

METODI DI INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO NELLA GRAVIDANZA A TERMINE

Paolo Venturini, Simone Paganelli, Fabio Facchinetti

Dipartimento Materno-Infantile
Università di Modena e Reggio Emilia

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Fabio Facchinetti
Dipartimento Materno Infantile - U.O. Ostetricia e Ginecologia
Via del Pozzo, 71 - 41100 Modena Italy
tel: +39 059 4224394; fax: +39 059 4224394; e-mail: facchinetti.fabio@unimore.it

ABSTRACT

This paper reviews methods of induction and preinduction of labour. Mechanical as well as pharmacological induction of labour are described, namely focusing on topic prostaglandins. Moreover, author's clinical experiences is reported.

Key words: *labour induction; dinoprostone; term pregnancy.*

RIASSUNTO

Con questa breve rassegna abbiamo voluto trattare l'induzione e la preinduzione al travaglio di parto. Sono stati considerati sia i metodi meccanici che quelli farmacologici con particolare riferimento all'utilizzo delle prostaglandine per via locale. Infine, viene riportata la casistica degli autori.

Parole chiave: *induzione al travaglio di parto; dinoprostone; gravidanza a termine.*

INTRODUZIONE

L'induzione del parto è l'insieme di interventi medici, chirurgici e farmacologici, volti a determinare l'inizio e il mantenimento del travaglio di parto (1). Per induzione del parto si dovrebbe intendere sia la stimolazione dell'attività contrattile uterina che l'induzione della maturazione cervicale, intesa come l'insieme dei fenomeni che portano ad un cambiamento della posizione dell'orifizio uterino interno (da posteriore ad anteriore), ad un rammollimento, raccorciamento e, quindi, appianamento della cervice ed alla sua successiva dilatazione. Tuttavia, esistono condizioni cliniche in cui l'obiettivo principale è il raggiungimento di una sola di queste condizioni: ad esempio, nel caso in cui sia presente una cervice fortemente immatura o impreparata, è preferibile ottenere inizialmente un miglioramento della condizione cervicale prima di stimolare l'attività contrattile uterina; viceversa se il collo è ben preparato sarà necessario stimolare solo l'attività contrattile e le strategie d'intervento in queste due diverse condizioni saranno diverse. L'esperienza clinica insegna che l'induzione può fallire anche nella gestante con le condizioni apparentemente più favorevoli (pluriparità, score di Bishop >5) ed è uniformemente accettato che il sistema di punteggio di Bishop costituisce attualmente il principale parametro in grado di predire il successo dell'induzione al parto (2).

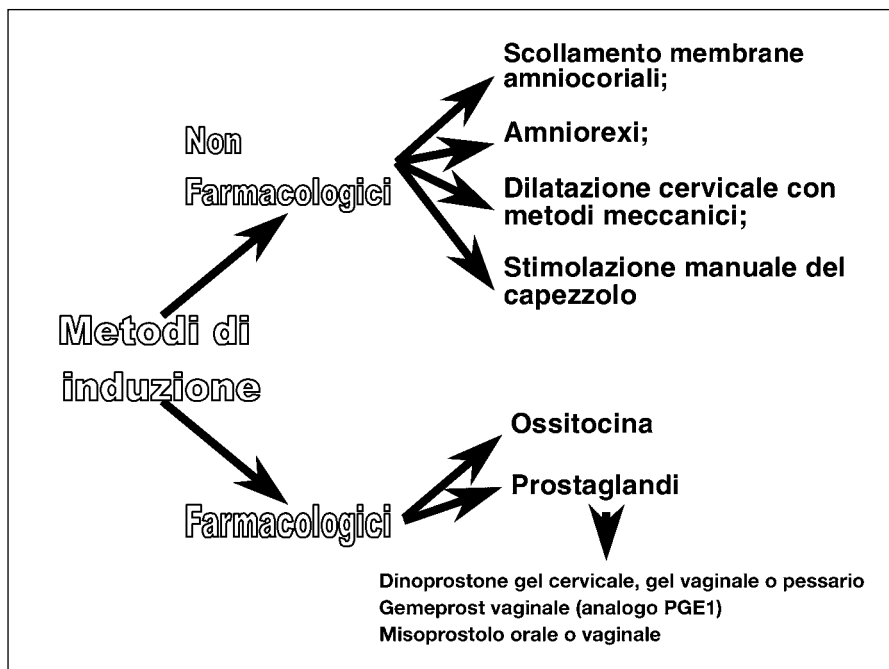
In questa breve rassegna tratteremo fondamentalmente due gruppi di metodi di induzione del travaglio di parto, quelli non-farmacologici e quelli farmacologici (Figura 1).

METODI NON-FARMACOLOGICI

Possono essere utilizzati da soli o in associazione tra loro o ancora in associazione a metodi farmacologici. Tali metodi consistono nello scollamento delle membrane amniocoriali, nell'amniorexi, nella stimolazione manuale del capezzolo e nella dilatazione meccanica della cervice uterina.

Scollamento delle membrane amniocoriali: consiste nell'inserzione di un dito profondamente nella cervice uterina fino a raggiungere l'orifizio uterino interno ed il polo inferiore delle membrane fetali che viene, quindi, meccanicamente separato in alto e circolarmente, fin dove è possibile, dal segmento uterino inferiore. Questa manovra determina un aumento della liberazione locale, da parte delle membrane fetali e della cervice uterina, di prostaglandine E2 ed F2 α (3). La liberazione di prostaglandine associata allo scollamento delle membrane è correlata all'estensione della superficie delle membrane che viene separata, avviene in maniera rapida, acuta e transitoria, essendo della durata di alcune ore (2-6 ore). Un ipotetico meccanismo che potrebbe spiegare l'aumentata liberazione di prostaglandine è che con questa procedura si verrebbe a creare un'infezione localizzata al polo inferiore delle membrane; questa stimolerebbe potentemente la liberazione locale di prostaglandine. Alternativamente, le prostaglandine sarebbero prodotte localmente in risposta al danno tessutale meccanico creato con lo scollamento delle membrane.

Figura 1. Metodi di induzione farmacologia e non farmacologica del travaglio di parto



Amniorexi: consiste nell'introdurre attraverso la vagina ed il canale cervicale uno strumento in grado di afferrare, al di sotto della parte presentata fetale, il polo inferiore delle membrane e di procurare in esse una soluzione di continuità tale da consentire la fuoriuscita del liquido amniotico. L'amniotomia ha diverse, importanti conseguenze. Innanzitutto, mette in contatto l'ambiente intrauterino, generalmente sterile con la vagina ed il suo ricco ambiente microbiologico; ciò significa che il feto, la decidua, la placenta, le membrane fetali ed il liquido amniotico sono suscettibili di invasione e colonizzazione batterica. E' possibile che questo effetto sia in parte anche positivo, nel senso che la presenza di un'infezione iniziale, subclinica favorisca la liberazione locale di mediatori biochimici del parto.

L'amniotomia, inoltre, permette la fuoriuscita di liquido amniotico che da un lato porta ad un addossamento delle pareti uterine al soma fetale, con possibili effetti di compressione sul cordone ombelicale e ripercussioni sul benessere fetale e dall'altro si assiste ad una discesa della parte presentata nella pelvi con miglioramento della condizione ostetrica. Inoltre consente di visualizzare direttamente la quantità ed il colore del liquido amniotico.

Infine, similmente a quanto avviene nel caso dello scollamento delle membrane l'amniorexi determina un'umentata liberazione locale di prostaglandine E2 e F2 α . Le prostaglandine possono raggiungere la vicina cervice ed esercitare il loro effetto maturativo sul collagene e sulla matrice extracellulare. E' verosimile che l'aumento iniziale della produzione di prostaglandine associato all'amniotomia sia da imputare al danno meccanico prodotto localmente nei tessuti mediante la procedura, mentre l'incremento successivo ad essa sia espressione dell'attivazione di un sistema locale di produzione di questi mediatori. L'inizio del parto dopo induzione mediante amniorexi non sembra coinvolgere un'umentata secrezione di ossitocina; pare che questa svolga un ruolo più importante una volta che il travaglio sia già avviato (4-6).

Dilatazione cervicale con metodi meccanici: è stata una tecnica largamente usata nella pratica clinica prima dell'impiego delle

prostaglandine. Consiste nell'applicazione nel canale cervicale di dispositivi capaci di aumentarne meccanicamente il diametro. Esistono numerosi dispositivi in grado di assolvere questo compito quali: le candele di Krause e il catetere di Foley. Una review del 2003 (7) confrontati i metodi meccanici rispetto al placebo/nessun trattamento non trova differenze significative nella percentuale di parti vaginali entro 24 ore, nel numero dei cesarei e nelle complicanze materno-fetali. Quando il confronto è stato effettuato col gel di prostaglandine (sia intracervicale che vaginale) si è visto che con l'induzione farmacologica si aveva un maggior numero di parti entro le 24 ore, nessuna differenza nelle percentuali di taglio cesareo ma un maggior numero di iperstimoli uterini. Le complicanze materno-fetali gravi sono risultate molto rare con entrambi i metodi. I metodi dilatazione meccanici sono oggi poco usati, sia per la minor efficacia che per il maggior rischio di infezioni intrauterine.

Stimolazione manuale del capezzolo: è associata ad insorgenza di un'attività contrattile uterina spontanea che in alcuni casi può determinare l'induzione del parto. La stimolazione attiva un riflesso neurormonale che stimola a sua volta la secrezione di ossitocina endogena da parte dei nuclei ipotalamici supraottico e paraventricolare. Anche questa metodica non è utilizzata nei protocolli clinici.

METODI FARMACOLOGICI

Consistono nell'utilizzo di farmaci a livello topico o sistemico, atti a portare alla maturazione cervicale e ad un'attività contrattile regolare. E' possibile storicamente suddividere le metodiche, secondo il loro utilizzo nelle diverse condizioni del canale cervicale. Qualora, infatti, la cervice risulti "matura" la maggior parte dei protocolli di induzione del parto utilizza l'ossitocina o le prostaglandine per via vaginale (sottoforma di gel o di tavolette vaginali); al contrario, quando la cervice è immatura si preferisce l'utilizzo di prostaglandine per via intracervicale o il pessario o altre sostanze ancora in fase sperimentale.

Induzione con ossitocina: l'ossitocina è una delle più potenti sostanze uterotoniche finora conosciute e questa sua proprietà di stimolare la contrazione miometriale ne giustifica il coinvolgimento nell'inizio e nel mantenimento del parto, nel secondamento e nell'involuzione uterina durante il puerperio. Inoltre l'ossitocina stimola anche la contrazione delle cellule mioepiteliali che circondano gli acini mammari ed i dotti escretori della mammella, favorendo, in tal modo, la lattazione.

Al di fuori della gravidanza l'ossitocina è prodotta dall'ipotalamo e secreta in maniera pulsatile dalla neuroipofisi (8). In gravidanza esistono altre due potenziali fonti di ossitocina: la neuroipofisi fetale, in cui è riscontrabile la sua presenza attorno alla 16° settimana gestazionale (9); e i tessuti intrauterini, in cui è dimostrata la presenza di mRNA a livello della decidua uterina e delle membrane fetali.

L'ossitocina, quindi, non è soltanto un ormone che va ad agire a distanza sull'utero, ma anche una sostanza ad azione paracrina e/o autocrina locale. Agisce sui tessuti bersaglio legandosi a recettori specifici localizzati

nella membrana cellulare, innescando all'interno della cellula una serie di eventi che portano all'aumento del calcio intracellulare. La risposta finale all'azione dell'ossitocina dipende dalla natura delle cellule bersaglio stesse; nel caso del miometrio è costituita dalla cellula muscolare liscia, nel caso delle cellule deciduali è costituita dalla liberazione di prostaglandine (10). Il principale organo bersaglio dell'ossitocina è l'utero, il quale, a livello del fondo e del corpo, contiene un gran numero di recettori che via via vanno diminuendo nel segmento uterino inferiore e nella cervice. Il legame dell'ossitocina determina un aumento del calcio intracellulare con stimolazione della secrezione di prostaglandine. A sua volta poi le prostaglandine stesse sono uno stimolo alla produzione di ossitocina nei tessuti, mantenendo così un meccanismo di stimolazione reciproca (11). Poco è noto circa i fattori coinvolti nella modulazione della secrezione di ossitocina da parte della neuroipofisi materna e fetale. Un fattore importante, favorente la stimolazione della secrezione materna durante il parto, sarebbe costituito dalla distensione della cervice e della vagina che determinerebbe un arco nervoso riflesso il quale raggiungerebbe la neuroipofisi attraverso il midollo spinale (riflesso di Ferguson). A livello autocrino, l'estradolo a concentrazioni fisiologiche è capace di stimolare la sintesi e la liberazione di ossitocina da parte della decidua e del corion. Per contro il progesterone non avrebbe nessun effetto stimolatorio o inibitorio sulla secrezione di ossitocina da parte di questi tessuti (12). Il tempo di emivita dell'ossitocina è breve (3-15 minuti), i livelli circolanti aumentano progressivamente durante il parto ed è massimo durante il secondo stadio.

Gli effetti farmacologici dell'ossitocina si riassumono in: stimolazione della contrattilità miometriale, stimolazione della contrattilità delle cellule mioepiteliali degli acini mammari (eiezione del latte), rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi (vasodilatazione), azione antidiuretica. Questi ultimi due effetti si limitano all'utilizzo nella pratica clinica di un bolo endovenoso ad alte dosi.

Esistono diverse formulazioni farmacologiche e vie di somministrazione, anche se nella pratica clinica attualmente si usa la via endovenosa ad un dosaggio che può variare da 2 a 10 milliunità internazionali/millilitro (mUI/ml). La diluizione più usata è 10 mUI/ml, anche se si può raggiungere anche 20 mUI/ml diluendo 10 UI della sostanza in 500 cc di soluzione fisiologica (o glucosata al 5% o altre soluzioni isotoniche). Le linee guida dell'American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) raccomandano 10 UI in 1000 cc di soluzione fisiologica, iniziando con una dose di 0,5-2 mU/min (4 gocce/min) incrementando di 1-2 mU/min (2-4 gocce) ogni 30-60 minuti (13, 14).

In linea generale le indicazioni e le controindicazioni all'impiego di ossitocina sono le stesse dell'induzione del parto. Gli effetti collaterali sono molto rari e in genere di lieve entità, quali: l'iperstimolazione uterina, dovuta ad una particolare sensibilità dell'utero per l'ossitocina, l'effetto antidiuretico, rilevabile solo quando vengono infuse quantità molto elevate (40-50 UI in bolo) (15), l'intossicazione da acqua ed ipertermia per eccessiva infusione di liquidi con i quali la sostanza è diluita. In rari casi l'ossitocina in bolo può causare rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi con conseguenti ipotensione, tachicardia ed ipoperfusione coronaria.

Induzione con prostaglandine: le prostaglandine fanno parte di una numerosa famiglia di sostanze, indicate globalmente con il termine di eicosanoidi, che derivano dagli acidi grassi polinsaturi di origine alimentare. Per essere utilizzato quale precursore degli eicosanoidi, l'acido arachidonico deve trovarsi in forma libera, non esterificata nei fosfolipidi di membrana e a questo scopo provvedono le fosfolipasi A2 e C. L'acido arachidonico libero va incontro nei tessuti ad un metabolismo ossidativo enzimatico molto complesso, comprendente tre principali vie: per opera

della ciclossigenasi, viene convertito in prostaglandine, prostaciclina e trombossani; per opera delle lipossigenasi, viene convertito in acidi idrossieicosatetraenoici, acidi idrossieicosatetraenoici e leucotrieni; per opera della epossigenasi, infine, viene convertito in epossidi attivi. Gli eicosanoidi sono dotati di importanti attività biologiche e farmacologiche su molteplici tessuti e organi, compresi quelli riproduttivi.

Le prostaglandine hanno tre principali effetti sull'utero: stimolano la contrattilità del miometrio; favoriscono la formazione delle giunzioni serrate (gap junctions) tra le cellule miometriali (16); inducono nella cervice uterina importanti modificazioni della sostanza fondamentale extracellulare: rimodellamento del collagene, variazioni del contenuto di acqua e dei proteoglicani.

Le prostaglandine agiscono sull'utero mediante recettori specifici di membrana localizzati prevalentemente nel fondo e nel corpo dell'utero e nella cervice (17). Sono recettori distinti per ciascuna prostaglandina, e nel caso della PGE2 se ne sono evidenziati addirittura tre: EP1 e EP3, che stimolano la contrattilità del miometrio, EP2 che la inibisce (18). La PGF2 α , invece, non possedendo recettori inibitori nell'utero mostra sempre attività stimolatoria sul miometrio.

I meccanismi attraverso i quali le prostaglandine, in particolare la PGE2, determinerebbero gli eventi biomolecolari propri della maturazione cervicale sarebbero: una diminuzione della concentrazione del collagene nella cervice e una azione chemiotattica sui granulociti neutrofili che verrebbero, così, richiamati a livello cervicale.

Non è invece ancora del tutto definito se le prostaglandine siano in grado di modificare significativamente il contenuto di acqua e di proteoglicani della sostanza fondamentale della cervice (19).

Queste osservazioni costituiscono la base biologica della relativa selettività dell'impiego locale della PGE2 e dei suoi derivati analoghi di sintesi per l'induzione della maturazione cervicale.

Preinduzione del travaglio di parto: la scoperta degli effetti fisiologici esercitati dalle prostaglandine, in particolare quelle della serie E (PGE1 e PGE2), sul tessuto cervicale in gravidanza ha portato all'utilizzazione clinica di queste sostanze allo scopo di indurre o accelerare farmacologicamente la maturazione della cervice stessa ed anche di stimolare la contrattilità miometriale. Allo scopo di favorire la maturazione cervicale ai fini dell'induzione del parto viene al momento utilizzata preferenzialmente la PGE2 (dinoprostone). Numerose formulazioni sono attualmente utilizzate e generalmente la somministrazione topica è preferita a quella sistemica; tale via infatti può causare eventi avversi a carico dell'apparato gastro-intestinale (nausea, vomito e diarrea) e piresia. Le formulazioni per uso topico includono le tavolette vaginali contenenti 3 mg di dinoprostone (equivalenti a 1 mg di gel vaginale); il gel intracervicale contenente 0,5 mg di dinoprostone in siringa preimpilata; il gel vaginale contenente 1-2 mg di dinoprostone in siringa preimpilata; il pessario vaginale costituito da una matrice polimerica (idrogel) sottile in cui sono dispersi 10 mg di dinoprostone che viene rilasciato ad una velocità costante compresa tra 0,3 e 0,4 mg/ora. In totale per tutto il periodo di applicazione (12 ore) si liberano circa 5 mg di dinoprostone, il resto rimane nella matrice.

Negli ultimi anni è stato utilizzato anche il misoprostolo, un analogo di sintesi della PGE1 largamente utilizzato per la terapia dell'ulcera gastrica dal 1988. Somministrando per via vaginale non più di 25 mgr di misoprostolo ogni 4 ore gli effetti sulla preinduzione al travaglio di parto sembrano sovrapponibili a quelli ottenibili con le prostaglandine della serie E2 (20).

Sostanze ancora in fase sperimentale: l'agente ideale nella maturazione cervicale dovrebbe essere capace di indurre modificazioni ultrastrutturali e macroscopiche cervicali senza però provocare contrazioni uterine. È stato dimostrato che nel primo trimestre i donatori di ossido d'azoto

(NO) sono efficaci nel provocare la maturazione cervicale (21). In un nostro studio randomizzato sono state arruolate 18 donne tra la 9^a e la 12^a settimana di gravidanza, alle quali è stato somministrato per via intracervicale un placebo o un gel a base di Nitroprussiato di Sodio (5 mg): dopo 6 ore dal trattamento è stata effettuata una revisione della cavità uterina. In uno studio successivo ad altre 18 donne è stato applicato o il placebo o il Nitroprussiato di Sodio in dose doppia (10 mg) e la revisione della cavità uterina è stata praticata dopo 3 ore. Prima della revisione di cavità è stata valutata la resistenza cervicale, cioè la forza necessaria per ottenere una dilatazione della cervice da 3 a 10 mm, utilizzando un apparecchio rivelatore della forza (dinamometro) designato "ad hoc". Le donne trattate con entrambe le dosi di Nitroprussiato sodico hanno mostrato valori di resistenza cervicale significativamente più bassi rispetto a quelle trattate con il placebo e ciò si è verificato per ciascuno dei dilatatori di Hegar, nel range 3-10 mm. Peraltro, non è stata rilevata alcuna differenza fra i soggetti trattati con le due differenti dosi di Nitroprussiato (22). Una potenziale preoccupazione riguardo l'uso di questi agenti per la pre-induzione della maturazione cervicale, riguarda un effetto nocivo sul feto, ma le informazioni disponibili sono rassicuranti a riguardo. Il gliceriltrinitrato è stato somministrato in gravidanza per via transdermica (fino a 50 mg nelle 24 ore) o in vena (fino a 0.5 mg) senza effetti nocivi sul feto (23). Al contrario sono stati riscontrati effetti favorevoli sul feto, quali un incremento del flusso sanguigno dell'arteria ombelicale. I soli effetti collaterali, peraltro temporanei, riscontrati per la madre sono stati l'ipertensione (che ha risposto prontamente al trattamento) e l'emicrania (massima incidenza riscontrata del 30%). Per ora, a causa della carenza di studi prospettici controllati, non è stato ancora reso lecito l'utilizzo di alcuni donatori di NO (isosorbide mononitrato, gliceriltrinitrato, nitroprussiato di sodio) per l'induzione della maturazione cervicale e di conseguenza esso non rientra nel trattamento di routine.

ESPERIENZE CLINICHE CON PROSTAGLANDINE

Nella nostra clinica l'induzione al travaglio di parto rappresenta circa il 10-15 % di tutti i parti. Negli anni che vanno dal 2003-2005 abbiamo indotto 800 donne con una epoca gestazionale media di 284±8,9 (range 259-296) giorni e un'età media di 29,8±5,2 (range 17-43) anni. Le indicazioni all'induzione sono riassunte nella Tabella I.

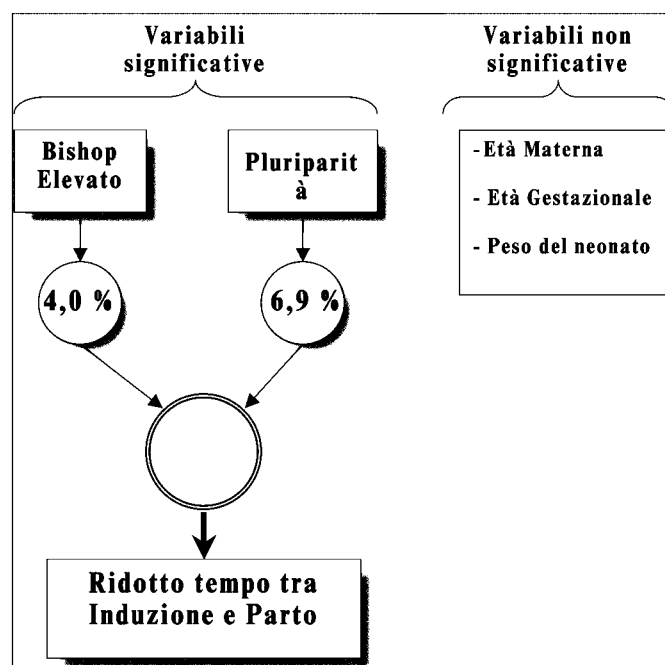
Tabella I. Indicazioni all'induzione del travaglio di parto nella nostra clinica negli anni 2003-2005

Indicazione all'induzione	N (%)
Sospetta Macrosomia	49 (6,1%)
Gravidanza protratta	303 (37,9%)
Oligoidramnios (AFI 4 o 5)	197 (24,7%)
Oligoidramnios severo (AFI 3)	83 (10,4%)
Preeclampsia e sue complicanze	110 (13,8%)
Altre Patologie Materne	28 (3,5%)
Altre Patologie Fetalì	18 (2,3%)
Altro	12 (1,5%)

Le donne sono state preindotte con dinoprostone gel intracervicale 0,5 mg se l'indice di Bishop al ricovero è inferiore a 4, oppure con dinoprostone gel vaginale 2 mg se il punteggio di Bishop è compreso tra 4 e 7. Se il Bishop è maggiore di 7 si induce con ossitocina, ma in quel caso non viene inclusa in questa raccolta dati.

Mediamente il parto viene spletato in 19,5 ± 11,2 (3-53) ore, il 50,3% delle donne partorisce per via vaginale entro 24 ore. La percentuale dei tagli cesarei è 28,4%. Le indicazioni al taglio cesareo sono state: sofferenza fetale acuta 28%, distocia 43%, fallimento dell'induzione 20%, altre indicazioni 9%.

Figura 2. Analisi delle variabili significative e non per il successo nell'induzione farmacologica del travaglio di parto.



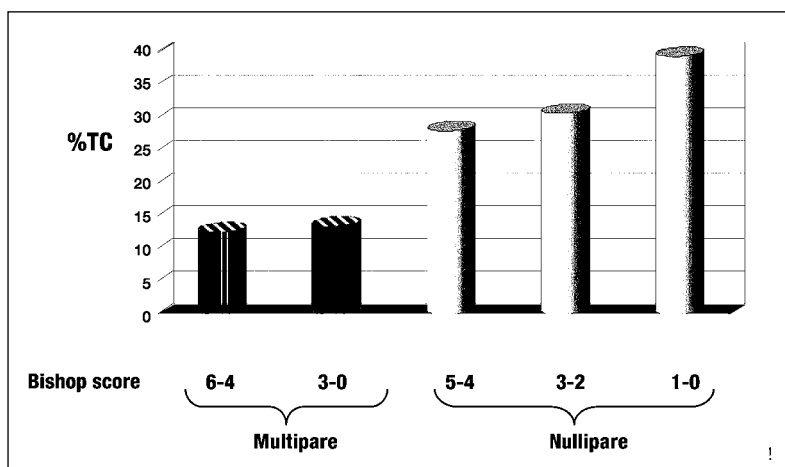
Eseguito l'analisi multivariata dei dati abbiamo individuato la presenza di due fattori limitanti: la parità e lo score di Bishop (Figura 2). Infatti i successi dell'induzione sono maggiori nel caso di donne che abbiano già partorito, e la risposta a tale intervento è maggiore quanto più la valutazione clinica della maturità cervicale espressa dallo score di Bishop è elevata: nelle nullipare infatti i parti vaginali entro 24 ore si riducono a 44,8% con un tempo medio di 20,8±11,4 (3, 53).

Non hanno invece alcuna rilevanza né l'indicazione che ha indotto l'intervento di induzione, né l'epoca gestazionale in cui si interviene.

Il punteggio di Bishop, inoltre, rappresenta un utile indice predittivo circa la modalità del parto che segue l'induzione del travaglio: con un punteggio di Bishop compreso tra 0 e 2 le donne indotte vanno incontro a taglio cesareo nel 30,5% dei casi rispetto al 21,7% quando l'indice di Bishop supera 2 ($\chi^2=6,4$; $p=0,01$). Ciò dimostra quanto questo indice clinico che si basa sulla descrizione semiquantitativa delle caratteristiche della cervice sia un indice prognostico estremamente utile (Figura 3).

Dal punto di vista delle complicanze l'induzione del parto con prostaglandine si dimostra una manovra assai sicura con episodi

Figura 3. Percentuale dei tagli cesarei nei parti indotti. Relazione tra maturazione cervicale e parità



di ipertonia uterina che si aggirano attorno al 19%, la quasi totalità ben controllata farmacologicamente. Complicanze infettive o revisioni della cavità uterina post partum sono inferiori all'1% ciascuna.

Resta comunque il problema dell'efficacia in quanto circa il 17% delle induzioni non esita ne nella maturazione cervicale e neppure nell'insorgenza di un travaglio di parto. Inoltre anche i tempi di risposta all'induzione sono talvolta troppo lunghi (l'8% dei casi ha necessitato di almeno 3 applicazioni) mettendo in difficoltà psicologiche le pazienti. Infatti benché la procedura venga ben illustrata la maggior parte delle partorienti sviluppa elevati livelli d'ansia nel corso dell'induzione e laddove questa non si risolve entro le 24 ore si creano delle forti tensioni psicoemotive, tali da riuscire a condizionare anche l'esito del parto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction and augmentation of labor. ACOG Technical Bulletin 157. Washington, D.C.: ACOG, 1991
- 2) Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24:266-8
- 3) McColgin SW, Bennett WA, Roach H. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:71-7
- 4) Husslein P, Kofler E, Rasmussen AB. Oxytocin and the initiation of human parturition. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14 dehydro-15-keto-prostaglandin F2 α during induction of labor by artificial rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:503-7
- 5) Thornton S, Davison JM, Baylis PH. Amniotomy induced labour is not mediated by endogenous oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:974-8
- 6) Nagata I, Kato K, Makimura N. Comparison of plasma oxytocin levels during spontaneous labour and labor induced by amniotomy, prostaglandin F2 α , and prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:259-66,
- 7) Bouvain M, Kelly A, Lohse C, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003
- 8) Petrie RH. The pharmacology and use of oxytocin. *Clin Perinatol* 1981; 8:35-47
- 9) Mauri A, Piccione E. Sviluppo e maturazione del sistema endocrino fetale. Cap 12 in: *Endocrinologia clinica della gravidanza*. Piccione E. (ed.). CIC Edizioni Internazionali, Roma: 121-33, 1998
- 10) Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labour. *Science* 1982; 215:1396-8
- 11) Florio P, Lombardo M, Gallo R, et. al. Activin A, corticotropin-releasing factor and prostaglandin F2 α increase immunoreactive oxytocin release from cultured human placental cells. *Placenta* 1996; 17:307-11
- 12) Chibbar R, Wong S, Miller FD, et al. Estrogen stimulates oxytocin gene expression in human chorio-decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:567-72
- 13) American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of labor. ACOG Technical Bulletin 217. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 53:65-72
- 14) Kelly AJ, Tan B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001
- 15) Whalley PJ, Pritchard JA. Oxytocin and water intonation. *JAMA* 1963; 186:601-3,
- 16) Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238:C81-9
- 17) Abelantado JM, Lopez Bernal A, Turnbull AC. Topographical distribution of prostaglandin E receptors in human myometrium. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:348-53
- 18) Coleman RA, Kennedy I, Humphrey PR. Prostanoids and their receptors. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Hausch C, Sammes PG, Taylor JB. (eds.) Vol 3. Pergamon Press, New York 643-714, 1989
- 19) Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A. L. Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin E2. *Obstet Gynecol Invest* 1983; 15:1-9
- 20) Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003
- 21) Thomson AJ, Lunan CB, Cameron IT, et al. Nitric oxide donors induce ripening of the human cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1054-7
- 22) Facchinetti F, Piccinini F, Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15:2224-7
- 23) David M, Halle H, Lichtenegger W, et al. Nitroglycerin to facilitate fetal extraction during caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91:119-24