

Učinci epiduralne analgezije na tijek i ishod porođaja

Perinčić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:203721>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Perinčić

**Učinci epiduralne analgezije na tijek i ishod
porođaja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Gordana Zlopaše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon

UZV – ultrazvuk

ASA – American Society of Anesthesiologists

SOAP – Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology

LA – lokalni anestetik

PCEA – eng. patient controlled epidural analgesia, epiduralna analgezija koju kontrolira roditelj

CEI – eng. continuous epidural infusion, kontinuirana epiduralna infuzija

PIEB – eng. programmed intermittent epidural bolus, programirani intermitentni epiduralni bolus

SŽS – središnji živčani sustav

KVS – kardiovaskularni sustav

ADH – antidiuretski hormon

tzv. – "tako zvani"

ACOG – American Congress of Obstetricians and Gynecologists

sur. – suradnici

SADRŽAJ

1.	Sažetak	
2.	Summary	
3.	UVOD	1
4.	POROĐAJNA BOL	2
4.1.	Mehanizam nastanka porođajne boli	2
4.2.	Nepovoljne posljedice porođajne boli	3
5.	EPIDURALNA ANALGEZIJA U POROĐAJU	5
5.1.	Uvod u epiduralnu analgeziju	5
5.2.	Indikacije i kontraindikacije	5
5.3.	Tehnika izvođenja epiduralnog bloka	6
5.4.	Lijekovi u epiduralnoj analgeziji	7
5.5.	Vrijeme započinjanja epiduralne analgezije	8
5.6.	Održavanje epiduralne analgezije	8
5.7.	Nepovoljni učinci epiduralne analgezije	10
6.	UČINAK EPIDURALNE ANALGEZIJE NA TIJEK I ISHOD POROĐAJA	11
6.1.	Učinak epiduralne analgezije na prvo porođajno doba	11
6.2.	Učinak epiduralne analgezije na drugo porođajno doba	12
6.3.	Učinak epiduralne na stopu instrumentalno dovršenih porođaja	13
6.4.	Učinak epiduralne analgezije na učestalost carskog reza	15
7.	ZAKLJUČAK	17
8.	ZAHVALE	19
9.	LITERATURA	20
10.	ŽIVOTOPIS	29

1. SAŽETAK

Učinci epiduralne analgezije na tijek i ishod porođaja

Dora Perinčić

Rađanje djeteta jedan je od najljepših, ali i najbolnijih događaja koje žena može doživjeti. Porođajna bol je složen subjektivni fenomen, u kojem se bolni podražaj doživljava na individualnoj razini u skladu s emocionalnim, socijalnim i kulturološkim čimbenicima. Bol i anksioznost mogu uzrokovati aktivaciju simpatikusa, hiperventilaciju i hipokapniju s posljedično smanjenim uteroplacentalnim protokom i nekoordiniranom aktivnosti maternice te se preporuča ublažiti bol, posebice ako se radi o roditelji s komorbiditetom. Pri izboru analgezije mora se razmišljati o učinkovitosti i sigurnosti analgezije kao i o mogućim nepovoljnim učincima na majku i dijete te učincima na tijek i ishod porođaja. Epiduralna analgezija smatra se najboljom metodom ublažavanja porođajne boli jer osigurava učinkovitu analgeziju uz minimalne štetne učinke na majku i dijete. Kontroverze o primjeni i učinku epiduralne analgezije na tijek i ishod porođaja i dalje postoje i predmet su istraživanja brojnih radova. Epiduralna analgezija može utjecati na trajanje porođaja, blago skraćujući prvo te produžujući drugo porođajno doba. Primjena epiduralne analgezije tijekom porođaja može donekle povećati rizik dovršenja porođaja instrumentalnim putem, ali ne povećava vjerojatnost dovršenja porođaja carskim rezom. Smanjenjem koncentracije lokalnog anestetika dodatkom manjih količina opioda moguće je umanjiti navedene učinke. Ukoliko ne postoje kontraindikacije, epiduralna analgezija može se primijeniti na zahtjev roditelje bez obzira u kojem se stadiju porođaja roditelja nalazi te se preporuča nastaviti s njenom primjenom sve do samog kraja porođaja.

Ključne riječi: porođajna bol, epiduralna analgezija, porođaj

2. SUMMARY

Effects of epidural analgesia on the course and outcome of labor

Dora Perinčić

Giving birth is an incredible, but also one of the most painful experiences in a woman's life. Birth pain is a complex phenomenon, where painful stimulation is experienced on an individual level in accordance with emotional, social and cultural factors. Pain and anxiety can lead to adrenergic hyperactivity, hyperventilation and hypocapnia with reduced uteroplacental blood flow and uncoordinated uterine activity. Therefore, pain relief is recommended, especially in cases of maternal comorbidity. When thinking about labor analgesia, consideration should be given to the efficacy and safety of analgesia as well as possible adverse effects on mother and child and the effects on the course and outcome of labor. Epidural analgesia is considered the best method of alleviating labor pain, providing effective analgesia with minimal adverse effects. Despite the increased use and known benefits of epidural analgesia, there has been significant controversy regarding the impact of epidural analgesia on labor outcomes. Epidural analgesia can affect the duration of labor, slightly shortening first and prolonging the second stage of labor. The evidence indicates that effective labor analgesia does not increase the rate of Caesarean delivery, although it might be associated with an increased rate of instrumental vaginal delivery. It is possible to improve obstetric outcomes and reduce maternal side effects by reducing the concentration of local anesthetic. In the absence of a medical contraindication, maternal request is a sufficient medical indication for epidural analgesia in labor and it is recommended to continue with its application until the end of labor.

Key words: labor pain, epidural analgesia, labor

3. UVOD

Porodaj je događaj koji se oduvijek povezuje s fenomenom boli. Za razliku od boli u raznim akutnim i kroničnim bolestima, porođajna bol nije posljedica patološkog stanja. Na pitanje zašto porodaj boli može se odgovoriti jednostavnom biološkom teorijom. Bol je znak majci da se skloni na sigurno mjesto, ali i znak okolini da joj pruži pomoć (1). Brojni fiziološki, psihološki te sociokulturalni faktori utječu na to kako pojedine žene doživljavaju bol. Iako se radi o boli koja ima svoju organsku podlogu žene se, ovisno o emocionalnoj pripremi i pouzdanju u vlastite mogućnosti, različito nose s porođajnom boli. Mnogo žena ocjenjuje porođajnu bol kao jako ozbiljnu, čak nepodnošljivu, svrstavajući je tako u red najjačih boli koju osoba može doživjeti (2). Unatoč činjenici da nije životno ugrožavajuća, bol može dovesti do nepovoljnih fizičkih i psiholoških promjena (3,4). Postoje brojne nefarmakološke i farmakološke tehnike kojima se pokušava ublažiti porođajna bol, među kojima se epiduralna analgezija smatra najučinkovitijom (5,6). Međutim, unatoč njenoj superiornosti nad drugim metodama uklanjanja boli, epiduralna analgezija može imati i određene nuspojave, a rjeđe i ozbiljne komplikacije. Osim toga, i dalje postoje kontroverze o njenom učinku na tijek i ishod porođaja. Cilj ovog rada je objasniti fiziologiju porođajne boli, prikazati specifičnost primjene epiduralne analgezije u opstetriciji te opisati učinke koje ona može imati na sam tijek i ishod porođaja.

4. POROĐAJNA BOL

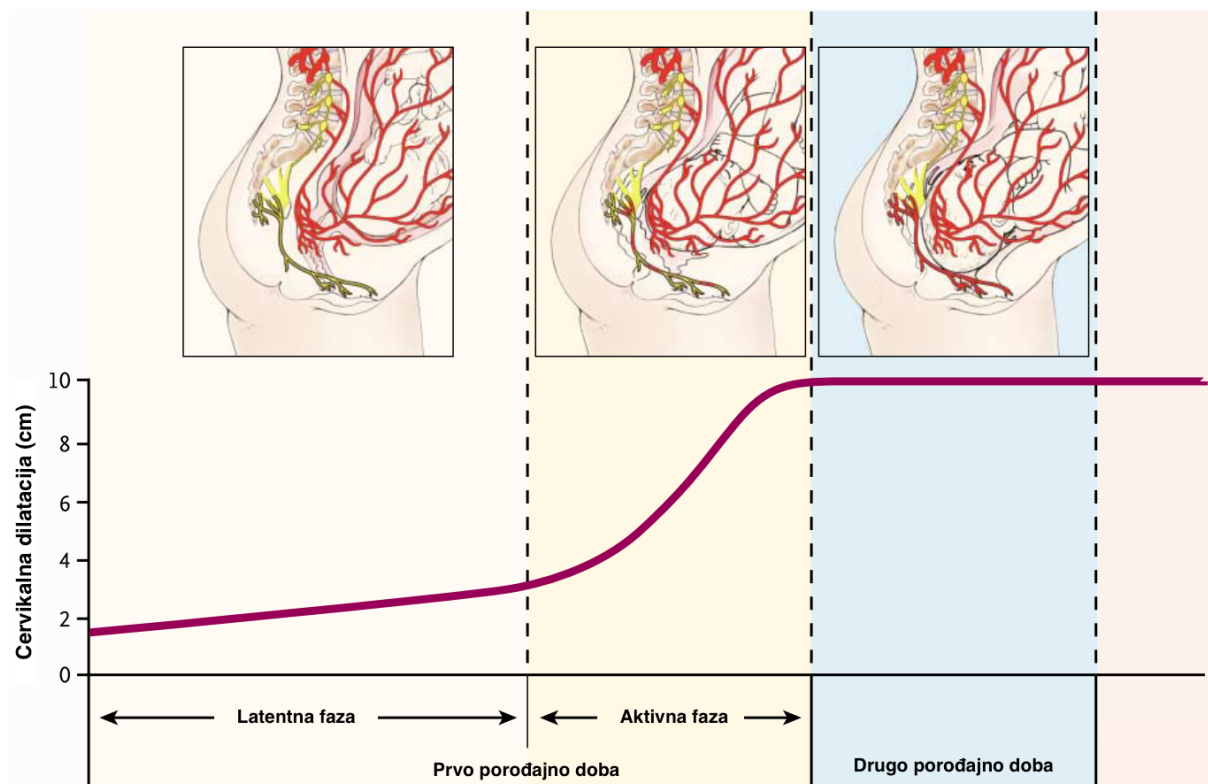
4.1. Mehanizam nastanka porođajne boli

Brojni čimbenici utječu na intenzitet porođajne boli (2,7). Višerodilje, starije žene te one višeg socioekonomskog statusa ocjenjuju bol manje jakom nego prvorodilje, mlade žene te one nižeg socioekonomskog stanja. Jača porođajna bol, nadalje, u korelaciji je s bolnim menstruacijskim ciklusima, tjelesnom težinom majke te veličinom fetusa. Žene koje su prije porođaja doživjele jaku bol, te one koje su prošle tečaj za trudnice lakše podnose porođajnu bol. Unatoč brojnim, prethodno nabrojanim, subjektivnim čimbenicima nedvojbeno postoji i objektivni uzrok porođajne boli. Intenzitet, trajanje, raspodjela i kakvoća boli mijenja se s napredovanjem porođaja (slika 1).

- U 1. porođajnom dobu bol se javlja s trudovima, a posljedica je kontrakcija maternice koje rastezanjem unutarnjeg i vanjskog ušća materničnog vrata aktiviraju mehanoreceptore. Podražaj se prenosi do kralježnične moždine putem Th10, Th11, Th12 i L1 živaca. U ovom stadiju bol je visceralnog podrijetla, a kao takva je grčevita te slabo lokalizirana s mogućom pojavom prenesene boli u području trbušne stijenke, lumbosakralne regije te glutealne regije i bedara.

Krajem prvog i na prijelazu u drugo porođajno doba pri dilataciji ušća 7-10 cm bol postaje sve jača i bolje lokalizirana.

- U 2. porođajnom dobu prevladava bol somatskog podrijetla koja nastaje rastezanjem vagine, perineuma te ligamenata i dna zdjelice. Podražaj se prenosi sakralnim živcima (S2-S4) koji čine pudendalni živac. Bol je znatno jača, oštrija i bolje lokalizirana.



Slika 1: Putevi širenja porođajne boli. Prema: Jakobi i sur. (8)

4.2. Nepovoljne posljedice porođajne boli

Prethodna stajališta da se uklanjanjem anksioznosti i straha roditelje može ukloniti i porođajna bol opovrgnuta su istraživanjima koja su pokazala da je anksioznost roditelje zapravo sekundarna posljedica boli, a ne obrnuto. Iako nije životno ugrožavajuća za zdrave trudnice, porođajna bol dovodi do određenih fizioloških promjena koje imaju učinke na brojne organske sustave majke i potencijalno fetusa (3). Epiduralna analgezija poništava ove učinke, odnosno blokira stresni odgovor organizma uklanjajući porođajnu bol.

- Učinak na respiratorni sustav – hiperventilacija često prati porođajnu bol, s povećanjem frekvencije i do 30/min. Kao posljedica toga parcijalni tlak CO_2 pada ispod 20 mmHg te se razvijaju hipokarbija i respiracijska alkalozna koje se prezentiraju mučninom,

slabošću, smušenošću, a rijetko i gubitkom svijesti. Osim toga uzrokuju i pomak krivulje hemoglobina ulijevo, odnosno povećavaju njegov afinitet vezanja kisika, čime se smanjuje otpuštanje kisika u tkiva pa tako i u posteljicu uzrokujući metaboličku acidozu majke te fetalnu acidozu. Kao posljedica respiracijske alkaloze nastaje i vazokonstrikcija uteroplacentalnih krvnih žila što smanjuje protok krvi kroz posteljicu. Epiduralna analgezija poništava nepovoljni učinak boli na respiracijski sustav održavajući time acidobaznu ravnotežu i normalan parcijalni tlak CO₂ u krvi (9).

- Neurohumoralni učinak – kao odgovor na stres i bol raste koncentracija β-endorfina, katekolamina i ACTH s posljedičnim rastom kortizola. Njihov porast dovodi do promjena u cirkulacijskom sustavu uzrokujući povećanje srčanog minutnog volumena, perifernog otpora i arterijskog tlaka što može dovesti do smanjenog protoka krvi kroz posteljicu. Osim toga adrenergičko djelovanje na maternicu je negativno, smanjujući njenu kontraktilnost (10). Brzo nakon primjene epiduralne analgezije dolazi do pada koncentracije katekolamina i kortizola u krvi na normalne vrijednosti poboljšavajući protok krvi kroz posteljicu te kontraktilnost maternice (11,12).
- Psihološki učinak – uz prethodno nabrojane fiziološke promjene, primijećeno je da porođajna bol ima i određeni psihološki učinak te da žene koje trpe jaku bol imaju veću vjerojatnost razvijanja postporođajne depresije. Unatoč multifaktorijalnoj podlozi postporođajne depresije, porođajna bol se smatra neovisnim rizičnim faktorom za njen razvoj (4,13).

5. EPIDURALNA ANALGEZIJA U POROĐAJU

5.1. Uvod u epiduralnu analgeziju

Epiduralna analgezija, kombinirana spinalno-epiduralna analgezije te razni oblici spinalne analgezije tehnike su regionalne anestezije koje omogućuju sigurno i efikasno ublažavanje boli tijekom porođaja uz minimalne štetne učinke na majku i novorođenče.

Među nabrojanim tehnikama najčešće se koristi epiduralna analgezija pri kojoj se male koncentracije lokalnih anestetika (LA) ubrizgavaju u epiduralni prostor koji se nalazi između tvrde ovojnice kralježnične moždine i kralježnice (slika 2a). Primarno mjesto djelovanja LA su korijenovi spinalnih živaca koji se sastoje od simpatičkih, senzornih i motornih vlakana. Svaka vrsta živčanog vlakna ima drugačiju osjetljivost na anestetike pa tako epiduralna analgezija uzrokuje diferencijalni živčani blok blokirajući simpatička i senzorna vlakna s minimalnom blokadom motornih vlakana.

5.2. Indikacije i kontraindikacije

Zahtjev roditelja za ublažavanjem boli smatra se dovoljnom indikacijom za uvođenje epiduralne analgezije (14). Indikaciju za epiduralnu analgeziju čine i određena majčina stanja, poput preeklampsije te kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, kod kojih bi moglo doći do dekompenzacije kao posljedice hiperventilacije i aktivacije simpatikusa uzrokovanih stresnim odgovorom na bol (15). Može se primijeniti i u slučaju otežanog i produženog porođaja, malpozicije fetusa te blizanačke trudnoće (15).

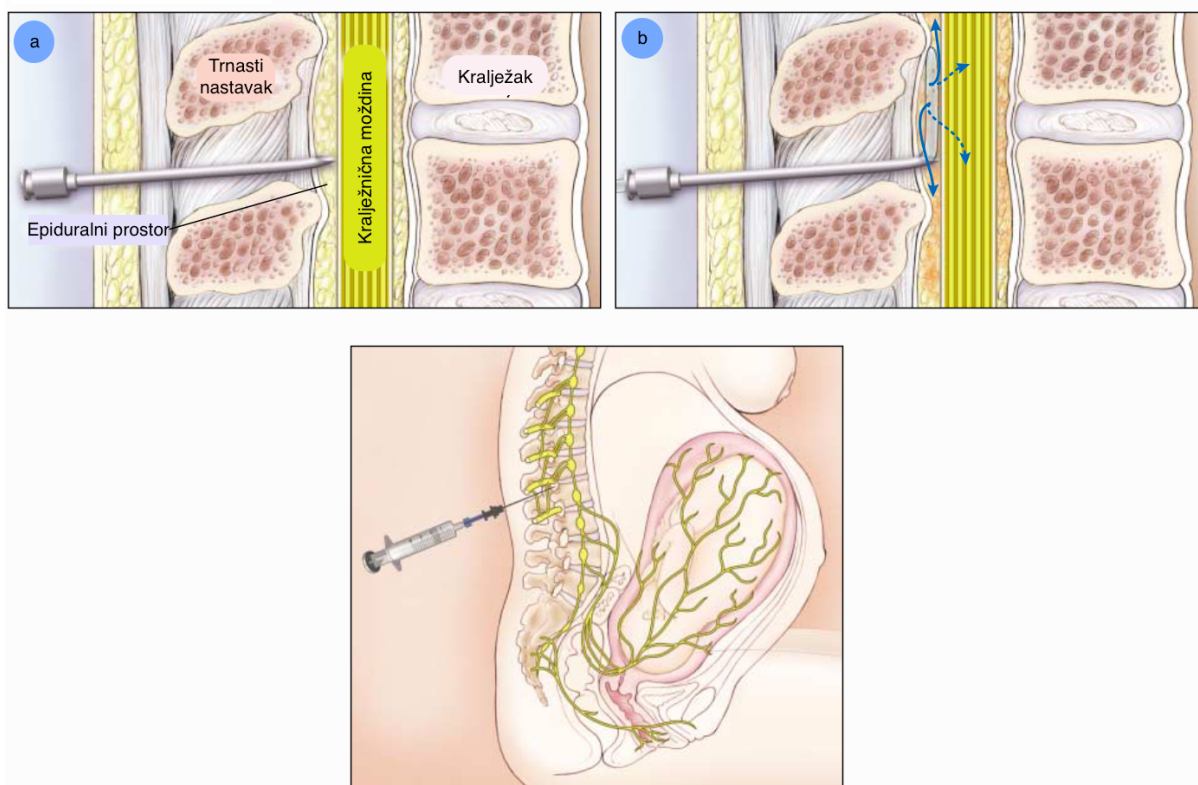
Kontraindikacije su rijetke i možemo ih podijeliti na apsolutne i relativne. U apsolutne kontraindikacije ubrajaju se roditeljno odbijanje epiduralne analgezije, infekcija na predviđenom

mjestu injiciranja LA, alergijska preosjetljivost na LA, nekorrigirana hipovolemija te povišeni intrakranijalni tlak.

U relativne kontraindikacije za primjenu epiduralne anestezije ubrajaju se koagulopatije, sklonost krvarenju (broj trombocita manji od 100 000), sepsa (lokalna i sustavna), teška stenoza srčanih zalistaka, preeklampsija ako je prisutna toksemija uz niske trombocite ($100 \times 10^9/L$), akutna neurološka bolest te nesuradljiv bolesnik.

5.3. Tehnika izvođenja epiduralnog bloka

Epiduralna analgezija se može izvesti u sjedećem i bočnom položaju. Bočni položaj ima prednost kod žena s visokim rizikom za prolaps pupkovine, a manja je i incidencija vazovagalne sinkope. Osim toga smanjuje rizik intravaskularnog postavljanja katetera i omogućuje lakše monitoriranje fetalne srčane akcije (16). Rodilja treba biti maksimalno flektirana kako bi se otvorio prostor između trnastih nastavaka i olakšalo uvođenje igle. Nakon postavljanja u željeni položaj, pomoću anatomskih točaka ili uz pomoć UZV-a određuje se mjesto uboda (L2 ili niže). Slijedi dezinfekcija mjesta punkcije i okolnog područja te infiltracija kože i potkožja lokalnim anestetikom (najčešće 1%-tnim lidokainom). Tehnika lociranja epiduralnog prostora temelji se na "gubitku otpora" koji se osjeti prilikom prolaska kroz žuti ligament. Igla se uvodi istovremeno stišćući štrcaljku ispunjenu zrakom ili fiziološkom otopinom sve dok se ne osjeti gubitak otpora nakon kojeg je moguće ušpricati nekoliko mililitara otopine. Nakon što je igla u epiduralnom prostoru uvodi se kateter pazeći da njegova duljina unutar epiduralnog prostora ne bude više od 6 cm kako bi se izbjegao unilateralan blok, migracija katetera te kanulacija vene (17) (slika 2b). Nakon postavljanja epiduralnog katetera igla se izvlači, a prije davanja test-doze i spajanja na pumpu za infuziju aspirira se sadržaj kako bismo isključili prodor u subarahnoidalni prostor ili krvnu žilu.



Slika 2: Tehnika izvođenja epiduralne analgezije. Prema Jakobi i sur. (8)

5.4. Lijekovi u epiduralnoj analgeziji

Prema ASA i SOAP smjernicama preporučuje se najmanja moguća koncentracija LA koja pruža učinkovitu analgeziju uz minimalne neželjene učinke (18). Najčešće se koristi kombinacija razrijeđenog lokalnog anestetika i opioda topivog u mastima. Lijekovi izbora su aminoamidni lokalni anestetici bupivakain (0.0625% do 0.125%) ili ropivakain (0.08% do 0.2%) u kombinaciji s fentanilom ili sufentanilom, opioidima topivim u mastima. Njihova kombinacija omogućuje davanje manje količine oba lijeka uz brži i bolji učinak analgezije (16). Pokazano je da otopine većeg volumena i niskih koncentracija LA u odnosu na otopine manjeg volumena, a većih koncentracija LA dovode do bolje analgezije i većeg zadovoljstva roditelja uz manju ukupno danu dozu LA (19,20).

5.5. Vrijeme započinjanja epiduralne analgezije

Kada je najbolje vrijeme za primjenu epiduralne analgezije u porođaju predmet je brojnih rasprava koje traju do danas. Starije studije govore u prilog kasnijem početku, navodeći povezanost ranije primjene epiduralne analgezije (dilatacija cerviksa ≤ 5 cm) sa značajno produženim prvim i drugim porođajnim doba, povećanom potrebom za oksitocinom, sporijom stopom dilatacije cerviksa, povećanom incidencijom malpozicije fetusa te dovršenja porođaja carskim rezom (21). Brojne novije studije, polazeći od iste hipoteze, pokazale su da vrijeme početka davanja epiduralne analgezije nema učinka na stopu porođaja dovršenih carskim rezom (22-26). U meta analizi devet studija koja je uključivala 15 752 roditelja uspoređivan je učinak epiduralne analgezije primijenjene rano u latentnoj fazi prvog porođajnog doba s učinkom epiduralne analgezije primijenjene kasnije u aktivnoj fazi prvog porođajnog doba. Granica između ranog i kasnog početka bila je dilatacija cerviksa 4 do 5 cm. Rezultati meta analize pokazali su da nema razlike u dužini trajanja drugog porođajnog doba, učestalosti malpozicije te učestalosti opstetričkih zahvata i carskog reza (27).

5.6. Održavanje epiduralne analgezije

Ukoliko porođaj ne završi ubrzo nakon početka primjene epiduralne analgezije, ona se nastoji održati kontinuiranim ili intermitentnim davanjem ili primjenom epiduralne analgezije koju kontrolira roditelj (PCEA) (16,28). Još uvijek postoje dvojbe koja je metoda najučinkovitija i najsigurnija. Brojne studije uspoređuju učinke kontinuirane i intermitentne epiduralne analgezije na kvalitetu analgezije, pojavu motoričkog bloka, trajanje te način porođaja.

- Kontinuirana epiduralna infuzija (CEI) – epiduralna otopina niskih koncentracija LA i opioida daje se konstantnom brzinom kroz cijelo trajanje porođaja. CEI, u usporedbi s

manualno danim intermitentnim bolusima, smanjuje fluktuacije u intenzitetu boli, pridonosi većem zadovoljstvu roditelja, te smanjuje rizik od komplikacija poput sistavne toksične reakcije na lokalni anestetik i hipotenzije (29,30). Nije uočena razlika u incidenciji motoričkog bloka i trajanju drugog porođajnog doba, ali je zabilježen nešto veći broj porođaja dovršenih forcepsom uz ukupno manji broj porođaja dovršenih carskim rezom.

- Intermitentni bolusi – mogu se davati manualno na zahtjev roditelja ili uz pomoć novije tehnologije programiranog intermitentnog epiduralnog bolusa (PIEB). PIEB putem infuzijske pumpe isporučuje epiduralne boluse u unaprijed određenim intervalima. U usporedbi s CEI, PIEB pridonosi većem zadovoljstvu roditelja, manjem broju neplaniranih dodatnih bolusa te manjoj ukupno danoj dozi LA uz jednako učinkovitu analgeziju (31,32). Osim toga primijećena je i manja incidencija motoričkog bloka te manji broj instrumentalno dovršenih porođaja u odnosu na analgeziju održavanu uz pomoć CEI (33).
- Epiduralna analgezija koju kontrolira roditelj (PCEA) – PCEA je tehnika koja omogućuje roditelji da sama administrira bolus epiduralne otopine kada osjeti bol. Doza je prethodno programirana te je određen minimalan interval između dva bolusa (34). PCEA se može primijeniti samostalno ili u kombinaciji s CEI odnosno PIEB. Kombinacijom s CEI može se smanjiti broj neplaniranih dodatnih bolusa te pridonijeti povećanju zadovoljstva roditelja (35). Incidencija motoričkog bloka ovisi o koncentraciji LA te je primijećena veća incidencija kada se daje u kombinaciji s CEI (36).

U pokušaju da se smanji incidencija instrumentalnog dovršenja porođaja, došlo se na ideju da se pred kraj prvog porođajnog doba prestane s davanjem epiduralne otopine kako bi se omogućilo roditelji da tiska kad osjeti nagon. Međutim, to nije dovelo do očekivanih rezultata,

incidencija instrumentalnog dovršenja porođaja ostala je jednaka, a uočena je veća učestalost neadekvatnog bloka u drugom porođajnom dobu (37).

5.7. Nepovoljni učinci epiduralne analgezije

Epiduralna analgezija generalno je vrlo sigurna, ali kao i sve medicinske intervencije ima određene nuspojave i komplikacije. Moguće nuspojave su hipotenzija, pruritus, mučnina i povraćanje, urinarna retencija, vrućica i drhtanje (38,39). Hipotenzija nastaje kao posljedica blokade simpatikusa, a definira se kao vrijednost sistoličkog tlaka <100 mmHg ili pad za više od 20% od normalnih vrijednosti. Smatra se klinički bitnom ako se jave simptomi poput smušenosti, mučnine i usporenja srčane frekvencije fetusa. Incidencija hipotenzije nije visoka, a liječi se intravenskom nadoknadom tekućine i malim dozama fenilefrina ili efedrina te postavljanjem roditelja na lijevi bok. Preventivno davanje kristaloidnih otopina istovremeno s uspostavljanjem epiduralne analgezije nije pokazalo smanjenje incidencije javljanja hipotenzije (40).

Do neželjenih učinaka može doći i prilikom provođenja same tehnike. U slučaju prodora u krvnu žilu može doći do pojave sustavne toksične reakcije na lokalni anestetik koja se prvenstveno očituje simptomima od strane SŽS-a i KVS-a. Održavanje epiduralne analgezije visokim koncentracijama LA može dovesti do pojave motornog bloka rezultirajući smanjenom sposobnosti roditelja da tiska te povećanim rizikom od dovršetka porođaja instrumentalnim putem. Kombinacija LA i opioida omogućuje smanjenje koncentracije LA, a time i incidenciju pojave motornog bloka (40). Postpunkcijska glavobolja može se javiti kao posljedica slučajne punkcije dure tijekom uvođenja epiduralne igle. Meta-analiza 51 randomiziranih i opservacijskih studija pokazala je rizik slučajne punkcije dure tijekom uvođenja epiduralne igle od 1,5%, s rizikom javljanja postpunkcijske glavobolje od otprilike 52% (41). Glavobolja se

javlja 1-3 dana nakon zahvata, a liječi se simptomatski mirovanjem, analgeticima i kofeinom te tzv. "blood patch" terapijom u slučaju intenzivne glavobolje koja traje dulje od 3 dana (42,43).

6. UČINAK EPIDURALNE ANALGEZIJE NA TIJEK I ISHOD POROĐAJA

Mnoštvo istraživanja provedeno je kako bi se potvrdio ili opovrgnuo nepovoljan učinak epiduralne analgezije na tijek i ishod porođaja. Tumačenje rezultata istraživanja otežano je iz razloga što se rodilje koje se odlučuju za epiduralnu analgeziju razlikuju od ostalih rodilja te kod njih postoji veća vjerojatnost da će doći do zastoja u porođaju i posljedično carskog reza. Rodilje koje rađaju uz epiduralnu analgeziju najčešće su prvorotkinje, hospitaliziraju se u ranijoj fazi porođaja, prije uvođenja analgezije imaju usporenu cervikalnu dilataciju, a često se radi o induciranom porođaju (44).

6.1. Učinak epiduralne analgezije na prvo porođajno doba

Istraživanja u kojima se proučavao učinak epiduralne analgezije na trajanje prvog porođajnog doba dala su kontradiktorne rezultate. U meta-analizi koja je uključila 2703 prvorotkinje uspoređivao se učinak epiduralne i intravenske analgezije na stopu carskog reza, a kao jedan od sekundarnih ishoda proučavao se učinak na prvo porođajno doba. Kod prvorotkinja koje su rađale uz epiduralnu analgeziju zabilježeno je produženje prvog porođajnog doba za otprilike 30 minuta (45). Međutim, meta-analiza 38 studija koja je uključivala 9658 žena, kao i meta-analiza provedena od strane Halpern i Leighton, pokazale su da nema razlike u trajanju prvog porođajnog doba između rodilja koje su dobivale epiduralnu analgeziju te onih koje su primale intravenske opioide (6,46). Kada se epiduralna analgezija primjeni rano u početku porođaja, tj. u latentnoj fazi prvog porođajnog doba, prvo porođajno doba se može znatno skratiti (22-27).

Razlike u rezultatima navedenih studija najvjerojatnije su posljedica korištenja različitih metoda te prisutnosti čimbenika zabune koji utječu na kontraktilnost maternice (47). Promjene u aktivnosti maternice značajno utječu na trajanje prvog porođajnog doba. Rutinski se, u svrhu sprječavanja hipotenzije, zajedno s primjenom epiduralne analgezije daje i infuzija kristaloidne otopine te to može dovesti do smanjene kontraktilnosti maternice kočenjem otpuštanja ADH, a time i oksitocina (48). Osim toga smanjena kontraktilnost maternice može biti i posljedica pada koncentracije prostaglandina do koje dolazi nakon početka primjene epiduralne analgezije (49). S druge strane, epiduralna analgezija može pojačati kontraktilnost maternice smanjujući koncentraciju katekolamina u krvi (11).

6.2. Učinak epiduralne analgezije na drugo porođajno doba

Drugo porođajno doba je doba istiskivanja djeteta koje počinje potpunom otvorenošću materničnog vrata a završava rađanjem djeteta (50). Gotovo sva istraživanja koja su promatrala učinak epiduralne analgezije na tijek i ishod porođaja pokazala su produženje drugog porođajnog doba. Produženje može biti minimalno od 15 minuta pa sve do više od 2 sata, ovisno o studiji. Retrospektivna studija koja je uključivala 62 400 žena pokazala je da je trajanje drugog porođajnog doba na razini 95. percentilne vrijednosti otprilike 50 minuta duže kod roditelja koje su rađale uz epiduralnu analgeziju u usporedbi s roditeljama koje su rađale bez epiduralne analgezije (51). Znatno veći učinak epiduralne analgezije na trajanje drugog porođajnog doba pokazala je retrospektivna studija provedena u periodu između 1976. i 2008. godine navodeći da je ono na razini 95. percentilne vrijednosti 2 sata i 19 minuta duže kod prvorodilja koje su rađale uz epiduralnu analgeziju (52). Nasuprot tome, meta-analiza 38 randomiziranih kontroliranih istraživanja iz 2011. godine pokazala je znatno manji učinak epiduralne analgezije na trajanje drugog porođajnog doba navodeći produženje drugog porođajnog doba za samo 14

minuta kod žena koje su rađale uz epiduralnu analgeziju (6). Još slabiji učinak pokazao je randomizirani kontrolirani pokus u kojem se proučavao učinak niskih koncentracija LA na tijek i ishod porođaja u kojem je nađeno kako je trajanje drugog porođajnog doba produženo za svega 5,7 minuta kod roditelja koje rađaju uz epiduralnu analgeziju (53). Mogući mehanizam kojim epiduralna analgezija dovodi do produženja drugog porođajnog doba je smanjenje nagona za tiskanje te smanjena sposobnost tiskanja što je malo vjerojatno jer do smanjenje sposobnosti tiskanja dolazi tek pri visokim koncentracijama LA (38,44). Nadalje, epiduralna analgezija može blokirati aferentni krak Fergusonovog refleksa kod kojeg tijekom rastezanja donjeg uterinog segmenta dolazi do otpuštanja oksitocina, smanjujući time razinu oksitocina u krvi (54). Ne može se sa sigurnošću reći kolika je klinička važnost produljenog drugog porođajnog doba, međutim nekoliko studija je pokazalo da produljeno drugo porođajno doba ne dovodi do nepovoljnih učinaka na majku i dijete ukoliko je kod majke uspostavljena dobra kontrola analgezije i hidracije, a dijete napreduje u porođajnom kanalu te ukoliko se cijelo vrijeme monitorira fetalna srčana akcija (55,56). Tolerirajući dulje trajanje drugog porođajnog doba povećava se stopa spontanijih porođaja. Polazeći od te spoznaje ACOG je u svoju definiciju zastoja u drugom porođajnom dobu inkorporirao prisutnost, odnosno odsutnost epiduralne analgezije pomičući granice trajanja normalnog drugog porođajnog doba s 2 na 3 h kod prvorotkinja, odnosno s 1 na 2 h kod višerotkinja. Odluka o instrumentalnom ili operativnom dovršenju porođaja ne bi se trebala donositi samo na temelju trajanja drugog porođajnog doba, posebice ako se vidi napredak (57).

6.3. Učinak epiduralne na stopu instrumentalno dovršenih porođaja

Epiduralna analgezija može povišiti učestalost instrumentalno dovršenih porođaja za 5-50% (58). Jasno je iz navedenog kako postoji velika neujednačenost u rezultatima različitih studija

koje su istraživale utjecaj epiduralne analgezije na stopu instrumentalno dovršenih porođaja. Retrospektivna studija provedena u periodu između 2007. i 2011. godine pokazala je povezanost između primjene epiduralne analgezije i produljenog prvog i drugog porođajnog doba, međutim, bez utjecaja na incidenciju instrumentalno dovršenih porođaja (59). Meta-analiza 7 studija koja je uključivala 28 000 rođilja također nije pokazala povezanost između primjene epiduralne analgezije i porasta instrumentalno dovršenih porođaja (60). Nasuprot tome brojne studije pokazuju porast instrumentalno dovršenih porođaja u slučaju primjene epiduralne analgezije povezujući taj porast s produljenjem drugog porođajnog doba (61,62). Meta-analiza 23 randomizirana kontrolirana pokusa koja je uključivala 7935 rođilja, kao i ona koju su proveli Halpern i Leighton, pokazala je povišeni rizik od instrumentalno dovršenih porođaja kod žena koje rađaju uz epiduralnu analgeziju (6,46). Mogući uzrok porasta učestalosti instrumentalno dovršenih porođaja je senzorna blokada uterusa i porođajnog kanala, kao i relaksacija abdominalne muskulature s posljedično slabijim nagonom i sposobnošću za tiskanje. Visoke koncentracije LA mogu dovesti i do relaksacije mišića dna zdjelice što može rezultirati malrotacijom glavice fetusa (47). Osim toga, s ciljem edukacije specijaliziranih opstetričari će se puno češće odlučiti za instrumentalno dovršenje porođaja kod žena koje rađaju uz epiduralnu analgeziju (63). Obzirom na to da instrumentalno dovršenje porođaja povisuje rizik od ozljede perineuma kod majke (64) te može imati nepovoljne učinke na novorođenče (61) od iznimne je važnosti unaprijediti tehniku epiduralne analgezije te tako smanjiti neželjene posljedice. Korištenjem manjih koncentracija LA smanjuje se rizik od instrumentalnog dovršenja porođaja (65,66). Meta-analiza provedena 2017. godine koja je obuhvaćala studije u kojima su korištene samo razrijeđene epiduralne otopine pokazala je da nema razlike u učestalosti porođaja dovršenih instrumentalnim putem između rođilja koje su rađale uz epiduralnu analgeziju i rođilja koje su rađale bez epiduralne analgezije (53). Osim toga način održavanja epiduralne analgezije može utjecati na učestalost instrumentalnog dovršenja

porođaja pa je tako uz CEI zabilježen nešto veći broj instrumentalno dovršenih porođaja u odnosu na PIEB (29,30,33).

6.4. Učinak epiduralne analgezije na učestalost carskog reza

Istraživanje provedeno 2012. godine u SAD-u pokazalo je da porast učestalosti carskog reza gotovo jednako prati porast učestalosti primjene epiduralne analgezije tijekom porođaja (67). Taj podatak doveo je do pitanja povećava li primjena epiduralne analgezije u porođaju rizik od carskog reza. Epiduralna analgezija produljuje trajanje porođaja, posebice drugog porođajnog doba, a glavna indikacija za carski rez je zastoj u napredovanju porođaja (68). Studije koje su uspoređivale stopu porođaja dovršenih carskim rezom prije i poslije početka primjene epiduralne analgezije pokazale su da porast u primjeni epiduralne analgezije tijekom porođaja ne dovodi do povećanog broja porođaja dovršenih carskim rezom (60,69-71). Osim toga, provedeni su brojni randomizirani kontrolirani pokusi u kojima je uspoređivan tijek i ishod porođaja kod roditelja koje su rađale uz epiduralnu analgeziju s roditeljama koje su rađale uz intravensku analgeziju odnosno bez analgezije. Meta-analize randomiziranih kontroliranih pokusa pokazale su da primjena epiduralne analgezije tijekom porođaja ne dovodi do povećanog rizika od carskog reza (6,46). Istraživanja su također pokazala da koncentracija LA ne utječe na učestalost carskog reza, odnosno veće koncentracije LA ne dovode do većeg rizika od dovršenja porođaja carskim rezom (65).

Prethodno mišljenje da epiduralna analgezija dana rano u početku porođaja povišuje rizik od dovršenja porođaja carskim rezom te da se do početka primjene epiduralne analgezije treba čekati na otvorenost cerviksa od 4-5 cm naknadno je opovrgnuto brojnim studijama (22-26). Utjecaj na učestalost carskog reza ima i način rada opstetričara te protokoli kojima se opstetričar vodi prilikom odlučivanja o načinu dovršetka porođaja. U studiji koja je pratila 1533 roditelje,

koje je porađalo 11 opstetričara, postotak carskog reza iznosio je od 19% do 41% potvrđujući tezu da način rada opstetričara utječe na učestalost carskog reza (72). S ciljem smanjenja tih varijacija trebaju se uvesti dobro definirane preporuke i odrediti objektivni kriteriji za dijagnozu zastoja u napredovanju porođaja. Osim toga povezanost primjene epiduralne analgezije tijekom porođaja i povećanog rizika od carskog reza može se objasniti time da roditelje s većim rizikom od produljenog porođaja i operativnog dovršenja porođaja češće trpe jaču bol koja se javlja rano u početku porođaja te su potrebne veće doze epiduralne analgezije da se ublaži bol (73,74).

7. ZAKLJUČAK

Bol je neizostavna pratilja svakog porođaja. Pritom, subjektivni doživljaj te boli znatno varira od roditelja do roditelja, a na njega utječu ranije iskustvo porođaja te kognitivni, socijalni, kulturalni i brojni drugi čimbenici. Neke roditelje doživljavaju porođaj kao bolno i neugodno iskustvo, dok druge žene prihvaćaju bol kao nešto što vrijedi pretrpjeti za svoje dijete. Porođajna bol znatno pridonosi psihičkim i tjelesnim naporima roditelja te može negativno utjecati na majčin organizam i tijek porođaja, a posljedično i na dijete. Ublažavanjem boli prekida se trijas: bol-strah-spazam čime se omogućuje normalan nastavak porođaja i postiže pozitivan odnos roditelja prema njemu. Zadatak liječnika je na vrijeme upoznati trudnicu s brojnim farmakološkim i nefarmakološkim metodama ublažavanja boli, a na roditelji je da odluči hoće li i što od ponuđenog izabrati. Najučinkovitija metoda ublažavanja porođajne boli je epiduralna analgezija. Epiduralna analgezija može osigurati potpuno bezbolan porođaj uz minimalne štetne učinke na majku i dijete te u tom smislu zapravo nema alternativu. Unatoč njenoj popularnosti i dalje postoje kontroverze o učinku epiduralne analgezije na tijek i ishod porođaja. Epiduralna analgezija može utjecati na trajanje porođaja, blago skraćujući prvo te produžujući drugo porođajno doba. Učinak na drugo porođajno doba je minimalan kada se koriste male koncentracije lokalnog anestetika. Osim toga, pokazano je da produljeno trajanje drugog porođajnog doba ne dovodi do nepovoljnih učinaka na majku i dijete te se toleriranjem duljeg trajanja drugog porođajnog doba povećava učestalost vaginalnog porođaja. Epiduralna analgezija može povišiti postotak instrumentalno dovršenih porođaja, ali ne povećava vjerojatnost dovršenja porođaja carskim rezom. Suprotno od prethodnih mišljenja, početak primjene epiduralne analgezije u latentnoj fazi prvog porođajnog doba ne dovodi do povećanja rizika od dovršenja porođaja carskim rezom. Održavanje epiduralne analgezije moguće je postići primjenom kontinuirane infuzije ili davanjem intermitentnih bolusa. Kontinuirana

epiduralna infuzija u odnosu na intermitentno davanje bolusa epiduralne otopine može dovesti do povećanog broja instrumentalno dovršenih porođaja, ali je manja učestalost dovršenja porođaja carskim rezom. S obzirom da nije pokazano da prekidanje epiduralne analgezije pred kraj prvog porođajnog doba dovodi do smanjenog broja instrumentalno dovršenih porođaja, preporučeno je nastaviti s primjenom epiduralne analgezije sve do kraja porođaja.

Zaključno, svaku trudnicu treba na vrijeme upoznati s mogućim metodama ublažavanja boli. U slučaju da se roditelj odluči za epiduralnu analgeziju te ako ne postoje kontraindikacije, s primjenom epiduralne analgezije može se započeti onda kada to roditelj zatraži, a preporučeno je s njome nastaviti sve do kraja porođaja.

8. ZAHVALE

U prvom redu željela bih se zahvaliti svojem mentoru doc.dr.sc Gordanu Zlopaši na usmjeravanju, potpori, susretljivosti i pokazanom razumijevanju pri pisanju ovog rada.

Hvala mom dečku, prijateljima i kolegama koji su bili uz mene i pružali mi podršku tokom fakultetskog obrazovanja.

Za kraj, najveće hvala mojoj obitelji koja me oblikovala u osobu kakva sam danas. Zahvaljujem im na beskrajnoj podršci, ljubavi i razumijevanju koje mi pružaju cijeli život.

9. LITERATURA

1. Lowe NK. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:S16-24.
2. Melzack R, Taenzer P, Feldman P, Kinch RA. Labour is still painful after prepared childbirth training. *Can Med Assoc J*. 1981;125:357-363.
3. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;59:S9-S15.
4. Hiltunen P, Raudaskoski T, Ebeling H, Moilanen I. Does pain relief during delivery decrease the risk of postnatal depression? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83:257.
5. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, i sur. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database System Rev* [Internet]. 2012 [pristupljeno 13.05.2018.]. Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009234/abstract>.
6. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database System Rev* [Internet]. 2011 [pristupljeno 13.05.2018.]. Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000331.pub3/abstract>.
7. Melzack R, Kinch A, Dobkin P, Lebrun M, Taenzer P. Severity of labour pain: influence of physical as well as psychologic variables. *Can Med Assoc*. 1984; 130: 579-584.
8. Jakobi P, Solt I, Zimmer EZ. 27. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med*. 2003; 348(18): 1818–1820.
9. Reynolds F, Sharma SK, Seed PT. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. *BJOG*. 2002; 109:1344.

10. Lederman RP, Lederman E, Work B Jr, McCann DS. Anxiety and epinephrine in multiparous women in labor: relationship to duration of labor and fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153:870.
11. Neumark J, Hammerle AF, Biegelmayr C. Effects of epidural analgesia on plasma catecholamines and cortisol in parturition. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985; 29: 555-559.
12. Westgren M, Lindahl SGE, Norden E. Maternal and fetal endocrine stress response at vaginal delivery with and without epidural block. *J Perinat Med.* 1986; 14: 235-241.
13. Suhitharan T, Pham TP, Chen H, Assam PN, Sultana R, Han N, i sur. Investigating analgesic and psychological factors associated with risk of postpartum depression development: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1333-1339.
14. ACOG Committee Opinion No. 295, Pain Relief During Labor, July 2004 (replaces No. 231, February 2000; reaffirmed 2015). <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Pain-Relief-During-Labor>
15. Gomar C, Fernandez C. Epidural analgesia $\pm$ anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 542-58.
16. D'Arby Toledano R, Leffert L. Neuraxial analgesia for labor and delivery (including instrumented delivery). U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.05.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
17. Mhyre JM, Greenfield ML, Tsen LC, Polley LS. A systematic review of randomized controlled trials that evaluate strategies to avoid epidural vein cannulation during obstetric epidural catheter placement. *Anesth Analg.* 2009; 108:1232.

18. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016; 124:270.
19. Ginosar Y, Davidson EM, Firman N, Meroz Y, Lemmens H, Weiniger CH, i sur. A randomized controlled trial using patient-controlled epidural analgesia with 0.25% versus 0.0625% bupivacaine in nulliparous labor: effect on analgesia requirement and maternal satisfaction. *Int J Obstet Anesth*. 2010; 19:171.
20. Christiaens F, Verborgh C, Dierick A, Camu F. Effects of diluent volume of a single dose of epidural bupivacaine in parturients during the first stage of labor. *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23:134.
21. Thorp JA, Hu DH, Albin RM, McNitt J, Meyer BA, Cohen GR, i sur. The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: A randomized, controlled, prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(4), 851–858.
22. Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women in spontaneous labour? *Anesthesiology*. 1994;80(6):1201–8.
23. Wang FZ, Shen XF, Guo XR, Peng YZ, Gu XQ. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009;111(4):871–80.
24. Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, Scavone BM, Gerber SE, Yaghmour EA. Early compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1066–74.
25. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med*. 2005;352 (7):655–65.

26. Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor. Does it increase the risk of caesarean section? A randomised trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):600–5.
27. Sng BL, Leong WL, Zeng Y, Siddiqui FJ, Assam PN, Lim Y, i sur. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database System Rev* [Internet]. 2018[pristupljeno 21.05.2018.]. Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007238.pub2/asset/CD007238.pdf?v=1&t=ji2zyknc&s=b05d3be1e6000c25d64121bce2aea7c89e72eafb>
28. Kutlešić M, Kutlešić R. Epidural analgesia in labor: specific characteristics, dilemmas and controversies. *Medicinski Pregled.* 2012;65(9-10):441-7
29. Lamont RF, Pinney D, Rodgers P, Bryant TN. Continuous versus intermittent epidural analgesia. A randomised trial to observe obstetric outcome. *Anaesthesia.* 1989; 44:893.
30. Smedstad KG, Morison DH. A comparative study of continuous and intermittent epidural analgesia for labour and delivery. *Can J Anaesth.* 1988; 35:234.
31. Lim Y, Sia AT, Ocampo C. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int J Obstet Anesth.* 2005; 14:305.
32. Fettes PD, Moore CS, Whiteside JB, Mcleod GA, Wildsmith JAW. Intermittent vs continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labour. *Br J Anaesth.* 2006; 97:359.
33. Capogna G, Camorcia M, Stirparo S, Farcomeni A. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. *Anesth Analg.* 2011; 113:826.

34. Grant GJ. Pharmacologic management of pain during labor and delivery. U: UpToDate, Post TW, ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, 2018 [pristupljeno 18.05.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
35. Halpern SH, Carvalho B. Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesth Analg.* 2009; 108:921.
36. Van der Vyver M, Halpern S, Joseph G. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2002; 89:459.
37. Torvaldsen S, Roberts CL, Bell JC, Raynes-Greenow CH. Discontinuation of epidural analgesia late in labour for reducing the adverse delivery outcomes associated with epidural analgesia. *Cochrane Database System Rev* [Internet]. 2004 [pristupljeno 18.05.2018.]. Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004457.pub2/abstract>.
38. Grant GJ. Adverse effects of neuraxial analgesia and anesthesia for obstetrics. U: UpToDate, Post TW, ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, 2018 [pristupljeno 18.05.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
39. Mayberry LJ, Clemmens D, De A. Epidural analgesia side effects, co-interventions and care of women during childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:S81-93.
40. Kinsella SM, Pirlet M, Mills MS, Tuckey JP, Thomas TA. Randomized study of intravenous fluid preload before epidural analgesia during labour. *Br J Anaesth.* 2000;85(2):311-313.
41. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth.* 2003; 50:460.

42. Thew M, Paech MJ. Management of postdural puncture headache in the obstetric patient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21:288.
43. Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović LJ, Šakić K, VEgar-Brozović V. *Klinička anesteziologija i reanimatologija.* Zagreb: Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju;2014.
44. Segal S. Anesthesia and the progress of labour. *Can J Anesth.* 2001; 48:1-5.
45. Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology.* 2004; 100: 142–8.
46. Halpern SH, Leighton BL. Epidural analgesia and the progress of labor. U: Halpern SH, Douglas MJ, ur. *Evidence-based Obstetric Anesthesia.* Oxford: Blackwell; 2005. Str. 10–22.
47. Cambic CR, Wong CA. Labour analgesia and obstetric outcomes. *Br J Anaesth.* 2010; 105:i50-i60.
48. Cheek TG, Samuels P, Miller F, Tobin M, Gutsche BB. Normal saline i.v. fluid load decreases uterine activity in active labour. *Br J Anaesth.* 1996; 77: 632–5.
49. Behrens O, Goeschen K, Luck HJ, Fuchs AR. Effects of lumbar epidural analgesia on prostaglandin F2 alpha release and oxytocin secretion during labor. *Prostaglandins.* 1993; 45: 285–96
50. Đelmiš J, Orešković S, i sur. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
51. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, Burkman R, Haberman S, Gregory KD, i sur. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:1281.

52. Cheng YW, Shaffer BL, Nicholson JM, Caughey AB. Second stage of labor and epidural use: a larger effect than previously suggested. *Obstet Gynecol.* 2014; 123:527.
53. Wang TT, Sun S, Huang SQ. Effects of epidural labor analgesia with low concentration of local anesthetics on obstetric outcome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Analg.* 2017; 124:1571.
54. Amice JA, Seitchik J, Robinson A G. Studies of oxytocin in plasma of women during hypocontractile labour. *Journal Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58:274-9.
55. Derham RJ, Crowhurst J, Crowther C. The second stage of labour: durational dilemmas. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991; 31:31–6.
56. Menticoglou SM, Manning F, Harman C, Morrison I. Perinatal outcome in relation to second-stage duration. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 906–12.
57. American College of Obstetricians and Gynecologists. Dystocia and augmentation of labor. ACOG Practice Bulletin No. 49, December 2003 *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1445–54.
58. Lieberman E, O'Donoghue C. Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: S31-68.
59. Rimaitis K, Klimenko O, Rimaitis M, Morkunaite A, Macas A. Labor epidural analgesia and the incidence of instrumental assisted delivery. *Medicina (Lithuania).* 2015; 51(2):76–80.
60. Segal S, Su M, Gilbert P. The effect of a rapid change in availability of epidural analgesia on the cesarean delivery rate: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 974–8.
61. Hasegawa J, Farina A, Turchi G, Hasegawa Y, Zanello M, Baroncini, S. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome. *J Anesth.* 2013; 27(1): 43–47.

62. Anwar S, Anwar MW, Ayaz A, Danish N, Ahmad S. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(1):146–50.
63. Bofill JA, Vincent RD, Ross EL, et al. Nulliparous active labour, epidural analgesia, and cesarean delivery for dystocia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177:1465-70.
64. Robinson JN, Norwitz ER, Cohen AP, McElrath TF, Lieberman ES. Episiotomy, operative vaginal delivery, and significant perinatal trauma in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 1180–4.
65. Shennan AH. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9275): 19–23.
66. Sultan P, Murphy C, Halpern S, Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: A meta-analysis. *Can J Anesth*. 2013; 60(9): 840–854.
67. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62:1–20.
68. Grant EN, Tao W, Craig M, McIntire D, Leveno K. Neuraxial analgesia effects on labour progression: Facts, fallacies, uncertainties and the future. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(3):288-293.
69. Yancey MK, Pierce B, Schweitzer D, Daniels D. Observations on labor epidural analgesia and operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 353–9.
70. Fogel ST, Shyken JM, Leighton BL, Mormal JS, Smeltzer J. Epidural labor analgesia and the incidence of Cesarean delivery for dystocia. *Anesth Analg*. 1998; 87: 119–23.
71. Gribble RK, Meier PR. Effect of epidural analgesia on the primary cesarean rate. *Obstet Gynecol*. 1991; 78: 231–4.
72. Goyert GL, Bottoms SF, Treadwell MC, Nehra PC. The physician factor in cesarean birth rates. *N Engl J Med*. 1989; 320: 706-9.

73. Hess PE, Pratt SD, Soni AK, Sarna MC, Oriol NE. An association between severe labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2000; 90: 881–6.
74. Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Intensity of labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2001; 92: 1524–8.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 15. svibnja 1993. godine, ali vrlo brzo sam se preselila u Zadar gdje sam završila Osnovnu školu Stanovi, a potom Gimnaziju Franje Petrića, opći smjer. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja pohađala sam školu odbojke te školu stranih jezika. Maturirala sam 2011. godine, nakon čega sam upisala Komparativnu književnost na Filozofskom fakultetu u Zagrebu. Ubrzo sam shvatila da taj studij nije za mene te sam odlučila upisati Medicinski fakultet.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Tijekom studija bila sam aktivni član studentske organizacije CroMSIC koja mi je omogućila brojna poznanstva diljem cijelog svijeta. Nakon završene pete godine studija odradila sam jednomjesečnu praksu na Odjelu za ginekologiju i porodništvo u Marakešu.

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.