



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



MODEL PREDIKCIJE USPEŠNOSTI INDUKCIJE POROĐAJA ZASNOVAN NA KLINIČKIM I ULTRAZVUČNIM PARAMETRIMA TRUDNICE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Zorica Grujić

Prof. dr Darko Čapko

Kandidat:

Asist. dr Anita Krsman

Novi Sad, 2023 godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Анита Крсман
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Зорица Грујић, Редовни професор, Медицински факултет, Нови Сад Проф. Др Дарко Чапко, Редовни професор, Факултет техничких наука, Нови Сад
Наслов рада:	Модел предикције успешности индукције порођаја заснован на клиничким и ултразвучним параметрима труднице
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 169 Поглавља: 10 Референци: 418 Табела: 21 Слика: 33 Прилога: 7
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Гинекологија и акушерство; Перинатологија
Кључне речи / предметна одредница:	Индуктовани порођај; фактори ризика; ултразвук; мерење дужине грлића материце; паритет; индекс телесне масе; статистички модели; машинско учење; алгоритми; предиктивна вредност тестова
Резиме на језику рада:	Увод: Постоји тренд пораста инциденце индукције порођаја и резултати показују да је око 20% порођаја у свету индуковано. Исход индукције порођаја није изванредан, а сама индукција порођаја носи одређене ризике. Неопходни су модели за предвиђање исхода индукције порођаја, засновани на индивидуалним карактеристикама пацијенткиња и који се са великом поузданошћу могу користити приликом одлуке о начину порођаја. Издавање трудница које су у високом ризику од неуспеле индукције порођаја довело би до редукције матерналног и неонаталног морбидитета и морталитета. Циљ: Главни циљ студије био је развој модела заснованог на алгоритмима машинског учења за предвиђање успеха индукције порођаја. Пре тога процењени су клинички и ултразвучни параметри који утичу на успешност индукције порођаја, а затим је развијен и нови ултразвучни систем бодовања зрелости грлића материце (УСС). Материјал и методе: Проспективна рандомизирана студија, обухватила је 226 трудница, којима је индуктован порођај. Анализирани су клинички

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>и ултразвучни параметри труднице пре индукције порођаја. Индукција порођаја подразумевала је апликацију Препидил® гела (Бурнет скор < 6) или интравенска администрација окситоцина (Бурнет скор ≥ 6). Након евалуације ултразвучних параматера, креирали смо ултразвучни скоринг систем. Затим је вршена процена УСС у односу на Бурнет скор и клиничке параметре. На крају је развијен свеобухватни модел који користи алгоритме машинског учења за предвиђање успеха индукције порођаја. Техника <i>KFold Cross</i> унакрсне валидације коришћена је за интерну валидацију модела.</p> <p>Резултати: Већина трудница у истраживању порођена је вагиналним путем –158 (69,9%), док је 68 трудница (30,1%) порођено царским резом. Најчешћа индикација за индукцију порођаја била је посттерминска трудноћа – 124 (54,87%), а у односу на метод индукције порођаја доминирала је комбинација амниотомије уз примену окситоцина – 159 (70,35%). У погледу клиничких параметара, на исход индукције порођаја највећи утицај имају паритет ($p<0,05$), БМИ ($p<0,05$) и Бурнет скор ($p<0,001$). Сви испитивани ултразвучни параметри показали су статистичку значајност у односу на успех индукције порођаја ($p<0,05$), осим задњег цервикалног угла ($p=0,861$) и ултразвучно процењене телесне масе плода ($p=0,766$). Параметри укључени у УСС били су компарабилни са параметрима Бурнет скорa. УСС садржи пет ултразвучних параметара: дужина грлића материце и тунелизација, положај потиљка плода, задњи цервикални угао и висина феталне главице. У свим cut off вредностима УСС је показао већу сензитивност, а Бурнет скор већу специфичност. У односу на предвиђање времена од почетка индукције порођаја до самог порођаја, УСС је показао боље резултате у односу на Бурнет скор (0,069: 0,482). Вредност површине испод ROC криве била је виша за УСС (AUC 0,734) у односу на Бурнет скор (AUC 0,66). Најбољи резултати добијени су комбинацијом Бурнет скор+УСС+клинички параметри (AUC 0,920). Ради једноставније примене у свакодневном раду и екстерне валидације модела, креирани су стабло одлуке и апликативни софтвер предикције успеха индукције порођаја.</p> <p>Закључак: Ултразвучни скоринг систем је једноставан, лак за примену, има високу сензитивност и специфичност што га чини лако применљивим у свакодневном клиничком раду. Креирани модел, који обухвата клиничке параметре, ултразвучне параметре, Бурнет скор и користи алгоритме машинског учења даје боље резултате од модела који користе друге параметре. Ипак, потребна су даља истраживања како би се превазишла ограничења ове студије и потврдила поузданост модела.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	26.11.2019.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Anita Krsman
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Zorica Grujić, gynecologist obstetrician, MD, Full professor, Faculty of Medicine, Novi Sad Prof. dr Darko Čapko, Full professor, Faculty of Technical Sciences, Novi Sad
Thesis title:	A model for predicting the success of labor induction based on clinical and ultrasound parameters of the pregnant woman
Language of text (script):	Serbian language (latin)
Physical description:	Number of: Pages: 169 Chapters: 10 References: 418 Tables: 21 Illustrations: 33 Appendices: 7
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Obstetric and gynecology; Perinatology
Subject, Key words:	Labor, Induced, Risk Factors, Ultrasonography, Cervical Length Measurement, Parity, Body Mass Index, Models, Statistical, Machine Learning, Algorithms, Predictive Value of Tests
Abstract in English language:	Introduction: There is a growing trend toward induction of labor and approximately 20% of labors are induced. The induction of labor is not always successful and carries risks. Models for predicting the outcome of induction of labor are necessary, based on the individual characteristics of patients and which can be used with high reliability when deciding on the method of delivery. Isolating pregnant women who are at high risk of failed induction of labor would lead to a reduction in maternal and neonatal morbidity and mortality. Objective: The main aim of this study was to develop a machine-learning-based model for predicting the success of labor induction. To that end, the clinical and ultrasound parameters that affect the successfulness of labor induction were assessed, and a new ultrasound scoring system (USS) was developed and then assessed. Study design: This prospective randomised study from a single center included 226 term women who underwent induction of labor. First, a wide range of

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>clinical and ultrasound pre-induction parameters were recorded. The induction was initiated by endocervical administration of Prepidil® gel (for Burnett score <6) or with intravenous Oxytocin (for Burnett score ≥ 6). After evaluation of ultrasound parameters, we created ultrasound scoring system. Finally, a comprehensive model using machine learning algorithms for predicting the success of the induction of labor was developed. A Stratified KFold cross-validation technique was used to check the developed model internally and to prevent overfitting.</p> <p>Results: The majority of pregnant women were delivered vaginally - 158 (69.9%), while 68 (30.1%) pregnant women were delivered by caesarean section. The most common indication for labor induction was postterm pregnancy – 124 (54.87%), and the most common method of labor induction was a combination of amniotomy and oxytocin - 159 (70.35%). In terms of clinical parameters, this study found that induction of labor correlates with parity, BMI (both at p<0.05) and the Burnett score (p<0.001). All ultrasound parameters were statistically significant (p<0.05) except for the posterior cervical angle (p=0.861) and ultrasound-estimated fetal weight (p=0.766). The parameters included in the USS were comparable to the Burnett score parameters. Therefore, the new USS encompasses the following five ultrasound parameters: cervical length, the size of the posterior cervical angle, the funneling (if present), the position of the fetal occiput and the distance from the head of the fetus to the outer cervical os. In all cut off values, USS showed higher sensitivity, and Burnet score showed higher specificity. In relation to predicting the time from the start of labor induction to delivery itself, USS showed better results compared to the Burnett score (0.482 vs 0.069). The value of the area under the ROC curve, was higher for USS (AUC 0.734) compared to Burnett score (AUC 0.66). The best results were obtained with the combination of Burnett score+USS+clinical parameters (AUC 0.920). A decision tree and application software for predicting the success of labor induction were created, in order to enable the simplest possible use in daily work as well as external validation of the model.</p> <p>Conclusion: The ultrasound scoring system is simple, easy to use, has high sensitivity and specificity, which makes it easy to apply in daily clinical work. The findings imply that the model developed in this study, which takes into account clinical parameters, the ultrasound parameters and the Burnett score and uses machine learning algorithms, yields better results than models using other parameters. Nevertheless, further research is needed to overcome the limitations of the present study and confirm the reliability of the model.</p>
Accepted on Scientific Board on:	26.11..2019
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	
Note:	

Zahvalnica

Mojim mentorima Prof. dr Zorici Grujić i Prof. dr Darku Čapku na velikoj podršci, savetima i razumevanju koje su mi pružili u toku izrade disertacije.

Dr Branislavi Baturan, dr Mariji Kuprešanin i posebno asist. Đorđu Dragutinović na neprocenjivoj pomoći i zalaganju prilikom prikupljanja i obrade podataka.

Prof. dr Slobodanu Aleksiću, mom dedi, koji je uvek tu da me podrži i stimuliše za dalje napredovanje.

Mojiim roditeljima i bratu, na nesebičnoj ljubavi i podršci koju su mi pružili u toku školovanja. Hvala im što su me naučili pravim vrednostima i da samo poštenim i vrednim radom mogu stići do cilja.

Suprugu Vladanu i sinu Aleksi, na podršci, ljubavi i razumevanju koje mi pružaju i koji mom životu daju smisao.

SADRŽAJ

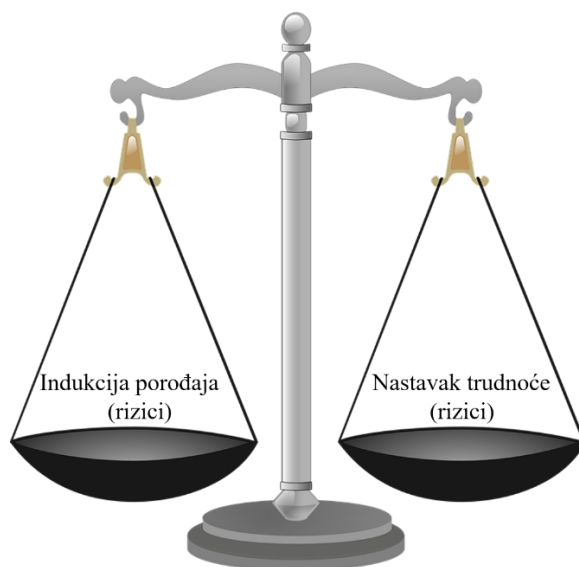
1.	UVOD.....	1
2.	OPŠTI DEO.....	5
2.1.	Indukcija porođaja–istorijat i obim pojave.....	5
2.2.	Indikacije i kontraindikacije za indukciju porođaja	7
2.3.	Metode indukcije porođaja	11
2.3.1.	Farmakološke metode indukcije porođaja	12
2.3.2.	Mehaničke metode indukcije porođaja	14
2.4.	Klinički parametri u proceni ishoda indukcije porođaja	16
2.4.1.	Bišopov skor (Bishop Score)	17
2.5.	Ultrazvučni pregled u predikciji ishoda indukcije porođaja.....	19
2.6.	Pojam neuspele indukcije porođaja.....	23
2.7.	Specijalne okolnosti prilikom indukcije porođaja.....	26
2.7.1.	Prethodni carski rez	26
2.7.2.	Intrauterina fetalna smrt (<i>FMU; Fetus mortus in utero</i>)	26
2.7.3.	Neuspela indukcija porođaja.....	27
2.7.4.	Neuspela indukcija porođaja u prethodnoj trudnoći	27
2.7.5.	Prethodna hiperstimulacija sa prostaglandinima	27
2.8.	Ekonomski aspekt neuspele indukcije porođaja	28
2.9.	Komplikacije indukcije porođaja	30
2.9.1.	Postpartalno krvarenje kod indukovanih porođaja	30
2.9.2.	Ruptura materice i indukcija porođaja	32
2.10.	Pregled postojećih modela za procenu uspešnosti indukcije porođaja	34
2.11.	Mašinsko učenje.....	36
2.11.1.	Primena algoritama mašinskog učenja u medicini	37
2.11.2.	Algoritmi mašinskog učenja u ginekologiji i akušerstvu	38
2.12.	Objašnjenje o potrebama istraživanja.....	40
3.	CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	41
4.	MATERIJAL I METODE RADA	43
4.1.	Mesto i vremenski period ispitivanja.....	43
4.2.	Konstrukcija i način izbora uzorka	43
4.3.	Kriterijumi za uključivanje trudnica u istraživanje	44
4.4.	Kriterijumi za neuključivanje trudnica u istraživanje	45
4.5.	Kriterijumi za isključivanje trudnica iz istraživanja	45
4.6.	Indikacije za indukciju porođaja.....	46
4.7.	Maternalni i neonatalni ishodi indukcije porođaja.....	46
4.8.	Pregled trudnica uključenih u ispitivanje	47

4.9.	Klinički parametri korišćeni u istraživanju	48
4.9.1.	Bišop skor	49
4.10.	Ultrazvučni pregled trudnice i korišćeni parametri	49
4.10.1.	Dužina grlića materice (<i>CL; cervical length</i>)	50
4.10.2.	Tunelizacija grlića materice (<i>funneling length and width</i>)	51
4.10.3.	Transvaginalno merenje visine fetalne glavice (<i>FH; fetal height</i>)	51
4.10.4.	Zadnji cervikalni ugao (<i>PCA; posterior cervical angle</i>)	51
4.10.5.	Određivanje položaja potiljka ploda (<i>fetal occiput</i>).....	52
4.11.	Priprema grlića materice	53
4.12.	Vođenje porođaja.....	54
4.13.	Etički aspekt planiranog istraživanja	56
4.14.	Osnovne metode statističke obrade podataka	56
4.15.	Kreiranje predikcionog simulacionog modela indukcije porođaja	58
5.	REZULTATI.....	59
5.1.	Uzorak ispitivanih trudnica i način porođaja.....	59
5.2.	Indikacije za indukciju porođaja	61
5.3.	Metode indukcije porođaja	63
5.4.	Parametri trudnice i ishod indukcije porođaja	64
5.4.1.	Klinički parametri trudnica i ishod indukcije porođaja	64
5.4.2.	Ultrazvučni parametri i indukcija porođaja.....	67
5.4.3.	Klinički i ultrazvučni parametri u odnosu na paritet trudnica	68
5.5.	Ultrazvučni scoring sistem (USS)	70
5.6.	Regresioni koeficijenti, odnos šansi i statistička značajnost ispitivanih parametara	71
5.7.	Cervikometrija i USS.....	72
5.8.	Komparacija Burnet skora i Ultrazvučnog scoring sistema	73
5.9.	Ispitivanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti Burnet skora i Ultrazvučnog scoring sistema samostalno i u kombinaciji sa kliničkim parametrima.....	73
5.10.	Interpretacija USS u kliničkom radu.....	77
5.11.	Ishod indukcije porođaja po majku i novorođenče	78
5.11.1.	Maternalne komplikacije indukcije porođaja.....	78
5.11.2.	Neonatalni ishodi indukovanih porođaja	79
5.12.	Stablo odlučivanja (<i>decision tree</i>) o načinu porođaja	80
5.13.	Razvoj modela zasnovanog na algoritmima mašinskog učenja	84
5.14.	Interna validacija modela	87
5.15.	Aplikativni softver za predikciju uspeha indukcije porođaja.....	87
6.	DISKUSIJA	93
6.1.	Analiza indikacija za indukciju porođaja u ispitivanom uzorku	94

6.1.1.	Posttermnska trudnoća (<i>Graviditas prolongata</i>)	95
6.1.2.	Hipertenzivni sindrom u trudnoći.....	96
6.1.3.	Prevrneno prsnuće plodovih ovojaka (PROM).....	98
6.1.4.	Šećerna bolest u trudnoći.....	99
6.1.5.	Zastoj u rastu ploda (<i>IUGR; intrauterine growth restriction</i>).....	101
6.1.6.	Obstetrička holestaza (<i>Cholestasis obstetrica</i>).....	101
6.2.	Metode indukcije porođaja	103
6.3.	Klinički parametri u odnosu na uspeh porođaja	104
6.4.	Ultrazvučni parametri u odnosu na uspeh indukcije porođaja.....	109
6.5.	Ultrasonografska procena statusa grlića materice i kreiranje bodovnog scoring sistema	113
6.6.	Maternalne i neonatalne komplikacije indukcije porođaja u ispitivanom uzorku.....	114
6.7.	Psihološki aspekti i percepcija trudnica o indukciji porođaja	117
6.8.	Analiza kreiranog modela predikcije ishoda indukcije porođaja u odnosu na dostupne modele u literaturi	119
7.	ZAKLJUČAK	125
8.	PRILOZI	127
8.1.	Prilog 1 – Prikaz različitih metoda indukcije porođaja	127
8.2.	Prilog 2 - Primeri upotrebe veštačke inteligencije u ginekologiji i akušerstvu	128
8.3.	Prilog 3 - Informacije za ispitanice.....	132
8.4.	Prilog 4 – Informisani pristanak	133
8.5.	Prilog 5 – Protokol za ultrazvučno merenje dužine grlića materice – cervikometrija (FMF; Fetal Medicine Foundation).....	134
8.6.	Prilog 6 – Robsonov klasifikacioni sistem	135
8.7.	Prilog 7 – Dijagnostičko-terapijski protokol – Obstetrička holestaza	136
9.	SKRAĆENICE.....	137
10.	LITERATURA	140
	План третмана података.....	169

1. UVOD

Porodaj je složen fiziološki proces, a uzroci početka porođaja i danas su nedovoljno poznati. Indukcija porođaja predstavlja izazivanje materičnih kontrakcija pre nego što je došlo do spontanog početka porođaja [1]. Indukcija porođaja je indikovana kada nastavak trudnoće nosi rizik po majku i/ili plod [2], međutim prilikom donošenja odluke treba dobro razmotriti benefite i rizike koje sa sobom nosi terminacija odnosno prolongiranje trudnoće (slika 1). Poslednjih decenija učestalost indukcije porođaja se povećala, što bi zahtevalo i evaluaciju parametara važnih za njen uspeh [3].



Slika 1: Obstetrička ravnoteža

Ishod indukcije porođaja nije izvestan, a sama indukcija porođaja nosi određene rizike. Kod jednog broja trudnica sprovedena indukcija porođaja neće imati uspeha i posledično će povećati rizike od instrumentalnog završetka porođaja (15%) i hitnog carskog reza (20%) [4-6]. Indukcija porođaja povezana je sa povišenim rizikom od nepovoljnog maternalnog i perinatalnog ishoda: rascepi međice, češća postpartalna krvarenja, histerektomija, produžena hospitalizacija i horioamnionitisi [7-9]. Studije širom sveta, iz oblasti neonatologije, pokazale su da je učestalost

nižih ocena po Apgaru, onemogućeno (odloženo) dojenje, prijem novorođenčeta u Jedinice intenzivne nege i terapije (JINT), mrtvorodenja veća kod indukovanih porođaja [10-12]. Prilikom odluke ne smemo zanemariti i komplikacije indukcije porođaja kao što su: materična hiperstimulacija, neuspela indukcija porođaja, ruptura materice, povećanje stope carskih rezova i instrumentalnog završavanja porođaja. Rizik za završavanje porođaja carskim rezom je 2-3 puta veći nakon indukcije porođaja [5], a posebno je visok među prvorođakama kojima je indukovani porođaj [13]. Atonija materice (*atonia uteri*) i posledično postpartalno krvarenje je češće u indukovanim porođajima [14]. Pored navedenog, bitno je napomenuti da je i potreba za postpartalnom histerektomijom češća nakon indukovanih porođaja [15, 16].

S obzirom da indukcija porođaja može dovesti do tahisistolije materice, posledično može doći do ugroženosti i hipoksije ploda, koja se najčešće verifikuje deceleracijama na kardiokotografskom (CTG) zapisu. Stoga je verovatnoća neplaniranih hitnih carskih rezova viša nego kod spontano započetih porođaja. Neretko se dešava da dođe do zastoja u fazi ekspanzije ploda, kada je neophodno hitno uraditi carski rez. U ovakvim situacijama može doći do pojačanog krvarenja, proširenja reza na materici, povrede mokraćne bešike, hematoma parametrija i povećanog rizika od povreda novorođenčeta, sve kao posledica otežane ekstrakcije ploda [17]. Upoređivanjem komplikacija između hitnog i elektivnog carskog reza, dokazan je povećan rizik od ozbiljnih maternalnih i neonatalnih komplikacija prilikom hitnog carskog reza [18, 19]. Hitan carski rez nosi veći rizik po majku, ali i po novorođenče (nizak Apgar skor, konvulzije, češća potreba za reanimacijom novorođenčeta i prijem u JINT) [20, 21]. Carski rez zbog zastoja u fazi ekspanzije ploda, ne samo da povećava maternalni i neonatalni morbiditet, već po novijim istraživanjima utiče i na povećanu incidencu prevremenog porođaja u narednim trudnoćama [22].

Pored navedenog, negativni uticaji neuspele indukcije porođaja su: stres zbog neuspelog vaginalnog porođaja, povećani troškovi lečenja praćeni zloupotrebom zdravstvenih resursa, produžena hospitalizacija, prekomerna upotreba lekova, potreba za kontinuiranim praćenjem majke i ploda i povećana učestalost intervencija u pokušaju redukcije maternalnih i neonatalnih komplikacija nastalih kao posledica hitnog carskog reza [23]. Neuspela indukcija porođaja dovodi do psihološke traume za pacijentkinju i onemogućava joj da doživi prednosti i pogodnosti vaginalnog porođaja [24-26].

U današnje vreme uspeh indukcije porođaja postaje pitanje od izuzetne važnosti, jer nije u pitanju samo što niži mortalitet i morbiditet majke i ploda, nego i sigurnost, efikasnost i trajanje pojedinih načina indukcije porođaja, kao i zadovoljstvo majke. Produženi porođaj je povezan sa većim rizikom od medicinskih intervencija, povećanjem morbiditeta, iscrpljenošću porodilje, dužom hospitalizacijom i sve navedeno praćeno je većim troškovima lečenja [27]. Zbog svega navedenog, neophodno je identifikovati trudnice koje su u visokom riziku za neuspehu indukciju porođaja. Na taj način moguće je poboljšati ishod lečenja u trudnoći uz optimizaciju troškova nastalih kao posledica prekomernih medicinskih intervencija. Stoga se za indukciju porođaja treba odlučiti nakon pažljive procene svih relevantnih parametara koji bi mogli da utiču na njen ishod.

U akušerstvu, kao i u drugim oblastima medicine, postoji tendencija uspostavljanja preciznijih matematičkih modela kao pomoći u analizi i donošenju kliničkih odluka, koji bi svakako smanjili subjektivnost kliničkih lekara na najmanju moguću meru i primenjivali medicinu zasnovanu na dokazima u svakodnevnoj kliničkoj praksi [27].

U želji da smanje strah i neizvesnost od ishoda porođaja, trudnice zahtevaju detaljna objašnjenja o samom načinu indukcije porođaja, uspešnosti i njenim rizicima [28, 29]. U pokušaju da se pre svega pojednostavi rad lekara, smanji opterećenje zdravstvenog sistema, ali i odgovori

na zahteve pacijentkinja, kreirano je više prediktivnih modela, koji se bave procenom uspeha indukcije porođaja. Dostupni modeli iz literature su kreirani na različitim populacijama i uz pomoć raznovrsnih varijabli pa su samim tim dobijeni različiti rezultati [30-35]. Međutim, nijedan od navedenih modela se ne koristi u svakodnevnom kliničkom radu, jer nisu rađene studije „eksterne validacije” tj. provere tačnosti modela na drugim populacijama (osim na onoj populaciji na kojoj su kreirani). Senzitivnost i specifičnost mogućnosti predviđanja vaginalnog porođaja u modelima dostupnim u literaturi variraju od 12% do 100% i 12% do 95% [36, 37]. Posebno je važno naglasiti da su prediktivni modeli opisani u dosadašnjim studijama zasnovani na različitim metodologijama i veličinama uzoraka; u njih su uključene samo trudnice iz jednog zdravstvenog centra, bez dostupnih studija na trudnicama sa našeg područja [12, 38].

Neophodni su modeli za predviđanje ishoda indukcije porođaja, zasnovani na individualnim karakteristikama pacijentkinja koji se sa velikom pouzdanošću mogu koristiti prilikom odluke o načinu porođaja [26, 39]. Dugi niz godina, rađene su studije kako bi se procenili klinički faktori koji utiču na ishod indukcije porođaja kao što su: maternalna dob, paritet, indeks telesne mase (BMI), telesna masa novorođenčeta i Bišop skor.¹ [38, 40]

Izdvajanje trudnica koje su u visokom riziku od neuspele indukcije porođaja dovelo bi do redukcije maternalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, ali je takođe važno i sa stanovišta optimizacije korišćenja resursa zdravstvene zaštite i smanjenja troškova zdravstvenog sistema.

¹ Inicijalni Bišop skor sistem (1964) koristi 5 parametara (dilataciju, dužinu, poziciju i konzistenciju grlića materice i visinu prednjačućeg dela ploda) koje ocenjuje vrednostima 0–3 (maksimalan skor 13).

2. OPŠTI DEO

2.1. Indukcija porođaja–istorijat i obim pojave

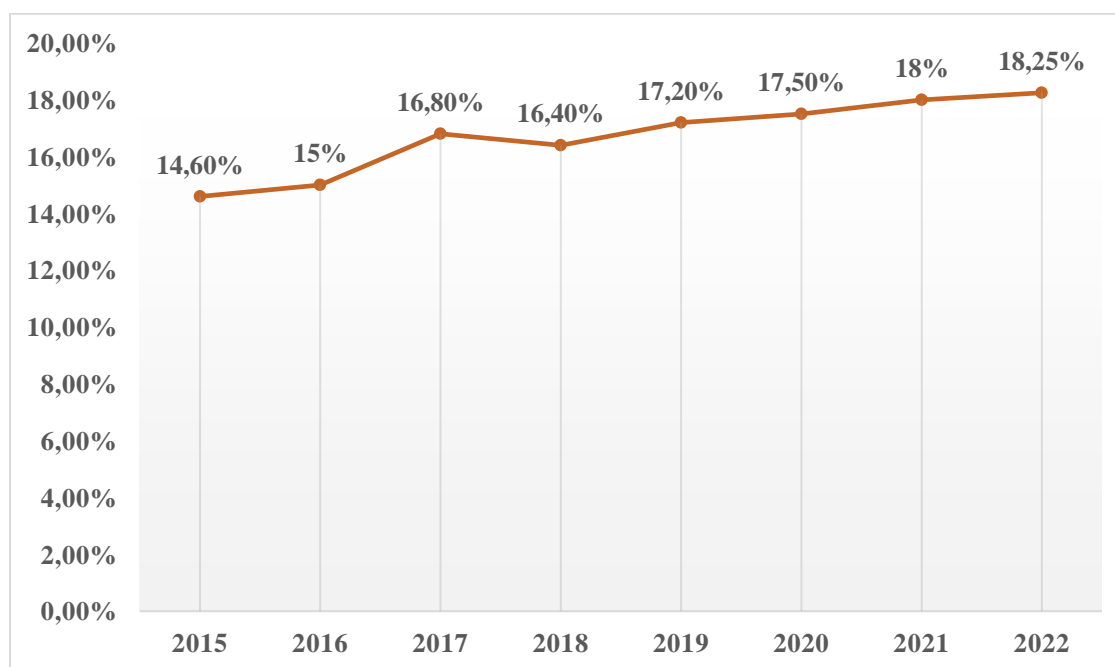
Prema navodima u literaturi, još u doba Hipokrata bilo je poznato da stimulacija bradavica dojke i mehanička dilatacija kanala grlića materice predstavljaju metode izazivanja porođaja [41]. Zvanično indukcija porođaja, kao akušerska intervencija, uvedena je u kliničku praksu 1780. godine (Thomas Denman, London) [42]. Od tada do danas došlo je do novih saznanja u medicini, što je dovelo do promene stavova vezanih za vreme i način, indikacije, metode kao i samo vođenje indukovanih porođaja [43]. Amniotomija, kao mehanički metod indukcije porođaja, u Americi je zvanično počela da se primenjuje 1810. godine [44]. S obzirom na bezbednost, lakoću i efikasnost same procedure, amniotomija je ostala široko rasprostranjena metoda indukcije porođaja i dan danas. U navodima iz 1909. godine zapisano je prvo iskustvo da se upotrebom „ekstrakta zadnjeg režnja hipofize” može izazvati porođaj, te je već 1913. godine ovaj metod postao opšte prihvaćen među lekarima [45]. Proizvodnja sintetskog oksitocina počela je 1955. godine. Nekoliko godina kasnije Karim i sar. (1968) su izvestili širu javnost o upotrebi prostaglandina u indukciji porođaja [46].

Postoji trend porasta incidence indukcije porođaja i rezultati pokazuju da je oko 20% porođaja u svetu indukovano [47]. Sa stopom incidence od 12 do 36% širom sveta, indukcija porođaja je najčešće izvođena akušerska procedura [48]. Nedavna istraživanja pokazuju da je procenat indukcija porođaja 35,5% u Šri Lanci [49], 24,5% u Sjedinjenim Američkim Državama [50], a što se Evrope tiče incidenca indukcije porođaja je procenjena na 33% [51]. U zemljama Afrike i Azije, prikazani rezultati su niži: 4,4 i 12,1 % (Nigerija 1,4%) [12]. U odnosu na poslednje tri decenije, prevalenca indukcije porođaja u Sjedinjenim Američkim Državama je utrostručena: sa 9,5% 1990. godine na 27,1% 2018. godine [3]. U Evropi je, takođe, zabeležen evidentan porast

incidence indukovanih porođaja, sa 6,8% na 33% [51]. Ipak stopa indukcija porođaja varira među evropskim državama: od 6,8% u Litvaniji do 33,0% u Belgiji [51]. Trend porasta indukovanih porođaja najbolje se može uočiti na primeru Engleske, gde je stopa indukcije porođaja u periodu 2007–2018. godine porasla sa 20,4% na 32,6% [52]. Sa navedenim podacima koreliraju i rezultati iz Australije, u kojoj je udeo indukovanih porođaja porastao sa 21,3% (2012) na 30,9% (2017), te se smatra da je svaki treći porođaj indukovan [53].

Unazad tri decenije i stopa carskog reza kontinuirano je u porastu (sa 6,7% 1990. godine na 21,1% 2018. godine) [54]. I pored sve većeg broja operativno završenih trudnoća, nije došlo do redukcije neonatalnog morbiditeta, na prvom mestu incidenca cerebralne paralize je ostala ista [55, 56].

Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, u periodu 2015 - 2022. godine beleži se trend porasta indukovanih porođaja (slika 2). I pored toga i dalje je udeo indukovanih porođaja na Klinici za ginekologiju i akušerstvo niži u odnosu na trend na trend koji beleže razvijenije zemlje Evrope i sveta (25%) [49, 57].



Slika 2: Prikaz trenda indukovanog porođaja (2015-2022) na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu

Zbog svega navedenog, indukcija porođaja je jedna od najčešćih akušerskih intervencija kako u svetu, tako i kod nas [4, 58, 59, 60]. I pored njene učestale primene, naša mogućnost da predvidimo uspeh indukcije porođaja je ograničena [61, 62].

2.2. Indikacije i kontraindikacije za indukciju porođaja

U literaturi su jasno razgraničeni pojmovi indukcije porođaja iz medicinskih razloga i „elektivne” indukcije porođaja, te perinatalni ishodi variraju u zavisnosti od indikacije za indukciju porođaja. U slučaju postojanja medicinske indikacije, potencijalna korist za majku i novorođenče prevazilazi rizik od same procedure. Najčešći primeri ovakvih stavova su indikacije postterminskih trudnoća kako bi se redukovao rizik od mrtvorodenja [63]. Indukcija porođaja trudnica sa prevremenim prsnućem plodovih ovojaka (PROM) neophodna je da bi se smanjila mogućnost nastanka infekcije majke (endometritis, sepsa) i infekcije novorođenčeta, kao posledice horioamnionitisa [64]. Trudnicama sa dijagnostikovanom preeklampsijom indukcija porođaja je neophodna radi prevencije nastanka mrtvorodenja i teških komplikacija zdravstvenog stanja majke (bubrežna i jetrena insuficijencija, koagulopatija, edem pluća, eklamptični napad) [65], dok se trudnicama koje boluju od šećerne bolesti indukuje porođaj da bi prevenirali komplikacije nastale kao posledica makrozomije ploda [66].

U početku, najčešće korišćena tehnika za indukciju porođaja bila je upotreba oksitocina, a najčešća indikacija postterminska trudnoća [67]. Najveći udeo među indikacijama za indukciju porođaja i danas čine postterminske trudnoće, koje su povezane sa povećanim rizikom od neonatalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Kako bi se redukovao rizik komplikacija u postterminskih trudnoća, date su preporuke (*NICE guidelines, 2008*) koje podržavaju indukciju porođaja između 41 i 42 gestacijske nedelje [68].

Pojedina stanja majke (prethodni operativni zahvati na materici, abnormalna implantacija posteljice, karcinom grlića materice, aktivna infekcija virusom herpesa) i stanja ploda (makrozomija, hidrocefalus, malprezentacije) predstavljaju kontraindikacije za indukciju porođaja [69]. Svetske organizacije kao što su The American College of Obstetricians and Gynecologists (*ACOG*), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (*SOGC*), The National Institute for Health and Care Excellence (*NICE*), World Health Organization (*WHO*) i druge, izdaju preporuke o sprovođenju indukcije porođaja. U literaturi je dostupno pet vodiča o indukciji porođaja: *NICE 2008; ACOG 2009; WHO 2011; SOGC 2013 and Queensland 2017* [68, 70, 71]. Postoje različiti stavovi o vremenu, načinu izvođenja i metodama indukcije porođaja, kao i kontraindikacijama iste među pomenutim organizacijama. Treba napomenuti da WHO daje jasne smernice o sprovođenju indukcije porođaja jedino onda kada postoje jasne medicinske indikacije i kada očekivane prednosti premašaju potencijalni rizik procedure [72].

Razmatrajući preporuke svetskih naučnih organizacija može se zaključiti da ne postoje usaglašeni stavovi za većinu indikacija za indukciju porođaja. Ipak preporuke za indukciju porođaja u slučajevima posttermnske trudnoće, pretermnskog prsnuća plodovih ovojaka (PPROM) i prevremenog prsnuća plodovih ovojaka u terminu (PROM) potkrepljene su dokazima. U ovim slučajevima, nije registrovan porast učestalosti operativnog načina završavanja trudnoće [73]. Sa druge strane, elektivna indukcija porođaja je postala sve češća u kliničkoj praksi [74]. Povoljan akušerski nalaz i adekvatna gestacijska starost trudnoće su svakako minimalni uslovi koji su neophodni da budu zadovoljeni prilikom elektivne indukcije porođaja, kako bi se smanjile potencijalne neželjene posledice ove procedure.

Za pojedine indikacije za indukciju porođaja npr. autoimune bolesti majke, Rh izoimunizacija, krvarenja u kasnoj trudnoći, horioamnionitis i oboljenja majke koja bi se značajno pogoršala nastavkom trudnoće, nije sproveden dovoljan broj randomiziranih kliničkih studija.

Tsakiridis i saradnici su evaluirali postojeće vodiče indukcije porođaja (ACOG, SOGC, NICE, WHO), analizirajući sličnosti i razlike u pogledu indikacija, kontraindikacija, metoda i vremena indukcije porođaja [72]. Postoje sličnosti po pitanju indikacija i kontraindikacija za indukciju porođaja u vodičima ACOG i SOGC, dok NICE i WHO uopšte ne navode kontraindikacije za indukciju porođaja. U odnosu na metode indukcije porođaja, svi navedeni vodiči sugerišu upotrebu *membrane sweeping*, mehaničkih metoda, prostaglandinskih preparata i oksitocina. Izuzetak je NICE koji ne podržava upotrebu misoprostola (preparata prostaglandina) u indukciji porođaja. ACOG i SOGC smatraju da je amniotomija podrazumevani metod indukcije porođaja, dok je NICE i WHO ne preporučuju. Navedena studija identifikovala je 12 prepoznatih indikacija za indukciju porođaja: prevremeno odlublјivanje posteljice, horioamnionitis, hipertenzivni sindrom u trudnoći, preeklampsija/eklampsia, posttermnska trudnoća, prevremena ruptura plodovih ovojaka, bolesti majke, ugroženost ploda, fetalna smrt, logistički razlozi u terminskim trudnoćama (npr. udaljeno mesto stanovanja od zdravstvenog centra), nekomplikovane blizanačke trudnoće ≥ 38 gestacijskih nedelja i intrauterina smrt u prethodnoj trudnoći. Analizom istih vodiča registrovano je 9 kontraindikacija za ovu procedure: prednjačeća posteljica i velamentozna insercija pupčanika, prolaps pupčane vrpce, poprečni položaj ploda, prethodni klasičan carski rez, aktivna infekcija HSV, prethodna miomektomija sa otvaranjem šupljine materice, deformiteti male karlice, invazivni karcinom grlića materice i prethodno postojanje rupture materice [72].

Varijacije u kliničkim indikacijama i metodama indukcije porođaja naglašavaju potrebu za usvajanjem međunarodnog konsenzusa, koji će pomoći u optimizaciji kvaliteta akušerske prakse i daljem promovisanju medicine zasnovane na dokazima.

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2011. godine ozvaničila 17 preporuka u vezi indukcije porođaja [62]. Navedene preporuke uključivale su i nekoliko generalnih principa vezanih za indukciju porođaja, koji su još od ranije poznati, a to su:

- Indukciju porođaja treba započinjati samo u slučaju postojanja medicinske indikacije i kada očekivani benefit procedure prevazilaze potencijalne rizike;
- Prilikom primene preporuka za indukciju porođaja mora se uzeti u obzir stanje pacijentkinje, njene želje i mogućnosti kao i stanje grlića materice, plodovih ovojaka kao i planiranu metodu indukcije porođaja;
- Indukovani porođaj mora biti pod nadzorom, jer sama procedura nosi rizik (hiperstimulacija, ruptura materice i fetalni distresa);
- U slučaju indukcije porođaja, moraju biti obezbeđeni resursi za nadzor majke i ploda;
- Pacijentkinje kojima je ordiniran oksitocin, mizoprostol ili drugi prostaglandini ne smeju biti bez nadzora medicinskog osoblja;
- Neupela indukcija porođaja ne podrazumeva odmah carski rez;
- Indukciju porođaja treba vršiti u zdravstvenim centrima gde je moguće izvesti operativno završavanje porođaja u slučaju potrebe.

Nakon par godina, Svetska zdravstvena organizacija i njen tim (*The Executive Guideline Steering Group –GSG*) su napravili evaluaciju postojećih preporuka i njihovo unapređenje, a sve u cilju poboljšanja ishoda indukcije porođaja [75].

2.3. Metode indukcije porođaja

Nakon odluke o indukciji porođaja, pred lekarom je pitanje koji metod indukcije porođaja odabrati kao najpogodniji (Prilog 1). Današnja istraživanja su usmerena na otkrivanje najpotentnije, najprirodnije i najmanje štetne metode kojom bi se u pravo vreme mogla završiti trudnoća kod trudnica kod kojih rizik za dalji nastavak trudnoće prevazilazi onaj koji nastupa samim porođajem. Uprkos mnogobrojnim pokušajima nije pronađena idealna metoda, te se za odabir one najispravnije insistira na individualnom pristupu. Bitno je pre svega pripremiti majku na postupke koji slede i u dogovoru s njom, nakon iznesenih relevantnih činjenica o svakoj metodi i mogućnosti neželjenih efekata, odabrati onu najbolju. Jedan od faktora koji su značajni za ishod indukcije porođaja je „zrelost” grlića materice. Ukoliko je grlič materice čvrst, rigidan, zatvorenog unutrašnjeg ušća, šanse da indukcija porođaja bude uspešna su male. Za razliku od mekog, skraćenog ili izravnatog grlića koji je početno proširen, kada je uspeh indukcije porođaja izvesniji.

Radi postizanja odgovarajuće zrelosti grlića materice, a zbog važnosti ovog faktora na sam tok i ishod porođaja, u savremenom akušerstvu koriste se dva pristupa indukciji sazrevanja grlića materice: medikamentozni i mehanički. Metode indukcije porođaja (farmakološke, mehaničke i kombinovane), koje utiču na sazrevanje grlića materice i započinjanje kontrakcija, imaju različitu efikasnost prema podacima iz literature [76-80]. Od farmakoloških metoda u upotrebi su preparati oksitocina i prostaglandina (*PGE1: misoprostol i PGE2: dinoproston*), prisutni u različitim oblicima (rastvor, tablete, gel). Među mehaničkim metodama, najpopularniji je Folijev kateter sam ili u kombinaciji sa oksitocinom, ili misoprostolom [81–90]. Istovremena primena mehaničkih i farmakoloških metoda ne dovodi do povećanja rizika od operativnog završavanja porođaja. Rezultati pokazuju da upotreba Foli katetera sa oksitocinom ubrzava vreme od početka indukcije porođaja do samog rođenja deteta kod nulipara [87, 88], dok kombinacija Foley katetera i

misoprostola ne dovodi do povećanja incidence hiperstimulacije materice, niti utiče na povećanje incidence carskih rezova [91].

2.3.1. Farmakološke metode indukcije porođaja

2.3.1.1. Prostaglandini

Prostaglandini su nezasićene masne kiseline koje u organizmu čoveka nastaju iz arahidonske kiseline, gotovo u svim tkivima. Njihovo delovanje je lokalno, a za indukciju porođaja najvažniji su sintetski analozi prostaglandina E1 i E2. Sintetski analozi prostaglandina E1 (*Misoprostol-Cytotec*[®]) mogu se primeniti intravaginalno, oralno ili bukalno/sublingvalno [80, 92]. WHO preporučuje peroralnu primenu prostaglandina E1 u dozi od 25µg svaka 2 sata, dok se intravaginalna aplikacija 25µg preporučuje u razmaku od najmanje 6 sati. Prostaglandin E2 (*Dinoproston*) nalazimo u tri oblika: endocervikalni gel (*Prepidil*[®]), pesar s kontrolišućim otpuštanjem aktivne supstance (*Propess*[®]) i vaginalni gel (*Prostin E2*[®]). Dinoproston ima lokalno dejstvo na grlić materice tako što započinje njegovo omekšavanje, skraćenje i dilataciju. Ove promene, koje se nazivaju „sazrevanje grlića materice”, dešavaju se spontano kada se normalna trudnoća približava terminu porođaja i omogućavaju evakuaciju sadržaja materice smanjivanjem rezistencije grlića materice uz istovremeno pojačanje aktivnosti (kontraktilnosti) miometrijuma.

Tahisistolija (≥ 5 trudova u 10 minuta) i hiperstimulacija (tetaničke kontrakcije ≥ 2 minuta) miometrijuma mnogo su češće prilikom upotrebe prostaglandina. Učestalost neželjenih pojava razlikuje se u zavisnosti od doze i načina davanja prostaglandina (tahisistolija i hiperstimulacija mnogo su ređe ako se ovi preparati ordiniraju peroralno nego vaginalno). Oprez sa preparatima prostaglandina je svakako neophodan.

Prepidil[®] gel (koji se koristi na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu) sadrži 0,5 mg dinoprostona, a doza se može ponavljati svakih 6 sati i upravo toliki vremenski razmak

mora biti između zadnje doze prostaglandinskog gela i početka primene oksitocina. Pri svakoj primeni sintetskih prostaglandina obavezno je pratiti kontrakcije materice i stanje ploda kardiokotografski kroz najmanje 30 minuta. Kod prethodnih operacija materice, trudnica sa bronhijalnom astmom, verifikovanog postojanja kontrakcija materice i abnormalnosti srčanog ritma fetusa upotreba prostaglandina je kontraindikovana [93].

U slučaju potreba za „sazrevanjem grlića materice” prostaglandini su lekovi izbora. U slučaju već prisutnog povoljnog akušerskog nalaza (Bišop skor ≥ 6) odmah se započinje sa izazivanjem materičnih kontrakcija primenom oksitocinskih preparata.

2.3.1.2. Oksitocin

Vincent du Vigneaud otkrio je i 1954. godine sintetisao oktapeptid oksitocin i za to dobio Nobelovu nagradu [94]. Oksitocin je polipeptidni hormon neurohipofize, koji za vreme porođaja deluje na postizanje adekvatnih kontrakcija materice i učestvuje u promenama važnim za sazrevanje grlića materice. To je prirodni, selektivni pokretač motoričke aktivnosti materice, delotvoran uz „zreli” grlić materice. Stimulacijski učinak zavisi od koncentracije njegovih receptora (najjači efekat je u terminskom miometrijumu) [95]. Biomehaničkim promenama miofibrila i lokalnim porastom koncentracije prostaglandina, sintetski analozi oksitocina utiču na izazivanje porođaja te se primenjuju kao indukcijska sredstva kod trudnica sa povoljnim akušerskim nalazom [93]. Na našem tržištu dostupan je *Oxytocin synthetic*® (10 iU/ml), sintetski analog oksitocina. Pri započinjanju kontrolisane intravenske infuzije početna doza iznosi 1-4 mIU/min, a povećava se za 1-2 mIU/ml u razmaku najmanje 20 minuta dok se ne postignu adekvatne kontrakcije. Najveća preporučena doza je 20 mIU/ml, a u terminu porođaja se najčešće postiže sa vrednostima manjim od 10 mIU/ml.

Neprimerena primena velike doze oksitocina može uzrokovati tahististoliju, hiperstimulaciju pa čak i rupturu materice. Kratko vreme poluraspada u plazmi i brzi odgovor materice (3-6 min nakon aplikacije) omogućavaju brzu titraciju oksitocina za postizanje željenog efekta. Zahvaljujući navedenom, u slučaju tahisistolije i poremećenog srčanog ritma fetusa, lako je obustaviti prekomernu stimulaciju.

2.3.2. Mehaničke metode indukcije porođaja

2.3.2.1. *Odvajanje plodovih ovojaka od decidue (membrane stripping)*

Ovo je mehanička, jednostavna i jeftina metoda kojom se može postići komplementarni učinak pri sazrevanju grlića materice [96]. Navedenom metodom podstiče se izlučivanje endogenih prostaglandina i fosfolipidaze A iz vrata materice i donjeg uterinog segmenta. U terminu i uz zreli grlić materice, odvajanje ovojnika od decidue prati porast serumskih vrednosti $PGF_2\alpha$, jakog aktivatora motoričke aktivnosti, ali je uz ovaj načina indukcije neretko neophodna i dodatna infuzija oksitocina.

Kontraindikacije su slične onima za vaginalni porođaj i uključuju: malprezentaciju ploda, anomalije i velike tumore fetusa, patološke placentacije (prednjačeća posteljica, velamentozna insercija pupčanika) i prethodni carski rez. Studije pokazuju da navedena metoda ne dovodi do povećane učestalosti infekcija, carskog reza i perinatalnog morbiditeta [97].

2.3.2.2. *Foleyev kateter*

Folijev kateter se uz laminarije smatra najvažnijim mehaničkim metodama indukcije porođaja. Kateter se u aseptičnim uslovima uvodi kroz unutrašnje materično ušće u ekstraamnijski prostor. Balon Folijevog katetera se ispuni sa 30-60 ml vode i ostavi u grliću do sazrevanja, dok spontano ne ispadne (maksimalno 24 sata). U početku je sa ovom metodom povezivana veća sklonost razvoju infekcija, međutim naknadnim studijama to nije dokazano [93]. Ono što je

sigurno je da primenom ove metode postoji manja verovatnoća nastanka tahisistolija u poređenju sa upotrebom prostaglandina [98]. Ekonomičnost i manji broj poremećaja aktivnosti materice, učinili su ovu metodu široko upotrebljivom u zemljama u razvoju [99].

2.3.2.3. Amniotomija

Amniotomija je mehanička metoda indukcije porođaja kojom se prekida kontinuitet horioamnijske membrane čime se povećava koncentracija prostaglandina u plodovoj vodi i povećava pritisak prednjaćeg dela ploda na lokalne nervne spletove [100]. Preduslov za amniotomiju je dilatacija grlića materice (≥ 3 cm), kao i naleganje glavice ploda kako bi se prevenirao rizik od prolapsa pupčane vrpce. Danas se amniotomija primenjuje u kombinaciji sa intravenskim oksitocinom radi veće efikasnosti. Kontraindikacije postupka uključuju: malprezentaciju ploda, suspektnu velamentoznu inserciju pupčanika, neangažovanost glavice i odbijanje postupka od strane trudnice [101].

2.4. Klinički parametri u proceni ishoda indukcije porođaja

Da bi se indukcija porođaja sprovodila bez posledičnog povećanja broja carskih rezova, neophodno je identifikovati faktore koji utiču na uspeh ove procedure [38, 102]. U dosadašnjim istraživanjima dokazano je da su sledeći faktori povezani sa većim uspehom indukcije porođaja: povoljan akušerski nalaz, multiparitet, prisutna ruptura ovojaka, normalan indeks telesne mase majke, mlađa životna dob majke, veća gestacijska starost trudnoće i niža ultrazvučno procenjena telesna masa ploda [38, 103, 104]. Među kliničkim parametrima zrelost grlića materice (najčešće procenjena Bišopovim skorom) i paritet su se pokazali kao glavni prediktori uspeha indukcije porođaja [102, 105].

Pored kliničkih (paritet, indeks telesne mase, starost trudnice, komorbiditeti, gestacijska starost, telesna masa ploda) na ishod indukcije porođaja utiču i biohemijski parametri kao što su fibronectin, aktivin A i protein vezujući faktor rasta insulina bilo samostalno ili u različitim kombinacijama [101, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112]. Postoji opšta saglasnost da je ipak paritet najbolji u predviđanju uspeha indukcije porođaja [33, 113]. U odnosu na gestacijsku starost, uspešnost indukcije porođaja za kasni prevremeni porođaj (34–36⁺⁶ gestacijskih nedelja) se ne razlikuje od terminskih trudnoća, dok za trudnoće između 24–34 gestacijske nedelje uspešnost indukcije porođaja varira između 56,9 i 66,7% (uzimajući u obzir samo živorođenu decu) [110]. U principu, može se reći da je uspeh indukcije porođaja (definisan kao vaginalni porođaj), direktno proporcionalan sa gestacijskom starosti trudnoće [114].

Trudnoće kod žena starije životne dobi praćene su većom učestalošću komplikacija, a samim tim i većom incidencom indukovanih porođaja (uključujući trudnice sa nepovoljnim uslovima za istu). Disfunkcionalni miometrijum može dovesti do produženih i neadekvatnih kontrakcija materice te posledično više neuspelih indukcija porođaja [115]. Starija dob trudnice kao i

procenjena fetalna težina >3500 g nose rizik za carski rez nakon indukcije porođaja [102]. Viši indeks telesne mase trudnice je povezan i sa većom telesnom masom novorođenčeta, a oba stanja povećavaju rizik za završavanje trudnoće carskim rezom. Međutim, nije dokazana statistički značajna povezanost između uticaja BMI i telesne mase ploda na postizanje aktivne faze porođaja [116, 117].

Uprkos velikom broju sprovedenih studija, nisu pronađeni pouzdani prediktivni faktori za preciznu identifikaciju grupe trudnica koje neće reagovati na mehaničke ili farmakološke metode indukcije porođaja, a samim tim i neće ući u aktivnu fazu porođaja. Zato su potrebna dodatna istraživanja kojima će se ustanoviti koji klinički, ali i ultrazvučni parametri mogu sa sigurnošću predvideti uspeh indukcije porođaja.

2.4.1. Bišopov skor (Bishop Score)

Bišop skor je prvi put objavljen u avgustu davne 1964.godine. Digitalni pregled grlića materice u sklopu Bišop skora inicijalno je uveden kako bi se predvideo interval od vaginalnog pregleda do spontanog porođaja. To je jednostavan metod kojim se određuje „zrelost“ grlića materice, a danas se uglavnom koristi u predviđanju ishoda indukcije porođaja [33, 118]. Prilikom vaginalnog pregleda određuje se dužina grlića materice, njegova dilatacija, konzistencija i položaj, kao i visina prednjačućeg dela ploda (tabela 1). Nedostatak prilikom određivanja Bišop skora je taj što se ne može pregledati grlič materice celom dužinom, zbog toga što je endocervikalni kanal u pojedinih trudnica kompletno zatvoren i praktično se meri samo cervikalna porcija. Nema se uvid u stanje unutrašnjeg materičnog ušća čije je stanje od naročitog značaja, posebno kod prvoroćki [33]. Određivanje Bišop skora se zasniva na ginekološkom pregledu, te je ovo metod koji zavisi od iskustva lekara i podleže njegovoj izrazitoj subjektivnosti [119]. Brojne studije

pokazale su lošu korelaciju između njegove vrednosti i ishoda porođaja, odnosno njegovu lošu prediktivnu vrednost [120, 121].

Zrelost grlića materice je prepoznata kao jedan od najvažnijih faktora u predikciji uspeha indukcije porođaja, te su mnoge studije evaluirale odnos između Bišop skora i ultrazvučnih karakteristika grlića materice i ishoda indukcije porođaja. U pogledu prediktivne vrednosti Bišop skora, meta-analiza i objavljeni sistematski pregledni članak pokazali su različite rezultate [122, 40]. Teixeira i saradnici pokazali su da je Bišop skor i dalje najtačniji prediktor mogućnosti vaginalnog porođaja nakon indukcije porođaja [122]. Kada se govori o dostizanju aktivne faze porođaja, bilo da ne postoji vremensko ograničenje ili postoji vremenski interval za postizanje aktivne faze porođaja, donošenje zaključaka ne može biti validno zbog nedostatka studija koje su koncipirane na isti način. Kolkman i saradnici pokazali su da vrednost Bišop skora (4, 5 ili 6) pokazuje malu verovatnoću za uspeh indukcije porođaja [40].

U nedostatku novog sistema, Bišop skor je i dalje tradicionalni vid određivanja induktibilnosti porođaja i najčešće korišćen metod procene zrelosti grlića materice, iako njegova senzitivnost prema literaturnim navodima varira (23-64%) [40, 122]. Treba i dalje nastaviti sa njegovim korišćenjem, ali i intenzivnim traganjem za drugim metodama procene ishoda indukcije porođaja koji bi povećali njegovu preciznost, a smanjili subjektivnost.

Tabela 1: Bišopov skor

Grlić materice	Ocena			
	0	1	2	3
Dilatacija (cm)	Zatvoren	1–2 cm	3–4	5–6
Skraćenje (%)	0–30	40–50	60–70	80
Položaj	Retroponiran	Centriran	Anteponiran	---
Konzistencija	Čvrst	Osrednji	Razmekšan	---
Angažovanost prednjačućeg dela ploda	–3	-2	–1, 0	+1, +2

Napomena: Opseg rezultata (minimum 0, maksimum 13)

2.5. Ultrazvučni pregled u predikciji ishoda indukcije porođaja

U prošlosti je Bišop skor u davana prednost u odnosu na ultrazvučno merenje dužine grlića materice (cervikometrija), jer se smatralo da podatke poput pozicije i konzistencije grlića materice nije moguće odrediti drugačije nego palpatornim ginekološkim pregledom [123]. Rezultati novijih istraživanja pokazali su da i drugi parametri, osim dužine grlića materice, mogu biti dobijeni ultrazvučnim pregledom sa većom preciznošću u odnosu na palpatorni ginekološki pregled [124]. Skoro sve komponente Bišop skora (dužina i dilatacija grlića materice, pozicija i visina fetalne glavice) mogu se verifikovati ultrazvučnim pregledom, te nailazimo na studije koje govore o predikciji ishoda indukcije porođaja na osnovu ultrazvučnog pregleda grlića materice [123-125].

Transvaginalna ultrasonografija je često korišćena objektivna tehnika u proceni cele dužine grlića materice i morfoloških karakteristika unutrašnjeg materičnog ušća, čak i kada je spoljašnje ušće grlića materice zatvoreno i nepristupačno vaginalnom pregledu [126, 127]. Dužina grlića materice (*CL, cervical length*) merena ultrazvučnom vaginalnom sondom donekle isključuje subjektivnost u proceni, pa je neki autori navode kao najvažniji faktor u predviđanju ishoda indukcije porođaja [128]. Studije su pokazale da dužina grlića materice ≤ 25 mm predstavlja dobru prediktivnu vrednost u pravcu spontanog porođaja kao i uspešne indukcije porođaja [129]. U slučaju niskih vrednosti Bišop skora, dužina grlića materice > 26 mm povezana je sa velikom verovatnoćom za završavanje porođaja carskim rezom, dok dužina grlića materice < 24 mm ukazuje na veću šansu za uspeh indukcije porođaja [130]. Međutim druge studije nisu potvrdile ove rezultate.

Zbog toga bi novija istraživanja trebala da budu usmerena na proučavanje i drugih ultrasonografskih parametara (izuzev dužine grlića materice) i njihovo uključivanje u model predikcije ishoda indukcije porođaja. Neka dosadašnja istraživanja su pokazala da vrednost

dobijena merenjem dužine grlića materice ultrazvučnim pregledom u kombinaciji sa paritetom, gestacijskom starošću, životnim dobom majke kao i indeksom telesne mase obezbeđuje uspešnu predikciju ishoda indukcije porođaja [131-134].

Kliničke studije su pokazale da je incidenca carskog reza češća u slučaju obrnute rotacije glavice ploda (*occiput posterior*) [121]. S obzirom da položaj fetalnog potiljka lako može biti određen transabdominalnim ultrazvučnim pregledom, preporuke su da i taj parametar bude uvršten u rutinski ultrazvučni pregled trudnice prilikom donošenja odluke o indukciji porođaja [121].

Zadnji cervikalni ugao (*posterior cervical angle*), ugao između zadnjeg zida materice i cervikalnog kanala, predstavlja tačniji orijentir pozicije grlića materice nego određivanje položaja grlića materice pri vaginalnom ginekološkom pregledu. Navedeni ugao jedan je od ultrazvučnih parametara za praćenje ishoda indukcije porođaja i njegova upotreba je podržana od strane autora. Poslednjih decenija, nekoliko studija pokazalo je da zadnji uterocervikalni ugao može biti korišćen kako u predikciji prevremenog porođaja [135, 136], tako i u praćenju samog toka porođaja [137].

Visina prednjačćeg dela ploda (*fetal height*) može se posmatrati kao jedan od parametara predikcije uspeha indukcije porođaja. Ultrasonografsko određivanje visine fetalne glavice vrši se merenjem rastojanja između najniže tačke fetalne glavice ploda (*calvarium*) i spoljašnjeg ušća grlića materice [138]. Transvaginalnom ultrasonografijom moguće je detektovati promene u predelu endocervikalnog kanala, prisustvo tunelizacije i merenje dužine i širine iste te dobijene vrednosti posmatrati samostalno ili u korelaciji sa Bišop skorom [125].

Egebo i saradnici predložili su scoring model uspeha indukcije porođaja zasnovan na ultrazvučnim i kliničkim parametrima, međutim isti nije naišao na širu upotrebu u svakodnevnom kliničkom radu i potrebna su njegova dalja ispitivanja u novim prospektivnim studijama [139]. Većina do sada opisanih modela predikcije carskog reza, odnosno vaginalnog porođaja, nakon

indukcije porođaja ne primenjuju se u svakodnevnom kliničkom radu [27, 35, 58, 124]. Mogućnost ovih modela da predvide rizik od carskog reza nakon indukcije porođaja je ograničena. Uzrok ovakvih ograničenja je posledica nerazdvajanja grupe trudnica kojima je carski rez urađen zbog neuspele indukcije porođaja od onih kojima je operacija indikovana iz drugih razloga. Pojedini korišćeni modeli nemaju u sebi parametre za koje je dokazano da utiču na ishod indukcije porođaja, previše su složeni i kompleksni za upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Većina dostupnih modela nije verifikovana na drugoj populaciji (sem na ispitivanom uzorku), što ima za posledicu nekorišćenje istih.

U studiji Tan i saradnika pokazano je da su i Bišop skor i ultrazvučno merena dužina grlića materice dobri prediktori rizika od carskog reza, ali je ipak data prednost ultrazvučno merenoj dužini grlića materice zbog veće pozitivne prediktivne vrednosti [140]. Primećena je veća učestalost carskog reza kod vrednosti $CL \geq 20\text{mm}$ i vrednosti Bišop skora ≤ 5 , što je u skladu sa drugim studijama širom sveta: Indija (Nitesh Kanwar i saradnici), Turska (Gokturk i saradnici), Iran (Hale Bahadori i saradnici), Holandija (Verhoeven i saradnici) i Engleska (Pereira i saradnici) [141, 142, 143, 144, 145]. Ben-Harush i saradnici su, u prospektivnoj studiji, dobili statistički značajnu korelaciju između sonografski izmerene dužine grlića materice i dužine porođaja [146]. Grupa trudnica čija je dužina grlića materice bila $< 28\text{ mm}$ je imala značajno manji vremenski interval od početka indukcije porođaja do rođenja deteta. U sličnoj studiji (gde je dužina grlića materice merena translabialno), Khazardoost i saradnici su pokazali da veća dužina grlića materice nosi rizik za operativno završavanje trudnoće [147]. Sa druge strane, dostupne su nam i studije koje nisu u skladu sa gore navedenim rezultatima. U svojim istraživanjima Chandra i saradnici, Gonen i saradnici, Watson i saradnici i Rozenberg i saradnici nisu pokazali statističku značajnost

između sonografski izmerene dužine grlića materice i dužine porođaja, takođe ni uspeha indukcije porođaja i dužine latentne faze porođaja [148, 149, 150, 151].

Iako se interesovanje za predikciju načina porođaja uz pomoć ultrazvučno merene dužine grlića materice ne smanjuje, dobijeni rezultati su različiti [135, 152-155]. Nedavna meta-analiza pokazala je da, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, postoji ograničena mogućnost sonografski merene dužine grlića materice u predikciji uspešnosti indukcije porođaja [144]. Uzevši graničnu vrednost dužine grlića materice od 30mm, senzitivnost i specifičnost dužine grlića materice u predikciji ishoda porođaja bila je 56–66% [156] i 83–75% [157]. U drugom sistematskom članku, Hatfield i saradnici takođe su došli do zaključka da ultrasonografski merena dužina grlića materice nije pouzdan prediktor ishoda porođaja, bilo kako da je taj ishod definisan (način porođaja, vaginalni porođaj u roku 24 časa ili postizanje aktivne faze porođaja) [105].

Postoji veliki broj studija koje opisuju nove parametre za bolju procenu promena grlića materice tokom trudnoće, što pokazuje da postoji veliki interes i potreba naučne zajednice za pronalaženje objektivne, pouzdane i primenljive metode evaluacije i prediktora uspeha indukcije porođaja. Uprkos uložnim naporima, idealan parametar za predviđanja uspeha indukcije porođaja još uvek nije pronađen. Nije pronađen nijedan parametar za koji se može reći da je „zlatni standard” u proceni ishoda indukcije porođaja ili napredovanja već započetog porođaja.

2.6. Pojam neuspele indukcije porođaja

I posle dugog niza godina i brojnih studija, ni dan danas ne postoji jasna definicija „(ne) uspele indukcije porođaja”. Pod uspešnom indukcijom porođaja u literaturi nalaze se različiti pojmovi: vaginalni porođaj u bilo kom vremenskom intervalu od početka indukcije porođaja, nekomplikovan vaginalni porođaj, porođaj u roku od 24 časa od početka indukcije porođaja ili dostizanje aktivne faze porođaja. Glavni problem je u činjenici da uspeh i neuspeh procedure u ovom slučaju nisu u suprotnosti: generalno uspešna indukcija porođaja trebala bi biti definisana kao vaginalni porođaj, čak i u slučaju da je instrumentalan (vakum ekstrakcija, forceps) u određenom vremenskom intervalu. U slučaju da ne definišemo vremenski interval, postavlja se pitanje da li je indukcija porođaja uspešna ako vaginalni porođaj nastupi nakon npr. 30 časova od početka indukcije porođaja?

Ne postoji uniforman stav u vodičima: pa čak i u podacima *NICE* (stiče se utisak da je neuspela indukcija isto što i nepostizanje zrelosti grlića materice) [68]. I pored neuspeha u dosadašnjim pokušajima definisanja pojma „neuspele indukcije porođaja” postoji neminovna potreba za kreiranjem jedinstvene definicije [158, 159]. Na taj način bi uticali i na stopu carskih rezova, koja je svakako u porastu širom sveta. Stavovi *ACOG* i *SMFM* (*Society for Maternal–Fetal Medicine*) su da je moguće smanjiti stopu operativnog načina porođaja nakon indukcije porođaja, poštujući pojedine principe [160]. Ono što navode kao dva vodeća principa su:

1. ako stanje majke i ploda to dozvoljava, carski rez nakon indukcije porođaja može se izbeći dozvoljavanjem dužeg trajanja latentne faze (do 24 časa i duže);
2. indukcija porođaja se može proglasiti neuspehom tek nakon primene oksitocina najmanje 12–18 časova nakon prsnuća (prokidanja) plodovih ovojnica.

Takođe, da bi se proglašio zastoj porođaja u prvoj fazi, trudnica mora dostići dilataciju grlića od minimalnih 6 cm. Navedeni stav je potvrdila studija iz 2018. godine koja je obuhvatila preko 10.000 trudnica (*American Maternal–Fetal Medicine Units Network*) [161]. Iako je definicija samog pojma indukcije porođaja jedinstvena, kriterijumi za njen uspeh nisu standardizovani i do danas nije postignut konsenzus. Što se tiče ishoda indukcije porođaja, predložene su različite krajnje tačke kao što su način porođaja (vaginalni ili carski rez), vaginalni porođaj u određenom vremenskom intervalu ili postizanje aktivne faze porođaja. Kao posledica neuniformnog stava o uspehu procedure i heterogenosti literaturnih podataka, poređenje rezultata između objavljenih studija je komplikovano.

Lin i Rouse su predložili praktičnu definiciju neuspele indukcije porođaja, po kojoj bi trebalo omogućiti da što više trudnica uđe u aktivnu fazu porođaja, ali ne po cenu povećanja broja neželjenih događaja po majku i dete [158]. Isti autori su definisali neuspelu indukciju porođaja kao nemogućnost postizanja dilatacije grlića materice > 4 cm posle 12 ± 3 časaova od početka administracije oksitocina (sa ciljem dostizanja 200–225 MVU ili 3 kontrakcije /10 min). Kao što su Caughey i saradnici spomenuli u svom radu, s obzirom da je svrha indukcije „započinjanje porođaja kod trudnica koje nisu u porođaju” („*the purpose of IOL is to cause a nonlaboring woman to go into labor*”) smisleno bi bilo da je postizanje aktivne faze porođaja merilo uspeha indukcije porođaja [162].

Nasuprot navedenom, ipak većina autora navodi vaginalni porođaj kao glavni uspeh indukcije porođaja, iako sam vaginalni porođaj zavisi i od mnogih drugih faktora te nije striktno povezan sa samim procesom indukcije porođaja. Ono što ne smemo zanemariti je da neuspela indukcija porođaja u pojedinim zdravstvenim centrima širom sveta, ne uključuje posledično obavezno izvođenje carskog reza. Istraživanja su pokazala da će ponovljena indukcija porođaja

kod određenog broja trudnica dovesti do željenog vaginalnog porođaja. Trudnice koje uđu u aktivnu fazu porođaja u roku od 12 časova od započinjanja indukcije porođaja imaju 67–86% šanse za vaginalni porođaj, za razliku od trudnica koje u aktivnu fazu porođaja uđu nakon 18 časova (samo 31–33% će se poroditi vaginalnim putem) [159]. Kao što je navedeno, neuspela indukcija porođaja nije apsolutna indikacija za izvođenje carskog reza, i zato vrednosti incidence ova dva pojma (neuspele indukcije porođaja i stopa carskih rezova kao posledica iste) variraju između objavljenih studija. Većina vodiča ne definiše vremenski interval od započinjanja indukcije do samog akta porođaja, niti postoji konsenzus o trajanju aktivne i latentne faze porođaja [163]. Postoje podaci o definisanju latentne (postojanje regularnih kontrakcija i promene grlića materice koje uključuju njegovo skraćenje i dilataciju do 4cm) i aktivne faze porođaja (postojanje regularnih kontrakcija, adekvatnog intenziteta i trajanja i progresija cervikalne dilatacije preko 4 cm [164]. U nedostatku preporuka i jasnih stavova, definicija neuspele indukcije porođaja kao neuspelog postizanja aktivne faze porođaja čini se najadekvatnija. Negativni ishodi povezani sa dužinom latentne faze nisu detaljno opisani, iako se mogu naći pojedine studije koje sugerišu da produžena latentna faza porođaja može dovesti do otežanog porođaja i potrebe za hitnim carskim rezom [165]. Ono što se može pronaći kao podatak u literaturi jeste stopa horioamnionitisa i postpartalnog krvarenja, koja se povećava sa produženjem trajanja latentne faze porođaja. Poređeni su rezultati nakon 6 i nakon 12 časova trajanja latentne faze porođaja. Primećeno je povećanje stope horioamnionitisa sa 20–22% na 25–27% i povećanje stope postpartalnog krvarenja sa 11 na 16% [159]. Prolongirana latentna faza porođaja (>12 časova) može sugerisati i dužu aktivnu fazu porođaja [166].

Pored neonatalnih i maternalnih ishoda, ne smemo zaboraviti ni ekonomske aspekte i troškove kao posledice neuspele indukcije porođaja [167]. Sve to dovodi do zaključka da je od

suštinske važnosti dijagnostikovati neuspelu indukciju porođaja na vreme i prepoznati pacijentkinje koje su u riziku za istu, te tako omogućiti donošenje pravovremene odluke o načinu porođaja [168].

2.7. Specijalne okolnosti prilikom indukcije porođaja

2.7.1. Prethodni carski rez

Iako je indukcija porođaja trudnica sa prethodnim carskim rezom povezana sa povećanim rizikom od ruptуре materice, navedeno stanje nije kontraindikacija za indukciju porođaja. Optimalan metod indukcije porođaja kod ovakvih pacijentkinja nije jasno definisan. Metod izbora kod navedenih pacijentkinja treba da bude balon kateter ili laminarija (mehaničke metode indukcije), uz obavezan kontinuirani maternalni i fetalni monitoring. Pored navedenog, neophodni su i uslovi koji omogućavaju brzo reagovanje i operativno završavanje trudnoće uz sve suportivne mere (transfuzija krvi) u slučaju potrebe [169, 170].

2.7.2. Intrauterina fetalna smrt (FMU; *Fetus mortus in utero*)

Kada je dijagnostikovana intrauterina fetalna smrt (u odsustvu krvarenja, znakova infekcije i prsnuća ovojaka), pacijentkinji možemo ponuditi izbor odložene indukcije porođaja [169, 171]. Upotreba Mifepristona 36 do 48 časova pre upotrebe preparata prostaglandina (najčešće Misoprostola), pokazala se kao efikasna metoda indukcije, povezana sa kraćim trajanjem porođaja. U slučaju da trudnica daje podatak o intrauterinoj smrti ploda u prethodnoj trudnoći, indukcija porođaja u terminu u aktuelnoj trudnoći je najčešća opcija, međutim individualan pristup je neophodan (uzimajući u obzir gestaciju fetalne smrti u prethodnoj trudnoći, način porođaja i druge obstetričke faktore) [172].

2.7.3. Neuspela indukcija porođaja

U oko 15% slučajeva, pokušaji indukcije porođaja ne uspeju nakon jednog ciklusa tretmana koji najčešće podrazumevaju aplikaciju 2 vaginalne tablete prostaglandina E2 (PGE2) (3mg) ili gela (1-2mg) u intervalu od 6 časova, odnosno pesara PGE2 (10mg) u toku 24 časa. U ovakvim slučajevima, dalji tretman je individualan uzimajući u obzir indikaciju za indukciju porođaja, stanje grlića materice (vrednost Bišopa) i želje pacijentkinje. Opcije podrazumevaju odlaganje indukcije porođaja (ako to stanje majke i ploda dozvoljava) uz adekvatan monitoring, ponovni pokušaj indukcije ili završavanje trudnoće carskim rezom [169].

2.7.4. Neuspela indukcija porođaja u prethodnoj trudnoći

U slučajevima da indukcija porođaja nije uspeła u prethodnoj trudnoći (grlić materice nije uspeo da sazri i odgovori na primenu preparata prostaglandina i/ili oksitocina), postoji povećan rizik za neuspelu indukciju porođaja i u sledećim trudnoćama te trudnicama treba dati tu informaciju. Pre nego što se donese odluka o pokušaju indukcije porođaja kod ovakvih pacijentkinja, potrebno je izvršiti pregled i definisati zrelost grlića materice u skladu sa Bišop skorom. Ako je neophodno završiti trudnoću, u slučaju nezrelog grlića materice i nepovoljnog akušerskog nalaza (kod trudnica sa istorijom neuspele indukcije porođaja), preporuka je indukcija porođaja sa prostaglandinskim preparatima ili carski rez.

2.7.5. Prethodna hiperstimulacija sa prostaglandinima

Ako trudnica ima istoriju hiperstimulacije preparatima prostaglandina, neophodan je poseban oprez prilikom indukcije porođaja. Kod ovih pacijentkinja u slučaju nepovoljnog akušerskog nalaza (niska vrednost Bišopa), prednost treba dati balon kateteru i laminarijama (mehaničke metode) te na taj način eliminisati neželjena dejstva preparata prostaglandina.

2.8. Ekonomski aspekt neuspele indukcije porođaja

Ekonomske analize u medicini ispituju ekonomske aspekte procedura u zdravstvu, najčešće u obliku komparativnih analiza alternativnih postupaka u lečenju pacijenata, upoređujući njihove posledice po zdravlje pacijenata kao i troškove lečenja. Osnovni zadatak zdravstvene ekonomije je stvaranje uslova za optimalno korišćenje ograničenih zdravstvenih budžeta [172].

U poređenju sa ekspektativnim stavom, indukcija porođaja povezana je sa povoljnijim perinatalnim ishodom, naravno u slučaju postojanja jasne indikacije. Međutim indukcija porođaja, prema navodima iz literature, praćena je dužom hospitalizacijom pacijentkinja, povećanom incidencom carskih rezova i povećanom potrebom za neonatalnom intenzivnom negom i terapijom, što u velikoj meri utiče na ekonomski aspekt [173]. Iz tog razloga se u literaturi ističe interesovanje za mesto akušerskih intervencija, u okvirima zdravstvenog budžeta, sa akcentom na postizanje optimalnog perinatalnog ishoda. Indukcija porođaja, u eri reforme zdravstvenog sistema sa težnjom ka smanjenju troškova lečenja, zahteva stalno pronalaženje novih strategija u cilju poboljšanja uspeha i isplativosti samog postupka [174]. Različite studije poredе različite kliničke varijable i prediktivne algoritme indukcije porođaja, te se i sami rezultati razlikuju (najverovatnije zbog heterogenosti pacijenata, prisustva dodatnih patoloških stanja pacijenata kao i različitih metoda indukcije porođaja).

Trošak indukovanoг porođaja veći je u odnosu na spontani vaginalni porođaj, uz povećanu stopu maternalnog i neonatalnog morbiditeta. Sa druge strane, kod postterminskih trudnoća indukcija porođaja pokazala se kao isplativija metoda i doprinosi povoljnim ishodima po majku i novorođenčе [175]. Prema rezultatima brojnih istraživanja, pokušaj indukcije porođaja koja je završena carskim rezom, nosio je značajno veći trošak u poređenju sa vaginalnim porođajem ili instrumentalnim vaginalnim porođajem nakon indukcije [176, 177]. Troškove indukcije porođaja

značajno povećavaju faktori kao što su nepovoljan Bišop skor pre indukcije, povišen BMI trudnice, paritet (nulipare) i prisustvo patoloških stanja (npr. hipertenzivni sindrom u trudnoći). Troškovi lečenja pacijentkinja kod indukovanog porođaja mogu se podeliti na antenatalne troškove, troškove samog porođaja, postpartalne troškove, troškove produžene hospitalizacije i maternalnog i neonatalnog morbiditeta. Kod patoloških stanja trudnoće, troškovi neonatalnog morbiditeta i zbrinjavanja u JINT, kao i produžene hospitalizacije majke, u većoj meri utiču na ukupnu cenu lečenja. Iznos ukupnog troška lečenja razlikuje se u odnosu na generalnu zdravstvenu ekonomiju pojedinih država [173].

Iako je ekonomski aspekt uvek sekundaran u donošenju odluka o lečenju, u slučaju istog rezultata alternativnih postupaka, ekonomski aspekt mogao bi da pomogne u donošenju najbolje odluke za pacijenta i zdravstveni sistem. Na primer, u slučaju nepovoljnog Bišop skora na prijemu pacijentkinje, početak indukcije porođaja mogao bi biti odložen u cilju smanjenja stope operativnog završavanja trudnoće (kao i troškova), do postizanja odgovarajućih uslova. Carski rez nakon pokušaja indukcije porođaja povezan je sa višom stopom maternalnog i neonatalnog morbiditeta, što samim tim povećava i troškove lečenja [178]. Pojedini autori podržavaju opciju elektivnog carskog reza (umesto započinjanja indukcije porođaja), u slučaju prisustva brojnih nepovoljnih faktora kod trudnice. Navedena strategija bi imala za cilj smanjenje komplikacija kako kod majke tako i kod novorođenčadi, ali i ukupnih troškova lečenja [179]. U tom slučaju, prediktivni modeli uspeha indukcije porođaja bili bi od velike pomoći u donošenju odluke o najoptimalnijem tretmanu za određenu trudnicu.

2.9. Komplikacije indukcije porođaja

Istraživanja su potvrdila da indukcija porođaja može biti povezana sa hiperstimulacijom materice, fetalnom hipoksijom, postpartalnim krvarenjem, rupturom materice i u izrazito retkim slučajevima maternalnom i fetalnom smrti [180]. Pored toga sama procedura indukcije porođaja povlači za sobom češću potrebu za analgezijom u porođaju, kontinuiranim CTG monitoringom, viščasovnim ležanjem trudnice, češćim instrumentalnim porođajem (vakuum, foceps) kao i potrebu za češćim izvođenjem hitnih carskih rezova [181]. Sa druge strane, istraživanja su pokazala da planirana indukcija porođaja u nekomplikovanim trudnoćama sa navršenih 39 gestacijskih nedelja može biti povezana sa smanjenjem incidence carskih rezova [182]. Neonatalni ishodi potvrđuju da planirana indukcija porođaja u opravdanim medicinskim indikacijama, redukuje neonatalni mortalitet kao i potrebu za respiratornom podrškom novorođenčadi [183, 184].

S obzirom da je indukcija porođaja arteficialno izazivanje kontrakcija, ona se interferira u prirodne procese trudnoće i porođaja, te se smatra da je indukcija porođaja bez opravdane medicinske indikacije za započinjanje iste, glavni razlog za navedene komplikacije [12, 72].

2.9.1. Postpartalno krvarenje kod indukovanih porođaja

Postpartalno krvarenje (PPK; *Haemorrhagia postpartalis*) je vodeći uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta [185, 186]. Svetska zdravstvena organizacija (*WHO*) definiše postpartalno krvarenje kao gubitak krvi veći od 500 ml u toku 24 časa od porođaja [187]. Ova teška komplikacija pogađa 2% porodilja i ostaje i dan danas vodeći uzrok maternalnog morbiditeta (potreba za transfuzijom krvi, prijem u JINT, postpartalna histerektomija) i mortaliteta.

Povezanost PPK i indukcije porođaja je pitanje koje se godinama postavlja, ali u literaturi možemo naći kontradiktorne odgovore. Studije koje su se bavile istraživanjem rizika za nastanak PPK, pokazale su povezanost između indukcije porođaja i ove potencijalno fatalne komplikacije

[188, 189]. Ono što svakako treba uzeti u obzir jesu metode indukcije porođaja, kao i sama indikacija za istu, uz komorbiditete pacijentkinje, ne bi li adekvatno protumačili šta se dovodi u vezu sa PPK. Upravo neki od navedenih parametara su povezani sa PPK, a ne sama procedura indukcije porođaja. Zbog svega navedenog, interesovanje naučnika ne jenjava te su vršene studije, kako opservacione [188, 190, 191] tako i randomizovane kontrolisane [162], koje su ispitivale pojavu PPK i njenu vezu sa indukcijom porođaja.

Kada govorimo o PPK, objavljene su četiri randomizirane kontrolne studije i jedan sažetak rada gde nije pokazana razlika između indukovanih i spontanijih porođaja. Međutim, prvenstveni ciljevi navedenih istraživanja bili su evaluacija načina porođaja i neonatalnih ishoda, a ne gubitak krvi na porođaju [183, 192, 193, 194]. Nedostatak navedenih studija su nedovoljno podataka o uzroku PPK (atonija materice, rezidualno posteljlično tkivo, povrede porođajnih puteva i koagulopatije majke) i procena smanjenja nivoa hemoglobina u laboratorijskim nalazima, kao objektivni parameter procene gubitka krvi u porođaju.

Navedene nedostatke je nadoknadila prospektivna studija Brun i saradnika [195]. Istraživanje je obuhvatilo 965 trudnica (380 indukovanih i 585 spontanijih porođaja) i pokazalo je da indukcija porođaja ne dovodi do povećanog gubitka krvi u porođaju. Dobijeni rezultati su u skladu sa prethodno spomenutom studijom [63]. Suprotno od navedenog, osam od devet retrospektivnih studija [196 - 204] koje su istraživale povezanost indukcije porođaja i PPK, pokazale su da indukcija porođaja jeste faktor rizika za nastanak postpartalnog krvarenja. Pored retrospektivnih, to potvrđuje i prospektivna studija rađena u Južnoj Americi (uzorak od 11 300 trudnica), koja je dokazala da je indukcija porođaja povezana sa teškim stepenom postpartalnog krvarenja (gubitak krvi > 1000ml) [189].

Postoji nekoliko objašnjenja zašto je povećana incidenca teških PPK nakon indukovanih porođaja. Prvo, efekat medikamenata koji se koriste za indukciju porođaja i njihova mogućnost da (zbog direktnog efekta na mišić materice) dovedu do suprafiziološke kontrakcije, te na taj način u postporođajnom periodu uzrokuju atoniju materice, samim tim i posledično krvarenje [205 - 207]. Sintetski preparat oksitocina je u širokoj upotrebi, neretko se ordinira svim trudnicama tokom indukcije porođaja, pa autori smatraju da povišeni rizici od PPK upravo proizilaze iz kumulativnog efekta ovog leka na mišić materice [208].

Nesumnjivo je da na PPK kod indukovanih porođaja utiče i dužina i dinamika porođaja. Prolongirana aktivna faza porođaja [203, 209], kao nezavistan faktor rizika za PPK, može biti česta kod trudnica sa nezrelim grlićem materice i niskim vrednostima Bišop skora.

Iako je indukcija porođaja bezbedna i široko prihvaćena procedura u akušerstvu, neophodan je kontinuirani monitoring kako majke tako i ploda u cilju što veće efikasnosti iste, ali i redukcije eventualnih komplikacija.

2.9.2. Ruptura materice i indukcija porođaja

Postojanje ožiljka na materici od prethodnog carskog reza i indukcija porođaja upotrebom prostaglandina, su dva najvažnija faktora rizika za rupturu materice [210, 211]. Ova iako retka komplikacija u današnje vreme, povezana je sa visokom stopom perinatalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta [212, 213]. Podaci pokazuju da nakon pokušaja vaginalnog porođaja posle carskog reza (*TOLAC; trial of labor after cesarean section*) ruptura materice ima učestalost 5–9/1000 [213 - 217], a da se ove brojke povećavaju na 11/1000 kada se još koristi i oksitocin za indukciju ovakvih porođaja [213, 218-220]. Spontana ruptura neožiljne materice je ekstremno retko stanje. Pojedine studije pokazuju da kongenitalne anomalije materice i ranije kiretaža materice mogu biti neki od razloga za nastanak ruptore materice [221, 222]. U slučaju trudnica sa

neožiljnom matericom, faktori rizika za nastanak rupture materice su makrozomija ploda, kratak vremenski razmak između dva porođaja, visok paritet, posttermske trudnoće i indukcija porođaja [221, 223, 224].

U dve velike opservacione studije koje su analizirale 21 998 i 30 874 primipara nije registrovan nijedan slučaj navedene komplikacije [225, 226]. Dva slučaja ruptur neožiljne materice su se desile u istoj zdravstvenoj ustanovi i bile povezane sa dozama oksitocina 2 –4 mU/min koje su date trudnicama u veoma kratkom vremenskom periodu [227, 228].

Prema velikoj Švedskoj studiji, indukcija porođaja kod trudnica koje su već imale vaginalni porođaj, udvostručuje rizik od ruptur materice i u odsustvu prethodnih intervencija na materici [229]. Ne treba zanemariti podatak da je upotreba prostaglandina svakako povezana sa rupturom materice više nego druge metode indukcije porođaja [218, 230].

Već je navedeno da je udeo indukcija porođaja i carskih rezova u stalnom porastu širom sveta, te je samim tim broj pacijentkinja koje su u riziku od ruptur materice, kao potencijalno fatalne komplikacije, takođe u porastu [229].

2.10. Pregled postojećih modela za procenu uspešnosti indukcije porođaja

Današnji stavovi zasnovani su na kombinaciji prediktora u tzv. model odlučivanja koji omogućava bolju procenu rizika i selekciju trudnica u odnosu na sagledavanje pojedinačnih parametara i testova [231].

U literaturi predikcioni modeli indukcije porođaja kao ulazne varijable uglavnom koriste određene kliničke parametre (paritet, životno doba majke, gestacijsku starost trudnoće, indeks telesne mase, vrednost Bishop skora) sa naglaskom da buduće studije treba da budu usmerene na proveru tačnosti modela na drugim populacijama, ali i njegovu modifikaciju radi lakše i preciznije primene u svakodnevnom radu [27, 232]. Predikcioni modeli uspešnosti indukcije porođaja od ultrazvučnih parametara koriste: dužinu grlića materice, ugao progresije, rastojanje glavica-perineum, distance glavica-simfiza, poziciju fetalne glavice i sonoelastografiju u trudnoći [233]. Dužina grlića materice je i dalje najčešće korišćen ultrazvučni parametar u izradi predikcionog modela, iako su poslednjih godina objavljene studije koje daju prednost i drugim parametrima koji mogu biti verifikovani i precizno izmereni prilikom ultrasonografskog pregleda [125].

Nedavno je objavljen pregledni rad 14 modela (kreiranih u periodu 1966-2019.godine), koji sadrži preporuke za unapređenje performansi i korišćenje modela [234]. Navedenih 14 modela koristi demografske i kliničke karakteristike trudnice, kao i karakteristike grlića materice u predviđanju ishoda indukcije porođaja. Navedeni modeli su se međusobno razlikovali u izboru ispitanika, veličini uzorka, korišćenim varijablama, definiciji uspeha indukcije porođaja i modelu izvođenja. Visok stepen kliničke i metodološke heterogenosti između studija nije omogućio adekvatnu meta analizu rezultata.

Uključene studije imale su i niz drugih ograničenja. Od 14 studija koje su sadržale model, njih sedam nije uspelo da validira svoje zaključke ne procenjujući performanse modela čak ni

unutar populacije na kojoj je kreiran [235 – 241]. Zatim 11 od 14 modela [103, 235- 238, 242 - 244] nisu prošli eksternu validaciju, a oni koji jesu pokazali su loše performanse dovodeći u pitanje korisnost i pouzdanost modela među drugim populacijama. Postojale su velike varijacije u varijablama koje su uključene u konačni model. U pojedinim studijama, odnos događaja po promenljivoj bio je <10 , što je dovelo do odbacivanja modela [103, 235-238, 242-244]. Mali uzorak i/ili nekorišćenje modernih statističkih tehnika u kreiranju i validaciji modela u studijama [235, 239, 240, 241, 243, 245-249] narušavaju kvalitet pojedinih modela. Najmanje 9 od 16 studija nije pomenulo kalibraciju svojih modela, što je jednako kao i mera diskriminacije kada se raspravlja o kliničkoj odluci [249]. Samo tri od navedenih 14 modela jasno su opisala protokole indukcije porođaja i način vođenja porođaja. Većina predikcionih modela je izvedena i potvrđena u specifičnim populacijama: nepovoljan akušerski nalaz [33, 235], prvorotke [103, 242, 244], indukcije porođaja pre termina [243], te se zbog toga ne mogu generalizovati na sve trudnice kojima se indukuje porođaj. Na kraju, samo 2 modela opisuju *smartphone* aplikaciju u pokušaju šire upotrebe modela i eksterne validacije [33, 242].

Obzirom da su validirani modeli retkost, nedavno je objavljena studija koja je sistemski evaluirala dostupne modele i čiji je zadatak bila procena prediktivnog kapaciteta postojećih modela u literaturi [250]. Eksterna validacija je izvršena u prospektivnoj kohorti od 468 trudnica, koje su podvrgnute indukciji porođaja (od februara 2019. do avgusta 2020.godine). Zaključak navedene studije je da među ispitivanih 12 modela predikcije ishoda indukcije porođaja, dva modela (Levine i saradnici; Rossi i saradnici) imaju najveći potencijal za upotrebu u svakodnevnom radu [30, 33]

Međutim autori smatraju da za sada nema postojećih modela koji bi se mogli sa pouzdanošću koristiti za donošenje kliničkih odluka, već da su potrebna dodatna istraživanja i prospektivne studije kako bi se došlo do novih saznanja.

2.11. Mašinsko učenje

Mašinsko učenje (*ML; machine learning*), kao deo metoda veštačke inteligencije, predstavlja polje tehnike koje najbrže napreduje [251]. Cilj mašinskog učenja je konstruisanje algoritama i računarskih sistema, koji su sposobni da se adaptiraju na nove situacije i uče na bazi iskustva. Činjenica je da postoji ogromna ekspanzija podataka kako u drugim oblastima, tako i u medicini. Samim tim mašinsko učenje postaje neophodna metoda, jer se na drugi način ne može upravljati postojećom količinom podataka [252].

Rukovanje podacima, izgradnja modela mašinskog učenja, kao i „obuka” modela da poveća tačnost, predstavljaju sastavne delove tehnologije mašinskog učenja. Međutim za adekvatnu „obuku” modela mašinskog učenja esencijalno je čovekovo razumevanje „sirovih” podataka. Podvrsta mašinskog učenja (*Supervised learning*) procenjuje obrasce podataka, potom koristi funkciju u kojoj se procena upoređuje sa poznatim odgovorom, tj. označenim podacima, kako bi se utvrdila tačnost. Da bi se tačnost samog modela dodatno povećala, što je neophodno za adekvatno i precizno funkcionisanje, model pokušava da približi procenu poznatim tačkama podataka. To je način na koji tehnika mašinskog učenja gradi i trenira modele koji pomažu mašini da imitira ljudsko ponašanje [253].

Veštačka inteligencija (*AI; Artificial intelligence*) je tip digitalnog računarskog sistema koji je paralelan sa načinom na koji ljudski mozak obrađuje informacije. Jedan od najpopularnijih oblika veštačke inteligencije, organizovan je na sličan način na koji su neuroni u mozgu raspoređeni, sa svojim višestrukim neuronskim čvorovima, pa se tako nazivaju neuronskim mrežama [254, 255].

Tehnologije zasnovane na veštačkoj inteligenciji već su u osnovi nekoliko aspekata našeg svakodnevnog života. Primena veštačke inteligencije, u stvarnom svetu, i regulatorna i etička

razmatranja biće od suštinskog značaja za uspešnu tranziciju poboljšanja nege pacijenata i sprovođenje novih tehnologija u svakodnevnoj zdravstvenoj zaštiti.

2.11.1. Primena algoritama mašinskog učenja u medicini

Mašinsko učenje je metoda koja je pronašla svoje mesto u svim oblastima medicine. Prvobitno je mašinsko učenje korišćeno za klasifikaciju i predikciju određenih pojava (npr. predviđanje pandemije), analize grupisanja (identifikacija malignih ćelija) kao i za obradu jezika (prepoznavanje govora, prevod jezika) [256]. Opisana je upotreba mašinskog učenja prilikom dijagnostike bolesti (predikcija bolesti bubrega i karcinoma dojke) [257, 258].

Upotreba mašinskog učenja u procesu čuvanja i obrade elektronskih zdravstvenih podataka je poznata. Međutim značajan doprinos metoda mašinskog učenja je u kreiranju i implementaciji alata, koji se koriste kao pomoć i podrška pri kliničkom donošenju odluka. Primer postojanja instrumenata za mašinsko učenje koji više ne zahtevaju reviziju kliničara da bi interpretirali svoje rezultate, je IDKS-DR AI uređaj (IDk Technologies Inc., Coralville, IA), koji otkriva blagu dijabetičku retinopatiju [259]. Pošto ovaj softver ne zahteva tumačenje od strane specijaliste oftalmologa, lekari primarne zdravstvene zaštite mogu ga koristiti i na taj način smanjiti opterećenje viših nivoa zdravstvene zaštite. Uprkos izazovima za veštačku inteligenciju i teškim ciljevima koji su joj postavljeni, ona ima potencijal da unapredi brigu o pacijentima pružanjem preciznije dijagnoze i smanjenjem troškova zdravstvene zaštite.

Razvoj modela mašinskog učenja u medicini će se nastaviti i dalje. Veštačka inteligencija nije zamišljena da zameni kliničare, već da služi kao dodatak i pomoć u donošenju odluka. Imperativ je nastavak funkcionisanja zdravstvene zaštite na etički definisanim smernicama kako bi se održala verodostojnost i medicina nastavila da daje prioritet dobrobiti pacijenata.

Profesionalno, kliničari moraju da se upoznaju sa veštačkom inteligencijom kako bi je revidirali tako da mašina može da pruži tačne informacije. I dalje postoje etički izazovi oko upotrebe veštačke inteligencije u medicini. Postoji niz pitanja koji zahtevaju odgovore. Da li će automatizacija veštačke inteligencije dovesti do nezaposlenosti? Da li će i ko profitirati od podataka stvorenih digitalizacijom? Veštačka inteligencija ima potencijal da pomaže kliničarima u donošenju odluka i postavljanju dijagnoze. Sa ekonomskog aspekta, upotreba veštačke inteligencije dugoročno može redukovati troškove zdravstvene zaštite i pružiti pouzdanu predikciju potencijalnih komplikacija. Sve u svemu, AI može pomoći kliničarima u donošenju odluka. Međutim, važno je imati na umu da to nije zamena za kliničko iskustvo [260].

2.11.2. Algoritmi mašinskog učenja u ginekologiji i akušerstvu

Kako u drugim oblastima medicine, tako i u oblasti ginekologije i akušerstva, u poslednjih nekoliko godina, teži se sprovođenju studija koje imaju za cilj predviđanje a samim tim i redukciju rizika koji bi mogli uticati na tok i ishod trudnoće. Takođe predviđanje načina porođaja adekvatnog za određenu pacijentkinju postaje imperativ. Primer navedenog je studija Pereira i saradnika, koji su koristeći algoritme mašinskog učenja, pokušali da odgovore na ovo pitanje i predvide najpogodniji način porođaja (vaginalni, carski rez, forceps ili vakuum) [261]. Algoritmi mašinskog učenja za predikciju porođaja carskim rezom i pronalaženje najboljih parametara predviđanja načina porođaja opisani su u studijama [262, 263].

Pored dileme oko načina porođaja, poseban problem akušerstva zauzimaju prevremeni porođaji. S obzirom na neonatalni morbiditet i mortalitet, ali i opterećenje zdravstvenog sistema, poseban akcenat je na prevenciji prevremenih porođaja. Primer upotrebe neuralnih mreža i metoda mašinskog učenja u rešavanju ove problematike su studije Chen i saradnika, kao i Rawashdeh i saradnika [264, 265]. Kao posledica poremećaja placentacije nastaje čitav spektar patoloških

implantacija posteljice (*PAS; placenta accreta spectar*). Navedeni patološki entitet može dovesti do krvarenja u toku trudnoće i porođaja, čak i letalnog ishoda. U studiji koja je obuhvatila 20 032 porođaja, kreiran je model koji predviđa ponovnu hospitalizaciju porodilje zbog PAS i krvarenja u roku od 42 dana nakon porođaja [266]. Algoritam logističke regresije, primenjen u grupi žena sa PAS, predviđa sledeće ishode: perioperativni masivni gubitak krvi, produženu hospitalizaciju i prijem porodilje u jedinicu intenzivne nege (AUC od 0,84, 0,81 i 0,82) [267].

Koristeći slične tehnike mašinskog učenja, razvijeni su modeli koji predviđaju postporođajno krvarenje, akušerske povrede sfinktera, prevremeni porođaj i uspešan vaginalni porođaj posle carskog reza sa visokom preciznošću [268-273]. U studiji Maraci i saradnici primenili su neuralne mreže (uzorak od 3000 ultrasonografskih pregleda) kako bi omogućili kalkulaciju gestacijske starosti u odnosu na transcerebarni dijametar ploda [274, 275]. Prikazani su neki od primera mašinskog učenja u ginekologiji i akušerstvu (Prilog 2 - Primeri upotrebe veštačke inteligencije u ginekologiji i akušerstvu, tabela 20).

2.12. Obrazloženje o potrebama istraživanja

Iako je indukcija porođaja u indikovanim slučajevima u potpunosti opravdana, postoje određeni rizici koje sama indukcija porođaja nosi. Neophodne su dodatne adekvatno dizajnirane studije kako bi domaća i međunarodna naučna i stručna javnost mogla sa sigurnošću da kreira protokol prilikom donošenja odluke o vremenu i načinu indukcije porođaja. Na ovaj način bi se redukovali neželjeni ishodi i komplikacije indukcije porođaja, a samim tim smanjio neonatalni i maternalni morbiditet i mortalitet. Dosadašnje studije su pokazale da su algoritmi mašinskog učenja korisni u radu sa multivarijantnim nelinearnim podacima [276]. Potreba za istraživanjem i donošenjem novih zaključaka ne postoji samo zbog uskih naučnih krugova koji se bave perinatologijom. U prvom redu potreba za usavršavanjem i daljim istraživanjem potrebna je zbog samih pacijentkinja. Upravo zbog njih dužni smo težiti stalnom usavršavanju i unapređenju zdravstvenih usluga. Pacijenti imaju pravo na najbolji tretman, a on podrazumeva kliničke odluke donesene isključivo na osnovu medicine zasnovane na dokazima.

Doktorska disertacija se u svom teorijskom delu bavila analizom referentne literature pojmom indukcije porođaja, najčešćim indikacijama, metodama i potencijalnim komplikacijama procedure, kao i pregledom postojećih prediktivnih modela objavljenih do sada. Pored navedenog, poseban akcenat stavljen je na ispitivanje upotrebe ultrazvučnih parametara kao mogućih prediktora ishoda indukcije porođaja. Istraživanje će na osnovu dobijenih rezultata i analize stavova u stručnoj literaturi predložiti model predikcije uspeha indukcije porođaja zasnovan na algoritmima mašinskog učenja. Pre toga kreiran je ultrazvučni scoring sistem primenljiv u svakodnevnom kliničkom radu, a sve u cilju poboljšanja kvaliteta zdravstvene zaštite i smanjenja potencijalnih rizika kako po majku tako i po plod.

3. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja proizilaze iz analize najnovijih stavova u publikacijama na temu uspeha indukcije porođaja, te identifikovanih naučnih i kliničkih dilema, koje zahtevaju precizna i jasno formulisana pitanja i precizne odgovore.

Definisani su sledeći **ciljevi istraživanja**:

1. Procena novih ultrazvučnih parametara (dužina grlića materice, veličina zadnjeg ugla grlića materice odnosno njegova pozicija, prisustvo tunelizacije i njena širina i dužina, rastojanje fetalne glavice od spoljašnjeg materičnog ušća, položaj fetalnog potiljka) koji bi se koristili prilikom obrade trudnica pre odluke o indukciji porođaja.
2. Razvoj ultrazvučnog scoring sistema koji bi se koristio samostalno ili u kombinaciji sa postojećim Bišop skorom.
3. Kreiranje predikcionog modela zasnovanog na kliničkim i ultrazvučnim parametrima trudnice, koji bi mogao da se koristi pri donošenju kliničke odluke o načinu i vremenu završavanja trudnoće.

Iz zadatih ciljeva istraživanja proizilaze **sledeće istraživačke hipoteze**:

1. Ultrazvučni parametri (dužina grlića materice, veličina zadnjeg ugla grlića materice odnosno njegova pozicija, prisustvo tunelizacije i njena dužina i širina, rastojanje fetalne glavice od spoljašnjeg materičnog ušća, položaj fetalnog potiljka) koriste se prilikom odluke o načinu završavanja trudnoće.
2. Na osnovu kombinacije ultrazvučnih parametara moguće je kreirati scoring sistem koji bi se koristio u svakodnevnom kliničkom radu prilikom odluke o indukciji porođaja.

3. Kombinovanom primenom kliničkih i ultrazvučnih parametara i kvantifikacijom odnosa između njih, kao i upotrebom algoritama mašinskog učenja može se sa velikom verovatnoćom predvideti uspeh indukcije porođaja.

4. MATERIJAL I METODE RADA

4.1. Mesto i vremenski period ispitivanja

Istraživanje je koncipirano kao prospektivna randomizirana studija, u koju su uključene trudnice kojima će biti indukovani porođaji. Studija je sprovedena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, Univerzitetskog Kliničkog Centra Vojvodine (2019–2021). Istraživanjem je obuhvaćeno 226 trudnica.

Studija je sprovedena uz pismenu saglasnost trudnica na posebno koncipiranom formularu za pristanak, nakon detaljnog objašnjenja svrhe i toka samog ispitivanja (Prilog 3 - Informacije za ispitanice, Prilog 4 – Informisani pristanak).

Statistička obrada podataka, identifikacija parametara i kreiranje modela zasnovanog na algoritmima mašinskog učenja izvršeni su na Katedri za automatsko upravljanje, Departmana za Računarstvo i automatiku, Fakulteta tehničkih nauka Univerziteta u Novom Sadu.

4.2. Konstrukcija i način izbora uzorka

Ispitivani uzorak obuhvatio je ukupno 226 trudnica hospitalizovanih i porođenih na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Uzorak je formiran na bazi pravila i preporuka za odabir uzorka u logističkim regresionim problemima², odnosno 158 trudnica je neophodno za proces identifikacije parametara. Ovaj uzorak je uvećan za 30% (47 trudnica) u svrhu validacije i testiranja modela. Na kraju, ukupan uzorak je uvećan za još 10% (21 trudnica) u svrhu sigurnosne margine zbog nevalidnih merenja i ekstremnih vrednosti.

Trudnice uključene u ovo istraživanje podeljene su u dve grupe na osnovu uspeha indukcije porođaja:

² Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clinical Epidemiol.* 1996; 49(12):1373-9.

- I. ispitivana grupa A (158 trudnica), koje su nakon indukcije porođaja porođene vaginalnim putem u roku od 24 časa od momenta započinjanja indukcije porođaja;
- II. kontrolna grupa B (68 trudnica), koje su nakon indukcije porođaja porođene carskim rezom.

U okviru ispitivane grupe A formirane su dve podgrupe:

A₁ (79 trudnica) - kojima je indukovano porođaj i koje su prvorođanke,

A₂ (79 trudnica) – kojima je indukovano porođaj i koje su višerođanke.

Unutar navedenih grupa trudnice su klasifikovane u odnosu na metod indukcije porođaja (sa ili bez aplikacije prostaglandina). Na osnovu Bišop skora odlučivalo se o načinu indukcije porođaja (prostaglandin/oksitocin).

4.3. Kriterijumi za uključivanje trudnica u istraživanje

U istraživanje su uključene trudnice kojima je indukovano porođaj, a koje su zadovoljavale sledeće kriterijume:

- jednoplodna trudnoća,
- prezentacija glavicom,
- gestacijska starost 37–42 gestacijske nedelje,
- vitalna trudnoća,
- trudnice koje imaju regularne menstrualne cikluse i/ili poznat datum poslednje menstruacije, kao i određen verovatni termin porođaja na osnovu ultrazvučnog pregleda između 11⁺⁰ – 13⁺⁶ gestacijske nedelje,
- trudnice starosti 18 do 40 godina.

4.4. Kriterijumi za neuključivanje trudnica u istraživanje

U istraživanje nisu uključene sledeće trudnice:

- prethodna trudnoća završena carskim rezom,
- nepoznat podatak o poslednjoj menstruaciji i/ili nepoznat verovatni termin porođaja,
- alergija na preparate prostaglandina,
- prisutne kongenitalne anomalije ploda,
- podatak o vaginalnim krvarenjima u aktuelnoj trudnoći,
- blizanačke trudnoće,
- makrozomija ploda (ultrazvučno procenjena telesna masa ploda ≥ 4500 g),
- postojeća kontraindikacija za vaginalni porođaj,
- ranije intervencije na grliću materice (konizacija, LLETZ),
- prethodni operativni zahvati na materici (operativna histeroskopija, miomektomija),
- trudnice starije od 40 ili mlađe od 18 godina,
- trudnice kod kojih je na prijemu registrovano prisustvo regularnih kontrakcija,
- trudnice koje nisu pristale da budu uključene u istraživanje.

4.5. Kriterijumi za isključivanje trudnica iz istraživanja

Iz studije su isključene trudnice koje su svojevolumno želele da napuste istraživanje kao i trudnice kojima je hitan carski rez indikovao zbog preteće hipoksije ploda (*hypoxia fetus imm*) i prevremenog odlublivanja posteljice (*ablatio placentae*).

4.6. Indikacije za indukciju porođaja

U istraživanje su uključene trudnice kojima je indukovan porođaj iz maternalnih ili fetalnih razloga, a indikacije za indukciju porođaja bile su:

- postermenske trudnoće,
- prevremeno prsnuće plodovih ovojaka ($\geq 37\text{GN}$),
- terminske trudnoće u kojima majka ima određena oboljenja (hipertenzivni sindrom, šećerna bolest),
- smanjena količina plodove vode,
- obstetrička holestaza,
- intrauterini zastoj u rastu ploda,
- ostalo (povoljan akušerski nalaz, podatak o redukciji fetalnih pokreta terminskih trudnoća).

4.7. Maternalni i neonatalni ishodi indukcije porođaja

Radi procene ishoda kako maternalnih tako i neonatalnih nakon indukcije porođaja evaluirani su sledeći parametri:

1. Maternalni:

- Instrumentalni porođaj (vakuum ekstrakcija ploda);
- Povrede međice trećeg i četvrtog stepena;
- Postpartalno krvarenje;
- Ruptura materice;
- Postpartalna histerektomija;
- Potreba za transfuzijom krvi i krvnih derivata;

- Infekcija majke (postpartalni endometritis);
- Smrtni ishod

2. Neonatalni:

- Prijem u JINT;
- Mekonijalni aspiracioni sindrom;
- Ramena distocija;
- Povrede ploda na porođaju;
- Apgar skor u 1. i 5. minutu;
- Apgar skor u 1. minutu <7;
- Respiratorni distres sindrom;
- Meningitis, pneumonija, sepsa;
- Prosečna telesna masa na rođenju.

4.8. Pregled trudnica uključenih u ispitivanje

Sve trudnice koje su uključene u studiju pregledane su:

- anamnestički;
- klinički (unutrašnji vaginalni pregled, vitalni parametri-krvni pritisak (TA), puls (SF), telesna temperatura (TT), telesna težina (TM) i telesna visina (TV), indeks telesne mase (BMI));
- laboratorijski (kompletna krvna slika (KKS), faktori koagulacije (APTT, PT, vreme krvarenja i fibrinogen);
- kardiokografskim pregledom (CTG pregled);
- sonografski.

Prilikom vaginalnog bimanuelnog pregleda obavezno su definisani sledeći parametri:

- dužina grlića materice,
- položaj grlića materice,
- konzistencija grlića materice,
- dilatacija grlića materice,
- pozicija prednjačućeg dela (glavice) ploda,
- intaktnost plodovih ovojaka,
- tonus materice i prisustvo kontrakcija.

4.9. Klinički parametri korišćeni u istraživanju

Od kliničkih parametara u ovom istraživanju za kreiranje modela predikcije uspeha indukcije porođaja korišćeni su:

- godine starosti trudnice,
- paritet,
- metod indukcije porođaja,
- gestacijska starost trudnoće,
- akušerska indikacija za indukciju porođaja,
- indeks telesne mase trudnice (BMI),
- vrednost Bišop skora.

Gestacijska starost trudnoće izračunata je na osnovu prvog dana poslednje menstruacije i u slučaju potrebe korigovana na osnovu ultrazvučnog pregleda (dužina teme–trtica (*CRL*)) u toku prvog trimestra trudnoće. Fetalna ultrazvučna biometrija i procena telesne mase ploda (*estimated fetal weight, EFW*) vršena je na osnovu vrednosti biparijetalnog dijametra (*BPD*), obima glavice (*HC*), obima trbuha (*AC*) i dužine butne kosti (*FL*) [277].

4.9.1. Bišop skor

Prilikom ginekološkog pregleda trudnica vršeno je vrednovanje u skladu sa Bišop skorom (korišćena je Burnet³ modifikacija Bišop skora) (tabela 2) [278].

Tabela 2: Modifikovan Bišop skor (Burnet)

Ocena	0	1	2
Dilatacija grlića materice	< 1 cm	1–2 cm	> 2 cm
Dužina grlića materice	> 2 cm	1–2 cm	< 1 cm
Pozicija grlića materice	Retroponiran	Centroponiran	Anteponiran
Konzistencija grlića materice	Čvrst	Mek	Razmekšan i elastičan
Pozicija fetalne glavice	≥ -2	-1	≥ 0

Napomena: Opseg rezultata (minimum 0, maksimum 10)

4.10. Ultrazvučni pregled trudnice i korišćeni parametri

Ultrazvučni pregled, kako transabdominalni tako i transvaginalni, načinjen je na ultrazvučnom aparatu (*Samsung Medison UGEO WS80A*) prema protokolu Fondacije za fetalnu medicinu (*Fetal Medicine Foundation*) (Prilog 5) [279]. Transvaginalnim ultrazvučnim pregledom mereni su: veličina zadnjeg ugla grlića materice (*PCA; posterior cervical angle*), dužina grlića materice (*CL; cervical length*), prisustvo tunelizacije grlića materice (*funneling*) i u slučaju prisustva dužina i širina iste (izražena u milimetrima), rastojanje od glavice ploda kao prednjačućeg dela do spoljašnjeg materičnog ušća (*FH; fetal height*), a transabdominalnim ultrazvučnim pregledom određivanje položaja potiljka ploda. Merenje navedenih dijametara grlića materice vršilo se tri puta i kao rezultat uzimala najmanja vrednost. Pored navedenog, pregled je

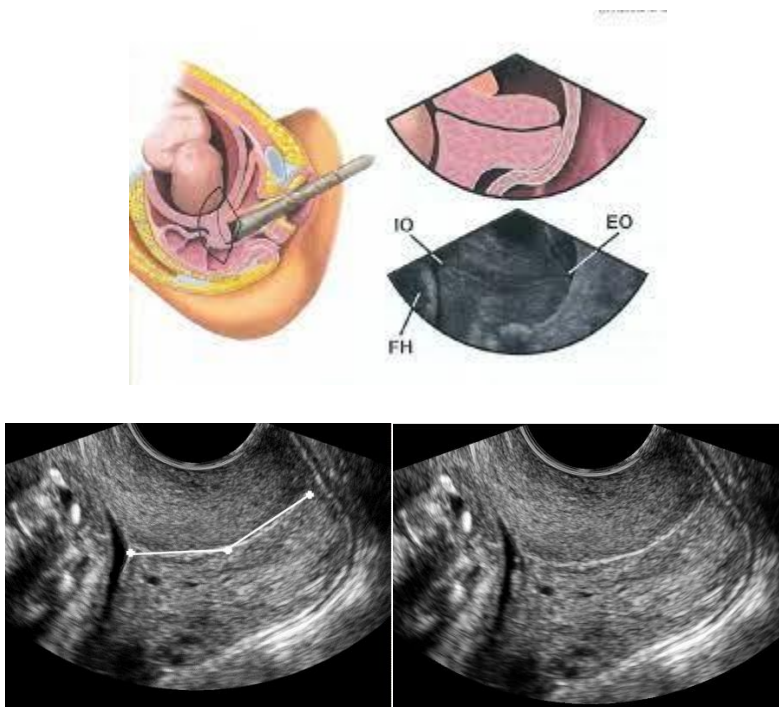
³ Burnet skor je modifikacija Bišopovog skora, koja podrazumeva ocenjivanje pet parametara (dilatacija, skraćenost, konzistencija i pozicija grlića materice, angažovanost prednjačućeg dela ploda) ocenama od 0 do 2 za maksimalni rezultat 10 (za razliku od originalnog Bišop skora koji ocenjuje iste parametre vrednostima od 0 do 3 za maksimalni rezultat

obuhvatao i: merenje količine plodove vode (*AFI; amniotic fluid index*), lokalizaciju i zrelost posteljice i procenu telesne mase ploda (*EFW; estimated fetal weight*) kao što je ranije navedeno.

Odabrali smo navedene parametre (dužina grlića materice, dužina i širina tunelizacije, zadnji cervikalni ugao, visina fetalne glavice i položaj potiljka ploda) na osnovu rezultata prethodnih studija [120, 250, 280-283] koje su pokazale pozitivnu korelaciju navedenih parametara sa uspehom indukcije porođaja.

4.10.1. Dužina grlića materice (*CL; cervical length*)

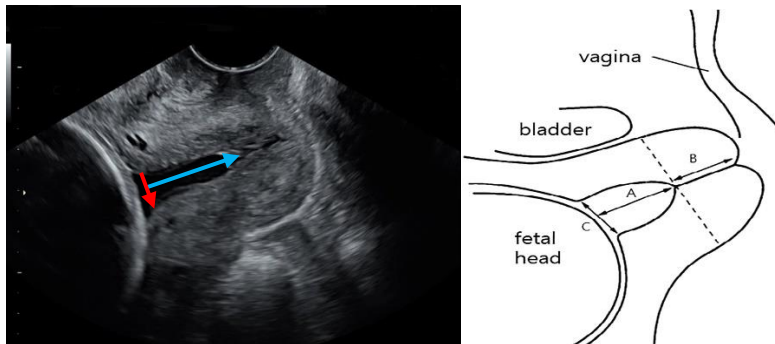
Nakon pražnjenja mokraćne bešike i postavljanja pacijentkinje u litotomni položaj, vršen je pregled trudnice transvaginalnom ultrazvučnom sondom. Endovaginalna sonda uvođena je nežno u vaginu u pravcu prednjeg vaginalnog forniksa. Merenje dužine grlića materice je prvi posmatrani parametar meren između unutrašnjeg i spoljašnjeg ušća prema protokolu Fondacije za fetalnu medicinu (*Fetal Medicine Foundation*) [37] (slika 3).



Slika 3. Transvaginalni ultrazvučni pregled; merenje dužine grlića materice (*cervical length*)

4.10.2. Tunelizacija grlića materice (*funneling length and width*)

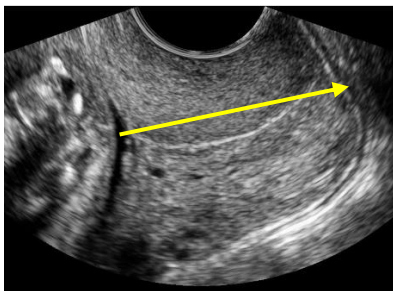
U slučaju prisustva tunelizacije grlića materice, vršeno je merenje dužine i širine (slika 4).



Slika 4. Transvaginalni ultrazvučni pregled; merenje dužine i širine tunelizacije grlića materice (*funneling length and width*); dužina tunelizacije (A), širina tunelizacije (C), dužina grlića materice (B). Preuzeto iz Kim YN, Kwon JY, Kim EH. Predicting labor induction success by cervical funneling in uncomplicated pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020; 46(7):1077-1083. [284].

4.10.3. Transvaginalno merenje visine fetalne glavice (*FH; fetal height*)

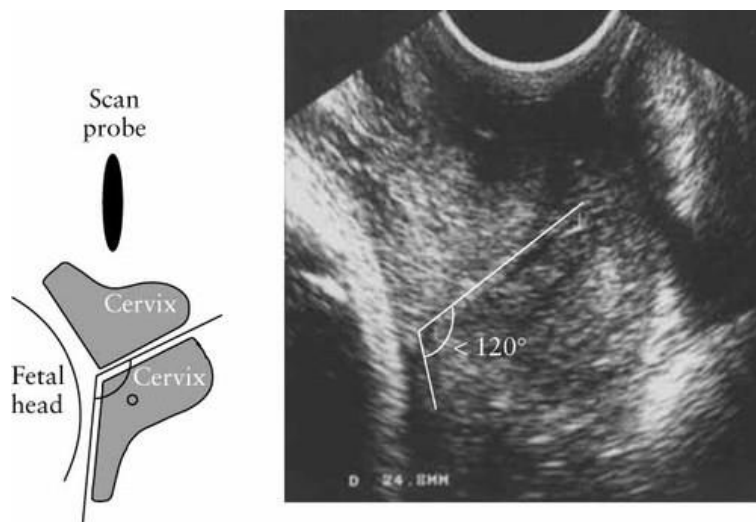
Ultrazvučno merena visina fetalne glavice definisana je kao distanca između najniže tačke fetalne glavice (calvarium) i spoljašnjeg cervikalnog ušća [124] (slika 5).



Slika 5. Transvaginalni ultrazvučni pregled; određivanje visine fetalne glavice (*fetal height*)

4.10.4. Zadnji cervikalni ugao (*PCA; posterior cervical angle*)

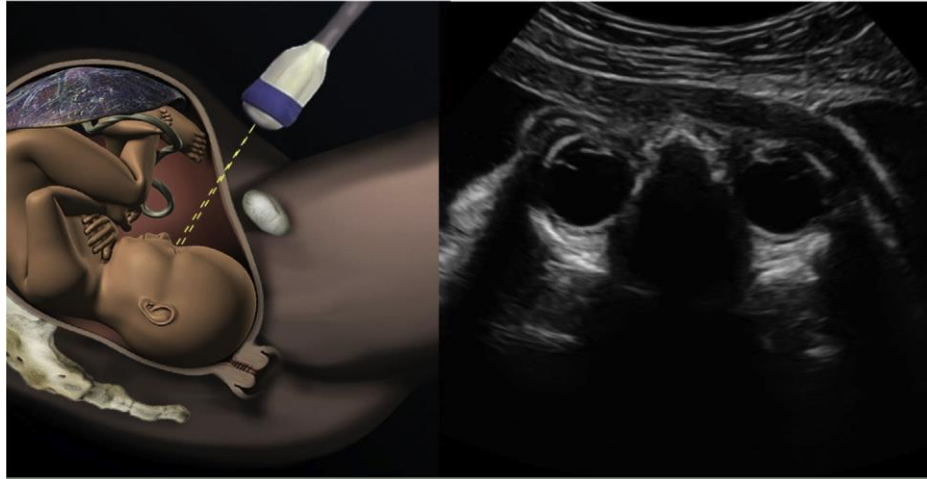
Navedeni ultrazvučni parametar meren je u sagitalnom preseku kao ugao između imaginarnе linije koja prolazi kroz cervikalni kanal i druge tangencionalne linije na spoju zadnjeg zida materice i unutrašnjeg ušća. U slučaju levkastog ili preterano zakrivljenog grlića materice, ugao je procenjen na spoju linije koja meri dužinu grlića materice i zadnjeg zida materice [120] (slika 6).



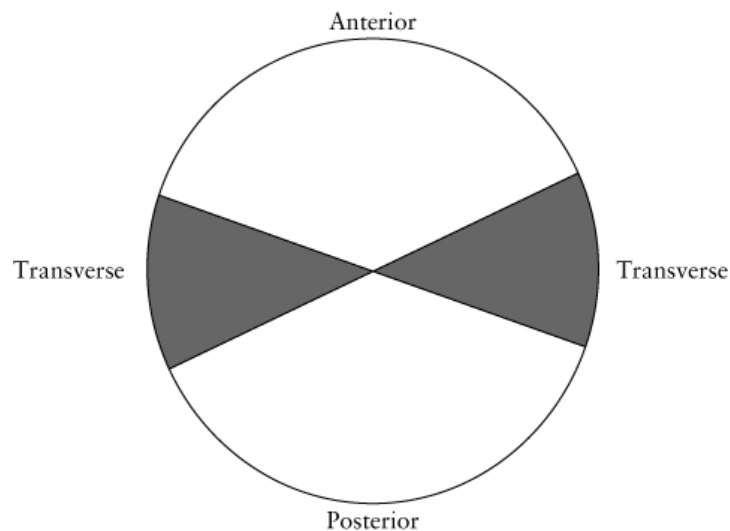
Slika 6. Referentne tačke za merenje zadnjeg cervikalnog ugla. Preuzeto iz Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(5):538-549. [120].

4.10.5. Određivanje položaja potiljka ploda (*fetal occiput*)

Prilikom određivanja položaja glavice ploda ultrazvučna abdominalna sonda postavljena je transverzalno u suprapubičnom predelu trudnice (slika 7). Orjentiri korišćeni prilikom definisanja pozicije fetalne glavice bili su: fetalne orbite – zadnja potiljačna prezentacija (*OP*; *occiput–posterior position*), središnji cerebralni eho– transverzalna prezentacija (*OT*; *occiput–transverse position*) i mali mozak za prednju potiljačnu prezentaciju (*OA*; *occiput–anterior position*). Nalazi za svaku trudnicu inkorporirani su u krug (sličan časovniku) sa 24 podeoka. Pozicija *OA* obuhvatala je poziciju potiljka između 09.30–02.30h, poprečno (*OT*) između 02.30– 03.30h, ili 08.30–09.30h i zadnja potiljačna (*OP*) između 03.30–08.30h [120]. (slika 8)



Slika 7. Ilustrovana slika (levo) sa odgovarajućom ultrazvučnom slikom (desno) koja pokazuje transabdominalnu ultrazvučnu procenu položaja potiljka ploda. Preuzeto iz Kamel et al. Prediction model for induction of labor outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(6): 609-e1 [285].

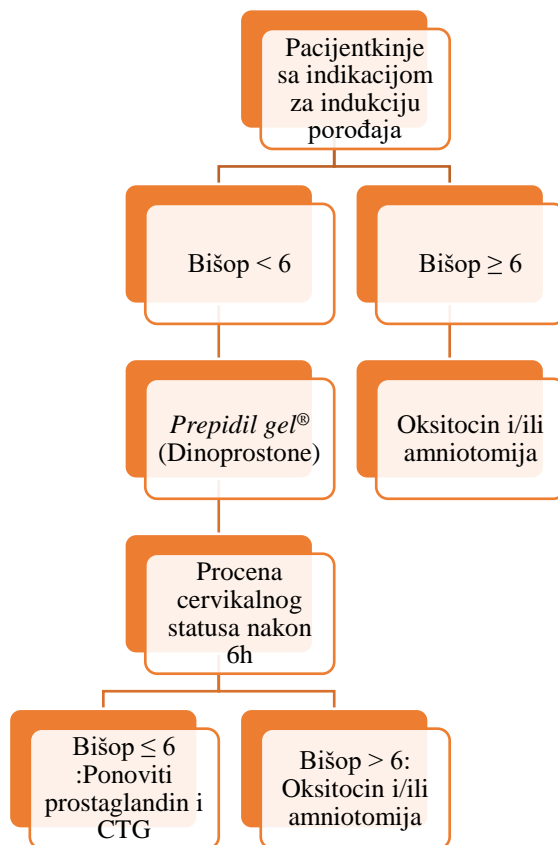


Slika 8. Opis položaja potiljka ploda. Preuzeto iz Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(5):538-549. [120].

4.11. Priprema grlića materice

Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, indukcija porođaja se vrši po ustanovljenom protokolu (slika 9). Nakon ginekološkog pregleda, trudnicama sa Bišop skorom < 6, vršena je endocervikalna administracija preparata prostaglandina –*Prepidil*[®] gel (Dinoprostone 0.5 mg /3 g; 2.5 ml). Nakon aplikacije gela, trudnica se prati na CTG monitoringu u trajanju od

2h. Posle 6h od aplikacije gela, započinje se indukcija porođaja sa preparatima oksitocina (*Oxytocin synthetic 10i.j/ml[®]*). U slučaju povoljnog akušerskog nalaza (Bišop ≥ 6) trudnici se odmah ordinira intravenska indukcija porođaja (*Oxytocin synthetic* u 500ml 0,9% NaCl), a potom vrši prokidanje plodovih ovojaka (amniotomija).



Slika 9. Protokol indukcije porođaja na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKCV, Novi Sad

4.12. Vođenje porođaja

Nakon kliničkog, laboratorijskog i ultrazvučnog pregleda trudnice sa indikacijama za indukciju porođaja premeštene su u porođajnu salu. Indukcija porođaja je započinjala ujutru, između 08:00-09:00 časova ukoliko je Bišop skor bio ≥ 6 . Sve trudnice praćene su kontinuiranim CTG monitoringom. Pored medikamentozne indukcije porođaja (*Oxytocin synthetic[®]*), rađena je i

amniotomija plodovih ovojaka (najčešće pri dilataciji grlića materice $\geq 4\text{cm}$). Intravenska infuzija (5ij *Oxytocin synthetic*® rastvorenog u 500ml 0,9% fiziološkog rastvora) započinjala se sa 10 kapi/min. Titracija leka je vršena sve dok se kontrakcije materice nisu uspostavile sa frekvencom 3 kontrakcije/10 minuta, odnosno dok se nije postigla maksimalna brzina od 60 kapi/min tj. 30 mIU/min. U slučaju da nije bilo moguće uspostaviti adekvatne kontrakcije, doza je povećana (10 IU *Oxytocin synthetic* u 500ml 0,9% fiziološkog rastvora).

Uspešnom indukcijom porođaja smatrao se vaginalni porođaj u roku 24 časa nakon započinjanja indukcije porođaja. Grupa sa neuspehom indukcijom porođaja uključivala je slučajeve nenapredovanja porođaja (odsustvo odgovora na primenjeni navedeni protokol) i funkcionalne distocije. Odsustvo odgovora na indukciju porođaja podrazumevalo je nemogućnost postizanja aktivne faze porođaja uz prokinute ovojke (cervikalna dilatacija $< 6\text{ cm}$ uz infuziju *Oxytocin synthetic* $\geq 12\text{h}$) [160, 286]. Distocija u prvom porođajnom dobu definisana je kao nemogućnost napretka porođaja nakon cervikalne dilatacije $\geq 6\text{ cm}$ uz rupturirane ovojke i u prisustvu adekvatnih kontrakcija minimum 4h. Distocija u drugom dobu definisana je kao nemogućnost porođaja i pored kompletne cervikalne dilatacije (10cm) uprkos $\geq 1\text{ h}$ aktivnih napona [160].

Nismo uključili slučajeve gde je hitan carski rez načinjen zbog promena u fetalnoj srčanoj aktivnosti (CTG). Ovi slučajevi su uklonjeni iz naše analize, jer se smatra da grlić materice ne utiče na promene u stanju ploda. Cilj nam je bio da procenimo model na „čistom” uzorku trudnica bez razređivanja uzorka sa trudnicama koje su imale carski rez zbog fetalnog distresa, jer to može biti uzrokovano drugim faktorima (malprezentacija, insuficijencija ili abrupcija posteljice).

U toku ispitivanog perioda, vodili smo se preporukama (ACOG): definisan je zastoj u aktivnoj fazi porođaja (4h) i zastoj u drugom porođajnom dobu (2h za multipare uz regionalnu anesteziju ili 1h bez anestezije; 3h za prvoročke uz regionalnu anesteziju ili 2h bez anestezije)[287].

Dužina porođaja je definisana kao vremenski interval od ulaska u aktivnu fazu porođaja (od 4cm cervikalne dilatacije) do rođenja deteta.

4.13. Etički aspekt planiranog istraživanja

Planirano istraživanje u ovoj disertaciji izvršeno je na trudnicama uključenim u ispitivanje na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Pre početka izrade doktorske disertacije i odobravanja iste od strane Nastavno naučnog veća Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, pismeni plan disertacije sa tekstom informisanog pristanka i informacijama za ispitanice odobren je od strane Etičkog odbora Univerzitetskog Kliničkog centra Vojvodine (00–150/2019) i Etičke komisije za ispitivanja Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Pre uključivanja u istraživanje, sa svakom trudnicom je obavljen razgovor da bi joj se predočio protokol istraživanja i dala sva neophodna objašnjenja. Svaka trudnica je potpisom potvrdila pristanak za uključivanje u istraživanje. Informacije za trudnice i pristanak su dati u priložima na kraju disertacije (Prilozi 3 i 4).

4.14. Osnovne metode statističke obrade podataka

Podaci o kliničkim parametrima (metod indukcije porođaja, akušerska indikacija za indukciju porođaja, gestacijska starost, godine starosti trudnice, paritet, indeks telesne mase, vrednost Bišop skora), ultrazvučnim parametrima (dužina grlića materice, veličina zadnjeg ugla grlića materice, postojanje tunelizacije i njena dužina i širina, rastojanje glavice ploda od spoljašnjeg materičnog ušća, položaj potiljka ploda), kao i parametri toka i ishoda porođaja

unošeni su u specijalno kreiranu kompjutersku bazu podataka i dalje obrađivani na personalnom računaru korišćenjem MS Office paketa. Tokom statističke obrade podataka dobijenih navedenim ispitivanjima, koristili smo sledeće statističke metode:

- Deskriptivne statističke metode (apsolutni broj, procenat, aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija).
- Dijagnostički značaj kliničkih i ultrazvučnih parametara (senzitivnost, specifičnost, poz. i neg. prediktivna vrednost).
- Testovi statističke signifikantnosti: Studentov t-test, parametrijski X test, testovi korelacije.
- Univarijantne i multivarijantne statističke metode: ANOVA i linearna regresiona analiza.

Koraci u ispitivanju rezultata podrazumevali su ispitivanje značajnosti modela, izračunavanje pojedinačnih parametara i njihove značajnosti, ispitivanja odnosa šansi ili mogućnosti prediktora. Istraživačko pitanje podrazumevalo je koji faktori (iz skupa prediktorskih promenljivih) predviđaju ili objašnjavaju verovatnoću ishoda koji nas interesuje (kategorijsku zavisnu promenljivu). Koraci u ispitivanju rezultata podrazumevali su ispitivanje značajnosti modela, izračunavanje pojedinačnih parametara i njihove značajnosti, ispitivanja odnosa šansi ili mogućnosti prediktora i finalno predstavljanje ROC krive. Insistirano je na izračunavanju i interpretiranju p vrednosti kao mere statističke značajnosti na osnovu najadekvatnijih testova, uz opšte prihvaćeno vrednosti $p < 0,05$ koja je smatrana statistički značajnom.

Uzimajući u obzir dve grupe i njihove srednje vrednosti, Mann-Whitney U-test je korišćen za determinaciju značajnosti razlike između nezavisnih grupa. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost modifikovanog Bišop skora, cervikometrije, ultrazvučnog skora u proceni ishoda indukcije porođaja su determinisane ROC krivama (Receiver Operating Characteristics). Dodatno je korišćen i AdaBoost model za analizu uspešnosti indukcije

porođaja u ovom slučaju predstavlja zavisnu varijablu, na koju mogu uticati nezavisne varijable (pojedini klinički i ultrazvučni parametri za svaku trudnicu). Statistička obrada podataka izvršena je u programskom jeziku Python. Dobijeni rezultati ovog istraživanja prikazani su tekstualno, tabelarno i grafički.

Nakon formiranja baze podataka, verificovali smo senzitivnost, specifičnost i ukupnu tačnost postojećih matematičkih modela koji predviđaju ishod indukcije porođaja na formiranom uzorku, kako bi se proverila jedna od radnih hipoteza. Nakon statističke obrade podataka i identifikacije značajnosti varijabli, pristupili smo određivanju tipova/klasa prediktivnih matematičkih modela pogodnih za procenu uspešnosti indukcije porođaja na bazi dobijenih kliničkih i ultrazvučnih podataka. Na osnovu matematičkog modela (jednog ili više modela kandidata) formiran je simulacioni model čiji su parametri programski izračunati na osnovu dostupnih kliničkih i ultrazvučnih podataka. Prikladno usvojenom modelu proverene tehnike parametarske identifikacije biće primenjene i po potrebi prilagođene-modifikovane.

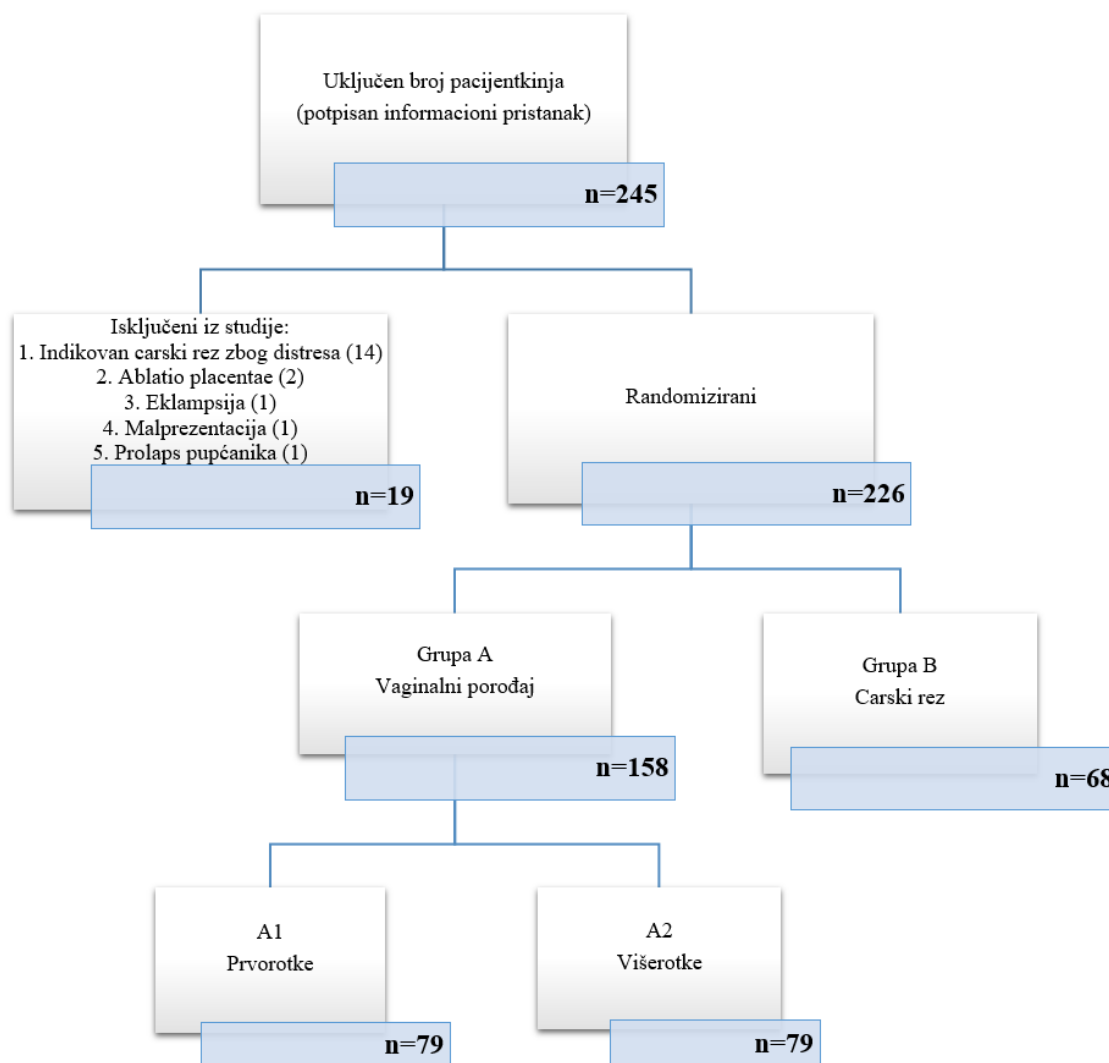
4.15. Kreiranje predikcionog simulacionog modela indukcije porođaja

U ovom projektu smo razvili „alat” koji je u stanju da eksploatiše, strukturira i normalizuje izvor kliničkih informacija i da funkcioniše kao pomoć i podrška prilikom donošenja odluka, na osnovu prediktivnog modela. Da bi postigli navedeno, formiran je multidisciplinarni tim u kome kliničari i istraživači mašinskog učenja rade zajedno.

5. REZULTATI

5.1. Uzorak ispitivanih trudnica i način porođaja

U toku ispitivanog perioda, ukupno 245 trudnica bilo je uključeno u studiju. Trudnice kojima je urađen carski rez zbog fetalnog distresa (14), eklampsije (2), ablacije posteljice (2) i prolapsa pupčanika (1) isključene su iz studije. Nakon toga, ostao je uzorak od 226 trudnica, kojima je indukovani porođaj. Trudnice su razvrstane prema paritetu i načinu porođaja (slika 10).



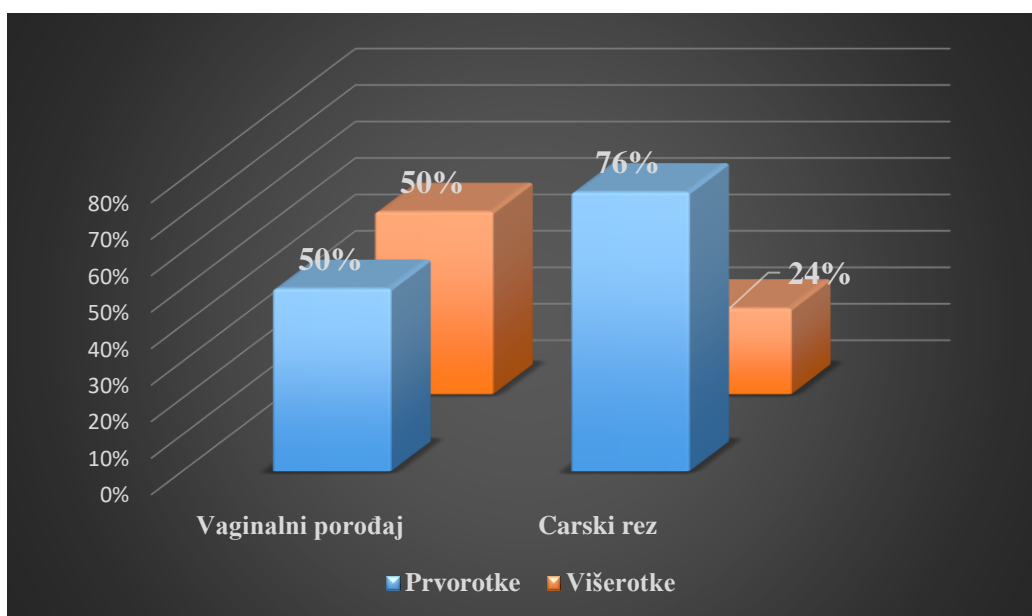
Slika 10: Proces uključivanja, randomizacije i isključivanja trudnica iz studije

Većina trudnica porođena je vaginalnim putem (158) (Grupa A), dok je 68 trudnica rođeno carskim rezom (Grupa B) (tabela 3, slika 11).

Tabela 3: Način porođaja u ispitivanom uzorku

Način porođaja	N (%)	Paritet
Vaginalni porođaj	158 (69,9%)	Prvorotke 79 (50%)
		Višerotke 79 (50%)
Carski rez	68 (30,1%)	Prvorotke 52 (76,47%)
		Višerotke 16 (23,52%)

Napomena: N – broj žena u uzorku



Slika 11: Način porođaja u ispitivanom uzorku u odnosu na paritet

5.2. Indikacije za indukciju porođaja

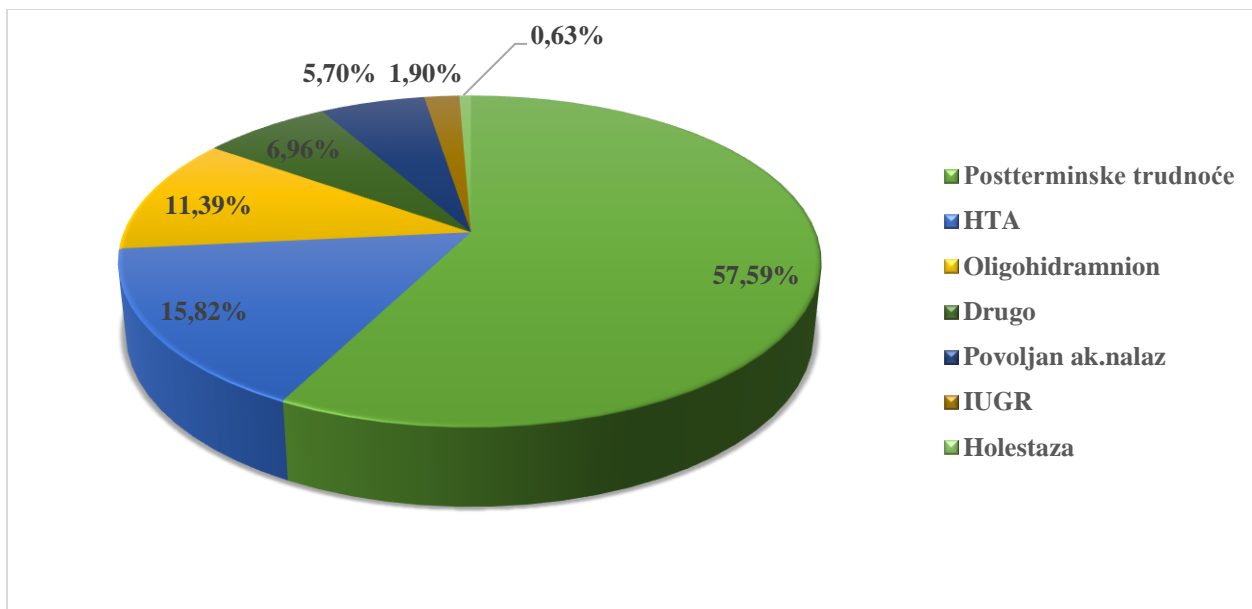
Među trudnicama čija je indukcija porođaja završena uspešno (Grupa A), većini trudnica (91 – 57,59%) porođaj je indukovao zbog posttermanske trudnoće – što i jeste najčešća indikacija za indukciju porođaja. Ostale indikacije među trudnicama grupe A bile su: hipertenzivni sindrom u trudnoći (15,82%), smanjena količina plodove vode- oligohidramnion- (11,39%), povoljan akušerski nalaz (5,70%), „drugo“ (PROM, šećerna bolest – 6,96%) i intrauterini zastoj rasta ploda (IUGR) (1,90%). Obstetrička holestaza bila je indikacija za indukciju porođaja u samo jednom slučaju (0,63%). Što se tiče trudnica koje su porođene carskim rezom (Grupa B), bilo je 33 trudnice (48,53%) sa posttermanskim trudnoćama, a 23 trudnice (33,82%) su imale hipertenzivni sindrom. U grupi B nije bilo trudnica sa intrauterinim zastojem u rastu ploda i obstetričkom holestazom (tabela 4).

Tabela 4: Indikacije za indukciju porođaja kod ispitivanih trudnica

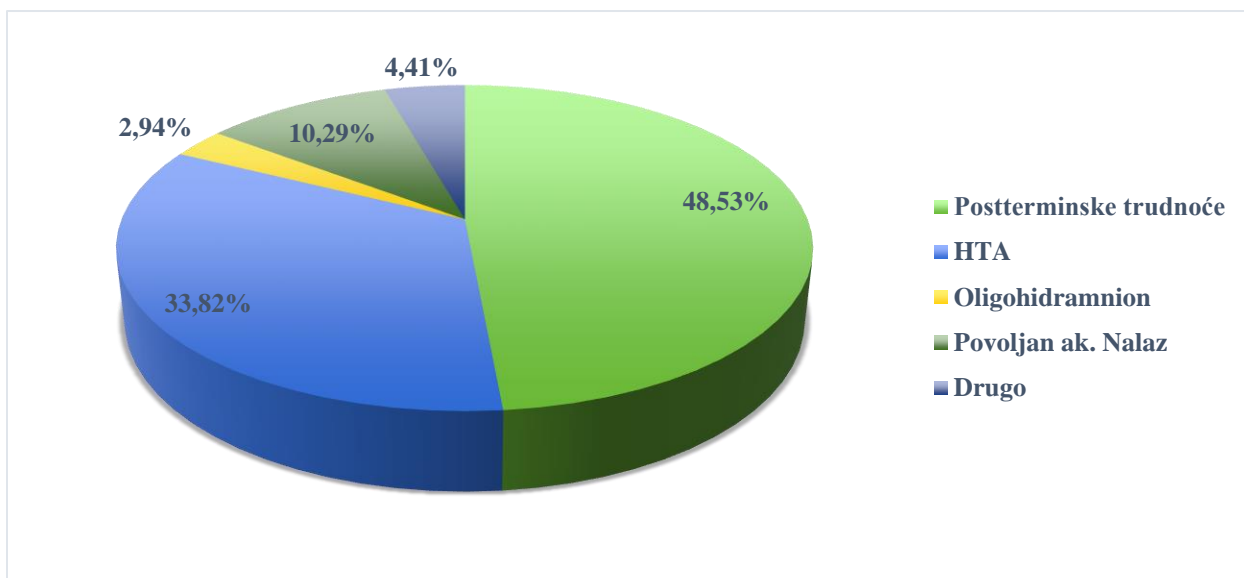
Indikacija za indukciju porođaja	Vaginalni porođaj, N (%)	Carski rez N (%)	Ukupno N (%)	<i>p</i>
Posttermanska trudnoća	91 (57,59)	33 (48,53)	124 (54,87)	<0,001
Hipertenzivni sindrom u trudnoći	25 (15,82)	23 (33,82)	48 (21,24)	0,02
Oligohidramnion	18 (11,39)	2 (2,94)	20 (8,85)	0,006
Povoljan akušerski nalaz	9 (5,70)	7 (10,29)	16 (7,08)	0,09
Drugo	11 (6,96)	3 (4,41)	14 (6,19)	0,038
IUGR	3 (1,90)	0,0	3 (1,33)	0,99
Obstetrička holestaza	1 (0,63)	0,0	1 (0,44)	1,00

Napomena: N – broj žena u uzorku; IUGR– *intrauterini zastoj u rastu ploda*; *Drugo*– PROM, šećerna bolest; *p* – nivo značajnosti

Na slikama 12 i 13 vidimo grafički prikaz indikacija za indukciju porođaja kod ispitivanih trudnica u obe grupe.



Slika 12: Indikacije za indukciju porođaja kod trudnica porođenih vaginalnim putem



Slika 13: Indikacije za indukciju porođaja kod trudnica koje su nakon neuspjele indukcije porođene carskim rezom

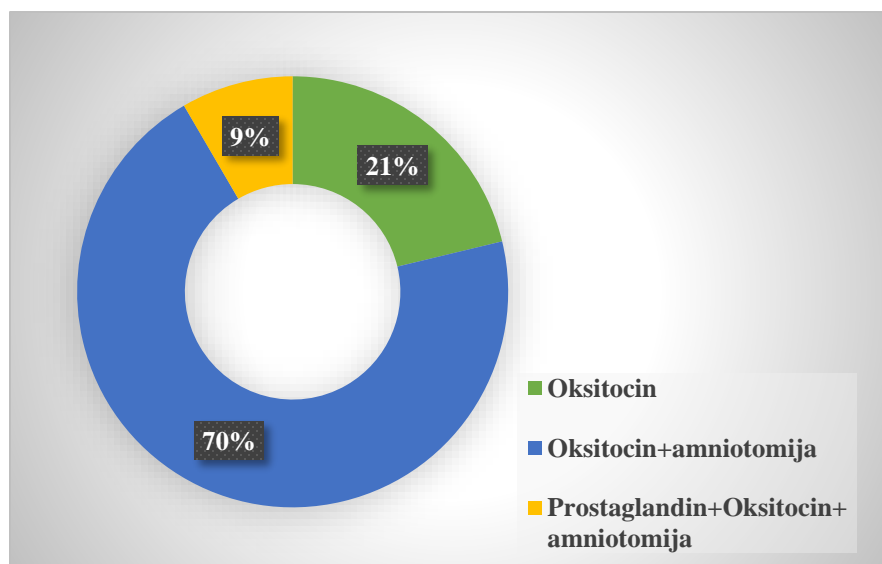
5.3. Metode indukcije porođaja

Od ukupnog broja trudnica njih 48 (21%) je indukovano samo preparatom oksitocina (*Oxytocin synthetic*®). Kod 159 (70,35%) trudnica je kao metod indukcije porođaja, pored oksitocina, primenjena i amniotomija (što i jesu najčešće korišćene metode indukcije porođaja). Bilo je i trudnica kojima je pre oksitocina bilo neophodno aplikovati preparat prostaglandina radi sazrevanja grlića materice (*Prepidil gel*®), i to je bio slučaj kod 19 (8,40%) trudnica (tabela 5, slika 14).

Tabela 5: Metod indukcije porođaja u ispitivanom uzorku

Metod indukcije porođaja	Vaginalni porođaj, N (%)	Carski rez, N (%)	N (%)	p
Oksitocin	11 (6,96)	37 (54,41)	48 (21,24%)	<0,001
Oksitocin+ amniotomija	139 (87,97)	20 (29,41)	159 (70,35%)	<0,001
Prostaglandin+ oksitocin+ amniotomija	8 (5,06)	11 (16,17)	19 (8,40%)	0,493

Napomena: N – broj žena u uzorku; p – nivo značajnosti



Slika 14: Metode indukcije porođaja

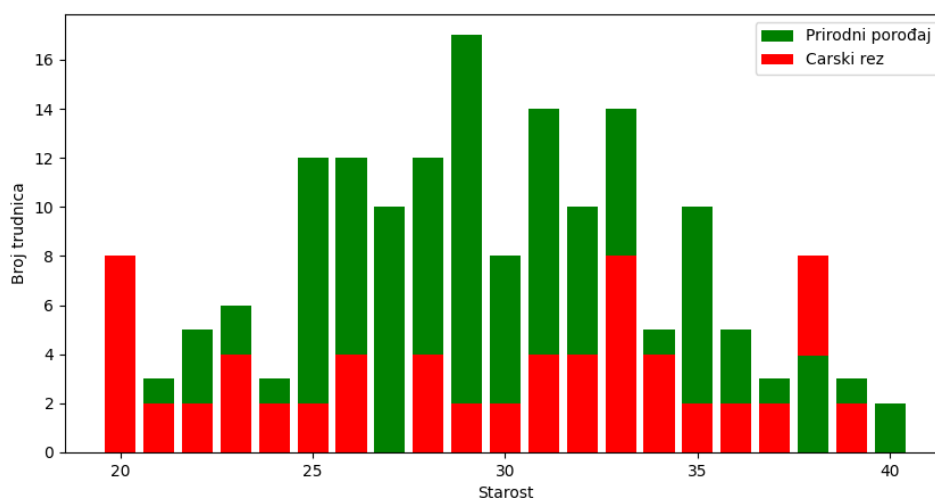
5.4. Parametri trudnice i ishod indukcije porođaja

5.4.1. Klinički parametri trudnica i ishod indukcije porođaja

U tabeli 6 prikazan je odnos između uspešne indukcije porođaja i kliničkih parametara trudnice. Prosečna starost trudnica u ovom istraživanju bila je 30 godina. Prosečna gestacijska starost u ispitivanom uzorku iznosila je 40,16 gestacijskih nedelja (36,43 – 41,29 GN). Najveću povezanost sa indukcijom porođaja, među kliničkim parametrima, pokazao je Burnet skor. Trudnice čija je indukcija porođaja bila uspešna imale su prosečnu vrednost Burnet skora 6,57, dok je kod trudnica porođenih carskim rezom ta vrednost bila 5,06. Uočava se da, nakon Burnet skora, indeks telesne mase (BMI) pokazuje najveću statističku značajnost ($p=0,014$). Među trudnicama čiji je BMI 20-25 kg/m², 105 (76,09%) je porođeno vaginalnim putem, a samo 33 (23,91%) trudnice su porođene carskim rezom. U slučaju vrednosti BMI 26-30 kg/m², indukcija porođaja bila je uspešna kod 33 (54,1%) trudnice, a neuspešna kod 28 (45,9%) trudnica. Ako posmatramo paritet, postoje 2 grupe. U prvoj grupi 79 prvorođetki porođeno je vaginalnim putem, a 52 trudnice carskim rezom. Druga grupa trudnica, multipare, obuhvatala je 79 trudnica koje su porođene vaginalnim putem i 16 trudnica čija indukcija porođaja nije bila uspešna, te su porođene carskim rezom. Multipare su imale signifikantno viši udeo carskih rezova (39,69% vs. 16,84%) ($p=0,024$). U odnosu na vreme od početka indukcije porođaja do rađanja deteta, takođe je dobijena statistička značajnost između posmatranih grupa ($p < 0,001$). Dve posmatrane varijable, starost majke i gestacijska starost, nisu pokazale statističku značajnost u odnosu na uspeh indukcije porođaja. Maternalna dob nije statistički značajna ($p = 0.986$), a distribucija vrste porođaja spram godina majke je prikazana na slici 15.

Tabela 6: Klinički parametri ispitivanih trudnica i indukcija porođaja

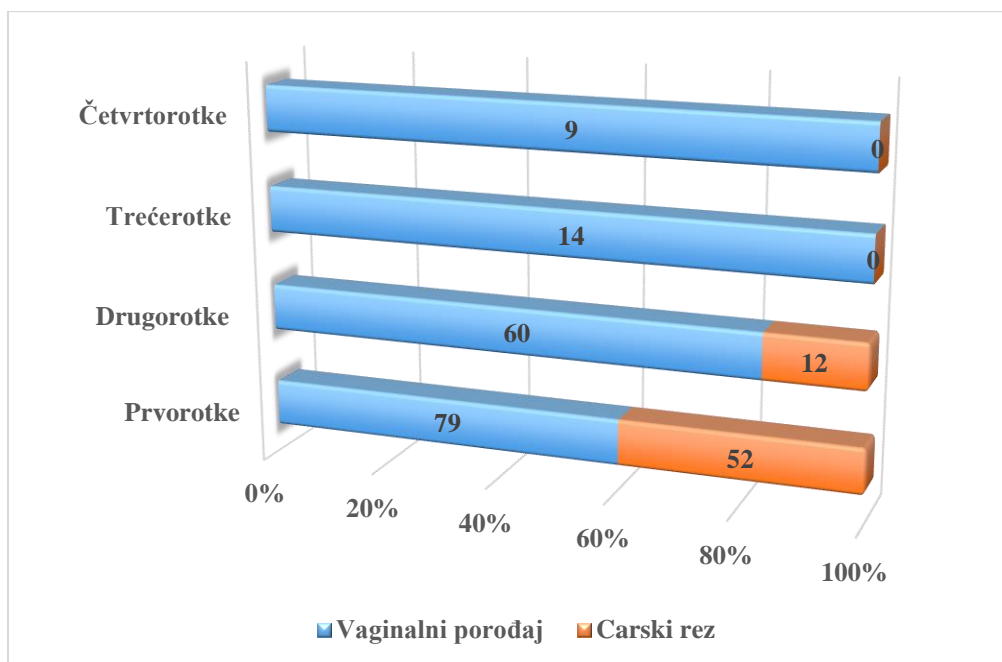
Varijabla	Vaginalni porođaj	Carski rez	p
Starost majke (godine života; $\bar{X} \pm SD$)	29,83 ± 4,54	29,65 ± 5,94	0,986
Burnet skor ($\bar{X} \pm SD$)	6,57 ± 1,57	5,06 ± 1,52	<0,001
BMI ($\bar{X} \pm SD$) 20–25, n (%) 26–30, n (%) >30, n (%)	23,72 ± 3,59 105 (66,46%) 33 (20,89%) 6 (3,80%)	25,26 ± 3,74 33 (48,53%) 28 (41,18%) 5 (7,35%)	0,014
Paritet ($\bar{X} \pm SD$) Nulipare, n (%) Multipare, n (%)	1,60 ± 0,75 79 (50%) 79 (50%)	1,39 ± 0,92 52 (76,47%) 16 (23,53%)	0,024
Gestacijska starost (GN, $\bar{X} \pm SD$)	40,23 ± 1,25	40,15 ± 0,88	0,751
Vreme (h) od početka indukcije do porođaja, ($\bar{X} \pm SD$)	6,47 ± 2,97	9,44 ± 3,71	<0,001



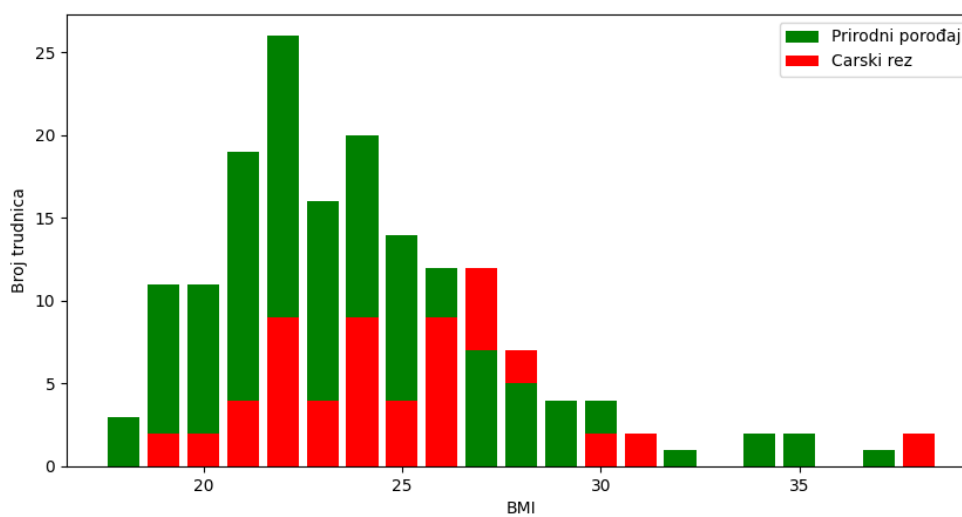
Slika 15: Maternalna dob i ishod indukcije porođaja

U odnosu na paritet, koji pokazuje statističku značajnost u odnosu na ishod indukcije porođaja, veći broj prvorođake porođene je vaginalnim putem nego carskim rezom (79 vs 52), međutim kod trudnica koje su drugorođake vidi se ubedljiva razlika u korist vaginalnog porođaja (60 vs 12) (slika 16, tabela 6). Raspodela prema indeksu telesne mase prikazana je grafički (slika

17). Jasno je pokazan odnos BMI i ishoda porođaja (prevagu vaginalnih porođaja u odnosu na carski rez kod trudnica sa normalnim BMI).



Slika 16: Paritet i ishod indukcije porođaja



Slika 17: BMI i ishod indukcije porođaja

5.4.2. Ultrazvučni parametri i indukcija porođaja

U tabeli 7 možemo jasno videti odnos ultrazvučnih parametara i ishoda indukcije porođaja. Trudnice porođene vaginalnim putem imale su ultrazvučno merenu dužinu grlića materice $25,52 \pm 7,09$ mm, dok je taj parametar kod trudnica porođenih carskim rezom iznosio $29,06 \pm 6,77$ mm ($p=0,018$). Širina tunelizacije grlića materice kod pacijentkinja porođenih vaginalnim putem prosečno je iznosila 3,83 mm, nasuprot trudnica porođenih carskim rezom čija je vrednost širine tunelizacije grlića materice iznosila 2,39 mm ($p=0,009$).

Dužina tunelizacije grlića materice ($p=0,040$), pozicija potiljka ploda ($p=0,046$) kao i visina fetalne glavice ($p=0,012$) uz širinu tunelizacije grlića materice ($p=0,009$) pokazali su statističku značajnost u odnosu na uspeh indukcije porođaja. Ipak, veličina zadnjeg cervikalnog ugla ($p=0,861$) i ultrazvučno procenjena telesna masa ploda ($p=0,766$) nisu pokazala statističku značajnost u odnosu na ishod indukcije porođaja (tabela 7).

Tabela 7: Ultrazvučni parametri u odnosu na indukciju porođaja

Parametar	Vaginalni porođaj	Carski rez	p
Dužina grlića materice [mm] ($\bar{X} \pm SD$)	$25,52 \pm 7,09$	$29,06 \pm 6,77$	0,018
Dužina tunelizacije grlića materice [mm] ($\bar{X} \pm SD$)	$7,06 \pm 5,36$	$5,16 \pm 6,75$	0,040
Širina tunelizacije grlića materice [mm]	$3,83 \pm 2,67$	$2,39 \pm 2,88$	0,009
Zadnji cervikalni ugao <120, n (%) ≥120, n (%) ($\bar{X} \pm SD$)	113,89 ± 15,51 103 (65,19) 55 (34,81)	110,90 ± 21,01 37 (54,41) 31 (45,59)	0,861
Visina fetalne glavice [mm] ($\bar{X} \pm SD$)	$32,41 \pm 6,35$	$35,87 \pm 6,36$	0,012
Pozicija potiljka ploda OP, n (%) OA, n (%) OT, n (%)	7 (4,43) 35 (22,15) 116 (73,42)	23 (33,82) 12 (17,65) 33 (48,53)	0,046
Procenjena telesna masa ploda (gram, $\bar{X} \pm SD$)	$3469,72 \pm 408,01$	$3479,35 \pm 411,30$	0,766

Napomena: X – aritmetička sredina, $\pm SD$ – standardna devijacija, p – nivo značajnosti; OA – potiljak napred, OT – potiljak transverzalno, OP – potiljak nazad

5.4.3. Klinički i ultrazvučni parametri u odnosu na paritet trudnica

S obzirom da su trudnice razvrstane u dve grupe prema paritetu, ispitivane ultrazvučne i kliničke parametre i ishod indukcije porođaja u odnosu na paritet prikazali smo u tabeli 8.

Najveća statistička značajnost kod prvorođanke dobijena je u odnosu na Burnet skor ($p = 0,003$) i BMI ($p = 0,019$), a od ultrazvučnih parametara položaj potiljka ploda ($p = 0,044$). Kod trudnica koje su bile višerotke takođe je Burnet skor pokazao statističku značajnost ($p = 0,002$), a među ultrazvučnim parametrima dužina grlića materice ($p = 0,041$) i širina tunelizacije grlića materice ($p = 0,034$).

Tabela 8: Klinički i ultrazvučni parametri ispitivanih trudnica u odnosu na paritet i uspeh indukcije porođaja

Parametar	Primipara (n=131)			Multipara (n=95)		
	Uspešna ind. (n=79)	Carski rez (n=52)	p	Uspešna ind. (n=79)	Carski rez (n=16)	p
Maternalna dob (godine života) (X±SD)	29,35 ± 4,35	28,75 ± 6,17	0,733	30,38 ± 4,72	32,71 ± 4,68	0,238
BMI (kg/m ²) 20–25, n (%) 26–30, n (%) >30, n (%)	23,20 ± 2,70 58 (73,42%) 15 (18,99%) 0 (0%)	25,25 ± 4,09 24 (46,15%) 22 (42,31%) 4 (7,69%)	0,019	24,33 ± 4,35 46 (58,23%) 18 (22,78%) 7 (8,86%)	25,29 ± 2,43 9 (56,25%) 7 (43,75%) 0 (0%)	0,244
Gestacijska starost (GN) (X±SD)	40,32 ± 0,96	40,37 ± 0,73	0,909	40,12 ± 1,52	39,39 ± 0,98	0,093
Procenjena telesna masa ploda (gram) (X±SD)	3456,75 ± 385,56	3542,92 ± 362,51	0,315	3484,75 ± 434,96	3261,43 ± 546,58	0,239
Burnet skor (X±SD)	6,11 ± 1,65	5,00 ± 1,64	0,003	7,10 ± 1,30	5,29 ± 1,25	0,002
Dužina grlića materice (X±SD)	26,61 ± 6,69	28,71 ± 6,97	0,199	24,25 ± 7,37	30,29 ± 6,92	0,041
Dužina tunelizacije grlića materice (X±SD)	5,90 ± 5,17	5,12 ± 7,39	0,250	8,41 ± 5,31	5,29 ± 5,12	0,176
Širina tunelizacije grlića materice (X±SD)	3,33 ± 2,78	2,33 ± 3,10	0,140	4,42 ± 2,42	2,57 ± 2,44	0,034
Zadnji cervikalni ugao (X±SD) <120, n (%) ≥120, n (%)	114,45 ± 16,29 51 (64,56%) 28 (35,44%)	110,12 ± 22,58 30 (57,69%) 22 (42,31%)	0,671	113,23 ± 14,64 51 (64,56%) 28 (35,44%)	113,57 ± 17,77 7 (43,75%) 9 (56,25%)	0,725
Visina fetalne glavice (X±SD)	33,41 ± 6,17	36,38 ± 6,52	0,084	31,25 ± 6,41	34,14 ± 6,49	0,191
Pozicija potiljka ploda OP, n (%) OA, n (%) OT, n (%)	5 (6,33%) 16 (20,25%) 58 (73,42%)	17 (32,69%) 11 (21,15%) 24 (46,16%)	0,044	2 (2,53%) 20 (25,32%) 57 (72,16%)	5 (31,25%) 2 (12,50%) 9 (56,25%)	0,642

5.5. Ultrazvučni skoring sistem (USS)

Prvo smo testirali navedene ultrazvučne parametre (tabela 7), a potom u zavisnosti od dobijenih rezultata pojedine parametre uvrstili u novokreirani ultrazvučni skoring sistem (USS) (tabela 9). USS sadrži pet sonografskih parametara koji se procenjuju ultrazvučnim pregledom, boduju i njihov zbir predstavlja vrednost USS (min 0, max 10). Uključeni su sledeći ultrazvučni parametri: dužina grlića materice i tunelizacija, položaj potiljka ploda, zadnji cervikalni ugao i visina fetalne glavice. Prilikom upotrebe kreirane aplikacije (vidi dalje), postoji mogućnost softverskog računanja USS nakon unosa vrednosti pojedinih parametara.

Tabela 9: Ultrazvučni skor (USS)

Ocena	0	1	2
Dužina grlića materice	>3	2–3	<2
Tunelizacija	Odsutna	≤0,5cm	>0,5cm
Položaj potiljka ploda	OP	OT	OA
Zadnji cervikalni ugao	<60	60–120	>120
Visina fetalne glavice	>3	2–3	<2

Napomena: Opseg (Minimum 0, maksimum 10)

Tabela 10 prikazuje je kako parametri novokreiranog USS odgovaraju parametrima Burnet skora.

Tabela 10: Komparacija USS i Burnet skora

Burnet skor	Ultrazvučni skor
Dužina grlića materice	Dužina grlića materice
Dilatacija grlića materice	Tunelizacija
Angažovanost prednjačćeg dela ploda	Visina fetalne glavice
Pozicija grlića materice	Zadnji cervikalni ugao
Konzistencija	Nije ispitivana

Dužina grlića materice odgovara ultrazvučno merenoj dužini grlića materice, tunelizacija odgovara cervikalnoj dilataciji, a visina fetalne glavice poziciji prednjačećeg dela ploda u Burnet skoru. Pozicija grlića materice korelira sa veličinom zadnjeg cervikalnog ugla.

5.6. Regresioni koeficijenti, odnos šansi i statistička značajnost ispitivanih parametara

U tabeli 11 dat je prikaz regresionih koeficijenata, odnosa šansi, kao i testova značajnosti za svaki od prediktora. Trudnica sa prethodnim vaginalnim porođajem ima skoro 3 puta veću šansu da se porodi vaginalnim putem u odnosu na nulipare: OR=2,95 (95%IP: 1,44-1,67), $p=0,024$. U slučaju da je Burnet skor >5 trudnica ima skoro 12 puta veću šansu za vaginalni porođaj nego trudnica koja ima Burnet <5: OR=11,84 (95%IP: 6,06.-6,55), $p<0,001$, dok USS >5 daje 3 puta veću šansu za vaginalni porođaj: OR= 3.0 (95%IP: 4,42-.,08), $p =0,01$. Od ultrazvučnih parametara najbolje performanse su pokazali dužina tunelizacije grlića materice: OR= 2,56 (95% IP 5,89–7,56), $p =0,04$ i širina tunelizacije grlića materice: OR=2,83 (95% IP 3,17–3,98), $p =0,009$.

Tabela 11: Prikaz testova značajnosti za ispitivane parametre

Ime atributa	SG	<i>p</i> vrednost	OR	95% IP
Paritet	0,06	0,024	2,95	(1,44 – 1,67)
Starost	0,36	0,986	0,81	(29,08 – 30,50)
BMI	0,27	0,014	0,41	(23,44 – 24,52)
Gest. starost	0,09	0,751	1,67	(40,03 – 40,38)
Burnet	0,12	< 0,001	11,84	(6,06 – 6,55)
CL	0,53	0,018	0,59	(25,07 – 27,18)
Dužina tunelizacije	0,42	0,040	2,56	(5,89 – 7,56)
Širina tunelizacije	0,21	0,009	2,83	(3,17 – 3,98)
Visina glavice	0,48	0,012	0,40	(32,05 – 33,95)
Zadnji cervikalni ugao	1,24	0,861	1,01	(110,92 – 115,81)
USS	0,17	0,010	3,0	(4,42 – 5,08)
TM ploda	30,46	0,766	1,05	(3411,28 – 3531,47)

Napomena: SG – standardna greška; 95% IP – interval poverenja; USS –ultrazvučni skor; TM –telesna masa, CL–dužina grlića materice

5.7. Cervikometrija i USS

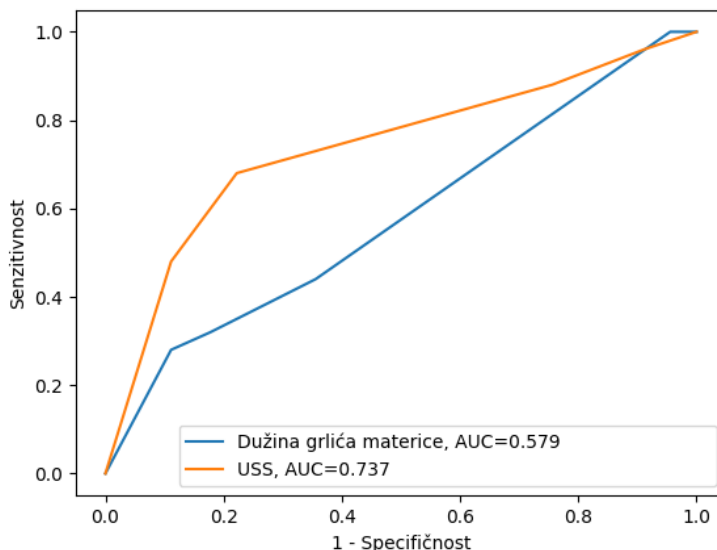
S obzirom da je cervikometrija poznata godinama unazad i u upotrebi je od strane akušera, posmatrali smo kakav je međusobni odnos cervikometrije i USS u proceni ishoda indukcije porođaja. U tabeli 12 su prikazane vrednosti AUC-a kao i test značajnosti za ova dva parametra. Može se videti da za navedene *cut-off* kriterijume, cervikometrija ima AUC od 0,579, dok USS ima AUC 0,737. Iz tabele 12 se jasno vidi koliko USS ima prednost u odnosu na cervikometriju u proceni uspešnosti indukcije porođaja.

USS ima malo višu specifičnost u odnosu na cervikometriju (0,78 vs 0,76), ali daleko veću senzitivnost (0,68 vs 0,40). Na slici 18 prikazana je ROC kriva za cervikometriju i USS, gde se jasno vidi prednost USS.

Tabela 12: Testovi značajnosti za USS i cervikometriju

	AUC	SG	95% IP	Senzitivnost	Secifičnost	PPV	NPV	<i>p</i>
CL	0,579	0,53	25,07 – 27,18	0,40	0,76	1,63	0,79	0,018
USS	0,737	0,17	4,42 – 5,08	0,68	0,78	3,06	0,41	0,010

Napomena: AUC – površina ispod krive; SG – standardna greška; PPV– pozitivna prediktivna vrednost; NPV– negativna prediktivna vrednost; 95% IP – intervali poverenja, CL–dužina grlića materice



Slika 18: ROC kriva dve metode procene: dužina grlića materice (CL) i ultrazvučni skor (USS) u odnosu na ishod indukcije porođaja

5.8. Komparacija Burnet skora i Ultrazvučnog skoring sistema

Širok raspon vrednosti Burnet skora i USS analizirali smo na nekoliko (po tri) *cut-off* tačaka koje su pokazale adekvatnu senzitivnost i specifičnost. Iz tabele 13 može se videti da za *cut-off* vrednosti skorova ≥ 4 dobijamo najbolje kombinacije i za Burnet i za USS. U svim *cut-off* vrednostima USS je pokazao veću senzitivnost, a Burnet skor veću specifičnost (tabela 13).

Tabela 13: Dijagnostičke karakteristike Burnet skora i USS u predikciji uspeha indukcije porođaja

Metod	Cutt off	Senzitivnost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	LR+	LR-
Burnet	≥ 3	0,03	0,98	1,60	0,99
	≥ 4	0,26	0,98	9,61	0,76
	≥ 5	0,32	0,86	2,40	0,78
USS	≥ 3	0,48	0,79	2,32	0,65
	≥ 4	0,55	0,71	1,94	0,63
	≥ 5	0,58	0,68	1,84	0,61

U odnosu na predviđanje vremena od početka indukcije porođaja do samog porođaja, USS je pokazao bolje rezultate u odnosu na Burnet skor ($p=0,069$) (tabela 14), međutim navedena vrednost nije bila statistički značajna.

Tabela 14: Burnet i USS u odnosu na dužinu porođaja

Atribut	<i>p</i>
USS	0,069
Burnet	0,482

5.9. Ispitivanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti Burnet skora i Ultrazvučnog skoring sistema samostalno i u kombinaciji sa kliničkim parametrima

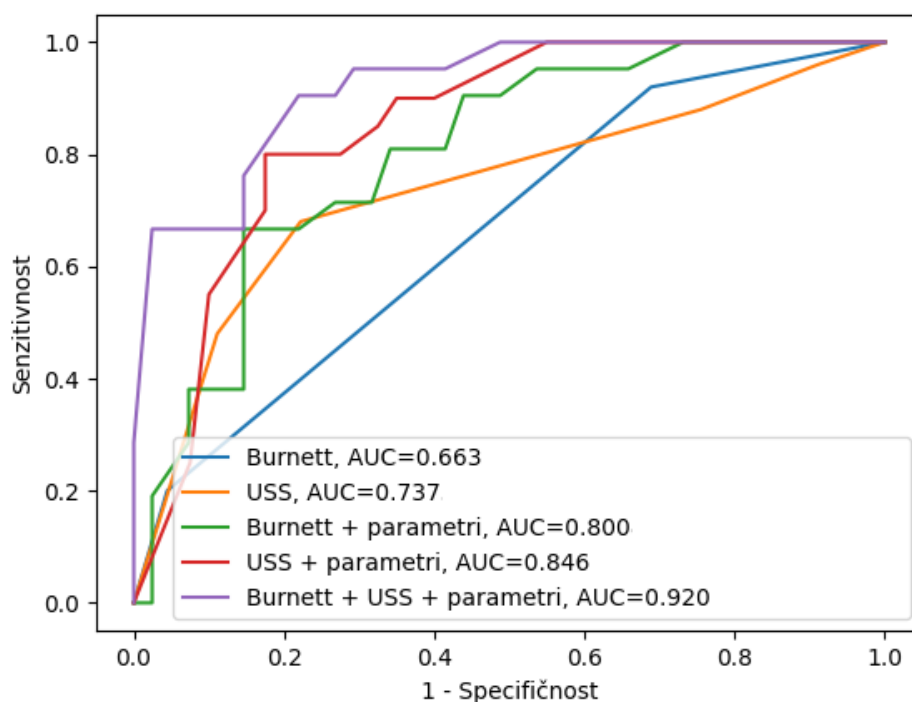
Senzitivnost i specifičnost su statističke mere učinka binarnog klasifikacionog testa. U našem radu senzitivnost je procenat trudnica za koje je model predvideo da će se poroditi carskim rezom od ukupnog broja trudnica koje su se porodile carskim rezom. Specifičnost je procenat trudnica za koje je model predvideo da će se poroditi prirodnim putem od ukupnog broja onih koje su se i porodile prirodnim putem.

Burnet ima senzitivnost 0,92, što znači da je za 92% trudnica koje su se porodile carskim rezom predikcija to i predvidela (govorimo o predikciji koja se vrši samo na osnovu Burnet skora). Međutim, za samo 31% trudnica koje su se porodile vaginalnim putem model je to zaista i predvideo. To znači da, ako se posmatra samo Burnet skor kao jedini parametar na osnovu kog se vrši predikcija, model uglavnom predviđa ishod (carski rez). USS ima mnogo veću specifičnost, ali ima manju senzitivnost, što znači da mnogo bolje predviđa prirodni porođaj od Burnet skora, ali je lošiji u predikciji carskog reza. Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti da je USS, zbog veće specifičnosti u odnosu na Burnet skor (0,78 vs 0,31), superiorniji od Burnet skora u prepoznavanju (tačnoj klasifikaciji) slučajeva u kojima se posmatrana trudnica porođa vaginalnim putem. Najbolji rezultati se dobiju kad se iskombinuju svi parametri što možemo videti (tabela 15). U odnosu na međusoban odnos ispitivanih parametara predikcije ishoda indukcije porođaja i dobijeni model, predstavljeni su sledeći rezultati (tabela 15). Vrednost površine ispod ROC krive (AUC) bila je viša za USS u odnosu na Burnet skor sa područjem ispod krive AUC 0,734 u odnosu na AUC 0,66, slika 19. Međutim upoređujući USS i Burnet skor u kombinaciji sa ostalim parametrima (kliničkim), dobijene su još bolje vrednosti. Najbolji rezultati dobijeni su kombinacijom Burnet skor+USS+klinički parametri (AUC 0,920), što nam govori u prilog tome da pri proceni ishoda indukcije porođaja najbolje rezultate postizemo sagledavanjem ultrazvučnih i kliničkih parametara zajedno (slika 19, tabela 15).

Tabela 15: Karakteristike Burnet skora i USS-a samostalno i u kombinaciji sa kliničkim parametrima u predikciji načina porođaja

Parametri korišćeni za predikciju	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost	LR+	LR-	AUC
Burnet skor	1,67	0,92	0,31	1,34	0,26	0,66
USS	1,61	0,68	0,78	3,06	0,41	0,74
Burnet skor+klinički parametri (paritet, BMI)	1,61	0,81	0,61	2,07	0,31	0,80
USS+klinički parametri (paritet, BMI)	1,62	0,80	0,72	2,91	0,27	0,85
Burnet skor + USS + klinički parametri (paritet, BMI)	1,87	0,67	0,90	6,83	0,37	0,92

Napomena: Cut off- granična vrednost; LR+ - verovatnoća pozitivnog ishoda; LR- - verovatnoća negativnog ishoda; AUC- area under the curve, površina ispod krive

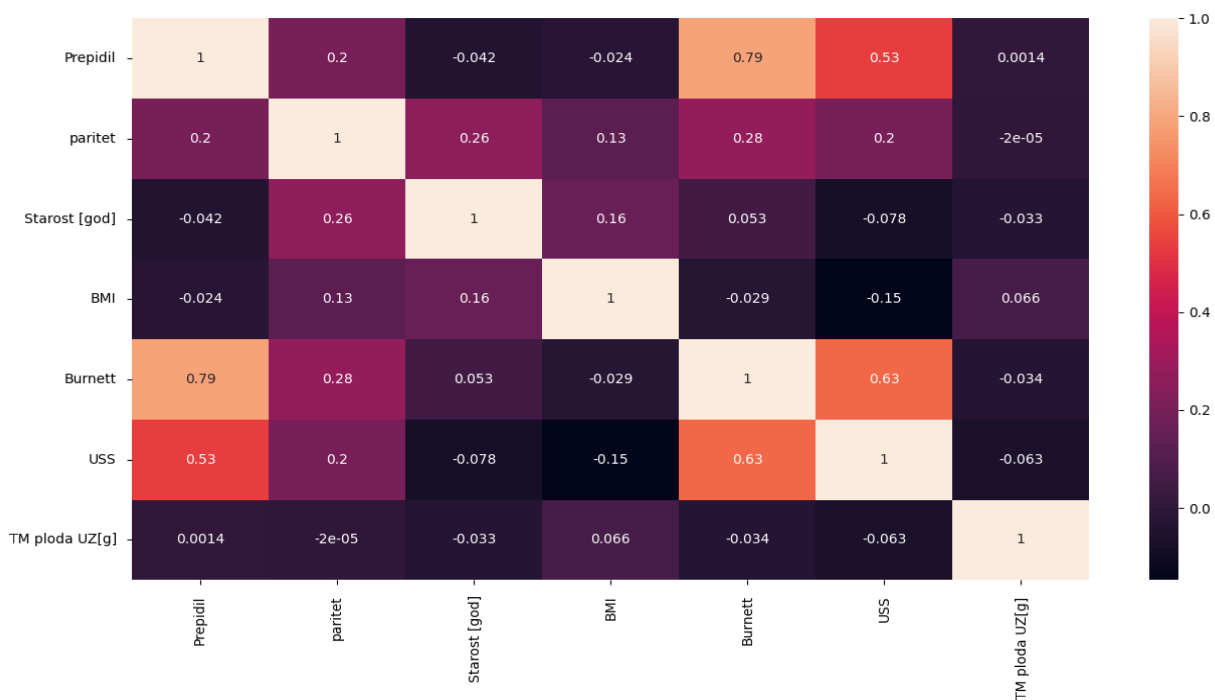


Slika 19: ROC kriva za ispitivane kombinacije parametara

Na slici 19 prikazana je ROC kriva za pet prediktivnih metoda (Burnet, USS, Burnet skor sa kliničkim parametrima, USS sa kliničkim parametrima i Burnet skor i USS zajedno sa kliničkim parametrima), za postavljene *cut-off* vrednosti. Na slici 19 vide se ROC krive svih analiziranih

prediktivnih testova, a vizuelnom inspekcijom može se izvesti zaključak o tome koliko se kojem rezultatu može „verovati“.

Ispitali smo korelaciju parametara korišćenih u proceni ishoda indukcije porođaja da bismo utvrdili da li interakcija nekih od prediktora utiče na ishod. Najveća je korelacija između Burnet skora i *Prepidil gela*[®] (0,79), potom između Burnet skora i USS (0,63) i *Prepidil gela*[®] i USS (0,53). Sve ostale korelacije nisu pokazale signifikantnu povezanost, jer su dobijene vrednosti relativno blizu nule (slika 20).



Slika 20: Korelacija međusobnih parametara indukcije porođaja

5.10. Interpretacija USS u kliničkom radu

Kako bi olakšali interpretaciju novokreiranog USS formirali smo tabelu koja pokazuje mogućnosti vaginalnog porođaja za svaku dobijenu vrednost USS (tabela 16), u cilju upotrebe u svakodnevnom kliničkom radu. U tabeli 16 vidimo da je vrednost USS direktno proporcionalna u odnosu na verovatnoću vaginalnog porođaja nakon indukcije porođaja.

Tabela 16: Mogućnost vaginalnog porođaja za vrednosti USS

Vrednos USS-a	Verovatnoća vaginalnog porođaja
0	6,67%
1	16,67%
2	21,05%
3	30,77%
4	35,71%
5	50%
6	62,5%
7	72,41%
8	78,57%
9	86,67%
10	92,31%

5.11. Ishod indukcije porođaja po majku i novorođenče

5.11.1. Maternalne komplikacije indukcije porođaja

Potreba za instrumentalnim završavanjem porođaja (vakuum ekstrakcija ploda) bila je registrovana u 3 (1,89%) vaginalna porođaja. Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu koristi se vakuum ekstraktor, forceps nije u upotrebi više godina unazad. Prema vodičima RCOG, postpartalno krvarenje koje se javi u prva 24 sata od porođaja može se podeliti na blago (500–1000ml), umereno teško (1000–2000 ml) i teško (≥ 2000 ml) [288]. Razvoj postpartalnog krvarenja registrovan je kod 4 (1,77%) pacijentkinje u ukupnom uzorku. Kod jedne pacijentkinje se razvilo teško postpartalno krvarenje (4300 ml) koje je progrediralo u razvoj diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). Nisu registrovani slučajevi razvoja komplikacija povezanih sa indukcijom porođaja, kao što su materična hiperstimulacija i ruptura materice. Nije bilo slučajeva maternalne smrti. Pregled maternalnih komplikacija prikazan je u tabeli 17.

Tabela 17: Maternalne komplikacije nakon indukcije porođaja u ispitivanom uzorku

Komplikacije	N (%)
Postpartalno krvarenje	4 (1,77)
Ramena distocija	0
Instrumentalni porođaj (vakuum ekstrakcija)	3 (1,89)
Postpartalna histerektomija	0
Ruptura međice 3 i 4 stepena	2 (1,26)
Ruptura materice	0
Smrtni ishod majke	0
Horioamnionitis	2 (0,88)

5.11.2. Neonatalni ishodi indukovanih porođaja

U odnosu na telesnu masu novorođenčadi, prosek je iznosio 3471.38 g (2520 – 4530). Prosečna ocena po Apgaru u prvom i petom minutu iznosila je 9 i 10. Od ukupno 226 novorođenčadi, 6 (2,65%) je zahtevalo prijem u jedinicu intenzivne nege i terapije. U ispitivanom uzorku nije bilo slučajeva neonatalne smrti. Pregled neonatalnih ishoda prikazan je u tabeli 18.

Tabela 18: Neonatalni ishodi nakon indukcije porođaja u ispitivanom uzorku

Karakteristike	N (%)
Mekonijalni aspiracioni sindrom	6 (2,65)
Mrtvorodenost	0
Prosečna telesna masa na rođenju (g)	3471,38
1 min Apgar score ($\bar{X} \pm SD$)	9,46 \pm 1.09
5 min Apgar score ($\bar{X} \pm SD$)	9,74 \pm 0.68
Prijem u JINT	6 (2,65)
Apgar score u 5. min <7,	11 (4,86)
Ramena distocija i povrede ploda	0
RDS	9 (3,98)
Meningitis	5 (2,21)
Pneumonia	7 (3,09)
Sepsa	3(1,33)

5.12. Stablo odlučivanja (*decision tree*) o načinu porođaja

Prilikom donošenja odluke o završetku trudnoće i načinu porođaja, potrebno je sagledati celokupnu sliku i individualno proceniti parametre (anamnestičke, kliničke i ultrazvučne) za svaku trudnicu ponaosob. Atributi koje smo evaluirali u ovom istraživanju i njihov odnos na ishod indukcije porođaja prikazani su na slici 21.



Slika 21: Grafikon atributa pacijenata. Atributi koji se razmatraju prilikom odluke o indukciji porođaja (plava), promenljiva objekta (crveno). Preuzeto i korigovano. [289].

Stablo odlučivanja je struktura koja prikazuje način formiranja izlaza (donošenja odluke) u zavisnosti od skupa postavljenih pitanja i dobijenih odgovora. Svaki čvor stabla predstavlja jedno „pitanje“, odnosno, za određeni atribut se proverava njegova vrednost. Svaka grana stabla predstavlja odgovor na pitanje, a krajnji čvorovi (takozvani listovi) predstavljaju klasu, odnosno govore kakva je odluka donesena na osnovu dobijenih odgovora. Staze koje se dobijaju počevši od korena (početnog čvora stabla) zaključno sa listovima predstavljaju pravila klasifikacije.

Stabla odlučivanja često se mogu posmatrati kao poseban algoritam mašinskog učenja, ali se mogu koristiti i kao alat za prikazivanje načina na koji je formiran određeni model (korišćenjem nekog drugog algoritma), što analitičarima podataka olakšava razumevanje formiranog modela i načina kako on funkcioniše.

Prednosti stabla odlučivanja su lako razumevanje i interpretiranje, mogućnost korišćenja za različite tipove problema, mogućnost formiranja bez prethodnog preprocesiranja podataka, kao i mogućnost kombinovanja sa drugim algoritmima. Sa druge strane, stabla odlučivanja mogu postati previše kompleksna, u zavisnosti od analiziranih podataka, a mana je i to što mala promena korišćenih podataka dovodi do velikih promena stabla u odluci [290].

U okviru disertacije kreirano je stablo odluke prikazano na slici 22. Postavljanjem niza sukcesivnih pitanja i praćenjem smernica stabla odluke dolazimo do odgovora vezanih za način porođaja kod određene trudnice. U skladu sa prethodno iznetim rezultatima, u kojima je jasno rečeno da je klinički nalaz (Burnet skor) najvažniji prediktor vaginalnog porođaja, koncipirano je prvo pitanje stabla odluke. Da li je vrednost Burnet skora manja od 8? U slučaju da je odgovor potvrđan, pomeramo se u levo od datog bloka te se nudi sledeće pitanje—da li je aplikovan Prepidil gel? Ako je i na navedeno pitanje odgovor potvrđan, stablo nas vodi do narednog pitanja—da li je Burnet skor ≤ 5 (u skladu sa Protokolom indukcije porođaja GAK UKCV gde je opisana

reevaluacija cervikalnog statusa nakon prostaglandinskih preparata, slika 9). U slučaju da je odgovor potvrđan, carski rez je najprikladniji način porođaja za navedenu trudnicu. U slučaju da je odgovor ipak bio negativan, stablo nas vodi na sledeće pitanje— da li je USS manji od 7? Recimo da je odgovor NE. Idemo u desnu stranu i došli smo do lista, u kom nam stablo sugeriše vaginalni porođaj za datu trudnicu.

Dakle, ako su ispunjeni sledeći uslovi:

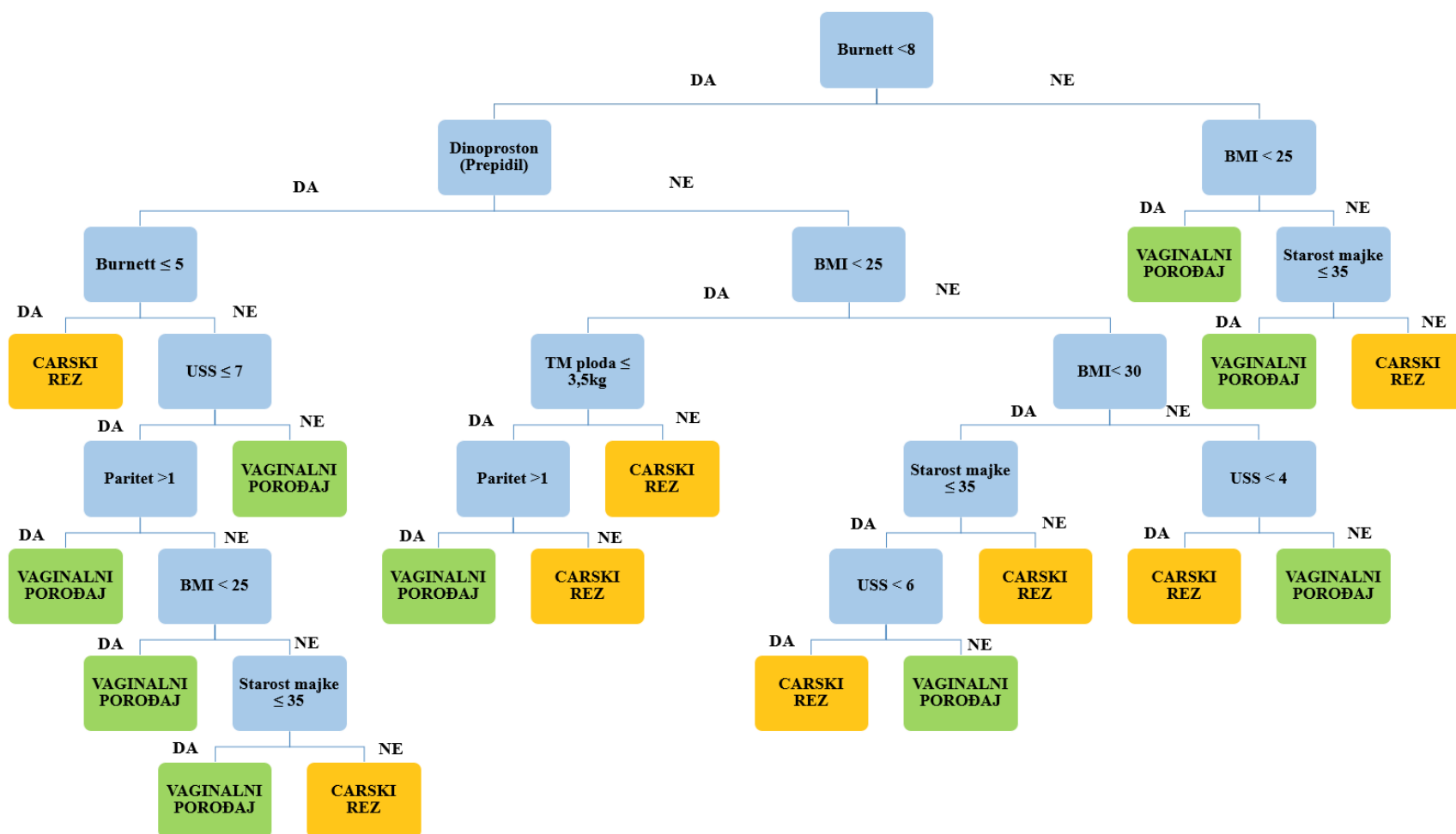
- 1) $3 \leq \text{Burnet skor} < 8$
- 2) Aplikovan Prepidil gel
- 3) $\text{USS} \geq 7$;

možemo da pretpostavimo da će se trudnica poroditi vaginalnim putem.

Zamislimo da imamo drugačiju situaciju. Kod trudnica sa vrednostima Burnet skora >8 , stablo nas vodi do pitanja—da li je $\text{BMI} \leq 25\text{kg/m}^2$? U slučaju potvrdnog odgovora, smernica je u pravcu vaginalnog porođaja. Ukoliko je odgovor negativan, postavlja se pitanje – da li je starost majke ≤ 35 godina? U zavisnosti od odgovora otvaraju se listovi (vaginalni porođaj ili carski rez). Stoga, ako su ispunjeni uslovi:

- 1) Burnet skor >8 ;
- 2) $\text{BMI} >25$;
- 3) Starost majke > 35 godina;

Možemo da pretpostavimo da će se trudnica poroditi carskim rezom. U slučaju da je Burnet skor manji od 8 i da nije aplikovan prostaglandinski preparat za sazrevanje grlića materice, otvara se čitav niz pitanja vezanih za BMI, procenjenu telesnu masu ploda, paritet, maternalnu dob i vrednost USS preko kojih dolazimo do „krajnjih listova” (vaginalni porođaj ili carski rez) (slika 22).



Slika 22: Stablo odluke predloženog modela predikcije ishoda indukcije porođaja

5.13. Razvoj modela zasnovanog na algoritmima mašinskog učenja

Predikcija indukcije porođaja može se posmatrati kao klasifikacioni problem, kod kog je svaki ulazni podatak potrebno smestiti u jednu od dve grupe:

- I. grupa trudnice kod kojih je moguće izvršiti porođaj prirodnim putem ili
- II. grupa trudnice kod kojih je preporučljivo izvršiti porođaj carskim rezom.

Iz tog razloga, bilo je neophodno prilagoditi skup podataka ovakvom načinu predikcije i kreirati odgovarajući model koji će precizno vršiti predikciju uspešnosti indukcije porođaja.

Prilagođavanje (preprocesiranje) skupa podataka sastojalo se od brisanja nepotrebnih atributa i pretvaranja svih podataka u brojevni zapis. Nakon toga, svi podaci su pretvoreni u brojeve, budući da svi klasifikacioni modeli rade isključivo sa takvim podacima. Ovo je odrađeno korišćenjem *OneHotEncoding* metode, koja svakoj tekstualnoj vrednosti iz skupa podataka dodeljuje vrednost 1 (ako je podatak 'aktivan') ili 0 ako nije.

Preprocesirani skup podataka potom je podeljen u 2 podskupa: podskup za obučavanje modela i podskup za njegovo testiranje. Od ukupnog broja uzoraka, 70% je iskorišćeno za obučavanje modela, a preostalih 30% za testiranje. Nakon toga, kreiran je *AdaBoost* model za izvršavanje klasifikacije. Ovaj model koristi metodu koja se naziva učenje u ansamblu i podrazumeva kombinovanje više „slabih“ klasifikatora i podešavanje njihovih parametara kako bi se na kraju dobio jedan „jaki“ klasifikator, čiji će rezultati biti optimalni [291]. U korišćenom modelu, konačni klasifikator predstavlja stablo odluke. Podešavanje parametara modela izvršeno je iterativnim postupkom, pri čemu se za svaki parametar definišu sve moguće vrednosti koje treba proveriti, a potom se proveravaju i testiraju sve moguće kombinacije parametara (kako bi se ustanovilo koja kombinacija daje najbolje rezultate). Potom je izvršena i unakrsna validacija, koja predstavlja izdvajanje jednog dela obučavajućeg skupa podataka u novi podskup, koji se naziva

validacioni, a služi da se podešene vrednosti parametara provere i po potrebi dodatno prilagode. Ovaj postupak ponavlja se određeni, unapred definisani broj puta, kako bi se svi podaci iz obučavajućeg skupa uzeli u obzir prilikom definisanja parametara, što na kraju uzrokuje da se dobiju njihove optimalne vrednosti. Nakon završene unakrsne validacije i konačnog podešavanja parametara, izvršeno je obučavanje modela tako što su mu prosleđene vrednosti iz obučavajućeg skupa podataka, pri čemu se od modela očekuje da uspešno zaključi na koji način se formira konačni izlaz, odnosno koji su to parametri koji određuju kako će biti izvršen porođaj.

Odabir modela koji će se koristiti za vršenje predikcije izvršen je eksperimentalnim putem. Pokazalo se da modeli koji koriste učenje u ansamblu daju bolje rezultate od ostalih tipova modela, budući da se kombinovanjem rezultata većeg broja klasifikatora najčešće dobijaju dobri rezultati. Takođe, odbačeni su i modeli koji koriste tehnike parametarske identifikacije (na primer, model linearne regresije koji koristi metodu najmanjih kvadrata), budući da su dobijeni rezultati bili dosta lošiji od očekivanih. Pokazalo se i da veštačke neuronske mreže ne mogu da se iskoriste za klasifikaciju. Zbog nedovoljno velikog skupa podataka nije moguće precizno izvršiti kreiranje odgovarajuće neuronske mreže i podešavanje težina u njenim granama.

Takođe, primenjena je i tehnika koja se naziva izdvajanje atributa. Cilj ove tehnike je da se iz osnovnog skupa podataka preuzmu oni atributi koji najviše utiču na formiranje konačnog izlaza, čime će biti formiran novi skup podataka. Ideja je da se uporede rezultati dobijeni korišćenjem tog skupa podataka sa rezultatima dobijenim korišćenjem osnovnog skupa podataka, kako bi se ustanovilo da li se postupak vršenja predikcije može uprostiti tako što će se u obzir uzimati manji broj atributa. Izdvajanje atributa izvršeno je korišćenjem RFE metode (*Recursive Feature Elimination*), koja rekurzivno izvršava predikciju i procenjuje ulogu svakog atributa u formiranju izlaza. Atribut koji najmanje utiče na izlaz briše se iz skupa. Ovaj postupak ponavlja se sve dok su

rezultati zadovoljavajući, odnosno, dok se ne primeti da više nema atributa koji se mogu izbaciti, a da se rezultat ne pokvari u velikoj meri. Pokazalo se da postoji skup atributa koji u većoj meri utiču na formiranje izlaza od ostalih (to su BMI, paritet, Burnet skor, USS i težina ploda), ali da se ipak ne mogu samo ti atributi iskoristiti za predikciju, jer i ostali atributi doprinose dobijanju dobrih rezultata.

Algoritmi mašinskog učenja rešavaju probleme gde se analiza dostupnih skupova podataka koristi za predviđanje određenih ishoda. Cilj istraživanja je razvoj predikcionog modela uspeha indukcije porođaja zasnovanog na mašinskom učenju, koji koristi kliničke i ultrazvučne parametre trudnice. Pošto su podaci u istraživanju već označeni (poznata je očekivana vrednost rezultata), izbor algoritama bio je ograničen na algoritme nadgledajućeg učenja. Početni korak u celokupnom kreiranju modela je odabir odgovarajućeg algoritma mašinskog učenja, koji najbolje odgovara odgovarajućem problemu predviđanja. U procesu selekcije algoritama četiri vrste su poredene: *Random Forest classifier* [292], *AdaBoost classifier* [2091], *Extra Trees classifier* [293], i *Logistic Regression classifier* [294]. S obzirom na vrstu problema, komparacija je pokazala da *AdaBoost* algoritam najbolje odgovara navedenom istraživanju. *AdaBoost* je iterativni algoritam za učenje u ansamblu koji se sastoji od skupova stabla odlučivanja. U svakoj iteraciji, stabla odluke se testiraju i njihove težine podešavaju. Posebna pažnja je na onim primerima gde je klasifikacija napravljena pogrešno u prethodnoj iteraciji. Konačni rezultat klasifikacije se kreira korišćenjem baznog estimatora, koji uzima u obzir predviđanja svakog pojedinačnog stabla i donosi odluku na osnovu principa većine [295].

5.14. Interna validacija modela

Tehnika *KFold* unakrsne validacije je korišćena da se načini interna validacija modela [296]. Ova tehnika izvdaja deo skupa za obuku i novi set za validaciju. Validacioni skup se koristi za proveru kako razvijeni model napreduje u procesu učenja (koliko je dobar u prepoznavanju prethodno nepoznatih vrednosti) i da li postoji potreba za promenom hiperparametara modela. Prednost ovakve vrste interne validacije je da svaka klasa može biti reprezentovana i validirana prema učestalosti njenog pojavljivanja u početnom skupu podataka. U ovom istraživanju, interna validacija je izvršena u 3 prolaza ($K = 3$), što znači da je predloženi model interno testiran u 3 iteracije na 3 različita seta validacije.

5.15. Aplikativni softver za predikciju uspeha indukcije porođaja

Aplikativni softver je razvijen korišćenjem programskog jezika Python i biblioteke za razvoj aplikacija sa grafičkim korisničkim interfejsom TkInter, u razvojnom okruženju PyCharm. Pokretanjem aplikacije otvara se prozor (slika 23). Nakon pokretanja aplikacije, u za to posebno koncipirana polja, unose se podaci vezani za trudnicu čiji ishod indukcije porođaja želimo da predvidimo.

Kao što se na slici 23 može uočiti neophodno je uneti sledeće parametre: kliničke (paritet, starost trudnice, BMI, indikacija za indukciju porođaja, gestacijska starost trudnoće, Prepidil gel, vrednost Burnet skora) i sonografske (dužina grlića materice, dužina i širina tunelizacije, visina fetalne glavice, vrednost zadnjeg cervikalnog ugla, procenjena telesna masa ploda i položaj potiljka ploda).



Slika 23: Početni ekran aplikativnog softvera

Može se uočiti da polje USS, nije moguće popuniti ručno. Navedenu vrednost softver automatski izračunava preko formule. Klikom na znak pitanja pored dobijamo prozor kao sa slike 24, gde je prikazano kako je izračunata vrednost USS.

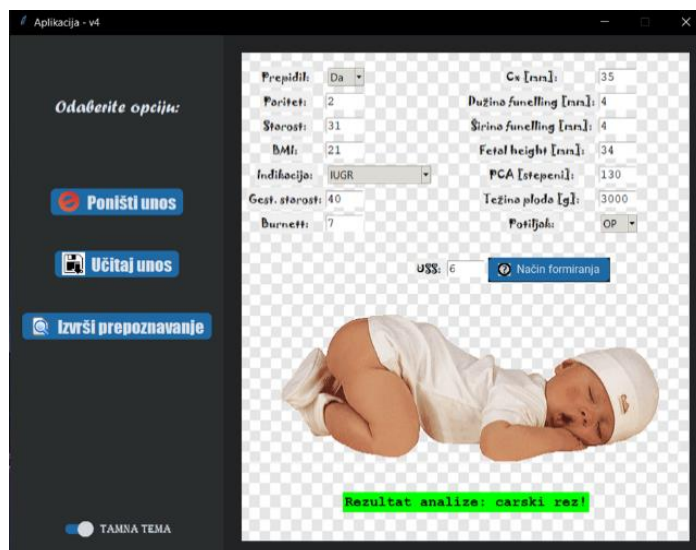
Prikaz načina formiranja USS-a

USS je formiran na sledeći način:

Parametar	Vrednost	Broj bodova
CX	19	2
Dužina funelling	6	2
Širina funelling	0	0
PCA	130	2
Fetal height	31	2

Slika 24: Prikaz načina formiranja USS

Nakon što su uneti svi podaci, klikom na dugme „Izvrši prepoznavanje” se vrši predikcija, a mogući rezultati su prikazani na slici 25 (carski rez) i slici 26 (vaginalni porođaj).



Slika 25: Izgled prikaza rezultata predikcije koje ukazuje na carski rez kao ishod



Slika 26: Izgled prikaza rezultata predikcije koje ukazuje na vaginalni porodaj kao ishod

Pored predikcije ishoda, aplikacija je „obučena” da korisniku skrene pažnju na eventualne greške koje čini prilikom unosa podataka. Prilikom ručnog unosa novih podataka vrši se i njihova provera. U slučaju nedostatka podataka prilikom unosa, aplikacija na to „upozorava”, kao što je prikazano na slici 27.



Slika 27: Primer upozorenja korisniku prilikom nepotpunog unosa ulaznih parametara

Druga mogućnost korekcije od strane aplikacije jeste da ukoliko se neki od navedenih parametara nalazi izvan očekivanog opsega, korisnik će za to dobiti „upozorenje” i moraće da koriguje navedeni parametar da bi mogao da nastavi rad i omogući pokretanje aplikacije (slika 28).



Slika 28: Primer upozorenja korisniku prilikom netačnog (neočekivanog) unosa vrednosti ulaznih parametara

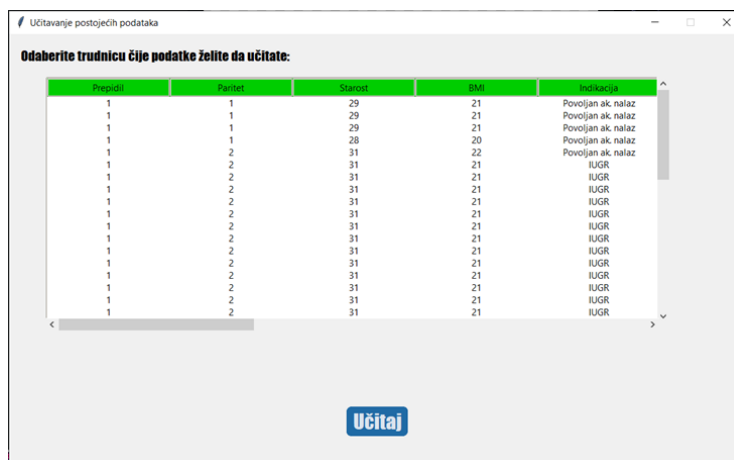
Ono što je bitno navesti je da se svaka nova trudnica uneta u aplikaciju, čuva u Excel dokumentu (slika 29), a odatle se i vrši učitavanje postojećih unosa. Na ovaj način, u praktičnoj upotrebi omogućeno je kontinuirano povećanje baze podataka, a posledično i tačnosti modela.

Takođe, ukoliko se aplikacija koristi u eksperimentalne svrhe u različitim medicinskim ustanovama za akušerstvo, moguće je vrlo lako obaviti eksterne validacije modela.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	Prepadi	Paritet	Starost	BMI	Indikacija	Gest. Starost	Burnett	USS	Cx	Dužina funelling	Sirina funelling	Fetal height	PCA	Tezina ploda	Potiljak	Izlaz prediktivnog modela		
2	1	1	29	21	2	41	9	9	22	22	22	22	99	3000	OP	1		
3	1	1	29	21	2	41	6	6	22	22	22	22	99	3000	OP			2
4	1	1	29	21	2	41	9	9	22	22	22	22	99	3000	OP			1
5	1	1	28	20	2	41	8	5	25	5	5	2	125	3500	OT			1
6	1	2	31	22	2	40	8	6	35	4	4	32	122	3000	OA			1
7	1	2	31	21	3	40	7	6	35	4	4	34	130	3000	OA			2
8	1	2	31	21	3	40	7	7	25	4	4	34	130	3000	OA			2
9	1	2	31	21	3	40	7	8	19	4	4	34	130	3000	OA			2
10	1	2	31	21	3	40	8	8	19	4	4	34	130	3000	OA			1
11	1	2	31	21	3	40	8	9	19	6	4	34	130	3000	OA			1
12	1	2	31	21	3	40	8	10	19	6	6	34	130	3000	OA			1
13	1	2	31	21	3	40	8	9	19	6	4	34	130	3000	OA			1
14	1	2	31	21	3	40	8	8	19	6	0	34	130	3000	OA			1
15	1	2	31	21	3	40	8	7	19	6	0	26	130	3000	OA			1
16	1	2	31	21	3	40	8	7	19	6	0	26	130	3000	OA			1
17	1	2	31	21	3	40	8	7	19	6	0	28	130	3000	OA			1
18	1	2	31	21	3	40	8	7	19	6	0	30	130	3000	OA			1
19	1	2	31	21	3	40	8	8	19	6	0	31	130	3000	OA			1
20	1	2	31	21	3	40	7	8	19	6	0	31	130	3000	OA			2
21	1	1	29	21	2	41	6	7	22	22	22	22	99	3000	OP			2
22	0	1	30	21	2	40	8	6	22	4	7	28	99	3142	OP			1
23	0	1	33	22	5	39	8	6	21	4	8	30	95	2999	OP			1
24	0	1	33	22	5	39	8	6	21	4	8	30	95	2999	OP			1

Slika 29: Primer izgleda baze podataka

Takođe, u svakom trenutku je moguć lagan pristup nekom od unetih podataka. Nakon klika na dugme “Učitaj unos”, otvara se prozor (slika 30) („odabir”). Tako nam je omogućen tabelarni prikaz svih parametara koji su do sada uneti.



Slika 30: Ekran za pregled i odabir prethodno unetih podataka i parametara

Ukoliko želimo da učitamo neki od postojećih unosa, neophodno je to učiniti klikom na željeni red u tabeli (slika 31).

6. DISKUSIJA

Iako je pitanje ishoda indukcije porođaja od izuzetne važnosti, Bišop skor decenijama unazad ostaje jedini široko rasprostranjen parametar na osnovu koga lekari donose odluku o načinu završetka trudnoće i metodama indukcije porođaja. U literaturi nalazimo mnogobrojne studije, međutim zbog heterogenosti kako definicije, metoda indukcije porođaja, tako i populacija na kojima su vršena istraživanja, nije došlo do prihvatanja dostupnih modela i njihove upotrebe u svakodnevnoj kliničkoj praksi [5, 58, 138]. U ovoj studiji razvili smo model istovremeno testirajući većinu parametara već opisanih u prethodnim istraživanjima koristeći prospektivni uzorak odgovarajuće veličine. Zbog svega navedenog naš algoritam ima adekvatnu dijagnostičku tačnost za predviđanje rizika od porođaja carskim rezom, povećavajući prediktivnu moć u odnosu na postojeći „preindukcioni” parametar procene (Bišop skor). Takođe upotrebom ultrasonografskih parametara, kreirali smo ultrazvučni „pandan“ modifikovanom Bišop skorom (tzv. USS), kako bi smanjili subjektivnost i povećali tačnost preindukcione procene zrelosti grlića materice.

U našoj studiji, od ukupnog broja ispitanica kojima je indukovano porođaj, vaginalnim putem je porođeno 158 trudnica (69%) (tabela 3, slika 11). U poređenju sa studijama koje možemo pronaći u literaturi, učestalost vaginalnog porođaja je različita. U studiji Osmundson i saradnika vaginalni porođaji imali su udeo 56,9% među indukovanim prvorođakama, dok je prospektivna studija u Kini u rezultatima imala 68,4% vaginalnih porođaja [191, 297]. Kako bi se revidirale stope carskih rezova (koje su u porastu širom sveta), Robson je kreirao desetogrupni klasifikacioni sistem (*engl. Ten Groups Classification System*) [298]. Navedeni sistem trudnice klasifikuje prema pojedinim akušerskim parametrima: paritetu, prezentaciji ploda, akušerskoj istoriji (prethodni carski rez), početku porođaja, gestacijskom dobu i broju fetusa (Prilog 6 – Robsonov klasifikacioni

sistem). Na taj način kreiran je „alat” za praćenje, poređenje i analizu stopa carskog reza tokom vremena. Trudnice kojima je porođaj završen carskim rezom nakon indukcije porođaja (uključene u našu studiju) prema Robsonovoj klasifikaciji pripadaju grupama 2 i 4 [298]. Stopa carskog reza u našem uzorku bila je 30,1% (tabela 3, slika 10), što je u skladu sa Robsonovim preporukama za stope carskih rezova nakon indukcije porođaja za navedene grupe (25–30%) [299].

6.1. Analiza indikacija za indukciju porođaja u ispitivanom uzorku

Pojedine indikacije za indukciju porođaja podržane su dokazima visokog nivoa, međutim i dalje postoje indikacije za koje nisu date jasne smernice [73]. Sistemski pregledni članak Mozurkewich i sar. (2008) je pokazao da ne postoji jasno definisano vreme za indukciju porođaja kod niza stanja (dijabetes u trudnoći, blizanačke trudnoće i smanjena količinom plodove vode) [73]. Nakon više od decenije od objavljivanja ove studije, i dalje postoje neusaglašena mišljenja i debate oko vremena i načina indukcije porođaja za pojedine indikacije. Nema usaglašenog stava, a vodiči kliničke prakse se razlikuju kako na nacionalnom tako i na internacionalnom nivou [62, 68, 70, 71 300, 301]. ARRIVE studija, poredila je ishode porođaja kod prvotki kojima je indukovano porođaj (39^{+0} – 39^{+4} GN) u odnosu na ekspanzivni stav [184]. Ova studija nije pronašla razlike između grupa u pogledu perinatalnog mortaliteta i neonatalnih komplikacija. Iznenadjuće je što su rezultati ARRIVE studije pokazali da je „elektivna” indukcija porođaja povezana sa manjom stopom carskih rezova u odnosu na ekspanzivni tretman. To je krajnje neočekivan rezultat, u poređenju sa drugim studijama koje su pokazale da indukcija porođaja povećava potrebu za operativnim završavanjem trudnoće [302].

Indikacije za indukciju porođaja uzorku obuhvaćenom ovim istraživanjem prikazane su u tabeli 4.

6.1.1. Posttermnska trudnoća (*Graviditas prolongata*)

Najčešća indikacija za indukciju porođaja u obe grupe bila je posttermnska trudnoća (Grupa A 57,59%; grupa B 48,53%) (tabela 4). Među navedenim grupama dobijena je statistička značajnost u odnosu na posttermnsku trudnoću i ishod indukcije porođaja ($p < 0,001$). Najveći udeo među indikacijama za indukciju porođaja u svetu čine posttermnske trudnoće, koje su povezane sa povećanim rizikom od neonatalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Procenjuje se da bi 5-10% trudnica u spontanim okolnostima prenelo trudnoću duže od 294 dana. U svakodnevom radu vršimo nadzor trudnica sa posttermnskim trudnoćama, za čiju etiologiju i dalje nemamo jasno objašnjenje, ali koje sa sobom svakako nose rizik od brojnih komplikacija [303, 304]. Zato su kliničari došli do konsenzusa da trudnicama između 41⁺⁰ –42⁺⁰ gestacijske nedelje treba indukovati porođaj [305], međutim i dalje postoje razlike između pojedinih zdravstvenih centara.

U studiji Coates D i sar. (2020) analizirano je 15 studija u kojima je ispitivana indukcija porođaja kod posttermnskih trudnoća (> 40 gestacijskih nedelja) [306]. U preglednom radu Middleton P i saradnici evaluirani su efekti indukcije porođaja (u terminu i nakon termina porođaja) u odnosu na maternalne i neonatalne ishode u poređenju sa ekspanzivnim tretmanom (čekanjem da nastupi spontani porođaj) [63]. Ova studija uključila je 30 randomizovanih kontrolisanih istraživanja (RCT), obuhvatajući 12,479 trudnica. Kod većine ispitanica (75%) važno je pravilo indukcije porođaja sa navršenih 41 gestacijskom nedeljom. Indukcija porođaja u odnosu na ekspanzivni tretman bila je povezana sa manjim brojem carskih rezova i prijema u JINT, a od neonatalnih ishoda u grupi indukovanih porođaja primećen je manji broj novorođenčadi sa Apgar skorom <7 u petom minutu. Nije primećena signifikantna razlika u odnosu na perinealne lezije, postpartalno krvarenje i dužinu hospitalizacije majke, kao i neonatalne traume na porođaju.

Indukcija porođaja bila je povezana sa povećanjem broja instrumentalnih porođaja, naročito kod trudnica < 41 gestacijske nedelje [63].

U odnosu na samo vreme započinjanja indukcije porođaja, potrebno je spomenuti dodatni sistemski pregled koji je obuhvatio pregled RCTa, gde su poređeni ishodi porođaja u zavisnosti od vremena indukcije porođaja u definisanim okvirima (41 ili 42 GN) [307]. Ova studija je uključila 4 RCT (relevantne za navedene vremenske okvire) i zaključila da ne postoji dovoljno dokaza koji bi opravdali indukciju porođaja sa 41 u odnosu na 42 gestacijske nedelje. Pored navedene, u literaturi postoji još jedna RCT studija (1801 ispitanica), koja se bavila efektima indukcije porođaja sa 41 gestacijskom nedeljom u odnosu na ekspanzivni tretman do 42 gestacijske nedelje trudnoće. Rezultati su pokazali da je kod indukovanih porođaja (41 GN) primećeno manje neželjenih perinatalnih ishoda [308]. Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKCV, indukcija porođaja kod postterminkih trudnoća vrši se sa navršenom 41 gestacijskom nedeljom prema ustaljenom protokolu Klinike.

6.1.2. Hipertenzivni sindrom u trudnoći

Pored postterminske trudnoće, značajan udeo u obe grupe, činile su trudnice kojima je medicinska indikacija za indukciju porođaja bio hipertenzivni sindrom (Grupa A 15,82%; Grupa B 33,82%, $p=0,02$) (tabela 4). Identifikovane su 4 grupe trudnica sa hipertenzivnim sindromom uključujući hroničnu hipertenziju, gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju i superponiranu preeklampsiju (ACOG)⁶ [309].

⁶ Gestacijska hipertenzija je definisana kao sistolni pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni ≥ 90 mmHg u dva odvojena merenja, u minimalnom četvoročasovnom razmak (nakon 20. gestacijske nedelje trudnoće) kod pacijentkinje koja je prethodno imala normalan arterijski pritisak. Hronična hipertenzija podrazumevala je sistolni pritisak >140 mmHg ili dijastolni krvni pritisak >90 mmHg ustanovljen pre 20. gestacijske nedelje. Preeklampsija podrazumeva navedene vrednosti povišenog krvnog pritiska uz proteinuriju (≥ 300 mg /24 časa) ili albumin/kreatin ≥ 0.3

U pogledu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, Cluver i saradnici sproveli su studiju u kojoj su poredili planirani rani porođaj u odnosu na ekspanzivni tretman (obuhvaćene pacijentkinje gestacijske starosti 34–40 gestacijske nedelje) [310]. Navedena studija je obuhvatila čak 5 RCTa (ukupni uzorak 1819 trudnica) [310, 311, 312, 313, 314, 315]. U navedenu studiju bila su uključena i dva dobro poznata istraživanja HYPITAT-I i HYPITAT-II [311, 312]. HYPITAT-I studija je poredila ishode indukcije porođaja trudnica gestacijske starosti 36–41 nedelje (u roku od 24h od randomizacije), u odnosu na ekspanzivni tretman (praćenjem do spontanog početka porođaja). Kriterijumi za uključivanje bili su dijagnostikovana blaga do umerena gestacijska hipertenzija i blaga preeklampsija. HYPITAT-II studija je poredila indukcije porođaja kod trudnica gestacijske starosti 34–36⁺⁶ nedelje sa ekspanzivnim tretmanom do 37 gestacijske nedelje trudnica sa gestacijskom hipertenzijom, blagom preeklampsijom i hroničnom hipertenzijom. Upoređivanjem 3 RCTA (indukcija porođaja ili carski rez u odnosu na ekspanzivni tretman) kod trudnica sa blagom preeklampsijom, gestacijskom hipertenzijom [313, 315] i umerenom esencijalnom hroničnom hipertenzijom [314] dobijeni su sledeći rezultati. Postoji manji rizik od maternalnog morbiditeta i mortaliteta kod trudnica kojima je odlučeno da se završi trudnoća zbog hipertenzivnog sindroma (bilo indukcijom porođaja bilo carskim rezom) u odnosu na ekspanzivni tretman. Limitacija studije je što ne prikazuje rezultate koji bi doveli do zaključaka o detaljnijim neonatalnim ishodima. Planirani rani porođaj (indukcija porođaja ili carski rez) bio je povezan sa rizikom nastanka RDS i prijema u JINT, sa naglaskom na veći rizik u ranijoj gestaciji (HYPITAT II) [311]. U odnosu na navedene studije, trudnice uključene u naše istraživanje, kojima je indukovano porođaj zbog hipertenzivnog sindroma, bile su gestacijske starosti ≥ 37 nedelja, te je verovatno zbog toga mali broj novorođenčadi sa posledicama poput RDS (1,77% ukupnog uzorka) (tabela 18).

U nastojanju da se definiše optimalno vreme za indukciju porođaja kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom [316] i hroničnom hipertenzijom [317] kreirane su dve RCT. Rezultati obe studije su jasni i u saglasnosti su da je kod trudnica sa hipertenzivnim sindromom u trudnoći najoptimalnije vreme za indukciju porođaja u period 38–39 gestacijske nedelje. Na taj način postiže se redukcija stope maternalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta.

6.1.3. Prevremeno prsnuće plodovih ovojaka (PROM)

Odluka o vremenu i načinu porođaja kod trudnica sa prevremenim prsnućem plodovih ovojaka je pitanje koje budi rasprave u akušerskoj praksi godinama unazad. U odnosu na prevremeno prsnuće plodovih ovojaka (PROM) (≥ 37 nedelja), studija Middleton i saradnika poredila je planirani rani porođaj (odmah po prijemu ili u roku od 24h od prsnuća ovojaka) sa ekspanzivnim tretmanom (bez započinjanja porođaja u prvih 24h) [318]. Navedeno istraživanje analiziralo je 23 RCTa, sa veličinom uzorka 8615 trudnica. U slučajevima trudnica sa ranim porođajem (u roku od 24h) primećen je redukovani rizik od infekcija majke (horioamnionitis i/ili endometritis), kao i manji rizik za nastanak novorođenačke sepse kao jednog od najvažnijeg parametra neonatalnog morbiditeta. Nije bilo značajne razlike u broju operativno završenih trudnoća između navedenih grupa.

Retrospektivna studija Sadeh-Mestechkin i saradnika poredila je indukciju porođaja odmah po prsnuću ovojaka u odnosu na odloženu indukciju porođaja (ovde je vremenski interval pomeren na 48h) [319]. Grupa sa odloženom indukcijom porođaja imala je značajno više slučajeva produžene hospitalizacije, kao i veću stopu carskih rezova. Nije pokazana značajna razlika u stopi horioamnionitisa i postpartalnog endometritisa, niti je bilo slučajeva rane neonatalne sepse u navedenom uzorku. Još jedna retrospektivna studija, Pintucci i saradnika pokazala je da od ukupnog broja trudnica sa prevremenim prsnućem ovojaka (nakon 37 gestacijske nedelje), 84%

trudnica je ušlo u spontani porođaj u roku od 48h [320]. U saglasnosti je sa prethodnom studijom i rezultati su pokazali nisku stopu horioamnionitisa (2,3%) i neonatalnih infekcija (2,8%) kod trudnica kojima nije indukovani porođaj. Potreba za carskim rezom bila je niža u grupi kojoj je pružen ekspanzivni tretman za razliku od pacijentkinja kojima je indukovani porođaj (OR=1,76; 95% CI 1,03–3,02; $p<0,004$).

Pretragom literature u pravcu prospektivnih studija koje se bave ovim problemom nailazimo na studiju Omole-Ohonsi i saradnika [321]. U ovoj studiji vršeno je poređenje između indukcije porođaja odmah nakon prsnuća ovojaka u odnosu na odloženu indukciju porođaja nakon 12h od prsnuća ovojaka. Jedna trećina trudnica iz druge grupe (odložena indukcija porođaja) je ušla u spontani porođaj pre isteka 12h. Trudnice kojima je odmah indukovani porođaj imale su značajno manje carskih rezova i instrumentalnih porođaja. Nije bilo značajne razlike u pogledu neonatalnih ishoda.

U uzorku obuhvaćenim ovim istraživanjem bilo je 9 trudnica (3,98%), kojima je indikacija za indukciju porođaja bila prevremena ruptura plodovih ovojaka (tabela 4).

6.1.4. Šećerna bolest u trudnoći

U uzorku ovog istraživanja uključeno je 5 trudnica sa dijagnostikovanom šećernom bolešću (dve trudnice kojima je dijagnostikovani DM tip I i tri trudnice sa potvrđenim GDM), što čini 2,21% ukupnog uzorka (tabela 4). Ova indikacija analizirana je zajedno sa PROM (u tabeli kao „drugo”) i pokazala statističku značajnost u odnosu na način porođaja ($p=0,02$)

Prateći trudnice obbolele od gestacijskog dijabetesa melitusa, studija Biesty i saradnika procenjivala je efekte planiranog porođaja [66], a u analizu je uključila i RCT studiju (*GINEXMAL trial*) [322]. Istraživanjem je obuhvaćeno 425 trudnica sa dijagnozom gestacijskog dijabetesa, randomizovanih na indukciju porođaja (38 – 39 gestacijskih nedelja) ili ekspanzivni tretman (do

41 gestacijske nedelje). Rezultati su pokazali da nema razlike između dve grupe u broju carskih rezova, niti drugih nepovoljnih neonatalnih i maternalnih ishoda. Nisu registovani slučajevi fetalne i maternalne smrti.

Kako bi se odredila stopa i razlozi carskih rezova, Sutton i saradnici sproveli su istraživanje različitih tretmana kod trudnica sa GDM [323]. Analizirane su dve grupe trudnica, one kojima je indukovan porođaj u odnosu na trudnice koje su imale ekspetativan tretman. Studijom su obuhvaćene trudnice različite gestacijske starosti. Studija je dokazala da postoji povezanost između potreba za carskim rezom i vremena (gestacijske nedelje) indukcije porođaja. Indukcija porođaja nije povezana sa povećanjem broja carskih rezova (u periodu 37–39 gestacijske nedelje), ali je stopa carskih rezova bila 3 puta veća u slučaju kada je porođaj indukovan ≥ 40 GN. Retrospektivna studija Feghali i saradnika istraživala je stope carskih rezova kod trudnica sa GDM kojima je indukovan porođaj u odnosu na trudnice sa ekspetativnim tretmanom u kasnijoj gestacijskoj dobi [324]. Ishod indukcija porođaja je analiziran u odnosu na gestacijsku starost. Dobijen je zaključak da je grupa kojoj je indukovan porođaj između 37 i 39 gestacijske nedelje imala sličnu stopu carskih rezova kao i grupa trudnica kojoj je pružen ekspetativni tretman.

U literaturnim podacima postoje studije u kojima je vršeno je poređenje ishoda indukcije porođaja (≥ 38 gestacijske nedelje) u odnosu na ekspetativni tretman (do 42 gestacijske nedelje) kod trudnica sa dokazanim dijabetesom (uključujući tip I, tip II i gestacijski dijabetes mellitus), a koje su na terapiji insulinom [325, 326]. Zaključak istraživanja je da ne postoji statistička razlika između ove dve grupe u odnosu na stopu carskih rezova. Potvrđena su ranija mišljenja da je rizik od makrozomije ploda redukovan u grupi trudnica kojima je indukovan porođaj, a ramena distocija desila se kod čak tri trudnice u ekspetativnoj grupi. U našem uzorku nije registovan ni jedan slučaj

ramene distocije. Ovakvi rezultati mogu se objasniti malim brojem trudnica sa dijabetesom uključenih u naše istraživanje (tabela 4).

6.1.5. Zastoj u rastu ploda (*IUGR; intrauterine growth restriction*)

Intrauterina retardacija rasta u kasnoj gestaciji je povezana sa neonatalnim komplikacijama u vidu fetalnog distresa, hipoglikemije, konvulzija, cerebralne paralize, kardiovaskularnih bolesti, kao i povećanim perinatalnim mortalitetom [327, 328, 329, 330, 331, 332]. Akušeri se najčešće odlučuju na indukciju porođaja u ovim slučajevim iz straha od navedenih neonatalnih nepovoljnih ishoda, pa čak i mrtvorodenja. Studija DIGITAT (*The Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term*) dizajnirana je da odgovori na pitanja o efekima indukcije porođaja u poređenju sa ekspanzivnim tretmanom u pogledu nepovoljnih ishoda [333]. Rezultati su pokazali da ne postoje razlike u pogledu fetomaternalnih ishoda između indukcije porođaja i ekspanzivnog tretmana kod dijagnostikovanog intrauterinog zastoja u rastu ploda (u terminu porođaja), te su oba pristupa prihvatljiva. U studiji Marsal i saradnika (uzorak od 7022 trudnice sa IUGR) bilo je 35% carskih rezova i 3 % vaginalnih instrumentalnih porođaja [334]. Mhaske i saradnici pokazali su da je porođaj sa IUGRom najčešće u vidu carskog reza [335]. U već navedenoj studiji DIGITAT pokazano je da IUGR ne dovodi do povećanja broja instrumentalnih porođaja, niti broja carskih rezova. U našem istraživanju bilo je samo tri trudnice kojima je zbog intrauterine retardacije rasta indukovano porođaj i sve su porođene vaginalnim putem (tabela 4, slika 12).

6.1.6. Obstetrička holestaza (*Cholestasis obstetrica*)

Među ispitanicama obuhvaćenim ovom studijom, bila je samo jedna trudnica kojoj je indukovano porođaj zbog obstetričke holestaze i ona se porodila vaginalnim putem (tabela 4, slika 12). Među ispitivanim indikacijama, za obstetričku holestazu i povoljan akušerski nalaz nije pronađena statistička značajnost u odnosu na ishod indukcije porođaja. Zbog malog uzorka

trudnica sa obstetričkom holestazom u ovom istraživanju, spomenućemo jednu retrospektivnu studiju koja je rađena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo i obuhvatila je 44 trudnice sa ovom dijagnozom. Krsman i saradnici evaluirali su trudnice sa obstetričkom holestazom u petogodišnjem periodu (2014 – 2018) [336]. U uzorku je dominantan način porođaja bio vaginalni (65,9%), dok je 15 trudnica (34,1%) porođeno carskim rezom. Evaluirajući navedenu indikaciju za indukciju porođaja, studije su poredile ishode između indukcije porođaja i ekspanzivnog tretmana [337]. PITCH studija (63 ispitanice), od kojih je kod 30 trudnica indukovano porođaj zbog obstetričke holestaze (37–37⁺⁶ gestacijskih nedelja), a preostalih 33 trudnice su praćene do spontanog početka porođaja [338]. U ovoj studiji nije bilo slučajeva mrtvorodenja, neonatalne smrti ni u jednoj grupi, niti značajne razlike u broju carskih rezova, mekonijalnog aspiracionog sindroma i prijema u JINT.

Od retrospektivnih studija nailazimo na istraživanje Kohari i saradnika [339]. Glavni cilj ove studije jeste utvrđivanje razlika između trudnica kojima je indukovano porođaj zbog ozbiljne intrahepatične holestaze (nivo žučnih kiselina >40μmol/L) u odnosu na trudnice kojima je vršen ekspanzivni tretman. Trudnice kojima je indukovano porođaj (36–37 gestacijske nedelje) zbog porasta vrednosti žučnih kiselina imale su redukovanu incidencu mrtvorodenja (0%: 3,4%, $p = 0,035$) i to je bila jedina razlika. U odnosu na način porođaja i broj carskih rezova nije bilo razlike između indukovano porođaja i ekspanzivnog tretmana. Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKCV pridržavamo se Protokola dijagnostike i terapije obstetričke holestaze (Prilog 7), kojim se vodimo prilikom odluke o indukciji porođaja, terapiji i postpartalnom monitoringu trudnica kojima je dijagnostikovana obstetrička holestaza [336].

6.2. Metode indukcije porođaja

Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, UKCV, indukcija porođaja sprovodi se prema opisanom protokolu (slika 9). Većina trudnica uključenih u ovu studiju, indukovane su sintetskim preparatom oksitocina uz amniotomiju (70%) (slika 14, tabela 5). Literaturni podaci pokazuju da se kod višerotki sa povoljnim akušerskim nalazom amniotomijom, bez drugih metoda indukcije porođaja, može postići efikasna indukcija porođaja [340]. I pored navedenog, među ispitanicama uključenim u ovu studiju, nije bilo trudnica kojima je amniotomija (bez oksitocina) bila jedini metod indukcije porođaja. Značajan udeo među trudnicama, kao što je već navedeno, čine one sa postterminskim trudnoćama. Zbog nepovoljnog akušerskog nalaza trudnicama je aplikovan prostaglandinski preparat intracervikalno (*Prepidil gel*[®]). Ova grupa trudnica („nezreo grlič materice“) je poseban izazov za lekare, posebno za osoblje Klinike za ginekologiju i akušerstvo, gde mehaničke metode za sazrevanje grlića materice (Foley kateter, laminarije) nisu u upotrebi godinama unazad. Svetska zdravstvena organizacija preporučila je samostalnu upotrebu oksitocina samo u odsustvu preperata prostaglandina [62]. Nažalost, zbog visoke cene dinoprostona i nestabilnosti farmaceutskog oblika (gel), oksitocin ostaje osnovni i jedini farmaceutski preparat za indukciju porođaja u ruralnim sredinama [67, 341, 342].

Analiza 58 kliničkih studija (*Cochrane review*), pokazala je da su prostaglandini efektivniji u indukciji porođaja u odnosu na oksitocin i da ne dovode do povećanja incidence carskih rezova [67]. Akay i saradnici (2012) izvestili su da i oksitocin i dinoproston korišćeni za indukciju porođaja dovode do sličnih ishoda indukcije porođaja, jedino što je prilikom indukcije porođaja oksitocinom zabeležen kraći vremenski period do porođaja [343]. Kohortna studija Koc i saradnika uključila je samo trudnice sa vrednostima Bišop skora 4–6 i pokazala je slične rezultate kao studija Akay i saradnika [343, 344]. Navedena studija nije pokazala razliku u stopi carskih rezova između

dinoprostona i oksitocina, bez obzira na paritet [344]. Pored navedenih medikamentoznih metoda indukcije porođaja, ne treba zanemariti mehaničke metode, posebno njihovu isplativost sa ekonomskog aspekta i mogućnost primene kod trudnica sa kontraindikacijama za prostaglandine [345]. Ispitivana je upotreba i efikasnost prostaglandina kroz više studija. Analiza 70 studija koja je obuhvatila ukupno 11,487 trudnica (*Cochrane*), pokazala je da vaginalna administracija prostaglandina povećava šansu za uspešan vaginalni porođaj u roku od 24 sata [346]. Iako prostaglandinski preparati mogu dovesti do čestih i jakih kontrakcija materice i do alteracija CTG zapisa, među navedenim studijama nisu dobijeni rezultati koji govore u prilog povećanja stope carskih rezova.

6.3. Klinički parametri u odnosu na uspeh porođaja

Nakon obrade podataka, klinički i ultrazvučni parametri za koje je pokazana statistička značajnost, implementirani su u model predikcije uspeha indukcije porođaja. Među kliničkim parametrima, izdvojili su se paritet ($p = 0,024$), BMI ($p = 0,014$) i vrednosti Burnet skora ($p < 0,001$) (tabela 6).

U odnosu na paritet, prethodne studije pokazale su da je indukcija porođaja uspešnija kod višerotki nego kod prvotki [101, 347, 348]. U našoj studiji među trudnicama koje su porođene carskim rezom dominiraju prvotke (76,47%) (tabela 6). Prospektivna studija Gonen i saradnika evaluirala je 86 trudnica i zaključak je da je paritet nezavistan prediktor vaginalnog porođaja u indukovanim porođajima [149]. U studiji koja je procenjivala faktore koji utiču na uspeh indukcije porođaja prilikom primene Mysoprostola, takođe se izdvojio paritet kao pouzdan prediktor vaginalnog porođaja [349]. Zanimljivi su rezultati Park i saradnika koji su došli do zaključaka da trudnice sa prethodnim prevremenim porođajem ili kasnim spontanim pobačajem imaju veći rizik od neuspele indukcije porođaja u odnosu na trudnice koje su imale prethodno bar jedan vaginalni

porođaj u terminu [350]. Smatramo da je paritet bitan faktor u uticaju ishoda porođaja, te smo zbog toga napravili statističku analizu kliničkih i ultrazvučnih parametara trudnica u odnosu na paritet (tabela 8).

U odnosu na indeks telesne mase i uspeh indukcije porođaja, ne postoje usaglašena mišljenja. Tako da u literaturi možemo videti različita mišljenja o uticaju BMI na ishod indukcije porođaja. Iako je viši BMI povezan sa produženim trajanjem porođaja [348, 351, 352], pojedini autori se ne slažu sa navedenim i tvrde da indeks telesne mase ne utiče na ishod indukcije porođaja [101, 349, 353]. Naši rezultati su pokazali da BMI utiče na ishod indukcije porođaja ($p=0,014$). Studija Vrouenraets i saradnika pokazala je da je maternalna dob ≥ 30 godina zajedno sa BMI ≥ 31 kg/m² češće povezana sa neuspehom indukcijom porođaja [354]. Poznato je da je povišen BMI faktor rizika za komplikacije kako u trudnoći, tako i u porođaju [355]. U pogledu indukcije porođaja, postoji povećana šansa za potrebu za operativnim završavanjem trudnoće kod gojaznih trudnica, zbog smanjene kontraktilnosti materice kod ovih pacijentkinja [356, 357]. Primećena je i povećana učestalost kefalopelvične disproporcije i makrozomije ploda kod trudnica sa povišenim indeksom telesne mase [356, 357].

Chu i saradnici načinili su metaanalizu 12 studija, u cilju evaluiranja učestalosti potreba za carskim rezom kod trudnica u zavisnosti od BMI. Pronašli su da je šansa za carski rez viša kod trudnica sa prekomernom telesnom masom – BMI 25.1–30 kg /m² (OR 1,41; 95% CI 1,17–1,69) i gojaznih pacijentkinja ≥ 30.1 kg /m² (OR 1,75; 95% CI 1,41–2,23) u odnosu na trudnice sa normalnim BMI [358]. U ovoj meta – analizi, trudnice sa prekomernim BMI imale su skoro duplo veću šansu za završavanje trudnoće carskim rezom nakon indukcije porođaja [107]. Ono što je takođe specifičnost indukcije porođaja kod gojaznih trudnica je to što je za indukciju porođaja potrebno više vremena što je veći indeks telesne mase majke, a sama procedura zahteva primenu

većih doza lekova za indukciju porođaja nego kod normalno uhranjenih trudnica. Zbog toga postoji rizik od nastanka tahististolije materice i eventualno nastanka potrebe za operativnim završavanjem trudnoće što je još jedan od razloga dobijenih rezultata.

U odnosu na povišen indeks telesne mase ($\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$), četiri retrospektivne studije (definisane istim ciljevima) pokazale su različite rezultate [13, 359, 360, 361]. Wolfe i saradnici u svojoj studiji poredi maternalne i neonatalne ishode između gojaznih prvrotki ($\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) sa nezrelim grlicem materice (modifikovan Bišop skor < 5) kojima je indukovano porođaj (39–40 GN) u odnosu na ekspetativni tretman [13]. Studija je pokazala da je indukcija porođaja povezana sa većom stopom carskih rezova i prijema u JINT. Analizirani maternalni i neonatalni ishodi bili su slučajni u obe grupe. Ovi rezultati nisu u skladu sa drugim studijama, koje tvrde da je indukcija porođaja kod ovih trudnica povezana sa manjom stopom carskih rezova [359, 360, 361]. U studiji Kawakita i saradnici poređena je stopa carskih rezova između trudnica kojima je indukovano porođaj u odnosu na trudnice kojima je pružen ekspetativni tretman [359]. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su ekstremna gojaznost ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), gestacijska starost 37–41⁺⁶ gestacijskih nedelja, jednoplodna trudnoća, cefalična prezentacija i odsustvo prethodnih operativnih zahvata na materici. Kod prvrotki u ovom uzorku, elektivna indukcija porođaja nije bila povezana sa povećanim rizikom od carskog reza, i pokazana je redukcija rizika od makrozomije ploda i prijema u JINT. Kod višerotki iz ovog uzorka, indukcija porođaja pokazala je smanjen rizik od makrozomoje ploda, carskog reza i neonatalnih komplikacija. S obzirom na navedeno, zaključak je da ishod indukcije porođaja u velikoj meri zavisi od kliničkih parametara, pre svega BMI i pariteta što je u saglasnosti i sa našim rezultatima (tabela 6, slika 16, slika 17). Slične rezultate dobili su Both Lee i saradnici [361] i Pickens i saradnici [360], su ispitivali ishode elektivne indukcije porođaja u odnosu na ekspetativnim tretmana kod gojaznih trudnica (BMI

$\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) analizirajući Kalifornijsku nacionalnu bazu podataka. Lee i saradnici pokazali su da je indukcija porođaja povezana sa manjom stopom carskih rezova i manjom šansom za makrozomiju ploda [361]. Slično su zaključili i Pickens i saradnici, koji tvrde da je indukcija porođaja povezana sa manjom stopom carskih rezova, neonatalnih komplikacija kao redukcijom ozbiljnog maternalnog morbiditeta i prijema u JINT [360]. Obe studije opravdavaju indukciju porođaja kod trudnica sa povišenim BMI, u cilju prevencije neželjenih ishoda kako po majku tako i po novorođenče.

Među ispitivanim parametrima, najveći uticaj na ishod indukcije porođaja ima vrednost modifikovanog Bišop skora (Burnet skor) ($p < 0,001$) (tabela 6). Bišop skor se godinama unazad koristi za procenu zrelosti grlića materice. I pored njegove tradicionalne upotrebe, ne može se reći da je navedeni skor bez ograničenja pre svega subjektivnosti. Značaj Bišop skora u predikciji uspeha indukcije porođaja pokazana je kroz brojne studije [352, 362, 363]. Texeira i sar. zaključili su da Bišop skor i dalje ostaje najtačniji prediktor vaginalnog porođaja nakon indukcije [122]. Kada se kao ishod posmatra postizanje aktivne faze porođaja, bilo sa ili bez vremenske odrednice, navedeni zaključak Texeira i sar. ne može biti prihvaćen zbog manjka studija koje su ovako postavile svoje hipoteze.

Međutim, Kolkman i sar. pokazali su da vrednosti Bišop skora 4, 5 ili 6 pokazuju malu šansu da će se trudnica poroditi vaginalnim putem [40]. U odnosu na predviđanje carskog reza, senzitivnost i specifičnost kod vrednosti Bišop skora < 6 u navedenoj studiji bila je 78 i 44%, a kod Bišop skora < 9 95 i 30%. Ova studija ne preporučuje upotrebu Bišop skora pri donošenju odluka o načinu porođaja.

Treba imati u vidu da i fetus sa svojim karakteristikama može uticati na ishod indukcije porođaja. Veća gestacijska starost i manja telesna masa ploda opisane su u studijama kao statistički

značajni parametri u odnosu na način porođaja [101, 122, 347, 349, 351, 364 365]. Posmatrajući gestacijsku starost i njen uticaj na ishod indukcije porođaja, uspeh je kod trudnica gestacijske starosti 34–36⁺⁶ nedelja (kasni prevremeni porođaj) sličan kao kod indukcija terminskih trudnoća. Postoji razlika u odnosu na gestaciju 24–33⁺⁶ kod kojih uspeh indukcije porođaja varira između 56,9 i 66,7% (rani prevremeni porođaj), uzimajući u obzir samo živorođenu decu [110]. Može se reći da je uspeh indukcije porođaja (definisano kao vaginalni porođaj), direktno proporcionalan sa gestacijskom starošću i da će >50% trudnica (uključujući i prvorođene sa nezrelim grlicem materice) imati uspešnu indukciju porođaja [114].

Meta analiza koja se bavila procenom maternalnih i perinatalnih ishoda nakon indukcije nekomplikvanih trudnoća sa 39 gestacijskih nedelja obuhvatila je 7261 trudnicu [182]. Autori studije su doneli zaključak da elektivna indukcija porođaja sa navršenih 39 gestacijskih nedelja rezultira smanjenjem broja carskih rezova u odnosu na ekspanzivni tretman. Kao moguće objašnjenje navodi se da je 39 gestacijska nedelja optimalno vreme za terminaciju trudnoće, te da trudnice čija se trudnoća nastavi nakon ove gestacije imaju veću šansu za neuspešnu indukciju porođaja [366]. U pozadini neuspele indukcije porođaja mogući uzroci su izostanak napredovanja porođaja (viši rizik od cefalopevične disproporcije) i povećanog rizika od fetalnog distresa zbog progresivnog smanjenja potencijala posteljice kako trudnoća napreduje [367].

Nisu važni samo demografski i antropometrijski faktori trudnice za uspešan vaginalni porođaj. Istraživanja su pokazala da i anatomske i funkcionalne karakteristike mišića karličnog dna (mm. levator ani) imaju važnu ulogu u omogućavanju adekvatnog napredovanja porođaja i spuštanja glavice kroz porođajni kanal majke. U tabeli 6 možemo videti da, od ispitivanih kliničkih parametara u ovoj studiji, dve posmatrane varijable (starost majke i gestacijska starost) nisu

pokazale statističku značajnost u odnosu na uspeh indukcije porođaja, što je u skladu sa pojedinim studijama [352, 353, 368, 369].

6.4. Ultrazvučni parametri u odnosu na uspeh indukcije porođaja

Poslednjih godina istraživanja su usmerena na ultrazvučni pregled u proceni ishoda indukcije porođaja. Sonografsko merenje dužine grlića materice je prvi ultrazvučni parametar koji je proučavan, međutim dobijeni rezultati su kontradiktorni i bez konsenzusa o definitivnim „*cut-off*” vrednostima [105]. Postoje i drugi parametri koji su proučavani (pored dužine grlića materice) kao što su zadnji cervikalni ugao, dužina i širina tunelizacije, pozicija fetalne glavice, rastojanje glavica – perineum, rastojanje glavica – simfiza... Navedeni parametri bili su predmeti istraživanja više studija, bilo da su evaluirani samostalno ili u kombinaciji sa Bišop skorom [105, 120, 370]. Upravo zbog subjektivnosti prilikom određivanja Bišop skora i potrebe za prevazilaženjem ovog ograničenja, studije su koncipirane tako da je u fokusu ultrazvučna dijagnostika kao metod pregleda pre odluke o indukciji porođaja. Pokušana je procena vrednosti jednog ili više ultrazvučnih parametara samostalno ili u kombinaciji sa Bišop skorom i/ ili maternalnim karakteristikama u cilju predikcije uspeha indukcije porođaja [101, 113, 119, 125, 139, 147, 184, 351, 348, 364, 371, 372,].

Posmatrajući ultrazvučne karakteristike grlića materice, u literaturi postoje različiti rezultati. Meta-analiza pronašla je da parametri (ultrazvučna dužina grlića materice i tunelizacija) imaju slabu mogućnost procene ishoda indukcije porođaja [144]. Uzevši graničnu vrednost dužine grlića materice od 30mm, senzitivnost i specifičnost u studijama iznosila je 56–66% [156] i 75–83% [157]. U drugom preglednom časopisu, Hatfield i saradnici takođe su potvrdili da sonografska dužina grlića materice nije pouzdan prediktor za bilo koji od definisanih ishoda (način porođaja, vaginalni porođaj u roku od 24 sata ili postizanje aktivne faze porođaja) [105].

Nailazimo na studije koje su poredile prediktivnu vrednost Bišop skora u odnosu na ultrazvučne parametre i dobijeni su različiti rezultati [130, 373]. Svrha naše studije bila je procena upotrebe ultrazvučnih parametara grlića materice kao i drugih sonografskih parametara u proceni uspeha indukcije porođaja. U literaturi postoje studije koje su koristile transperinealni ultrazvučni pregled u ovu svrhu [285], međutim mi smo procenjivali stanje grlića materice transvaginalnim ultrazvučnim pregledom. Rezultati koje smo dobili su u skladu sa brojnim studijama koje tvrde da neonatalne i maternalne komplikacije mogu biti eliminisane ili u značajnoj meri redukovane uvođenjem obaveznog sonografskog pregleda grlića materice pre odluke o započinjanju indukcije porođaja.

Peregine i saradnici, kao i Rane i saradnici došli su do zaključka da je ultrazvučna procena grlića materice visoko prediktivna i uključili su je u svoje modele predikcije uspeha indukcije porođaja [138, 27]. Pandis i saradnici potvrdili su da je ultrazvučno merena dužina grlića materice preciznija u predikciji uspeha indukcije porođaja u odnosu na vrednost Bišop skora [374]. U studiji R Gabriel i saradnici došli su do sličnih zaključaka [375]. Njihova studija, koja je uključivala 179 trudnica, pokazala je da kod trudnica sa niskom vrednostima Bišop skora uz sonografsku dužinu grlića materice <26mm, retka je potreba za operativnim završetkom trudnoće i dužina porođaja nije produžena. Rane i saradnici u svojoj studiji od 382 trudnice sa prolongiranim trudnoćama kojima je indukovano porođaj, takođe zaključuju da je sonografski dužina grlića materice bolji prediktor od Bišop skora [130]. U poređenju Bišop–dužina grlića materice studija Soon Ha Yang i saradnika zaključila je da je sonografski merena dužina grlića materice < 3,1cm bolji prediktor nastanka aktivne faze porođaja od Bishop Score of ≥ 4 [157]. Studija iz 2007 godine takođe je pronašla rezultate u korist transvaginalne sonografske dužine grlića materice. Dužina grlića materice $\leq 2,4$ cm je bolji prediktor uspešnog vaginalnog porođaja nego Bišop skor od 4 [373].

Rezultati naše studije su u saglasnosti sa rezultatima sudije Rane i saradnika [120]. Dužina grlića materice ($p=0,018$) i pozicija potiljka ploda ($p=0,046$) (tabela 7) mereni ultrazvučnim pregledom, dobri su prediktori ishoda indukcije porođaja.

Ipak, u literaturi ima i oprečnih mišljenja. Primer je studija Reis i saradnika (2003) u kojoj autori zaključuju da jedino akušerska anamneza i digitalni pregled mogu tačno predvideti mogućnost vaginalnog porođaja u roku od 24h, dok to upotrebom ultrazvučnog merenja grlića materice nije moguće [111]. Slično navedenom Rozenberg i saradnici pokazali su da postoji dominacija Bišop skora u odnosu na cervikometriju [376]. Drugi sonografski parametri poput tunelizacije grlića materice (senzitivnost 37%, specifičnost 80%) i pozicije fetalne glavice (senzitivnost 39%, specifičnost 71%) nisu se pokazali kao efikasni prediktori ishoda indukcije porođaja [144, 377].

Zadnja potiljačna prezentacija ploda (*praesentatio occipitalis posterior*) povezana je sa produženim porođajem, rascepima međice trećeg i četvrtog stepena, obilnijim krvarenjem i posledično češćim infekcijama u postpartalnom periodu [378]. Studija iz 2019. godine pokazala je da su potiljak ploda i pozicija kičme, odnosno smeštaj ploda, promenljivi parametri u najvećem broju trudnica podvrgnutim indukciji porođaja, ali procena navedenih parametara nije u korelaciji sa načinom porođaja [379]. Identifikacija položaja ploda (na osnovu fetalne kičme i potiljka) pre indukcije porođaja ispitivana je u studijama do sada, međutim dobijeni su različiti rezultati. Pojedine studije smatraju ultrasonografsko određivanje položaja fetalne kičme i potiljka kao parametre koji ne utiču na ishod indukcije porođaja, dok druge studije smatraju da pozicija fetalne glavice predstavlja važan faktor ishoda indukcije porođaja [142, 285, 379].

Ipak, ovo istraživanje koncipirano je tako da je vršena procena položaja potiljka ploda (slike 7 i 8), pre započinjanja indukcije porođaja, vodeći se navedenim parametrom i njegovim uticajem

na tok i ishod porođaja kao što je spomenuto u studiji Popovski i saradnika [380]. S obzirom da su naši rezultati između položaja potiljka ploda i načina porođaja pokazali statističku značajnost ($p=0,046$) (tabela 7), ovaj parameter je uključen u model predikcije uspeha indukcije porođaja. Kao što se vidi u tabeli 7, svi ispitivani ultrazvučni parametri, osim zadnjeg cervikalnog ugla ($p=0,861$) i ultrazvučno procenjene telesne mase ploda ($p=0,766$) pokazali su statističku značajnost u odnosu na uspeh indukcije porođaja.

Pored ultrazvučnih parametara grlića materice, pokazan je značaj ultrazvučne biometrije (procenjene telesne mase ploda) u redukciji i prevenciji nastanka povreda u porođaju, proceni rizika od hitnog carskog reza i nepovoljnog ishoda trudnoće [381]. U pojedinim studijama do sada, razmatran je parametar ultrazvučno procenjene telesne mase ploda, međutim navedeni parametar nije pokazao korelaciju sa ishodom indukcije porođaja [104, 121]. Glavno ograničenje je zavisnost od ginekologa–akušera koji obavlja pregled, postojanje potencijalne mogućnost precenjivanja i potcenjivanja dobijenih vrednosti. Pojedine studije iznele su rezultate da je porođajna masa ploda nezavistan faktor rizika za završavanje trudnoće carskim rezom. Pevzner i saradnici zaključili su kroz svoje istraživanje da je porođajna masa ploda $<4000\text{g}$ bila signifikantan prediktor uspešne indukcije porođaja [382]. Podatak o procenjenoj telesnoj masi ploda je svakako bitan prilikom odluke o daljem toku trudnoće, te spada u pregled koji se na Klinici za ginekologiju i akušerstvo vrši pre donošenja odluke o načinu porođaja. Svakako da se ultrazvučnom procenom telesne mase ploda mogu dijagnostikovati kako makrozomija, tako i intrauterini zastoje u rastu ploda, te doneti adekvatne odluke u skladu sa vodičima dobre kliničke prakse o daljem toku i tretmanu trudnoće. Rezultati našeg istraživanja takođe nisu pokazali statističku značajnost između ultrazvučno procenjene telesne mase ploda i ishoda indukcije porođaja ($p=0,766$) (tabela 7).

6.5. Ultrasonografska procena statusa grlića materice i kreiranje bodovnog skoring sistema

Bajpai i saradnici kreirali su ultrazvučni skoring sistem koji sadrži parametre koji koreliraju sa komponentama Bišop skora [125], međutim položaj grlića materice je varijabla koja nije dovoljno determinisana (u studiji se klasifikuje kao „zakrivljen ili prav grlić”). Prednost naše studije jeste preciznije određivanje same pozicije grlića materice (merenjem zadnjeg cervikalnog ugla) prema protokolu (slika 6) i bodovanje rezultata u skladu sa USS (tabela 9). U literaturi, takođe možemo videti Gargov skoring sistem, koji se razlikuje od našeg jer se uzorak zasniva samo na trudnicama koje su prvorotke [280]. U odnosu na Gargov sistem, gde je mereno rastojanje fetalne glavice – simfiza, u našem radu je određivana visina fetalne glavice na drugačiji način (slika 5). Eggebo i saradnici u svojim istraživanjima uključuju digitalni pregled grlića materice, što ponovo nameće subjektivnost lekara i diskomfort pacijentkinje kao ograničenje kreiranog skora [139, 371]

Ipak, pojedini istraživači su pokazali da oba parametra (Bišop skor i cervikometrija) izvedeni neposredno pre indukcije porođaja jesu dovoljno senzitivni prediktori ishoda procedure [139, 383]. Naša studija je, u odnosu na cervikometriju, pokazala dobru senzitivnost i specifičnost (0,40 i 0,76) cervikometrije u predikciji načina završavanja trudnoće nakon indukcije porođaja (tabela 12). U slučaju povoljnih vrednosti modifikovanog Bišop skora (≥ 5), senzitivnost i pozitivna prediktivna vrednost (PPV) cervikometrije omogućavale su uspešno prepoznavanje pacijentkinja kojima će indukcija porođaja biti uspešno završena (vaginalnim porođajem). Sa druge strane, u slučaju nepovoljnog Bišop skora specifičnost i negativna prediktivna vrednost (NPV) cervikometrije su bile više, indikujući da cervikometrija može adekvatno predvideti trudnice čija će indukcija porođaja biti neuspešna (carski rez).

U odnosu na vrednosti modifikovanog Bišop skora, rezultati koje pronalazimo u dosadašnjim studijama pokazuju da je visok rizik za hitan carski rez prisutan kod indukovanih porođaja u prisustvu vrednosti Bišop skora ≤ 5 [363, 140]. Bajpai i saradnici za *cut-off* vrednost 4 pokazali su senzitivnost od 64,52% i specifičnost 85,71% za Bišop skor, dok je senzitivnost za novokreirani skor autora bila 77,42% i specifičnost 92,86% (za predikciju trudnica koje će ući u aktivnu fazu porođaja) [125]. Rane i saradnici, kao i Keepanasseril i saradnici u svojim istraživanjima dobili su dobru senzitivnost i specifičnost, ali su njihove studije obuhvatile samo višerotke [113, 120]. Veći izazov u svakodnevnom kliničkom radu ipak predstavljaju prvorotke, naročito trudnice sa prolongiranim trudnoćama i nezrelim grlicem materice.

U našoj studiji novokreirani USS za istu *cut off* vrednost (4), dobijena je senzitivnost od 0,55, a specifičnost 0,71 (tabela 13). Međutim, vodeći se rezultatima najveća tačnost dobijena je upotrebom Burnet skora i USS u kombinaciji sa kliničkim parametrima (tabela 15)

6.6. Maternalne i neonatalne komplikacije indukcije porođaja u ispitivanom uzorku

Postpartalno krvarenje i potreba za transfuzijom krvi i krvnih derivata bili su prisutni i u našem uzorku (tabela 17). Ovom studijom nisu obuhvaćene multiple trudnoće, iako je kod njih dokazano češće postpartalno krvarenje (10–35%) u odnosu na jednoplodne trudnoće (2–11%) [384, 385]. Bio je jedan slučaj teškog postpartalnog krvarenja, praćenog razvojem diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), koji se posebno izdvaja među ispitivanim uzorkom. U pitanju je mlada prvorotka (21 godina), primljena je na Kliniku radi odluke o vremenu i načinu završetka trudnoće. Indikacija za indukciju porođaja bila je posttermnska trudnoća. Trudnica nije imala proratne komorbiditete. Trudnoća do porođaja bila je urednog toka. Zbog nepovoljnog akušerskog nalaza, trudnici je intracervikalno aplikovan *Prepidil gel*[®] Nakon 7h od aplikacije

prostaglandina, započelo se sa infuzijom preparata oksitocina. Nakon uspostavljanja povoljnijeg akušerskog nalaza načinjena je amniotomija (bistra plodova voda). Nakon 5,5h od započinjanja administracije oksitocinom, trudnica je porođena vaginalnim putem. Rođeno živo muško novorođenče 4240g, 55cm, AS 10/10. Desetog minuta nakon porođaja, neposredno nakon rađanja posteljice, pacijentkinja je profuzno prokrvarila (1900ml sveže krvi). U kratkotrajnoj intravenskoj analgeziji, načinjena je manuelna i instrumentalna revizija kavuma materice, zbrinuta ruptura grlića materice obostrano i epiziotomija. Prilikom revizije mekih porođajnih puteva zbrinuti obostrani hematomi bočnih zidova vagine. Ordinirani uterotonici, nadoknada tečnosti (kristaloidnih i koloidnih rastvora) i krvnih derivata. U laboratorijskim nalazima izdvajala se anemija uz produžena vremena krvarenja i praktično nemerljiv fibrinogen, te je postavljena dijagnoza diseminovane intravaskularne koagulacije. Nakon 2h kontinuiranog monitoringa (TA 90/50mmHg, SF 100/min), u toku nadoknade krvi i krvnih derivata, pacijentkinja prijavljuje otežano disanje. Zbog ponovnog krvarenja i smanjenog tonusa materice, ponovo u TIVA načinjena instrumentalna revizija kavuma materice i plasirani šavovi na grlić materice. Ukupni gubitak krvi od porođaja izmeren oko 4300ml. Uz antibiotsku terapiju, transfuziju krvi i kontinuiranu terapiju uteronicima, dalji nadzor pacijentkinje nastavljen je u JINT. U daljem hospitalnom periodu konsultovan hemostazeolog, ordinirana terapiju LMWH uz dalju nadoknadu krvi i krvnih derivata. U toku postpartalnog perioda, pacijentkinja primila ukupno 2210ml RE, ZSP 1560 ml i 300ml krioprecipitata. Na dalju suportivnu terapiju pacijentkinja hemodinamski stabilna, urednih vitalnih parametara i dobrog opšteg stanja. Sedam dana nakon porođaja otpuštena je kući u dobrom opštem stanju sa detetom.

Pored postpartalnog krvarenja, najznačajnija komplikacija indukcije porođaja je njen neuspeh odnosno potreba za izvođenjem hitnog carskog reza. Autori više studija takođe su zapazili da elektivna indukcija porođaja povećava šansu za carski rez [386, 190].

Najvažnije neželjeno dejstvo oksitocinskih preparata je hiperstimulacija materice, koja se dešava u preko 30% trudnica čiji je porođaj indukovao oksitocinom [387, 388]. Uzrokujući hiperstimulaciju materice, oksitocin može dovesti do poremećaja uteroplacentarne cirkulacije kao i promena u srčanoj frekvenci ploda, pa čak dovesti do neonatalne acidoze. U pogledu neonatalnog morbiditeta, u literaturi postoje samo dve studije [389, 390] koje su ispitivale kako prekid terapije oksitocinom u aktivnoj fazi porođaja (nakon postizanja adekvatnih kontrakcija materice) utiče na stopu neonatalne acidoze. Jedna od studija je pokazala dvostruko smanjenje neonatalne acidoze u grupi kojoj je prekinuta administracija oksitocina (6% vs 3%, a. umbilicalis pH < 7.10), međutim mali broj učesnica (n = 100/grupi) nije doveo do statistički značajne razlike. Druga studija nije pokazala statističku razliku između dve navedene grupe (4% vs 5% za pH < 7.10 i u odnosu na prijem u JINT -9.8% vs 7.1%). Studija koja je obuhvatila čak 20 porodilišta širom Francuske (STOPOXY) donela je zaključak da prekid aplikacije oksitocina u aktivnoj fazi porođaja, može dovesti do redukcije ozbiljnog neonatalnog morbiditeta, potencijalnih neuroloških komplikacija, kao i smanjenje potrebe za reanimacijom i produženom hospitalizacijom novorođenčeta [391].

U literaturi postoje meta-analize dostupnih randomizovanih studija sve u cilju procena uticaja „elektivne” indukcije porođaja u odnosu na ekspanzivni tretman na maternalne i neonatalne ishode [182, 184]. U njima nisu pokazane statistički značajne razlike u odnosu na prijem novorođenčeta u JINT između navedenih grupa. U odnosu na neonatalne ishode, kod trudnica sa hipertenzivnim sindromom (uzorak od 6714 trudnica) pokazano je da elektivna indukcija porođaja sa 39 gestacijskih nedelja prevenira hipertenzivne poremećaje majke, dovodi do poboljšanja

neonatalnih ishoda i smanjenja potrebe za respiratornom potporom novorođenčadi [183]. Nije bilo nepovoljnih ishoda ni po majku ni po plod među pacijentkinjama kojima je indukovano porođaj. Potreba za neonatalnom respiratornom potporom smanjenja je kod indukovanih porođaja u odnosu na ekspektativni tretman (4% vs 3%) [182].

Kohortna studija Grivell i saradnika (uzorak od 28 626 trudnica) dovela je do drugačijih zaključaka. Autori tvrde da indukcija porođaja (u odsustvu maternalnih i neonatalnih indikacija) povećava rizik od carskog reza kod trudnica, ali i neonatalnih komplikacija [392]. Boulvain i saradnici takođe navode da elektivna indukcija porođaja ima veći rizik za carski rez (RR 2.4, 95%CI 1.8–3.4), ali i povišen rizik za novorođenče od prijema u JINT, potrebe za kiseoničnom terapijom i fototerapijom [393]. Razlika u ovoj studiji u odnosu na prethodno navedeno je u pogledu neonatalnih komplikacija. Naime autori ove studije tvrde da je elektivna indukcija porođaja povezana sa smanjenom incidencom potreba za kiseoničkom potporom kod novorođenčadi, smanjenim rizikom od neonatalne sepse i potrebom za lečenjem u JINT.

Među trudnicama u našem istraživanju nisu registrovani slučajevi razvoja komplikacija povezanih sa indukcijom porođaja, kao što su materična hiperstimulacija i ruptura materice. Nije bilo slučajeva neonatalne i maternalne smrti (tabele 17 i 18).

6.7. Psihološki aspekti i percepcija trudnica o indukciji porođaja

Porođajno iskustvo zavisi od mnoštva zdravstvenih i socijalnih faktora [394]. Napredovanje porođaja je najvažniji faktor koji utiče na satisfakciju majke [395]. U odnosu na paritet, rezultati dostupnih studija pokazuju da će višerotke češće imati pozitivno iskustvo u vezi sa porođajem u odnosu na trudnice koje se prvi put porođaju [396].

Većina istraživanja o indukciji porođaja bazirala se na bezbednost i efikasnost metoda indukcije porođaja, indikacije i ishod same procedure. Malo je studija koje govore o iskustvima i

zadovoljstvu trudnica kojima je indukovani porođaj [397, 398, 399]. Primećeno je da pacijentkinje svoje iskustvo u porođaju baziraju na psihosocijalnim, a ne medicinskim karakteristikama istog. U poređenju sa spontano započetim porođajem, pokazano je da indukcija porođaja kod trudnica dovodi do negativnog doživljaja celokupnog porođaja [24, 395]. Trudnice koje prolaze kroz indukciju porođaja imaju veću šansu da budu nezadovoljne tretmanom u porodilištima u odnosu na trudnice kod kojih je porođaj nastupio spontano [25, 400]. Pored indukcije porođaja, bilo kakve intervencije u porođaju (amniotomija, instrumentalni porođaj) dovode do negativnih iskustava i nelagodnosti kod pacijentkinja u odnosu na spontani vaginalni porođaj [25, 400].

Činjenica je da trudnice pokazuju zabrinutost u odnosu na uticaj indukcije porođaja na novorođenče, ali i na njih same. Zbog toga one ispoljavaju anksioznost, nelagodnost, imaju osećaj zanemarivanja od strane medicinskog osoblja i određenu dozu razočarenja u slučaju neuspele indukcije porođaja [401]. Pokazano je da je ekstremni strah od porođaja povezan sa produženim porođajem [402].

Neuspela indukcija porođaja, produženi porođaj, instrumentalni vaginalni porođaj, infekcija majke i PPK dovodile su do nezadovoljstva pacijentkinja [403]. Pored navedenog, postpartalne komplikacije i produžena hospitalizacija takođe utiču na povećanje nezadovoljstva pacijentkinja [394].

Nivo zadovoljstva porodilje nakon porođaja (naročito prvog) može imati dugoročne efekte na njenu dalju želju za potomstvom. Pokazano je i da je nezadovoljstvo nakon porođaja povezano sa povećanim rizikom od posttraumatskog stresnog poremećaja (*PTSD; post-traumatic stress disorder*) [404, 405]. Ne postoje dokazi koji bi podržali rutinsko ispitivanje pacijentkinja koje porođaj doživljavaju kao psihički traumatično iskustvo [406, 407]. Ipak zdravstveni radnici trebali

bi sa porodiljama evaluirati ovakve situacije, dati im psihološku podršku i što ranije identifikovati pacijentkinje sa rizikom od razvoja depresije ili PTSD [406, 407].

Zbog navednih psiholoških aspekata, prilikom odluke o indukciji porođaja moramo obratiti pažnju na želje, stavove i percepciju same indukcije porođaja od strane trudnice [400, 408]. Na ginekolozima–akušerima je da trudnicama daju sva neophodna objašnjenja, odgovore i da ih upoznaju sa metodama i rizicima same indukcije porođaja pre nego što se odluče za ovu akušersku intervenciju.

6.8. Analiza kreiranog modela predikcije ishoda indukcije porođaja u odnosu na dostupne modele u literaturi

Pokušaji kreiranja i upotrebe prediktivnog modela uspeha indukcije porođaja mogu se pronaći u dostupnoj literaturi. Istraživanja od 2006. godine pa na dalje bazirana su na kombinaciji više parametara (akušerska anamneza, klinički status i ultrazvučni pregled). Jedna od takvih je i studija u Australiji autora Dietz i sar. Sprovedena studija bila je propektivno observacionog tipa na 202 trudnice gestacijske starosti 36 –40 gestacijskih nedelja [409]. Procenjivali su parametre (starost majke, paritet, prethodni carski rez, Bišop skor i translabialni ultrazvučni pregled dužine grlića materice i statusa glavice ploda). Multivarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da model, u koji su implementirani navedeni parametru, ima dobru mogućnost predikcije predviđanja vaginalnog porođaja. Ipak Holandska studija koja je uključila sve navedene parametre kao i prethodna studija, dobila je rezultate koji ukazuju da navedeni model ne može sa sigurnošću predvideti ishod porođaja te da takav model treba koristiti sa oprezom u svakodnevnom kliničkom radu [58]. Ono što je zaključak većine studija koje se bave ovom tematikom je da su neophodna dodatna istraživanja koja bi procenila vrednost novih ultrazvučnih parametara i njihovu mogućnost predviđanja ishoda indukcije porođaja [144].

Pojedine prospektivne studije integrisale su kliničke karakteristike i ultrazvučno merenu dužinu grlića materice [27, 138]. Za specifičnost od 99%, Rane i saradnici dobili su senzitivnost 10% [27]. Peregrine i saradnici u svojoj studiji dobili su rezultat AUC 0,83, dok je u našoj studiji vrednost AUC samo za USS bila 0,74 (dok je AUC za naš modela iznosila 0,92) [138]. Među modelima koje pronalazimo u literaturi posebno se izdvaja model Levine i saradnika, jer je postigao maksimalni diskriminacioni kapacitet (AUC 0,773; 95% CI 0,720–0,827) za specifičnu populaciju [33]. Nakon toga izdvaja se model Hernandez i saradnika (AUC 0,762; 95% CI 0,715–0,809) i model Rossi i saradnika (AUC 0,752; 95% CI 0,707–0,797) [236, 30]. Međutim prilikom testiranja ovih modela na drugim populacijama, zaključci su da su modeli precenili rizik od porođaja carskim rezom, te je na taj način akcentovana neophodnost dodatne eksterne validacije novokreiranih modela [58].

Nedavni sistematski pregled obuhvatio je svih 14 dostupnih modela kreiranih i validiranih od 1966. godine [234]. Prediktivni model predložen od strane Kawakita i saradnika zasnovan je na prediktorima uspešnog vaginalnog porođaja kod prvotki koje su podvrgnute indukciji porođaja: maternalna dob, gestacijska starost na porođaju, rasa, visina majke, telesna masa pre trudnoće, priraštaj u telesnoj masi u toku trudnoće, akušerski bimanuelni pregled prilikom prijema u bolnicu, hronična hipertenzija, gestacijski dijabetes mellitus i dijabetes mellitus pre trudnoće [242]. Ono što je svakako prednost njihove retrospektivne studije jeste veličina uzorka (10 591). Međutim parametri koje su autori navedene studije koristili prilikom kreiranja modela su najvećim delom demografski podaci, kao i parametri dobijeni kliničkim pregledom grlića materice (bez ultrazvučnih parametara), te se može reći da su isti krajnje subjektivni. Tolcher i saradnici [103] u svojoj studiji takođe imaju relativno veliki broj učesnica (785), a model je kreiran u svrhu predikcije carskog reza kod prvotki [103]. Međutim, korišćeni parametri reprezentuju

subjektivnu procenu grlića materice u kombinaciji sa demografskim podacima. U model Hernández-Martínez i saradnika uvršteni su maternalni parametri (dob i BMI) i fetalni faktori (gestacijska starost, procenjena telesna masa ploda) [236]. Sličan model (uz kalkulator predikcije) rezultat je studije Grobman i saradnika, u kojoj model predviđa uspeh vaginalnog porođaja nakon carskog reza (VBAC) [410, 411]. U literaturi postoje prediktivni modeli uspeha indukcije porođaja koji su ograničeni samo na prvorođanke i čiji je zaključak da povoljan akušerski nalaz predstavlja najbolji prediktor pozitivnog ishoda indukcije porođaja [103, 114, 412]. Manisha Dorwal i saradnici kreirali su model predikcije uspeha indukcije porođaja i kalkulator predikcije carskog reza nakon indukcije porođaja [413]. U literaturi postoje studije koje su slično koncipirane, u cilju kreiranja prediktivnog modela, ali uključuju samo pacijentkinje sa nezrelim grlićem materice [33, 103]. Limitacije studije Tolcher i saradnika je što su iz nje isključene višerotke i trudnice sa prsnućem ovojaka (PROM), što je inače jedna od najčešćih indikacija za indukciju porođaja. Danilack i saradnici razvili su prediktivni model uspeha indukcije porođaja, međutim velika limitacija modela je neuključivanje Bishop skora, za koji je pokazano da je najvažniji predictor uspeha indukcije porođaja [32].

Algoritmi mašinskog učenja kreiraju prediktivne modele koji su u mogućnosti da prevaziđu situacije u kojima postoji nedostatak podataka. Model nudi izračunavanje personalizovanog rizika za svaku pojedinačnu trudnicu. U pogledu kliničke primene modela, procena koju daje navedeni prediktivni algoritam može da se tumači jedino kao verovatnoća ishoda. Međutim zdravstvenim radnicima odgovarala bi mogućnost postojanja pomoćnog alata, koji bi pomogao da se navedena procedura u pojedinim slučajevima ne primeni i na taj način izbegne intervencija (indukcija porođaja) sa potencijalnim komplikacijama i trudnoća završi planskim carskim rezom.

Informacije koje dobijamo ovim aplikativnom softverom mogu se koristiti kao dodatna informacija pri donošenju odluka, uz poštovanje protokola i procedura same ustanove u kojoj se vrši porođaj ali i individualnih statusa svake trudnice. Zbog toga je neophodna validacija modela na drugim populacijama i većem uzorku trudnica. Model bi svakako mogao pomoći u smanjenju incidence carskih rezova, kao i pomoći u uverenju trudnica da pokušaju sa indukcijom porođaja i daju šansu vaginalnom porođaju. Smanjenje primarne stope carskih rezova (prema odabiru trudnica koje će imati uspešnu indukciju porođaja), doveo bi do smanjenja stope naknadnih carskih rezova. Ovakav trend bi doprineo smanjenju ozbiljnih obstetričkih komplikacija kao što je patološka placentacija (*PAS; placenta accreta syndrome*) koji je najveći problem, pogotovo za zemlje u razvoju. Identifikacija trudnica kod kojih indukcija porođaja ne bi imala uspeha, omogućila bi smanjenje neželjenih maternalnih i neontalnih ishoda, smanjenje troškova lečenja i optimizaciju zdravstvenih resursa.

Ova disertacija je dala doprinos svakodnevnom radu, kreiranjem stabla odluke (slike 21 i 22) i aplikativnog softvera za procenu ishoda indukcije porođaja (slike 23-32). Uz pomoć aplikacije (instalirane na personalizovanom računaru ili mobilnom telefonu) lekari su u mogućnosti da u svakodnevnom radu lako i jednostavno vrše unošenje parametara za svaku trudnicu za koju žele da model predvidi ishod porođaja.

Tema budućih ispitivanja trebala bi da obuhvati i neke novije parametre kao što je sonografska evaluacija konzistencije grlića materice ili cevikalna tekstura kako bi predvideli nastupanje spontanog porođaja, ali i ishod indukcije porođaja [5, 414, 415]. Buduća istraživanja trebalo bi da se fokusiraju na bolje razumevanje mana prikazanog modela i analizu onih slučajeva za koje model nije tačno predvideo ishod indukcije porođaja, a sve u cilju usavršavanja modela i poboljšanja njegovih performansi.

Ova studija ima potencijalna ograničenja:

1. mali uzorak i ograničenost na jednu populaciju, te je potrebna validacija modela kroz veću multicentričnu studiju;
2. nisu obuhvaćene trudnice sa prevremenim porođajem i VBAC;
3. potrebna je procena uspešnosti indukcije porođaja sa drugim metodama koje se ne koriste na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu (npr Foli kateter, misoprostol);
4. iako u literaturi postoje podaci o elastografiji grlića materice i indukciji porođaja [416, 417], mi navedenu dijagnostičku metodu nismo koristili u istraživanju. Ideja je da u nastavku istraživanja i elastografija grlića materice bude analizirana u odnosu na uspeh indukcije porođaja i po mogućnosti inkorporirana u USS.

Prednosti ove studije uključuju:

1. dosledno praćenje svih trudnica do samog porođaja;
2. lekari koji su davali indicaciju za indukciju porođaja i vodili porođaj nisu znali kakvi su bili rezultati ultrazvučnog pregleda koji je vršen pre započinjanja indukcije porođaja;
3. trudnice kojima je trudnoća završena hitnim carskim rezom zbog fetalne hipoksije ili placentalne insuficijencije isključene su i iz istraživanja;
4. mogućnosti nastavka i unapređenja istraživanja na većem uzorku, upotrebom kreirane platforme prilagođene korisniku–lekarima (računarski softver ili mobilna aplikacija).

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata došli smo sledećih zaključaka:

1. Ultrazvučni parametri (dužina grlića materice, veličina zadnjeg ugla grlića materice odnosno njegova pozicija, prisustvo tunelizacije i njena dužina i širina, rastojanje fetalne glavice od spoljašnjeg materičnog ušća, položaj fetalnog potiljka) mogu se sa velikom pouzdanosti koristiti prilikom odluke o načinu završavanja trudnoće.
2. Na osnovu kombinacije parametara kreiran je ultrazvučni scoring sistem (USS) koji se može koristiti prilikom odluke o indukciji porođaja. Navedeni scoring sistem je jednostavan, pouzdan, lak za primenu što ga čini lako primenljivim u svakodnevnom kliničkom radu.
3. Kombinovanom primenom kliničkih i ultrazvučnih parametara i kvantifikacijom odnosa između njih, kao i upotrebom matematičkog modela može se sa velikom verovatnoćom predvideti uspeh indukcije porođaja. Rezultati navedene studije pokazuju da je USS zajedno sa Burnet skorom i kliničkim parametrima, ne samo pouzdan dijagnostički postupak u predikciji ishoda indukcije porođaja, već je i visoko objektivna i jednostavna za izvođenje. Upotrebom kreirane aplikacije i stabla odluke olakšana je primena modela predikcije uspeha indukcije porođaja, te na taj način omogućeno prikupljanje podataka za dalja istraživanja, sve u cilju eksterne validacije i unapređenja modela.
4. Generalno usvojena definicija neuspešne indukcije porođaja je neophodna kako bi se analizirali rezultati i donosili zaključci na nivou celog sveta, a ne samo jedne ustanove. Sa druge strane, svakako je neophodno unapređenje parametara predikcije, jer je predviđanje ishoda indukcije porođaja za sada najveći izazov u akušerstvu.

Verujemo da prediktivni modeli zasnovani na algoritmima mašinskog učenja imaju mogućnost predviđanja ishoda kako u medicini tako i u akušerstvu, samim tim mogu biti od pomoći kliničarima. Ipak, uvek će na lekarima biti da donošenje individualizovane konačne odluke na osnovu kliničkog iskustva i vodiča dobre kliničke prakse, a sve u cilju pružanja najbolje zdravstvene usluge koju smo dužni da omogućimo pacijentima.

8. PRILOZI

8.1. Prilog 1 – Prikaz različitih metoda indukcije porođaja

Tabela 19: Prikaz različitih metoda indukcije porođaja. Preuzeto iz Arulkumaran S, Robson MD. Munro Kerr's Operative Obstetrics. 13th Ed. Elsevier Health Sciences; 2020.

Metod indukcije porođaja	Preporuka	Benefiti	Rizici
<i>Membrane sweeping</i>	Ponuditi svima	Povećava šansu za spontani početak porođaja; redukuje potrebu za indukcijom porođaja	Krvarenje, bol
<i>Vaginalni PGE2-tablete, gel, pesar</i>	Prva linija preporuke indukcije porođaja	Poboljšava Bišop skor, povećava broj porođaja završenih u 24h; manje PPK; veća satisfakcija majke	Uterina hiperstimulacija, povećava rizik od uterine rupture kod pacijenata sa prethodnim carskim rezom
<i>Amniotomija (samostalna ili u kombinaciji sa intravenskim oksitocinom samo u slučaju kontraindikovanih vaginalnih PGE2)</i>	Druga linija preporuke indukcije porođaja –u slučaju da su vaginalni PGE2 kontraindikovani	Podjednako uspešan kao i vaginalni PGE2 u pogledu porođaja u roku od 24h i broja carskih rezova	Povećava PPK, invazivnija za pacijentkinju i zahteva kontinuirani CTG monitoring; manja satisfakcija majke
<i>Misoprostol tablete</i>	Samo u slučajevima intrauterine smrti ploda	Visoki uspeh pri upotrebi većih doza	Signifikantno veći broj uterinih hiperstimulacija; gastrointestinalna neželjena dejstva; nije registrovan za upotrebu u trudnoći u Srb.
<i>Myfepristone</i>	Samo u slučajevima intrauterine smrti ploda	Kraće vreme do porođaja	
<i>Mysodelle</i>	Zahteva dodatna ispitivanja	Kraće vreme do porođaja, manja upotreba oksitocina	Veća učestalost hipertimulacije
<i>Stimulacija bradavica dojki</i>	Zahteva dodatna ispitivanja	Može biti efikasna, ali je loš kvalitet istraživanja	
<i>Balon kateter i laminarije</i>	Zahteva dodatna ispitivanja	Redukovan rizik od rupture materice	Duže vreme do porođaja; povećana potreba za oksitocinom
<i>Oralni, intravenski, extraamnionski, intracervikalni PGE2</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Intravenski oksitocin samostalno</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Hijaluronidaza</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Kortikosteroidi</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Estrogeni</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Donori azotnog oksida</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Biljni suplementi</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Ricinusovo ulje, tople kupke i klistir</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	
<i>Seksualni odnosi</i>	Ne koristiti	Nema evidencije	

8.2. Prilog 2 - Primeri upotrebe veštačke inteligencije u ginekologiji i akušerstvu

Tabela 20: Primeri upotrebe veštačke inteligencije u ginekologiji i akušerstvu [418]

Autor	God.	Uzorak	Studija	Vrsta veštačke inteligencije	Performanse modela
Hoffman i sar.	2021.	20,032 porođaja	Model predikcije stvoren je da predvidi readmisiju za majke u roku od 42 dana posle porođaja zbog komplikacije od hipertenzivnog poremećaja u trudnoći	Mašinsko učenje (<i>XG boost</i>)	AUC 0,85 (derivacija kohorta); AUC 0,81 (validacija kohorta)
Chill i sar.	2021.	98,463 porođaja	Korišćenje maternalnih i Fetalnih karakteristika, dizajniran je model da predvideti akušerske povrede sfinktera	Mašinsko učenje (<i>gradient boosting model</i>)	AUC 0.76 (95% CI 0.73– 0.78)
Shazly i sar.	2021.	727 porođaja	Serija modela predviđanja peripartalni gubitak krvi, prijem majke u Jedinice intenzivne nege, produžena hospitalizacija pacijentkinja sa PAS	Mašinsko učenje (<i>Model logističke regresije</i>)	AUC antepartalni model 0,84 (masovni gubitak krvi), 0,81 (produžena hospitalizacija), I 0.82 (prijem u JIN). Peripartalni modeli AUC bili su 0.86, 0.90 i 0.86
Guedalia I sar.	2021.	73,868 porođaja	Promenljive druge faze bile su ugrađene u model koji je predvideo teške nepovoljne neonatalne ishode (pH pupčane vrpce nivoi $\leq 7,1$ ili 1 minuta ili 5-minutni Apgar rezultat ≤ 7)	Mašinsko učenje (<i>gradient boosting model</i>)	Model AUC iznosio je 0.761 (95% CI 0.748– 0.774)
Akazawa i sar.	2021.	75 pacijentkinja	Model dizajniran da predvidi mogućnost recidiva kod pacijentkinja sa ranim stadijumom carcinoma endometrija	Mašinsko učenje (<i>support vector machine</i>)	Tačnost modela 0.82. AUC 0.53
Asali i sar.	2021.	336 pacijentkinja	Model predviđanja intrahepatične holestaze bez merenja vrednosti žučnih kiselina	Mašinsko učenje (<i>XG boost</i>)	Model AUC je bio 0.9. Maksimum senzitivnost i specifičnosti su bile 86% i 75%
Raja i sar.	2021.	1300 porođaja	Model predikcije prevremenih porođaja	Mašinsko učenje (<i>support vector machine</i>)	Tačnost modela 90,9%
Ahn i sar.	2021.	2 949 majki I novorođenčadi	Model predviđanja telesne mase I dužine novorođenčeta, na osnovu ultrasonografije	Mašinsko učenje (Model linearne regresije bio je u vezi sa najnižom srednjom vrednosti greške na kvadrat (0,077) za procenu težine novorođenčeta

Autor	God.	Uzorak	Studija	Vrsta veštačke inteligencije	Performanse modela
Maraci i sar.	2020.	3000 slika	Model analize ultrazvučnih slika pri proceni transcerebelarnog dijametra I gestacijske starosti ploda	Deep learning (<i>convolutional neural networks</i>)	Transcerebelarni dijametar imao je tačnost predikcije 0,99.
Liu i sar.	2020.	66 706 ulatnih parametara	Model mašinskog učenja kreiran da predvidi rani spontani pobačaj nakon IVF	Mašinsko učenje (<i>Random forest</i>)	AUC modela 0,97
Signorini i sar.	2020.	120 fetusa	Model je baziran na srčanoj aktivnosti u toku trudnoće kako bi predvideo zastoj u fazi rasta ploda	Mašinsko učenje (<i>Random forest</i>)	Srednja vrednost tačnosti modela bila je 0,91(95% CI, 0.86 - 0.96)
Venkatesh i sar.	2020.	152,279 porođaja (7,279 sa postpartalnim krvarenjem)	Model kreiran za oredviđanje postpartalnog krvarenja (> 1000 ml) upotrebom baze 2002–2008 (<i>Consortium for Safe Labor Study</i>)	Mašinsko učenje (XG Boost)(Model diskriminativne sposobnosti predviđanja postpartalnog krvarenja bio je 0.93 (95% CI: 0.92 do 0.93)
Lipschuetz i sar.	2020.	9,888 porođaja	Model mašinskog učenja kreiran da predvidi uspeh vaginalnog porođaja nakon carskog reza	Mašinsko učenje (<i>gradient boosting algorithm</i>)	AUC 0.79 (95% CI, 0.78– 0.81)
Guedalia i sar.	2020.	94,480 porođaja	Personalizovan model mašinskog učenja kreiran da na osnovu dinamičkih podataka dobijenih tokom prvog porođajnog doba predvidi uspešan vaginalni porođaj	Mašinsko učenje (<i>gradient boosting algorithm</i>)	Dobijeni rezultati za model 0.82 (95% CI, 0.81–0.82) na pijemu do 0.92 (95% CI, vaginal deliveries 0.91–0.92) na kraju prve faze porođaja
Marić i sar.	2020	16,370 porođaja	Klinički i labratorijski parametri sa početka trudnoće korišćeni za kreiranje modela predikcije preeklampsije	Mašinsko učenje (<i>elastic net algorithm</i>)	AUC za model 0.79 (95% CI, 0.75– 0.83), senzitivnost 45.2%, a lažno pozitivna stopa 8.1%. AUC za ranu pojavu preeklmpsije 0.89 (95% CI, 0.84–0.95)
Naimi i sar.	2019.	18,517 trudnoća (31,948 ultrazvučnih pregleda)	Koristeći raspoložive parametre na porođaju, generisane su populaciono specifične krive fetalne mase I kreiran model da predvidi fetalnu masu tokom trudnoće	Mašinsko učenje (<i>generalized boosted models</i>)	Srednje apsolutno odstupanje odaktuelne težine bilo je 88.3 (95% CI, 86.0 - 90.6)

Autor	God.	Uzorak	Studija	Vrsta veštačke inteligencije	Performanse modela
Betts i sar.	2019.	422,509 porođaja	Maternalni parametri u toku trudnoće I porođaja, I neonatalni parametri korišćeni u kreiranju modela koji predviđa postpartalne komplikacije, koje zahtevaju hospitalizaciju	Mašinsko učenje (<i>gradient boosting algorithm</i>)	Model predikcije postpartalnih hipertenzivnih poremećaja (AUC 0.88, 95% CI, 0.85– 0.91), I infekcije hiruške rane (AUC 0.86, 95% CI 0.84–0.87). Model je bio loš u predviđanju postpartalne sepse i krvarenja
David i sar.	2019.	559	Kreiran je model za predviđanje verovatnoće da će pacijentkinje sa prekomerno aktivnom mokraćnom bešikom reagovati na antiholinergike tokom perioda lečenja od 3 meseca	Mašinsko učenje (<i>Random forest</i>)	AUC 0.77 (95% CI 0.74– 0.79). AUC pacijentkinja mlađih od 40 godina : 0.84 (95% CI 0.81– 0.84)
Bahado Singh i sar.	2019.	32 pacijentkinje	Model koristi metabolite kliničke, sonografske I demografske varijable kako bi predvideo perinatalne ishode kod asimptomatskih pacijentkinja sa skraćenim grlicem materice	Neuralne mreže (<i>deep learning</i>)	AUC za model 0.89 (95% CI, 0.81– 0.97), a 0.89 (0.79–0.99) za porođaje pre 34 nedelje gestacije
Tsur i sar.	2019.	686 porođaja (derivacione kohorte), 2,584 porođaja (validaciona kohorta)	Model mašinskog učenja kreiran da predvidi pojavu ramene distocije u porođaju koristeći maternalne karakteristike, akušerke parametre I ultrazvučnu fetalnu biometriju	Mašinsko učenje (<i>Lasso regression</i>)	AUC modela 0,79 ± 0.04
Idowu i sar.	2015.	262 zapisa	Model predikcije prevremenih kontrakcija koristeći signale elektrohisterograma	Mašinsko učenje (<i>Random forest</i>)	Model AUC je 0.94. Senzitivnosti I specifičnosti bile su 85% i 97%
Tseng i sar.	2014.	168 pacijentkinja	Model je kreiran da predvidi sklonost pacijentkinja obolevanju od karcinoma grlića materice	Mašinsko učenje (<i>C 5.0 classifier</i>)	Tačna stopa klasifikacije 96%
BonetCarne I sar.	2014.	900 slika fetalnih pluća, 144 novorođenčeta (kohorta validacije)	Model koristi analizu ultrazvučne slike fetalnih pluća da predvidi verovatnoću nastanka respiratornog distress sindroma novorođenčeta	Regresioni model, neuralne mreže i stablo odluke	Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna stopa bile su 86%, 87%, 63% i 96%,

Autor	God.	Uzorak	Studija	Vrsta veštačke inteligencije	Performanse modela
Fergus i sar.	2013.	300 porođaja	Elektrohisterogram u predikciji prevremenog porođaja	Mašinsko učenje (<i>polynomial classifier</i>)	Model je imao senzitivnost 96%, specifičnost 90% (AUC 0.95) sa 8% globalne greške

8.3. Prilog 3 - Informacije za ispitanice

Poštovana,

Molimo Vas da prihvatite poziv za učešće u istraživanju koje se izvodi na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu na temu „*Model predikcije uspešnosti indukcije porođaja zasnovan na kliničkim i ultrazvučnim parametrima trudnice*“. Istraživanje se izvodi u sklopu izrade doktorske disertacije, a odobreno je od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Vojvodine.

Pre nego što odlučite, potrebno je da razumete čemu ovo istraživanje služi, kakva je svrha Vašeg učestvovanja i šta to znači za Vas. Ovaj informisani pristanak opisuje studiju. Pročitajte ga pažljivo. Predviđeno je da Vam se prilikom prijema u bolnicu uradi unutrašnji ginekološki pregled kao i ultrazvučni pregled. Ovi pregledi se neće razlikovati od uobičajenih pregleda koji su obavljani od strane Vašeg nadležnog ginekologa. Pregled će se vršiti prilikom prijema u bolnicu, u Prijemnoj ambulanti Patologije trudnoće, Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine (Branimira Ćosića 37, 21 000 Novi Sad). Cilj nam je da otkrijemo koja kombinacija testova nam može pomoći u predviđanju uspešnosti indukcije porođaja.

Tajnost podataka je zagarantovana. Podaci će se koristiti isključivo u svrhe naučnoistraživačkog rada. U svakom trenutku od ispitivača možete dobiti sve informacije koje Vas interesuju. Studija je dobrovoljna i možete da ne pristanete ili napustite ispitivanje u svakom trenutku bez posledica. Za učestvovanje u ovom istraživanju ne možete imati nikakvu materijalnu i nematerijalnu korist, izuzev one zdravstvene.

8.4. Prilog 4 – Informisani pristanak

Pročitala sam tekst o svrsi i planu istraživanja koje se sprovodi na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Vojvodine. Nakon detaljnog razgovora sa lekarom koji vodi studiju smatram da sam dobila sve potrebne podatke koji me zanimaju i mogu da potvrdim sledeće:

- Rečeno mi je da je moje učešće u ispitivanju dobrovoljno i da ukoliko odlučim da učestvujem u istraživanju to neće imati nikakav uticaj na odnos lekara prema meni, niti uticaja na moje lečenje.
- Rečeno mi je da ne očekujem nikakvu materijalnu, niti drugu korist, osim eventualno zdravstvene.
- Rečeno mi je da će svi moji podaci biti anonimni i moj identitet neće biti otkriven.
- Rečeno mi je da iz ispitivanja mogu dobrovoljno da istupim u svakom trenutku, bez ikakvih posledica po moje dalje lečenje.

U potpunosti sam razumela predočene podatke i saglasna sam da učestvujem u istraživanju.

Potpis pacijentkinje

Potvrđujem da sam pacijentkinji dala sve podatke o istraživanju

dr Anita Krsman

U Novom Sadu, dana: -----

8.5. Prilog 5 – Protokol za ultrazvučno merenje dužine grlića materice – cervikometrija (FMF; Fetal Medicine Foundation)

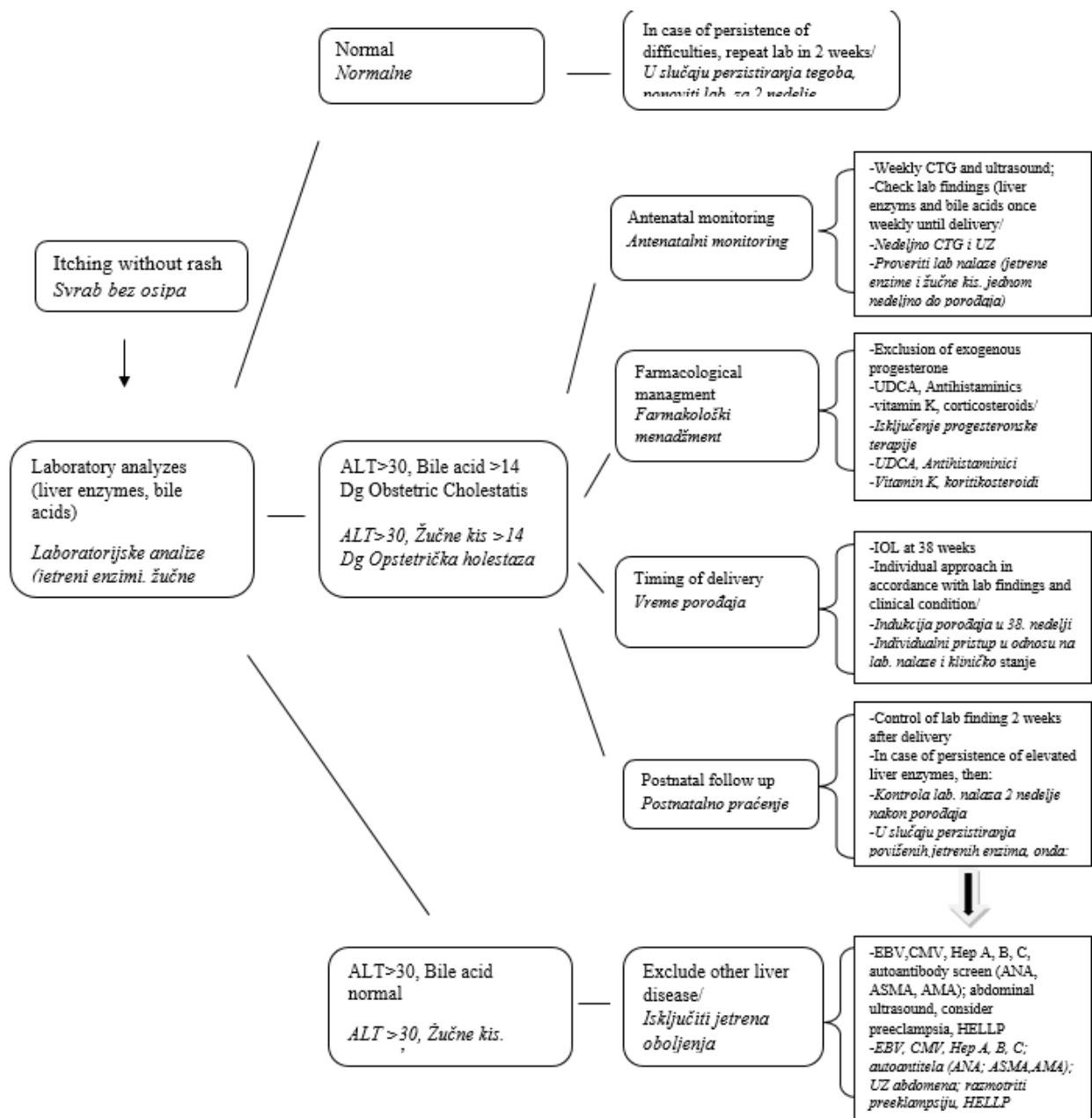
- Pre pregleda pacijentkinja treba da isprazni mokraćnu bešiku. Položaj pacijentkinje je ležeći na leđima sa razmaknutim nogama, kako bi se olakšao pregled sondom prilikom skeniranja željenih struktura.
- Ultrazvučana sonda: transvaginalna 5MHz. Za prekrivanje sonde prezervativ za jednokratnu upotrebu, ispod lubrikant (gel) koji je sterilan.
- Nežno aplikovati sondu u vaginu prema prednjem vaginalnom forniksu kako bi se omogućio sagitalni presek grlića materice.
- Identifikovati unutrašnje cervikalno ušće, spoljašnje cervikalno ušće, cervikalni kanal i endocervikalnu sluznicu. Endocervikalna sluznica treba da definiše nivo unutrašnjeg ušća. Posebno obratiti pažnju na razlikovanje između cervikalnog kanala i zadebljanog donjeg segmenta materice koji se spajaju u središnjoj liniji, što može dati lažan utisak dužeg kanala grlića materice nego što on zapravo jeste.
- Ne vršiti prekomeran pritisak sondom, jer to može lažno izdužiti grlić materice na slici.
- Uvećati sliku tako da grlić materice zauzima najmanje 75% ekrana.
- Izmeriti rastojanje između spoljašnjeg i unutrašnjeg ušća grlića materice.
- Načiniti merenja (i fotografije) u toku perioda od 3 minuta i uzeti najkraću dobijenu vrednost.
- Endocervikalna sluzokoža će definisati oblik i veličinu tunelizacije grlića materice. Ponekad zadebljala sluzokoža donjeg uterinog segmenta može imitirati tunelizaciju, što se može diferencirati na osnovu odsustva mukoze koja se proteže duž zidova tunelizacije.
- Obratiti pažnju na moguće prisustvo dinamičkih pomena grlića materice, definisanih kao pojava i nestanak tunelizacije prilikom ultrazvučnog pregleda.

8.6. Prilog 6 – Robsonov klasifikacioni sistem

Tabela 21. Robsonov klasifikacioni sistem. Preuzeto i prilagođeno iz Robson MS. *Can we reduce the cesarean section rate? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:179–94.*

Grupa	Opis
1	Prvorotke, jednoplodne trudnoće, cefalična prezentacija, ≥ 37 nedelja, spontani porođaj
2	Prvorotke, jednoplodne trudnoće, cefalična prezentacija, ≥ 37 nedelja, indukovan porođaj ili carski rez pre nastupanja spontanog porođaja
3	Višerotke (bez prethodnog carskog reza), cefalična prezentacija, ≥ 37 nedelja, spontani porođaj
4	Višerotke (bez prethodnog carskog reza), cefalična prezentacija, ≥ 37 nedelja, indukovan porođaj ili carski rez pre nastupanja spontanog porođaja
5	Prethodni carski rez, jednoplodne trudnoće, cefalična prezentacija, ≥ 37 nedelja
6	Prvorotke, karlična prezentacija ploda
7	Višerotke, karlična prezentacija ploda (uključujući trudnice sa prethodnim carskim rezom)
8	Multiple trudnoće (uključujući trudnice sa prethodnim carskim rezom)
9	Jednoplodne trudnoće, kosi ili poprečni položaj ploda (uključujući trudnice sa prethodnim carskim rezom)
10	Sve jednoplodne trudnoće, cefalične prezentacije, < 37 nedelja (uključujući pacijentkinje sa prethodnim carskim rezom)

8.7. Prilog 7 – Dijagnostičko-terapijski protokol – Obstetrička holestaza



Slika 33: Protokol dijagnostike i terapije obstetričke holestaze na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog Centra Vojvodine, Novi Sad

9. SKRAĆENICE

AC – abdominal circumference, obim trbuha

ACOG – The American College of Obstetricians

AFI – amniotic fluid index, merenje količine plodove vode

AUC – area under the curve, površina ispod krive

BMI – indeks telesne mase

BPD – biparijetalni dijametar

CL – cervical length, dužina grlića materice

CRL – dužina teme–trtica

CTG – kardiotokografija

DIK – diseminovana intravaskularna koagulacije

DM – dijabetes mellitus (šećerna bolest)

EFW – estimated fetal weight, procenjena TM ploda

FH – fetal height, visina fetalne glavice

FL – femur length, dužine butne kosti

FMU – fetus mortus in utero; intrauterina smrt ploda

GDM – šećerna bolest u trudnoći

GN – gestacijska nedelja

GSG – The Executive Guideline Steering Group

HC – head circumference, obim glavice,

HSV – Herpes simplex virus

IU – internacionalne jedinice

IUGR – intrauterine growth restriction, intrauterini zastoj u rastu ploda

JINT –Jedinice intenzivne nege i terapije

KKS – kompletna krvna slika

LLETZ – large loop excision of the transformation zone

LMWH – heparini niske molekularne težine

MVU – Montevideo jedinica

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence

NPV – negativna prediktivna vrednost

OA – occiput–anterior position,

OP – occiput–posterior position,

OT – transverzalna prezentacija

PCA – posterior cervical angle/zadnji cervikalni ugao

PGE1 – prostaglandin E1

PGE2 – prostaglandin E2

PGF₂ α – prostaglandin F2 α

PPK – postpartalno krvarenje

PPROM – preterminsko prsnuće plodovih ovojaka

PPV – pozitivna prediktivna vrednost

PROM – prevremeno prsnuće plodovih ovojaka u terminu porođaja

RCT – randomizovano kontrolisano istraživanje

RDS – respiratorni distress sindrom

RE – resuspendovani eritrociti

RFE – Recursive Feature Elimination

ROC – krive (Receiver Operating Characteristics).

SF – puls, srčana frekvenca

SG – standardna greška

SMFM – Society for Maternal–Fetal Medicine

SOGC – Gynecologists Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

TA – krvni pritisak

TIVA–totalna intravenska anestezija

TM – telesna težina

TOLAC – trial of labor after cesarean section (pokušaj vaginalnog porođaja posle carskog reza)

TT – telesna temperatura,

TV – telesna visina;

VBAC – vaginalni porođaj nakon carskog reza

WHO – World Health Organization/ Svetska Zdravstvena Organizacija

ZSP–krvna plazma

10. LITERATURA

1. World Health Organization. Managing complications in pregnancy and childbirth. A guide for midwives and doctors; 2003.
2. ACOG. Induction of labour. Clinical management guidelines for obstetrician and gynaecologist. Practice Bulletin. 1999; 10.
3. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: final data for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018; 67(1):1–55.
4. Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. BJOG. 2014; 121(6):674–85. doi:10.1111/1471-0528.12328
5. Baños N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M. Definition of failed induction of labor and its predictive factors: Two un-solved issues of an everyday clinical situation. Fetal Diagn Ther. 2015; 38(3):161–9. doi:10.1159/000433429
6. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Induction of labour. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/evidence/cg70-induction-of-labour-full-guideline2>. Accessed January 07, 2021.
7. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017; 17(1):17. doi:10.1186/s12884-016-1217-0
8. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux–Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. PLoS One. 2013; 8(1):e54858. doi:10.1371/journal.pone.0054858
9. Kruit H, Heikinheimo O, Ulander V-M, Aitokallio-Tallberg A, Nupponen I, Paavonen J, et al. Management of Foley catheter induction among nulliparous women: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15:276. doi:10.1186/s12884-015-0715-9
10. Guerra GV, Cecatti JG, Souza JP, Faúndes A, Morais SS, Gülmezoglu AM, et al. Elective induction versus spontaneous labour in Latin America. Bull World Health Organ. 2011; 89:657–65. doi:10.2471/BLT.08.061226
11. Guerra GV, Cecatti JG, Souza JP, Faúndes A, Morais SS, Gülmezoglu AM, et al. Factors and outcomes associated with the induction of labour in Latin America. BJOG. 2009; 116(13):1762–72. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02348.x
12. Vogel JP, Souza JP, Gulmezoglu 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; 8(6):e65612. doi:10.1371/journal.pone.0065612
13. Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, Desale S, Driggers RW. Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(1):53-e1. doi:10.1016/j.ajog.2014.01.034

14. Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(1):63-e1. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.030
15. Meier K, Shulman Y, et al. Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19:1–9. doi:10.1186/s12884-019-2232-8
16. Hernandez JS, Wendel Jr GD, Sheffield JS. Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988–2009. *Am J Perinatol.* 2013; 30(5):365–70. doi:10.1055/s-0032-1324704
17. Gurung P, Malla S, Lama S, et al. Caesarean section during second stage of labor in a tertiary centre. *J Nepal Health Res Counc.* 2017; 15(2):178–81. doi:10.3126/jnhrc.v15i2.18210
18. Pires-Menard A, Flatley C, Kumar S. Severe neonatal outcomes associated with emergency cesarean section at term. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(4): 629–633. doi:10.1080/14767058.2019.1611770
19. Briand V, Dumont A, Abrahamowicz M, et al. Maternal and perinatal outcomes by mode of delivery in senegal and mali: a cross-sectional epidemiological survey. *PLoS One.* 2012; 7(10):e47352. doi:10.1371/journal.pone.0047352
20. Grace L, Greer RM, Kumar S. Perinatal consequences of a category 1 caesarean section at term. *BMJ Open.* 2015; 5(7):e007248. doi:10.1136/bmjopen-2014-007248
21. Lucas DN, Yentis SM, Kinsella SM, et al. Urgency of caesarean section: a new classification. *J R Soc Med.* 2000; 93(7):346-350. doi:10.1177/014107680009300703
22. Wood SL, Tang S, Crawford S. Cesarean delivery in the second stage of labor and the risk of subsequent premature birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(1):63.e1-63.e10. doi:10.1016/j.ajog.2017.03.006
23. Hannah ME. Planned elective cesarean section: a reasonable choice for some women? *CMAJ.* 2004; 170(5):813–4. doi:10.1503/cmaj.1032002
24. Hildingsson I, Karlström A, Nystedt A. Women's experiences of induction of labour-findings from a Swedish regional study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011; 51(2):151-157. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01262.x
25. Henderson J, Redshaw M. Women's experience of induction of labor: a mixed methods study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(10):1159-1167. doi:10.1111/aogs.12211
26. Schwarz C, Gross MM, Heusser P, Berger B. Women's perceptions of induction of labour outcomes: Results of an online-survey in Germany. *Midwifery.* 2016; 35:3-10. doi:10.1016/j.midw.2016.02.002
27. Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaidis KH. Models for the prediction of successful induction of labor based on pre-induction sonographic measurement of cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 17(5):315-22. doi:10.1080/14767050500127690
28. Coates D, Donnelly N, Foureur M, Henry A. Women's experiences of decision-making and attitudes in relation to induction of labour: A survey study. *Women Birth.* 2021; 34(2):e170-e177. doi:10.1016/j.wombi.2020.02.020
29. Coates R, Cupples G, Scamell A, McCourt C. Women's experiences of induction of labour: qualitative systematic review and thematic synthesis. *Midwifery.* 2019; 69:17–28. doi:10.1016/j.midw.2018.10.013

30. Rossi RM, Requarth E, Warshak CR, Dufendach KR, Hall ES, DeFranco EA. Risk calculator to predict cesarean delivery among women undergoing induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(3):559–68. doi:10.1097/AOG.0000000000003696
31. Jochum F, Le Ray C, Blanc-Petitjean P, Langer B, Meyer N, Severac F, et al. Externally validated score to predict cesarean delivery after labor induction with cervix ripening. *Obstet Gynecol.* 2019; 134(3):502–10. doi:10.1097/AOG.0000000000003405
32. Danilack VA, Hutcheon JA, Triche EW, Dore DD, Muri JH, Phipps MG, et al. Development and validation of a risk prediction model for cesarean delivery after labor induction. *J Womens Health (Larchmt).* 2020; 29(5):656–69. doi:10.1089/jwh.2019.7822
33. Levine LD, Downes KL, Parry S, Elovitz MA, Sammel MD, Srinivas SK. A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2):254.e1-254.e7. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.603
34. Branger B, Dochez V, Gervier S, Winer N. Cesarean after labor induction: risk factors and prediction score. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46(5):458–65. doi:10.1016/j.gofs.2018.03.008
35. Migliorelli F, Ba~nos N, Angeles M, Rueda C, Salazar L, Gratac_os E, et al. Clinical and sonographic model to predict cesarean delivery after induction of labor at term. *Fetal Diagn Ther* 2019; 46(2):88–96. doi:10.1159/000493343
36. McCarthy FP, Kenny LC. Induction of labour. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2014; 24:9–15.
37. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2010(10):CD000941. doi:10.1002/14651858.CD000941.pub2
38. Gibson KS, Waters TP. Measures of success: prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol.* 2015; 39(6):475–482. doi:10.1053/j. semperi.2015.07.012
39. World Health Organization. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2021 Mar 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260178/9789241550215-eng.pdf?sequence=1>
40. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2013; 30(8):625–630. doi:10.1055/s-0032-1331024 15.
41. de Ribes C. *De l'Accouchement Provoque, Dilatation du Canal Genital a l'Aide de Ballons Introduits dans la Cavite Uterine Pendant la Grossesse.* Paris, Steinheil, 1988.
42. Drife JO. The history of labour induction: How did we get here? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021; 77:3-14. doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.07.004
43. Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7(7):CD004945. doi:10.1002/14651858.CD004945.pub5
44. Eden TW. *Review: A Manual of Midwifery,* 3rd ed. *Lancet.* 1912; 1:1064.
45. Bell WB. The pituitary body. *BMJ* 1909; 2: 1609–13. doi:10.1136/bmj.2.2553.1609
46. Karim SM, Trussell RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F₂-alpha-induction of labour. *Br Med J.* 1968; 4(5631):621-623. doi:10.1136/bmj.4.5631.621)

47. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Cahill AG. Normal progress of induced labor. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(6):1113-1118. doi:10.1097/AOG.0b013e318253d7aa
48. Seijmonsbergen-Schermer AE, van den Akker T, Rydahl E, et al. Variations in use of childbirth interventions in 13 high-income countries: a multinational cross-sectional study. *PLoS Med.* 2020; 17(5):e1003103. doi:10.1371/journal.pmed.1003103
49. World Health Organization. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. 2015. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277233/9789241550413-eng.pdf?ua=1> (Accessed: 7 July 2021).
50. Arias E, Xu J. United States Life Tables, 2015. *Natl Vital Stat Rep.* 2018; 67(7):1-64.
51. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. *European Perinatal Health Report 2010.* Available at: <https://www.europeristat.com/index.php/reports/european-perinatal-health-report-2010.html> (Accessed: 12 July 2021).
52. Leeds: NHS Digital. NHS Maternity Statistics, England 2017-18. 2018. Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nhs-maternity-statistics/2017-18> (Accessed: 12 July 2021).
53. H, Davis DL. Trends and characteristics of women undergoing induction of labour in a tertiary hospital setting: A cross-sectional study. *Women Birth.* 2022; 35(2):e181-e187. doi:10.1016/j.wombi.2021.05.004
54. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health.* 2021; 6(6):e005671. doi:10.1136/bmjgh-2021-005671
55. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national Estimates: 1990-2014. *PLoS One.* 2016; 11(2):e0148343. doi:10.1371/journal.pone.0148343
56. O'Callaghan M, MacLennan A. Cesarean delivery and cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6):1169-1175. doi:10.1097/AOG.0000000000000020
57. Bezjak K. Induction of labour and birth outcomes - data analysis for Slovenia. Ljubljana: University of Ljubljana. 2019. Available at: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=112843&lang=eng> (Accessed: 28 December 2021).
58. Verhoeven CJ, Oudenaarden A, Hermus MA, Porath MM, Oei SG, Mol BW. Validation of models that predict Cesarean section after induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(3):316-21. doi:10.1002/uog.7315
59. Elden H, Hagberg H, Wessberg A, et al. Study protocol of SWEPISS a Swedish multicentre register based randomised controlled trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16:49. doi:10.1186/s12884-016-0836-9

60. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, Bretelle F, Azria E, Hejaiej D, Vendittelli F, Capelle M. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385 (9987):2600-5. doi:10.1016/S0140-6736(14)61904-8
61. Glantz JC. Obstetric variation, intervention, and outcomes: doing more but accomplishing less. *Birth*. 2012; 39(4):286-290. doi:10.1111/birt.12002
62. World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour. Geneva: WHO Press; 2011. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44531/9789241501156_eng.pdf?sequence=1 [Accessed 10 October 10, 2019].
63. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5(5):CD004945. doi:10.1002/14651858.CD004945.pub4
64. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10017):444-452. doi:10.1016/S0140-6736(15)00724-2
65. Varnier N, Brown MA, Reynolds M, et al. Indications for delivery in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 11:12-17. doi:10.1016/j.preghy.2017.11.004
66. Biesty LM, Egan AM, Dunne F, et al. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with pre-existing diabetes and their infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2(2):CD012948. doi:10.1002/14651858.CD012948
67. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2009(4):CD003246. doi:10.1002/14651858.CD003246.pub2 (
68. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour: NICE Clinical Guideline. 2nd Ed. 2008. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/evidence/full-guideline-pdf-241871149> (Accessed: 12 July 2021).
69. Fischer R, Machac N, Hunter K, Adriance L. A comparison of induction of labor success rates over three time periods in 20 years at a single academic tertiary care center: are we improving vaginal delivery rates? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(7):907-13. doi:10.1080/14767058.2017.1301422
70. Queensland Clinical Guidelines. Induction of labour. Guideline No. MN22.22-V8-R27. Queensland Health. 2022. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
71. Leduc D, Biringier A, Lee L, et al.: Induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(9): 840–57.
72. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of Labor: An Overview of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2020; 75(1):61-72. doi:10.1097/OGX.0000000000000752
73. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG*. 2009; 116(5):626-636. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.02065.x
74. Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, et al. Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(4):761-769. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a6a4d0

75. World Health Organization. Executive guideline steering group for updating WHO maternal and perinatal health recommendations (2017-2019). Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/updates-mnh-recommendations/en/2017>, accessed 7 December 2020)
76. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, et al.: Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 11: 84. doi:10.1186/1471-2393-11-84
77. Goetzl L: Methods of cervical ripening and labor induction: pharmacologic. *Clin Obstet Gynecol*. 2014; 57(2): 377–90. doi:10.1097/GRF.0000000000000024
78. Sciscione AC: Methods of cervical ripening and labor induction: mechanical. *Clin Obstet Gynecol*. 2014; 57(2): 369–76. doi:10.1097/GRF.0000000000000023
79. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(7):CD003099. doi:10.1002/14651858.CD003099.pub2
80. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al.: Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h217. doi:10.1136/bmj.h217
81. Gommers JSM, Diederens M, Wilkinson C, et al.: Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 218: 73–84. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.014
82. Amorosa JMH, Stone J, Factor SH, et al.: A randomized trial of Foley Bulb for Labor Induction in Premature Rupture of Membranes in Nulliparas (FLIP). *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(3): 360.e1–360.e7. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.038
83. Cromi A, Ghezzi F, Tomera S, et al.: Cervical ripening with the Foley catheter. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 97(2): 105–9. doi:10.1016/j.ijgo.2006.10.014
84. Schoen CN, Grant G, Berghella V, et al. Intracervical Foley catheter with and without oxytocin for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(6): 1046–53. doi:10.1097/AOG.0000000000002032
85. Mackeen AD, Durie DE, Lin M, et al.: Foley plus oxytocin compared with oxytocin for induction after membrane rupture: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(1): 4–11. doi:10.1097/AOG.0000000000002374
86. Bauer AM, Lappen JR, Gececi KS, et al.: Cervical ripening balloon with and without oxytocin in multiparas: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(3): 294.e1–294.e6. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.009
87. Gallagher LT, Gardner B, Rahman M, et al. Cervical ripening using Foley balloon with or without oxytocin: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2019; 36(4):406-421. doi:10.1055/s-0038-1668577
88. Liu J, Song G, Meng T, et al. Foley catheter with simultaneous oxytocin on labor induction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(19): 3168–75. doi:10.1080/14767058.2018.1459551

89. Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, et al. Mechanical and pharmacologic methods of labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(6): 1357–64. doi:10.1097/AOG.0000000000001778
90. Carbone JF, Tuuli MG, Fogertey PJ, et al. Combination of Foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(2 Pt 1): 247–52. doi:10.1097/AOG.0b013e31827e5dca
91. Ornat L, Alonso-Ventura V, Bueno-Notivol J, Chedraui P, Pérez-López FR. Health outcomes and systematic analyses (HOUSSAY) research group. Misoprostol combined with cervical single or double balloon catheters versus misoprostol alone for labor induction of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(20):3453-3468. doi:10.1080/14767058.2019.1574741
92. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2016; 123(9): 1462–70. doi:10.1111/1471-0528.13981
93. Penfield CA, Wing DA. Labor induction techniques: Which is the best? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017; 44(4):567-582. doi:10.1016/j.ogc.2017.08.011
94. den Hertog CE, de Groot AN, van Dongen PW. History and use of oxytocics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 94(1):8-12. doi:10.1016/s0301-2115(00)00311-0
95. Ivanišević M. Inicijacija porođaja. U: Đelmiš J, Orešković S i sar. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 186-194
96. Avdiyovski H, Haith-Cooper M, Scally A. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labour and reduce the likelihood of a formal induction of labour for postmaturity: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(1):54-62. doi:10.1080/01443615.2018.1467388
97. Heilman E, Sushereba E. Amniotic membrane sweeping. *Semin Perinatol.* 2015; 39(6):466-470. doi:10.1053/j.semperi.2015.07.010
98. de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD001233 doi:10.1002/14651858.CD001233.pub3
99. Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3):642-657. doi:10.1097/00003081-200609000-00022
100. Herman R. Aktivno vođenje porođaja. U: Đelmiš J, Orešković S i sur. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014
101. Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(3):352-358. doi:10.1080/01443615.2017.1361388
102. Grobman WA. Predictors of induction success. *Semin Perinatol.* 2012; 36(5): 344–7. doi:10.1053/j.semperi.2012.04.017
103. Tolcher MC, Holbert MR, Weaver AL, et al. Predicting cesarean delivery after induction of labor among nulliparous women at term. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(5):1059-1068.
104. Crane JMG. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3):573–84. doi:10.1097/00003081-200609000-00017

- 105.Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(2):186-192. doi:10.1016/j.ajog.2007.04.050
- 106.Marconi AM, Bozzetti P, Morabito A, et al.: Comparing two dinoprostone agents for cervical ripening and induction of labor: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138(2): 135–40. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.08.009
- 107.Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of maternal obesity on labor induction: a systematic review and meta-analysis. *J Midwifery Women Health.* 2019; 64(1):55-67. doi:10.1111/jmwh.12935
- 108.Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, et al.: Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: Elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211(1): 53.e1–53.e5.
- 109.Parkes I, Kabiri D, Hants Y, Ezra Y. The indication for induction of labor impacts the risk of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(2):224-228. doi:10.3109/14767058.2014.993965
- 110.Feghali M, Timofeev J, Huang CC, et al.: Preterm induction of labor: predictors of vaginal delivery and labor curves. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(1): 91.e1–91.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.035
- 111.Reis FM, Gervasi MT, Florio P, et al.: Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5): 1361–7. doi:10.1067/s0002-9378(03)00725-7
- 112.Funghi L, Torricelli M, Novembri R, et al.: Placental and maternal serum activin A in spontaneous and induced labor in late-term pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41(2): 171–177. doi:10.1007/s40618-017-0640-z
- 113.Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, et al. A new objective scoring system for th prediction of successful induction of labour. *J Obstet Gynaecol.* 2012; 32(2):145–7. doi:10.3109/01443615.2011.637142
- 114.Laughon SK, Zhang J, Grewal J, et al.: Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(6): 486.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2012.03.014
- 115.Greenberg MB, Cheng YW, Sullivan M, Norton ME, Hopkins LM, Caughey AB. Does length of labor vary by maternal age? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):428.e1-428.e4287. doi:10.1016/j.ajog.2007.06.058
- 116.Nuthalapaty FS, Rouse DJ, Owen J. The association of maternal weight with cesarean risk, labor duration, and cervical dilation rate during labor induction. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(3):452-456. doi:10.1097/01.AOG.0000102706.84063.C7
- 117.Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D’Alton ME: Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate – a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4):1091–1097. doi:10.1016/j.ajog.2003.09.058
- 118.Ivars J, Garabedian C, Devos P, et al. Simplified Bishop score including parity predicts successful induction of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 203:309-314. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.06.007
- 119.Gómez-Laencina AM, García CP, Asensio LV, Ponce JA, Martínez MS, Martínez-Vizcaíno V. Sonographic cervical length as a predictor of type of delivery after induced labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(6):1523-8. doi:10.1007/s00404-011-2178-1

- 120.Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(5):538-549. doi:10.1002/uog.1100
- 121.Prado CA, Araujo Júnior E, Duarte G, et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(21):3511-3518. doi:10.3109/14767058.2015.1135124
- 122.Teixeira C, Lunet N, Rodrigues T, Barros H. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(3):739-753. doi:10.1007/s00404-012-2341-3
- 123.Deepika G, Kumar A, Sood R, Sood A. Prospective evaluation of clinical and ultrasonic feto-maternal parameters as predictors of caesarean delivery after induction of labour. *International Journal of Biomedical Research [Online].* 2014; 5(1):264-67.
- 124.Pitarello Pda R, Tadashi Yoshizaki C, Ruano R, Zugaib M. Prediction of successful labor induction using transvaginal sonographic cervical measurements. *J Clin Ultrasound.* 2013; 41(2):76-83. doi:10.1002/jcu.21929
- 125.Bajpai N, Bhakta R, Kumar P, Rai L, Hebbar S. Manipal cervical scoring system by transvaginal ultrasound in predicting successful labour induction. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(5):QC04-QC9. doi:10.7860/JCDR/2015/12315.5970
- 126.Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(3):358–62. doi:10.1002/uog.14742
- 127.Park KH, Kim SN, Lee SY, Jeong EH, Jung HJ, Oh KJ. Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(2):198-204. doi:10.1002/uog.9020
- 128.Baños N, Murillo-Bravo C, Julià C, et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(5):629-636. doi:10.1002/uog.17482
- 129.Vankayalapati P, Sethna F, Roberts N, Ngeh N, Thilaganathan B, Bhide A. Ultrasound assessment of cervical length in prolonged pregnancy: prediction of spontaneous onset of labor and successful vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(3):328-331. doi:10.1002/uog.5254
- 130.Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-to-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(1):40-44. doi:10.1002/uog.165
- 131.Ghi T, Eggebø T, Lees C, et al. ISUOG Practice Guidelines: intrapartum ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(1):128-139. doi:10.1002/uog.19072
- 132.Beckmann M, Gibbons K, Flenady V, Kumar S. Predictors of mode of birth and duration of labour following induction using prostaglandin vaginal gel. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017; 57(2):168-75. doi:10.1111/ajo.12588

133. Esin S, Yirci B, Yalvac S, Kandemir O. Use of translabial three-dimensional power Doppler ultrasound for cervical assessment before labor induction. *J Perinat Med.* 2017; 45(5):559-564. doi:10.1515/jpm-2016-0206
134. Comas M, Cochs B, Martí L, et al. Ultrasound examination at term for predicting the outcome of delivery in women with a previous cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(23):3870-3874. doi:10.3109/14767058.2016.1149566
135. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(3):376.e1-376.e3767. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.033
136. Knight JC, Tenbrink E, Onslow M, Patil AS. Uterocervical Angle Measurement Improves Prediction of Preterm Birth in Twin Gestation. *Am J Perinatol.* 2018; 35(7):648-654. doi:10.1055/s-0037-1608877
137. NICE. Intrapartum care for healthy women and babies. National Institute for Health and Care Excellence: London, UK, 2014. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190> (accessed on 19 October 2021).
138. Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(2):227-33. doi:10.1097/01.AOG.0000196508.11431.c0
139. Eggebø TM, Økland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen KÅ. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(3):325-31. doi:10.1080/00016340902730417
140. Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(5):568-573. doi:10.1002/uog.4018
141. S. Nitesh Kanwar, P. Reena, and B. K. Priya. A comparative study of transvaginal sonography and modified bishop's score for cervical assessment before induction of labour. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences.* 2015; 6(3), 2284–2288.
142. Gokturk U, Cavkaytar S, Danisman N. Can measurement of cervical length, fetal head position and posterior cervical angle be an alternative method to Bishop score in the prediction of successful labor induction? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(11):1360-1365. doi:10.3109/14767058.2014.954538
143. Bahadori F, Ayatollahi H, Naghavi-Behzad M, Khalkhali H, Naseri Z. Predicting factors on cervical ripening and response to induction in women pregnant over 37 weeks. *Med Ultrason.* 2013; 15(3):191-198. doi:10.11152/mu.2013.2066.153.fb1ha2
144. Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, Latour V, van der Post JA, Mol BW. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(5):500-508. doi:10.1002/uog.12467
145. Pereira S, Frick AP, Poon LC, Zamprakou A, Nicolaidis KH. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(4):468-475. doi:10.1002/uog.13411

146. Ben-Harush Y, Kessous R, Weintraub AY, et al. The use of sonographic cervical length assessment for the prediction of time from induction to delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(14):2332-2336. doi:10.3109/14767058.2015.1085018
147. Khazardoost S, Ghotbizadeh Vahdani F, Latifi S, et al. Pre-induction translabial ultrasound measurements in predicting mode of delivery compared to bishop score: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1):330. doi:10.1186/s12884-016-1090-x
148. Chandra S, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(1):2-6. doi:10.1016/s0029-7844(01)01386-2
149. Gonen R, Degani S, Ron A. Prediction of successful induction of labor: comparison of transvaginal ultrasonography and the Bishop score. *Eur J Ultrasound.* 1998; 7(3):183-187. doi:10.1016/s0929-8266(98)00042-1 (
150. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(6):990-992. doi:10.1016/s0029-7844(96)00321-3
151. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, et al. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG.* 2001; 108(12):1255-1262. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00270.x
152. Taha OT, Elprince M, Atwa KA, Elgedawy AM, Ahmed AA, Khamees RE. Antenatal cervical length measurement as a predictor of successful vaginal birth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1):191. doi:10.1186/s12884-020-02878-z
153. Sepúlveda-Martínez A, Díaz F, Muñoz H, Valdés E, Parra-Cordero M. Second-trimester anterior cervical angle in a low-risk population as a marker for spontaneous preterm delivery. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(3):220-225. doi:10.1159/000447588
154. Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14):1881-1884. doi:10.1080/14767058.2017.1331427
155. Lynch TA, Szlachetka K, Seligman NS. Ultrasonographic Change in Uterocervical Angle is not a Risk Factor for Preterm Birth in Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol.* 2017; 34(11):1058-1064. doi:10.1055/s-0037-1603653 (
156. Roman H, Verspyck E, Vercoustre L, et al. Does ultrasound examination when the cervix is unfavorable improve the prediction of failed labor induction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23(4):357-362. doi:10.1002/uog.1008
157. Yang SH, Roh CR, Kim JH. Transvaginal ultrasonography for cervical assessment before induction of labor. *J Ultrasound Med.* 2004; 23(3):375-385. doi:10.7863/jum.2004.23.3.375
158. Lin MG, Rouse DJ: What is a failed labor induction? *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3): 585–93. doi:10.1097/00003081-200609000-00018
159. Simon CE, Grobman WA: When has an induction failed? *Obstet Gynecol.* 2005; 105(4):705–709. doi:10.1097/01.AOG.0000157437.10998.e7

160. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine: Obstetric care consensus no. 1: Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(3):693-711. doi:10.1097/01.AOG.0000444441.04111.1d
161. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, et al. Defining failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(1):122.e1-122.e8. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.556
162. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, et al. Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Ann Intern Med.* 2009; 151(4):252-W63. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00007
163. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009;114:386–397 doi:10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5
164. The Royal College of Midwives. Evidence based guidelines for midwifery-led care in labour. Latent Phase. London. The Royal College of Midwives, 2012.
165. Chelmow D, Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(4):486-491.
166. Dencker A, Berg M, Bergqvist L, Lilja H. Identification of latent phase factors associated with active labor duration in low-risk nulliparous women with spontaneous contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(8):1034-1039. doi:10.3109/00016349.2010.499446
167. Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, et al. Failed labor induction: toward an objective diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(2 Pt 1):267-272. doi:10.1097/AOG.0b013e318207887a
168. Cromi A, Ghezzi F, Tomera S, Scandroglio S, Colombo G, Bolis P. Cervical ripening with a Foley catheter: the role of pre- and postripening ultrasound examination of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(1):41.e1-41.e417. doi:10.1016/j.ajog.2006.07.049
169. Thomson AJ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24⁺⁰ weeks of gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG.* 2019; 126 (9):e152-e166. doi:10.1111/1471-0528.15803
170. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Green-top Guideline No. 45. Birth after previous Caesarean Birth. RCOG; 2015.
171. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Green-top Guideline No. 55. Late intrauterine fetal death and stillbirth. RCOG; 2010.
172. Vijgen SM, van der Ham DP, Bijlenga D, et al. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL trial). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(4):374-381. doi:10.1111/aogs.12329
173. Garcia-Simon R, Montañes A, Clemente J, et al. Economic implications of labor induction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133(1):112-115. doi:10.1016/j.ijgo.2015.08.022
174. Ramsey PS, Ramin KD, Ramin SM. Labor induction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000; 12(6):463-473. doi:10.1097/00001703-200012000-00002

175. Kaimal AJ, Little SE, Odibo AO, et al. Cost-effectiveness of elective induction of labor at 41 weeks in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(2):137.e1-137.e1379. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.012
176. Allen VM, O'Connell CM, Farrell SA, Baskett TF. Economic implications of method of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(1):192-197. doi:10.1016/j.ajog.2004.10.635
177. Petrou S, Henderson J, Glazener C. Economic aspects of caesarean section and alternative modes of delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15(1):145-163. doi:10.1053/beog.2000.0154
178. Oros D, Garcia-Simon R, Clemente J, Fabre E, Romero MA, Montañes A. Predictors of perinatal outcomes and economic costs for late-term induction of labour. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(3):286-290. doi:10.1016/j.tjog.2017.04.004
179. Subramaniam A, Corvey KJ, Kilgore ML, Edwards RK. Planned cesarean delivery compared to induction of labor in women with class III obesity: a cost-minimization analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(19):3084-3088. doi:10.3109/14767058.2015.1119113
180. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. *JBISIRIR-2017-003587*
181. Poignant M, Hjelmstedt A, Ekéus C. Indications for operative delivery between 1999-2010 and induction of labor and epidural analgesia on the risk of operative delivery--a population based Swedish register study. *Sex Reprod Healthc.* 2012; 3(4):129-134. doi:10.1016/j.srhc.2012.10.004
182. Sotiriadis A, Petousis S, Thilaganathan B, et al. Maternal and perinatal outcomes after elective induction of labor at 39 weeks in uncomplicated singleton pregnancy: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(1):26-35. doi:10.1002/uog.20140
183. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, et al. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016; 374(9):813-822. doi:10.1056/NEJMoa1509117
184. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med.* 2018; 379(6):513-523. doi:10.1056/NEJMoa1800566
185. Bouvier-Colle MH, Saucedo M, Deneux-Tharaux C (2011) The confidential enquiries into maternal deaths, 1996–2006 in France: what consequences for the obstetrical care? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 40: 87–102. doi:10.1016/j.jgyn.2010.12.007
186. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9516):1066-1074. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9
187. WHO Guidelines Review Committee. WHO guidelines approved by the guidelines review committee. In: WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012.
188. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsén L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(3):273.e1-273.e2739. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.007

- 189.Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(6):1313-1319. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a66b05
- 190.Dunne C, Da Silva O, Schmidt G, Natale R. Outcomes of elective labour induction and elective caesarean section in low-risk pregnancies between 37 and 41 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31(12):1124-1130. doi:10.1016/s1701-2163(16)34372-9
- 191.Osmundson SS, Ou-Yang RJ, Grobman WA. Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with a favorable cervix. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(3):601-605. doi:10.1097/AOG.0b013e3181eb6e9b
- 192.Chanrachakul B, Herabutya Y. Postterm with favorable cervix: is induction necessary? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 106(2):154-157. doi:10.1016/s0301-2115(02)00243-9
- 193.Bråne E, Olsson A, Andolf E. A randomized controlled trial on early induction compared to expectant management of nulliparous women with prolonged latent phases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(10):1042-1049. doi:10.1111/aogs.12447
- 194.Heimstad R, Skogvoll E, Mattsson LA, Johansen OJ, Eik-Nes SH, Salvesen KA. Induction of labor or serial antenatal fetal monitoring in postterm pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(3):609-617. doi:10.1097/01.AOG.0000255665.77009.94
- 195.Brun R, Spoerri E, Schäffer L, Zimmermann R, Haslinger C. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1):265. doi:10.1186/s12884-019-2410-8
- 196.Hirsch L, Bergel-Bson R, Asher D, et al. Risk factors for post-partum hemorrhage following vacuum assisted vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(1):75-80. doi:10.1007/s00404-016-4208-5
- 197.Selo-Ojeme D, Rogers C, Mohanty A, Zaidi N, Villar R, Shangaris P. Is induced labour in the nullipara associated with more maternal and perinatal morbidity? *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284(2):337-341. doi:10.1007/s00404-010-1671-2
- 198.Vardo JH, Thornburg LL, Glantz JC. Maternal and neonatal morbidity among nulliparous women undergoing elective induction of labor. *J Reprod Med.* 2011; 56(1-2):25-30.
- 199.Bailit JL, Grobman W, Zhao Y, et al. Non medically indicated induction vs expectant treatment in term nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(1):103.e1-103.e1037. doi:10.1016/j.ajog.2014.06.054
- 200.Phillip H, Fletcher H, Reid M. The impact of induced labour on postpartum blood loss. *J Obstet Gynaecol.* 2004; 24(1):12-15. doi:10.1080/01443610310001620215
- 201.Rossen J, Okland I, Nilsen OB, Eggebø TM. Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(10):1248-1255. doi:10.3109/00016349.2010.514324
- 202.Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 ml) and severe (> or = 1000 ml) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115(2):166-172. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.12.008

203. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG*. 2008; 115(10):1265-1272. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01859.x
204. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005; 18(3):149-154. doi:10.1080/14767050500170088
205. Goldman JB, Wigton TR. A randomized comparison of extra-amniotic saline infusion and intracervical dinoprostone gel for cervical ripening. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(2):271-274. doi:10.1016/s0029-7844(98)00359-7
206. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4):CD003101. doi:10.1002/14651858.CD003101
207. Magalhaes JK, Carvalho JC, Parkes RK, Kingdom J, Li Y, Balki M. Oxytocin pretreatment decreases oxytocin-induced myometrial contractions in pregnant rats in a concentration-dependent but not time-dependent manner. *Reprod Sci*. 2009; 16(5):501-508. doi:10.1177/1933719108329954
208. Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young RC. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(2):497-502. doi:10.1067/mob.2003.22
209. Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(1):69-76.
210. Mourad WS, Bersano DJ, Greenspan PB, Harper DM. Spontaneous rupture of unscarred uterus in a primigravida with preterm prelabour rupture of membranes. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015:bcr2014207321. doi:10.1136/bcr-2014-207321 (
211. Smith GC, Pell JP, Pasupathy D, Dobbie R. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *BMJ*. 2004; 329(7462):375. doi:10.1136/bmj.38160.634352.55
212. Vernekar M, Rajib R. Unscarred uterine rupture: a retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66(1):51-54. doi:10.1007/s13224-015-0769-7
213. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2004; 351(25):2581-2589. doi:10.1056/NEJMoa040405
214. Lavin JP, Stephens RJ, Miodovnik M, Barden TP. Vaginal delivery in patients with a prior cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1982; 59(2):135-148.
215. Flamm BL, Newman LA, Thomas SJ, Fallon D, Yoshida MM. Vaginal birth after cesarean delivery: results of a 5-year multicenter collaborative study. *Obstet Gynecol*. 1990; 76(5):750-754. doi:10.1097/00006250-199011000-00004
216. Miller DA, Diaz FG, Paul RH. Vaginal birth after cesarean: a 10-year experience. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(2):255-258.
217. McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA Jr, Olshan AF. Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. *N Engl J Med*. 1996; 335(10):689-695. doi:10.1056/NEJM199609053351001

218. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med.* 2001; 345(1):3-8. doi:10.1056/NEJM200107053450101
219. ACOG Practice Bulletin No. 205: Vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(2):e110-e127. doi:10.1097/AOG.0000000000003078
220. Macones GA, Peipert J, Nelson DB, et al. Maternal complications with vaginal birth after cesarean delivery: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(5):1656-1662. doi:10.1016/j.ajog.2005.04.002
221. You SH, Chang YL, Yen CF. Rupture of the scarred and unscarred gravid uterus: Outcomes and risk factors analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57(2):248-254. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.014
222. Antić-Trifunović K, Krsman A, Šuvaković Z, Stajić G, Ilić, Đ, Dickov, I. Rupture of the unscarred uterus during induced termination of pregnancy in the second trimester: a case report. *Medicinski pregled.* 2021; 74(9-10), 324-326.
223. Ronel D, Wiznitzer A, Sergienko R, Zlotnik A, Sheiner E. Trends, risk factors and pregnancy outcome in women with uterine rupture. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(2):317-321. doi:10.1007/s00404-011-1977-8
224. Baturan B, Krsman A, Petrović Đ, Bulatović S, Stajić D, Vuković J. Rupture of an unscarred uterus-a case report. *Medicinski pregled.* 2020; 73(3-4):104-7.
225. Gardeil F, Daly S, Turner MJ. Uterine rupture in pregnancy reviewed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994; 56(2):107-110. doi:10.1016/0028-2243(94)90265-8
226. Cahill DJ, Boylan PC, O'Herlihy C. Does oxytocin augmentation increase perinatal risk in primigravid labor? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166(3):847-850. doi:10.1016/0002-9378(92)91346-
227. Dow M, Wax JR, Pinette MG, Blackstone J, Cartin A. Third-trimester uterine rupture without previous cesarean: a case series and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2009; 26(10):739-744. doi:10.1055/s-0029-1223287
228. Sweeten KM, Graves WK, Athanassiou A. Spontaneous rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(6):1851-1856. doi:10.1016/0002-9378(95)91422-6
229. Kaczmarczyk M, Sparén P, Terry P, Cnattingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG.* 2007; 114(10):1208-1214. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01484.x
230. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(5):1176-1179. doi:10.1067/mob.2000.109037
231. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating.* Springer Science and Business Media; 2008.
232. Isono W, Nagamatsu T, Uemura Y, et al. Prediction model for the incidence of emergent cesarean section during induction of labor specialized in nulliparous low-risk women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(12):1784-1791. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01607.x
233. Shao J, Shi G, Qi Z, Zheng J, Chen S. Advancements in the application of ultrasound elastography in the cervix. *Ultrasound Med Biol.* 2021; 47(8):2048-2063. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2021.04.009

234. Meier K, Parrish J, D'Souza R. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(9):1100-1112. doi:10.1111/aogs.13589
235. Hirsch L, Borovich A, Gabbay-Benziv R, et al. Can we predict successful cervical ripening with prostaglandin E2 vaginal inserts? *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(2):343-349. doi:10.1007/s00404-016-4260-1
236. Hernández-Martínez A, Pascual-Pedreño AI, Baño-Garnés AB, Melero-Jiménez MR, Tenías-Burillo JM, Molina-Alarcón M. Predictive model for risk of cesarean section in pregnant women after induction of labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(3):529-538. doi:10.1007/s00404-015-3856-1
237. Mbele AM, Makin JD, Pattinson RC. Can the outcome of induction of labour with oral misoprostol be predicted. *S Afr Med J.* 2007; 97(4):289-292.
238. Herman A, Groutzd A, Bukovsky I, Arieli S, Sherman D, Caspi E. A simplified preinduction scoring method for the prediction of successful vaginal delivery based on multivariate analysis of pelvic and other obstetrical factors. *J Perinat Med.* 1993; 21(2):117-124. doi:10.1515/jpme.1993.21.2.117
239. Dhall K, Grover V, Mahendru SK. Prelabor status evaluation and course of labor. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1986; 12(1):25-31. doi:10.1111/j.1447-0756.1986.tb00156.x
240. Bremme K, Nilsson B. Prediction of time to delivery from start of contractions in induced labor: a life table analysis approach. *Int J Gynaecol Obstet.* 1984; 22(3):225-229. doi:10.1016/0020-7292(84)90011-0
241. Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, Skovgård I. Prelabor evaluation of inducibility. *Obstet Gynecol.* 1982; 60(2):137-147.
242. Kawakita T, Reddy UM, Huang CC, Auguste TC, Bauer D, Overcash RT. Predicting vaginal delivery in nulliparous women undergoing induction of labor at term. *Am J Perinatol.* 2018; 35(7):660-668. doi:10.1055/s-0037-1608847
243. Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC, Parrish M, Biggio JR, Harper LM. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(3):375.e1-375.e7. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.025
244. Smith GC, Dellens M, White IR, Pell JP. Combined logistic and Bayesian modeling of cesarean section risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(6):2029-2034. doi:10.1016/j.ajog.2004.04.027
245. Alavifard S, Meier K, D'Souza R. Prediction calculator for induction of labor: no Holy Grail yet! *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(4):419-420. doi:10.1016/j.ajog.2018.04.060
246. Dhall K, Mittal SC, Kumar A. Evaluation of preinduction scoring systems. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1987; 27(4):309-311. doi:10.1111/j.1479-828x.1987.tb01015.x
247. Hughey MJ, McElin TW, Bird CC. An evaluation of preinduction scoring systems. *Obstet Gynecol.* 1976; 48(6):635-641.
248. Fields H. Induction of labor. Readiness for induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1966; 95(3):426-429. doi:10.1016/0002-9378(66)90129-3
249. Shah ND, Steyerberg EW, Kent DM. Big Data and Predictive Analytics: Recalibrating Expectations. *JAMA.* 2018; 320(1):27-28. doi:10.1001/jama.2018.5602

250. López-Jiménez N, García-Sánchez F, Hernández-Pailos R, et al. Risk of caesarean delivery in labour induction: a systematic review and external validation of predictive models. *BJOG*. 2022; 129(5):685-695. doi:10.1111/1471-0528.16947
251. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 2015; 349(6245):255-260. doi:10.1126/science.aaa8415
252. Loring Z, Mehrotra S, Piccini JP. Machine learning in 'big data': handle with care. *Europace*. 2019; 21(9):1284-1285. doi:10.1093/europace/euz130
253. Islam MN, Mustafina SN, Mahmud T, Khan NI. Machine learning to predict pregnancy outcomes: a systematic review, synthesizing framework and future research agenda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1):348. doi:10.1186/s12884-022-04594-2
254. Aggarwal C. An introduction to neural networks. *Neural networks and deep learning: a textbook*. 2018; 1-52.
255. Desai GS. Artificial Intelligence: The Future of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol India*. 2018; 68(4):326-327. doi:10.1007/s13224-018-1118-4
256. Islam MN, Islam AKMN. A Systematic Review of the Digital Interventions for Fighting COVID-19: The Bangladesh Perspective. *IEEE Access*. 2020; 8:114078-114087. doi:10.1109/ACCESS.2020.3002445
257. Vijayarani S, Dhayanand S, Phil M. Kidney disease prediction using svm and ann algorithms. *Int J Comput Bus Res (IJCBR)*. 2015; 6(2):1-12.
258. Aishwarja AI, Eva NJ, Mushtary S, Tasnim Z, Khan NI, Islam MN. Exploring the machine learning algorithms to find the best features for predicting the breast cancer and its recurrence. In: *International conference on intelligent computing and optimization*. New York: Springer; 2020; 546-58.
259. FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems. U.S. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-based-device-detect-certain-diabetes-related-eye>. [Accessed April 17, 2021]
260. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci*. 2020; 111(5):1452-1460. doi:10.1111/cas.14377
261. Pereira S, Portela F, Santos MF, Machado J, Abelha A. Predicting type of delivery by identification of obstetric risk factors through data mining. *Procedia Computer Science*. 2015;64:601-09
262. Khan NI, Mahmud T, Islam MN, Mustafina SN. Prediction of cesarean childbirth using ensemble machine learning methods. In: *Proceedings of the 22nd International Conference on information integration and web based applications and services*. United States of America: Association for Computing Machinery (ACM). 2020; 331-39.
263. Islam MN, Mahmud T, Khan NI, Mustafina SN, Islam AKMN. Exploring machine learning algorithms to find the best features for predicting modes of childbirth. *IEEE Access*. 2021;9:1680-1692. doi:10.1109/access.2020.3045469

- 264.Chen HY, Chuang CH, Yang YJ, Wu TP. Exploring the risk factors of preterm birth using data mining. *Expert Syst Appl.* 2011; 38(5):5384–87.
- 265.Rawashdeh H,et al. Intelligent system based on data mining techniques for prediction of preterm birth for women with cervical cerclage. *Comput Biol Chem.* 2020; 85:107233
- 266.Hoffman MK, Ma N, Roberts A. A machine learning algorithm for predicting maternal readmission for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021; 3(1):100250. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100250
- 267.Shazly SA, Hortu I, Shih JC, et al. Prediction of clinical outcomes in women with placenta accreta spectrum using machine learning models: an international multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(25):6644-6653. doi:10.1080/14767058.2021.1918670
- 268.Chill HH, Guedalia J, Lipschuetz M, et al. Prediction model for obstetric anal sphincter injury using machine learning. *Int Urogynecol J.* 2021; 32(9):2393-2399. doi:10.1007/s00192-021-04752-8
- 269.Raja R, Mukherjee I, Sarkar BK. A Machine Learning-Based Prediction Model for Preterm Birth in Rural India. *J Healthc Eng.* 2021; 2021:6665573. doi:10.1155/2021/6665573
- 270.Venkatesh KK, Strauss RA, Grotegut CA, et al. Machine learning and statistical models to predict postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(4):935-944. doi:10.1097/AOG.0000000000003759
- 271.Lipschuetz M, Guedalia J, Rottenstreich A, et al. Prediction of vaginal birth after cesarean deliveries using machine learning. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(6):613.e1-613.e12. doi:10.1016/j.ajog.2019.12.267
- 272.Idowu IO, et al. Artificial intelligence for detecting preterm uterine activity in gynecology and obstetric care. In: 2015 IEEE international conference on computer and information technology; ubiquitous computing and communications; dependable, autonomic and secure computing; pervasive intelligence and computing. *IEEE.* 2015; 215-220.
- 273.Fergus P, Cheung P, Hussain A, Al-Jumeily D, Dobbins C, Iram S. Prediction of preterm deliveries from EHG signals using machine learning. *PLoS One.* 2013; 8(10):e77154. doi:10.1371/journal.pone.0077154
- 274.Maraci MA, Yaqub M, Craik R, et al. Toward point-of-care ultrasound estimation of fetal gestational age from the trans-cerebellar diameter using CNN-based ultrasound image analysis. *J Med Imaging (Bellingham).* 2020; 7(1):014501. doi:10.1117/1.JMI.7.1.014501
- 275.Bahado-Singh RO, Sonek J, McKenna D, et al. Artificial intelligence and amniotic fluid multiomics: prediction of perinatal outcome in asymptomatic women with short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54(1):110-118. doi:10.1002/uog.20168
- 276.Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2015; 132(20):1920-1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
- 277.Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1):116-126. doi:10.1002/uog.8831
- 278.Burnett JE Jr. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1966; 28(4):479-83. PMID: 5925032

279. Fetal Medicine Foundation [Internet]. 2010 [cited 2019]. Available from: <https://fetalmedicine.com/ultrasound-scans/cervical-scan>
280. Garg P, et al. An ultrasound prediction model for probability of vaginal delivery in induction of labor. *Perinat Journ* 2019;27(3):161-168 DOI: 10.2399/prn.19.0273007
281. Abdelhafeez MA, Elguindy AE, Hamed MA, Nawara, M. Transvaginal sonographic assessment of the cervix for prediction of successful induction of labor in nulliparous women. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 10(7), 892-901.
282. Fard SN, Naemi M, Pirjani R, Marsoosi V. The role of ultrasound in the prediction of successful induction of labour. *Advances in Human Biology*. 2019; 9(2): 168.
283. Kamlungkuea T, Manonai J, Suriyawongpaisal P, Hansahiranwadee W. Factors predicting successful vaginal delivery following induction of labor in term pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022; 14:245-255. doi:10.2147/IJWH.S347878
284. Kim YN, Kwon JY, Kim EH. Predicting labor induction success by cervical funneling in uncomplicated pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020; 46(7):1077-1083. doi:10.1111/jog.14270
285. Kamel et al. Prediction model for induction of labor outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(6): 609-e1.
286. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210(3):179-193. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
287. ACOG Practice Bulletin Number 49: dystocia and augmentation of labor. *Obstet Gynecol*. 2003; 102(6): 1445-1454.
288. Mavrides E, Allard S, Chandraran E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG* 2016; 124:e106–e149.
289. Pruenza C, Teurón M, Lechuga-Suárez L, Díaz García J, González AM. Development of a predictive model for induction success of labour. *Int. J. Interact. Multim. Artif. Intell*. 2018 (4): 21-28.
290. Quinlan, J. R. Simplifying decision trees. *International Journal of Man-Machine Studies*. 1987;27(3): 221-234
291. Freund Y, Schapire RE. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. *Journal of computer and system sciences*. 1997; 55(1):119-39.
292. Ho TK. Random decision forests. In *Proceedings of 3rd international conference on document analysis and recognition*. 1995; 1: 278-282.
293. Geurts P, Ernst D, Wehenkel L. Extremely randomized trees. *Machine learning*. 2006; 63(1):3-42.
294. Wright RE. Logistic regression. In: Grimm LG, Yarnold PR, eds. *Reading and understanding multivariate statistics*. Washington: American psychological association; 1995: 217–244.
295. Schapire RE. Explaining Adaboost. In *Empirical inference*. Berlin: Springer; 2013: 37-52.
296. Zeng X, Martinez TR. Distribution-balanced stratified cross-validation for accuracy estimation. *Journal of experimental and theoretical artificial intelligence*. 2000; 12(1):1–12. doi: 10.1080/095281300146272.

297. Du C, Liu Y, Liu Y, Ding H, Zhang R, Tan J. Double-balloon catheter vs. dinoprostone vaginal insert for induction of labor with an unfavorable cervix. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291(6):1221-1227. doi:10.1007/s00404-014-3547-3
298. Robson MS. Can we reduce the caesarean section rate? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15(1):179-194. doi:10.1053/beog.2000.0156
299. Robson M, Hartigan L, Murphy M. Methods of achieving and maintaining an appropriate caesarean section rate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013; 27(2):297-308. doi:10.1016/j.bpobgyn.2012.09.004
300. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6(6):CD004945. doi:10.1002/14651858.CD004945.pub3
301. Coates D, Homer C, Wilson A, et al. Induction of labour indications and timing: a systematic analysis of clinical guidelines. *Women Birth.* 2020; 33(3):219-230. doi:10.1016/j.wombi.2019.06.004
302. Hunt, R., et al. "Victorian perinatal services performance indicators report 2016–17. Melbourne: Safer Care Victoria, Victorian Government, 2018.
303. Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med.* 2010; 38(2):111-119. doi:10.1515/jpm.2010.057
304. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(2):390-396. doi:10.1097/01.AOG.0000452744.06088.48
305. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA.* 2013; 309(23):2445-2446. doi:10.1001/jama.2013.6235
306. Coates D, Makris A, Catling C, et al. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour. *PLoS One.* 2020; 15(1):e0228196. doi:10.1371/journal.pone.0228196
307. Keulen KJ, Bruinsma A, Kortekaas JC, van Dillen J, van der Post JAM, de Miranda E. Timing induction of labour at 41 or 42 weeks? A closer look at time frames of comparison: a review. *Midwifery.* 2018; 66:111-118. doi:10.1016/j.midw.2018.07.011
308. Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ.* 2019; 364:l344. doi:10.1136/bmj.l344
309. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(1):1. doi:10.1097/AOG.0000000000003018
310. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1):CD009273. doi:10.1002/14651858.CD009273.pub2
311. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):848]. *Lancet.* 2015; 385(9986):2492-2501. doi:10.1016/S0140-6736(14)61998-X

312. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9694):979-988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
313. Majeed A, Kundu S, Singh P. Study on induction of labour versus expectant management in gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 2:118.
314. Hamed HO, Alsheeha MA, Abu-Elhasan AM, Abd Elmoniem AE, Kamal MM. Pregnancy outcomes of expectant management of stable mild to moderate chronic hypertension as compared with planned delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 127(1):15-20. doi:10.1016/j.ijgo.2014.04.010
315. Owens MY, Thigpen B, Parrish MR, et al. Management of preeclampsia when diagnosed between 34-37 weeks gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? *J Miss State Med Assoc*. 2014; 55(7):208-211.
316. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(3):214.e1-214.e2146. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.009
317. Hutcheon JA, Lisonkova S, Magee LA, et al. Optimal timing of delivery in pregnancies with pre-existing hypertension. *BJOG*. 2011; 118(1):49-54. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02754.x
318. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1(1):CD005302. doi:10.1002/14651858.CD005302.pub3
319. Sadeh-Mestechkin D, Samara N, Wisner A, Markovitch O, Shechter-Maor G, Biron-Shental T. Premature rupture of the membranes at term: time to reevaluate the management. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294(6):1203-1207. doi:10.1007/s00404-016-4165-z
320. Pintucci A, Meregalli V, Colombo P, Fiorilli A. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the "latent phase"? *J Perinat Med*. 2014; 42(2):189-196. doi:10.1515/jpm-2013-0017
321. Omole-Ohonsi A, Ashimi A, Adeleke S. Spontaneous pre-labour rupture of membranes at term: immediate versus delayed induction of labour. *West Afr J Med*. 2009; 28(3):156-160. doi:10.4314/wajm.v28i3.48439
322. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG*. 2017; 124(4):669-677. doi:10.1111/1471-0528.14389
323. Sutton AL, Mele L, Landon MB, et al. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(3):244.e1-244.e2447. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.005
324. Feghali MN, Caritis SN, Catov JM, Scifres CM. Timing of delivery and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(2):243.e1-243.e2437. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.006
325. Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001997. doi:10.1002/14651858.CD001997

- 326.Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(3):611-615. doi:10.1016/0002-9378(93)90631-r
- 327.McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340(16):1234-1238. doi:10.1056/NEJM199904223401603
328. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics.* 1990; 86(5):707-713.
- 329.Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(6):1571-1577. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.069
- 330.Dijxhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ. Apgar score, meconium and acidaemia at birth in small-for-gestational age infants born at term, and their relation to neonatal neurological morbidity. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94(9):873-879. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb03758.x
- 331.Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaidis KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100(8):742-745. doi:10.1111/j.1471-0528.1993.tb14265.x
- 332.Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG.* 2008; 115(10):1250-1255. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01827.x
- 333.Boers KE, Bijlenga D, Mol BW, et al. Disproportionate intrauterine growth intervention trial at term: DIGITAT. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7:12. doi:10.1186/1471-2393-7-12
- 334.Marsál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23 (6):857-870. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.08.011
- 335.Mhaske N, Agarwal R, Wadhwa RD, Basannar DR. Study of the Risk Factors for Cesarean Delivery in Induced Labors at Term. *J Obstet Gynaecol India.* 2015; 65(4):236-240. doi:10.1007/s13224-014-0596-2
- 336.Krsman A, Baturan B, Lazarević A, Grujić Z, Petrović Đ, Dickov I. Perinatal follow up and neonatal outcomes of pregnancies with obstetric cholestasis. *Medicinski pregled.* 2021; 74(1-2):11-4.
- 337.Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(6):CD000493. doi:10.1002/14651858.CD000493.pub2
- 338.Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ.* 2012; 344:e3799. doi:10.1136/bmj.e3799
- 339.Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(11):1342-1346. doi:10.1080/14767058.2016.1212833
- 340.Penfield CA, Wing DA. Labor Induction Techniques: Which is the best? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017; 44(4):567-582. doi:10.1016/j.ogc.2017.08.011

341. Kho EM, Sadler L, McCowan L. Induction of labour: a comparison between controlled-release dinoprostone vaginal pessary (Cervidil) and dinoprostone intravaginal gel (Prostin E2). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008; 48(5):473-477. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00901.x
342. Barrilleaux PS, Bofill JA, Terrone DA, Magann EF, May WL, Morrison JC. Cervical ripening and induction of labor with misoprostol, dinoprostone gel, and a Foley catheter: a randomized trial of 3 techniques. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(6):1124-1129. doi:10.1067/mob.2002.123821
343. Akay NÖ, Hızlı D, Yılmaz SS, Yalvaç S, Kandemir O. Comparison of low-dose oxytocin and dinoprostone for labor induction in postterm pregnancies: a randomized controlled prospective study. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 73(3):242-247. doi:10.1159/000334404
344. Koc O, Duran B, Ozdemirci S, Albayrak M, Koc U. Oxytocin versus sustained-release dinoprostone vaginal pessary for labor induction of unfavorable cervix with Bishop score ≥ 4 and ≤ 6 : a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(4):790-798. doi:10.1111/j.1447-0756.2012.02045.x
345. Arulkumaran S. *Best practice in labour and delivery.* 2nd ed. Cambridge University Press: Cambridge; 2016
346. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (6):CD003101. doi:10.1002/14651858.CD003101.pub3
347. Zhao L, Lin Y, Jiang TT, et al. Vaginal delivery among women who underwent labor induction with vaginal dinoprostone (PGE2) insert: a retrospective study of 1656 women in China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(10):1721-1727. doi:10.1080/14767058.2017.1416351
348. Lassiter JR, Holliday N, Lewis DF, Mulekar M, Abshire J, Brocato B. Induction of labor with an unfavorable cervix: how does BMI affect success? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(18):3000-3002. doi:10.3109/14767058.2015.1112371
349. Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(6):1237-1243. doi:10.1067/mob.2002.123740
350. Park KH, Hong JS, Shin DM, Kang WS. Prediction of failed labor induction in parous women at term: role of previous obstetric history, digital examination and sonographic measurement of cervical length. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(2):301-306. doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00929.
351. Crane JM, Delaney T, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D, Young DC. Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 15(5):319-323. doi:10.1080/14767050410001702195
352. Uyar Y, Erbay G, Demir BC, Baytur Y. Comparison of the Bishop score, body mass index and transvaginal cervical length in predicting the success of labor induction. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280(3):357-362. doi:10.1007/s00404-008-0915-x
353. Grobman WA, Simon C. Factors associated with the length of the latent phase during labor induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 132(2):163-166. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.09.002

354. Vroenenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(4):690-697. doi:10.1097/01.AOG.0000152338.76759.38
355. Otero-Naveiro A, Gómez-Fernández C, Álvarez-Fernández R, Pérez-López M, Paz-Fernández E. Maternal and fetal outcomes during pregnancy and puerperium in obese and overweight pregnant women: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304(5):1205-1212. doi:10.1007/s00404-021-06059-x
356. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WC, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency cesarean delivery in nulliparous women--systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev.* 2009; 10(1):28-35. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00537.x
357. Cresswell JA, Campbell OM, De Silva MJ, Slaymaker E, Filippi V. Maternal obesity and cesarean delivery in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 2016; 21(7):879-885. doi:10.1111/tmi.12713
358. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2007; 8(5):385-394. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00397.x
359. Kawakita T, Iqbal SN, Huang CC, Reddy UM. Nonmedically indicated induction in morbidly obese women is not associated with an increased risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(4):451.e1-451.e8. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.048
360. Gibbs Pickens CM, Kramer MR, Howards PP, Badell ML, Caughey AB, Hogue CJ. Term elective induction of labor and pregnancy outcomes among obese women and their offspring. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(1):12-22. doi:10.1097/AOG.0000000000002408
361. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG.* 2016; 123(2):271-278. doi:10.1111/1471-0528.13807
362. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(4):805-811. doi:10.1097/AOG.0b013e3182114ad2
363. Thorsell M, Lyrenäs S, Andolf E, Kaijser M. Induction of labor and the risk for emergency cesarean section in nulliparous and multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(10):1094-1099. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01213.x
364. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014; 186(9):665-673. doi:10.1503/cmaj.130925
365. Favilli A, Acanfora MM, Bini V, Radicchi R, Di Renzo GC, Gerli S. Single indication of labor induction with prostaglandins: is advanced maternal age a risk factor for cesarean section? A matched retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(7):665-668. doi:10.3109/14767058.2012.746658
366. Heffner LJ, Elkin E, Fretts RC. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(2):287-293. doi:10.1016/s0029-7844(03)00531-3
367. Caughey AB. Induction of labour: does it increase the risk of cesarean delivery? *BJOG.* 2014; 121(6):658-661. doi:10.1111/1471-0528.12329

368. Riboni F, Garofalo G, Pascoli I, et al. Labour induction at term: clinical, biophysical and molecular predictive factors. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(5):1123-1129. doi:10.1007/s00404-012-2432-1
369. Bueno B, San-Frutos L, Pérez-Medina T, Barbancho C, Troyano J, Bajo J. The labor induction: integrated clinical and sonographic variables that predict the outcome. *J Perinatol*. 2007; 27(1):4-8. doi:10.1038/sj.jp.7211619
370. Chung SH, Kong MK, Kim EH, Han SW. Sonographically accessed funneling of the uterine cervix as a predictor of successful labor induction. *Obstet Gynecol Sci*. 2015; 58(3):188-195. doi:10.5468/ogs.2015.58.3.188
371. Eggebø TM, Wilhelm-Benartzi C, Hassan WA, Usman S, Salvesen KA, Lees CC. A model to predict vaginal delivery in nulliparous women based on maternal characteristics and intrapartum ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(3):362.e1-362.e3626. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.044
372. 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; 221(4):304-310. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.046
373. Gómez Laencina AM, Sánchez FG, Gimenez JH, Martínez MS, Valverde Martínez JA, Vizcaíno VM. Comparison of ultrasonographic cervical length and the Bishop score in predicting successful labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(7):799-804. doi:10.1080/00016340701409858
374. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(6):623-628. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00580.x
375. Gabriel R, Darnaud T, Gonzalez N, Leymarie F, Quéreux C. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix before induction of labor. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001; 29(12):919-923. doi:10.1016/s1297-9589(01)00244-2
376. Rozenberg P, Chevret S, Ville Y. Comparaison du score de Bishop et de la mesure échographique de la longueur du col dans la prédiction du risque de césarienne avant maturation du col par prostaglandines [Comparison of pre-induction ultrasonographic cervical length and Bishop score in predicting risk of cesarean section after labor induction with prostaglandins]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005; 33(1-2):17-22. doi:10.1016/j.gyobfe.2004.11.006
377. Verhoeven CJ, Mulders LG, Oei SG, Mol BW. Does ultrasonographic foetal head position prior to induction of labour predict the outcome of delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 164(2):133-137. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.002
378. Ponkey SE, Cohen AP, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(5 Pt 1):915-920. doi:10.1016/s0029-7844(03)00068-1
379. Kamel R, Youssef A. How reliable is fetal occiput and spine position assessment prior to induction of labor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53(4):535-540. doi:10.1002/uog.19169

380. Popowski T, Porcher R, Fort J, Javoise S, Rozenberg P. Influence of ultrasound determination of fetal head position on mode of delivery: a pragmatic randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46(5):520-525. doi:10.1002/uog.14785
381. Kim SN, Park KH, Jung HJ, Hong JS, Shin DM, Kang WS. Clinical and sonographic parameters at 37 weeks' gestation for predicting the risk of primary Cesarean delivery in nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36(4):486-492. doi:10.1002/uog.7734
382. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(2):261-267. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ad9377
383. Meijer-Hoogeveen M, Roos C, Arabin B, Stoutenbeek P, Visser GH. Transvaginal ultrasound measurement of cervical length in the supine and upright positions versus Bishop score in predicting successful induction of labor at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(2):213-220. doi:10.1002/uog.6219
384. Condous G, Bourne T. Postpartum uterine atony. In: Studd J, Tan SL, Chervenak FA, eds. *Progress in obstetrics and gynaecology.* Edinburg: Elsevier; 2006. p. 264-74
385. Krsman A, Baturan B, Petrović Đ, Ilić Đ, Gutić B, Panić D. The outcomes of triplet pregnancies. *Medicinski pregled.* 2020; 73(5-6):153-7.
386. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(3):245.e1-245.e12. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.051
387. Crane JM, Young DC, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D. Excessive uterine activity accompanying induced labor. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(6):926-931. doi:10.1016/s0029-7844(01)01332-1
388. Simpson KR, James DC. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):34.e1-34.e345. doi:10.1016/j.ajog.2007.12.015
389. Bor P, Ledertoug S, Boie S, Knoblauch NO, Stornes I. Continuation versus discontinuation of oxytocin infusion during the active phase of labour: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2016; 123(1):129-135. doi:10.1111/1471-0528.13589
390. Ustunyurt E, Ugur M, Ustunyurt BO, Iskender TC, Ozkan O, Mollamahmutoglu L. Prospective randomized study of oxytocin discontinuation after the active stage of labor is established. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33(6):799-803. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00659.x
391. Girault A, Goffinet F, Le Ray C; collaborators of the STOPOXY trial and the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Reducing neonatal morbidity by discontinuing oxytocin during the active phase of first stage of labor: a multicenter randomized controlled trial STOPOXY. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1):640. doi:10.1186/s12884-020-03331-x
392. 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; 91(2):198-203. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01298.x

393. Boulvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001; 15(2):131-138. doi:10.1046/j.1365-3016.2001.00337.x
394. Henry A, Madan A, Reid R, et al. Outpatient Foley catheter versus inpatient prostaglandin E2 gel for induction of labour: a randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13:25. doi:10.1186/1471-2393-13-25
395. 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; 123(1):56-61. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.03.004
396. Henderson J, Redshaw M. Who is well after childbirth? Factors related to positive outcome. *Birth*. 2013; 40(1):1-9. doi:10.1111/birt.12022
397. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomised trial. *BJOG*. 2001; 108(9):952-959. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00231.x
398. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(6):CD001338. doi:10.1002/14651858.CD001338.pub3
399. Vogel JP, West HM, Dowswell T. Titrated oral misoprostol for augmenting labour to improve maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(9):CD010648. doi:10.1002/14651858.CD010648.pub2
400. Waldenström U, Hildingsson I, Rubertsson C, Radestad I. A negative birth experience: prevalence and risk factors in a national sample. *Birth*. 2004; 31(1):17-27. doi:10.1111/j.0730-7659.2004.0270.x
401. Gatward H, Simpson M, Woodhart L, Stainton MC. Women's experiences of being induced for post-date pregnancy. *Women Birth*. 2010; 23(1):3-9. doi:10.1016/j.wombi.2009.06.002
402. Adams SS, Eberhard-Gran M, Eskild A. Fear of childbirth and duration of labour: a study of 2206 women with intended vaginal delivery. *BJOG*. 2012; 119(10):1238-1246. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03433.x
403. Falk M, Nelson M, Blomberg M. The impact of obstetric interventions and complications on women's satisfaction with childbirth a population based cohort study including 16,000 women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1):494. doi:10.1186/s12884-019-2633-8
404. Ayers S, Bond R, Bertullies S, Wijma K. The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework. *Psychol Med*. 2016; 46(6):1121-1134. doi:10.1017/S0033291715002706
405. Nieminen K, Stephansson O, Ryding EL. Women's fear of childbirth and preference for cesarean section--a cross-sectional study at various stages of pregnancy in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(7):807-813. doi:10.1080/00016340902998436
406. Dikmen-Yildiz P, Ayers S, Phillips L. Longitudinal trajectories of post-traumatic stress disorder (PTSD) after birth and associated risk factors. *J Affect Disord*. 2018; 229:377-385. doi:10.1016/j.jad.2017.12.074

407. Ricbourg A, Gosme C, Gayat E, Ventre C, Barranger E, Mebazaa A. Emotional impact of severe post-partum haemorrhage on women and their partners: an observational, case-matched, prospective, single-centre pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 193:140-143. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.07.020
408. Heimstad R, Romundstad PR, Hyett J, Mattsson LA, Salvesen KA. Women's experiences and attitudes towards expectant management and induction of labor for post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(8):950-956. doi:10.1080/00016340701416929
409. Dietz HP, Lanzarone V, Simpson JM. Predicting operative delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(4):409-415. doi:10.1002/uog.2731
410. Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al. Does information available at admission for delivery improve prediction of vaginal birth after cesarean? *Am J Perinatol.* 2009; 26(10):693-701. doi:10.1055/s-0029-1239494
411. Metz TD, Allshouse AA, Faucett AM, Grobman WA. Validation of a vaginal birth after cesarean delivery prediction model in women with two prior cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(4):948-952. doi:10.1097/AOG.0000000000000744
412. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(5):1181-1193. doi:10.1097/aog.0b013e3182704880
413. Dorwal M, Yadav G, Singh P, et al. Derriving a prediction model for emergency cesarean delivery following induction of labor in singleton term pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; 160(2):698-706. doi:10.1002/ijgo.14403
414. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(1):44-51. doi:10.1002/uog.9010
415. Baños N, Perez-Moreno A, Migliorelli F, et al. Quantitative analysis of the cervical texture by ultrasound and correlation with gestational age. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(4):265-272. doi:10.1159/000448475
416. Zhou Y, Jin N, Chen Q, et al. Predictive value of cervical length by ultrasound and cervical strain elastography in labor induction at term. *J Int Med Res.* 2021; 49(2):300060520985338. doi:10.1177/0300060520985338
417. Lu J, Cheng YKY, Ho SYS, et al. The predictive value of cervical shear wave elastography in the outcome of labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(1):59-68. doi:10.1111/aogs.13706
418. Shazly SA, Trabuco EC, Ngufor CG, Famuyide AO. Introduction to machine learning in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol.* 2022; 139(4):669-679. doi:10.1097/AOG.0000000000004706

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Модел предикције успешности индукције порођаја заснован на клиничким и ултразвучним параметрима труднице
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клиника за гинекологију и акушерство, Универзитетски Клинички Центар Војводине, Нови Сад б) Катедра за аутоматско управљање, Департман за рачунарство и аутоматику, Факултет техничких наука Универзитета у Новом Саду
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, клиничка медицина, Медицински факултет Нови Сад
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p>Докторска дисертација.</p> <p>Испитивање је спроведено као проспективна рандомизирана студија на Клиници за Гинекологију и акушерство, УКЦ Војводине. Трудницама укљученим у истраживање, којима је индукован порођај, испитиван је читав низ клиничких (старост, индекс телесне масе, паритет, метод индукције порођаја, гестацијска старост трудноће, индикација за индукцију порођаја и вредност Бишоп односно Бурнет скор) и ултразвучних (дужина и тунелизација грлића материце, задњи цервикални угао, положај потиљка плода, процењена телесна маса плода, висина феталне главице) параметара.</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи: гинеколошки преглед, ултразвучни преглед</p>

- в) генотипови: навести врсту _____
- г) административни подаци: навести врсту _____
- д) узорци ткива: навести врсту _____
- ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____
- е) **текст, навести врсту: релевантне публикације**
- ж) мапа, навести врсту _____
- з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека. **xlsx**
- б) SPSS фајл, датотека. **sav**
- в) PDF фајл, датотека. **pdf**
- г) Текст фајл, датотека. **docx**
- д) JPG фајл, датотека. **jpg**
- е) Остало, датотека.jpg. JASP статистички програм. **jasp**

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли: **велики број варијабли**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): **226 испитаница**

1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
- б) не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање: **корелација клиничких и ултразвучних параметара са начином порођаја након индукције порођаја**

ц) анализа текста, навести тип **анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта _____

2.1.2 *Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова и одбацивањем екстрема, поређењем са литературним подацима

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду**

3.1.2. URL адреса: ***http//cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf***

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Клиничког центра Војводине бр 00–150, на седници одржаној дана 11.02.2019.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство-некомерцијално-делити под истим условима

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Анита Крсман

anita.krsman@mf.uns.ac.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Анита Крсман

anita.krsman@mf.uns.ac.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Анита Крсман

anita.krsman@mf.uns.ac.rs