 (16,5)	80,0 (17,5)	80,0 (16,5)	
BMI				0,6372 ²
Średnia (SD)	29,5 (4,7)	29,0 (4,2)	29,2 (4,5)	
Zakres	20,6-45,7	21,0-39,8	20,6-45,7	
Mediana	28,8 (5,0)	28,7 (6,2)	28,7 (5,4)	
Tydzień ciąży				0,9838 ³
37	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	2 (1,0 %)	
38	7 (7,0 %)	6 (6,0 %)	13 (6,5 %)	
39	19 (19,0 %)	16 (16,0 %)	35 (17,5 %)	
40	30 (30,0 %)	31 (31,0 %)	61 (30,5 %)	
41	19 (19,0 %)	18 (18,0 %)	37 (18,5 %)	
42	24 (24,0 %)	28 (28,0 %)	52 (26,0 %)	
Pierworódki	67 (67,0 %)	62 (62,0 %)	129 (64,5 %)	0,4600 ³
Wieloródki	33 (33,0 %)	38 (38,0 %)	71 (35,5 %)	0,4600 ³

¹t-Student; ²U Mann-Whitney; ³Chi-kwadrat; SD (odchylenie standardowe)

Średni wiek pacjentek poddanych preindukcji porodu Mizoprostolem wynosił 29,9 lat, a w grupie pacjentek poddanych preindukcji porodu cewnikiem Foley'a wynosił 30,7 lat. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic wieku względem grup badanych ($p=0,2136$). W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol, średnia masa pacjentek wynosiła 81,7 kg, a wartość wskaźnika BMI wynosiła średnio 29,5. Natomiast w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a, średnia masa pacjentek wynosiła 81 kg, przy średniej wartości wskaźnika BMI równej 29. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie BMI oraz masy pacjentek w grupach poddanych analizie ($p=0,6372$ oraz $p=0,8479$).

Dominującym okresem ciąży, podczas którego przeprowadzono indukcję porodu był 40 tydzień ciąży – 30 oraz 31 (30% vs. 31%) pacjentek zostało poddanych preindukcji porodu w grupie otrzymującej odpowiednio Mizoprostol oraz cewnik Foley'a. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rozkładzie odsetek tygodnia ciąży względem grup ($p=0,9838$).

Odsetek pierworódek w grupach poddanych preindukcji doustnymi analogami prostaglandyny E1 i cewnikiem Foley'a wynoszą odpowiednio 67,0% ($n=67$) vs. 62,0% ($n=62$). Z kolei, odsetek wieloródek w grupach badanych wynosi 33,0% ($n=33$) oraz 38,0% ($n=38$) odpowiednio dla grupy pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz otrzymujących cewnik Foley'a w ramach preindukcji porodu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w kontekście odsetka pierworódek i wieloródek w grupach badanych ($p=0,4600$ oraz $p=0,4600$).

Tabela 3. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem wskazań medycznych do indukcji porodu

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	P
Wskazania do indukcji porodu				0,5927 ¹
PIH	16 (16,0 %)	16 (16,0 %)	32 (16,0 %)	
LGA	23 (23,0 %)	15 (15,0 %)	38 (19,0 %)	
FGR	20 (20,0 %)	24 (24,0 %)	44 (22,0 %)	
GDM	13 (13,0 %)	11 (11,0 %)	24 (12,0 %)	
PTP	28 (28,0 %)	34 (34,0 %)	62 (31,0 %)	

¹Chi-kwadrat; PIH (nadciśnienie indukowane ciążą); LGA (szacowana nadmierna masa płodu); FGR (ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu); GDM (cukrzyca ciążowa typu 1 lub 2); PTP (ciąża po terminie porodu)

Dominującym wskazaniem do indukcji porodu w obu grupach była ciąża po terminie porodu (PTP) – odpowiednio 28% (n=28) oraz 34% (n=34) dla pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz cewnik Foley’a. Nadciśnienie ciążowe (PIH) było wskazaniem do indukcji porodu w 16% (n=16) przypadków niezależnie od grupy badanej. Odsetek pacjentek w grupach otrzymujących Mizoprostol oraz cewnik Foley’a z szacowaną nadmierną masą płodu (LGA) wynosił odpowiednio 23% oraz 15%. Ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (FGR) było wskazaniem do indukcji porodu u 20% pacjentek, które otrzymały Mizoprostol oraz u 24% pacjentek, które otrzymały cewnik Foley’a. Jedynie u 13% otrzymujących Mizoprostol oraz 11% pacjentek otrzymujących cewnik Foley’a, cukrzyca ciążowa (GDM) była wskazaniem do indukcji porodu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wskazań do indukcji porodu w grupach badanych ($p=0,5927$).

Tabela 4. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem oceny szyjki macicy w skali Bishop

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley’a (n=100)	Łącznie (n=200)	P
Wyjściowo				0,7040 ¹
Średnia (SD)	2,8 (1,1)	2,9 (1,0)	2,8 (1,0)	
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	1,0-5,0	
Mediana	3,0	3,0	3,0	
Po zastosowaniu preindukcji				0,6696 ¹
Średnia (SD)	7,4 (2,6)	7,5 (1,8)	7,5 (2,2)	
Zakres	2,0-12,0	4,0-12,0	2,0-12,0	
Mediana	7,0	7,0	7,0	

¹U Mann-Whitney; SD (odchylenie standardowe)

Wyjściowa ocena dojrzałości szyjki macicy w skali Bishop (przed zastosowaniem danej metody preindukcji) utrzymywała się na bardzo podobnym poziomie i wynosiła średnio 2,8 dla pacjentek kwalifikowanych do preindukcji porodu Mizoprostolem oraz 2,9 w grupie pacjentek kwalifikowanych do preindukcji porodu cewnikiem Foley’a. Nie wykazano istotności statystycznej względem grup badanych dla tej zmiennej ($p=0,7040$).

Średnia wartość liczbowa oceny szyjki macicy w skali Bishopa po zastosowaniu preindukcji porodu zarówno doustnymi analogami prostaglandyn, jak również cewnikiem Foley’a była

również zbliżona do siebie – wynosząc odpowiednio 7,4 oraz 7,5. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tej zmiennej względem grup badanych ($p=0,6696$).

Tabela 5. Liczba dawek doustnych analogów prostaglandyny E1 stosowanych w preindukcji porodu

Dane zbiorcze		Mizoprostol (n=100)
Średnia (SD)		3,1 (1,1)
Zakres		1,0-4,0
Mediana		4,0
Liczba dawek Mizoprostolu		
1		14 (14 %)
2		16 (16 %)
3		19 (19 %)
4		51 (51 %)
Powód przerwania podaży Mizoprostolu		
PROM		4 (4 %)
Czynność skurczowa		45 (45 %)

PROM (przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego); SD (odchylenie standardowe)

Średnia liczba podanych dawek Mizoprostolu wynosiła 3,1 (przy maksymalnej dopuszczalnej liczbie dawek wynoszącej 4,0).

Większość (51%, n=51) pacjentek wymagało podaży 4 dawek Mizoprostolu. 49% pacjentek (n=49) poddanych preindukcji porodu doustnymi analogami prostaglandyn nie wymagało podaży wszystkich dawek leku – wśród tej grupy pacjentek, najczęściej przerywano podawanie leku po zastosowaniu 3 dawek Mizoprostolu (n=19, 19%). Dominującym powodem przerwania podaży tabletek z Mizoprostolem był rozwój czynności skurczowej – blisko połowa pacjentek (n=45, 45%) rozwijała czynność skurczową przed podaniem pełen dawki leku.

Tabela 6. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka porodów pochwowych oraz porodów drogą cięcia cesarskiego

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	<i>p</i> ¹
Poród pochwowy	81 (81,0 %)	81 (81,0 %)	162 (81,0 %)	1,00
Cięcie cesarskie	19 (19,0 %)	19 (19,0 %)	38 (19,0 %)	1,00

¹Chi-kwadrat

Większość pacjentek (n=162) urodziła drogami natury niezależnie od zastosowanej metody preindukcji porodu - 81% (n=81) dla obu grup badanych. Odsetek cięć cesarskich wynosił po 19% (łącznie 38 pacjentek) w obu badanych grupach. Nie wykazano istotności statystycznej różnic dla odsetka cięć cesarskich oraz porodów drogami natury w badanych grupach (p=1,00).

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka porodów w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	<i>p</i> ¹
Poród w 24 h	64 (64,0 %)	34 (34,0 %)	98 (49,0 %)	<0,0001 ¹
Poród w 24 – 48 h	30 (30,0 %)	56 (56,0 %)	86 (43,0 %)	0,0002 ¹
Poród do 48 h	94 (94,0 %)	90 (90,0 %)	184 (92 %)	0,3172 ¹
Poród > 48 h	6 (6,0 %)	10 (10,0 %)	16 (8,0 %)	0,3169 ¹

¹Chi-kwadrat;

Większość pacjentek w obu badanych grupach, urodziła (zarówno drogami natury, jak również drogą cięcia cesarskiego) w czasie do 48h – 92% (n=184). Jedyne 8% (n=16) pacjentek urodziło w czasie >48h.

Pośród pacjentek poddanych preindukcji porodu Mizoprostolem, 64% pacjentek (n=64) urodziło w ciągu 24h, 30% (n=30) w czasie 24-48h, a 6% (n=6) w czasie większym niż 48h. Natomiast pośród pacjentek, u których zastosowano cewnik Foley'a, jedynie 34% urodziło w 24h. 56% (n=56) pacjentek badanych urodziło w ciągu 24-48h a jedynie 10% (n=10)

urodziło w czasie większym niż 48h. W grupie pacjentek otrzymujących doustne analogi prostaglandyn wystąpiło istotnie statystycznie więcej porodów w ciągu 24h ($p < 0,0001$). W grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a wystąpiło istotnie statystycznie więcej porodów w ciągu 24-48h ($p = 0,0002$). Nie wykazano istotności statystycznej różnic dla odsetka porodów w czasie większym niż 48h niezależnie od zastosowanej metody preindukcji porodu ($p = 0,3169$). Nie wykazano istotności statystycznej różnic dla odsetka porodów w czasie do 48h niezależnie od zastosowanego protokołu indukcji porodu ($p = 0,3172$).

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka porodów pochwowych w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h

	Mizoprostol (n=81)	Cewnik Foley'a (n=81)	łącznie (n=162)	p^1
VD w 24 h	54 (66,7 %)	31 (38,3 %)	85 (52,5 %)	0,0003 ¹
VD w 24 – 48 h	25 (30,9 %)	44 (54,3 %)	69 (42,6 %)	0,0025 ¹
VD w 48 h	79 (97,6 %)	75 (92,6 %)	154 (95,1 %)	0.2469 ¹
VD > 48 h	2 (2,4 %)	6 (7,4 %)	8 (4,9 %)	0.1469 ¹

¹Chi-kwadrat; VD – poród pochwowy

łącznie (w obu grupach) w czasie 24h wystąpiło 52,5% porodów ($n = 85$). Po zastosowaniu Mizoprostolu, większość porodów pochwowych (66,7%) odbyła się w ciągu 24h ($n = 54$). Odsetek porodów pochwowych, które wystąpiły w ciągu 24h w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a wynosił jedynie 38,3% ($n = 31$). W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol wystąpiło istotnie statystycznie więcej porodów pochwowych w ciągu 24h ($p = 0,0003$) w stosunku do grupy otrzymującej cewnik Foley'a.

W czasie 24-48h odbyło się łącznie 69 (42,6%) porodów pochwowych. 30,9% ($n = 25$) wystąpiło po zastosowaniu Mizoprostolu a 54,3% ($n = 44$) wystąpiło po zastosowaniu cewnika Foley'a. W grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a wystąpiło istotnie statystycznie więcej porodów pochwowych w ciągu 24-48h ($p = 0,0025$) niż w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol.

Odsetek porodów drogami natury w czasie większym niż 48h w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol wynosił 2,4% (n=2). Natomiast w grupie pacjentek poddanych preindukcji porodu z zastosowaniem cewnika Foley'a, odsetek porodów pochwowych w czasie większym niż 48h wynosił 7,4% (n=6). Nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla tej zmiennej (p=0,1469).

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem porodów zabiegowych w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h

	Mizoprostol (n=81)	Cewnik Foley'a (n=81)	łącznie (n=162)	P ¹
24 h	n=54	n=31	n=85	0.2030 ¹
	6 (11,1 %)	1 (3,2 %)	7 (8,2 %)	
Kleszcze położnicze	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)	
Próżniociąg położniczy	5 (83,3 %)	1 (100,0 %)	6 (85,7 %)	
24 – 48 h	n=25	n=44	n=69	0.6810 ¹
	1 (4,0 %)	1 (2,3 %)	2 (2,9 %)	
Kleszcze położnicze	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	
Próżniociąg położniczy	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	1 (50,0 %)	
do 48 h	n=79	n=75	n=154	0.2348 ¹
	7 (8,9 %)	2 (2,7 %)	9 (5,9 %)	
Kleszcze położnicze	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)	
Próżniociąg położniczy	5 (6,3 %)	2 (2,7 %)	7 (4,6 %)	
>48 h	n=2	n=6	n=8	
	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

¹Chi-kwadrat

łącznie, spośród 162 porodów pochwowych, odnotowano łącznie 9 (5,6%) porodów zabiegowych (zarówno z zastosowaniem kleszczy położniczych, jak i z użyciem próżniociągu położniczego).

Wśród 54 porodów drogami natury, które odbyły się w ciągu 24 godzin w grupie pacjentek, u których zastosowano Mizoprostol, 11,1% (n=6) miało formę porodów zabiegowych. W tym 1 poród odbył się z zastosowaniem kleszczy położniczych a 5 porodów odbyło się z zastosowaniem próżniociągu położniczego. W grupie pacjentek otrzymujących cewnik

Foley'a, spośród 31 porodów drogami natury w ciągu 24h wystąpił jedynie jeden poród zabiegowy (z zastosowaniem kleszczy położniczych). Nie wykazano istotności statystycznych różnic międzygrupowych dla tych zmiennych ($p=0,2030$).

Wśród porodów drogami natury w ciągu 24 - 48h, w każdej z grup wystąpił jeden poród zabiegowy – 1 z zastosowaniem próżniociągu położniczego (w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a) oraz 1 z zastosowaniem kleszczy położniczych (w grupie pacjentek otrzymujących doustne analogi prostaglandyn). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach względem grup ($p=0,6810$).

W czasie większym niż 48, wśród porodów drogami natury (łącznie 8 porodów) nie odnotowano wystąpienia porodów zabiegowych zarówno z użyciem próżniociągu położniczego, jak i z zastosowaniem kleszczy położniczych niezależnie od zastosowanej metody preindukcji porodu.

Tabela 10. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem odsetka cięć cesarskich w czasie 24h, 24 - 48h i powyżej 48h z uwzględnieniem wskazań do operacyjnego ukończenia ciąży

	Mizoprostol (n=19)	Cewnik Foley'a (n=19)	łącznie (n=38)	p^1
CC w 24h				0,0447 ¹
Zagrażająca zamartwica	10 (52,6 %)	3 (15,7 %)	13 (34,2 %)	0,5686 ¹
Brak postępu porodu	9 (90,0 %)	3 (100,0 %)	12 (92,3 %)	0,5686 ¹
	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	1 (7,7 %)	0,5686 ¹
CC w 24 – 48 h				0,0759 ¹
Zagrażająca zamartwica	5 (26,3 %)	12 (63,2 %)	17 (44,7 %)	0,3944 ¹
Brak postępu porodu	4 (80,0 %)	7 (58,3 %)	11 (64,7 %)	0,3944 ¹
	1 (20,0 %)	5 (41,7 %)	6 (35,3 %)	0,3944 ¹
CC do 48 h	15 (78,9 %)	15 (78,9 %)	30 (78,9 %)	0,3944 ¹
Zagrażająca zamartwica	13 (86,7 %)	10 (66,7 %)	23 (76,7 %)	0,3952 ¹
Brak postępu porodu	2 (13,3 %)	5 (33,3 %)	7 (23,3 %)	0,3954 ¹
CC > 48h				1,00 ¹
Zagrażająca zamartwica	4 (21,1 %)	4 (21,1 %)	8 (21,1 %)	1,00 ¹
Brak postępu porodu	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,00 ¹
	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)	1,00 ¹

¹Chi-kwadrat; CC – cięcie cesarskie

Pośród 19 porodów drogą cięcia cesarskiego po zastosowaniu Mizoprostolu, 52,6% (n=10) odbyło się w czasie do 24h. W czasie 24 - 48h wystąpiło 5 porodów drogą cięcia cesarskiego (26,3%). Po 48h wystąpiły 4 porody drogą cięcia cesarskiego (21,1%). Dominującymi wskazaniami do cięcia cesarskiego zarówno w czasie do 24h, jak i w czasie 24-48h była zagrażająca zamartwica płodu (odpowiednio 90%, n=9 oraz 80%, n=4). Z kolei jedynym wskazaniem do cięcia cesarskiego w czasie większym niż 48h był brak postępu porodu (n=4, 100%).

Korespondujące odsetki porodów drogą cięcia cesarskiego po zastosowaniu cewnika Foley'a wynosiły odpowiednio: 15,7% (n=3) w 24h, 63,2% (n=12) w 24 - 48h oraz 21,1% (n=4) w czasie większym niż 48h. Dominującym wskazaniem do cięcia cesarskiego w tej grupie w czasie do 24h oraz w czasie 24 - 48h była zagrażająca zamartwica płodu (odpowiednio 100%, n=3 oraz 58,3%, n=7). Natomiast jedynym wskazaniem do cięcia cesarskiego w czasie większym niż 48h był brak postępu porodu (100%, n=4).

Odsetek cięć cesarskich czasie 24h był istotnie statystycznie większy w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol niż w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a (p=0,0447). Nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla pozostałych zmiennych.

Tabela 11. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem zastosowania oksytocyny

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	<i>p</i> ¹
Oksytocyna	36 (36,0 %)	66 (66,0 %)	102 (51,5 %)	<0,0001 ¹

¹Chi-kwadrat

Odsetek stosowania oksytocyny w indukcji porodu w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz cewnik Foley'a wynoszą odpowiednio: 36% (n=36) oraz 66% (n=66). W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol konieczność stosowania oksytocyny występowała istotnie statystycznie rzadziej (p<0,0001).

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem czasu trwania pierwszego oraz drugiego okresu porodu

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	p¹
1 okres porodu (h)				0,8964 ¹
śr. (SD)	4,3 (2,7)	4,6 (3,2)	4,4 (3,0)	
zakres	1,0 - 16,0	1,0 - 16,0	1,0 - 16,0	
mediana	4,0	3,5	3,8	
2 okres porodu (h)				0,3414 ¹
śr. (SD)	0,9 (0,5)	1,0 (0,6)	0,9 (0,6)	
zakres	0,5 - 3,0	0,5 - 3,0	0,5 - 3,0	
mediana	0,5	1,0	0,5	

¹U Mann-Whitney

Średni czas trwania pierwszego okresu porodu był bardzo podobny i wynosił odpowiednio 4,3 godziny w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz 4,6 godziny w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a. Średni czas trwania drugiego okresu porodu w badanych grupach był równie zbliżony do siebie i wynosił odpowiednio 0,9 oraz 1 godzinę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grup badanych dla tych zmiennych (p=0,8964 oraz p=0,3414).

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem czasu do regularnej czynności skurczowej, czasu do bólu, czasu do porodu oraz szacowanej utraty krwi

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	p ¹
Czas do CzS (h)				0,0002 ¹
Średnia (SD)	17,5 (12,7)	24,2 (14,1)	20,8 (13,8)	
Zakres	0,5 - 57,5	0,5 - 79,0	0,5 - 79,0	
Mediana	14,0	25,0	20,0	
Czas do bólu (h)				0,0001 ¹
Średnia (SD)	17,7 (12,8)	24,5 (13,9)	21,1 (13,8)	
Zakres	1,0 - 58,0	2,0 - 78,0	1,0 - 78,0	
Mediana	15,0	25,0	20,5	
Czas do porodu (h)				0,0004 ¹
Średnia (SD)	22,8 (13,6)	29,3 (14,8)	26,1 (14,6)	
Zakres	1,5 - 68,0	5,0 - 84,0	1,5 - 84,0	
Mediana	21,5	29,0	25,5	
Szacowana utrata krwi (ml)				0,2074 ¹
Średnica (SD)	304,0 (191,4)	299,5 (118,0)	301,8 (158,6)	
Zakres	150 - 1500	150 - 1000	150 - 1500	
Mediana	250,0	250,0	250,0	

¹U Mann-Whitney; CzS – czynność skurczowa

Średni czas do wystąpienia regularnej czynności skurczowej wynosił 17,5h w przypadku preindukcji porodu Mizoprostolem oraz 24,2h w przypadku preindukcji porodu cewnikiem Foley'a. W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol, czas do wystąpienia regularnej czynności skurczowej był istotnie statystycznie krótszy (p=0,0002).

Średni czas do wystąpienia dolegliwości bólowych związanych z czynnością skurczową w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz cewnik Foley'a wynosił odpowiednio: 17,7h oraz 24,5h. W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol czas do wystąpienia dolegliwości bólowych był istotnie statystycznie krótszy (p=0,0001).

Średni czas do porodu wynosił 22,8h w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz 29,3h w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a. W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol, czas do porodu był istotnie statystycznie krótszy (p=0,0004).

Średnia szacowana, okołoporodowa utrata krwi w badanych grupach była zbliżona i wynosiła 304,0 ml (w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol) oraz 299,5 ml (w przypadku pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a). Wartością najczęściej występującą w kontekście okołoporodowej utraty krwi była wartość 250ml. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grup badanych dla tej zmiennej ($p=0,2074$).

Tabela 14. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem obrażeń dróg rodnych powstałych w trakcie porodu pochwowego

	Mizoprostol (n=81)	Cewnik Foley'a (n=81)	Łącznie (n=162)	p^1
Obrażenia dróg rodnych				0,1409 ²
Brak obrażeń	12 (14,8 %)	17 (21,0 %)	29 (17,9 %)	
1	33 (40,8 %)	25 (30,9 %)	58 (35,8 %)	
2	35 (43,2 %)	33 (40,7 %)	68 (42,0 %)	
3	n=1 (1,2 %)	n=6 (7,4 %)	n=7 (4,3 %)	
3a	1 (100 %)	4 (66,8 %)	5 (71,4 %)	
3b	0 (0,0 %)	1 (16,6 %)	1 (14,3 %)	
3c	0 (0,0 %)	1 (16,6 %)	1 (14,3 %)	
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

¹U Mann-Whitney

W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol, dominującymi obrażeniami dróg rodnych były pęknięcia krocza pierwszego oraz drugiego stopnia (odpowiednio 40,8% oraz 43,2%). Pośród 81 porodów drogami natury po preindukcji porodu Mizoprostolem, zarejestrowano tylko 1 przypadek pęknięcia krocza stopnia trzeciego – 3a. W 14,8% porodów (n=12) nie odnotowano obrażeń dróg rodnych.

W grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a także dominowały pęknięcia krocza pierwszego oraz drugiego stopnia – 30,9% oraz 40,7%. Wśród tej grupy pacjentek odnotowano nieco więcej przypadków porodów drogami natury bez żadnych obrażeń dróg rodnych (17, 21,0%).

Zarejestrowano więcej pęknięć krocza w stopniu trzecim – 7,4% (n=6). Pośród pęknięć krocza 3 stopnia, dominującym podtypem w grupie pacjentek otrzymujących cewnik

Foley'a było pęknięcie krocza 3a (n=4, 66,8%). Odnotowano także po jednym przypadku pęknięć krocza w stopniu 3b oraz 3c (16,6%).

Pośród wszystkich przypadków porodów pochwowych (niezależnie od zastosowanej metody preindukcji) nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia pęknięcia krocza w stopniu 4. Nie wykazano istotności statystycznej różnic międzygrupowych dla powyższych zmiennych (p=0,1409).

Tabela 15. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem stosowania analgezji w trakcie porodu

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	p ¹
Znieczulenie				
Remifentanyl	36 (36,0 %)	41 (41,0 %)	77 (38,5 %)	0,4675 ¹
ZZOP	19 (19,0 %)	30 (30,0 %)	49 (24,5 %)	0,0705 ¹

¹Chi-kwadrat; ZZOP – znieczulenie zewnątrzoponowe

W trakcie przebiegu wszystkich porodów, większość pacjentek badanych korzystało z formy analgezji śródporodowej – łącznie 126 pacjentek (63,0 %). Z czego 71 pacjentki otrzymujące cewnik Foley'a (71%) oraz 55 pacjentek w grupie otrzymującej Mizoprostol (55%).

Odsetek zastosowania analgezji śródporodowej w formie dożylniej (Remifentanyl) w grupach badawczych wynoszą 36% oraz 41%, odpowiednio dla grupy pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz cewnik Foley'a.

Odsetek stosowania znieczulenia zewnątrzoponowego (ZOP) w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol wynosił 19,0%, a w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a wynosił 30,0%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grup badanych dla powyższych zmiennych (p=0,4675 oraz p=0,0705).

Tabela 16. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem występowania działań niepożądanych

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	Łącznie (n=200)	p ¹
Działania niepożądane				
Tachysystole	2 (2,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)	0,5608 ¹
Nudności	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Wymioty	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Gorączka	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

¹Chi-kwadrat

Podczas przebiegu preindukcji oraz indukcji porodu nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia działań niepożądanych w postaci nudności, wymiotów lub gorączki.

W grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol, odnotowano 2 przypadki (2,0 %) wystąpienia hiperstymulacji mięśnia macicy. Z kolei, w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a, zarejestrowano tylko jeden przypadek wystąpienia hiperstymulacji (1,0 %). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grupach badanych dla powyższych zmiennych (p=0,5608).

Tabela 17. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem oceny stanu urodzeniowego noworodka w skali APGAR

	Misoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	Łącznie (n=200)	p ¹
1 min				0,8703 ¹
Zakres	6,0 – 10,0	6,0 – 10,0	6,0 – 10,0	
Mediana	10,0	10,0	10,0	0,9133 ¹
5 min				
Zakres	8,0 – 10,0	6,0 – 10,0	6,0 – 10,0	0,7856 ¹
Mediana	10,0	10,0	10,0	
10 min				0,7856 ¹
Zakres	10,0 – 10,0	7,0 – 10,0	7,0 – 10,0	
Mediana	10,0	10,0	10,0	

¹U Mann-Whitney

Stan urodzeniowy noworodków oceniony w skali Apgar był porównywalny w każdej z grup badanych. Dominującym wynikiem (niezależnie od czasu oceny, tj. pierwsza, piąta oraz dziesiąta minuta) w skali Apgar była wartość 10 punktów. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla tej zmiennej w badanych grupach ($p=0,8703$; $p=0,9133$; $p=0,7856$).

Tabela 18. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem oceny stanu urodzeniowego noworodka – ocena gazometrii krwi pępowinowej

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	Łącznie (n=200)	P^1
pH z tętnicy pępowinowej				0,5142 ¹
Średnia (SD)	7,26 (0,09)	7,27 (0,10)	7,26 (0,09)	
Zakres	7,01 - 7,42	6,86 – 7,52	6,86 – 7,52	
Mediana	7,27	7,27	7,27	
pH z żyły pępowinowej				0,4673 ¹
Średnia (SD)	7,29 (0,09)	7,30 (0,08)	7,30 (0,08)	
Zakres	7,01 – 7,55	7,08 – 7,45	7,01 – 7,55	
Mediana	7,31	7,32	7,31	

¹U Mann-Whitney

Średnie wartości pH krwi w tętnicy pępowinowej w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a oraz w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol wynoszą odpowiednio 7,27 oraz 7,26. Średnie wartości pH krwi w żyły pępowinowej wynosiły: 7,29 dla grupy pacjentek otrzymujących Mizoprostol oraz 7,32 dla grupy pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wartości gazometrii krwi pępowinowej w zależności od zastosowanej metody preindukcji porodu ($p=0,5142$ oraz $p=0,4673$).

Tabela 19. Charakterystyka porównawcza grup badawczych pod względem wystąpienia krwotoku poporodowego, przetaczania krwi oraz podejmowania innych interwencji położniczych

	Mizoprostol (n=100)	Cewnik Foley'a (n=100)	łącznie (n=200)	p ¹
Krwotok poporodowy (PPH)				0,1489 ¹
	6 (6,0 %)	2 (2,0 %)	8 (4,0 %)	
Przetaczanie preparatów krwi				0,0544 ¹
	6 (6,0 %)	1 (1,0 %)	7 (3,5 %)	
Inne interwencje położnicze				1,00 ¹
Ręczne wydobycie łożyska	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	2 (0,5 %)	
Łyzeczkowanie jamy macicy	6 (6,0 %)	2 (2,0 %)	8 (4,0 %)	

¹Chi-kwadrat

łącznie, spośród wszystkich pacjentek poddanych preindukcji porodu, wystąpiło 8 krwotoków poporodowych (4%) – z tego aż 7 przypadków wymagało przetoczenia preparatów krwi. Więcej przypadków krwotoku poporodowego wystąpiło w grupie pacjentek otrzymujących Mizoprostol niż w grupie pacjentek otrzymujących cewnik Foley'a (6% vs. 2%). Analogicznie, w grupie pacjentek poddanych preindukcji porodu doustnymi analogami prostaglandyn częstsze było przetaczanie preparatów krwi (6% vs. 1%). Pomimo zauważalnych różnic w wynikach, nie wykazano istotności statystycznych dla tych zmiennych (p=0,1489 oraz p=0,0544).

Wśród badanych pacjentek konieczne było przeprowadzenie 2 zabiegów ręcznego wydobycia łożyska (po 1 w każdej grupie badanej). Rozpatrując zabieg łyżeczkowania jamy macicy po porodzie, zabieg ten przeprowadzano częściej w grupie pacjentek poddawanych preindukcji porodu Mizoprostolem niż w grupie poddanej preindukcji porodu cewnikiem Foley'a (6%, n=6 oraz 2%, n=2). Nie wykazano istotności statystycznej w badanych grupach dla tej zmiennej (p=1,00).

5. Dyskusja

Poprawa wyników perinatalnych, przy minimalizowaniu powikłań matczyno- płodowych oraz dążeniu do jak najlepszego przebiegu porodu i jego jakości, osiągane jest między innymi dzięki wdrożeniu indukcji porodu opartej na wiedzy naukowej i dobrej praktyce klinicznej. Aktualnie, średnio jedna na pięć kobiet poddawana jest procedurze indukcji porodu, a wyniki te prawdopodobnie powinny sięgnąć nawet trzydziestu procent rodzących pochwowo.

Określając i stosując indukcję porodu, należy bezwzględnie pamiętać, że jej immanentną cechą jest dojrzałość szyjki macicy przy włączeniu leków uterotonicznych lub wywołanie dojrzewania szyjki macicy (preindukcji). Oksytocyna jest decydującym środkiem odpowiedzialnym za wyzwolenie czynności skurczowej macicy. Jednakże, przez niską koncentrację receptorów oksytocynowych w zrębie szyjki macicy i brak wpływu oksytocyny na biochemiczne procesy przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej szyjki macicy, ten uterotonik nie wspomaga dojrzewania szyjki macicy [30]. Stosowanie oksytocyny u pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy prowadzi zwykle do nieskutecznej indukcji porodu [153]. To z kolei, przekłada się na wzrost odsetka cięć cesarskich oraz powikłań położniczych. Biorąc pod uwagę statystyki dotyczące oceny dojrzałości szyjki macicy u pacjentek ze wskazaniami do wywołania porodu, oraz obserwacje kliniczne z powikłań indukcji porodu u pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy, faktem medycznym jest, że zdecydowana większość pacjentek wymaga wcześniejszego przygotowania szyjki macicy. Prawidłowe i skuteczne przygotowanie szyjki macicy (często jednocześnie prowadzące do wtórnego wyzwolenia czynności skurczowej) jest czynnikiem warunkującym niezakłócony przebieg porodu i rodzenia.

Dyskusja dotycząca indukcji oraz preindukcji porodu nadal trwa, a w ciągu ostatnich lat przybrała na sile. Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić, która z metod wywołania dojrzewania szyjki macicy dominuje pod względem skuteczności i efektywności. Odsetek działań niepożądanych oraz profil bezpieczeństwa danej metody również pozostaje kluczową, nierozwiązaną kwestią. Dodatkowo, obciążenia chorobowe pacjentek oraz same powikłania ciąży stawiają przed personelem medycznym nowe wyzwania, którym musi on skutecznie sprostać. Istotną kwestią jest zapewnienie prawidłowej opieki okołoporodowej. Wdrożenie wysokiego poziomu opieki położniczej

polegające na indywidualizowaniu podejścia do pacjentek w kontekście preindukcji i indukcji porodu przyczynia się do szybkiego powrotu do zdrowia i pełnej sprawności pacjentek po porodzie, co dodatkowo wpływa pozytywnie na komfort psychiczny matek i nie eliminuje ich z życia społecznego.

Celem diskutowanego badania była ocena skuteczności klinicznej schematów preindukcji oraz indukcji porodu z zastosowaniem jednobalonowego cewnika Foley'a oraz doustnych analogów prostaglandyny E1 (Mizoprostol) u pacjentek w ciąży donoszonej. Oba powyższe schematy znane są ze swojej wysokiej skuteczności, ale nie określono ich wyższości w klinicznych badaniach porównawczych [99,134]. Cewnik Foley'a, będący jedną z najstarszych oraz najtańszych metod preindukcji porodu, pełni funkcję induktora mechanicznego [154,155]. Mizoprostol (analog prostaglandyny E1) może być stosowany w postaci dopochwowego insertu oraz w postaci doustnych tabletek. Metoda ta spotyka się z dużą aprobatą pacjentek, ze względu na niską inwazyjność - stosowana jest z równie wysoką częstotliwością i skutecznością co indukcja cewnikiem Foley'a [156–158]. Poza wpływem na szyjkę macicy, zwiększona podaż prostaglandyn może wpłynąć bezpośrednio na czynność skurczową mięśnia macicy, co czyni z Mizoprostolu efektywny środek promujący indukcję porodu.

Przeprowadzone badanie jednoznacznie wykazało kliniczną skuteczność badanych schematów indukcji porodu, rozumianą jako doprowadzenie do porodu w ciągu 24-48 godzin. Zdecydowana większość pacjentek (92% poddanych indukcji porodu), niezależnie od zastosowanej metody preindukcji porodu, urodziła w czasie do 48 godzin (głównie pochwowo), co jednoznacznie potwierdza skuteczność kliniczną oraz definicyjną w indukcji porodu badanych schematów. Dane te są spójne z dotychczas opublikowanymi badaniami i dodatkowo potwierdzają skuteczność zarówno cewnika Foley'a, jak i doustnego Mizoprostolu w indukcji porodu [159,160]. Należy także zaznaczyć, że w każdej z badanych grup dominującym był poród pochwowy, a odsetek cięć cesarskich utrzymywał się na identycznym, stosunkowo niskim poziomie (19 % w każdej z grup). Niski odsetek cięć cesarskich jest zgodny z aktualnie zalecanym odsetkiem porodów operacyjnych w stosunku do wszystkich porodów, który nie powinien przekraczać 20 % [161]. Dane te sugerują, że zarówno zastosowanie cewnika Foley'a, jak również doustnego Mizoprostolu jest efektywne w rozumieniu doprowadzenia do porodu pochwowego. Co więcej, jak wynika z badania, zastosowanie każdego z tych schematów indukcji nie

zwiększa ogólnego odsetka cięć cesarskich, co kluczowe jest dla zachowania zasad prawidłowej indukcji porodu.

Analizując skuteczność indukcji porodu w zależności od zastosowanego protokołu, należy zwrócić uwagę, że w ciągu 24 godzin odnotowano istotnie statystycznie więcej porodów po zastosowaniu Mizoprostolu niż po zastosowaniu schematu z cewnikiem Foley'a. U 64% pacjentek poród odbył się w okresie 24 godzin od momentu rozpoczęcia podaży leku. Uwagę zwraca także fakt, że w czasie 24 godzin od momentu zastosowania preindukcji porodu Mizoprostolem, wystąpiło istotnie statystycznie więcej porodów pochwowych. Dla porównania, w tym czasie, jedynie 34% pacjentek urodziło po zastosowaniu cewnika Foley'a. Zastosowanie cewnika Foley'a wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem porodów w czasie 24-48 godzin z jednoczesnym istotnie statystycznie większym odsetkiem porodów pochwowych w tym czasie. Podsumowując, zastosowanie Mizoprostolu związane było z istotnie statystycznie większym odsetkiem porodów w ciągu 24 godzin (w tym, z istotnie statystycznie większym odsetkiem porodów pochwowych). Z kolei, zastosowanie cewnika Foley'a w indukcji porodu było równie skuteczne w doprowadzeniu do porodu (większość pacjentek wypełniła kryterium definicyjne skutecznej indukcji porodu – poród pochwoy do 48 godzin), jednakże jego zastosowanie związane było z istotnie statystycznie większym odsetkiem porodów (głównie pochwowych) ale w okresie 24-48 godzin. Wyniki te, pomimo istotnych różnic między badanymi grupami, wypełniają definicję skutecznej indukcji porodu, a także pozostają zgodne z dotychczasowymi badaniami w tym obszarze [133,162–165]. Sugeruje to, że zastosowanie Mizoprostolu w indukcji porodu może być związane z szybszym występowaniem czynności skurczowej i bardziej dynamicznym dokonaniem porodu (urodzeniem) oraz ze zwiększonym odsetkiem porodów pochwowych w krótszym czasie. Natomiast zastosowanie cewnika Foley'a w indukcji porodu może być związane z bardziej spokojnym i harmonijnym przebiegiem porodu oraz ze zwiększonym odsetkiem porodów pochwowych, ale w dłuższym czasie. Dane te pozostają zgodne z innymi badaniami przeprowadzonymi w obszarze indukcji porodu [133,166,167].

Wydłużenie czasu trwania procedury preindukcji i indukcji porodu może nieść wiele negatywnych korzyści. Po pierwsze, przedłużony poród może wiązać się z większą częstością występowania infekcji okołoporodowych, częstszą koniecznością stosowania antybiotyków, częstszym stosowaniem wspomaganie porodu oksytocyną, większym

odsetkiem pochwowych porodów instrumentalnych [141,168,169]. Dodatkowo, dłuższy czas indukcji porodu z pewnością wiąże się z większym niepokojem matki oraz większymi wymaganiami wobec personelu i zasobów szpitala. Ponadto badania pokazują, że czas trwania indukcji porodu jest ważnym czynnikiem wpływającym na odczucia pacjentek związane z porodem - kobiety często postrzegają długotrwałą indukcję porodu jako traumatyzującą dla psychiki oraz ciała rodzącej [146,170,171]. W wielu publikacjach autorzy prześcigają się prezentując coraz krótsze wyniki od rozpoczęcia indukcji do czasu porodu. Pomimo definicyjnego kryterium czasu, dalej niektórzy definiują sukces położniczy jako wystąpienie porodu przed 24 godzinami. Tymczasem, wyższy odsetek porodów pochwowych w czasie 24 - 48 godzin od zastosowania cewnika Foley'a może także nieść ze sobą pewne korzyści. Wystąpienie porodu w tym czasie nadal wypełnia kryteria skutecznej indukcji porodu, a jednocześnie czyni poród mniej gwałtownym i dynamicznym [172]. Dzięki bardziej harmonijnemu przebiegowi porodu, pacjentki mają możliwość większej adaptacji fizycznej i psychicznej do porodu, co niewątpliwie pozytywnie koreluje z szybszym powrotem pacjentki do pełni dobrostanu po porodzie.

Różnice w opisywanych powyżej wynikach w badanych grupach mogą także zostać wytłumaczone mechanizmem działania poszczególnych metod preindukcji porodu. Dominującym mechanizmem działania cewnika Foley'a, jest mechaniczne oddziaływanie na tkankę kanału szyjki macicy, które prowadzi do jego rozszerzenia. Dodatkowym, mało wyrażonym, mechanizmem jest stymulacja wyrzutu endogennych prostaglandyn [173,174]. Natomiast mechanizm działania Mizoprostolu polega głównie na stymulacji receptorów prostaglandynowych EP2 oraz EP1 [96]. Receptor EP1 ulega silnej ekspresji w trzonie macicy w okresie okołoporodowym – jego aktywacja prowadzi do skurczu mięśniówki gładkiej. Dodatkowo, Mizoprostol nasila sekrecję endogennej prostaglandyny E2 (PGE2) [96]. Dzięki tym unikatowym właściwościom, Mizoprostol poza wpływem na szyjkę macicy, jest także silnym czynnikiem stymulującym kurczliwość mięśniówki gładkiej. Mając powyższe na uwadze, wydaje się, że Mizoprostol może zarówno wzmacniać dojrzewanie szyjki macicy, jak również sprawnie wyzwać czynność skurczową mięśnia macicy prowadząc do szybszego wystąpienia porodu [175–177].

Co niezwykle ciekawe, zastosowanie preindukcji porodu (niezależnie od metody) skutkowało osiągnięciem prawie identycznych zmian dojrzałości szyjki macicy ocenianej w skali Bishop w każdej z grup badanych (przy bardzo podobnych wynikach wyjściowych)

– średnia wartość liczbowa wynosiła około 7,5. Wartość ta, spełnia ogólnie przyjęte kryteria dojrzałej szyjki macicy (wynik powyżej 6 punktów) i zgodna jest z aktualnie dostępnymi danymi naukowymi [178,179]. Co więcej, na podstawie tych danych można wnioskować, że obie metody preindukcji porodu cechują się wysoką skutecznością w stymulacji dojrzewania szyjki macicy, a także mogą zostać uznane za skuteczne metody preindukowania porodu.

W aktualnym, światowym położnictwie, ocena szyjki macicy w skali Bishop pozostaje głównym wyznacznikiem dojrzałości szyjki macicy oraz predykcji skutecznej indukcji porodu [130]. Analizując te dane, wydawać by się mogło, że osiągnięcie takich samych wartości punktowych w skali Bishop powinno wiązać się z podobnymi odsetkami porodów. Jakkolwiek, dojrzałość szyjki macicy osiągnięta przy zastosowaniu obu metod była tożsama, w grupie pacjentek, u których w ramach indukcji porodu zastosowano Mizoprostol, zarówno ogólny odsetek porodów w ciągu 24 godzin, jak i odsetek porodów pochwowych w ciągu 24 godzin był znamienne większy. Wynik ten również może zostać wytłumaczony różnicami w mechanizmie działania stosowanych metod preindukcji porodu – wydaje się, że poprzez bezpośredni wpływ na kurczliwość mięśniówki macicy, zastosowanie Mizoprostolu może wywołać szybciej czynność skurczową przy takich samych wynikach punktowych oceny dojrzałości szyjki w skali Bishop. Co więcej, nie należy zapominać o fakcie, że palpacyjne badanie dojrzałości szyjki macicy jest oceną subiektywną, a osiągnięte wartości mogą różnić się pomiędzy położnikami badającymi tę samą pacjentkę. Mając na uwadze powyższe, wydaje się, że stratyfikacja dojrzałości szyjki macicy w skali Bishop, pomimo swojej prostoty oraz łatwości obliczania, może okazać się nieistotną klinicznie determinantą skuteczności indukcji porodu [180,181].

Jak wspomniano wcześniej, ogólny odsetek cięć cesarskich był identyczny niezależnie od zastosowanego schematu indukcji porodu (po 19% w każdej w grup badanych). Dane dotyczące Mizoprostolu stoją w sprzeczności z dotychczas opublikowanymi badaniami w tym obszarze, które sugerują, że zastosowanie Mizoprostolu może wiązać się ze zwiększeniem odsetka cięć cesarskich [158,164,182]. Wytłumaczeniem tych różnic może być fakt, że w różnych badaniach stosowano różne dawkowanie Mizoprostolu a także porównywano jego skuteczność do innych analogów prostaglandyn w kontekście odsetka cięć cesarskich [165,183,184].

Po zastosowaniu Mizoprostolu, największy (istotnie statystyczny) odsetek cięć cesarskich wystąpił w czasie do 24 godzin, gdzie dominującym wskazaniem do operacyjnego ukończenia porodu była zagrażająca zamartwica płodu. Z kolei najwięcej cięć cesarskich po zastosowaniu cewnika Foley'a wystąpiło w czasie 24-48 godzin – dominującym wskazaniem również była zagrażająca zamartwica płodu. Zwiększony odsetek cięć cesarskich w ciągu 24 godzin od zastosowania Mizoprostolu wydaje się być spójny z opisywanym wcześniej zwiększonym łącznym odsetkiem porodów w ciągu 24 godzin, co przekłada się na możliwy proporcjonalny zwiększony odsetek cięć cesarskich w tym interwale czasowym. Pomimo tego, warto zaznaczyć, że zastosowanie Mizoprostolu (jak również cewnika Foley'a) nie wiązało się ze zwiększeniem łącznego odsetka cięć cesarskich, co dodatkowo potwierdza kliniczną skuteczność badanych schematów indukcji porodu.

Różnice pomiędzy badanymi grupami w zakresie cięć cesarskich mogą także wynikać z właściwości farmakokinetycznych doustnej formy Mizoprostolu. Mizoprostol podawany doustnie ulega bardzo szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego oraz szybkiemu metabolizmowi, osiągając maksymalne stężenie po 15 minutach, a okres jego półtrwania wynosi 20 – 40 minut. W związku z szybkim osiągnięciem wysokiego stężenia w osoczu, lek ten szybko przedostaje się do mięśniówki macicy [185]. Prawdopodobnie kumulacja Mizoprostolu w osoczu może wyjaśniać zwiększoną częstość cięć cesarskich w czasie do 24 godzin. Z drugiej jednak strony, należy zaznaczyć, że odsetek hiperstymulacji mięśnia macicy (który może być rozpatrywany jako główna przyczyna zwiększonego odsetka cięć cesarskich w czasie do 24 godzin) był na bardzo niskim, nieistotnym klinicznie poziomie (2%). Warto także mieć na uwadze, że indukcja porodu dotyczyła także pacjentek z patologiami ciąży na przykład ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (FGR). Spektrum patologii ciążyowych (będących wskazaniem do indukcji porodu), poprzez możliwy wpływ na wydolność hemodynamiczną jednostki maciczno-łożyskowo-płodowej mógł przyczynić się do występowania objawów, które wypełniały definicję zagrażającej zamartwicy płodu, co przełożyło się na nieco większy odsetek porodów operacyjnych z tego powodu.

Odsetek cięć cesarskich z powodu braku postępu porodu (niezależnie do metody preindukcji porodu oraz niezależnie od czasu porodu) utrzymywał się na niskim poziomie i oscylował w granicach kilku procent, co zgodne jest z dotychczasowymi badaniami

z zakresu tej tematyki [130,183,186–189]. Bardzo możliwe, że stan ten wynikał z osiągnięcia wysokiego stopnia dojrzałości szyjki macicy po zastosowaniu każdego ze schematów indukcji porodu, co dodatkowo przemawia za ich skutecznością. Podsumowując, należy podkreślić, że zastosowanie obu badanych protokołów indukcji porodu, nie wiązało się ze zwiększeniem zarówno łącznego odsetka cięć cesarskich, jak również odsetka konkretnych wskazań do cięcia cesarskiego, co jednoznacznie potwierdza bezpieczeństwo ich stosowania.

Analizując pochwowe porody zabiegowe (z zastosowaniem próżniociągu położniczego i kleszczy położniczych) należy podkreślić, że (pośród wszystkich porodów pochwowych), odsetek tego rodzaju interwencji utrzymywał się na niskim, klinicznie akceptowalnym, poziomie, niezależnie od zastosowanej metody indukcji porodu. Odsetek ten spójny jest z aktualnie zalecanymi proporcjami porodów zabiegowych i porodów pochwowych [190]. Dodatkowo, warto zwrócić uwagę na fakt, że prezentowane dane stoją w sprzeczności z dotychczas opublikowanymi badaniami, które sugerują, że indukcja porodu wiąże się ze zwiększonym odsetkiem porodów zabiegowych [191–193]. Na podstawie prezentowanych wyników można zatem wnioskować, że zastosowanie cewnika Foley'a lub doustnych analogów prostaglandyny E1 nie wiąże się ze zwiększeniem odsetka zabiegowych porodów pochwowych, co dodatkowo potwierdza bezpieczeństwo kliniczne badanych protokołów indukcji porodu.

Uwagę zwraca także fakt, że podczas pochwowych porodów zabiegowych, dominującym rodzajem interwencji było zastosowanie próżniociągu położniczego. Wydaje się, że różnice te mogą wynikać z preferencji położników sprawujących opiekę nad pacjentkami. Opanowanie techniki użytkowania próżniociągu położniczego wydaje się łatwiejsze oraz bardziej rozpowszechnione w stosunku do użytkowania kleszczy położniczych [194,195]. Dlatego możliwe, że różnice w danych wynikają z faktu, że prostszy w obsłudze próżniociąg położniczy cieszy się większą popularnością wśród lekarzy podejmujących interwencje położnicze na bloku porodowym. Proporcje te są zgodne z codzienną praktyką kliniczną lekarzy Oddziału, na którym prowadzone było badanie.

Pomimo ogólnego niskiego odsetka pochwowych porodów zabiegowych, najwięcej tego rodzaju interwencji odnotowano w czasie 24 godzin od indukcji porodu doustnym Mizoprostolem. Wydaje się to spójne z opisywanym powyżej zwiększonym, odsetkiem porodów pochwowych występujących w tej grupie pacjentek w czasie 24 godzin, co

przekłada się na możliwy proporcjonalnie zwiększony odsetek porodów zabiegowych. Mimo zauważalnych różnic, warto zaznaczyć, że odsetek porodów zabiegowych nadal utrzymywał się na bardzo niskim (dopuszczalnym klinicznie) poziomie.

Rozpatrując konieczność stosowania oksytocyny, indukcja porodu doustnym Mizoprostolem wiązała się z istotnie rzadszą potrzebą suplementacji oksytocyny. Dane te spójne są z dotychczasowymi badaniami w tym obszarze, które sugerują, że stosowanie Mizoprostolu (niezależnie od formy) wiąże się z mniejszą koniecznością stosowania oksytocyny [137,196]. Wydaje się, że wyniki te mogą zostać wytłumaczone mechanizmem działania Mizoprostolu – poprzez bezpośrednią stymulację receptorów w miometrium, analog prostaglandyny E1 może prowadzić do generowania satysfakcjonującej czynności skurczowej, która nie wymaga dodatkowego suplementowania oksytocyny. Zmniejszone zapotrzebowanie na dożylną podaż oksytocyny wykazuje wymierne korzyści. Nawiązując do badań, stosowanie oksytocyny w indukcji porodu może być związane ze zwiększonym odsetkiem krwotoków poporodowych oraz porodowych uszkodzeń kompleksu zwieracza odbytu [197–199]. Dodatkowo, podaż oksytocyny może także prowadzić do powikłań noworodkowych takich jak zwiększony odsetek przyjęć do oddziałów intensywnej terapii noworodka oraz zwiększonego odsetka resuscytacji noworodkowej [200]. Co więcej, zmniejszona konieczność stosowania oksytocyny może przynieść korzyści w postaci mniejszej medykalizacji porodu.

Analizując konkretne kryteria czasowe, zastosowanie protokołu preindukcji porodu z doustnymi analogami prostaglandyny E1 cechowało się istotnie krótszym czasem do wyzwolenia czynności skurczowej. Dane te dodatkowo potwierdzają skuteczność stosowania protokołu indukcji porodu z zastosowaniem doustnego Mizoprostolu, która wyrażona jest także poprzez zwiększony odsetek porodów w ciągu 24 godzin. Ponownie, dane te mogą wynikać z mechanizmu działania Mizoprostolu, który zarówno stymuluje dojrzewanie szyjki macicy, jak i stymuluje receptory prostaglandynowe zlokalizowane w mięśniu macicy prowadząc do szybszego wyzwolenia czynności skurczowej niż inne schematy indukcji porodu. Dane te spójne są z innymi badaniami w tym zakresie [164,167,201]. Uwagę zwraca także fakt, że prawie połowa pacjentek (49 %) nie wymagała podaży wszystkich czterech dawek Mizoprostolu, pomimo niskiej, wyjściowej dojrzałości szyjki macicy. Przy czym, dominującym powodem przerwania podaży leku był rozwój czynności skurczowej. Wyniki te, zgodne są z powyższymi danymi sugerującymi, że

stosowanie Mizoprostolu wiąże się z krótszym czasem do wystąpienia czynności skurczowej. Co więcej, wydaje się, że podanie mniejszej liczby dawek Mizoprostolu może przełożyć się na krótszy czas trwania procedury indukcji porodu, co niewątpliwie może rzutować na satysfakcję pacjentek. Przyjęty w badaniu schemat dawkowania doustnego Mizoprostolu (4 dawki po 50 mikrogram) wydaje się być zarówno efektywny, jak i relatywnie bezpieczny w preindukcji i indukcji porodu.

Pomimo faktu, że zastosowanie Mizoprostolu było związane z krótszym czasem do wystąpienia czynności skurczowej oraz krótszym czasem do porodu, nie odnotowano podobnej zależności w kontekście czasu trwania pierwszego oraz drugiego okresu porodu. Czas trwania zarówno pierwszego, jak i drugiego okresu porodu był zbliżony niezależnie od zastosowanego schematu indukcji porodu. Mimo braku istotnych różnic, czas trwania pierwszego okresu porodu oscylował w zakresie około 5 godzin w obu grupach. Z kolei czas trwania drugiego okresu porodu wynosił około jednej godziny. Wyniki te nie odbiegają od przyjętych norm czasu trwania konkretnych stadiów porodu [202–204]. Dodatkowo, warto mieć na uwadze fakt, że większość pacjentek badanych stanowiły pierworódki a uśrednione wartości czasu trwania pierwszego i drugiego okresu porodu były adekwatne dla tej grupy pacjentek [203–205]. Dodatkowo, warto mieć na uwadze fakt, że wpływ na czas trwania konkretnych stadiów porodu mogło mieć także aktywne jego prowadzenie, co jest ogólnie przyjętą praktyką w Oddziale, w którym prowadzone było badanie. Zastosowanie nefarmakologicznych metod łagodzenia bólu, aktywizacja pacjentki przez położne oraz przyjmowanie pozycji wertykalnych w trakcie porodu może pozytywnie korelować z czasem trwania pierwszego i drugiego okresu porodu [206–208]. Dlatego też, wydaje się, że takie postępowanie wpłynęło znacząco na czas trwania zarówno porodu, jak również czasu trwania jego poszczególnych składowych. Można zatem stwierdzić, że stosowanie badanych protokołów indukcji porodu prowadziło do skutecznego dojrzewania szyjki macicy, co mogło wpłynąć na osiągnięcie prawidłowych wartości czasu trwania poszczególnych stadiów porodu. Dodatkowo, można wnioskować, że stosowanie zarówno doustnego Mizoprostolu, jak również cewnika Foley'a w indukcji porodu nie wiązało się w wydłużeniem czasu trwania pierwszego i drugiego okresu porodu.

Warto także zwrócić uwagę, że stosowanie doustnego Mizoprostolu związane jest także z szybszym wystąpieniem dolegliwości bólowych. To z kolei, może wiązać się ze wzmożonym dyskomfortem, co spowoduje gorszą ocenę porodu przez rodzące. Z drugiej

zaś strony, indukcja porodu doustnym Mizoprostolem cechowała się także krótszym czasem do wystąpienia porodu. Zatem pomimo szybszego występowania dolegliwości bólowych, czas do porodu był krótszy, przez co łączny czas odczuwania przez rodzącą bólu nie ulegał wydłużeniu. Znajduje to także potwierdzenie w aplikacji pacjentkom analgezji śródporodowej – stosowanie doustnego Mizoprostolu związane było z mniejszym odsetkiem stosowania form łagodzenia bólu porodowego (zarówno Remifentanyl, jak i znieczulenia zewnątrzoponowego).

W trakcie badania, większość pacjentek (63 %) wyraziło chęć skorzystania z którejś z form znieczulenia w trakcie porodu. Analizując konkretne protokoły, pacjentki poddane indukcji porodu cewnikiem Foley'a wykazywały większą chęć korzystania z jednej z form znieczulenia (zarówno ze znieczulenia zewnątrzoponowego, jak również z dożylnego Remifentanyl), co sprzeczne jest z jedną z hipotez badawczych. Pomimo braku istotności statystycznej, zauważyć można trend. Dane te stoją w sprzeczności z innymi doniesieniami naukowymi z tej tematyki, które sugerują, że stosowanie preindukcji porodu w postaci Mizoprostolu wiąże się z większymi dolegliwościami bólowymi odczuwanymi przez pacjentkę [209,210]. Dodatkowo, na podstawie prezentowanych danych, można założyć, że niezależnie od bardziej dynamicznego przebiegu porodu (jak w przypadku stosowania doustnego Mizoprostolu), nie wiązało się to ze zwiększonym zapotrzebowaniem pacjentek na analgezję śródporodową.

Możliwym wyjaśnieniem odmienności prezentowanych wyników od dotychczas opublikowanych danych naukowych może być fakt wielowymiarowej natury bólu oraz preferencje rodzących. Subiektywny charakter doświadczania bólu sprawia, że ocena jego nasilenia staje się niezwykle trudna. Projekt badawczy nie obejmował oceny nasilenia dolegliwości bólowych w żadnej zdefiniowanej wymiernej skali. Warto zaznaczyć, że zastosowanie znieczulenia było uzależnione jedynie od indywidualnych, subiektywnych preferencji pacjentki i jej żądania.

Analizując specyficzne formy znieczulenia, zdecydowana większość pacjentek (niezależnie od zastosowanej formy indukcji porodu) wybierała dożylną formę znieczulenia w stosunku do znieczulenia zewnątrzoponowego. Bardzo możliwe, że dane te wynikają z obawy pacjentek przed nadmierną medykacją porodu w postaci zakładania im wkłucia do przestrzeni zewnątrzoponowej kanału kręgowego, a także z niskiej świadomości pacjentek w zakresie skuteczności działania tej formy znieczulenia [206,211–213]. Świadomość

pacjentek na temat dostępności znieczulenia zewnątrzoponowego w Polskiej populacji wydaje się ciągle niesatysfakcjonująca [213]. Pomimo skuteczności obu form analgezji śródporodowej, badania jednoznacznie wykazują, że stosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego wiąże się z niższym odsetkiem powikłań noworodkowych, skróceniem czasu trwania porodu, zmniejszeniem odsetka cięć cesarskich oraz większą satysfakcją pacjentek [214–216]. Stosowanie dożylniej formy znieczulenia z zastosowaniem opioidów jest skuteczne w łagodzeniu bólu porodowego, ale może być związane jest z większym odsetkiem powikłań noworodkowych w postaci depresji oddechowej [217–220]. Dlatego też, wydaje się kluczowe, aby ciągle dążyć do zwiększania świadomości pacjentek na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania znieczulenia zewnątrzoponowego jako standardowej metody analgezji śródporodowej. Analizując bezpieczeństwo aplikacji badanych protokołów w kontekście działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty lub gorączka, nie odnotowano ani jednego przypadku wystąpienia powyższych stanów. Wyniki te znajdują potwierdzenie w dostępnej literaturze w tym zakresie [155,221,222]. Rozpatrując powikłania położnicze, odnotowano kilka przypadków wystąpienia hiperstymulacji mięśnia macicy. Na podstawie prezentowanych danych, można wnioskować, że występowanie hiperstymulacji mięśnia macicy w badanych grupach jest nieistotne klinicznie oraz niezwiązane ze stosowaniem konkretnego protokołu indukcji porodu. Dane dotyczące mechanicznej indukcji porodu spójne są z badaniami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania cewnika Foley'a [133,223]. Jednakże, dane dotyczące Mizoprostolu sprzeczne są z dotychczasowymi doniesieniami naukowymi sugerującymi, że stosowanie Mizoprostolu w indukcji porodu może wiązać się ze zwiększoną częstotliwością występowania hiperstymulacji mięśnia macicy [221,224–226]. Odmienności w wynikach badań mogą prawdopodobnie wynikać ze specyfiki projektów badań, różnych sposobów dawkowania oraz różnych dróg podania Mizoprostolu [184]. Co więcej, badania przyjmują różne kryteria rozpoznania hiperstymulacji mięśnia macicy, co może przełożyć się na różnice w definiowaniu występowania tachysystole. Niewątpliwie, tak niski odsetek występowania działań niepożądanych w badanych protokołach, jednoznacznie przemawia za bezpieczeństwem ich stosowania.

Odsetki pęknięć krocza (powstałe przy porodach pochwowych) utrzymywały się na podobnym poziomie niezależnie od zastosowanej metody preindukcji porodu.

Dominującymi obrażeniami w trakcie porodu były pęknięcia krocza w stopniu pierwszym oraz drugim. Uszkodzenia tego stopnia uznawane są za typowe podczas porodów pochwowych i nie są związane z odległymi negatywnymi następstwami medycznymi. Dodatkowo, u znacznego odsetka pacjentek nie odnotowano wystąpienia obrażeń krocza. Może to wynikać z faktu, że część badanych pacjentek rodziła po raz kolejny, co koreluje z brakiem obrażeń dróg rodnych [227,228]. Rozpatrując porodowe uszkodzenia kompleksu zwieracza odbytu, czyli pęknięcia krocza 3 i 4 stopnia (ang. obstetric anal sphincter injuries; skrót: OASIS), odsetek tego typu obrażeń utrzymywał się na niskim, klinicznie akceptowalnym poziomie. Dane te spójne są z dostępnymi danymi epidemiologicznymi na temat urazów krocza towarzyszącym porodom pochwowym [227–229]. Niewielkie różnice w odsetku uszkodzeń krocza w stopniu trzecim mogą wynikać z konieczności przeprowadzenia porodu zabiegowego, który istotnie zwiększa szansę powstania tego typu obrażeń. Dodatkowo, warto zwrócić uwagę, że istotnym czynnikiem wpływającym na powstanie obrażeń krocza, ma także przygotowanie tkanek sromu i krocza do porodu – stosowanie masażu krocza w trzecim trymestrze ciąży związane jest z istotnym zmniejszeniem wystąpienia obrażeń krocza w 3 stopniu [230]. Na podstawie powyższych danych, wydaje się, że zastosowanie badanych protokołów indukcji porodu nie wiąże się ze zwiększeniem występowania uszkodzeń krocza. Dane te dodatkowo potwierdzają bezpieczeństwo stosowania zarówno indukcji porodu cewnikiem Foley'a, jak również indukcji porodu doustnym Mizoprostolem.

W toku badania nie odnotowano istotnych różnic w szacowanej okołoporodowej utracie krwi – niezależnie od zastosowanej metody indukcji porodu, utrata krwi utrzymywała się na podobnym poziomie. Dane te adekwatnie korelują z opisywanymi obrażeniami krocza powstałymi w trakcie porodu. Szacowana okołoporodowa utrata krwi nie odbiegała istotnie z szacunkami opisywanymi przez dotychczas przeprowadzone badania [231–233]. Warto także zwrócić uwagę, że występowanie poważnych powikłań w postaci krwotoku porodowego utrzymywało się na niskim, klinicznie nieistotnym poziomie. Nieco więcej przypadków krwotoków poporodowych odnotowano w przypadku stosowania doustnego Mizoprostolu, jednak wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej. Wydaje się jednak, że różnice te najpewniej wynikały z innych przyczyn (położniczych) niż stosowanie konkretnej metody indukcji porodu. Dane te spójne są z dotychczasowymi badaniami,

które sugerują, że stosowanie Mizoprostolu lub cewnika Foley'a nie jest związane ze zwiększonym odsetkiem krwotoków poporodowych [167,226,234].

Możliwym wyjaśnieniem niskiego odsetka krwotoków poporodowych, może być fakt aktywnego prowadzenia trzeciego okresu porodu, co należy do ogólnie przyjętej praktyki położniczej w Oddziale, w którym prowadzono badanie. Działanie to obejmuje profilaktyczne wczesne podanie uterotonika [235–238]. Aktywne prowadzenie trzeciego okresu porodu mogło pozytywnie wpłynąć na utrzymanie się utraty krwi na niskim, klinicznie akceptowalnym poziomie. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że dane te mogą być w pewnym stopniu niedoszacowane i należy je interpretować ostrożnie. Metodą oceny utraty krwi w trzecim okresie porodu przyjętą w protokole badawczym, jest ocena wizualna, podczas której położnik dokonuje ilościowego oszacowania utraconej krwi, co nie jest najbardziej dokładną i miarodajną metodą pomiaru. Nawiązując do badań, znakomita większość klinicystów, poprzez wizualną ocenę, niedoszacowuje faktycznej utraty krwi, co może rzutować na powikłania hemodynamiczne oraz połówg [239–242]. Dlatego też, z klinicznego punktu widzenia, wydaje się kluczowe, aby wprowadzić bardziej dokładne i specyficzne pomiary traconej krwi, zwłaszcza w przypadkach występowania krwotoków poporodowych. Podsumowując, na podstawie prezentowanych danych, można stwierdzić, że stosowanie badanych protokołów preindukcji porodu nie wpływa na zwiększanie okołoporodowej utraty krwi, co dodatkowo może świadczyć o ich klinicznym bezpieczeństwie.

Analizując stan urodzeniowy noworodków, oceniany w punktacji skali Apgar, nie odnotowano istotnych różnic w osiągniętej punktacji, niezależnie od zastosowanej metody indukcji porodu. Co więcej, uśrednione wartości pH (zarówno w tętnicy pępowinowej, jak i w żyły pępowinowej) utrzymywały się na podobnym poziomie. Analiza stanu urodzeniowego noworodka wydaje się kluczowym wyznacznikiem faktycznego bezpieczeństwa stosowania danej metody preindukcji porodu. Brak istotnych różnic w głównych zmiennych oceniających dobrostan noworodka mogą pozytywnie korelować ze niskim występowaniem poważnych powikłań noworodkowych [164,233]. Prezentowane wyniki spójne są z innymi badaniami, które sugerują, że stosowanie badanych protokołów indukcji porodu nie wiąże się ze zwiększonym odsetkiem powikłań noworodkowych [155,164,243,244]. Na podstawie prezentowanych danych, można założyć, że stosowanie doustnego Mizoprostolu lub cewnika Foley'a w indukcji porodu nie

wpływa na pogorszenie stanu urodzeniowego noworodka – potwierdza to dodatkowo kliniczne bezpieczeństwo stosowania badanych protokołów.

Dyskutując na temat uzyskanych wyników badawczych, zasadne wydaje się przeanalizowanie możliwych limitacji prowadzonego badania. Przede wszystkim, natężenie bólu oceniano jedynie poprzez stosowania analgezji śródporodowej na wyraźne życzenie pacjentki. Wydaje się, że zastosowanie jednej z dostępnych, zweryfikowanych klinicznych skal natężenia bólu umożliwiłoby bardziej obiektywne i dokładne oszacowanie faktycznych dolegliwości bólowych związanych z czynnością skurczową. Dzięki temu możliwe byłoby bardziej obiektywne oszacowanie dolegliwości bólowych i ich ewentualna korelacja ze stosowanym protokołem indukcji porodu. Dodatkowo, mając na uwadze jak ważne jest zadowolenie i komfort pacjentek podczas wszelkich procedur medycznych, warto byłoby przeprowadzić ocenę satysfakcji pacjentek z indukcji porodu. Wydaje się, że indukcja porodu cewnikiem Foley'a, poprzez specyfikę działania i mechanizm implantacji, może wiązać się z większym dyskomfortem pacjentek niż stosowanie Mizoprostolu w postaci doustnych tabletek. Większa satysfakcja oraz mniejszy odsetek dyskomfortu podczas porodu może przełożyć się na mniej traumatyzujące przeżycia związane z porodem i szybszy powrót do pełni zdrowia. Z drugiej jednak strony, stosowanie cewnika Foley'a, pomimo dłuższego (klinicznie oraz definicyjnie akceptowalnego) czasu do porodu, wiąże się z bardziej harmonijnym i płynnym porodem, co niewątpliwie znajduje akceptację wśród pacjentek poddawanych indukcji porodu. Z kolei, zastosowanie mniej inwazyjnej formy indukcji porodu w postaci doustnego Mizoprostolu może być związane z bardziej dynamicznym (krótszym) przebiegiem porodu, a jednocześnie nie wiąże się z większym zapotrzebowaniem na stosowanie analgezji śródporodowej.

Podsumowując, zarówno dogłębne poznanie mechanizmów biochemicznych odpowiedzialnych za dojrzewanie szyjki macicy, jak i dokładne zrozumienie klinicznego przebiegu indukcji oraz preindukcji porodu wydaje się być główną determinantą warunkującą bezpieczny, niezakłócony oraz satysfakcjonujący poród.

6. Wnioski

W oparciu o przeprowadzone badanie oraz wyniki skonfrontowane z danymi literaturowymi opracowano następujące wnioski:

- Protokoły indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (oparty na jednobalonowym cewniku Foley'a) oraz farmakologicznych (oparty na doustnym Mizoprostolu) wykazują taką samą skuteczność kliniczną
- Zastosowanie badanych schematów indukcji porodu nie zwiększa odsetka cięć cesarskich, a także nie prowadzi do zwiększenia odsetka zakończenia ciąży cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu lub z powodu zagrażającej zamartwicy płodu
- Protokół indukcji porodu z użyciem metod farmakologicznych (Mizoprostol), w porównaniu do protokołu indukcji porodu z użyciem metody mechanicznej (cewnik Foley'a) doprowadza do szybszego porodu i urodzenia, który częściej wystąpi w ciągu pierwszych 24 godzin (przed spełnieniem kryterium definicyjnego indukcji porodu)
- Protokół indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (cewnik Foley'a) oraz protokół oparty na metodzie farmakologicznej (doustny Mizoprostol) tak samo skutecznie prowadzi do dojrzewania szyjki macicy
- Zastosowanie badanych protokołów indukcji porodu nie zwiększa odsetka pochwowych porodów zabiegowych.
- Stosowanie zarówno cewnika Foley'a, jak i doustnego Mizoprostolu w preindukcji i indukcji porodu cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa klinicznego

7. Streszczenia

7.1 Streszczenie w języku polskim

Indukcja porodu pozostaje jedną z najczęściej wykonywanych procedur położniczych. Postępowanie to polega na sztucznym wyzwoleniu czynności skurczowej mięśnia macicy, której głównym zamiarem jest doprowadzenie do porodu pochwowego w ciągu 24-48h, przed jego samoistnym rozpoczęciem.

Celem badania jest porównanie skuteczności klinicznej dwóch popularnych schematów indukcji oraz preindukcji porodu z zastosowaniem jednobalonowego cewnika Foley'a oraz doustnych analogów prostaglandyny E1 u pacjentek w ciąży donoszonej.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne obejmowało 200 pacjentek w ciąży donoszonej posiadających wskazania do indukcji porodu. Pacjentki poddane zostały indukcji porodu w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym szpitala św. Wojciecha, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Spółka z o.o. Z zachowaniem zasad randomizacji 1:1, przydzielono odpowiednio 100 pacjentek do grupy otrzymującej w ramach preindukcji i indukcji porodu cewnik Foley'a oraz 100 pacjentek do grupy otrzymującej w ramach preindukcji i indukcji porodu doustne analogi prostaglandyny E1 (Mizoprostol). Założenie postępowania klinicznego opierało się na dodatkowej podaży oksytocyny u pacjentek, u których po około 24 godzinach od rozpoczęcia indukcji porodu, nie rozpoczęła się czynność skurczowa.

Niezależnie od zastosowanej metody, osiągnęto wysoki stopień dojrzałości szyjki macicy w grupach badanych. Dominującą drogą porodu był poród pochwowy. Nie stwierdzono różnic w łącznym odsetku cięć cesarskich i porodów pochwowych w zależności od zastosowanego protokołu preindukcji i indukcji porodu.

Większość pacjentek urodziła w czasie do 48h (niezależnie od zastosowanej metody). Wykazano istotność statystyczną dla łącznego większego odsetka porodów w ciągu 24 godzin oraz większego odsetka porodów pochwowych w ciągu 24 godzin po zastosowaniu Mizoprostolu. Z kolei zastosowanie jednobalonowego cewnika Foley'a związane było z istotnie większym łącznym odsetkiem porodów w czasie 24-48 godzin oraz z istotnie większym odsetkiem porodów pochwowych w czasie 24-48 godzin. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rozkładzie wskazań do cięcia cesarskiego.

Rozpatrując konkretne interwały czasowe, zastosowanie schematu indukcji porodu z doustnym Mizoprostolem związane było z istotnie krótszym czasem do wystąpienia porodu oraz krótszym czasem do wystąpienia czynności skurczowej.

Wykazano, że stosowanie Mizoprostolu wiązało się z istotnie mniejszym zapotrzebowaniem na stosowanie oksytocyny w trakcie porodu.

Analizując stan urodzeniowy noworodków, nie zaobserwowano istotnych różnic w osiągniętych wynikach punktacji Apgar oraz w wynikach gazometrii krwi pępowinowej, niezależnie od zastosowanej metody preindukcji i indukcji porodu.

W oparciu o przeprowadzone badanie oraz wyniki opracowano następujące wnioski:

- Protokoły indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (oparty na jednobalonowym cewniku Foley'a) oraz farmakologicznych (oparty na doustnym Mizoprostolu) wykazują taką samą skuteczność kliniczną
- Zastosowanie badanych schematów indukcji porodu nie zwiększa odsetka cięć cesarskich, a także nie prowadzi do zwiększenia odsetka zakończenia ciąży cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu lub z powodu zagrażającej zamartwicy płodu
- Protokół indukcji porodu z użyciem metod farmakologicznych (Mizoprostol), w porównaniu do protokołu indukcji porodu z użyciem metody mechanicznej (cewnik Foley'a) doprowadza do szybszego porodu i urodzenia, który częściej wystąpi w ciągu pierwszych 24 godzin (przed spełnieniem kryterium definicyjnego indukcji porodu)
- Protokół indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (cewnik Foley'a) oraz protokół oparty na metodzie farmakologicznej (doustny Mizoprostol) tak samo skutecznie prowadzi do dojrzewania szyjki macicy
- Zastosowanie badanych protokołów indukcji porodu nie zwiększa odsetka pochwowych porodów zabiegowych.
- Stosowanie zarówno cewnika Foley'a, jak i doustnego Mizoprostolu w preindukcji i indukcji porodu cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa klinicznego

7.2 Streszczenie w języku angielskim

Induction of labor remains one of the most frequently performed obstetric procedures. This procedure involves artificial (iatrogenic) triggering of the contractile activity of the uterine muscle, the main purpose of which is to lead to vaginal delivery within 24-48 hours, before its spontaneous onset.

The aim of the study is to compare the clinical effectiveness of two popular induction and pre-induction of labor regimens using a single-balloon Foley catheter and oral prostaglandin E1 analogues in patients with term pregnancy.

The prospective, randomized, controlled clinical trial included 200 patients with term pregnancy with indications for induction of labor. The patients underwent labor induction at the Obstetrics and Gynecology Department of St. Adalbert's Hospital COPERNICUS

Healthcare Entity. Following the 1:1 randomization principle, 100 patients were assigned to the group receiving a Foley catheter as the pre-induction of labor, and 100 patients to the group receiving oral prostaglandin E1 analogues (Mizoprostol) as the pre-induction of labor. The assumption of the clinical procedure was based on the additional supply of oxytocin in patients in whom contractions did not begin approximately 24 hours after the start of labor induction.

Regardless of the method used, a high degree of cervical maturity was achieved in the study groups. The predominant route of delivery was vaginal delivery. There were no differences in the overall rate of cesarean sections and vaginal deliveries depending on the induction of labor protocol used.

Most patients delivered within 48 hours (regardless of the method used). Statistical significance was demonstrated for an overall higher percentage of deliveries within 24 hours, a higher percentage of vaginal deliveries within 24 hours and a higher percentage of cesarean sections within 24 hours after the Mizoprostol administration. In turn, the use of a single-balloon Foley catheter was associated with a significantly higher overall percentage of deliveries within 24-48 hours and with a significantly higher percentage of vaginal deliveries within 24-48 hours. There were no statistically significant differences in the percentages of indications for cesarean section.

Considering specific time intervals, the use of the pre-induction and induction protocol with oral Mizoprostol was associated with a significantly shorter time to the onset of labor and shorter time to the onset of contractions.

It was shown that the use of Mizoprostol was associated with a significantly lower need for oxytocin during labor.

When analyzing the birth condition of newborns, no significant differences were observed in the Apgar scores and umbilical cord blood pH, regardless of the method of pre-induction and induction of labor used.

Based on the study and the results, the following conclusions were drawn:

- Labor induction protocols using mechanical methods (based on a single-balloon Foley catheter) and pharmacological methods (based on oral Misoprostol) show the same clinical effectiveness

- The use of the studied labor induction regimens does not increase the rate of cesarean sections and does not lead to an increase in the rate of cesarean section due to lack of labor progress or due to non-reassuring fetal heart rate patterns.
- The labor induction protocol using pharmacological methods (Misoprostol), compared to the labor induction protocol using a mechanical method (Foley catheter), leads to faster labor and delivery, which is more likely to occur within the first 24 hours (before the definitional criterion of labor induction).
- The labor induction protocol using mechanical methods (Foley catheter) and the protocol based on the pharmacological method (oral Misoprostol) lead to cervical ripening equally effectively.
- The use of the studied labor induction protocols does not increase the rate of operative vaginal deliveries.
- The use of both a Foley catheter and oral Misoprostol in the induction of labor is characterized by a high safety profile.

8. Bibliografia

1. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of Labor: An Overview of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2020 Jan 1;75(1):61–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999354/>
2. Adu-Bonsaffoh K, Seffah J. Factors associated with adverse obstetric events following induction of labour: a retrospective study in a tertiary hospital in Ghana. *Afr Health Sci.* 2022; 22(4):348. Available from: </pmc/articles/PMC10117487/>
3. Drife JO. The history of labour induction: How did we get here? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Nov 1;77:3–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330639/>
4. Nabi HA, Aflaifel NB, Weeks AD. A hundred years of induction of labour methods. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2014 Aug 1;179:236–9. Available from: <http://www.ejog.org/article/S0301211514001985/fulltext>
5. Carlson N, Ellis J, Page K, Dunn Amore A, Phillippi J. Review of Evidence-Based Methods for Successful Labor Induction. *J Midwifery Womens Health.* 2021 Jul 1 ;66(4):459. Available from: </pmc/articles/PMC8363560/>
6. Muller P, Karia AM, Webster K, Carroll F, Dunn G, Frémeaux A, et al. Induction of labour at 39 weeks and adverse outcomes in low-risk pregnancies according to ethnicity,

socioeconomic deprivation, and parity: A national cohort study in England. *PLoS Med.* 2023 Jul 1;20(7). Available from: [/pmc/articles/PMC10358943/](#)

7. Lueth GD, Kebede A, Medhanyie AA. Prevalence, outcomes and associated factors of labor induction among women delivered at public hospitals of MEKELLE town-(a hospital based cross sectional study). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Apr 9;20(1):1–10. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-02862-7>
8. Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 15;2020(7). Available from: [/pmc/articles/PMC7389871/](#)
9. Grobman WA, Caughey AB. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Oct 1;221(4):304–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817905/>
10. Farah FQ, Aynalem GL, Seyoum AT, Gedef GM. The prevalence and associated factors of success of labor induction in Hargeisa maternity hospitals, Hargeisa Somaliland 2022: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Dec 1;23(1). Available from: [/pmc/articles/PMC10262556/](#)
11. Nunes I, Dupont C, Timonen S, Ayres de Campos D, Cole V, Schwarz C, et al. European Guidelines on Perinatal Care - Oxytocin for induction and augmentation of labor[Formula: see text]. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):7166–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34470113/>
12. Ngene NC. Induction of labour in low- and middle-income countries: Challenges and measures to improve outcomes. *Case Rep Womens Health.* 2020 Jan 1;25. Available from: [/pmc/articles/PMC6940710/](#)
13. Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM. Patterns and Outcomes of Induction of Labour in Africa and Asia: a secondary analysis of the WHO Global Survey on Maternal and Neonatal Health. *PLoS One.* 2013 Jun 3;8(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23755259/>
14. Berhan Y, Berhan A. Perinatal mortality trends in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2014 Sep 1;24 Suppl(0 Suppl):29–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25489181/>
15. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, Laudański P, Paszkowski T, Wielgoś M. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. *Ginekol Pol.* 2017;88(4):224–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509326/>
16. Swift EM, Gunnarsdottir J, Zoega H, Bjarnadottir RI, Steingrimsdottir T, Einarsdottir K. Trends in labor induction indications: A 20-year population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Dec 1;101(12):1422. Available from: [/pmc/articles/PMC9812102/](#)
17. Kruit H, Gissler M, Heinonen S, Rahkonen L. Original research: Breaking the myth: the association between the increasing incidence of labour induction and the rate of

caesarean delivery in Finland - a nationwide Medical Birth Register study. *BMJ Open*. 2022 Jul 1;12(7). Available from: [/pmc/articles/PMC9255400/](#)

18. Robbins JB, Broadwell C, Chow LC, Parry JP, Sadowski EA. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jan 1;41(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288098/>
19. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(2):267–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7554594/>
20. Najmabadi S, Schliep KC, Simonsen SE, Porucznik CA, Egger MJ, Stanford JB. Cervical mucus patterns and the fertile window in women without known subfertility: a pooled analysis of three cohorts. *Hum Reprod*. 2021 Jul 1;36(7):1784–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990841/>
21. Martyn F, McAuliffe FM, Wingfield M. The role of the cervix in fertility: is it time for a reappraisal? *Hum Reprod*. 2014 Oct 10;29(10):2092–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069501/>
22. Nicoll AE. The Physiology of Cervical Ripening and the Induction of Labour: A Potential Role for the Nitric Oxide Donor Isosorbide Mononitrate. 2001;
23. Akgul Y, Holt R, Mummert M, Word A, Mahendroo M. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth. *Endocrinology*. 2012 Jul [cited 2024 Feb 25];153(7):3493–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529214/>
24. Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Nov 15;147(6):662–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6638110/>
25. Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Umesaki N. Decreased type I collagen expression in human uterine cervix during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May 1;88(5):2231–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727979/>
26. Morla S. Glycosaminoglycans and Glycosaminoglycan Mimetics in Cancer and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 2;20(8). Available from: [/pmc/articles/PMC6514582/](#)
27. Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des*. 2008 Dec;72(6):455–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19090915/>
28. Couchman JR, Pataki CA. An introduction to proteoglycans and their localization. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(12):885–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23019015/>

29. Vink JY, Qin S, Brock CO, Zork NM, Feltovich HM, Chen X, et al. A new paradigm for the role of smooth muscle cells in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct 1;215(4):478.e1-478.e11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27166013/>
30. Socha MW, Flis W, Pietrus M, Wartęga M, Stankiewicz M. Signaling Pathways Regulating Human Cervical Ripening in Preterm and Term Delivery. *Cells* 2022, Vol 11, Page 3690. 2022 Nov 21;11(22):3690. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/22/3690/htm>
31. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med.* 2007 Jan;25(1):69–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17205425/>
32. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Rosa CCD La, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 2;21(24):1–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419373/>
33. Kelly RW. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2002 Oct 31;57(1–2):217–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385844/>
34. Bollopragada S, Youssef R, Jordan F, Greer I, Norman J, Nelson S. Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):104.e1-104.e11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19121663/>
35. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem.* 2007 Mar 15;15(6):2223–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275314/>
36. Sennström MB, Brauner A, Byström B, Malmström A, Ekman G. Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Jan;82(10):904–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12956839/>
37. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003 May 2;92(8):827–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730128/>
38. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jan;1803(1):55. Available from: [/pmc/articles/PMC2853873/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519637/)
39. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ, Olson DM. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *J Leukoc Biol.* 2010 Jun 2;88(4):625–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519637/>
40. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006 Apr 19;2009(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11406074/>

41. Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, Hascall VC, Mahendroo MS. Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology*. 2005 Jan;15(1):55–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317739/>
42. Caon I, Parnigoni A, Viola M, Karousou E, Passi A, Vigetti D. Cell Energy Metabolism and Hyaluronan Synthesis. *J Histochem Cytochem*. 2021 Jan 1;69(1):35–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623953/>
43. Ruscheinsky M, De la Motte C, Mahendroo M. Hyaluronan and Its Binding Proteins during Cervical Ripening and Parturition: Dynamic Changes in Size, Distribution and Temporal Sequence. *Matrix Biol*. 2008 Jun;27(5):487. Available from: </pmc/articles/PMC2492578/>
44. Maradny E El, Kanayama N, Kobayashi H, Hossain B, Khatun S, Liping S, et al. The role of hyaluronic acid as a mediator and regulator of cervical ripening. *Hum Reprod*. 1997;12(5):1080–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194670/>
45. Byers BD, Bytautiene E, Costantine MM, Buhimschi CS, Buhimschi I, Saade GR, et al. Hyaluronidase modifies the biomechanical properties of the rat cervix and shortens the duration of labor independent of myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):596.e1-596.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965489/>
46. Hyc A, Osiecka-Iwan A, Niderla-Bielinska J, Jankowska-Steifer E, Moskalewski S. Pro- and anti-inflammatory cytokines increase hyaluronan production by rat synovial membrane in vitro. *Int J Mol Med*. 2009;24(4):579–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19724900/>
47. Dadsena S, King LE, García-Sáez AJ. Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2021 Dec 1;1863(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343535/>
48. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase Functions in Cell Death and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Apr;5(4):1–28. Available from: </pmc/articles/PMC3683896/>
49. Crawford ED, Wells JA. Caspase substrates and cellular remodeling. *Annu Rev Biochem*. 2011 Jul 7;80:1055–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456965/>
50. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec 1;1863(12):2977–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646922/>
51. Tantengco OAG, Vink J, Medina PMB, Menon R. Oxidative stress promotes cellular damages in the cervix: implications for normal and pathologic cervical function in human pregnancy. *Biol Reprod*. 2021 Jul 1;105(1):204. Available from: </pmc/articles/PMC8256103/>
52. Leppert PC, Yu SY. Apoptosis in the cervix of pregnant rats in association with cervical softening. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(3):150–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8005541/>

53. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Jun;25(3):287–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21130690/>
54. Polettini J, Richardson LS, Menon R. Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity. *Placenta.* 2018 Mar 1;63:26–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486853/>
55. Cindrova-Davies T, Yung HW, Johns J, Spasic-Boskovic O, Korolchuk S, Jauniaux E, et al. Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor. *Am J Pathol.* 2007;171(4):1168–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17823277/>
56. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012 10:1. 2012 Jun 29;10(1):1–31. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-49>
57. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010 Oct;42(10):1634–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601089/>
58. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Stankiewicz M. Impact of Oxidative Stress on Molecular Mechanisms of Cervical Ripening in Pregnant Women. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 1;23(21):12780. Available from: </pmc/articles/PMC9657514/>
59. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med.* 2021;44(2):98–115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838688/>
60. Kyathanahalli C, Snedden M, Hirsch E. Is human labor at term an inflammatory condition? *Biol Reprod.* 2023 Jan 14;108(1):23. Available from: </pmc/articles/PMC10060716/>
61. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol.* 2008 Oct;79(1):50–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550178/>
62. El Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Sumimoto K, Terao T. The effect of interleukin-1 in rabbit cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;60(1):75–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635236/>
63. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Apr;6(4):232–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177398/>
64. Boraschi D. What Is IL-1 for? The Functions of Interleukin-1 Across Evolution. *Front Immunol.* 2022 Apr 6;13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35464444/>

65. Ogata S, Kubota Y, Yamashiro T, Takeuchi H, Ninomiya T, Suyama Y, et al. Signaling pathways regulating IL-1 α -induced COX-2 expression. *J Dent Res*. 2007 Feb;86(2):186–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251521/>
66. Mitchell MD, Edwin SS, Lundin-Schiller S, Silver RM, Smotkin D, Trautman MS. Mechanism of interleukin-1 beta stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis: mediation via a novel inducible cyclooxygenase. *Placenta*. 1993;14(6):615–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8153084/>
67. Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundahl J, Berggren V, Hansson LO, Marchini G. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Dec;18(8):643–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18078418/>
68. Yu H, Huang X, Ma Y, Gao M, Wang O, Gao T, et al. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci*. 2013 Sep 23;9(9):966–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24155670/>
69. de Oliveira S, Reyes-Aldasoro CC, Candel S, Renshaw SA, Mulero V, Calado Â. Cxcl8 (IL-8) mediates neutrophil recruitment and behavior in the zebrafish inflammatory response. *J Immunol*. 2013 Apr 15;190(8):4349–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23509368/>
70. Sennström MKB, Brauner A, Lu Y, Granström LMM, Malmström AL, Ekman GE. Interleukin-8 is a mediator of the final cervical ripening in humans. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1997;74(1):89–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9243210/>
71. Stjernholm-Vladic Y, Stygar D, Mansson C, Masironi B, Akerberg S, Wang H, et al. Factors involved in the inflammatory events of cervical ripening in humans. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004 Oct 22;2:74. Available from: </pmc/articles/PMC534613/>
72. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158945/>
73. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res*. 2011 Jan;21(1):103–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187859/>
74. Gómez-Chávez F, Correa D, Navarrete-Meneses P, Cancino-Diaz JC, Cancino-Diaz ME, Rodríguez-Martínez S. NF- κ B and Its Regulators During Pregnancy. *Front Immunol*. 2021 May 5;12. Available from: </pmc/articles/PMC8131829/>
75. Elliott CL, Allport VC, Loudon JAZ, Wu GD, Bennett PR. Nuclear factor-kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(8):787–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470867/>

76. Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the “functional progesterone withdrawal.” *Mol Hum Reprod.* 2001;7(6):581–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11385114/>
77. Sakowicz A. The role of NFkB in the three stages of pregnancy - implantation, maintenance, and labour: a review article. *BJOG.* 2018 Oct 1;125(11):1379–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460466/>
78. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Dec 1;5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32958760/>
79. O’Neil JD, Ammit AJ, Clark AR. MAPK p38 regulates inflammatory gene expression via tristetraprolin: Doing good by stealth. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018 Jan 1;94:6. Available from: </pmc/articles/PMC6562201/>
80. Yang Y, Kim SC, Yu T, Yi YS, Rhee MH, Sung GH, et al. Functional Roles of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Macrophage-Mediated Inflammatory Responses. *Mediators Inflamm.* 2014;2014. Available from: </pmc/articles/PMC3977509/>
81. Sheller-Miller S, Richardson L, Martin L, Jin J, Menon R. Systematic review of p38 mitogen-activated kinase and its functional role in reproductive tissues. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Dec 1;80(6):e13047. Available from: </pmc/articles/PMC6261682/>
82. Wang H, Stjernholm YV. Plasma membrane receptor mediated MAPK signaling pathways are activated in human uterine cervix at parturition. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2007;5:3. Available from: </pmc/articles/PMC1796879/>
83. Menon R, Papaconstantinou J. p38 Mitogen activated protein kinase (MAPK): a new therapeutic target for reducing the risk of adverse pregnancy outcomes. *Expert Opin Ther Targets.* 2016 Dec 1;20(12):1397–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459026/>
84. Ito K, Hirao A, Arai F, Takubo K, Matsuoka S, Miyamoto K, et al. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat Med.* 2006 Apr;12(4):446–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16565722/>
85. Ganguly P, Macleod T, Wong C, Harland M, McGonagle D. Revisiting p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) in Inflammatory Arthritis: A Narrative of the Emergence of MAPK-Activated Protein Kinase Inhibitors (MK2i). *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 1286. 2023 Sep 12;16(9):1286. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/9/1286/htm>
86. Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Jauniaux E, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Nuclear factor-kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental

- explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1511–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456758/>
87. Terzidou V. Preterm labour. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Oct;21(5):729–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616441/>
 88. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Aug;36(1):37–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16887467/>
 89. Fuentes A, Spaziani EP, O'Brien WF. The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion and decidua following spontaneous labor. *Prostaglandins*. 1996 Oct;52(4):261–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8936582/>
 90. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10966456/>
 91. Törnblom SA, Patel FA, Byström B, Giannoulis D, Malmström A, Sennström M, et al. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and cyclooxygenase 2 messenger ribonucleic acid expression and immunohistochemical localization in human cervical tissue during term and preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2909–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181076/>
 92. Marx SG, Wentz MJ, MacKay LB, Schlembach D, Maul H, Fittkow C, et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2, and collagen expression in the cervix. *J Histochem Cytochem*. 2006 Jun;54(6):623–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399999/>
 93. Gross G, Imamura T, Vogt SK, Wozniak DF, Nelson DM, Sadovsky Y, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents inflammation-mediated preterm labor in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848506/>
 94. Araújo PHF, Ramos RS, da Cruz JN, Silva SG, Ferreira EFB, de Lima LR, et al. Identification of Potential COX-2 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases Using Molecular Modeling Approaches. *Molecules*. 2020 Sep 1;25(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932669/>
 95. Rajakariar R, Yaqoob MM, Gilroy DW. COX-2 in inflammation and resolution. *Mol Interv*. 2006 Aug 1;6(4):199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960142/>
 96. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug 1;296(2):167–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585102/>

97. Biringer RG. A Review of Prostanoid Receptors: Expression, Characterization, Regulation, and Mechanism of Action. *J Cell Commun Signal*. 2021 Jun;15(2):155. Available from: [/pmc/articles/PMC7991060/](#)
98. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1193–226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10508233/>
99. Pierce S, Bakker R, Myers DA, Edwards RK. Clinical Insights for Cervical Ripening and Labor Induction Using Prostaglandins. *AJP Rep*. 2018;8(4):e307–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377555/>
100. Leonhardt A, Glaser A, Wegmann M, Hackenberg R, Nüsing RM. Expression of prostanoid receptors in human lower segment pregnant myometrium. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;69(5):307–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14580364/>
101. Smith GCS, Wu WX, Nathanielsz PW. Effects of gestational age and labor on expression of prostanoid receptor genes in baboon uterus. *Biol Reprod*. 2001;64(4):1131–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259259/>
102. S. Blesson C, Roos N, Stephansson O, Masironi B, Reinert S, Vladic Stjernholm Y, et al. Expression and localization of prostaglandin receptors and stromal factors in human cervix—Variations in pregnant and non-pregnant states. *Open J Mol Integr Physiol*. 2013;03(04):147–57.
103. Astle S, Thornton S, Slater DM. Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2005 Apr;11(4):279–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15722440/>
104. Chien EK, MacGregor C. Expression and regulation of the rat prostaglandin E2 receptor type 4 (EP4) in pregnant cervical tissue. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(5):1501–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634592/>
105. Yellon SM. Immunobiology of Cervix Ripening. *Front Immunol*. 2019 Jan 24;10:3156. Available from: [/pmc/articles/PMC6993120/](#)
106. Carbonne B, Jannet D, Dallot E, Pannier E, Ferré F, Cabrol D. Synthesis of glycosaminoglycans by human cervical fibroblasts in culture: effects of prostaglandin E2 and cyclic AMP. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1996 Dec 1;70(1):101–5.
107. Karli S, Ayala-Haedo JA, Feuer WJ, Fernandez M, Dubovy S, Wester ST. Effect of prostaglandin analogs on matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in eyelid muscle specimens. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2039. Available from: [/pmc/articles/PMC6188183/](#)

108. Zhang Y, DeWitt DL, McNeely TB, Wahl SM, Wahl LM. Secretory leukocyte protease inhibitor suppresses the production of monocyte prostaglandin H synthase-2, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. *J Clin Invest*. 1997 Mar 1;99(5):894–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9062347/>
109. Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):986. Available from: </pmc/articles/PMC3081099/>
110. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 1;24(11). Available from: </pmc/articles/PMC10253712/>
111. Facchinetti F, Venturini P, Blasi I, Giannella L. Changes in the cervical competence in preterm labour. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1(SUPPL. 1):23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15715590/>
112. Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod*. 1996;11(8):1755–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921128/>
113. Ekerhovd E, Weijdegård B, Brännström M, Mattsby-Baltzer I, Norström A. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2 alpha), and prostaglandin E(2). *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):745–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967501/>
114. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2007 Dec;15(6):252–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236016/>
115. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890489/>
116. Williams AT, Muller CR, Govender K, Navati MS, Friedman AJ, Friedman JM, et al. Control of systemic inflammation through early nitric oxide supplementation with nitric oxide releasing nanoparticles. *Free Radic Biol Med*. 2020 Dec 1;161:15–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011274/>
117. Väisänen-Tommiska MRH. Nitric oxide in the human uterine cervix: endogenous ripening factor. *Ann Med*. 2008;40(1):45–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18246474/>
118. Ekerhovd E, Brännström M, Weijdegård B, Norström A. Nitric oxide synthases in the human cervix at term pregnancy and effects of nitric oxide on cervical smooth muscle contractility. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):610–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992181/>
119. García-Aranda MI, Gonzalez-Padilla JE, Gómez-Castro CZ, Gómez-Gómez YM, Rosales-Hernández MC, García-Báez E V., et al. Anti-inflammatory effect and inhibition of nitric oxide production by targeting COXs and iNOS enzymes with the 1,2-

- diphenylbenzimidazole pharmacophore. *Bioorg Med Chem*. 2020 May 1;28(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205045/>
120. Cheng M, Li Y, Wu J, Nie Y, Li L, Liu X, et al. IL-8 induces imbalances between nitric oxide and endothelin-1, and also between plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in cultured endothelial cells. *Cytokine*. 2008 Jan;41(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023202/>
 121. Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, Moilanen E. Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Aug;4(4):471–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16101524/>
 122. Väisänen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in nonpregnant, women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 1):790–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150276/>
 123. Bullarbo M, Norström A, Andersch B, Ekerhovd E. Isosorbide mononitrate induces increased cervical expression of cyclooxygenase-2, but not of cyclooxygenase-1, at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):160–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675095/>
 124. Pustovrh MC, Jawerbaum A, White V, Capobianco E, Higa R, Martínez N, et al. The role of nitric oxide on matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 in placenta and fetus from diabetic rats. *Reproduction*. 2007 Oct;134(4):605–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17890296/>
 125. Ridnour LA, Windhausen AN, Isenberg JS, Yeung N, Thomas DD, Vitek MP, et al. Nitric oxide regulates matrix metalloproteinase-9 activity by guanylyl-cyclase-dependent and -independent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 23;104(43):16898–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17942699/>
 126. Sanchez-Ramos L, Levine LD, Sciscione AC, Mozurkewich EL, Ramsey PS, Adair CD, et al. Methods for the induction of labor: efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Mar 1;230(3):S669–95. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937823000819/fulltext>
 127. Tesemma MG, Sori DA, Gameda DH. High dose and low dose oxytocin regimens as determinants of successful labor induction: a multicenter comparative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Apr 21;20(1). Available from: </pmc/articles/PMC7175564/>
 128. D’Ambrosi F, Cesano N, Iurlaro E, Ronchi A, Ramezzana IG, Di Maso M, et al. Prelabor rupture of membranes at term: A possible hematological triage in addition to vagino-rectal beta-hemolytic streptococcus screening for early labor induction. *PLoS One*. 2022 Jan 1;17(1). Available from: </pmc/articles/PMC8757946/>
 129. De Vivo V, Carbone L, Saccone G, Magoga G, De Vivo G, Locci M, et al. Early amniotomy after cervical ripening for induction of labor: a systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr 1;222(4):320–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398311/>

130. Kolkman DGE, Verhoeven CJM, Brinkhorst SJ, Van Der Post JAM, Pajkrt E, Opmeer BC, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2013;30(8):625–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23283806/>
131. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstetrics and gynecology.* 2011 Apr;117(4):805–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383643/>
132. de Vaan MDT, ten Eikelder MLG, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KWM, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 18;2019(10). Available from: </pmc/articles/PMC6953206/>
133. Socha MW, Flis W, Pietrus M, Wartęga M, Szambelan M. The 300 versus 300 Study—Low Volume versus High Volume Single Balloon Catheter for Induction of Labor: A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 4839. 2023 Jul 22;12(14):4839. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/14/4839/htm>
134. Gu N, Ru T, Wang Z, Dai Y, Zheng M, Xu B, et al. Foley Catheter for Induction of Labor at Term: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015 Aug 31;10(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26322635/>
135. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Kunicka A, Stankiewicz M. A Review of the Mechanism of Action and Clinical Applications of Osmotic Dilators for Cervical Ripening in the Induction of Labor and in Gynecology Procedures. *Med Sci Monit.* 2023;29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37368878/>
136. Yount SM, Lassiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J Midwifery Womens Health.* 2013 Mar;58(2):133–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590485/>
137. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Stankiewicz M, Kunicka A. The Efficacy of Misoprostol Vaginal Inserts for Induction of Labor in Women with Very Unfavorable Cervices. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 4106. 2023 Jun 17;12(12):4106. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/12/4106/htm>
138. Blanc-Petitjean P, Carbonne B, Deneux-Tharaux C, Salomé M, Goffinet F, Le Ray C. Comparison of effectiveness and safety of cervical ripening methods for induction of labour: A population-based study using coarsened exact matching. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Sep 1;33(5):313–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342567/>

139. Ólafsdóttir ÁH, Kristófersson DM, Karlsdóttir SI. [The effects of induced labor at 41 week of pregnancy on mode of delivery and outcome]. *Laeknabladid*. 2019;105(3):115–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806629/>
140. Haavaldsen C, Morken NH, Saugstad OD, Eskild A. Is the increasing prevalence of labor induction accompanied by changes in pregnancy outcomes? An observational study of all singleton births at gestational weeks 37–42 in Norway during 1999–2019. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Feb 1;102(2):158. Available from: </pmc/articles/PMC9889324/>
141. Braund S, Deneux-Tharoux C, Sentilhes L, Seco A, Rozenberg P, Goffinet F. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in women with vaginal delivery: A propensity score analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Feb 1;164(2):732–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568268/>
142. Pacheco LD, Rosen MP, Gei AF, Saade GR, Hankins GDV. Management of uterine hyperstimulation with concomitant use of oxytocin and terbutaline. *Am J Perinatol*. 2006 Aug;23(6):377–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847795/>
143. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2019 Feb 1;17(2):170. Available from: </pmc/articles/PMC6382053/>
144. Gould AJ, Recabo O, Has P, Werner EF, Clark MA, Lewkowitz AK. Association of admission unit and birth satisfaction during induction of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):9578–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260026/>
145. Ramlee N, Azhary JMK, Hamdan M, Saaid R, Gan F, Tan PC. Predictors of maternal satisfaction with labor induction: A prospective observational cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Nov 1;163(2):547–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37177795/>
146. Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women’s perceptions, expectations and satisfaction with induced labour--a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Nov 1;123(1):56–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905017/>
147. Pop-Jordanova N. Childbirth-Related Psychological Trauma. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022 Mar 1;43(1):17–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451296/>
148. Duff C, Sinclair M. Exploring the risks associated with induction of labour: a retrospective study using the NIMATS database. Northern Ireland Maternity System. *J Adv Nurs* [Internet]. 2000 [cited 2024 Mar 7];31(2):410–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10672100/>
149. Little SE. Elective Induction of Labor: What is the Impact? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Dec 1;44(4):601–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078942/>

150. Grivell RM, Reilly AJ, Oakey H, Chan A, Dodd JM. Maternal and neonatal outcomes following induction of labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Feb;91(2):198–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21995778/>
151. Goh R, Goh D, Ellepola H. Perineal tears - A review. *Aust J Gen Pract*. 2018 Jan 1;47(1–2):35–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429318/>
152. Michel A, Harris-Haman PA. Review of the Reliability and Validity of the Apgar Score. *Adv Neonatal Care*. 2022 Feb 1;22(1):28–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797428/>
153. Freret TS, Woods GT, James KE, Kaimal AJ, Clapp MA. Incidence of and Risk Factors for Failed Induction of Labor Using a Contemporary Definition. *Obstetrics and gynecology*. 2021 Mar 1;137(3):497–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33543905/>
154. ten Eikelder MLG, van Baaren GJ, Oude Rengerink K, Jozwiak M, de Leeuw JW, Kleiverda G, et al. Comparing induction of labour with oral misoprostol or Foley catheter at term: cost-effectiveness analysis of a randomised controlled multi-centre non-inferiority trial. *BJOG*. 2018 Feb 1;125(3):375–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440898/>
155. Grabiec M, Walentowicz-Sadłacka M, Fórmaniak J, Janicki R, Kazdepka-Ziemińska A, Jagielska I. [Evaluation of the efficacy and safety of Foley catheter pre-induction of labor]. *Ginekol Pol*. 2013;84(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23700844/>
156. Ten Eikelder MLG, Oude Rengerink K, Jozwiak M, De Leeuw JW, De Graaf IM, Van Pampus MG, et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1619–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850983/>
157. Rugarn O, Tipping D, Powers B, Wing DA. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. *BJOG*. 2017 Apr 1;124(5):796–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307397/>
158. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 22;6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34155622/>
159. Alfirovic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones L V., et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *The BMJ*. 2015;350. Available from: [/pmc/articles/PMC4353287/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254353287/)
160. Wickramasinghe RPTB, Senanayake H, De Silva C. Intrauterine Foley catheter for 48 versus 24 hours for cervical ripening: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 May 1;149(2):225–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010972/>

161. Angolile CM, Max BL, Mushemba J, Mashauri HL. Global increased cesarean section rates and public health implications: A call to action. *Health Sci Rep.* 2023 May 1;6(5). Available from: [/pmc/articles/PMC10196217/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930187/)
162. Cherian AG, Marcus TA, Sebastian T, Rathore S, Mathews JE. Induction of labor using Foley catheter with weight attached versus without weight attached: A randomized control trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Apr 1;157(1):159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930187/>
163. Soni A, Sharma A, Sharma C, Verma S. Simultaneous use of high-volume Foley catheter (60 ml) and misoprostol for labor induction in nulliparous women: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Jul 1;158(1):44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561872/>
164. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 13;2014(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924489/>
165. Socha MW, Flis W, Pietrus M, et al. Results of Induction of Labor with Prostaglandins E1 and E2 (The RIPE Study): A Real-World Data Analysis of Obstetrical Effectiveness and Clinical Outcomes of Pharmacological Induction of Labor with Vaginal Inserts. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 982. 2023 Jul 8;16(7):982. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/7/982/htm>
166. Wang J, Cao Y, Chen L, Tao Y, Huang H, Miao C. Influence factor analysis and prediction model of successful application of high-volume Foley Catheter for labor induction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Dec 1;23(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-06101-7>
167. Amini M, Wide-Swensson D, Herbst A. Sublingual misoprostol vs. oral misoprostol solution for induction of labor: A retrospective study. *Front Surg.* 2022 Sep 15;9. Available from: [/pmc/articles/PMC9520235/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35430404/)
168. Brognard M, Legendre G, Madzou S, Descamps P, Corroenne R. Risk factors for operative vaginal delivery after a previous instrumental delivery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Jun 1;51(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35430404/>
169. Teal EN, Lewkowitz AK, Koser SLP, Tran CBN, Gaw SL. Quantifying the Risks and Benefits of Continuing Labor Induction: Data for Shared Decision-Making. *Am J Perinatol.* 2021 Jul 1;38(9):935–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016925/>
170. Nystedt A, Hildingsson I. Diverse definitions of prolonged labour and its consequences with sometimes subsequent inappropriate treatment. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jul 16;14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031035/>
171. Kempe P, Vikström-Bolin M. Women’s satisfaction with the birthing experience in relation to duration of labour, obstetric interventions and mode of birth. *Eur J Obstet Gynecol*

Reprod Biol. 2020 Mar 1;246:156–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028143/>

172. Roth LM. What's the Rush? Tort Laws and Elective Early-term Induction of Labor. *J Health Soc Behav.* 2016 Dec 1;57(4):486–501. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803267/>
173. Patabendige M, Jayawardane A. Foley catheter for cervical priming in induction of labour at University Obstetrics Unit, Colombo, Sri Lanka: a clinical audit with a patient satisfaction survey. *BMC Res Notes.* 2017 Apr 12;10(1). Available from:
</pmc/articles/PMC5389149/>
174. Sium AF, Prager S, Wolderufael M, Abubeker FA, Tufa TH, Grentzer JM. Foley catheter for cervical preparation prior to second trimester dilation and evacuation: A supply-based alternative for surgical abortion: A case series. *Contracept X.* 2022 Jan 1;4. Available from:
</pmc/articles/PMC9593172/>
175. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod.* 2004;19(1):81–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688161/>
176. Chiossi G, Costantine MM, Bytautiene E, Kechichian T, Hankins GDV, Sbrana E, et al. The effects of PGE1 and PGE2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am J Perinatol.* 2012;29(8):615. Available from: </pmc/articles/PMC3459059/>
177. Chiossi G, Costantine MM, Bytautiene E, Betancourt A, Hankins GDV, Saade GR, et al. In vitro myometrial contractility profiles of different pharmacological agents used for induction of labor. *Am J Perinatol.* 2012;29(9):699. Available from:
</pmc/articles/PMC3445781/>
178. Szczesny W, Kjøllesdal M, Karlsson B, Nielsen S. Bishop score and the outcome of labor induction with misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006 May;85(5):579–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752237/>
179. RamyaMohana VA, Dorairajan G. Outcome of Induction of Labor with Foley's Catheter in Women with Previous One Cesarean Section with Unfavorable Cervix: An Experience From a Tertiary Care Institute in South India. *J Obstet Gynaecol India.* 2022 Feb 1;72(1):26–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125735/>
180. DÎRĂ L, DRĂGUȘIN RC, ȘOROP-FLOREA M, TUDORACHE Ș, CARA ML, ILIESCU DG. Can We Use the Bishop Score as a Prediction Tool for the Mode of Delivery in Primiparous Women at Term Before the Onset of Labor? *Curr Health Sci J.* 2021;47(1):68. Available from:
</pmc/articles/PMC8200609/>
181. Elghorori MRM, Hassan I, Dartey W, Abdel-Aziz E, Bradley M. Comparison between subjective and objective assessments of the cervix before induction of labour. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Aug 1;26(6):521–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000497/>

182. Handal-Orefice RC, Friedman AM, Chouinard SM, Eke AC, Feinberg B, Politch J, et al. Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk. *Obstetrics and gynecology*. 2019 Jul 1;134(1):10–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188317/>
183. Socha MW, Flis W, Pietrus M, Wartęga M. Risk of Cesarean Delivery after Vaginal Inserts with Prostaglandin Analogs and Single-Balloon Catheter Used for Cervical Ripening and Induction of Labor. *Biomedicines* 2023, Vol 11, Page 2125. 2023 Jul 27;11(8):2125. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/8/2125/htm>
184. Pergialiotis V, Panagiotopoulos M, Constantinou T, Vogiatzi Vokotopoulou L, Koumenis A, Stavros S, et al. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Sep 1;308(3):727. Available from: </pmc/articles/PMC10348969/>
185. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(5):707–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12972009/>
186. Escobar CM, Grünebaum A, Nam EY, Olson AT, Anzai Y, Benedetto-Anzai MT, et al. Non-adherence to labor guidelines in cesarean sections done for failed induction and arrest of dilation. *J Perinat Med*. 2020 Jan 1;49(1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555148/>
187. Nelson DB, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. “New or not-so-new” labor management practices and cesarean delivery for arrest of progress. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jan 1;222(1):71.e1-71.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336076/>
188. Onishi K, Huang JC, Kawakita T. Comparison of Labor Curves Between Spontaneous and Induced Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2023 Dec 1;142(6):1416–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37826850/>
189. Greenberg JT, Cross SN, Raab CA, Pettker CM, Illuzzi JL. Adherence to Definitions of Labor Arrest Influence on Primary Cesarean Delivery Rate. *Am J Perinatol*. 2024 Mar 6;41(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045572/>
190. Crowley CM, Lang NA, O’Leary BD, Geary MP. Trends in instrument preference for operative vaginal delivery in a tertiary referral center: 2008-2021. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug 1;162(2):752–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36815738/>
191. Bolla D, Weissleder SV, Radan AP, Gasparri ML, Raio L, Müller M, et al. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 May 10;18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747591/>
192. Shetty A, Danielian P, Templeton A. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *BJOG*. 2001 Mar;108(3):238–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11281461/>

193. Mlodawski J, Mlodawska M, Plusajska J, Galuszewska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. *Ginekol Pol.* 2020;91(11):700–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301165/>
194. Powell J, Gilo N, Foote M, Gil K, Lavin JP. Vacuum and forceps training in residency: experience and self-reported competency. *J Perinatol.* 2007 Jun;27(6):343–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17392838/>
195. Velemir L, Vendittelli F, Bonnefoy C, Accoceberry M, Savary D, Gallot D. [Learning curve of vacuum extraction in residency: a preliminary study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2009 Sep;38(5):421–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19467807/>
196. Wang L, Zheng J, Wang W, Fu J, Hou L. Efficacy and safety of misoprostol compared with the dinoprostone for labor induction at term: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr 17;29(8):1297–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067262/>
197. Rygh AB, Skjeldestad FE, Körner H, Eggebø TM. Assessing the association of oxytocin augmentation with obstetric anal sphincter injury in nulliparous women: a population-based, case-control study. *BMJ Open.* 2014;4(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059967/>
198. Baczek G, Rychlewicz S, Budner M, Kowalska I, Galazkowski R, Teliga-Czajkowska J. Use and Effects of Augmentation of Labor with Oxytocin: A Single-Center, Retrospective, Case-Control Study of 4350 Women in Warsaw, Poland, 2015–2020. *Med Sci Monit.* 2022 Aug 19;28:e937557-1. Available from: </pmc/articles/PMC9397144/>
199. Tesemma MG, Sori DA, Gameda DH. Perinatal outcomes of high dose versus low dose oxytocin regimen used for labor induction and factors associated with adverse perinatal outcome in four hospitals of Ethiopia: a multicenter comparative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Dec 1;21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454456/>
200. Kujabi ML, Mikkelsen E, Housseine N, Obel J, D’Mello BS, Meyrowitsch DW, et al. Labor augmentation with oxytocin in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AJOG Global Reports.* 2022 Nov 1;2(4):100123. Available from: </pmc/articles/PMC9664020/>
201. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(6):1811–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7778637/>
202. Nelson DB, McIntire DD, Leveno KJ. Relationship of the length of the first stage of labor to the length of the second stage. *Obstetrics and gynecology.* 2013 Jul;122(1):27–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743461/>
203. Hildingsson I, Blix E, Hegaard H, Huitfeldt A, Ingversen K, Ólafsdóttir ÓÁ, et al. How Long Is a Normal Labor? Contemporary Patterns of Labor and Birth in a Low-Risk Sample of 1,612

- Women from Four Nordic Countries. *Birth*. 2015 Dec 1;42(4):346–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467758/>
204. Hofmeyr GJ, Bernitz S, Bonet M, Bucagu M, Dao B, Downe S, et al. WHO next-generation partograph: revolutionary steps towards individualised labour care. *BJOG*. 2021 Sep 1;128(10):1658–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686760/>
 205. Lundborg L, Åberg K, Sandström A, Liu X, Tilden EL, Bolk J, et al. First stage of labour duration and associated risk of adverse neonatal outcomes. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37532775/>
 206. Czech I, Fuchs P, Fuchs A, Lorek M, Tobolska-Lorek D, Droszol-Cop A, et al. Pharmacological and Non-Pharmacological Methods of Labour Pain Relief-Establishment of Effectiveness and Comparison. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 1;15(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544878/>
 207. Xin S, Liu X, Zheng J, Lai H, Zhou J, Zhang F, et al. Active Management of Labor Process under Smart Medical Model Improves Vaginal Delivery Outcomes of Pregnant Women with Preeclampsia. *J Healthc Eng*. 2022;2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35432840/>
 208. Huang J, Zang Y, Ren LH, Li FJ, Lu H. A review and comparison of common maternal positions during the second-stage of labor. *Int J Nurs Sci*. 2019 Oct 10;6(4):460. Available from: [/pmc/articles/PMC6839002/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686760/)
 209. Kemper JI, Li W, Goni S, Flanagan M, Weeks A, Alfirevic Z, et al. Foley catheter vs oral misoprostol for induction of labor: individual participant data meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2021 Feb 1;57(2):215–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.23563>
 210. Druenne J, Semay T, Giraud A, Chauleur C, Raia-Barjat T. Pain and satisfaction in women induced by vaginal dinoprostone, double balloon catheter and oral misoprostol. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022 Dec 1;51(10):102484.
 211. Pietrzak J, Mędrzycka-Dąbrowska W, Wróbel A, Grzybowska ME. Women’s Knowledge about Pharmacological and Non-Pharmacological Methods of Pain Relief in Labor. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jun 29;11(13). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37444716>
 212. Abdelhafeez AM, Alomari FK, Al Ghashmari HM, Newera A, Alshehri HO, Alzulfi FM, et al. Awareness and Attitude Toward Epidural Analgesia During Labor Among Pregnant Women in Taif City: A Hospital-Based Study. *Cureus*. 2023 Nov 25;15(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38146556/>
 213. Jodzis A, Walędziak M, Czajkowski K, Różańska-Walędziak A. Intrapartum Analgesia—Have Women’s Preferences Changed over the Last Decade? *Medicina (B Aires)*. 2022 Jan 1;58(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8780736/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38146556/)

214. Callahan EC, Lee W, Aleshi P, George RB. Modern labor epidural analgesia: implications for labor outcomes and maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May 1;228(5S):S1260–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37164496/>
215. Deepak D, Kumari A, Mohanty R, Prakash J, Kumar T, Priye S. Effects of Epidural Analgesia on Labor Pain and Course of Labor in Primigravid Parturients: A Prospective Non-randomized Comparative Study. *Cureus*. 2022 Jun 19;14(6). Available from: [/pmc/articles/PMC9295827/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37164496/)
216. Anim-Somuah M, Smyth RMD, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 21;5(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781504/>
217. Ohashi Y, Baghirzada L, Sumikura H, Balki M. Remifentanil for labor analgesia: a comprehensive review. *J Anesth*. 2016 Dec 1;30(6):1020–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619509/>
218. Devabhakthuni S. Efficacy and safety of remifentanil as an alternative labor analgesic. *Clin Med Insights Womens Health*. 2013 Jan;6:CMWH.S8015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665213/>
219. Cai M, Liu J, Lei XF, Li YL, Yu J. Remifentanil at a Relatively Elevated Dose in Active Phase is Safe and More Suitable Than Fixed Lower Dose for Intravenous Labor Analgesia. *J Pain Res*. 2023 Jul;16:2543–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37521009/>
220. Lei X, Yu Y, Li M, Fang P, Gan S, Yao Y, et al. The efficacy and safety of remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia in labor: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2022 Dec 1;17(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36534641/>
221. Morris M, Bolnga JW, Verave O, Aipit J, Rero A, Laman M. Safety and effectiveness of oral misoprostol for induction of labour in a resource-limited setting: A dose escalation study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Sep 8;17(1):1–8. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-017-1483-5>
222. Deshmukh VL, Rajamanya A V., Yelikar KA. Oral Misoprostol Solution for Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Apr 1;67(2):98. Available from: [/pmc/articles/PMC5371524/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37164496/)
223. Chowdhary A, Bagga R, Jasvinder Kalra, Jain V, Saha SC, Kumar P. Comparison of intracervical Foley catheter used alone or combined with a single dose of dinoprostone gel for cervical ripening: a randomised study. *J Obstet Gynaecol*. 2019 May 19;39(4):461–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747025/>
224. Adhikari EH, McGuire J, Lo J, McIntire DD, Spong CY, Nelson DB. Vaginal Compared With Oral Misoprostol Induction at Term: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2024 Feb 1;143(2):256–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37989142/>

225. Sichertiu J, Vial Y, Panchaud A, Baud D, Desseauve D. Tachysystole and risk of cesarean section after labor induction using misoprostol: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Jun 1;249:54–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361173/>
226. Rahimi M, Haghghi L, Baradaran HR, Azami M, Larijani SS, Kazemzadeh P, et al. Comparison of the effect of oral and vaginal misoprostol on labor induction: updating a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Eur J Med Res.* 2023 Dec 1;28(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707858/>
227. Jansson MH, Franzén K, Hiyoshi A, Tegerstedt G, Dahlgren H, Nilsson K. Risk factors for perineal and vaginal tears in primiparous women – the prospective POPRACT-cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Dec 1;20(1):1–14. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03447-0>
228. Al-Wahaibi S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim H. Induction of labor and risk of third- and fourth-degree perineal tears. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2020 May;42(5):665. Available from: </pmc/articles/PMC7217638/?report=abstract>
229. Smith LA, Price N, Simonite V, Burns EE. Incidence of and risk factors for perineal trauma: A prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Mar 7;13(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-13-59>
230. Okeahialam NA, Sultan AH, Thakar R. The prevention of perineal trauma during vaginal birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Mar 1;230(3S):S991–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635056/>
231. Okon OA, Ekabua JE. Postpartum Vaginal Blood Loss following Two Different Methods of Cervical Ripening. *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017. Available from: </pmc/articles/PMC5749290/>
232. Souza PCP, Damasceno KSA, Araujo Júnior E, Alencar Júnior CA, Feitosa FEDL. Can the Induction of Labor with Misoprostol Increase Maternal Blood Loss? *RBGO Gynecology & Obstetrics.* 2017 Feb 1;39(2):53. Available from: </pmc/articles/PMC10316954/>
233. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K, et al. Labor Induction with Orally Administrated Misoprostol: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017. Available from: </pmc/articles/PMC5624161/>
234. ten Eikelder MLG, Neervoort F, Rengerink KO, Jozwiak M, de Leeuw JW, de Graaf I, et al. Induction of labour with a Foley catheter or oral misoprostol at term: the PROBAAT-II study, a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Mar 19;13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506128/>
235. Sheldon WR, Durocher J, Winikoff B, Blum J, Trussell J. How effective are the components of active management of the third stage of labor? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Feb

21;13(1):1–8. Available from:

<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-13-46>

236. Güngördük K, Olgaç Y, Gülseren V, Kocaer M. Active management of the third stage of labor: A brief overview of key issues. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018 Sep 1;15(3):188. Available from: </pmc/articles/PMC6127474/>
237. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 13;2019(2). Available from: </pmc/articles/PMC6372362/>
238. Fissahaye B, Dheresa M, Assefa N, Tesfaye D, Eyeberu A, Balis B, et al. Active management of the third stage of labor and associated factors among maternity care providers in public health facilities in Eastern Ethiopia: a multi-center study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Dec 1;23(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-06009-2>
239. Ayala M, Nookala V, Fogel J, Fatehi M. Visual estimation of blood loss versus quantitative blood loss for maternal outcomes related to obstetrical hemorrhage. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2023;36(3):341. Available from: </pmc/articles/PMC10120519/>
240. Townend ML, Byers S. Visual estimation of blood loss by UK pre-hospital clinicians: an observational study. *Br Paramed J*. 2018 Jun 6;3(1):16. Available from: </pmc/articles/PMC7706754/>
241. Hancock A, Weeks AD, Tina LD. Assessing blood loss in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Nov 1;61:28–40.
242. Diaz V, Abalos E, Carroli G. Methods for blood loss estimation after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 13;2018(9). Available from: </pmc/articles/PMC6513177/>
243. Steetskamp J, Bachmann E, Hasenburg A, Battista MJ. Safety of misoprostol for near-term and term induction in small-for-gestational-age pregnancies compared to dinoprostone and primary cesarean section: results of a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec 1;302(6):1369–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761274/>
244. Yenuberi H, Mathews J, George A, Benjamin S, Rathore S, Tirkey R, et al. The efficacy and safety of 25 µg or 50 µg oral misoprostol versus 25 µg vaginal misoprostol given at 4- or 6-hourly intervals for induction of labour in women at or beyond term with live singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2024 Feb 1;164(2):482–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.14970>

9. Załączniki

9.1 Zgoda odpowiedniej Komisji Bioetycznej

Badanie to zostało pozytywnie zaopiniowane przez komisję bioetyczną (opinia nr KB – 46a/23) działającą przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku. Przed przystąpieniem do badania, każda z pacjentek wyraziła pisemną, świadomą zgodę na udział w powyższym badaniu.

9.2 Adnotacje

Wszelkie ryciny oraz tabele umieszczone w tekście zostały sporządzone przez autora monografii

9.3 Wykaz stosowanych skrótów

- **IOL** – indukcja porodu
- **VD** – poród pochwowy
- **ECM** – macierz zewnątrzkomórkowa
- **GAG** – glikozoaminoglikany
- **MMP** – metaloproteinazy
- **TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteinaz
- **PG** – prostaglandyny
- **HA** – kwas hialuronowy / hialuronian
- **HAS** – syntaza hialuronianu
- **IL-1** – interleukina – 1
- **IL-6** – interleukina – 6
- **IL-8** – interleukina – 8
- **ATP** – adenozyotrójfosforan
- **OS** – stres oksydacyjny
- **RFT** – reaktywne formy tlenu
- **RFA** – reaktywne formy azotu
- **COX-2** – cyklooksigenaza – 2
- **NF-κB** – czynnik jądrowy-kappaB
- **MAPK** – kinazy białkowe aktywowane mitogenami

- **P38MAPK** – białko p38 kinazy aktywowanej mitogenami
- **NOS** – syntaza tlenku azotu
- **VCAM – 1** – molekula adhezyjna śródbłonna naczyniowego - 1
- **ICAM – 1** – międzykomórkowa molekula adhezyjna – 1
- **PLA2** – fosfolipaza A2
- **PGH2** – prostaglandyna H2
- **TXA2** – tromboksan A2
- **PGDH** – dehydrogenaza prostaglandynowa
- **EP1-EP4** – receptory prostaglandyny E2; izoformy 1-4
- **PLC** – fosfolipaza C
- **IP3** – inozytol trójfosforanu
- **cAMP** – cykliczny adenozynomonofosforan
- **Gs** – podjednostka stymulująca białka G
- **Gi** – podjednostka hamująca białka G
- **Gq** – polipeptyd q białka G
- **SLPI** – inhibitor proteazy leukocytatnej
- **PKA** – kinaza białkowa A
- **NO** – tlenek azotu