



**PERBANDINGAN KEBERHASILAN  
MISOPROSTOL DAN TETES OKSITOSIN  
UNTUK INDUKSI PERSALINAN PADA  
KEHAMILAN LEWAT BULAN**

**YANIS SAMSUL MUARIF**

**T E S I S**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNVERSTAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2002**

**PERBANDINGAN KEBERHASILAN  
MISOPROSTOL DAN TETES OKSITOSIN  
UNTUK INDUKSI PERSALINAN PADA  
KEHAMILAN LEWAT BULAN**

Diajukan kepada Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
sebagai syarat untuk memperoleh  
Gelar Dokter Spesialis dalam bidang Obstetri dan Ginekologi

Oleh :

YANIS SAMSUL MUARIF

BAGIAN / SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO /  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI  
SEMARANG  
2002

**HALAMAN PENGESAHAN**

Judul Penelitian : **PERBANDINGAN KEBERHASILAN MISOPROSTOL DAN TETES OKSITOSIN UNTUK INDUKSI PERSALINAN PADA KEHAMILAN LEWAT BULAN**

Ruang Lingkup : Obstetri dan Ginekologi

Pelaksana Penelitian :

Nama : Dr. Yanis Samsul Muarif

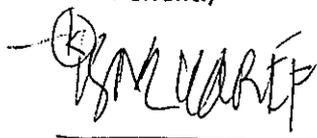
N I P : 140 327 006

Pangkat / Golongan : Penata Muda / III-a

Pembimbing : Dr. Suharsono, SpOG.KFM  
Dr. Bambang Wibowo, SpOG

Semarang, Maret 2002

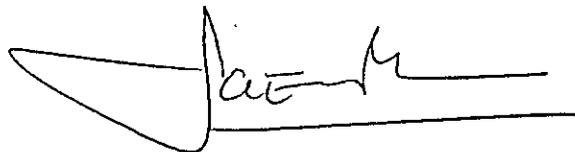
Peneliti,



Dr. Yanis Samsul Muarif  
NIP. 140 327 006

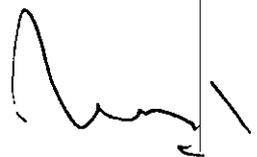
Disetujui oleh :

Pembimbing I



Dr. Suharsono, SpOG.KFM  
NIP. 130 354 875

Pembimbing II



Dr. Bambang Wibowo, SpOG  
NIP. 140 221 586

Penelitian ini dilakukan  
di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang  
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh  
Gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Hasil penelitian ini merupakan milik  
Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi  
Semarang

Telah diajukan dan disetujui

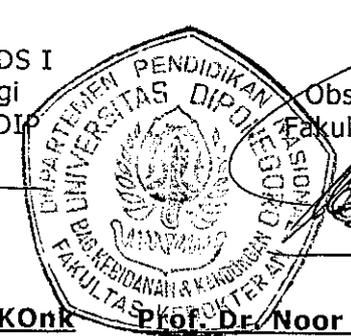
Semarang, Maret 2002

Ketua Program Studi PPDS I  
Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran UNDIP

**Dr. Suprijono K, SpOG, KOnk**  
NIP. 140 090 806

Ketua Bagian  
Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran UNDIP

**Prof. Dr. Noor Pramono, SpOG, MMed.Sc, KFER**  
NIP. 130 345 800



## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji ke hadirat Allah SWT yang karena rahmat dan berkahNya tesis dengan judul "**Perbandingan keberhasilan misoprostol dan tetes oksitosin untuk induksi persalinan pada kehamilan lewat bulan**" dapat saya selesaikan dengan baik. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi.

Dari sanubari saya yang terdalam dengan ketulusan hati dan rasa hormat, saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah secara langsung maupun tak langsung membantu dan membimbing saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang dan juga selama saya melaksanakan dan menyelesaikan tesis ini, khususnya saya tujukan kepada :

1. **Prof. Dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG.KFER** selaku Ketua Bagian / Kepala SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.
2. **Dr. Suprijono Kartodarsono, SpOG.KOnk** selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang selalu membimbing dan mengarahkan saya agar dapat meningkatkan pengetahuan dan ketrampilan dalam bidang Obstetri dan Ginekologi.
3. **Dr. Suharsono, SpOG.KFM** dan **Dr. Bambang Wibowo, SpOG** yang selaku pembimbing selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan mereka telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.
4. **Prof. Dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG.KFM** dan **Prof. Dr. Untung Praptohardjo, SpOG.KFER** selaku Gurubesar di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang dengan kearifan, kesabaran, ketekunannya telah memberi kesempatan, bimbingan, arahan kepada saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.

5. Almarhum **Prof. DR. Dr. Sutoto, SpOG** selaku Gurubesar di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang semasa hidupnya telah membimbing, mengarahkan dan mempercayai saya selama mengikuti pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.
6. Seluruh Staf Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan bekal pengetahuan dan ketrampilan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi.
7. Sejawat Residen Bagian Obstetri dan Ginekologi, Bidan dan Paramedis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang yang telah membantu dan memberikan kerjasama yang baik selama saya mengikuti pendidikan.

Tesis ini saya persembahkan dengan harapan dapat menjadi kebanggaan dan kebahagiaan untuk :

- Kedua orang tua saya, Ayahanda almarhum **Syamsul Kamal Musa** dan Ibunda **Siti Aisyah Kamal** serta kedua mertua saya, almarhum **Amran Pohan, SH** dan **Siti Norma**, serta semua keluarga besar yang dengan segala kasih sayang dan cintanya telah membimbing saya.
- Istri dan anak-anak saya, **Dr. Dora Djunita Pohan, Syamsuddin I.Sm, Yudhistira Ade I.Sm, Bhisma Trisandi M.Sm dan Moh. Arjuna I.Sm**, yang dengan segala kesabaran, derita dan kasih sayangnya telah mendorong saya untuk secepatnya menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir kata, saya harapkan kiranya tesis ini dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu, khususnya, Bidang Obstetri dan Ginekologi serta dapat memberikan manfaat kepada masyarakat luas. Untuk itu saran dan kritik kiranya dapat disampaikan untuk kesempurnaan tesis ini.

Semarang, Maret 2002

**Yanis Samsul Muarif**

## ABSTRAK

Angka kematian ibu dan bayi sudah semakin menurun, maka kualitas pelayanan obstetri dinilai dari angka kematian perinatal (AKP), dimana tahun 1993-1998 mencapai 35,12 %. Angka ini didapatkan dari rumah sakit rujukan yang menerima kehamilan patologis. Kehamilan lewat bulan (KLB) adalah salah satu keadaan patologis yang sering ditemukan, tahun 1992-1994 didapatkan sebesar 1,14 %. Keadaan patologis ini dikelola secara pasif maupun aktif, dimana secara aktif dilakukan pengakhiran kehamilan dengan cara induksi persalinan.

Induksi persalinan dapat dilakukan secara operatif dan medisinal, dimana secara medisinal sering digunakan oksitosin. Akhir-akhir ini didapatkan bahwa misoprostol, suatu gastroprotektor, dapat digunakan sebagai bahan untuk induksi persalinan dengan biaya lebih rendah dan lebih praktis. Sehingga perlu diteliti apakah misoprostol lebih besar keberhasilannya dan efek samping lebih kecil daripada oksitosin.

Tujuan penelitian ini untuk membandingkan keberhasilan dan efek samping misoprostol dan oksitosin, terutama pada KLB. Diharapkan dapat memberi masukan untuk pengelolaan KLB ataupun induksi persalinan secara umum. Dilakukan secara prospektif – uji klinik acak-kontrol pada 82 KLB di Bagian/SMF Obstetri – Ginekologi FK UNDIP – RSUP Dr. Kariadi, mulai Maret hingga November 2001. Pengolahan data menggunakan *SPSS 10.0 for windows*.

Didapatkan keberhasilan induksi persalinan dengan misoprostol (87,8%) lebih besar daripada oksitosin (83,0%), tapi perbedaan ini tidak bermakna ( $p=0,756$ ). Lama induksi misoprostol ( $431,59 \pm 256,73$  menit) lebih cepat daripada oksitosin ( $517,56 \pm 165,48$  menit), tapi perbedaan ini tidak bermakna. Skor Apgar 1 menit lebih baik pada misoprostol ( $9,34 \pm 1,54$ ) daripada oksitosin ( $8,59 \pm 1,36$ ) yang berbeda secara bermakna ( $p=0,021$ ). Cara persalinan dengan tindakan lebih kecil pada misoprostol daripada oksitosin dan perbedaan ini bermakna ( $p=0,019$ ). Efek samping yang ditemukan pada misoprostol lebih sedikit daripada oksitosin, dan perbedaan ini bermakna ( $p=0,008$ ). Angka bedah Caesar pada oksitosin lebih tinggi dengan risiko relatif 1,482 dan indeks kepercayaan 95% (IK95%) = 0,429 – 5,121.

Dapat disimpulkan bahwa keberhasilan misoprostol untuk induksi persalinan cenderung lebih besar daripada oksitosin dengan efek samping yang lebih kecil. Selain itu didapatkan juga induksi persalinan menggunakan misoprostol cenderung lebih cepat dengan risiko bedah Caesar lebih tinggi pada penggunaan oksitosin.

## DAFTAR ISI

Halaman judul .....	i
Halaman pengesahan .....	ii
Kata pengantar .....	iv
Abstrak .....	vi
Daftar isi .....	vii
Daftar tabel .....	ix
Daftar gambar .....	x
I. Pendahuluan .....	1
1. Latar belakang .....	1
2. Permasalahan .....	2
3. Keaslian penelitian .....	3
4. Tujuan penelitian .....	3
5. Manfaat penelitian .....	3
II. Tinjauan pustaka .....	4
1. Kehamilan lewat bulan .....	4
1.1. Definisi .....	4
1.2. Epidemiologi .....	5
1.3. Etiologi .....	6
1.4. Diagnosis .....	7
1.5. Pengelolaan .....	9
1.5.1. Umur kehamilan diketahui dengan jelas .....	10
1.5.2. Umur kehamilan tidak jelas .....	10
2. Proses persalinan .....	11
2.1. Fase 0 proses persalinan .....	12
2.2. Fase 1 proses persalinan .....	13
2.3. Fase 2 proses persalinan .....	13
2.4. Fase 3 proses persalinan .....	15
3. Induksi persalinan .....	15
3.1. Cara induksi .....	16
3.2. Indikasi .....	16
3.3. Kontraindikasi .....	17
3.4. Komplikasi .....	17
4. Oksitosin .....	18
4.1. Struktur / susunan kimia .....	18
4.2. Cara kerja .....	18

4.3. Indikasi dan penggunaan .....	19
4.4. Kontraindikasi .....	20
4.5. Efek samping .....	20
5. Misoprostol .....	21
5.1. Struktur / susunan kimia .....	21
5.2. Cara kerja .....	22
5.3. Indikasi dan penggunaan .....	23
5.4. Kontraindikasi .....	24
5.5. Efek samping .....	24
6. Kerangka teori .....	26
7. Kerangka konsep .....	27
III. Hipotesis .....	28
IV. Cara penelitian .....	29
1. Rancangan penelitian .....	29
2. Tempat penelitian .....	29
3. Waktu penelitian .....	29
4. Subyek penelitian .....	29
5. Syarat penerimaan sampel .....	29
6. Syarat penolakan sampel .....	29
7. Besar sampel .....	29
8. Cara pemilihan sampel .....	30
9. Proses penelitian .....	31
10. Variabel penelitian .....	31
11. Pengolahan data .....	31
12. Batasan operasional .....	32
13. Etika penelitian .....	33
14. Alur penelitian .....	34
V. Hasil penelitian dan pembahasan .....	35
1. Hasil penelitian .....	35
2. Pembahasan .....	40
VI. Simpulan .....	42
VII. Saran .....	43
Daftar pustaka .....	44
Lampiran Protokol penelitian .....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Angka kejadian kehamilan lewat bulan menurut beberapa peneliti ..	6
Tabel 2. Risiko keluaran kehamilan postterm dibandingkan kehamilan 40 – minggu .....	6
Tabel 3. Umur kehamilan menurut terlihatnya inti penulangan .....	9
Tabel 4. Gambaran sitologi hormonal kehamilan mendekati genap bulan, - genap bulan dan KLB .....	9
Tabel 5. Sistim skoring menurut Bishop .....	16
Tabel 6. Tuntunan penggunaan oksitosin .....	20
Tabel 7. Cara pemberian dan dosis misoprostol pada induksi persalinan .....	24
Tabel 8. Karakteristik penderita berdasarkan jenis induksi persalinan .....	35
Tabel 9. Pencapaian pembukaan lengkap menurut jenis induksi persalinan .....	35
Tabel 10. Lama induksi persalinan menurut jenis induksi persalinan .....	36
Tabel 11. Cara persalinan menurut jenis induksi persalinan .....	36
Tabel 12. Skor Apgar 1 menit menurut jenis induksi persalinan .....	37
Tabel 13. Skor Apgar 5 menit menurut jenis induksi persalinan .....	37
Tabel 14. Skor Apgar 10 menit menurut jenis induksi persalinan .....	37
Tabel 15. Efek samping menurut jenis induksi persalinan .....	37
Tabel 16. Cara persalinan menurut efek samping dan jenis induksi persalinan	39
Tabel 17. Indikasi cara persalinan menurut efek samping dan jenis induksi – Persalinan .....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fase dalam persalinan .....	11
Gambar 2. Susunan kimia oksitosin dan ADH .....	19
Gambar 3. Struktur kimia misoprostol .....	22

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. Latar belakang

Dengan makin menurunnya angka kematian ibu dan bayi, yang disebabkan kemajuan teknologi kedokteran dan makin baiknya pelayanan kesehatan ibu dan anak, maka untuk menilai kualitas pelayanan obstetri digunakan angka kematian perinatal. Angka kematian perinatal pada dekade ini sudah menurun, hanya penurunannya belum secepat penurunan angka kematian ibu dan bayi<sup>1,2</sup>. Pada tahun 1978–1980 angka kematian perinatal baru mencapai 42,5 – 94,6 per-1000 kelahiran<sup>1,3</sup>. Pada tahun 1993–1998, dari rumah sakit rujukan, didapatkan angka kematian perinatal 35,12 %<sup>1</sup>. Angka ini mungkin akan lebih rendah jika didapatkan data secara keseluruhan, karena rumah sakit rujukan banyak menerima rujukan kehamilan sudah dalam keadaan patologis<sup>3</sup>.

Salah satu keadaan patologis yang cukup sering ditemukan adalah kehamilan lewat bulan (KLB), dimana dari berbagai kepustakaan insidennya antara 3,5 – 14 % dari seluruh kehamilan<sup>4,5</sup>. Angka kejadian KLB di RSUP Dr. Kariadi pada tahun 1994 – 1998 sebesar 6,86%<sup>6</sup>. Sedangkan pada tahun 1983 - 1985 didapatkan 0,52% dari 13.619 persalinan<sup>7</sup>. Pada tahun 1992 – 1994 didapatkan 152 KLB (1,14%) dari 13.278 persalinan<sup>8</sup>.

Kehamilan lewat bulan adalah kehamilan yang berlangsung terus setelah 42 minggu atau lebih, dihitung mulai dari hari pertama haid terakhir (HPHT)<sup>4,5,9,10</sup>. Pada KLB risiko kematian dan kesakitan perinatal akan meningkat, risiko kematian pada KLB menjadi 3 kali lebih tinggi daripada kehamilan aterm<sup>4,5</sup>. Pengaruh KLB terhadap janin dalam kandungan bermacam-macam ; berat badan terus meningkat, tidak bertambah, kurang dari semestinya, atau bahkan dapat meninggal dalam kandungan karena kekurangan nutrisi dan oksigen<sup>4-6,11</sup>. Angka kematian janin pada KLB terjadi 30% pada pra-persalinan, 55% pada persalinan, dan 15% pada pasca-persalinan<sup>4</sup>.

Pengelolaan KLB dapat dilakukan secara konservatif maupun aktif, sampai sekarang masih merupakan perdebatan diantara para ahli. Sebagian besar pusat pendidikan dan ahli menganjurkan pengelolaan KLB secara aktif, mengingat risiko yang dihadapi<sup>1,4,5,9,11</sup>. Terbukti bahwa risiko morbiditas dan mortalitas perinatal semakin tinggi dengan semakin lamanya kehamilan, serta pengelolaan secara aktif dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas janin maupun ibu<sup>7,9</sup>. Pengelolaan KLB secara aktif adalah dengan melakukan induksi persalinan. Saat ini

diketahui berbagai macam cara untuk melakukan induksi persalinan, dengan keuntungan dan kerugiannya<sup>9,12-16</sup>.

Induksi persalinan adalah berbagai macam tindakan terhadap ibu hamil yang belum inpartu, baik secara operatif maupun medisinal, untuk merangsang timbulnya/mempertahankan kontraksi rahim sehingga terjadi persalinan. Induksi persalinan juga diartikan sebagai inisiasi persalinan secara buatan setelah janin *viable*<sup>11,15,17,18</sup>.

Oksitosin dan prostaglandin banyak digunakan untuk melakukan induksi persalinan<sup>5,11,15,17-21</sup>. Prostaglandin yang sering digunakan adalah prostaglandin  $F_{2\alpha}$ ,  $E_2$ , prostaglandin analog (Prostin dan Dinoprostone), umumnya digunakan sebagai bahan untuk pematangan serviks sebelum dilakukan induksi menggunakan oksitosin<sup>5,11,15,17,18,22</sup>. Hanya saja obat-obatan tersebut (prostaglandin) harganya mahal, dan demikian juga dengan oksitosin, memerlukan penyimpanan pada lemari pendingin. Dinoprostone pada pemakaian perlu diberikan secara intra endoservik.

Akhir-akhir ini banyak digunakan prostaglandin  $E_1$  analog yang dikenal dengan nama Misoprostol<sup>23-28</sup>. Obat ini dibuat dengan tujuan untuk pencegahan dan pengobatan ulkus peptikum. Keuntungan obat ini adalah harganya yang murah, tidak memerlukan penyimpanan khusus dan stabil pada suhu kamar<sup>29,30</sup>. Pada penggunaannya sebagai bahan pematangan serviks dan induksi persalinan dapat diberikan secara intravaginal, sehingga lebih praktis daripada Dinoprostone. Dari beberapa penelitian, dapat juga diberikan secara oral dan per-rektal<sup>28,30-38</sup>.

Sampai sekarang penggunaan Misoprostol sebagai bahan untuk induksi persalinan masih merupakan perdebatan, karena itu perlu dilakukan penelitian yang membandingkannya dengan bahan yang sudah diakui. Beberapa peneliti menyatakan Misoprostol baik untuk digunakan sebagai bahan untuk pematangan serviks, bahkan dapat digunakan untuk induksi persalinan<sup>30-40</sup>. Dinyatakan juga pemakaian Misoprostol untuk pematangan serviks ataupun induksi persalinan cukup aman. Sebaliknya, perusahaan pembuatnya tidak merekomendasikan pemberiannya untuk tujuan tersebut dan masih adanya kekhawatiran atas penggunaan yang tidak direkomendasikan tersebut.

## **2. Permasalahan**

Berdasarkan uraian di atas, diajukan permasalahan sebagai berikut :

- a. Apakah keberhasilan misoprostol lebih baik dibandingkan oksitosin dalam penggunaan sebagai bahan untuk induksi persalinan.
- b. Apakah efek samping dan komplikasi misoprostol lebih rendah dibandingkan oksitosin bila digunakan sebagai bahan untuk induksi persalinan.

### **3. Keaslian penelitian**

Penelitian mengenai penggunaan Misoprostol sebagai bahan untuk induksi persalinan sudah banyak dilakukan oleh beberapa peneliti, baik dari dalam maupun luar negeri. Hasil dari penelitian-penelitian tersebut masih beragam.

Sampai saat ini penelitian mengenai penggunaan Misoprostol sebagai bahan untuk induksi persalinan belum pernah dilakukan di RSUP Dr. Kariadi khususnya, dan di Semarang pada umumnya.

### **4. Tujuan penelitian**

a. Tujuan umum :

Membandingkan penggunaan Misoprostol dan oksitosin sebagai bahan untuk induksi persalinan pada kehamilan lewat bulan.

b. Tujuan khusus :

- Membandingkan keberhasilan penggunaan Misoprostol dan tetes oksitosin sebagai bahan untuk induksi persalinan pada kehamilan lewat bulan.

- Mengetahui efek samping dan komplikasi penggunaan Misoprostol sebagai bahan untuk induksi persalinan pada kehamilan lewat bulan.

### **5. Manfaat penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan asupan dalam penggunaan Misoprostol sebagai bahan untuk induksi persalinan. Selain itu juga diharapkan dapat dijadikan salah satu pertimbangan dalam pengelolaan penderita kehamilan lewat bulan khususnya, dan pengelolaan ibu hamil pada umumnya.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 1. Kehamilan lewat bulan

Usia kehamilan atau usia gestasi janin pada umumnya berlangsung selama 40 minggu atau 280 hari, jika dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT). Perhitungan ini, dengan simpang baku sekitar 2 minggu, dengan asumsi bahwa ovulasi dan konsepsi terjadi pada hari ke-14 dari siklus haid, dimana siklus haid umumnya berlangsung selama 28 hari<sup>2,5,9,41</sup>.

Dalam setiap kehamilan penting untuk mengetahui usia gestasi janin, pengetahuan ini menjadi sangat penting jika kehamilan tersebut bermasalah dan untuk menghindari kesalahan dalam pengelolaan selanjutnya<sup>4,9,42</sup>. Usia gestasi janin dapat ditentukan dengan menggunakan rumus Naegele, dimana tanggal persalinan yang diperkirakan didapat dari tanggal HPHT ditambah 7, bulan dikurangi 3 dan tahun ditambah 1<sup>9,41</sup>. Untuk itu dipastikan bahwa siklus haid teratur, lama haid dalam batas normal dan perdarahan haid terakhir bukan merupakan akibat dari metode kontrasepsi yang digunakan sebelum kehamilan<sup>9</sup>.

Selain dengan menggunakan rumus Naegele, dapat juga digunakan berbagai cara untuk memperkirakan usia gestasi janin (usia kehamilan), antara lain : saat pertama kali tes urin menunjukkan hasil positif, saat pertama kali merasakan gerakan janin, saat pertama kali terdengar denyut jantung janin, pengukuran tinggi fundus uteri, pengukuran biometri janin menggunakan alat ultrasonografi<sup>9,41,43</sup>.

#### 1.1 Definisi

Istilah kehamilan lewat bulan (KLB) mempunyai beberapa sinonim, antara lain : *post-term pregnancy*, kehamilan postdatisme, *prolonged pregnancy*, *extended pregnancy*, kehamilan postmatur, kehamilan serotinus, *late pregnancy*, *post maturity pregnancy*<sup>2,7,9,16</sup>.

Kehamilan lewat bulan (KLB) adalah kehamilan yang berlangsung 42 minggu (294 hari) atau lebih, dihitung dari HPHT dengan lama siklus haid rata-rata 28 hari (FIGO, 1982). Beberapa penulis juga menyatakan KLB sebagai kehamilan yang melebihi 42 minggu<sup>4,5,9,10,16</sup>, kehamilan berlangsung selama 42 minggu 5 hari (299 hari) atau lebih (Pernoll, 1985). Jika ditinjau dari segi bayi yang dilahirkan maka lebih dianjurkan menggunakan istilah *postmatur*, dimana istilah ini merujuk pada fungsi<sup>9</sup>. Jika ditinjau dari segi bayi, maka usia gestasi dilihat dengan memeriksa tanda-tanda fisik dan laboratorium yang ditemukan pada bayi dan dengan melakukan penilaian menurut *score maturity rating*<sup>4,7,9,44</sup>.

Beberapa pengertian istilah yang perlu dimengerti, antara lain : janin aterm (*at term*) adalah janin pada kehamilan minggu ke-38 – 42 setelah HPHT, dengan asumsi ovulasi terjadi 2 minggu setelah HPHT. Preterm dimaksudkan untuk kehamilan dan janin adalah saat sebelum minggu ke-38 dari HPHT, sedangkan bayi prematur adalah bayi yang lahir pada minggu ke-37 atau kurang (WHO, 1961). Prematuritas adalah bayi yang lahir hidup dengan berat badan 2.500 gram atau kurang (Cone, 1985) <sup>4,9</sup>.

Beberapa istilah dianjurkan untuk digunakan dalam pengertian yang berbeda, misalnya istilah *term* dianjurkan untuk digunakan menyangkut usia kehamilan, sedangkan istilah *matur* dianjurkan untuk digunakan menyangkut kondisi bayi yang dilahirkan <sup>2,4,7,9</sup>. Pada pengelolaan bayi baru lahir, digunakan sistim penilaian menurut Apgar <sup>45</sup>.

## 1.2 Epidemiologi

Angka kejadian KLB dari beberapa peneliti sangat bervariasi, berkisar antara 0,52 – 15,50 % dari kehamilan. Dari beberapa kepustakaan didapatkan, di Denmark ditemukan KLB 8,1% (dengan HPHT tak jelas sebesar 26%), Islandia 18,6% (semua HPHT jelas), Swedia sebesar 11,6% (dimana HPHT tak jelas dikeluarkan). Leveno melaporkan 727 KLB, dengan rincian : kehamilan 42 – 43 minggu sebesar 63%, kehamilan 43 – 44 minggu sebesar 31% dan kehamilan lebih dari 44 minggu sebesar 6% <sup>7</sup>.

Perbedaan angka kejadian tergantung dari pengertian yang digunakan masing-masing penulis, jelas tidaknya HPHT dan teratur atau tidaknya siklus haid dan parameter lain yang digunakan dalam penentuan umur kehamilan <sup>2,7,9</sup>. Perbedaan ini dapat terlihat pada tabel 1. Kesamaan pengertian sangat penting karena menyangkut kesejahteraan baik janin dan ibu, pengaruhnya pada angka kesakitan dan kematian ibu dan janin <sup>5,9,16,45</sup>. Pada KLB sering ditemukan terjadinya oligohidramnion. Menurut Shime et al makin lama janin berada dalam kandungan, maka makin besar risiko gangguan berat atau asfiksia yang akan dialami janin dan bayi baru lahir demikian juga ibu <sup>9,46</sup>. Risiko-risiko yang dapat ditemukan terlihat pada tabel 2, diajukan oleh Eden et al <sup>9</sup>.

Menurut Eastman, jika dipakai batasan umur kehamilan 43 minggu maka angka kejadian KLB hanya 4% saja, sedangkan jika dipakai batasan umur kehamilan 42 minggu maka angka kejadian KLB sebesar 12%. Tapi mengingat risiko yang dihadapi oleh bayi/janin dan ibu, maka batasan yang digunakan adalah umur kehamilan 42 minggu atau lebih <sup>2,5</sup>. Untuk itu penderita perlu dirawat karena termasuk kehamilan risiko tinggi <sup>47</sup>.

Tabel 1. Angka kejadian kehamilan lewat bulan menurut beberapa peneliti

Penulis	Tahun	Kejadian (%)
Pernoll		10 – 12
Browne dan Dixon	1970	10,40
Saito et al	1971	15,50
Hobbins et al	1974	3,50
Hauth et al	1980	6,80
Miller dan Read	1981	12,00
Miyazaki dan Miyazaki	1981	4,26
Rayburn et al	1982	7,00
Susanto dan Abadi	1983	2,98
Rochjati dkk	1985	4,92
Bergsjö	1985	4,4 – 14,9
Campbell et al	1986	12,00
Binarso	1987	0,52
Wiknjosastro dkk	1991	10,00
Cunningham et al	1993	10,00
Dedy R dan Serudji Y	1997	4,62
Tjahjanto	1998	6,86

Tabel 2. Risiko keluaran kehamilan postterm dibandingkan kehamilan 40 minggu<sup>9</sup>

Faktor risiko	40 minggu (%)	Postterm (%)
	n = 8135	n = 3457
Kehamilan pertama	33,0	38,0
Pewarnaan mekonium	19,0	27,0
Induksi oksitosin	3,0	14,0
Distokia bahu	8,0	18,0
Bedah Caesar	0,7	1,3
Makrosomia (BBL $\geq$ 4500 gram)	0,8	2,8
Aspirasi mekonium	0,6	1,6
Malformasi kongenital	2,0	2,8

Semua dengan  $p < 0,05$   
 Dikutip dari<sup>9</sup> : dari Eden et al.

### 1.3 Etiologi

Terjadinya KLB sampai sekarang belum jelas diketahui, beberapa teori dicoba untuk menjelaskan terjadinya KLB. Secara umum teori-teori tersebut menyatakan KLB terjadi karena adanya gangguan terhadap timbulnya persalinan. Sedangkan

timbulnya persalinan sendiri sampai sekarang belum jelas diketahui <sup>2,7,48</sup>. Diduga ada faktor keturunan yang berpengaruh terhadap terjadinya KLB <sup>16</sup>.

Secara garis besar penyebab terjadinya KLB dari beberapa teori tersebut di atas dapat dirangkum <sup>2,5,7,9,20</sup>:

1. HPHT tidak jelas, terutama pada ibu-ibu yang tidak melakukan pemeriksaan antenatal yang teratur dan berpendidikan rendah <sup>2,7,9</sup>.
2. Ovulasi yang tidak teratur dan adanya variasi waktu ovulasi oleh karena sebab apapun <sup>2,9</sup>.
3. Kehamilan ekstrauterin <sup>2,9</sup>.
4. Riwayat KLB sebelumnya, sebesar 15% berisiko untuk mengalami KLB <sup>2</sup>.
5. Penurunan kadar estrogen janin, dapat disebabkan karena <sup>2,7,9,20</sup>:
  - Kurangnya produksi 16- $\alpha$ -hidroksidihidroepiandrosteron sulfat (prekursor estrogen) janin, yang sering ditemukan pada anensefalus.
  - Hipoplasia adrenal atau insufisiensi hipofisis janin yang dapat mengakibatkan penurunan produksi prekursor estriol sintesis.
  - Defisiensi sulfatase plasenta, yang merupakan *x-linked inherited disease* yang bersifat resesif, sehingga pemecahan sulfat dari dehidroandrosteron sulfat tidak terjadi (France dan Liggins, 1969).
6. Gangguan pada penurunan progesteron dan peningkatan oksitosin serta peningkatan reseptor oksitosin. Sedangkan untuk menimbulkan kontraksi uterus yang kuat, yang paling berperan adalah prostaglandin <sup>2,7,20,48</sup>.
7. Nwosu et al menemukan bahwa kurangnya air ketuban, insufisiensi plasenta dan rendahnya kadar kortisol dalam darah janin akan menimbulkan kerentanan terhadap tekanan dari miometrium, sehingga tidak timbul kontraksi <sup>2,7,20,48</sup>.
8. Kurangnya estrogen tidak cukup untuk merangsang produksi dan penyimpanan glikofosfolipid (fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamin) pada membran janin yang merupakan penyedia asam arakidonat pada pembentukan/konversi prostaglandin <sup>2,5,20</sup>.
9. Karena adanya peran saraf pada proses timbulnya persalinan, diduga gangguan yang menyebabkan tidak adanya tekanan pada pleksus Frankenhauser oleh bagian tubuh janin, oleh sebab apapun, dapat mengakibatkan terjadinya KLB <sup>2,20</sup>.

#### **1.4 Diagnosis**

Dalam menegakkan diagnosis KLB sering kita mengalami kesulitan, terutama jika dihadapkan pada penderita yang tidak mengetahui/memperhatikan siklus haidnya.

Karena itu banyak diagnosis KLB merupakan kesalahan dalam menentukan umur kehamilan, dari KLB yang terjadi hanya 10% menunjukkan bayi yang sesuai <sup>5,9</sup>, menurut Boyce 70% dari KLB yang ditelitinya tidak menunjukkan perpanjangan kehamilan secara biologis <sup>9</sup>.

Oleh karena itu untuk menegakkan diagnosis KLB, perlu dilakukan anamnesis dan pemeriksaan yang teliti, dapat dilakukan saat antenatal maupun postnatal <sup>2,16</sup>. Anamnesis dan beberapa pemeriksaan yang perlu dilakukan dalam menegakkan diagnosis KLB antara lain <sup>2</sup>:

1. Riwayat haid.
2. Denyut jantung janin.
3. Gerakan janin.
4. Pemeriksaan ultrasonografi.
5. Pemeriksaan radiologi.
6. Pemeriksaan sitologi

Menurut Pernoll, digunakan beberapa parameter, dianggap KLB jika 3 dari 4 kriteria hasil pemeriksaan ditemukan, yaitu <sup>2,43</sup>:

1. Telah lewat 36 minggu sejak tes kehamilan urin dinyatakan positif.
2. Telah lewat 32 minggu sejak denyut jantung janin pertama kali terdengar dengan menggunakan *fetalphone* Doppler.
3. Telah lewat 24 minggu sejak ibu merasakan gerakan/aktivitas janin (*quickening*).
4. Telah lewat 22 minggu sejak denyut jantung janin pertama kali terdengar dengan menggunakan stetoskop Laennec.

### **Perubahan plasenta pada KLB**

Perubahan-perubahan plasenta yang terjadi pada KLB belum jelas diketahui, secara umum dapat dikatakan terjadi insufisiensi plasenta. Terganggunya fungsi plasenta (disfungsi plasenta) kita ketahui dapat terjadi secara akut maupun kronis, dimana adanya disfungsi plasenta ini akan meningkatkan risiko kejadian gawat janin sampai 3 kali lipat <sup>4,5</sup>.

Pada KLB, disfungsi plasenta terjadi secara kronik, sehingga dapat terjadi defisiensi nutrisi yang berakibat janin tumbuh dengan kurang sempurna serta terjadi hipoksia janin kronis intrauterin <sup>2</sup>. Walaupun mungkin ditemukan bayi yang lahir dari KLB dengan berat badan rendah, normal ataupun lebih besar <sup>7</sup>.

Tabel 3. Umur kehamilan menurut terlihatnya inti penulangan <sup>2</sup>

Inti penulangan	Umur kehamilan (minggu)
Kalkaneus	24 – 26
Talus	26 – 28
Femur distal	36
Tibia proksimal	38
Kuboid	38 – 40
Humerus proksimal	38 – 40
Korpus kapitatum	≥ 40
Korpus hamitatum	≥ 40
Kuneiformis ke-3	≥ 40
Femur proksimal	≥ 40

Tabel 4. Gambaran sitologi hormonal kehamilan mendekati genap bulan, genap bulan dan KLB <sup>2</sup>

Sitologi	Mendekati genap bulan	Genap bulan	Lewat bulan
Kelompok dan lipatan sel	++	+/0	0
Sel navikular	+++	+/0	0
Penyebaran sel tersendiri	+	++/+++	+++
Sel superfisial tersendiri	0	++	+++
Sel intermediat tersendiri	+	++	+/0
Sel basal eksterna tersendiri	0	0	++
Indeks piknotik	< 10%	15-20 %	> 20%
Indeks eosinofilik	1%	2-15 %	10-20 %
Sel radang	+	+	++

### 1.5 Pengelolaan

Pengelolaan KLB dapat dilakukan secara aktif maupun pasif. Sampai sekarang masih menjadi perdebatan mengenai pengelolaan KLB, tapi sebagian besar penulis menganjurkan untuk melakukan pengelolaan secara aktif.

Pertimbangan dalam pengelolaan pasif adalah dengan mengingat beberapa hal <sup>9</sup>:

- a. Usia gestasi tidak selalu diketahui dengan benar, sehingga janin mungkin kurang matur.
- b. Sulit untuk mengidentifikasi dengan jelas apakah janin akan meninggal atau akan mengalami morbiditas serius jika tetap dipertahankan.

- c. Mayoritas janin lahir dalam keadaan baik.
- d. Induksi persalinan tidak selalu berhasil.
- e. Bedah Caesar meningkatkan risiko morbiditas ibu, bukan hanya pada kehamilan ini, tapi juga pada kehamilan berikutnya.

Tapi mengingat risiko untuk terjadinya kegawatan pada janin cukup besar, dimana risiko kematian janin dapat terjadi setiap saat antepartum, intrapartum maupun pasca persalinan, maka dianjurkan pengelolaan secara aktif dengan mempertimbangkan beberapa hal, yaitu <sup>9,12-14,16</sup>:

- a. Terjadinya oligohidramnion tidak dapat diramalkan, bahkan dapat terjadi dalam 24 jam setelah dilakukan pemeriksaan, dimana ditemukan indeks cairan amnion cukup.
- b. Induksi persalinan tidak meningkatkan angka bedah Caesar.
- c. Risiko morbiditas dan mortalitas yang dihadapi janin cukup besar, dengan makin lamanya kehamilan berlangsung (Shime et al, 1984).

Untuk menentukan pengelolaan perlu dengan jelas diketahui umur kehamilan, berdasarkan itu pengelolaan KLB dapat ditentukan dengan :

#### **1.5.1 Umur kehamilan diketahui dengan jelas**

Jika umur kehamilan dapat diketahui dengan jelas, maka pengelolaan KLB dapat dilakukan secara pasif maupun aktif <sup>2,7,9</sup>.

Pengelolaan secara pasif dimana penderita dirawat untuk kemudian dilakukan pemeriksaan elektronik dan ultrasonografi, untuk melihat kesejahteraan janin, dengan uji tanpa tekanan (NST) <sup>5,9,12-14,47,49</sup>. Menurut Benedetti dan Easterling selama uji menunjukkan hasil normal, dianggap janin terganggu minimal dan tidak dianjurkan dilahirkan <sup>9,12,13,50</sup>. Dengan mengadakan pemantauan kesejahteraan janin secara serial, maka selama masih dalam keadaan baik, persalinan dapat ditunggu hingga timbul spontan. Sedangkan secara aktif dengan melakukan induksi persalinan. Dan jika dalam pemantauan terjadi kegawatan janin maka dapat diakhiri sesuai dengan indikasi obstetri yang ditemukan <sup>2,9,14</sup>.

#### **1.5.2 Umur kehamilan tidak jelas**

Jika umur kehamilan tidak diketahui dengan jelas, dianjurkan untuk melakukan pengelolaan KLB secara pasif/konservatif. Selama kehamilan dilakukan pemeriksaan kesejahteraan janin secara serial <sup>2,7,9,12,49</sup>.

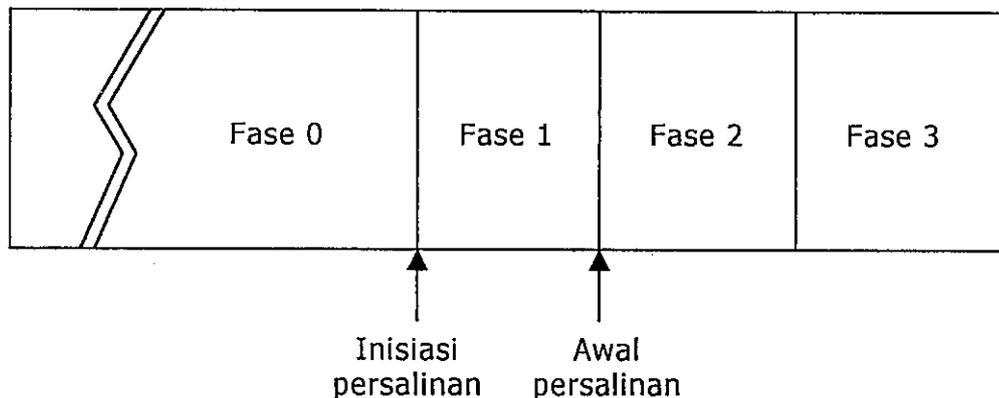
Intervensi baru dilakukan jika ditemukan gangguan pada janin berupa kurangnya cairan amnion (oligohidramnion) dan atau gerak janin yang berkurang. Bentuk intervensi yang dilakukan tergantung indikasi obstetri pada saat itu. Selama tidak terjadi gangguan pada janin, maka persalinan dapat ditunggu untuk terjadi secara spontan <sup>2,7,9</sup>.

## 2. Proses persalinan

Proses persalinan merupakan suatu proses yang berkesinambungan, beberapa proses berjalan secara bersamaan dan saling berkaitan. Proses-proses persalinan dianggap sudah dimulai sejak terjadinya pembuahan hingga lahirnya bayi <sup>51</sup>. Janin dalam kandungan, secara imunologik, merupakan benda asing bagi sistim imunologis ibu. Untuk kelangsungan persalinan proses-proses tersebut di atas terjadi, walaupun tidak dapat ditentukan secara pasti waktu berlangsungnya.

Untuk kelangsungan proses persalinan diperlukan berbagai macam zat biokimia yang saling berinteraktif, dengan menimbulkan efek yang diperlukan demi kelangsungan proses persalinan tersebut. Secara umum zat-zat biokimia tersebut, berupa ; uterotropin, uterotonin, enzim, protein khusus, ion-ion (terutama ion  $Ca^{2+}$ ). Zat-zat tersebut saling berinteraksi dalam proses persalinan pada fase-fase tertentu selama berlangsungnya kehamilan <sup>51</sup>.

Secara hipotetik fase-fase dalam proses persalinan, merupakan perubahan daya akomodasi uterus utama serta terjadi transisi morfologi dan fungsi uterus, dibagi menjadi ; fase 0, fase 1, fase 2 dan fase 3 <sup>51</sup>.



Gambar 1. Fase dalam persalinan <sup>51</sup>

Beberapa kondisi yang ditemukan pada masing-masing fase dalam proses persalinan adalah :

## 2.1 Fase 0 proses persalinan

Pada fase ini didapatkan kondisi dimana otot polos uterus (miometrium) dalam keadaan tenang dan servik rigid. Selama fase ini, terjadi proses dimana miometrium mempertahankan potensi tenaganya, tidak responsif terhadap rangsang dan terjadi kelumpuhan (sementara) daya kontraktalnya<sup>51</sup>.

Diperkirakan fase ini terjadi melalui kerja sistim untuk mempertahankan "ketenangan" miometrium dibawah pengaruh<sup>51,52</sup>:

- Estrogen dan Progesteron.
- hCG dan relaksin.
- PTH-rp (*parathyroid hormone – released protein*).
- CRH (*corticotrophin releasing hormone*).

Estrogen dan Progesteron diproduksi selama kehamilan dan terus meningkat sampai lahir bayi dan plasenta. Dengan peningkatan kedua hormon ini, maka responsifitas kontraktif sel-sel miometrium dihambat, pengaruh uterotonin dibatasi dan sinyal kontraktif sangat dibatasi (*gap junction* dan reseptor oxytocin sedikit). Dengan demikian dapat dicegah peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  intraseluler, sehingga tidak terjadi kontraksi miometrium. Selain itu, atas pengaruh progesteron, terjadi peningkatan aktivitas enzim untuk degradasi uterotonin<sup>51</sup>.

hCG dihasilkan oleh sinsitiotrofoblas dan kadar tertinggi dicapai pada kehamilan 10 – 12 minggu, dimana reseptornya banyak ditemukan sebelum persalinan. Hormon ini mengaktivasi adenilsiklase, melalui ikatan *G $\alpha_s$ -adenyl cyclase-linked system*, sehingga terjadi peningkatan kadar cAMP, merangsang penyimpanan  $Ca^{2+}$  pada sarkoplasma retikulum dan aktivasi pompa  $Ca^{2+}$  untuk mengeluarkannya ke ekstrasel, dengan demikian kontraksi miometrium dapat dicegah<sup>51</sup>. Relaksin dihasilkan di korpus luteum, dimana reseptornya pada fase ini ditemukan pada miometrium. Kadar tertinggi dicapai pada kehamilan 8 – 12 minggu, dan menurun sesuai umur kehamilan. Zat ini berfungsi sebagai relaksan otot polos miometrium.

PTH-rp banyak ditemukan di daerah kornu uterus, ekspresinya dirangsang oleh estrogen dan regangan jaringan uterus<sup>51</sup>. Melalui kerja autokrin, zat ini menimbulkan relaksasi miometrium dan memaksimalkan aliran darah uterus. Pada saat dan selama persalinan kadarnya meningkat secara tajam<sup>51</sup>. CRH disekresi plasenta sejak kehamilan dini, kadarnya meningkat tajam selama 6 – 8 minggu akhir kehamilan. Berdasarkan ikatannya dengan reseptor G-protein, hormon ini memungkinkan relaksasi miometrium walaupun uterus sangat membesar<sup>51,52</sup>.

## 2.2 Fase 1 proses persalinan

Merupakan fase persiapan persalinan, perubahan morfologi dan fungsional uterus dan servik, dimana terjadi ; pematangan serviks, peningkatan kontraksi uterus (tanpa disertai nyeri), pembentukan segmen bawah rahim dan peningkatan kepekaan miometrium terhadap rangsangan untuk berkontraksi <sup>51</sup>.

Diperkirakan pada fase ini terdapat sinyal, kemungkinan berasal dari janin, melalui jalur ; autokrin, endokrin dan apokrin, disalurkan melalui otak-hipofisis-adrenal untuk menghentikan fase 0. Uterotropin memasuki aliran darah selanjutnya meningkatkan pembentukan uterotropin berikutnya untuk modifikasi miometrium. Selain itu juga terjadi peningkatan *gap junction*, yang aktifitasnya tergantung dari kadar connexon-43 dan permeabilitasnya <sup>51</sup>.

Antagonisme progesteron terjadi pada tingkat ; molekul (TAF : *transforming activating factor*), biokimia (protein, enzim) dan seluler (zat aktif dan reseptornya). Antagonisme ini terutama melalui pengaruh TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) yang menghalangi pengaruh progesteron terhadap PTH-rp, connexon-43, endotelin-1 dan enkepalinase <sup>51</sup>.

Reseptor oksitosin meningkat sehingga, dengan oksitosin, menimbulkan rangsangan pembentukan prostaglandin dan fosforilasi rantai miosin. Pembentukan reseptor oksitosin sangat penting untuk meningkatkan kepekaan terhadap oksitosin, terbukti pada pemberian antagonisnya, terjadi penghambatan kontraksi miometrium <sup>53</sup>. Relaksin bertindak sebagai uterotropin, bersama prostaglandin yang terbentuk, bekerja pada servik memecah jaringan kolagen dan meningkatkan glikosaminoglikan sehingga terjadi pematangan servik <sup>51</sup>.

Prostaglandin (Pg) kerjanya tergantung reseptor yang terikat pada tipe tertentu dan konsentrasinya. Jika terikat pada reseptor DP (PgD<sub>2</sub>), IP (PgI<sub>2</sub>) dan EP (PGE<sub>2</sub>), maka terjadi relaksasi otot polos dan vasodilatasi. Sedangkan jika terikat pada reseptor TP (Tromboksan A<sub>2</sub>) atau FP (Pgf<sub>2 $\alpha$</sub> ) akan terjadi kontraksi otot polos, vasokonstriksi dan kontraksi miometrium. Pada fase ini peningkatan prostaglandin terjadi pada tipe PgD<sub>2</sub>, PgI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub>. Diperkirakan prostaglandin, bersama IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), meningkatkan pembentukan VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) dan ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) di serviks dan miometrium yang menimbulkan pematangan servik <sup>54</sup>.

## 2.3 Fase 2 proses persalinan

Merupakan fase persalinan aktif, dimana terjadi ; dilatasi servik, penurunan tubuh janin dan kelahiran bayi. Secara umum, fase ini dibagi menjadi 3 kala persalinan ; kala I, kala II dan kala III. Proses yang terjadi diperkirakan melalui peningkatan

pembentukan uterotonin ; oksitosin, prostaglandin, serotonin, histamin, PAF (*platelet-activating factor*), angiotensin II, dan lain-lain.

Uterotonin ini pembentukannya diperkirakan dimulai sejak akhir fase 0 dan awal fase 1. Antara lain aktivasi adenil siklase, jika terikat dengan reseptor  $G\alpha_i$  atau  $G\alpha_q$  akan menimbulkan peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  intrasel, untuk timbulnya kontraksi miometrium<sup>51</sup>. Pada akhir kehamilan terjadi peningkatan reseptor oksitosin pada miometrium dan desidua, oksitosin bekerja pada desidua untuk menimbulkan pelepasan prostaglandin dan oksitosin dihasilkan langsung oleh desidua dan jaringan janin serta plasenta<sup>53</sup>.

Kadar oksitosin dalam darah ibu baru meningkat pada akhir kala II persalinan fase 2 dan fase 3. Diperkirakan walaupun kadarnya dalam darah tidak meningkat, tapi dengan peningkatan reseptor, cukup untuk menimbulkan kontraksi miometrium. Oksitosin baru bekerja setelah terjadi pematangan, sensitisasi atau pengaktifan uterus<sup>51</sup>.

Prostaglandin, terutama  $PgF_{2\alpha}$  dan  $PgE_2$ , terbentuk makin banyak pada akhir kehamilan, dihasilkan dalam cairan amnion dan bertambah banyak dengan makin berkurangnya cairan amnion<sup>51</sup>. Produksi  $PgF_{2\alpha}$  dan  $PgE_2$  sangat tinggi pada cairan amnion dalam kulit ketuban yang menonjol ke vagina melalui dilatasi serviks (*fore-bag*). Tingginya kadar prostaglandin akibat terjadinya proses peradangan dari ; trauma pada jaringan desidua menghasilkan  $PgF_{2\alpha}$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6, devaskularisasi jaringan desidua dan pengaruh kandungan cairan vagina berupa toksin, mikro-organisme, prostaglandin dan sitokin<sup>51,55</sup>. Kemungkinan produk ini memasuki aliran darah ibu melalui absorpsi dinding vagina. Selain itu, terlepasnya kulit ketuban dari dinding uterus, juga meningkatkan pembentukan prostaglandin melalui aktivitas fosfolipase  $A_2$ , yang merubah fosfatidilinositol dan fosfatidilkolin menjadi asam arakidonat (prekursor prostaglandin)<sup>56</sup>. Diperkirakan terjadi aktivasi fosforilase C dan penghambatan adenil siklase, dimana fosfodiesterase miometrium akan mengkatalisis degradasi cAMP.

Produksi PAF meningkat selama persalinan, diperkirakan akibat proses peradangan, dihasilkan dari fagosit mononuklear. Reseptor PAF juga banyak ditemukan pada miometrium, dimana reseptor ini meningkatkan kadar  $Ca^{2+}$  intrasel dan menimbulkan kontraksi miometrium<sup>51,54</sup>. Endothelin-1 ditemukan banyak pada miometrium pada persalinan, dimana reseptornya (reseptor A dan B) melalui ikatan dengan protein-G ( $G\alpha_q$  dan  $G\alpha_i$ ) akan meningkatkan kadar  $Ca^{2+}$  intrasel dan menimbulkan kontraksi miometrium<sup>51</sup>.

Uterotonin lain yang diperkirakan berperan pada fase ini, antara lain : histamin dan serotonin (produk mast cell) yang meningkatkan kontraksi pada fase

ini. Angiotensin II yang berikatan dengan reseptor AT1, di miometrium wanita hamil, merupakan uterotonin yang menimbulkan peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  sel miometrium. Adrenoreseptor  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$  yang berikatan dengan subunit  $G\alpha_{q/11}$  atau  $G\alpha_i$  mengaktifkan fosfolipase C dan menghambat adenil siklase, sehingga meningkatkan kadar  $Ca^{2+}$  sel miometrium.

CRH, hCG, PTH-rp pada fase ini meningkatkan potensi oksitosin dan  $PgF_{2\alpha}$  dengan jalan berikatan dengan reseptor  $G\alpha_{q/11}$ , terjadi aktivasi fosfolipase C dan penurunan kadar cAMP<sup>51,53</sup>. Beberapa jaringan intrauterin, diperkirakan turut berperan pada proses persalinan, yaitu : amnion, *chorion laeve*, desidua parietalis. Diperkirakan proses persalinan berjalan melalui proses peradangan dan lepasnya jaringan tersebut dari perlekatannya dengan uterus serta banyaknya uterotonin yang dihasilkan.

#### **2.4 Fase 3 proses persalinan**

Pada fase ini terjadi involusi uterus dan kembalinya kesuburan, umumnya terjadi pada 4 – 6 minggu setelah kelahiran bayi. Lamanya proses ini juga dipengaruhi oleh lamanya ibu menyusui, dimana dapat terjadi siklus anovulasi dan amenore.

Produk mast cell, suatu enzim membrane metalloproteinase-1, yang diinduksi oleh serotonin pada desidua dan chorion laeve atas pengaruh prostaglandin menimbulkan degradasi protein ekstrasel bertindak sebagai uterotonin yang berperan besar dalam involusi uterus<sup>51</sup>.

### **3. Induksi persalinan**

Induksi persalinan merupakan berbagai macam tindakan untuk menimbulkan dimulainya persalinan atau merangsang timbulnya his pada ibu hamil yang belum inpartu<sup>11,15,17</sup>.

Induksi persalinan merupakan salah satu teknik yang sering digunakan pada pengelolaan persalinan. Di Amerika 16% persalinan pada tahun 1997 dilakukan dengan induksi persalinan dengan berbagai indikasi. Bahkan pada akhir-akhir ini terjadi penurunan angka bedah Caesar dan angka induksi persalinan meningkat<sup>57</sup>.

Coonrod et al dalam studi retrospektifnya menemukan angka induksi persalinan sebesar 20,3%. Bahkan angka induksi persalinan pada bekas bedah caesar mencapai 38,4%, dan induksi persalinan dapat dilakukan pada umur kehamilan 37 – 42 minggu<sup>11,15,57</sup>.

Untuk keberhasilan induksi persalinan, umumnya dilakukan pemeriksaan kematangan serviks dengan sistim skor menurut Bishop<sup>6,11,15,17,19,30,58</sup>. Beberapa

penulis menentukan batasan skor Bishop yang berbeda-beda, untuk prediksi keberhasilan induksi persalinan.

### 3.1 Cara induksi

Induksi persalinan dapat dilakukan dengan berbagai cara, baik operatif/tindakan maupun dengan menggunakan obat-obatan/medisinal. Untuk menentukan cara induksi persalinan yang dipilih, beberapa faktor yang dapat mempengaruhi, perlu dipertimbangkan, yaitu <sup>58</sup>: paritas, kondisi serviks, keadaan kulit ketuban dan adanya parut uterus.

Tabel 5. Sistem skoring menurut Bishop <sup>4,15</sup>

Kriteria	0	1	2	3
Dilatasi serviks (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Pendataran serviks (%)	0-30	40-50	60-70	80
Penurunan kepala dari H <sub>III</sub> (cm)	-3	-2	-1-(0)	+1-(+2)
Konsistensi serviks	Keras	Sedang	Lunak	
Posisi serviks	Posterior	Medial	Anterior	

#### 3.1.1 Induksi persalinan secara operatif/tindakan <sup>15,17,18,20,58,59</sup>

- Melepas kulit ketuban dari bagian bawah rahim.
- Amniotomi (pemecahan kulit ketuban).
- Rangsangan pada puting susu.
- Stimulasi listrik.
- Pemberian bahan-bahan ke dalam rahim/rektum dan hubungan seksual.

#### 3.1.2 Induksi persalinan secara medisinal

- Tetes oksitosin.
- Pemakaian Prostaglandin.
- Cairan hipertonik intrauterin / *extra-amniotic normal saline*.

### 3.2 Indikasi

Induksi persalinan umumnya dilakukan dengan bermacam-macam indikasi, dapat karena indikasi dari ibu maupun dari janin <sup>15,17,18,24,58</sup>.

### **3.2.1 Indikasi ibu :**

- Kehamilan dengan hipertensi.
- Kehamilan dengan diabetes mellitus.
- Perdarahan antepartum tanpa kontraindikasi persalinan pervaginam.

### **3.2.2 Indikasi janin :**

- Kehamilan lewat bulan.
- Ketuban pecah dini.
- Kematian janin dalam rahim.
- Pertumbuhan janin terhambat.
- Isoimunisasi-Rhesus.
- Kelainan kongenital mayor.

### **3.3 Kontraindikasi**

Pada keadaan-keadaan ini induksi persalinan tidak dapat dilakukan, atau jika terpaksa dilakukan diperlukan pengamatan yang sangat berhati-hati <sup>15</sup>:

- Malposisi dan malpresentasi janin.
- Insufisiensi plasenta.
- Disproporsi sefalopelvik.
- Cacat rahim.
- Grandemultipara.
- Gemelli.
- Distensi perut berlebihan.
- Plasenta previa.

### **3.4 Komplikasi induksi persalinan**

Komplikasi dapat ditemukan selama pelaksanaan induksi persalinan maupun setelah bayi lahir. Pada penggunaan infus oksitosin dianjurkan untuk meneruskan pemberian hingga 4 jam setelah bayi lahir <sup>11,15,26,32</sup>. Komplikasi yang dapat ditemukan adalah <sup>6,11,15,17,25</sup>:

- Hiponatremia.
- Atonia uteri.
- Hiperstimulasi.
- *Fetal distress*.
- Prolaps tali pusat.
- Solusio plasenta.
- Ruptura uteri.

- Hiperbilirubinemia.
- Perdarahan postpartum.
- Kelelahan ibu dan krisis emosional.
- Infeksi intrauterin.

#### 4. Oksitosin

Oksitosin pertama kali digunakan pada klinik oleh Sir Henry Dale dan Sir Blair Bell, mereka juga menggambarkan susunan kimia dan efek farmakologinya, diekstraksi dari hipofisis<sup>20,60</sup>. Pembuatan sintetisnya pertama kali oleh Du Vigneaud, Ressler dan Trippet<sup>20</sup>.

Oksitosin saat ini secara luas digunakan sebagai stimulan uterus. Penggunaan secara umum untuk induksi persalinan atau perbaikan kontraksi uterus dan perdarahan postpartum. Disintesis pada nuklei supraoptik dan paraventriculer hipotalamus dan dibawa ke hipofisis posterior dengan waktu paruh 3-4 menit. Masa kerjanya sekitar 20-30 menit<sup>22,60</sup>, dimetabolisir dan degradasi oleh enzim oksitosinase kemudian komponen asam amino didistribusi atau dibuang melalui ginjal<sup>60</sup>.

##### 4.1 Struktur / susunan kimia

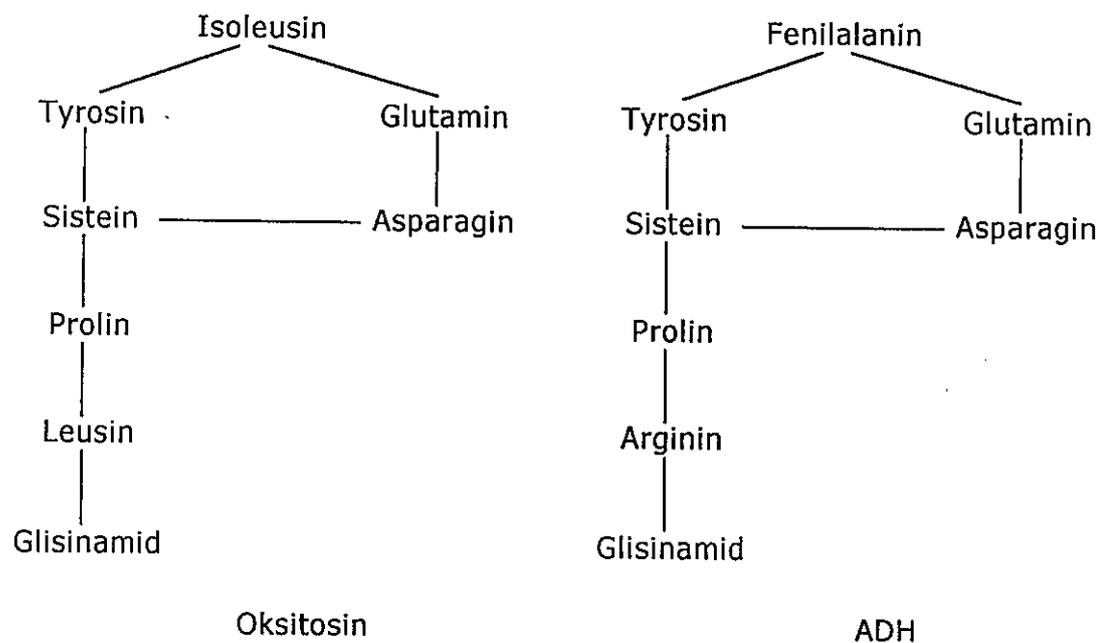
Oksitosin merupakan oktapeptida yang disintesis pada hipotalamus, di daerah nuklei yang berdekatan dengan hormon antidiuretika (ADH). Terbentuk dari gabungan beberapa prekursor yang mengandung protein pengikat spesifik, yang disebut sebagai *oxytocin-neurophysin*<sup>61</sup>.

*Oxytocin-neurophysin* mengandung  $\pm$  90 rantai asam amino yang mirip posisinya seperti pada ADH-neurophysin. Proses metabolisme dan degradasi pemecahan rantai asam amino dilakukan oleh enzim oksitosinase, dimana ekskresinya melalui ginjal<sup>60,61</sup>.

##### 4.2 Cara kerja

Oksitosin terikat pada reseptornya, yang berada pada membran sel miometrium, dimana selanjutnya terbentuk siklik adenosin-5-monofosfat (cAMP). Cara kerja oksitosin adalah dengan menimbulkan depolarisasi potensial membran sel, sehingga terjadi penurunan nilai ambang listrik membran sel. Dengan terikatnya oksitosin pada membran sel, maka  $Ca^{++}$  dimobilisasi dari retikulum sarkoplasmik untuk mengaktifasi protein kontraktile<sup>18,20,60</sup>. Kepekaan uterus terhadap oksitosin dipengaruhi hormon estrogen dan progesteron. Dengan dominasi pengaruh estrogen, meningkat sesuai dengan umur kehamilan, kepekaan uterus terhadap

oksitosin meningkat. Selain itu kepekaan uterus juga dipengaruhi oleh reseptor oksitosin, yang akan semakin banyak dengan makin tuanya kehamilan <sup>20,60</sup>.



Gambar 2. Susunan kimia oksitosin dan ADH <sup>60</sup>

Sensitifitas maksimal terhadap oksitosin dicapai pada kehamilan 34-36 minggu. Selain itu oksitosin mempunyai efek meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap natrium sehingga terjadi hiponatremia dan retensi air (efek antidiuretika), aktivasi mioepitel kelenjar mammae sehingga ASI masuk ke dalam sinus (efek pada payudara), dan penurunan tekanan darah dengan kenaikan curah jantung serta kenaikan denyut jantung (efek kardiovaskuler) <sup>18,20</sup>.

#### 4.3 Indikasi dan penggunaan

Secara umum oksitosin digunakan sebagai stimulan uterus, dimana dapat digunakan untuk induksi persalinan dan perbaikan kontraksi uterus dalam persalinan. Selain itu oksitosin juga dapat digunakan pada pengelolaan perdarahan postpartum, dengan pemberian injeksi 10 U secara intramuskuler atau dapat juga secara intravena dengan infus 40 U dalam 1 liter gram fisiologis <sup>31</sup>.

Untuk induksi persalinan dapat digunakan dengan berbagai macam cara, sebagian besar penulis menganjurkan penggunaan dengan cara melalui infus intravena <sup>5,11,15,17-21</sup>, beberapa cara pemberian oksitosin <sup>20</sup>: intranasal, transbukal, intramuskuler dan intravena.

Keuntungan pemberian melalui infus intravena adalah dimana dosis pemberian dapat diketahui dengan jelas dan jika terjadi penyulit dapat dihentikan

setiap waktu <sup>18,21,62</sup>. Pemberian melalui infus intravena dapat dilakukan dengan dosis tinggi ataupun dosis rendah, dimana efektifitasnya tidak berbeda secara bermakna. Keberhasilan induksi persalinan dengan oksitosin berbeda-beda diantara beberapa penulis, didapatkan antara 63,64% sampai 93% <sup>6-8,25,35</sup>.

#### 4.4 Kontraindikasi

Penggunaan oksitosin perlu berhati-hati pada adanya komplikasi obstetrik. Tidak dianjurkan digunakan untuk dilatasi servik, dan penggunaannya perlu mempertimbangkan faktor individual <sup>60</sup>. Tuntunan penggunaannya dapat dilihat pada tabel 6.

#### 4.5 Efek samping

Efek samping oksitosin umumnya mudah diprediksi, selama dilakukan pengawasan yang seksama pada penggunaannya. Jika sewaktu melaksanakan induksi persalinan ditemukan efek samping, pemberian infus oksitosin dapat dihentikan <sup>60</sup>.

Tabel 6. Tuntunan penggunaan oksitosin <sup>60</sup>

Indikasi
Hipertensi diinduksi kehamilan
Kulit ketuban pecah prematur
Korioamnionitis
Kesejahteraan janin tak jelas
Penyulit medik ibu
Kematian janin dalam rahim
Kehamilan dismatur/postmatur
Persalinan hipotonik disfungsi
Penggunaan dengan hati-hati
Kehamilan gemelli
Polihidramnion
Penyakit jantung ibu
Curiga <i>fetal distress</i>
Grandemultiparitas
Kelahiran gemelli anak kedua
Hipertensi berat
Presentasi bokong
Riwayat bedah Caesar
Penggunaan stimulan uterus lainnya
Kontraindikasi
Disproporsi fetopelvik
Kelainan letak janin
Plasenta previa
<i>Fetal distress</i> sebelum kala II
Kontraksi uterus hipertonic
Infeksi herpes genital aktif
Risiko
Hiperstimulasi uterus
Ruptura uteri
Intoksikasi air

Dari Thurnau GR, Rayburn WF <sup>60</sup>.

Salah satu efek samping yang dapat ditemukan adalah hiperstimulasi, dimana terjadi kontraksi hipertonic atau tetanik atau tonus sebesar 15 – 20 mmHg diantara kontraksi, dapat menyebabkan ruptura uteri, hipoperfusi uterus dan akhirnya *fetal distress* akibat hipoksia. Juga dilaporkan terjadinya DJJ abnormal, perdarahan postpartum, korioamnionitis dan takisistol<sup>35,60</sup>.

Pada pemberian intravena yang cepat, gambaran elektrokardiografi (EKG) menunjukkan kontraksi prematur ventrikuler, perubahan gelombang ST-T, pendataran gelombang T dan pemanjangan interval QT. Gambaran ini menunjukkan gangguan pada aliran darah miokardium dan insufisiensi koroner temporer<sup>60</sup>.

Vasodilatasi pembuluh darah perifer dapat mengakibatkan hipotensi, terutama jika diberikan bersama dengan agen anestesi umum, seperti siklopropan. Pengaruhnya pada tekanan darah umumnya ringan. Selain itu oksitosin juga mempunyai efek menimbulkan retensi air, reabsorpsi dari glomerulus. Untuk itu dihindari pemakaian dosis tinggi infus oksitosin. Dosis 20 mU/menit dapat menurunkan produksi urin dan pada dosis 40 mU/menit atau lebih dengan cairan non-elektrolit menimbulkan beban cairan yang berlebihan, yang akhirnya dapat menyebabkan kejang dan koma<sup>60</sup>.

Oksitosin tidak menembus plasenta, tapi dilaporkan timbulnya perdarahan intrakranial dan hiperbilirubinemia pada bayi yang dilahirkan dari ibu yang mendapat oksitosin. Kemungkinan hal-hal tersebut disebabkan oleh proses kelahiran, dimana terjadi penekanan pada kepala janin<sup>60</sup>.

## **5. Misoprostol**

Misoprostol merupakan prostaglandin sintetik, analog dari PgE<sub>1</sub>, yang dibuat dan dipasarkan sebagai gastroprotektor. Obat ini memiliki 4 stereoisomer, tak larut dalam air, dapat memberikan efek immunosupresif, menyebabkan vasodilatasi dan dapat bertindak sebagai uterotonika<sup>29,30,58,64</sup>.

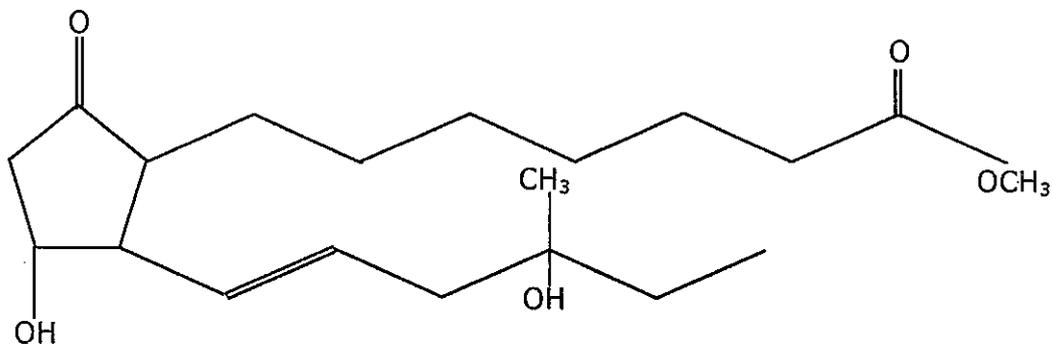
Sediaan murni berupa tablet 100 µg, 200 µg (umumnya di Indonesia dalam bentuk tablet 200 µg) dan juga bentuk campuran dengan natrium diklofenak (mengandung 200 µg misoprostol) dengan harga relatif murah. Misoprostol relatif stabil pada suhu kamar, tidak memerlukan tempat penyimpanan khusus, aman untuk pematangan servik dan induksi persalinan<sup>29,30</sup>, efektifitas dan keamanannya tidak berbeda secara bermakna dibandingkan dengan dinoprostone<sup>23,24</sup>.

### **5.1 Struktur / susunan kimia**

Misoprostol mempunyai susunan kimia C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, dengan rumus bangun metil(11α, 13E)-11,16-dihidroksi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-olat. Bahan aktif dari

misoprostol dalam bentuk hidroksipropil metil selulosa, untuk stabilisasi preparat dibuat dalam bentuk tablet dengan mikrokristalin selulosa dan glikolat gandum natrium<sup>25,63,64</sup>.

Misoprostol tidak larut dalam air dan mengalami de-esterifikasi menjadi bentuk asam lemak (*misoprostolic acid*), yang merupakan zat aktif dalam aktivitas kliniknya, dimana zat ini terikat pada albumin serum. Selanjutnya akan mengalami oksidasi dan reduksi menjadi analog prostaglandin dan diekskresi lewat urin. Dosis maksimal dicapai dalam  $12 \pm 3$  menit dan waktu paruh 13-40 menit dengan durasi efek selama 4 jam<sup>25,63,64</sup>.



Gambar 3. Struktur kimia misoprostol

## 5.2 Cara kerja

Misoprostol memiliki efek sitoprotektif (yang merupakan indikasi terapi) dan 3 efek samping ; diare, nyeri perut dan uterotonik. Efek-efek ini terjadi berdasarkan kontak dari zat aktif dengan reseptor secara topikal dan sistemik pada organ-organ yang terkait<sup>63,64</sup>. Obat ini dipasarkan dalam bentuk ikatan kovalen yang dapat terhidrolisa, sehingga pelepasannya terkontrol hanya pada suasana asam<sup>64</sup>.

Misoprostol merupakan sitoprotektif dengan menimbulkan efek antisekresi asam lambung, dengan kompetisi pada ikatannya dengan reseptor prostaglandin sel parietal. Selain itu juga menimbulkan edema pada submukosa dan mukosa lambung, dilatasi daerah kelenjar lamina propria, memperkecil foveolae lambung, vasodilatasi pembuluh darah, menurunkan tinggi dan luas sel epitel permukaan, pembengkakan rongga interseluler basal dan meningkatkan luas mukosa<sup>63,64</sup>.

Misoprostol bersifat agonis, antagonis atau keduanya terhadap prostaglandin endogen, dimana kerjanya mencegah pelepasan sitokin perusak jaringan dan mediator peradangan serta menjaga homeostasis. Dimana misoprostol dalam kadar rendah ( $10^{-6}M$ ) menekan stimulai interleukin (IL-1, IL-6, IL-8),

tromboksan B<sub>2</sub>,  $\gamma$ -interferon, produksi superoksida dan TNF, serta merangsang pembentukan 6-keto-prostasiklin<sup>63,64</sup>.

Sampai sekarang literatur mengenai cara kerja misoprostol untuk pematangan serviks dan induksi persalinan masih terbatas. Pada pemakaian per-oral, efek didapatkan secara sistemik untuk mencapai reseptornya di uterus, sedangkan pada pemakaian vaginal memberikan efek secara topikal<sup>63,64</sup>. Metabolit aktif dari misoprostol diduga berperan memacu terjadinya perubahan pada jaringan penghubung dan kolagenase servik. Karena proses perubahan tersebut terjadi peningkatan hubungan kesenjangan (*gap junction*) dan peningkatan kadar Ca<sup>++</sup> sehingga terjadi kontraksi miometrium<sup>20,29,30</sup>.

Yip et al menemukan bahwa misoprostol dosis 200  $\mu$ g per-oral pada kehamilan awal (7-15 minggu) menimbulkan konstiksi pada arteri uterina dalam 1 jam setelah pemakaian, tapi tak ditemukan perubahan yang bermakna pada DJJ<sup>65</sup>.

### **5.3 Indikasi dan penggunaan**

Pada pembuatannya misoprostol merupakan obat gastroprotektif, yang ditujukan untuk mencegah terjadinya ulkus peptikum pada penggunaan NSAID<sup>29,30</sup>. Selain itu misoprostol juga memberikan efek yang baik pada ; fungsi imun, paru-paru (asma), kardiovaskuler (penurunan kadar kolesterol, penyakit vaskuler perifer), periodontal (proteksi mukosa), muskuloskeletal (proteksi sendi, osteoporosis), analgesia, reaksi alergi, urologi (perbaikan fungsi pada transplantasi ginjal, sistitis), hati (sitoprotektif untuk hepatosit)<sup>64</sup>.

Dalam perkembangannya, misoprostol ternyata berguna sebagai bahan abortifisien<sup>30</sup>. Selain itu juga digunakan untuk pematangan serviks dan induksi persalinan<sup>25,28,30,32-40,66-68</sup> dan pengelolaan perdarahan postpartum karena atonia uteri dan retensio plasenta<sup>30,31,64</sup>. Cara pemberian Misoprostol bermacam-macam, demikian juga dosis yang digunakan.

ACOG merekomendasikan pemberian misoprostol untuk induksi persalinan dengan dosis 25  $\mu$ g intravaginal<sup>63</sup>. Soehartono DS dkk membandingkan dosis 50  $\mu$ g pemberian intravaginal dan per-oral. Didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada : perubahan skor Bishop, waktu pematangan serviks, lama persalinan, keluaran bayi dan tidak didapatkan komplikasi<sup>30</sup>. Cara pemberian Misoprostol dan dosis yang diberikan dapat dilihat pada tabel 7.

Keberhasilan induksi persalinan dengan misoprostol beragam, tergantung pada kriteria keberhasilan yang digunakan, ada yang mengajukan keberhasilan dengan tercapainya persalinan memasuki fase aktif (fase 2 proses persalinan) maupun terjadinya persalinan pervaginam. Dari beberapa kepustakaan didapatkan

angka keberhasilan induksi persalinan dengan misoprostol berkisar antara ; untuk janin mati sebesar 79% hingga 100% <sup>27,28</sup>, sedangkan untuk janin hidup didapatkan berkisar antara 61,4% hingga 96,9% <sup>25,27,33,35-38,66-68</sup>.

Pada induksi persalinan KLB, Priyadi mendapatkan kelahiran pervaginam 93,9% pada kelompok dengan misoprostol 50 µg intravaginal, lebih tinggi dibanding oksitosin (89,5%) <sup>25</sup>. Kegagalan induksi persalinan menggunakan misoprostol 50 µg intravaginal sebesar 1,3% <sup>25</sup>. Halim mendapatkan pematangan serviks lebih baik pada penggunaan misoprostol (200 µg per-oral) dibanding tetes oksitosin untuk KLB <sup>68</sup>.

Tabel 7. Cara pemberian dan dosis misoprostol pada induksi persalinan

Peneliti	Cara	Dosis	Selang	Maksimal
Wing et al (1995)	Intravaginal	50 µg	3 jam	6 dosis
Wing dan Paul (1996)	Intravaginal	25 µg	3 jam dan 6 jam	4-8 dosis
Sanchez-Ramos et al (1997)	Intravaginal	50 µg	4 jam	12 dosis
Wahyudi dkk (1997)	Intravaginal	100 µg		
Bennet (1997)	Intravaginal	25 µg	3 jam	
Perry et al (1998)	Intravaginal	25 µg dan 50 µg	4 jam	6 dosis
ACOG (1998)	Intravaginal	100 µg		
Mack (1998)	Intravaginal	50 µg	6 jam	2 dosis
Anna dkk (1998)	Intravaginal	200 µg		2 dosis
Haliliarti (1998)	Intravaginal	50 µg		
Priyadi (1999)	Intravaginal	50 µg	6 jam	4 dosis
Halim (1999)	Oral	200 µg		
Danukusumo (1999)	Intravaginal	50 µg		3 dosis
Triana dkk (1999)	Intravaginal	100 µg		2 dosis
Soehartono DS dkk (1999)	Oral dan intravaginal	50 µg		
Alfirevic (2000)	Oral	200 µg		2-4 dosis/hari
Wing et al (2000)	Oral	100 µg		
Buccellato et al (2000)	Intravaginal	50 µg	4 jam	4 dosis
Bartha et al (2000)		200 µg		
El-Sherbiny et al (2000)	Intravaginal	25 µg dan 50 µg	4 jam	6 dosis

#### 5.4 Kontraindikasi

Sampai saat ini tidak ditemukan kontraindikasi pemakaian misoprostol, jika digunakan untuk induksi persalinan, maka kontraindikasinya adalah sesuai dengan kontraindikasi induksi persalinan.

Beberapa penulis menyatakan kontraindikasi untuk pemberian prostaglandin secara umum, antara lain : adanya riwayat glaukoma dan ditemukannya kondisi penyakit jantung sebelumnya <sup>38</sup>.

#### 5.5 Efek samping

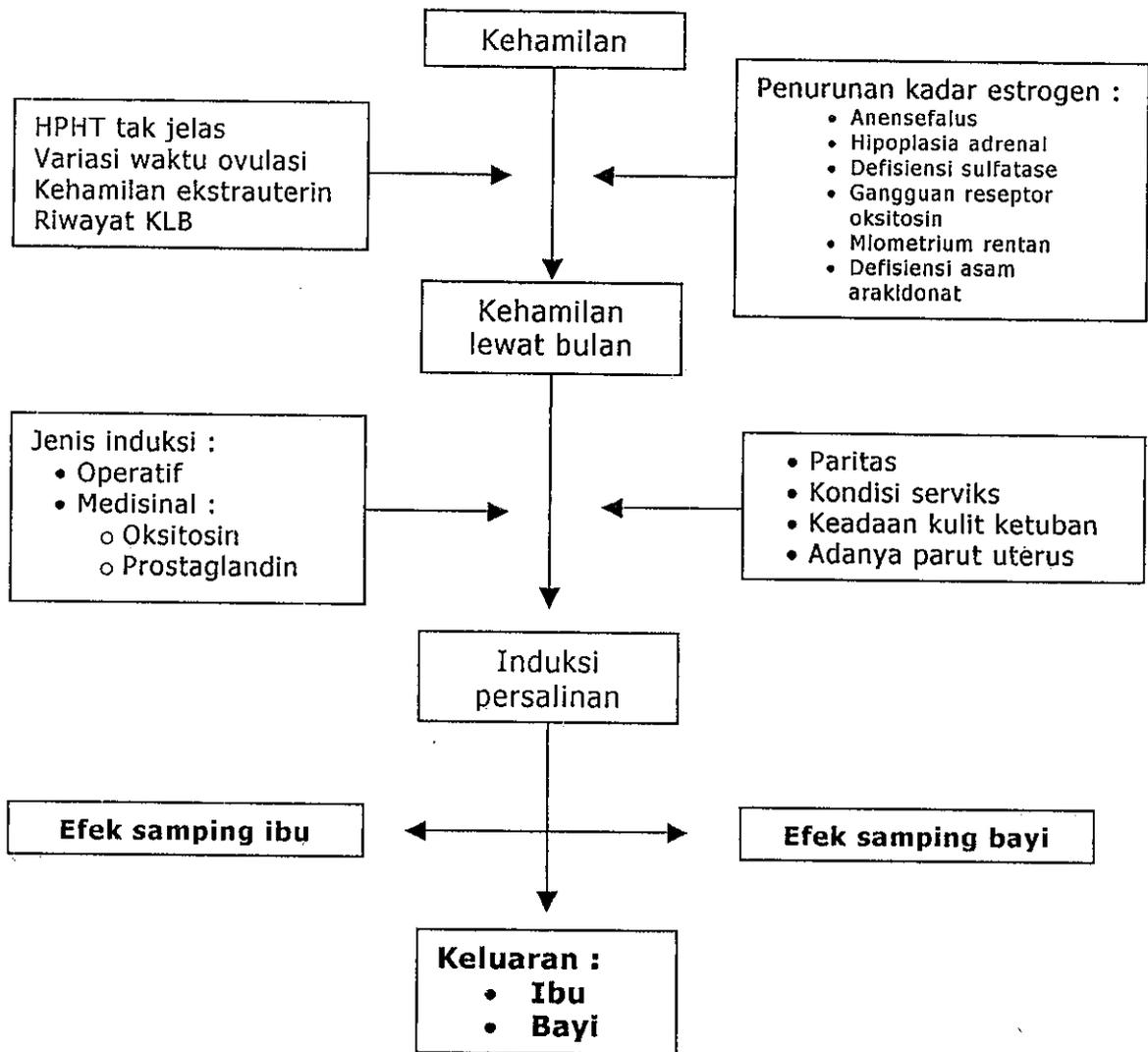
Secara klinis, efek samping yang ditimbulkan adalah diare, nyeri perut dan uterotonik <sup>64</sup>. Efek samping pada ibu, pada penggunaan untuk pematangan serviks

dan induksi persalinan yang pernah dilaporkan antara lain : mual, muntah, diare, demam, korioamnionitis-endometritis, retensio plasenta dan perdarahan postpartum<sup>33-35,66</sup>. Dilaporkan terjadi ruptura uteri pada penggunaan untuk induksi persalinan<sup>30-32</sup>, dimana 4 dari 5 kejadian ruptura uteri terjadi pada kasus kecacatan rahim<sup>30</sup>. Sebaliknya, Katz et al mendapatkan 23 dari 254 pasien yang diinduksi dengan misoprostol, dimana terdapat riwayat bedah Caesar, seluruhnya dapat melahirkan pervaginam<sup>64</sup>. Keluaran bayi pada induksi persalinan dengan misoprostol ditemukan beragam. Kejadian asfiksia pada bayi yang dilahirkan didapatkan 0% hingga 13,2%<sup>25,30,33-39,67</sup>.

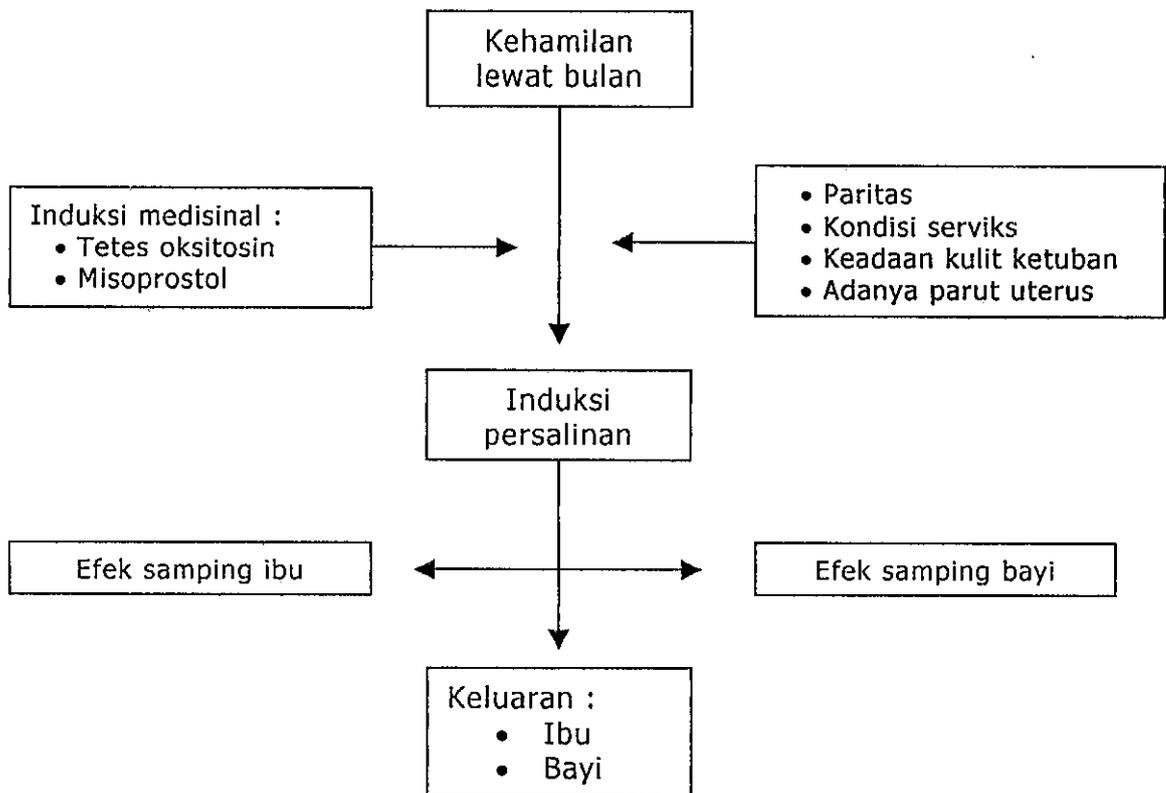
Selain itu pada janin ditemukan pola denyut jantung janin (DJJ) abnormal dan pengeluaran mekonium<sup>33-35,37,67</sup>. Kejadian DJJ abnormal ditemukan berkisar antara 8,6% hingga 38,3%, dan kejadian pengeluaran mekonium berkisar antara 10,0% hingga 27,9%<sup>33-35,37,67</sup>. Pada bayi dengan induksi persalinan menggunakan misoprostol dapat dijumpai sindrom aspirasi mekonium, hiperbilirubinemia<sup>33,34,39,67</sup>, kejadiannya berkisar 0 – 6,1 % dan 5,4 – 10,86 %<sup>33,34,39,67</sup>.

Selama induksi persalinan dengan misoprostol dapat ditemukan kejadian takisistol, hipertonus, hiperstimulasi<sup>33-35,37-40,66,67</sup>. Kejadian takisistol ditemukan berkisar antara 7,4 – 36,7 %, hipertonus ditemukan berkisar antara 0,9 – 21 % serta hiperstimulasi berkisar antara 0 – 12 %<sup>33-40,66,67</sup>.

## 6. Kerangka teori



## 7. Kerangka konsep



### **BAB III**

### **HIPOTESIS**

1. Keberhasilan misoprostol lebih baik daripada tetes oksitosin pada induksi persalinan kehamilan lewat bulan.
2. Efek samping dan komplikasi misoprostol lebih kecil daripada tetes oksitosin pada induksi persalinan kehamilan lewat bulan.

## **BAB IV**

### **CARA PENELITIAN**

#### **1. Rancangan penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kontrol acak (*randomized control trial*), berupa uji klinik acak-kontrol yang dilaksanakan secara prospektif.

#### **2. Tempat penelitian**

Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang.

#### **3. Waktu penelitian**

Penelitian dilaksanakan mulai bulan Maret 2001 hingga November 2001.

#### **4. Subyek penelitian**

Subyek penelitian adalah penderita KLB tanpa komplikasi yang dirawat inap di kamar bersalin Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang.

#### **5. Syarat penerimaan sampel**

- a. Penderita ibu hamil dengan umur kehamilan 42 minggu atau lebih.
- b. Penderita dengan kehamilan tunggal.
- c. Janin presentasi kepala.
- d. Kesejahteraan janin dinyatakan baik dengan pemeriksaan SPFM.
- e. Penderita bersedia mengikuti penelitian.
- f. Belum inpartu
- g. Tidak menderita komplikasi kehamilan.

#### **6. Syarat penolakan sampel**

- a. Terdapat kontraindikasi terhadap induksi.

#### **7. Besar sampel <sup>69</sup>**

Perhitungan jumlah sampel :

Dalam hipotesis, keberhasilan misoprostol lebih baik daripada oksitosin dan efek samping lebih sedikit. Untuk menguji hipotesis tersebut, dalam membandingkan

keberhasilan dan keamanan kelompok Misoprostol dan kelompok oksitosin diperlukan sejumlah sampel, untuk itu digunakan rumus dari Pocock, 1982.

$$n = \frac{[P1(100-P1)+P2(100-P2)] \times f(a,b)}{(P2 - P1)^2}$$

Untuk keberhasilan induksi persalinan, dari kepustakaan didapatkan data mengenai keberhasilan induksi persalinan, berupa :

Keberhasilan induksi persalinan dengan tetes oksitosin = 70,1%.

Keberhasilan induksi persalinan dengan misoprostol diharapkan = 96,9%.

Kemaknaan yang diinginkan 95%.

Power penelitian yang diinginkan 90%, dari tabel didapatkan  $f(\alpha,\beta) = 10,51$ .

Selisih keberhasilan = 96,9% - 70,1% = 26,8%.

Pada perhitungan didapatkan :

$$n = \frac{[70,1 \times 29,9 + 96,9 \times 3,1] \times 10,51}{(26,8)^2}$$

$$n = 35,07 \quad \text{dibulatkan menjadi } 36$$

Untuk keamanan induksi persalinan, dapat dilihat dari terjadinya efek samping yang timbul. Karena data mengenai efek samping dari penggunaan oksitosin, yang berupa takisistol, hipertonus dan hiperstimulasi, tidak didapatkan dari kepustakaan, maka digunakan efek samping berupa *fetal distress*.

Kejadian *fetal distress* pada penggunaan tetes oksitosin = 29,1%.

Kejadian *fetal distress* pada penggunaan misoprostol diharapkan = 3,1%.

Kemaknaan yang diinginkan 95%.

Power penelitian yang diinginkan 90%, dari tabel didapatkan  $f(\alpha,\beta) = 10,51$ .

Selisih keberhasilan = 29,1% - 3,1% = 26%.

Pada perhitungan didapatkan :

$$n = 36,75 \quad \text{dibulatkan menjadi } 37$$

Dari perhitungan di atas, ditentukan besar sampel yang dibutuhkan sebanyak 37 sampel untuk tiap kelompok.

## **8. Cara pemilihan sampel**

Subyek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan sampel dilakukan pengacakan dengan melakukan salah satu cara induksi persalinan hingga mencapai

jumlah 20, kemudian dilanjutkan dengan cara induksi persalinan lainnya hingga mencapai jumlah 20, selanjutnya kembali dilakukan cara induksi pertama hingga mencapai jumlah sampel yang diperlukan dan begitu juga cara lainnya.

#### **9. Proses penelitian**

- a. Penderita yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan mengenai tindakan yang akan dilakukan dan penderita menandatangani persetujuan jika telah bersedia.
- b. Dilakukan pemeriksaan kesejahteraan janin, dengan pemeriksaan NST (*Non-Stress Test*) dengan prinsip SPFM (*Sound Provoked Fetal Movement*) yang objektif oleh residen Obstetri-Ginekologi yang stase di USG atau sudah melewati stase USG.
- c. Dilakukan pemilihan jenis induksi yang akan dilakukan dengan cara pemilihan sampel di atas, dilakukan oleh residen Obstetri-Ginekologi yang bertugas.
- d. Data-data mengenai penderita diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan.
- e. Pelaksanaan induksi persalinan sesuai dengan protokol yang telah ditentukan (terlampir).

#### **10. Variabel penelitian**

- a. Variabel bebas adalah induksi persalinan menggunakan Misoprostol dan Tetes oksitosin.
- b. Variabel tergantung adalah jenis persalinan, skor Bishop, lama persalinan, skor Apgar, efek samping induksi.
- c. Variabel pengganggu adalah berat badan penderita, riwayat obstetri, kejelasan HPHT, status obstetri, umur kehamilan, berat badan lahir.

#### **11. Pengolahan data**

Pegolahan data menggunakan program SPSS ver.10.0 for Windows, 1999, dengan ketentuan untuk data dengan distribusi normal digunakan uji parametrik dan data dengan distribusi tidak normal digunakan uji non-parametrik.

- a. Perbedaan variabel yang berskala nominal dihitung dengan *chi square test*.
- b. Perbedaan variabel yang berskala nominal dan interval dihitung dengan *student t test* atau *ANOVA*.

## **12. Batasan operasional**

- a. Umur kehamilan ditentukan berdasarkan rumus Naegele jika HPHT diketahui, jika HPHT tak jelas dihitung menurut taksiran umur kehamilan dari pemeriksaan USG yang dilakukan pada trimester I dan atau trimester II. Kehamilan lewat bulan adalah kehamilan yang dijalani penderita selama 42 minggu (194 hari) atau lebih.
- b. Induksi persalinan adalah tindakan yang dilakukan dengan cara medisinal kepada penderita dengan maksud menimbulkan proses persalinan, dalam penelitian ini medisinal yang diberikan adalah misoprostol atau tetes oksitosin dengan keberhasilan sesuai dengan batasan operasional yang telah ditentukan.
- c. Keberhasilan induksi persalinan adalah apabila pembukaan/dilatasi serviks mencapai pembukaan lengkap, selanjutnya sesuai protokol.
- d. Inpartu adalah kondisi persalinan dimana didapatkan 2 kontraksi yang teratur dalam 10 menit dan atau pembukaan serviks 2 cm atau lebih.
- e. Umur ibu adalah umur penderita saat mulai dilaksanakan induksi persalinan, dihitung dalam tahun penuh dengan pembulatan ke bawah.
- f. Gravida adalah jumlah kehamilan yang pernah dialami oleh penderita.
- g. Paritas adalah jumlah kelahiran hidup atau bayi dengan usia kehamilan >22 minggu atau berat badan >500 gram yang pernah dialami penderita.
- h. Abortus adalah jumlah kelahiran bayi/janin dengan umur kehamilan <22 minggu atau berat badan lahir <500 gram yang pernah dialami penderita.
- i. Skor Bishop penilaian kematangan serviks dengan menggunakan kriteria Bishop yang telah dimodifikasi, ditentukan oleh residen Obstetri-Ginekologi yang stase atau sudah melewati stase Kamar Bersalin.
- j. Lama induksi adalah waktu antara dimulainya induksi hingga saat bayi lahir, dinyatakan dalam menit.
- k. Lama persalinan adalah waktu antara sejak dinyatakan inpartu hingga plasenta lahir lengkap atau sebagian besar plasenta telah lahir, dinyatakan dalam menit.
- l. Berat badan lahir adalah berat badan bayi yang dilahirkan dihitung dalam gram dengan pembulatan ke atas.
- m. Skor Apgar adalah penilaian kondisi bayi baru lahir dengan menggunakan kriteria Apgar, yang dinilai pada menit 1, 5 dan 10 sejak kelahiran bayi. Skor Apgar ditentukan oleh residen/dokter ObsGin

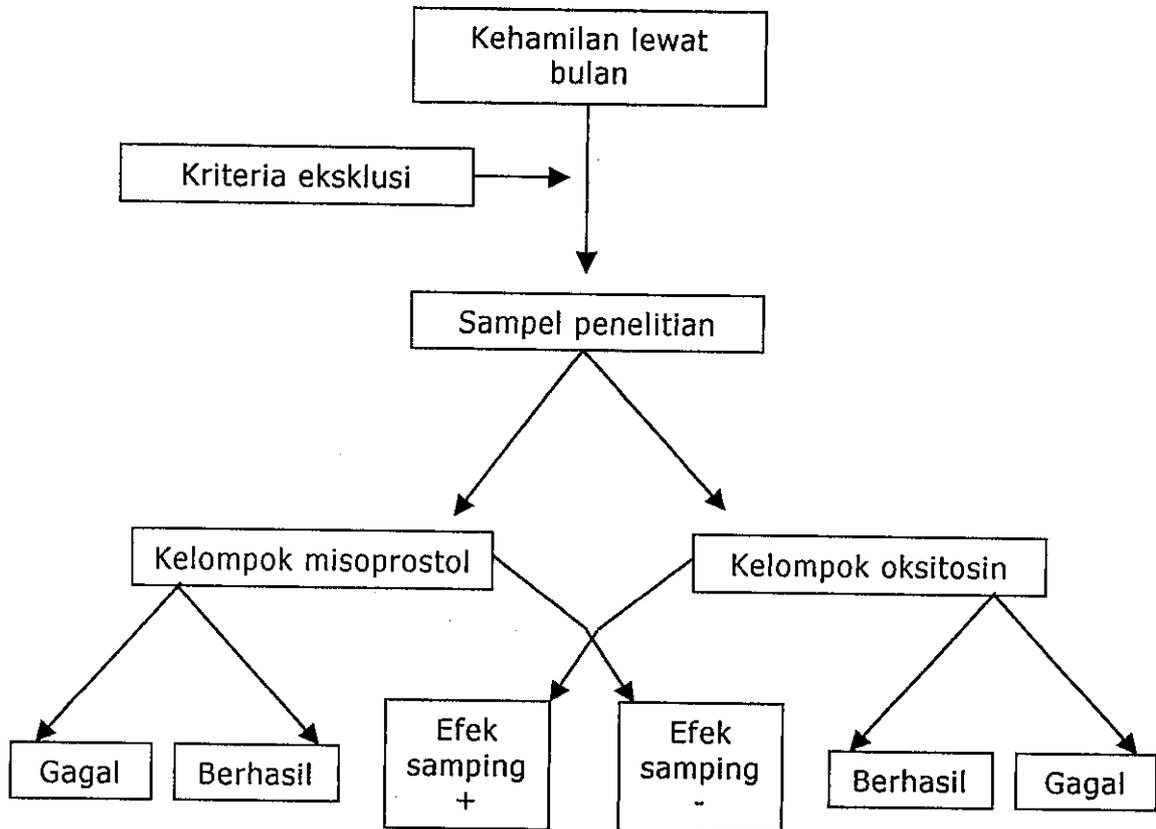
penolong persalinan atau residen/dokter Anak yang membantu resusitasi bayi baru lahir.

- n. Efek samping induksi adalah gejala klinis pada penderita dan atau janin yang dikandung selama induksi persalinan, berupa :
- i. Takisistol adalah ditemukannya 5 kontraksi atau lebih dalam 10 menit, untuk periode 2 kali 10 menit.
  - ii. Hipertonus adalah kontraksi uterus yang berlangsung selama 2 menit atau lebih.
  - iii. Hiperstimulasi adalah keadaan takisistol/hipertonus yang diikuti dengan takikardi/bradikardi denyut jantung janin.
  - iv. *Fetal distress* adalah denyut jantung janin <120 kali/menit atau >160 kali/menit, dalam 2 kali waktu 5 menit.
  - v. Mual-muntah adalah gejala klinis yang ditemukan selama induksi persalinan.

### **13. Etika penelitian**

- a. Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, demikian juga dengan suami/keluarga/orang tua subyek.
- b. Kepada penderita telah dijelaskan proses yang akan dijalani dan kemungkinan yang akan diambil sangat mempertimbangkan keselamatan penderita dan atau janinnya.
- c. Apabila ditemukan komplikasi selama induksi persalinan, dikelola sesuai dengan protokol, tanpa menambah beban biaya yang ditanggung penderita.
- d. Setiap saat selama penelitian, penderita dan atau keluarga dapat menghentikan keikut-sertaannya dalam penelitian.
- e. Penelitian ini tidak menambah beban biaya yang dikeluarkan penderita.

#### 14. Alur penelitian



**BAB V**  
**HASIL PENELITIAN dan PEMBAHASAN**

**1. Hasil penelitian**

Dari data yang didapat selama Maret 2001 hingga November 2001, didapatkan 82 kasus kehamilan lewat bulan, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari keseluruhannya, subyek terbagi menjadi 41 kehamilan lewat bulan dilakukan induksi persalinan menggunakan misoprostol dan 41 kehamilan lewat bulan dilakukan induksi persalinan menggunakan tetes oksitosin.

Karakteristik penderita menurut jenis induksi persalinan yang dilakukan terlihat pada tabel 8. Dari tabel 8 terlihat tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dalam hal ; usia ibu saat induksi, paritas, umur kehamilan, skor Bishop awal, berat badan bayi lahir dan lama induksi persalinan. Perbedaan terlihat dalam hal ; lama persalinan ( $p=0,002$ ) dan skor Apgar 1 menit ( $p=0,021$ ). Secara klinis kedua kelompok tidak berbeda. Pada penggunaan misoprostol persalinan terjadi lebih cepat dan kondisi bayi yang dilahirkan lebih baik.

Tabel 8. Karakteristik penderita berdasarkan jenis induksi persalinan

Karakteristik	Kelompok				<i>p</i>
	Misoprostol		Tetes oksitosin		
Usia ibu saat induksi (th)	27,76	± 5,82	28,17	± 6,07	0,753
Paritas	0,98	± 1,15	0,78	± 0,88	0,391
Umur Kehamilan (minggu)	42,34	± 0,57	42,32	± 0,52	0,841
Skor Bishop awal	3,29	± 0,84	3,63	± 0,92	0,083
Berat Badan Lahir (gram)	3274,39	± 429,41	3229,27	± 299,37	0,583
Lama induksi (menit)	431,59	± 256,73	517,56	± 165,48	0,075
Lama persalinan (menit)	237,20	± 89,44	310,85	± 119,10	0,002
Skor Apgar 1 menit	9,34	± 1,54	8,59	± 1,36	0,021
Skor Apgar 5 menit	9,59	± 1,12	9,27	± 0,98	0,175

Dari tabel 9 terlihat pembukaan lengkap tercapai pada 87,8 % dari kelompok misoprostol, sementara 83,0 % dari kelompok oksitosin. Terdapat pencapaian pembukaan lengkap yang lebih tinggi pada kelompok misoprostol, tetapi perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Keberhasilan induksi menggunakan misoprostol cenderung lebih besar daripada oksitosin.

Tabel 9. Pencapaian pembukaan lengkap menurut jenis induksi persalinan

Pembukaan lengkap	Kelompok				<i>p</i>
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
Tercapai	36	87,8	34	83,0	0,756
Tak tercapai	5	12,2	7	17,0	
Jumlah	41	100,0	41	100,0	

Pada tabel 10 terlihat sebagian besar induksi berlangsung selama 4 – 12 jam, 73,2 % pada kelompok misoprostol dan 87,8 % pada kelompok oksitosin, dimana perbedaannya tidak bermakna ( $p=0,243$ ). Pada kedua kelompok induksi persalinan berlangsung dalam waktu yang tidak terlalu lama, diperlukan waktu untuk induksi persalinan yang sama lamanya.

Tabel 10. Lama induksi persalinan menurut jenis induksi persalinan

Lama induksi persalinan	Kelompok				<i>p</i>
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
< 4 jam	6	14,6	3	7,4	0,243
4 – 12 jam	30	73,2	36	87,8	
12 – 24 jam	5	12,2	2	4,8	
J u m l a h	41	100,0	41	100,0	

Pada tabel 11, angka bedah Caesar pada kelompok misoprostol (12,2 %) terlihat lebih kecil dibandingkan dengan kelompok oksitosin (17,0 %) dengan risiko relatif 1,482 dan interval kepercayaan 95% (IK95%) = 0,429 – 5,121, dan perbedaan cara persalinan ini berbeda secara bermakna ( $p=0,019$ ). Pada penggunaan oksitosin lebih banyak persalinan diakhiri dengan tindakan, juga terdapat peningkatan risiko pengakhiran persalinan dengan bedah Caesar yang lebih tinggi.

Tabel 11. Cara persalinan menurut jenis induksi persalinan

Cara persalinan	Kelompok				<i>p</i>
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
Spontan	35	85,4	25	61,0	0,019
Ekstraksi vakum	0	0,0	8	19,6	
Ekstraksi forsep	1	2,4	1	2,4	
Bedah Caesar	5	12,2	7	17,0	
J u m l a h	41	100,0	41	100,0	

RR = 1,482 dan interval kepercayaan 95% (IK95%) = 0,429 – 5,121

Dari tabel 12, tabel 13 dan tabel 14 terlihat bayi yang lahir dalam keadaan asfiksia pada menit pertama sebanyak 9,8 % pada kelompok misoprostol, lebih sedikit dibandingkan pada kelompok oksitosin (26,8 %) dengan perbedaan yang bermakna ( $p=0,046$ ). Sedangkan pada menit ke-5 dan menit ke-10, perbedaannya tidak bermakna dengan  $p=1,000$  dan  $p=0,314$ . Kondisi bayi yang dilahirkan pada penggunaan misoprostol lebih baik daripada oksitosin, terutama pada menit pertama. Sedangkan pada 10 menit selanjutnya kondisi bayi sama baiknya.

Tabel 12. Skor Apgar 1 menit menurut jenis induksi persalinan

Skor Apgar	Kelompok				p
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
< 7	4	9,8	11	26,8	0,046
7 - 10	37	90,2	30	73,2	
J u m l a h	41	100,0	41	100,0	

RR = 0,295 dan IK95% = 0,085 - 1,020

Tabel 13. Skor Apgar 5 menit menurut jenis induksi persalinan

Skor Apgar	Kelompok				p
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
< 7	3	7,4	3	7,4	1,000
7 - 10	38	92,6	38	92,6	
J u m l a h	41	100,0	41	100,0	

RR = 1,000 dan IK95% = 0,190 - 5,271

Tabel 14. Skor Apgar 10 menit menurut jenis induksi persalinan

Skor Apgar	Kelompok				p
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
< 7	1	2,4	0	0,0	0,314
7 - 10	40	97,6	41	100,0	
J u m l a h	41	100,0	41	100,0	

RR = 2,025 dan IK95% = 1,624 - 2,525

Kejadian efek samping induksi persalinan lebih tinggi pada kelompok oksitosin dibandingkan pada kelompok misoprostol ( $p=0,008$ ). Pada kelompok misoprostol kejadian efek samping lebih tinggi dalam hal terjadinya hiperstimulasi (2,4 %), sedangkan kejadian efek samping lebih tinggi pada kelompok oksitosin dalam hal terjadinya hipertonus (9,8 %), takisistol (14,6 %), *fetal distress* (17,0 %) dan mual-muntah (12,2 %). Pada penggunaan misoprostol efek sampingnya lebih kecil daripada oksitosin, kecuali pada terjadinya hiperstimulasi (tabel 15).

Tabel 15. Efek samping menurut jenis induksi persalinan

Efek samping	Kelompok				p
	Misoprostol	%	Tetes oksitosin	%	
Tidak ada	34	83,0	19	46,4	0,008
<i>Fetal distress</i>	2	4,8	7	17,0	
Hiperstimulasi	1	2,4	0	0,0	
Hipertonus	2	4,8	4	9,8	
Mual-muntah	0	0,0	5	12,2	
Takisistol	2	4,8	6	14,6	
J u m l a h	41	100,0	41	100,0	

Dari tabel 16 dapat terlihat, dimana tanpa efek samping induksi, angka bedah Caesar pada kedua kelompok sama besar (4,9 %), dan 1 (2,4 %) persalinan

diakhiri dengan ekstraksi vakum pada kelompok oksitosin. Efek samping hiperstimulasi ditemukan 1 kasus pada kelompok misoprostol dan diakhiri dengan bedah Caesar.

Dengan timbulnya efek samping *fetal distress*, pada kelompok misoprostol semua diakhiri dengan bedah Caesar (4,9 %), sedangkan pada kelompok oksitosin diakhiri dengan cara ekstraksi vakum (9,8 %), ekstraksi forsep (2,4 %) dan bedah Caesar (4,9 %).

Persalinan secara spontan terjadi sewaktu ditemukan efek samping hipertonus, 4,9 % pada kelompok misoprostol dan 7,3 % pada kelompok oksitosin. Sedangkan efek samping mual-muntah hanya ditemukan pada kelompok oksitosin (12,2 %) dan persalinan terjadi secara spontan (7,3 %), ekstraksi vakum (2,4 %) serta bedah Caesar (2,4 %).

Persalinan dengan cara spontan (2,4 %) dan ekstraksi forsep (2,4 %) terjadi dengan ditemukannya efek samping takisistol pada kelompok misoprostol, sedangkan pada kelompok oksitosin persalinan terjadi secara spontan (7,3 %), ekstraksi vakum (2,4 %) dan bedah Caesar (4,9 %).

Indikasi cara persalinan menurut terjadinya efek samping pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 17. Pada kelompok oksitosin tanpa efek samping, bedah Caesar dilakukan atas indikasi partus tak maju (4,9 %) dan ekstraksi vakum dilakukan atas indikasi DTA (2,4 %). Sedangkan pada kelompok misoprostol bedah Caesar dilakukan atas indikasi induksi gagal (4,9 %).

Pada timbulnya efek samping *fetal distress*, 2 persalinan pada kelompok misoprostol dilakukan dengan cara bedah Caesar atas indikasi *fetal distress* (2,4 %) dan partus tak maju (2,4 %). Sedangkan pada kelompok oksitosin bedah Caesar dilakukan pada 2 kasus atas indikasi *fetal distress*, sedangkan 3 kasus atas indikasi *fetal distress* dan 2 kasus atas indikasi DTA dilakukan persalinan dengan cara ekstraksi vakum 4 kasus (9,8 %) dan ekstraksi forsep 1 kasus (2,4 %).

Satu kasus efek samping hiperstimulasi pada kelompok misoprostol dilakukan bedah Caesar atas indikasi *fetal distress* (2,4 %). Sedangkan 1 kasus efek samping hipertonus pada kelompok oksitosin dilakukan ekstraksi vakum atas indikasi DTA, dimana lainnya terjadi persalinan secara spontan.

Pada kelompok oksitosin dengan mual-muntah 1 kasus (2,4 %) dilakukan bedah Caesar atas indikasi induksi gagal, dan 1 kasus (2,4 %) dilakukan ekstraksi vakum atas indikasi DTA, sedangkan lainnya terjadi persalinan spontan.

Dilakukan ekstraksi forsep atas indikasi *fetal distress* pada kelompok misoprostol dengan efek samping takisistol (2,4 %) dan 1 kasus lainnya terjadi persalinan spontan (2,4 %). Pada kelompok oksitosin dengan efek samping

takisistol, dilakukan 2 bedah Caesar (4,9 %) atas indikasi partus tak maju dan 1 kasus (2,4 %) dilakukan ekstraksi vakum atas indikasi DTA, sedangkan lainnya terjadi persalinan spontan.

Sebagian besar persalinan dapat terjadi secara spontan walaupun ditemukan efek samping induksi persalinan, sedangkan persalinan dengan tindakan dilakukan terutama atas indikasi obstetri. Sehingga dapat dikatakan efek samping induksi persalinan tidak mempengaruhi cara persalinan ataupun tidak meningkatkan persalinan dengan tindakan.

Tabel 16. Cara persalinan menurut efek samping dan jenis induksi persalinan

Efek samping	cara Persalinan	Kelompok			
		Miso-prostol	%	Tetes oksitosin	%
Tidak ada	Spontan	32	78,0	16	39,0
	Ekstraksi vakum	0	0,0	1	2,4
	Ekstraksi forsep	0	0,0	0	0,0
	Bedah Caesar	2	4,9	2	4,9
<i>Fetal distress</i>	Spontan	0	0,0	0	0,0
	Ekstraksi vakum	0	0,0	4	9,8
	Ekstraksi forsep	0	0,0	1	2,4
	Bedah Caesar	2	4,9	2	4,9
Hiperstimulasi	Spontan	0	0,0	0	0,0
	Ekstraksi vakum	0	0,0	0	0,0
	Ekstraksi forsep	0	0,0	0	0,0
	Bedah Caesar	1	2,4	0	0,0
Hipertonus	Spontan	2	4,9	3	7,3
	Ekstraksi vakum	0	0,0	1	2,4
	Ekstraksi forsep	0	0,0	0	0,0
	Bedah Caesar	0	0,0	0	0,0
Mual-muntah	Spontan	0	0,0	3	7,3
	Ekstraksi vakum	0	0,0	1	2,4
	Ekstraksi forsep	0	0,0	0	0,0
	Bedah Caesar	0	0,0	1	2,4
Takisistol	Spontan	1	2,4	3	7,3
	Ekstraksi vakum	0	0,0	1	2,4
	Ekstraksi forsep	1	2,4	0	0,0
	Bedah Caesar	0	0,0	2	4,9
J u m l a h		41	100,0	41	100,0

Tabel 17. Indikasi cara persalinan menurut efek samping dan jenis induksi

Efek samping	indikasi Persalinan	Kelompok			
		Miso- prostol	%	Tetes oksitosin	%
Tidak ada	Tidak ada	32	78,0	16	39,0
	D T A	0	0,0	1	2,4
	Tak maju	0	0,0	2	4,9
	<i>Fetal distress</i>	0	0,0	0	0,0
<i>Fetal distress</i>	Gagal	2	4,9	0	0,0
	Tidak ada	0	0,0	0	0,0
	D T A	0	0,0	2	4,9
	Tak maju	1	2,4	0	0,0
Hiperstimulasi	<i>Fetal distress</i>	1	2,4	5	12,2
	Gagal	0	0,0	0	0,0
	Tidak ada	0	0,0	0	0,0
	D T A	0	0,0	0	0,0
Hipertonus	Tak maju	0	0,0	0	0,0
	<i>Fetal distress</i>	1	2,4	0	0,0
	Gagal	0	0,0	0	0,0
	Tidak ada	2	4,9	3	7,3
Mual-muntah	D T A	0	0,0	1	2,4
	Tak maju	0	0,0	0	0,0
	<i>Fetal distress</i>	0	0,0	0	0,0
	Gagal	0	0,0	0	0,0
Takisistol	Tidak ada	1	2,4	3	7,3
	D T A	0	0,0	1	2,4
	Tak maju	0	0,0	2	4,9
	<i>Fetal distress</i>	1	2,4	0	0,0
Gagal		0	0,0	0	0,0
J u m l a h		41	100,0	41	100,0

## 2. Pembahasan

Kedua kelompok dalam penelitian dalam kondisi klinis yang sama, pada induksi persalinan menggunakan misoprostol cenderung memerlukan waktu lebih singkat daripada oksitosin dan lama persalinan lebih singkat pada penggunaan misoprostol daripada oksitosin. Lama induksi persalinan pada penelitian ini lebih singkat daripada yang ditemukan oleh beberapa penulis lain, dimana penulis-penulis tersebut melakukan induksi persalinan atas berbagai macam indikasi, selain indikasi kehamilan lewat bulan, dan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan cara penggunaan yang bermacam-macam<sup>25,33,35,37-39,62,68</sup>.

Pada penelitian ini keberhasilan induksi persalinan dengan menggunakan misoprostol cenderung lebih besar daripada oksitosin, dibandingkan dengan

peneliti-peneliti lain keberhasilan ini lebih kecil <sup>25,27,39</sup>. Demikian juga kegagalan induksi persalinan lebih besar daripada yang didapatkan peneliti-peneliti lain <sup>37,38</sup>. Pada penelitian ini kriteria keberhasilan induksi persalinan adalah dengan tercapainya pembukaan lengkap, sedangkan peneliti-peneliti lain menggunakan kriteria yang berbeda, antara lain persalinan pervaginam, tercapainya fase aktif persalinan dan perubahan skor Bishop, selain itu juga jumlah sampel yang digunakan umumnya lebih besar.

Pada penelitian ini, persalinan dengan tindakan lebih banyak dilakukan pada penggunaan oksitosin, dengan risiko dilakukannya bedah Caesar yang lebih besar. Angka bedah Caesar untuk penggunaan misoprostol pada penelitian ini lebih kecil dibandingkan yang ditemukan oleh peneliti-peneliti lain <sup>33,35,36,38,62,68</sup>, dan seperti juga pada penelitian lain lebih kecil daripada penggunaan oksitosin <sup>33,36,38,68</sup>. Ketatnya pengawasan dan lebih luasnya indikasi untuk tindakan persalinan dapat mempengaruhi keputusan dilakukannya bedah Caesar, selain itu jumlah sampel yang digunakan juga lebih besar.

Kondisi bayi dilahirkan lebih baik pada penggunaan misoprostol, terutama pada menit pertama, hal ini sesuai dengan penelitian lain <sup>25</sup>. Angka kejadian asfiksia pada penelitian ini lebih besar daripada penelitian lain <sup>25,33,35,39,68</sup>, dimana pengelolaan bayi baru lahir sangat dipengaruhi oleh sarana dan prasarana yang tersedia.

Pada penelitian ini kejadian efek samping pada penggunaan misoprostol lebih kecil daripada oksitosin, seperti juga pada penelitian lain <sup>33,35,36,38,39,68</sup>. Kejadian efek samping pada penelitian ini umumnya lebih kecil daripada penelitian lain, kemungkinan karena pada penelitian lain, terutama pengawasan dan penggunaan alat monitor yang lebih baik dan jumlah sampel yang lebih besar.

Pada penelitian ini, penilaian beberapa variabel dilakukan oleh petugas yang tidak sama sehingga ada kemungkinan terdapat perbedaan dalam interpretasi hasil. Demikian juga selama pengawasan, dilakukan secara manual dan oleh petugas yang berbeda sehingga tidak tertutup kemungkinan interpretasi hasil yang berbeda atau tidak sama dalam menilai hasil. Jumlah sampel yang sedikit bagaimanapun akan mempengaruhi hasil dari penelitian ini, hal ini dikarenakan makin sedikitnya kasus yang bisa diperoleh selama penelitian.

## **BAB VI**

### **SIMPULAN**

Dari hasil penelitian ini dapat diambil simpulan :

1. Keberhasilan misoprostol untuk induksi persalinan KLB cenderung lebih baik daripada tetes oksitosin.
2. Efek samping dan komplikasi pada kelompok misoprostol lebih kecil daripada kelompok oksitosin.

Selain itu didapat juga hasil lain :

- a. Induksi persalinan pada kelompok misoprostol cenderung lebih cepat daripada kelompok oksitosin.
- b. Angka persalinan dengan tindakan dan bedah Caesar pada kelompok misoprostol lebih kecil daripada kelompok oksitosin.

## **BAB VII**

### **S A R A N**

Berdasarkan hasil penelitian ini, kiranya penggunaan misoprostol untuk induksi persalinan dapat menjadi alternatif pada pengelolaan kehamilan lewat bulan dengan keuntungan efek samping yang lebih kecil daripada oksitosin.

Untuk selanjutnya, dapat dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar, dengan penilaian variabel yang lebih seragam dengan "pembutaan" yang lebih baik serta penggunaan alat pengukur yang lebih obyektif, misalnya penggunaan kardiotokografi intrapartum.

Untuk maksud penggunaan misoprostol yang lebih luas, dapat dilakukan penelitian penggunaannya untuk indikasi induksi persalinan lainnya, seperti pada kehamilan dengan ketuban pecah sebelum persalinan, pre-eklamsia/eklamsia, pertumbuhan janin yang terhambat, perdarahan postpartum dan indikasi lainnya, serta dinilai efek samping lain yang timbul.

Sebaiknya penggunaan misoprostol untuk induksi persalinan dibatasi pada rumah sakit pendidikan, dengan pengawasan ketat, dan tidak untuk digunakan secara bebas untuk menghindari efek yang tak diinginkan, terutama jika digunakan oleh paramedis/bidan. Sesuai dengan ketentuan, induksi persalinan dilakukan pada institusi yang memiliki sarana dan prasarana untuk penanganan efek samping dan komplikasi yang dapat terjadi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soejoenoes A. Sejauh mana keberhasilan kita di bidang obstetri ? ditinjau dari audit perinatal rumah sakit pendidikan di Semarang. Dalam : Sutoto, Kristanto H, Noor Pramono NP, Iskandar TM, penyunting. Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan XI Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia; 1999 11-14 November. Semarang : Balai Penerbit Universitas Diponegoro, 1999.
2. Handaria D. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kehamilan lewat bulan [Thesis]. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri – Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2001.
3. Monintja HE. Mortalitas perinatal. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 785 – 90.
4. Budjang RF. Bayi dengan berat badan lahir rendah. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 771 – 84.
5. Wibowo B, Wiknjosastro GH. Kelainan dalam lamanya kehamilan. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 302 – 22.
6. Tjahjanto H. Prediksi skor Bishop dalam menentukan keberhasilan induksi persalinan kehamilan lewat bulan [Tesis]. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2000.
7. Binarso A. Kehamilan lewat bulan [Thesis]. Semarang : Laboratorium/UPF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Dokter Kariadi, 1987.
8. Serangan GN. Non stress test pada kehamilan serotinus : relevansinya dengan hasil persalinan [Tesis]. Semarang : Bagian/SMF Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, 1996.
9. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In : Williams obstetrics. 19<sup>th</sup> edition. Connecticut : Prentice-Hall International Inc., 1993 : 853 – 89.
10. King JC. Prolonged pregnancy. In : Queenan JT, editor. Management of high-risk pregnancy. 3<sup>rd</sup> edition. Boston : Blackwell Scientific Publications, 1994 : 499 – 511.

11. Husodo L. Usaha menghentikan kehamilan. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 795 – 807.
12. Klapholz H. Penilaian kesehatan janin. Dalam : Friedman EA, Acker DB, Sachs BP. Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri. Terjemahan : Kusuma W, Saputra L, editor. Edisi kedua. Jakarta : Binarupa Aksara, 1998 : 64 – 5.
13. Sachs BP. Profil biofisik. Dalam : Friedman EA, Acker DB, Sachs BP. Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri. Terjemahan : Kusuma W, Saputra L, editor. Edisi kedua. Jakarta : Binarupa Aksara, 1998 : 70 – 1.
14. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. Antepartum fetal testing. In : Williams obstetrics. 19<sup>th</sup> edition. Connecticut : Prentice-Hall International Inc., 1993 : 1031 – 44.
15. Angsar MD, Setjalilikusuma L. Induksi persalinan. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T. Ilmu bedah kebidanan. Cetakan kedua. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 73 – 9.
16. El-Mowafi DM. Post-term pregnancy. <http://MatWeb/Obstetrics Simplified>. 03.08.99.
17. Mochtar R, Lutan D. Induksi partus. Dalam : Sinopsis obstetri : obstetri operatif obstetri sosial. Jilid 2. edisi 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1998 : 55 – 60.
18. El-Mowafi DM. Induction of labour. <http://MatWeb/Obstetrics Simplified>. 03.08.99.
19. Galen LH. Induksi persalinan. Dalam : Friedman EA, Acker DB, Sachs BP. Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri. Terjemahan : Kusuma W, Saputra L, editor. Edisi kedua. Jakarta : Binarupa Aksara, 1998 : 182 – 3.
20. Sudiat M. Pengaruh keadaan kulit ketuban terhadap pemberian infus oksitosin pada inertia uteri [Thesis]. Semarang : Laboratorium/UPF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Dr. Kariadi, 1989.
21. Kristanto H, Sutoto. Ilmu fantom bedah obstetri. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 1999.
22. El-Mowafi DM. Ecbolics (uterine stimulants). <http://MatWeb/Obstetrics Simplified>. 03.08.99.
23. Martins-Costa S, Nucci LB, Ramos JGL. Labor induction with misoprostol versus dinoprostone : a meta-analysis of seven randomized trials. <http://MatWeb/Obstetrics/Misoprostol/Journal>. 03.08.99.
24. Wing DA. Labor induction with misoprostol. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(2) : 339 – 45.

25. Priyadi A. Perbandingan hasil guna dan keamanan misoprostol dengan oksitosin untuk induksi persalinan [Tesis]. Yogyakarta : Laboratorium/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada – RSUP Dr. Sarjito, 1999.
26. Priyadi A, Dasuki D, Hakimi M. Perbandingan daya guna dan keamanan misoprostol dengan oksitosin untuk induksi persalinan. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Yogyakarta. Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI; Semarang : 1999, 11-14 November.
27. Anna F, Sabarudin U, Purawara BH, Mose JC, Krisnadi SR, Nataprawira DS. Evaluasi keberhasilan penggunaan misoprostol untuk induksi persalinan pada beberapa rumah sakit di Bandung periode 1 Oktober 1997 – 31 Maret 1998. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Bandung. Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI; Semarang : 1999, 11-14 November.
28. Mack A. Misoprostol found to be cost-effective labor preinduction agent. *Med Trib : Intern Cardio ed* 1998; 39(12) : 102 – 8.
29. Ramayanti, Kristanto H. Penggunaan misoprostol dalam bidang obstetri [Tinjauan pustaka]. Semarang : Bagian/SMF Obstetri – Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi, 2001.
30. Soehartono DS, Akbar N, Hermanto TJ. Perbandingan pematangan serviks menggunakan misoprostol pervaginam dan peroral pada ketuban pecah premature dengan berat janin dari 2000 gram dan skor Bishop kurang dari 5. *Maj Obstet Ginekol* 2000; 9(2) : 33 – 41.
31. Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, Waspodo D, editor. Perdarahan setelah bayi lahir. Dalam : Buku acuan nasional pelayanan kesehatan maternal dan neonatal. Jakarta : JNPKKR – POGI – Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2000 : 173 – 83.
32. Bennett BB. Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997; 89 : 832 – 3.
33. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E<sub>2</sub> gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 : 1804 – 10.
34. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 : 156 – 64.
35. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes : a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89 : 909 – 12.

36. Perry Jr KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening : a randomized misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 : 1333 – 40.
37. Bartha JL, Comino-Delgado R, Garcia-Benasach F, Matinez-Del-Fresno P, Moreno-Corral LJ. Oral misoprostol and intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction : a randomized comparison. *Obstet Gynecol* 2000; 96 : 465 – 9.
38. Buccellato CA, Stika CS, Frederiksen MC. A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 1039 – 44.
39. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labour induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95 : 905 – 8.
40. Alfirevic Z. Oral misoprostol for iduction of labour. *The Cochrane Database of Systemic Reviews (ISBN 1 901868 05 2)*4: 00629; 2000.
41. Sachs BP. Usia kehamilan. Dalam : Friedman EA, Acker DB, Sachs BP. Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri. Terjemahan : Kusuma W, Saputra L, editor. Edisi kedua. Jakarta : Binarupa Aksara, 1998 : 8 – 9.
42. Soejoenoes A. Etika dalam tindakan obstetri. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu bedah kebidanan. Cetakan kedua. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 65 – 72.
43. Karsono B. Ultrasonografi dalam obstetri. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 132 – 53.
44. Cook LN. Assesing maturity. In : Queenan JT, editor. *Management of high-risk pregnancy*. 3<sup>rd</sup> edition. Boston : Blackwell Scientific Publications, 1994 : 549 – 55.
45. Budjang RF. Penanggulangan bayi (neonatus). Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991 : 246 – 63.
46. Tala MRZ, Adenin I, Piliang S, Roeshadi RH. Luaran bayi pada kehamilan lewat waktu. Kumpulan Naskah Lengkap POGI Padang. Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI; Semarang : 1999, 11-14 November.
47. Kroner C, Turnbull D, Wilkinson C. Antenatal day care versus hospital admission for women with complicated pregnancy [protocol]. *Cochrane Protocols*. The Cochrane Library Number CD001803. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, April 2000.

48. Zlatnik MG, Copland JA, Ives K, Soloff MS. Functional oxytocin receptors in human endometrial cell line. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 850 – 5.
49. Schifrin BS, Clement D. Antepartum fetal monitoring. In : Queenan JT, editor. *Management of high-risk pregnancy*. 3<sup>rd</sup> edition. Boston : Blackwell Scientific Publications, 1994 : 155 – 63.
50. Acker DB. Kehamilan serotin (post-term pregnancy). Dalam : Friedman EA, Acker DB, Sachs BP. *Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri*. Terjemahan : Kusuma W, Saputra L, editor. Edisi kedua. Jakarta : Binarupa Aksara, 1998 : 184 – 5.
51. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. Parturition : biomolecular and physiologic processes. In : *Williams obstetrics*. 19<sup>th</sup> edition. Connecticut : Prentice-Hall International Inc., 1993 : 297 – 361.
52. Coonrod DV, Bay RC, Kishi GY. The epidemiology of labor induction : Arizona, 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 1355 – 62.
53. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Kelly T, Kavanahj J, Thomas J, Brocklehurst P, et al. Methods for cervical ripening and labour in late pregnancy : generic protocol [protocol]. *Cochrane Protocols*. The Cochrane Library Number CD002074. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, April 2000.
54. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Chinsuwan A. Oral prostaglandins (excluding misoprostol) for cervical ripening and labour induction when the baby is alive [protocol]. *Cochrane Protocols*. The Cochrane Library Number CD001235. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, April 2000.
55. Thurnau GR, Rayburn WF. Cervical ripening agents and uterine stimulants. In : Rayburn WF, Zuspan FP, editor. *Drug therapy in obstetrics and gynecology*. Third edition. St. Louis : Mosby Year Book, 1992 : 229 – 46.
56. McColgin SW, Bennet WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN, Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 : 71 – 7.
57. Rall TW. Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids, and other drugs ; tocolytic agents. In : Goodman P, Gilman S. *Pharmacology of drugs*. New York : Harper & Row Publishers; 1995 : 933 – 48.
58. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNDIP / RSUP Dr. Kariadi. *Petunjuk teknis dan prosedur tetap*. Semarang : Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, 2000.
59. Medscape First Data Bank ASHP. Cytotec oral : pharmacology & chemistry, uses & dosage, drug interactions. <http://www.medscape.com/drug-info.html>

60. Davies NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited. *Pharmacotherapy* 21(1): 60 – 73, 2001. <http://www.medscape.com/PP/Pharmacotherapy/2001/v21.n01/pharm2101.10.davi/pharm2101.10.davi-1.html>
61. Yip SK, Tse AO, Haines CJ, Chung TK. Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95 : 232 – 5.
62. Fletcher H, Mitchell S, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Obstet Gynecol* 1994; 83 : 244 – 7.
63. Holzman C, Jetton J, Siler-Kohdr T, Fisher R, Rip T. Second trimester corticotroph-releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. *Obstet Gynecol* 2001; 97 : 657 – 63.
64. Büscher U, Chen FCK, Riesenkampff E, von Dehn D, David M, Dudenhausen JW. Effects of oxytocin receptor antagonist atosiban on pregnant myometrium in vitro. *Obstet Gynecol* 2001; 98 : 117 – 21.
65. Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Young A, Crawford M, Norman JE. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol* 2001; 97 : 235 – 42.
66. Raghupathy R, Makhseed M, El-Shazly S, Azizieh F, Farhat R, Ashkanani L. Cytokine pattern in maternal blood after premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2001; 98 : 122 – 6.
67. El-Sherbiny MT, El-Gharieb IH, Gewely HA. Vaginal misoprostol for induction of labor : 25 vs 50 µg dose regimen. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72 : 25 – 30.
68. Halim B, Siddik D, Tobing CL. Uji banding efektifitas tablet oral misoprostol dengan infus oksitosin untuk pematangan serviks. *Maj Obstet Ginekol Indones* 2000; 24: 82 – 7.
69. Noerpramana NP. Penentuan besar sampel penelitian. *Majalah Kedokteran Diponegoro* 1991; 26(4): 271 – 81.