



**EFEK MISOPROSTOL SUBLINGUAL
PADA KASUS
BLIGHTED OVUM DAN *MISSED ABORTION***

AGOES OERIP POERWOKO

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	4459/17/FK/C/
Tgl.	15.8.06

**EFEK MISOPROSTOL SUBLINGUAL
PADA KASUS
BLIGHTED OVUM DAN *MISSED ABORTION***

**Diajukan kepada Bagian Obsteri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis
Dalam Bidang Obstetri Ginekologi**

**Oleh :
AGOES OERIP POERWOKO
G3D000041**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : Efek misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum*
dan *missed abortion*

Ruang Lingkup : Obstetri Ginekologi

Pelaksana Penelitian : dr. Agoes Oerip Poerwoko

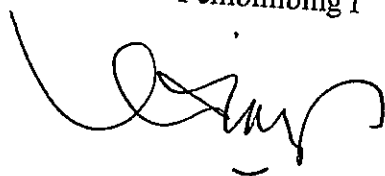
NIP : 140 337 193

Pembimbing : dr. Anantyo Binarso M, SpOG(K)
dr. Hary Tjahjanto, SpOG

Tesis ini merupakan milik : Bagian/SMF Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang

September 2005

Pembimbing I



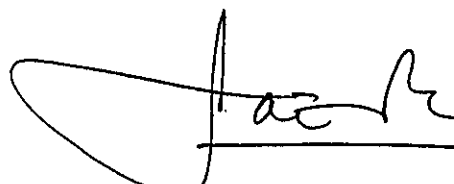
dr. Anantyo Binarso M, SpOG(K)
NIP. 140 080 347

Pembimbing II




dr. Hary Tjahjanto, SpOG
NIP. 140 255 319

Ketua Bagian
Obstetri Ginekologi FK UNDIP



dr. Suharsono, SpOG(K)
NIP. 130 354 875

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri Ginekologi FK UNDIP

dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K)
NIP. 140 067 785

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan penelitian tesis dengan judul “Efek misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* “. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pada kesempatan ini kami menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Suharsono, SpOG(K) selaku Ketua Bagian/SMF Obstetri Ginekologi FK Undip/RS Dr.Kariadi yang telah membimbing dalam penyelesaian tesis ini.
 2. dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri Ginekologi FK Undip yang telah mendukung penyelesaian tesis ini.
 3. dr. Ananyo Binarso M, SpOG(K) dan dr. Hary Tjahjanto, SpOG selaku pembimbing yang telah dengan sabar dan tekun membimbing kami dalam penyelesaian tesis ini.
 4. Prof.dr. I. Nasution, SpFK yang telah memberikan masukan materi pada penelitian tesis ini.
 5. Prof.dr.Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K) bersama dengan dr.Herman Kristanto MS,SpOG(K) yang telah membimbing kami dalam metodologi penelitian ini.
 6. Seluruh Guru Besar dan Staf pengajar di Bagian/SMF Obstetri Ginekologi FK Undip/RS Dr Kariadi yang telah dengan sabar mendidik kami.
 7. Istri tercinta Mery Zuliana, anak kami tersayang Fadhila Khairunnisa dan Haidar Satya Naufal serta seluruh keluarga yang telah memberikan motivasi dan dorongan kepada kami.
 8. Segenap sejawat residen, bidan, perawat, karyawan karyawan RS Dr Kariadi atas kerjasamanya selama ini.
 9. Seluruh pasien yang telah bersedia sebagai subyek penelitian kami
- Tulisan yang kami buat ini jauh dari sempurna, karenanya sumbangan saran dan kritik dibutuhkan untuk perbaikan di masa datang.

Semarang, September 2005

Agoes Oerip Poerwoko

ABSTRAK

Misoprostol, suatu analog prostaglandin E telah dipakai secara luas di bidang obstetri ginekologi pada kehamilan trimester I dan II untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuratase sampai tindakan aborsi medis tanpa kuretase. Jalur atau cara pemberian misoprostol serta dosis misoprostol sampai saat ini masih menarik untuk menjadi bahan penelitian. Salah satu diantaranya adalah pemberian misoprostol secara sublingual.

Tujuan : meneliti efek misoprostol sublingual 400 µg dosis ulangan dengan interval 4 jam maksimal dua kali pemberian pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* serta mengetahui efek samping pemberian misoprostol sublingual.

Metode: uji klinis semu untuk mengeksplorasi efek pemberian misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* di Rumah Sakit Dokter Kariadi dan Rumah Sakit lahan jaringan dari bulan Maret – Juli 2005.

Hasil: didapatkan rerata interval waktu antara saat pemberian obat sampai timbulnya kontraksi uterus 187,3 (115,4) menit, rerata interval waktu antara saat pemberian obat sampai timbulnya pengeluaran jaringan 300,6 (115,4) menit. Dilakukan pengukuran dilatasi serviks pada subyek yang tidak terjadi pengeluaran jaringan didapatkan rerata dilatasi serviks sebesar 9,1 (1,3) mm dan median 9,0 (range: 7 – 12 mm). Secara keseluruhan misoprostol sublingual menimbulkan dilatasi serviks tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi pada 51,4% subyek dan terjadinya pengeluaran jaringan hasil konsepsi pada 48,6% subyek. Efek samping yang timbul adalah menggigil (11,4%), pusing (8,6%), mual (5,7%) dan muntah (2,9%).

Simpulan: Misoprostol sublingual menimbulkan dilatasi serviks tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 51,4% sampai terjadinya pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 48,6%. Efek samping yang timbul adalah menggigil (11,4%), pusing (8,6%), mual (5,7%) dan muntah (2,9%).

Kata kunci: misoprostol sublingual, *blighted ovum*, *missed abortion*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	5
1.3 Keaslian penelitian.....	5
1.4 Manfaat penelitian.....	7
1.5 Tujuan penelitian.....	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 <i>Blighted ovum</i> dan <i>missed abortion</i>	9
2.1.1 Frekuensi.....	9
2.1.2 Etiologi.....	10
2.1.2.1 Faktor janin.....	11
2.1.2.2 Faktor maternal.....	12
2.1.2.3 Faktor lingkungan dan obat-obatan.....	13
2.1.2.4 Faktor imunologi.....	14
2.1.2.5 Faktor kelainan plasenta.....	14
2.1.2.6 Faktor kelainan traktus genitalis.....	14
2.1.3 Patologi.....	15
2.1.4 Diagnosis.....	16
2.1.4.1 Abortus imminens	17
2.1.4.2 <i>Blighted ovum</i>	18
2.1.4.3 <i>Missed abortion</i>	18

2.1.5 Penatalaksanaan.....	20
2.1.5.1 Penanganan secara operatif.....	21
2.1.5.2 Penanganan secara medisinalis.....	21
2.2 Misoprostol.....	23
2.2.1 Struktur / susunan kimia.....	23
2.2.2 Sediaan, dosis dan cara pemberian.....	24
2.2.3 Mekanisme kerja.....	25
2.2.4 Farmakokinetik.....	28
2.2.5 Indikasi.....	33
2.2.6 Kontra indikasi.....	38
2.2.7 Efek samping.....	38
2.2.8 Komplikasi.....	39
2.3 Kerangka teori.....	41
2.4 Kerangka konsep.....	42
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	42
3.1 Subyek penelitian.....	42
3.2 Tempat penelitian.....	42
3.3 Waktu penelitian.....	42
3.4 Syarat penerimaan sampel.....	42
3.5 Syarat penolakan sampel.....	43
3.6 Teknik pengambilan sampel dan besar sampel.....	43
3.7 Peralatan.....	44
3.8 Rancangan penelitian.....	44
3.9 Proses penelitian.....	45
3.10 Variabel penelitian.....	47
3.11 Analisis data.....	48
3.12 Batasan operasional.....	48
3.13 Etika penelitian.....	50
3.14 Alur penelitian.....	51

BAB 4 HASIL PENELITIAN	52
4.1 Karakteristik subyek penelitian	53
4.1.1 Umur	53
4.1.2 Paritas	53
4.1.3 Umur kehamilan	54
4.1.4 Riwayat abortus	54
4.2 Proses dan keluaran	55
4.2.1 Dosis obat	56
4.2.2 Interval waktu pemberian obat sampai timbulnya kontraksi	56
4.2.3 Interval waktu pemberian obat sampai pengeluaran jaringan ...	56
4.2.4 Dilatasi serviks uteri	57
4.2.5 Lama kuretase	58
4.2.6 Efek obat misoprostol	58
4.2.7 Efek samping obat	59
BAB 5 PEMBAHASAN	60
BAB 6 SIMPULAN	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN :	
Lampiran 1. Protokol Penelitian	
Lampiran 2. Surat Pernyataan Persetujuan	
Lampiran 3. Formulir Isian Data Sampel Penelitian	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Misoprostol untuk abortus medisinalis	34
Tabel 2.	Misoprostol untuk kegagalan kehamilan dini	35
Tabel 3.	Misoprostol untuk abortus inkompletus	36
Tabel 4.	Misoprostol untuk pematangan serviks sebelum kuretase	38
Tabel 5.	Karakteristik subyek penelitian	52
Tabel 6.	Umur subyek penelitian	53
Tabel 7.	Paritas subyek berdasar kelompok	54
Tabel 8.	Kelompok umur kehamilan subyek	54
Tabel 9.	Proses dan keluaran	55
Tabel 10.	Kelompok interval waktu pemberian obat sampai timbulnya kontraksi	56
Tabel 11.	Kelompok interval waktu pemberian obat sampai pengeluaran jaringan	57
Tabel 12.	Dilatasi serviks uteri	57
Tabel 13.	Efek penanganan dengan misoprostol sublingual	58
Tabel 14.	Efek samping obat	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Mekanisme kerja obat untuk abortus medisinalis	22
Gambar 2.	Rerata konsentrasi plasma asam misoprostol dibanding waktu	31
Gambar 3.	Pengukuran tonus uterus dalam mmHg pada berbagai cara	32
	pemberian misoprostol	
Gambar 4.	Pengukuran aktifitas uterus dalam unit Montevideo	32

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Komplikasi abortus merupakan ancaman terhadap keselamatan ibu, baik akibat perdarahan maupun infeksi yang merupakan dua dari tiga penyebab utama kematian maternal. Padahal kematian akibat komplikasi abortus pada dasarnya termasuk dalam kategori kematian maternal yang dapat dihindarkan¹.

Abortus terjadi pada sekitar 10-15% dari kehamilan^{2,3}. Dalam sebuah analisis terhadap 1000 kasus abortus spontan, ditemukan bahwa separuh kasus ini adalah *blighted ovum*, yang mana embrionya mengalami degenerasi atau tidak ada⁴. Kegagalan kehamilan dini yang lain adalah *missed abortion*, yang didefinisikan sebagai bertahannya produk konsepsi yang sudah mati dalam uterus dalam beberapa minggu^{4,5}.

Hampir 15% komplikasi fatal abortus diakibatkan oleh berbagai upaya untuk mengakhiri kehamilan secara paksa. Walaupun demikian, bukan berarti bahwa abortus spontan tidak mengandung risiko karena perdarahan dan infeksi yang berkaitan dengan peristiwa tersebut harus ditangani dengan sesuai dan secepat mungkin. Pada negara-negara tertentu, abortus risiko tinggi (*unsafe abortion*) memberikan kontribusi sekitar 50% dari keseluruhan kematian ibu. Di Indonesia, angka tersebut bervariasi antara 15% hingga 45%, tergantung dari wilayah pengamatan kasus-kasus abortus¹. Menurut kepustakaan kejadian abortus di Indonesia adalah 3 juta kasus per tahun dan sekitar 50% diantaranya adalah

abortus buatan dan umumnya dilakukan oleh tenaga yang tidak terampil sehingga menimbulkan komplikasi berat atau kematian ibu¹.

Evakuasi secara operatif baik dengan kuretase tajam maupun kuret hisap masih merupakan penatalaksanaan utama untuk abortus spontan dan kegagalan kehamilan dini. Tindakan operatif ini ternyata memiliki morbiditas yang nyata, seperti risiko anestesi, perdarahan, perforasi uterus, perlengketan intrauteri, trauma pada serviks dan infeksi yang berakibat pada infertilitas, nyeri pelvis dan peningkatan kemungkinan untuk terjadinya kehamilan ektopik^{6,7}.

Kuretase dilakukan pada serviks uteri yang telah terbuka atau sudah mengalami dilatasi. Bila masih tertutup, lebih dahulu dilakukan tindakan dilatasi serviks uteri. Dilatasi serviks sesaat sebelum tindakan kuretase dilakukan secara mekanik dengan alat dilatator dari Hegar. Risiko perdarahan, trauma serviks dan perforasi uterus dikaitkan dengan tindakan dilatasi serviks secara mekanik tersebut. Risiko ini semakin meningkat jika terdapat kesulitan dalam melakukan dilatasi serviks uteri⁸.

Sebagai alternatif dari tindakan dilatasi serviks secara manual adalah dilakukannya pematangan serviks sebelum kuretase dengan pemakaian dilatator higroskopis seperti laminaria dan dengan obat-obatan seperti antiprogesteron dan prostaglandin. Untuk membantu mengurangi risiko trauma pada serviks dan perforasi, secara luas telah dipakai prostaglandin untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuretase⁹. Tak dapat dipungkiri bahwa misoprostol, suatu analog prostaglandin, sangat efektif, mudah didapat, mudah cara pemberiannya dan murah untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuretase¹⁰.

Misoprostol suatu analog sintetik prostaglandin E₁ merupakan derivat prostaglandin yang aktif pada pemakaian oral untuk terapi ulkus peptikum juga bermanfaat dalam praktek ginekologis karena memiliki efek uterotonik dan pematangan serviks^{9,11}. Dalam ginekologi, misoprostol diteliti secara luas untuk abortus medisinalis dan untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuret hisap pada trimester pertama. Dibandingkan dengan preparat prostaglandin lain yang juga digunakan sebagai kombinasi untuk abortus medisinalis yaitu gameprost dan sulprostone, misoprostol memiliki banyak keunggulan. Gameprost harganya mahal dan membutuhkan pendingin untuk penyimpanannya. Sulproston harus diberikan secara intramuskuler dan dilaporkan berhubungan dengan infark miokard. Berbeda dengan dua preparat diatas, misoprostol harganya murah, pemberiannya sangat mudah, stabil pada suhu kamar dan penyimpanannya tidak memerlukan pendingin¹².

Beberapa peneliti telah mempelajari penggunaan misoprostol pada kehamilan trimester pertama, baik untuk abortus medisinalis¹³⁻¹⁶, maupun penatalaksanaan medisinalis pada kasus-kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*^{17,18}. Penggunaan misoprostol untuk terminasi kehamilan trimester kedua juga telah diteliti, terutama untuk abortus medisinalis¹⁹⁻²². Pemberian misoprostol secara vaginal lebih banyak diteliti dan dinyatakan lebih efektif dibandingkan cara yang lain^{19,20,23}. Namun demikian pemberian secara oral dikatakan lebih dapat diterima oleh para wanita dengan alasan lebih tepat, tidak menyakitkan dan lebih bersifat privasi dan misoprostol yang ada saat ini adalah sediaan untuk oral²³⁻²⁵. Perkembangan penelitian menyebutkan bahwa pemberian obat secara sublingual

juga memiliki efektifitas yang cukup tinggi dan sama seperti pemberian secara oral dapat mengurangi ketidaknyamanan pada pemberian secara vaginal^{15,23,26,27}. Jalur atau cara pemberian misoprostol sampai saat ini masih menarik untuk dijadikan bahan penelitian.

Disamping untuk abortus medisinalis dan penatalaksanaan medisinalis pada kasus-kasus *blighted ovum*, *missed abortion* dan kehamilan abnormal, misoprostol juga telah diteliti penggunaannya pada kasus-kasus abortus inkompletus^{14,28-30}. Walaupun tindakan operatif masih merupakan terapi utama, namun perkembangan penelitian telah mengarah pada penatalaksanaan abortus inkompletus secara medisinalis dengan misoprostol sebagai alternatif yang efektif. Misoprostol secara vaginal maupun secara oral efikasinya tidak jauh berbeda. Namun demikian, cara pemberian, dosis dan interval pemberian misoprostol untuk kasus abortus inkompletus ini masih perlu didukung banyak data penelitian.

Efek samping yang sering terjadi dari pemberian misoprostol adalah mual, muntah, diare, nyeri abdomen, demam dan menggigil³¹. Semuanya ini tergantung dosis pemberian. Dari beberapa penelitian pemberian secara vaginal dapat mengurangi efek samping tersebut. Namun demikian beberapa peneliti juga menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan antara pemberian oral dan vaginal dalam hal efek samping³¹. Perdarahan pervaginam, kram abdomen dan perdarahan yang menetap merupakan komplikasi dari pemberian misoprostol untuk abortus medisinalis, walaupun perdarahan pervaginam dan kram abdomen mungkin tanda saat terjadinya ekspulsi³². Ruptur uteri pernah dilaporkan pada pemberian misoprostol untuk abortus medisinalis pada pasien dengan parut

uterus³². Efek samping dan komplikasi juga berhubungan dengan peningkatan dosis dan makin pendeknya interval pemberian obat.

Sampai saat ini penggunaan misoprostol pada kasus-kasus ginekologi masih memerlukan banyak data penelitian. Dengan adanya kenyataan bahwa pemberian misoprostol sublingual cukup efektif dan dapat diterima oleh para wanita maka penulis bermaksud meneliti efek misoprostol sublingual pada kasus-kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*

1.2 Permasalahan

Berdasarkan uraian di atas, diajukan permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimanakah efek pemakaian misoprostol sublingual pada kasus-kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* ?
2. Bagaimanakah efek samping pemakaian misoprostol sublingual pada kasus-kasus tersebut ?

1.3 Keaslian penelitian

Penelitian mengenai pemakaian misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* atau secara luas sebagai obat abortus medisinalis telah dilakukan oleh beberapa peneliti luar negeri dan hasilnya masih sangat beragam.

Penelitian-penelitian tersebut antara lain adalah :

- Di Aberdeen/UK (2002), dalam studi prospektif observasional pada 56 wanita dengan *missed abortion* dan *blighted ovum* dengan umur kehamilan 6 – 13 minggu diberikan mifepristone 200 mg oral diikuti pemberian

misoprostol 400 µg sublingual maksimal tiga kali didapatkan hasil 83,9% tidak memerlukan kuretase, dan dinyatakan bahwa misoprostol sublingual yang dikombinasikan dengan mifepristone cukup efektif dan merupakan alternatif yang aman³³.

- Di Hong Kong (2001), pada studi pendahuluan secara observasional tentang pemakaian misoprostol 600 µg sublingual tiap 3 jam maksimal lima kali pemberian pada 50 wanita yang menghendaki aborsi medis dengan umur kehamilan < 12 minggu didapatkan hasil abortus kompletus sebesar 86% dan akseptabilitas sebesar 97,7% dan disimpulkan bahwa misoprostol sublingual efektif dan dapat diterima untuk abortus medisinalis¹⁵.
- Di Medan (2002), dalam suatu uji klinis deskriptif tentang penanganan *blighted ovum* dan *missed abortion* dengan misoprostol 400 µg oral tiap 4 jam maksimal tiga kali pada 35 wanita dengan umur kehamilan < 20 minggu, didapatkan hasil 91,5% berhasil diinduksi terjadinya abortus (42,9% ekspulsi komplit, 48,6% ekspulsi inkomplit) dan disimpulkan misoprostol oral efektif dan aman untuk penanganan kasus tersebut²⁵.
- Penelitian lain di Hong Kong (2002), dengan uji acak terkontrol (RCT) pemakaian misoprostol 400 µg sublingual dan vaginal diulang tiap 3 jam maksimal lima kali pada 224 wanita yang menghendaki aborsi medis dengan umur kehamilan 12 – 20 minggu, didapatkan hasil dalam 48 jam terjadi abortus kompletus sebesar 91% pada pemakaian sublingual dan 95% pada pemakaian vaginal namun dalam 24 jam sebesar 64% dan 85%.

dan dinyatakan bahwa misoprostol vaginal seharusnya merupakan pilihan namun misoprostol sublingual dapat menjadi alternatif yang efektif²².

- Di Stockholm/Swedia (2004) dilakukan penelitian uji klinis membandingkan efek pemberian misoprostol oral, vaginal dan sublingual terhadap kontraktilitas uterus pada 32 wanita yang menghendaki aborsi medis dengan umur kehamilan 8 – 11 minggu, didapatkan kesimpulan bahwa berdasar pencatatan aktifitas pada uterus, misoprostol sublingual berefek secepat pemberian oral dan pola kontraksinya seperti pemberian misoprostol vaginal²⁷.
- Di New Delhi/India (2004) dilakukan penelitian uji klinis menilai efikasi pemberian misoprostol 400 µg secara sublingual maupun secara oral untuk pematangan serviks yang diberikan 3 jam sebelum tindakan kuret hisap pada 100 wanita yang menghendaki aborsi medis dengan umur kehamilan 6 – 12 minggu, didapatkan kesimpulan bahwa pemberian misoprostol secara sublingual merupakan alternatif yang efektif untuk dilatasi serviks³⁴.

Sampai saat ini penelitian mengenai penggunaan misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* belum pernah dilakukan di Rumah Sakit Dokter Kariadi khususnya dan di Semarang pada umumnya.

1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang efek pemakaian misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*. Juga

diharapkan dapat dijadikan pertimbangan dalam pengelolaan pasien dengan kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* khususnya serta kasus kegagalan kehamilan lainnya.

1.5 Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Meneliti efek misoprostol sublingual 400 μg dosis ulangan dengan interval 4 jam maksimal dua kali pemberian pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*.
2. Meneliti efek samping pemakaian misoprostol sublingual pada kasus-kasus tersebut.

BAB 2.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Blighted ovum* dan *missed abortion*

Blighted ovum atau kehamilan anembrionik adalah kehamilan patologik/kegagalan kehamilan dini dimana mudigah tidak terbentuk sejak awal. Disamping mudigah, kantong kuning telur juga ikut tidak terbentuk^{3,4,35}. *Blighted ovum* harus dibedakan dari kehamilan normal, dimana mudigah masih terlalu kecil untuk dapat dideteksi dengan alat USG (biasanya kehamilan 5-6 minggu)³.

Missed abortion atau retensi janin mati adalah kematian janin sebelum berusia 20 minggu dimana janin tersebut tidak dikeluarkan selama 8 minggu atau lebih^{2,36}. Menurut kepustakaan lain, yang dimaksud dengan *missed abortion* adalah tertahannya hasil konsepsi yang sudah mati didalam uterus selama beberapa minggu³⁻⁵. Disebutkan juga bahwa dikatakan sebagai *missed abortion* jika diagnosis abortus inkompletus dan abortus insipiens telah disingkirkan. Pasien dengan kondisi seperti ini dapat berupa kehamilan anembrionik atau dengan kematian janin sebelum berumur 20 minggu⁵.

2.1.1 Frekuensi

Frekuensi *blighted ovum* dan *missed abortion* berkaitan dengan kejadian abortus. Frekuensi abortus sukar ditentukan karena abortus buatan banyak tidak dilaporkan, kecuali apabila terjadi komplikasi; juga karena sebagian abortus spontan hanya disertai gejala dan tanda ringan, sehingga pertolongan medik tidak

diperlukan dan kejadian ini dianggap sebagai haid yang terlambat. Diperkirakan frekuensi abortus spontan berkisar 10-15%^{2,3}.

2.1.2 Etiologi

Pada masa awal dari kehamilan, ekspulsi spontan dari ovum yang sudah dibuahi, umumnya terjadi akibat terhentinya proses biologis pada embrio atau janin. Penyebab terhentinya proses biologis tersebut, merupakan penyebab abortus pada kehamilan muda. Hal yang sebaliknya terjadi pada kehamilan lanjut, pengeluaran bayi lebih banyak diakibatkan oleh faktor lingkungan atau eksternal sehingga saat dikeluarkan, bayi-bayi tersebut masih dalam keadaan hidup¹.

Penyebab abortus spontan, sebagian besar berkaitan dengan abnormalitas pada ovum atau kelainan pada traktus genitalis¹. Beberapa diantaranya diakibatkan oleh penyakit sistemik yang berat pada ibu. Faktor patologis dari pihak suami, walaupun mempunyai hubungan tetapi pengaruhnya sangat kecil terhadap kejadian abortus spontan¹.

Kondisi lingkungan seperti kondisi suboptimal dari endometrium, proses nidasi, nutrisi awal dan faktor endokrin yang mengatur : peristaltik uterus dan tuba, maturasi endometrium dan pembentukan desidua, reaksi dan umpan balik proses nidasi blastokis, hubungan seluler trofoblas dengan endometrium akan sangat menentukan kelanjutan dari kualitas dan kehidupan embrio atau janin sehingga semua faktor yang diperlukan dan saling terkait, harus berada pada kondisi yang optimal. Gangguan dari salah satu atau beberapa faktor tersebut,

menyebabkan gangguan proses biologis yang normal pada embrio sehingga dapat berakhir dengan kematian embrio tersebut.

Hal-hal yang menyebabkan terjadinya abortus dapat dibagi sebagai berikut :

2.1.2.1 Faktor janin

Perkembangan zygot abnormal

Morfologi paling umum yang ditemukan pada abortus spontan awal adalah adanya abnormalitas perkembangan zygot, embrio, janin awal dan plasenta. Penelitian pada 1000 kasus abortus spontan, ditemukan 49% kasus dengan degenerasi embrio atau yang disebut *pathologic (blighted) ova*, dimana embrio mengalami degenerasi atau tidak ada⁴. Penulis lain memperlihatkan 40% dari keseluruhan kasus mempunyai gambaran morfologis berupa disorganisasi pertumbuhan dari embrio atau janin yang dikeluarkan (ekspulsi) dari dalam uterus sebelum kehamilan berusia 20 minggu. Hampir sebagian besar disorganisasi tersebut diakibatkan oleh kondisi abnormal yang sangat berat. Hasil kultur jaringan dari bahan yang diekspulsikan tersebut, 60% diantaranya menunjukkan ketidaknormalan kromosom³.

Kelainan kromosom (abortus aneuploidi)

Dari berbagai penelitian, 50-60% abortus spontan diakibatkan oleh anomali kromosom dari hasil konsepsi. Abnormalitas tersebut dapat diakibatkan oleh cacat kromosom dari salah satu orangtuanya yang bertindak sebagai pembawa cacat kromosom. Abnormalitas dapat dimulai dari pembelahan meiosis dari gamet, pesan ganda pada saat fertilisasi atau saat pembelahan dini mitosis. Proses anomali ini dapat terjadi secara dini sekali sehingga mungkin saja terjadi

pengeluaran hasil konsepsi yang abnormal tanpa didahului dengan periode amenorea. Oleh sebab itu, beberapa peneliti terdahulu tidak memperhitungkan kondisi ini dalam penelitian yang dilakukannya sehingga angka kejadian ekspulsi spontan embrio abnormal, jauh lebih rendah dari yang sesungguhnya terjadi. Kelainan kromosom yang sering adalah trisomi, monosomi, poliploidi.⁴ Dilaporkan bahwa tiga per empat dari abortus euploidi terjadi sebelum 8 minggu dan abortus euploidi terjadi pada usia kehamilan 13 minggu⁴.

2.1.2.2 Faktor maternal

Berbagai keadaan seperti penyakit ibu, keadaan lingkungan dan perkembangan abnormal berhubungan dengan abortus euploidi. Angka kegagalan kehamilan meningkat dengan umur terutama pada wanita di atas 35 tahun⁴. Berbagai faktor maternal yang berhubungan dengan kejadian abortus spontan adalah :

Penyakit infeksi

Penyakit mendadak seperti pneumonia, tifus abdominalis, pielonefritis, malaria dan lain-lain dapat menyebabkan abortus. Toksin, bakteri, virus, atau plasmodium dapat melalui plasenta masuk ke janin sehingga menyebabkan kematian janin, dan kemudian terjadilah abortus²⁻⁵. Beberapa mikroorganisme yang berkaitan dengan kejadian abortus spontan diantaranya adalah: *Listeria monositogenous*, *Toxoplasma gondii*, *Mikoplasma hominis*, *Ureaplasma urealitikum*. Penyakit menahun seperti brusellosis, mononukleosis infeksiosa, toksoplasmosis dapat menyebabkan abortus walaupun lebih jarang^{3,4}.

Beberapa penyakit sistemik, tidak berkaitan secara langsung dengan abortus spontan. Penyakit tersebut umumnya menyebabkan kondisi yang kurang

optimal untuk kehamilan sehingga embrio mengalami gangguan proses biologis normal, terutama nutrisi. Beberapa penyakit tersebut diantaranya adalah: tuberkulosis paru, penyakit ginjal (nefritis, nefrosis atau gagal ginjal), anoreksia nervosa, penyakit hati yang berat dan kronis, keadaan anemia berat¹.

Kelainan endokrin

Beberapa peneliti melihat adanya hubungan defisiensi progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum dan kemudian trofoblas terhadap kelangsungan proses kehamilan. Sebagaimana diketahui, hormon progesteron sangat berperan pada pembentukan desidua sehingga gangguan pembentukan desidua juga mengganggu proses nutrisi embrio dengan akibat terhentinya proses biologis tersebut dan kemudian berakhir dengan abortus⁴.

Kadar progesteron yang rendah dapat dijadikan prediksi terjadinya abortus. Walaupun demikian (gangguan hormonal tersebut) tidak terjadi secara tersendiri karena organ penghasil hormon progesteron juga menghasilkan beberapa hormon lain, yang diperlukan dalam proses kehamilan. Menurunnya kadar beberapa hormon penting erat kaitannya dengan perubahan atau gangguan fungsi organ penghasil. Selain trofoblas, kelenjar tiroid ikut berperan dalam memelihara kehamilan. Gangguan fungsi kelenjar ini dapat menyebabkan gangguan pada kehamilan normal. Diabetes melitus dilaporkan juga dapat menyebabkan terjadinya abortus spontan^{3,4}.

2.1.2.3 Faktor lingkungan dan obat-obatan

Berbagai pengaruh dari luar seperti obat, radiasi dan sebagainya dapat mempengaruhi baik hasil konsepsi maupun lingkungan hidupnya dalam uterus.

Pengaruh ini umumnya dinamakan pengaruh teratogen. Merokok, alkohol, kafein, kontrasepsi, toksin lingkungan dan radiasi dilaporkan berhubungan dengan peningkatan kejadian abortus²⁻⁵.

2.1.2.4 Faktor imunologi

Perhatian besar difokuskan pada peran sistem imun pada kejadian abortus berulang. Dua model patofisiologi primer adalah autoimun dan alloimun³⁻⁵. Dari faktor autoimun, penyakit antiphospholipid dihubungkan dengan kejadian abortus spontan. Beberapa wanita dengan abortus spontan berulang didiagnosis mempunyai sebab alloimun. Diagnosis berdasarkan pemeriksaan pada faktor imun maternal dan paternal.

Ketidaksesuaian golongan darah (inkompatibilitas ABO dan isoimunisasi faktor Rhesus) dapat menjadi penyebab abortus spontan. Inkompatibilitas golongan ABO cenderung mengalami pengurangan reaksi antigen-antibodi pada kehamilan berikutnya tetapi pada isoimunisasi faktor Rhesus, terjadi reaksi imunologis yang cenderung makin meningkat pada kehamilan berikut.

2.1.2.5 Kelainan plasenta

Endarteritis dapat terjadi dalam villi koriales dan menyebabkan oksigenasi plasenta terganggu, sehingga menyebabkan gangguan pertumbuhan dan kematian janin²⁻⁵. Keadaan ini bisa terjadi sejak kehamilan muda misalnya karena hipertensi menahun²⁻⁵.

2.1.2.6 Kelainan traktus genitalis

Retroversi uteri, miomata uteri atau kelainan bawaan uterus dapat menyebabkan abortus. Tetapi, harus diingat bahwa hanya retroversio uteri gravidit inkarserata

atau mioma submukosum yang memegang peranan penting. Penyebab lain abortus dalam trimester ke-dua adalah inkompetensi serviks yang dapat disebabkan oleh kelemahan bawaan pada serviks, dilatasi serviks berlebihan, konisasi, amputasi atau robekan serviks luas yang tidak dijahit^{2,4,5}.

Penyebab terjadinya *missed abortion* umumnya sama dengan penyebab abortus spontan atau kegagalan kehamilan dini. Penyebab tersebut termasuk kehamilan anembrionik (*blighted ovum*), abnormalitas kromosom janin, penyakit ibu, abnormalitas embrio, kelainan pada plasenta dan kelainan pada uterus³⁻⁵.

2.1.3 Patologi

Pada awal abortus terjadilah perdarahan dalam desidua basalis kemudian diikuti oleh nekrosis jaringan disekitarnya. Hal tersebut menyebabkan hasil konsepsi terlepas sebagian atau seluruhnya, sehingga merupakan benda asing dalam uterus. Keadaan ini menyebabkan uterus berkontraksi untuk mengeluarkan isinya. Pada kehamilan kurang dari 8 minggu hasil konsepsi itu biasanya dikeluarkan seluruhnya karena villi koriales belum menembus desidua secara mendalam. Pada kehamilan antara 8 sampai 14 minggu villi koriales menembus desidua lebih dalam, sehingga umumnya plasenta tidak dilepaskan sempurna yang dapat menyebabkan banyak perdarahan. Pada kehamilan 14 minggu ke atas umumnya yang dikeluarkan setelah ketuban pecah ialah janin, disusul beberapa waktu kemudian plasenta. Perdarahan tidak banyak jika plasenta terlepas dengan lengkap²⁻⁴. Peristiwa abortus ini menyerupai persalinan dalam bentuk miniatur².

Hasil konsepsi pada abortus dapat dikeluarkan dalam berbagai bentuk. Ada kalanya kantong amnion kosong atau tampak didalamnya benda kecil tanpa bentuk yang jelas (*blighted ovum*); mungkin pula janin telah mati lama (*missed abortion*)²⁻⁴.

Apabila mudigah yang mati tidak dikeluarkan dalam waktu singkat, maka ia dapat diliputi oleh lapisan bekuan darah. Isi uterus dinamakan mola kruenta. Bentuk ini menjadi mola karnosa apabila pigmen darah telah diserap dan dalam sisanya terjadi organisasi, sehingga semuanya tampak seperti daging. Bentuk lain adalah mola tuberosa; dalam hal ini amnion tampak berbenjol-benjol karena terjadi hematoma antara amnion dan korion.

Pada janin yang telah mati dan tidak dikeluarkan dapat terjadi proses mumifikasi: janin mengering dan karena cairan amnion menjadi kurang akibat diserap, ia menjadi agak gepeng (*fetus kompressus*). Dalam tingkat lebih lanjut ia menjadi tipis seperti kertas perkamen (*fetus papiraseus*)⁴.

Kemungkinan lain pada janin mati yang tidak segera dikeluarkan ialah terjadinya maserasi: kulit terkelupas, tengkorak menjadi lembek, perut membesar karena terisi cairan, dan seluruh janin berwarna kemerah-merahan⁴.

2.1.4 Diagnosis

Abortus harus diduga bila seorang wanita dalam masa reproduksi mengeluh tentang perdarahan pervaginam setelah mengalami keterlambatan haid. Kecurigaan tersebut diperkuat dengan ditentukannya kehamilan muda pada pemeriksaan bimanual dan dengan tes kehamilan secara biologis atau imunologik

bilamana hal itu dikerjakan. Harus diperhatikan macam dan banyaknya perdarahan; pembukaan serviks dan adanya jaringan dalam kavum uteri atau vagina.

Secara klinik dapat dibedakan antara abortus imminens, abortus insipiens, abortus inkompletus, dan abortus kompletus²⁻⁴.

Wanita dengan *blighted ovum* dan *missed abortion* sebagian besar secara klinis datang sebagai suatu abortus imminens.

2.1.4.1 Abortus imminens

Abotus imminens ialah peristiwa terjadinya perdarahan dari uterus pada kehamilan sebelum 20 minggu, dimana hasil konsepsi masih dalam uterus dan tanpa adanya dilatasi serviks^{2-4,36}.

Diagnosis abortus imminens ditentukan karena pada wanita hamil terjadi perdarahan melalui ostium uteri eksternum, disertai mules sedikit atau tidak sama sekali, uterus membesar sebesar tuanya kehamilan, serviks belum membuka dan tes kehamilan positif. Pada beberapa wanita hamil dapat terjadi perdarahan sedikit pada saat haid yang semestinya datang jika terjadi pembuahan. Hal ini disebabkan oleh penembusan villi koriales ke dalam desidua, pada saat implantasi ovum. Perdarahan implantasi biasanya sedikit, warnanya merah, cepat berhenti dan tidak disertai mules-mules².

Pemeriksaan ultrasonografi penting dilakukan pada abortus imminens untuk menentukan apakah janin masih baik/hidup². Dari gambaran ultrasonografi inilah dapat diketahui adanya suatu *blighted ovum*.

2.1.4.2 *Blighted ovum*

Blighted ovum atau kehamilan anembrionik adalah kelainan yang umum terjadi pada trimester pertama kehamilan dan biasanya terjadi pada wanita di atas 30 tahun. Ovum yang telah dibuahi berkembang menjadi blastokis dan berimplantasi pada uterus secara normal. Trofoblas selanjutnya berkembang dalam beberapa minggu, tetapi fetal pole gagal untuk tumbuh. Regresi dari trofoblas yang biasanya terjadi pada minggu ke 8-9 menghentikan pertumbuhan uterus, menyebabkan menurunnya kadar hCG, progesteron dan estradiol dan pasien merasa menjadi tidak hamil³⁵.

Diagnosis *blighted ovum* secara ultrasonografi relatif mudah dan akurat. *Gestasional sac* atau kantong gestasi biasanya lebih kecil dibandingkan usia kehamilan. Pada kasus yang jarang kantong gestasi berukuran normal atau lebih besar namun *fetal pole* dan tanda kehidupan tidak didapatkan. Bentuk dinding kantong gestasi tidak spesifik, bisa bulat, angular atau pipih³⁵. Atau tidak ditemukannya *fetal pole* pada kantong gestasi yang berukuran lebih dari 25 mm³³. Ketebalan trofoblas ireguler dan sebagian perkembangannya sedikit atau tidak ada. Meskipun usia kehamilan dianggap akurat, dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan ulang satu minggu kemudian untuk mencegah kesalahan interpretasi.

2.1.4.3 *Missed abortion*

Missed abortion atau retensi janin mati ialah kematian janin sebelum usia kehamilan 20 minggu, tetapi janin tersebut tidak dikeluarkan selama 8 minggu atau lebih^{2,36}. Juga didefinisikan sebagai retensi hasil konsepsi yang sudah mati

dalam beberapa minggu, dan kematian janin sebelum usia kehamilan mencapai 20 minggu³⁻⁵.

Dahulu diagnosis biasanya tidak dapat ditentukan dalam satu kali pemeriksaan, melainkan memerlukan waktu pengamatan untuk menilai tanda-tanda tidak tumbuhnya bahkan mengecilnya uterus. *Missed abortion* biasanya didahului oleh tanda-tanda abortus imminens yang kemudian menghilang secara spontan atau setelah pengobatan. Pada awalnya kehamilan tampaknya normal dengan amenorea, mual dan muntah, perubahan pada payudara dan pembesaran uterus. Setelah janin mati dengan atau tanpa perdarahan pervaginam, gejala subyektif kehamilan menghilang, *mamma* agak mengendor lagi, uterus tidak membesar lagi bahkan mengecil, tes kehamilan menjadi negatif. Bila *missed abortion* terjadi untuk waktu yang cukup lama, ukuran uterus akan lebih kecil lagi akibat absorpsi cairan dari dalam kantong kehamilan dan maserasi janin. Dengan ultrasonografi dapat ditentukan segera apakah janin sudah mati dan besarnya sesuai dengan usia kehamilan².

Pada beberapa kasus, *missed abortion* dapat diekspulsi secara spontan. Bila hal ini terjadi maka akan berlangsung sebagaimana proses abortus spontan lainnya. Pada retensi janin mati yang sudah lama terutama pada kehamilan yang telah mencapai trimester kedua plasenta dapat melekat erat pada dinding uterus sehingga jarang terjadi ekspulsi spontan, dan juga dapat terjadi gangguan pembekuan darah. Akan terjadi perdarahan dari gusi, hidung atau dari tempat terjadinya trauma. Gangguan pembekuan tersebut disebabkan oleh koagulopati

konsumentif dan terjadi hipofibrinogenemia sehingga pemeriksaan studi koagulasi perlu dilakukan pada *missed abortion*⁴.

2.1.5 Penatalaksanaan

Secara umum setelah diagnosis *blighted ovum* dan *missed abortion* ditegakkan dilakukan pengeluaran hasil konsepsi. Pengeluaran dapat dilakukan secara operatif atau medisinalis^{2,31,37,38}. Penanganan secara operatif dengan dilatasi serviks dilanjutkan kuretase masih merupakan terapi utama, namun demikian dilaporkan bahwa tindakan secara medisinalis lebih ringan biayanya dibandingkan secara operatif, disamping mengurangi risiko anestesi, perdarahan, perforasi uterus, perlengketan intrauteri, trauma pada serviks dan rasa tidak nyaman pasien³⁹. Pada *missed abortion* tindakan pengeluaran hasil konsepsi tergantung dari berbagai faktor, seperti apakah kadar fibrinogen dalam darah sudah mulai turun. Hipofibrinogenemia dapat terjadi apabila janin yang mati lebih dari 1 bulan tidak dikeluarkan. Pengeluaran jaringan hasil konsepsi pada *blighted ovum* dan *missed abortion* merupakan satu tindakan yang tidak lepas dari bahaya karena sebagian besar kasus datang dengan keadaan serviks uteri yang belum membuka sehingga memerlukan tindakan dilatasi serviks sebelum kuretase, selain itu pada *missed abortion* plasenta dapat melekat erat pada dinding uterus. Faktor mental penderita perlu diperhatikan karena tidak jarang wanita yang bersangkutan merasa gelisah, mengetahui ia mengandung janin yang telah mati dan ingin supaya janin secepatnya dikeluarkan².

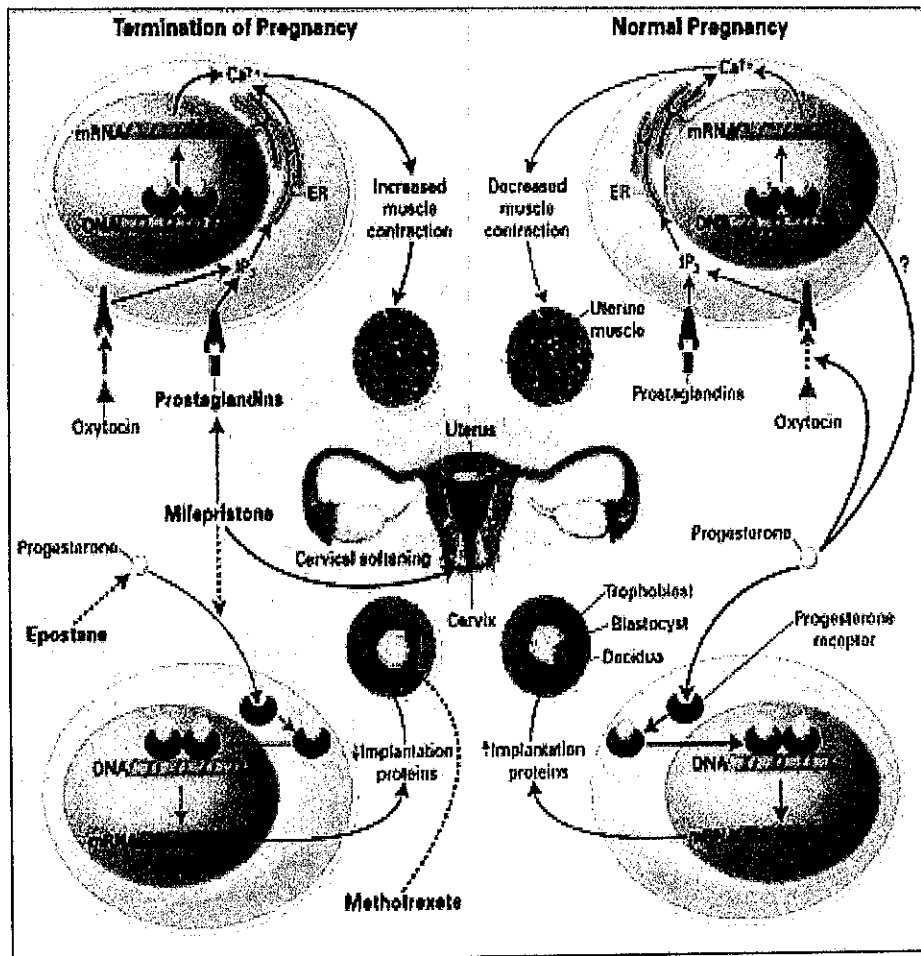
2.1.5.1 Penanganan secara operatif

Penanganan secara operatif dilakukan pertama dengan tindakan dilatasi serviks uteri dilanjutkan dengan evakuasi hasil konsepsi dengan kuret tajam, aspirasi vakum atau keduanya^{2,4,36}. Pada uterus yang besarnya tidak melebihi 12 minggu sebaiknya dilakukan dilatasi serviks uteri dengan memasukkan laminaria selama kira-kira 12 jam dalam kanalis servikalis, yang kemudian dapat diperlebar dengan dilatator Hegar sampai cunam ovum atau jari dapat masuk ke dalam kavum uteri. Dengan demikian hasil konsepsi dapat dikeluarkan lebih mudah serta aman, dan sisa-sisanya kemudian dibersihkan dengan kuret tajam². Komplikasi dari tindakan ini termasuk perforasi uterus, laserasi serviks, perdarahan, masih tersisnya bagian janin atau plasenta dan infeksi meningkat setelah kehamilan trimester satu^{2,5,7,36}.

2.1.5.2 Penanganan secara medisinalis

Sebagai alternatif dari penanganan operatif adalah penanganan secara medisinalis. Obat-obatan yang dipakai sebagai abortifum atau untuk terminasi kehamilan beraksi sebagai penghambat sintesis progesteron, menginduksi kontraksi miometrium, antagonis aksi progesteron atau penghambat perkembangan trofoblas (gambar 1)⁴⁰. Pada kehamilan normal (sisi kanan gambar), blastokis melekat pada endometrium atau desidua pada hari ke 6 atau 7 setelah ovulasi. Kemudian trofoblas melewati sel-sel yang berbatasan dan menembus stroma endometrium. Obat-obatan yang dipakai untuk terminasi kehamilan (sisi kiri gambar) adalah metotreksat yang menghambat trofoblas; epostan menurunkan sintesis progesteron; prostaglandin meningkatkan kontraksi miometrium;

mifepriston, suatu antagonis progesteron, menghalangi ikatan progesteron pada reseptornya, memperkuat aksi prostaglandin pada miometrium, dan menginduksi pematangan serviks⁴⁰. Salah satu obat yang sering dipakai adalah misoprostol, suatu analog prostaglandin.



Gambar 1 : Mekanisme kerja obat untuk abortus medisinalis

Dari : Maitre SC⁴⁰

2.2 Misoprostol

Misoprostol merupakan prostaglandin sintetik, analog dari prostaglandin E₁ (PGE₁), yang disetujui oleh FDA untuk pemakaian oral dan dipasarkan sebagai gastroprotektor. Obat ini berefek menghambat sekresi HCl dan bersifat sitoprotektif untuk mencegah dan mengobati tukak saluran cerna yang diinduksi oleh obat antiinflamasi non-steroid (NSAID)^{9,12,31,41-3}. Obat ini juga telah menjadi begitu penting dan dipakai secara luas pada berbagai kondisi obstetri ginekologi karena memiliki efek uterotonik dan mematangkan serviks^{9,31}. Misoprostol dipakai untuk abortus medisinalis, pematangan serviks sebelum tindakan kuretase, evakuasi kegagalan embrio dan kematian janin, dan induksi persalinan. Juga dipakai untuk penanganan dan pencegahan perdarahan post partum^{9,31}.

Walaupun misoprostol tidak mendapat persetujuan FDA untuk indikasi yang telah disebutkan di atas, FDA tetap mengakui perlunya pemakaian obat ini berdasar bukti^{11,31}. Pada bulan September 2000, mifepristone mendapat persetujuan FDA untuk abortus medisinalis jika digunakan dengan misoprostol; namun, misoprostol tidak mendapat persetujuan FDA untuk indikasi yang sama^{11,44}. Pada bulan April 2002, label obat diubah, dan walaupun masih belum mendapat persetujuan FDA untuk digunakan dalam praktek ginekologi, kehamilan tidak lagi termasuk dalam kontraindikasi absolut pemakaian misoprostol¹¹.

2.2.1 Struktur / susunan kimia

Misoprostol mempunyai susunan kimia C₂₂H₃₈O₅, dengan rumus bangun metil (11 α , 13E)-11,16-dihidroksi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-ol^{13,14,31}, tidak larut

dalam air⁴¹. Bahan aktif dari misoprostol dalam bentuk hidroksipropil metil selulosa, untuk stabilisasi preparat dibuat dalam bentuk tablet dengan mikrokristalin selulosa dan glikolat gandum natrium. Produk yang tersedia komersial merupakan rasemat ganda dari dua diastereoisomer yang mengandung empat stereoisomer yang disiapkan dalam matriks hidroksi propil metil selulosa⁴¹. Misoprostol relatif stabil pada suhu kamar, tidak memerlukan tempat penyimpanan khusus.

2.2.2 Sediaan, dosis dan cara pemberian

Misoprostol tablet tersedia komersial dengan nama dagang Cytotec^R 100 µg dan 200 µg (umumnya di Indonesia dalam bentuk tablet 200 µg), Gastrul^R 200 µg dan Arthrotec^R (sediaan salut enterik dengan bagian tengah mengandung 50 atau 75 mg sodium diklofenak dan bagian luar yang mengandung 200 µg misoprostol)⁴¹. Untuk pasien yang memerlukan perlindungan dari efek samping gastrointestinal yang diinduksi NSAID, dosis lazim pada dewasa adalah 200 µg 4 kali/hari^{41,45}. Untuk pengobatan ulkus duodenum dianjurkan diberikan selama 4 – 8 minggu. Dosis Arthrotec yang dianjurkan adalah 1 tablet 2-4 kali/hari. Dengan dosis-dosis ini, harus diperhatikan kemungkinan adanya kram abdomen, diare dan risiko abortus⁴¹. Meskipun tidak dianjurkan oleh pembuatnya, untuk pemakaian di bidang ginekologi, dosisnya sangat bervariasi. Dosis toksik dari misoprostol sampai saat ini belum ditentukan. Pernah dilaporkan dosis kumulatif sampai 2200 µg dalam 12 jam masih dapat ditoleransi oleh wanita hamil dengan efek samping yang tidak serius³¹. Cara pemberian misoprostol yang telah pernah dilakukan

adalah secara oral, vaginal, rektal, bukal dan sublingual. Penelitian untuk menilai farmakokinetik dari cara pemberian ini juga telah dilakukan^{26,46}. Jalur pemberian misoprostol secara sublingual tampaknya berpotensi menjadi metoda untuk abortus medisinalis dan pematangan serviks^{26,27}.

2.2.3 Mekanisme kerja

Misoprostol, seperti yang umumnya diberikan pada keadaan klinis, memiliki empat efek dominan: sitoproteksi saluran gastrointestinal (indikasi terapeutiknya yang disetujui), dan tiga efek samping, yaitu diare, nyeri abdomen, dan uterotonik⁴¹. Untuk pemberian optimal obat yang mempengaruhi saluran gastrointestinal, penting untuk mengetahui apakah keuntungan farmakologis dan toksisitas didapatkan secara topikal pada kontak fisik, atau secara sistemik melalui distribusi dalam darah menuju tempat kerjanya setelah absorpsi. Data yang meyakinkan dari penelitian pada hewan menunjukkan bahwa efek sitoprotektif misoprostol utamanya melalui kontak topikal. Karena uterotonisitas membutuhkan molekul yang mencapai reseptor pada otot polos rahim, ia harus diberikan secara sistemik setelah pemberian dosis oral. Nyeri perut dan diare akibat perubahan gerak usus dan gerakan cairan kemungkinan merupakan akibat dari otot polos intestinum dan jaringan epitel permukaan mukosa yang menghadapi baik efek asam misoprostol topikal dari sisi lumen maupun paparan yang diperantarai darah dari sisi tunika serosa.

Pada penelitian dengan model *gastric pouch* pada anjing, dosis misoprostol yang dibutuhkan untuk menghambat sekresi asam lambung pada

pouch sebanyak 50% (ED_{50}) adalah 4,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ setelah pemberian intravena namun hanya 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ setelah pemberian langsung pada lumen *gastric pouch*. Jumlah ED_{50} yang 6 kali lebih kecil pada pemberian langsung dibandingkan dengan pemberian intravena menunjukkan bahwa reseptor yang bertanggung jawab untuk efek antisekretorik lebih mudah dicapai, atau lebih terpapar konsentrasi misoprostol yang lebih tinggi, atau keduanya saat diberikan dari sisi lumen⁴¹.

Diare yang diinduksi misoprostol, nyeri abdomen, dan flatulens berhubungan dengan waktu dan besarnya konsentrasi puncak asam misoprostol pada plasma. Tertahannya misoprostol yang memanjang dalam saluran gastrointestinal juga meningkatkan keparahan dan frekuensi dari efek samping ini. Ini ditunjukkan pada tikus, anjing, dan manusia yang menerima formulasi sediaan lepas lambat dari obat ini. Waktu dan besarnya efek samping ini dapat dijelaskan paling baik dengan beranggapan bahwa misoprostol dapat mencapai reseptor yang bertanggung jawab secara langsung dari lumen usus dan secara tidak langsung setelah penyerapan dan pengiriman menuju jaringan serosa melalui sirkulasi sistemik⁴¹.

Prostaglandin adalah mediator poten yang dihasilkan dalam jaringan imun melalui siklooksigenasi asam arakidonat, dan misoprostol, sebagai analog prostaglandin, dapat memiliki aktivitas agonis, antagonis, atau keduanya relatif terhadap prostaglandin endogen. Asam misoprostol adalah agonis selektif EP_2 - EP_3 dalam mukosa intestinal, mencegah pelepasan berbagai macam sitokin yang merusak jaringan dan mediator inflamasi dan membantu mempertahankan homeostasis normal. Karena itu, misoprostol memiliki tempat dalam memodulasi

berbagai proses dan perbaikan inflamasi dan membantu homeostasis dalam jaringan, sebagai tambahan dalam lambung, dengan menghambat aktivitas atau pelepasan berbagai molekul yang merusak dan sitokin inflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1) dan tromboksan⁴¹.

Sel mast adalah mediator penting dalam inflamasi. Prostaglandin dapat menimbulkan efek protektif pada saluran intestinal dengan menghambat pelepasan faktor aktivasi platelet, *tumor necrosis factor* (TNF), dan histamin dari sel mast. Misoprostol juga kemungkinan dapat bekerja sebagai penghambat perlekatan leukosit, dan/atau secara langsung menyesuaikan tanda perlekatan molekul yang spesifik pada seluruh tubuh dalam berbagai keadaan penyakit.

Beberapa efek obat ini mungkin karena *down-regulation* berbagai sitokin. Dengan adanya lipopolisakarida (LPS) dan monosit darah tepi manusia, misoprostol pada 10^{-6} M secara signifikan menekan stimulasi IL-1, tromboksan B₂, dan TNF, lalu merangsang produksi 6-keto-prostasiklin. Selain itu, penelitian dengan kultur sel limfosit dan monosit dilaporkan adanya penghambatan IL-1, IL-6, TNF, IL-8, dan pelepasan gamma-interferon dari sel manusia. Ia juga menghambat produksi superoksida yang terstimulasi dari neutrofil darah manusia dengan perlakuan yang bergantung konsentrasi⁴¹.

Uterotonisitas terjadi melalui seluruh rute pemberian obat. Untuk seluruh rute kecuali melalui vagina, kemampuan obat untuk mencapai reseptor otot polos uterus dapat diperoleh hanya melalui sirkulasi sistemik. Konsentrasi sistemik asam misoprostol merupakan hal yang penting diperhatikan untuk kenyamanan dan keselamatan pasien. Pada pemakaian peroral, efek didapatkan secara sistemik

untuk mencapai reseptornya di uterus, sedangkan pada pemakaian vaginal memberikan efek secara topikal. 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^{++} sehingga terjadi kontraksi miometrium^{40,41}.

Efek formulasi misoprostol-polimer pada aktivitas uterotonik telah diperiksa. Seperti yang telah diduga, dengan memperhatikan bahwa bioavailabilitas sistemik yang sangat rendah formulasi ini dan bahwa efek uterotonik harus diperantarai secara sistemik, aktivitas uterotonik dikurangi. Sayangnya, tidak ada data percobaan pada manusia yang tersedia setelah pemberian polimer misoprostol-polibutadiena⁴¹.

2.2.4 Farmakokinetik

Misoprostol, suatu ester, mengalami de-esterifikasi secara cepat dan sempurna menjadi bentuk farmakologis aktif asam karboksilat dalam lambung setelah pemberian oral. Penyerapan asam misoprostol terjadi cepat, dengan konsentrasi puncak dalam plasma yang dicapai dalam 15-30 menit^{31,41,45}. Dosis oral 200 μg menghasilkan konsentrasi puncak plasma metabolit asam sejumlah 309 ng/L. Asam ini memiliki waktu paruh plasma sekitar 30-60 menit^{41,45}. Tidak ada konsentrasi ester awal yang dapat dideteksi dalam plasma, dan hanya sekitar 7% dari dosis tersebut secara sistemik bioavailabel sebagai asam setelah pemberian oral. Misoprostol terutama dimetabolisme di hepar dan metabolit tidak aktif diekskresikan dalam urin^{11,31,41,43}. Pada manusia baik usia muda ataupun tua, asam

misoprostol terikat 85% pada albumin serum protein plasma dengan sifat tidak tergantung pada konsentrasi⁴¹. Ikatan pada protein serum dikurangi dengan adanya konsentrasi tinggi asam salisilat (>100 µg/ml). Belum pernah dilaporkan apakah proporsi relatif stereoisomer dalam sirkulasi sistemik jumlahnya sama atau berbeda dengan proporsi dalam tablet.

Farmakokinetik misoprostol bersifat linier, paling sedikit dalam konsentrasi yang dicapai setelah dosis 200-400 µg. Misoprostol memenuhi kriteria obat yang sangat bervariasi karena memiliki variasi antara subjek 43%. Tidak terjadi penumpukan asam misoprostol dalam plasma setelah dosis 400 µg tiap 12 jam. Konsentrasi plasma secara khusus dapat dideteksi (>200 pg/ml atau > 6 x 10⁻¹¹ M) hanya sekitar 2-3 jam setelah pemberian dosis yang dianjurkan 200 µg⁴¹.

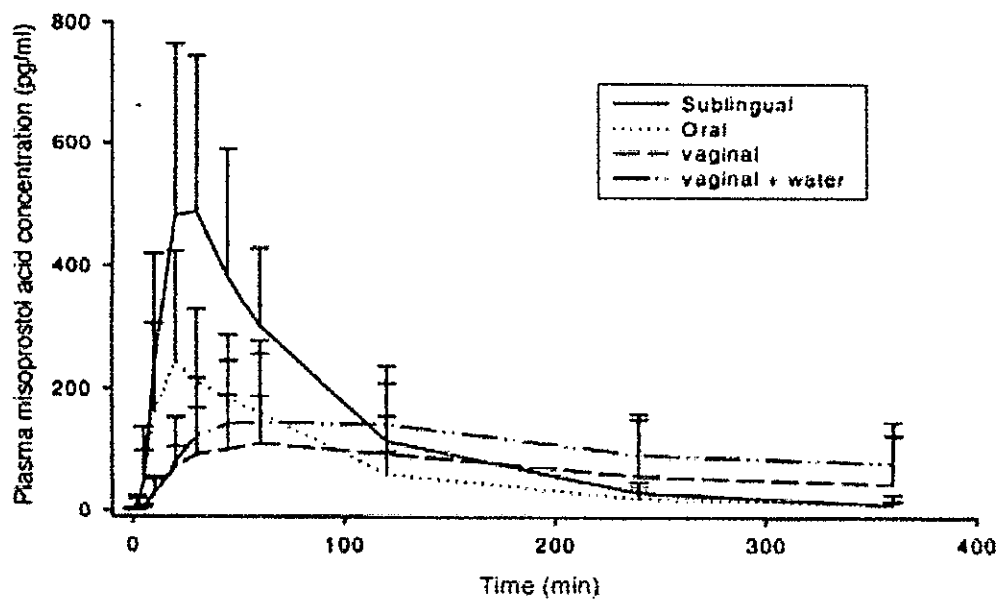
Dari dua cara pemberian misoprostol yang banyak dipakai pada terminasi kegagalan kehamilan dini, studi farmakokinetik yang membandingkan antara pemberian secara oral dan vaginal didapatkan bahwa pemberian secara vaginal absorpsinya lebih lambat, kadar plasma puncak yang lebih rendah dan klirens lebih lambat^{39,41}. Misoprostol per oral mencapai puncak kadar plasma (*T_{max}*) dalam waktu 30 menit, onset pada tonus uterus dalam 8 menit dan waktu puncak tonus uterus 25 menit. Sedangkan misoprostol pervaginam mencapai puncak kadar plasma dalam 80 menit, onset pada tonus uterus dalam 21 menit dan waktu puncak tonus uterus 46 menit^{31,47}. Di samping itu, dibandingkan dengan pemberian secara oral, pemberian misoprostol secara vaginal mempunyai bioavailabilitas yang lebih besar dengan lebih besarnya paparan umum terhadap obat tersebut (daerah dibawah kurva [AUC]) dan lebih besarnya efek pada traktus

reproduktif^{31,47}. Namun studi-studi juga menunjukkan adanya variasi besar antar individu dalam hal absorpsi misoprostol per vaginam, dan walaupun secara klinis masih efektif dalam banyak keadaan, tidak jarang tablet misoprostol tidak larut secara sempurna setelah beberapa jam dalam vagina^{27,47}. Beberapa uji klinis menyarankan bahwa melembabkan tablet dengan air terlebih dahulu sebelum dimasukkan ke dalam vagina akan memperbaiki absorpsi dan efikasi; namun, temuan-temuan ini tidak konsisten^{11,13,26}. Sebuah studi farmakokinetik membandingkan misoprostol per vaginam dengan misoprostol per vaginam yang telah ditambah air dan studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam paparan plasma secara umum terhadap obat ini (AUC)^{13,26}.

Penelitian pada wanita-wanita hamil 8 sampai 11 minggu yang diberikan misoprostol sebelum tindakan abortus operatif, tekanan intrauterin mulai meningkat pada 7,8 menit setelah pemberian oral dan mencapai puncaknya pada 25,5 menit. Sedangkan pada pemberian secara vaginal tekanan intrauterin mulai meningkat pada 20,9 menit dan mencapai puncaknya 46,3 menit setelah pemberian⁴⁷. Kontraksi uterus pada awalnya meningkat dan kemudian menurun mendatar satu jam setelah pemberian oral, dimana kontraksi uterus meningkat dan menetap selama empat jam setelah pemberian secara vaginal.

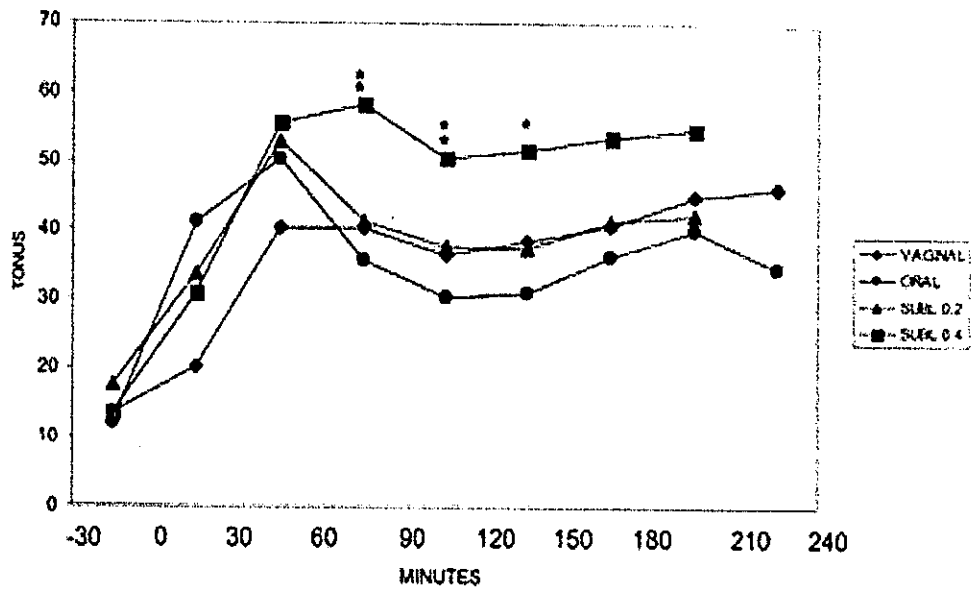
Pemberian misoprostol melalui jalur sublingual dan bukal telah pula diteliti. Data farmakokinetik menunjukkan bahwa pemberian misoprostol sublingual memiliki AUC serupa dengan AUC pada pemberian per vaginam, tetapi absorpsinya lebih cepat dan kadar puncaknya lebih tinggi daripada yang terjadi pada pemberian per vaginam maupun per oral (gambar 2)²⁶. Dua

penelitian telah mempelajari efek misoprostol terhadap kontraksi uterus pada berbagai cara pemberian obat^{27,47}. Berdasar pencatatan tonus uterus dalam mmHg dan aktivitas uterus dalam unit Montevideo, sebelum dan tiap interval 10 menit setelah pemberian misoprostol oral 400 μg , vaginal 400 μg , sublingual 200 μg , sublingual 400 μg ; pemberian misoprostol 400 μg secara sublingual efeknya secepat pemberian secara oral, sedangkan perkembangan kontraksinya menyerupai kontraksi pada pemberian secara vaginal (gambar 3 dan 4)²⁷.



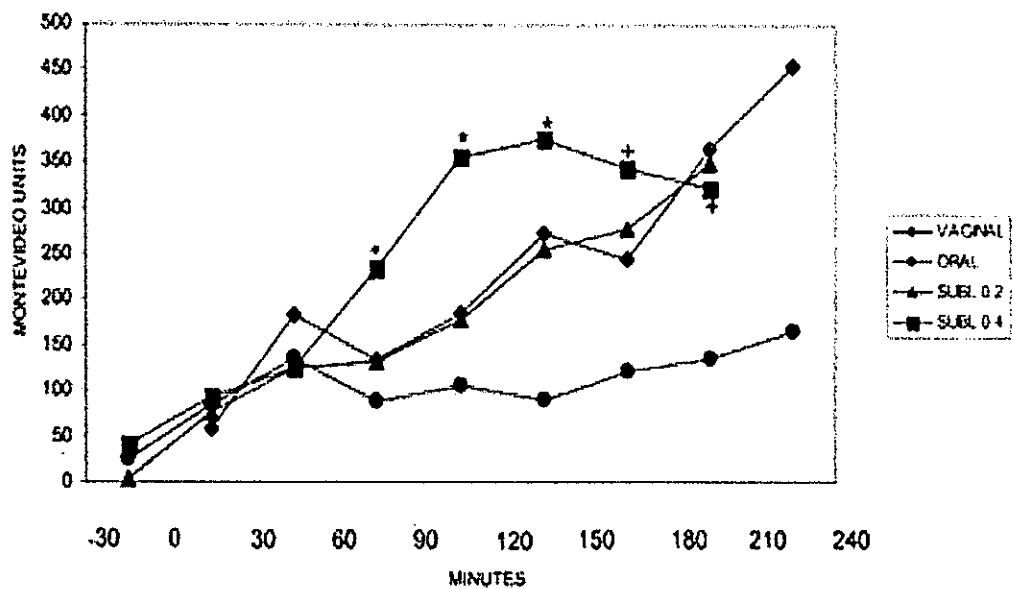
Gambar 2. Rerata konsentrasi plasma asam misoprostol dibanding waktu

Dari : Tang OS²⁶



Gambar 3. Pengukuran tonus uterus dalam mmHg pada berbagai cara pemberian misoprostol

Dari : Arronson²⁷



Gambar 4. Pengukuran aktivitas uterus dalam unit Montevideo

Dari : Arronson²⁷

2.2.5 Indikasi

Pada pembuatannya misoprostol merupakan obat gastroprotektif, yang ditujukan untuk mencegah terjadinya ulkus peptikum pada penggunaan NSAID^{9,12,31,40-5}. Selain itu misoprostol juga memberikan efek yang baik pada ; fungsi imun, paru-paru (asma), kardiovaskuler (penurunan kadar kolesterol, penyakit vaskuler perifer), periodontal (proteksi mukosa), musculoskeletal (proteksi sendi, osteoporosis), analgesia, reaksi alergi, urologi (perbaikan fungsi pada transplantasi ginjal, sistitis), hati (sitoprotektif untuk hepatosit)⁴¹.

Di bidang ginekologi, misoprostol dipakai untuk abortus medisinalis, pematangan serviks sebelum tindakan kuretase, dan evakuasi kegagalan kehamilan dini dan janin mati, penanganan abortus inkompletus^{9,11,31,32}.

Uji acak terhadap 250 wanita dengan usia kehamilan < 56 hari membandingkan pemberian per vaginam misoprostol 800 µg yang telah dibasahi dengan regimen mifepristone 200 mg diikuti misoprostol 800 µg pervaginam untuk tindakan abortus medisinalis didapatkan hasil regimen mifepristone secara signifikan lebih efektif dengan angka abortus kompletus 88,0% dan 95,7% ($p < 0.05$)^{11,48}. Berdasarkan beberapa data terbaru, tampaknya penggunaan dosis berulang secara vaginal, misoprostol 800 µg yang telah dibasahi untuk abortus medisinalis pada usia kehamilan kurang dari 63 hari didapatkan efektifitas sebesar 85% sampai 90%^{11,48}. Penelitian-penelitian yang menggunakan misoprostol untuk tindakan abortus medisinalis dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Misoprostol untuk abortus medisinalis

Peneliti	Lokasi	Metode	Jumlah sampel	Obat/Cara pemberian	Umur kehamilan	Keberhasilan
Tang OS ¹⁵	HongKong	Observasional	50	600 µg sublingual tiap 3 jam maks.5X	< 12 mg	86%
Ngai SW ¹³	HongKong	RCT	80	800 µg + air per vaginal 800 µg pervaginal hari ke 1, 3 dan 5	< 9 mg	85% 65%
Tang OS ²²	HongKong	RCT	224	400 µg sublingual 400 µg vaginal tiap 3 jam maks.5X	12 – 20 mg	91% 95%
Jain JK ⁴⁸	Los Angeles	RCT	250	mifepriston + 800 µg misoprostol vaginal 3 hari kemudian plasebo + 800 µg misoprostol vaginal 3 hari kemudian	≤ 8 mg	95,7% 88,0%

Keberhasilan = abortus kompletus

Dalam sebuah *review* terhadap uji acak yang menguji misoprostol pada penanganan kegagalan kehamilan dini didapatkan sebagian besar memakai dosis berulang secara vaginal jika pemberian pertama tidak berefek abortus¹¹. Regimen-regimen yang dipakai adalah misoprostol per vaginam 800 µg sekali pemberian dievaluasi 24 jam, bila belum terjadi abortus kompletus diulang sekali lagi^{16-18,49}, 800 µg tablet kering dan 800 µg yang telah dibasahi air diberikan pervaginal pada hari ke 1, 3, 5 pada dua kelompok berbeda¹³, dengan angka keberhasilan berkisar 60% sampai 96,3%. Pada studi yang membandingkan tiga regimen misoprostol; 400 µg vaginal tiap 6 jam, 400 µg oral tiap 3 jam dan dosis awal 600 µg vaginal diikuti 200 µg oral dengan interval 3 jam, didapatkan bahwa regimen misoprostol 400 µg vaginal tiap 6 jam 1,9 kali lebih baik daripada yang lain dalam menimbulkan abortus kompletus dalam 24 jam²⁰. Studi lain yang membandingkan misoprostol 400 µg vaginal tiap 3 jam maksimal lima dosis

dalam 24 jam dengan misoprostol 400 µg vaginal tiap 6 jam maksimal tiga dosis dalam 24 jam didapatkan regimen 400 µg tiap 3 jam lebih efektif¹⁹.

Tabel 2. Misoprostol untuk kegagalan kehamilan dini

Peneliti	Lokasi	Metode	Jumlah sampel	Obat/Cara pemberian	Umur kehamilan	Keberhasilan
Wagaarachi PT ³³	Aberdeen	Observasional	56	mifepriston + 400 µg misoprostol sublingual tiap 3 jam maks.3X	6 – 13 mg	83,9%
Rusda M ²⁵	Medan	Deskriptif	35	400 µg oral tiap 4 jam maksimal 3 X	< 20 mg	91.5% abortus
Murchison A ¹⁸	Gainesville	Retrospektif	41	800 µg vaginal tiap 24 jam maksimal 2 X	-	78%
Wood SL ¹⁷	Calgary	RCT	50	plasebo 800 µg vaginal/24jam maksimal 2X	7 – 17 mg	16% 80%
Feldman DM ²¹	Connecticut	RCT	43	800 µg vaginal diikuti 400 µg oral/8jam	14 – 23 mg	waktu induksi
Dickinson JE ²⁰	Perth	RCT	84	3 regimen 400 µg vaginal/6 jam 400 µg oral/3 jam 600 µg vaginal loading dose diikuti 200 µg oral/3 jam	14 – 26 mg	kelahiran

Kegagalan kehamilan dini = *blighted ovum, missed abortion, fetal death, fetal anomalies*

Uji acak pada 201 wanita hamil yang diberikan misoprostol 800 µg menunjukkan tidak ada perbedaan antara secara oral dan vaginal untuk ekspulsi abortus inkompletus (61% vaginal dan 64% oral)²⁴. Studi lain melaporkan keberhasilan 62% pada pemberian misoprostol 400 µg secara oral tiap 4 jam maksimal tiga kali pemberian untuk abortus inkompletus²⁸. Pada studi yang membandingkan misoprostol 600 µg oral dosis tunggal dan 600 µg oral dua kali pemberian dengan interval 4 jam pada kasus abortus inkompletus, didapatkan keberhasilan sebesar 66% dan 70%³⁰. Studi lain dengan pemberian misoprostol

600 µg oral diikuti dua kali pemberian misoprostol 400 µg oral dengan interval 2 jam didapatkan abortus kompletus sebesar 85%²⁹.

Tabel 3. Misoprostol untuk abortus inkompletus

Peneliti	Lokasi	Metode	Jumlah sampel	Obat/Cara pemberian	Umur kehamilan	Keberhasilan
Chung TKH ²⁸	HongKong	Observasional	141	400 µg oral / 4 jam maksimal 3 X	6 – 18 mg	62%
Pandian Z ²⁹	Aberdeen	Retrospektif	112	600µg-400µg-400µg oral tiap 2 jam	6 – 13 mg	85%
Blanchard K ³⁰	Bangkok	RCT	169	600µg oral dosis tunggal	TM I	66%
Pang MW ²⁴	HongKong	RCT	201	600µg oral / 4 jam 2X 800µg vaginal/4jam diulang bila belum ekspulsi	TM I	70% 61,1% 64,4%

Keberhasilan = abortus kompletus

Dengan harganya yang murah dan penggunaannya yang relatif mudah, misoprostol juga telah dikenal sebagai obat pematangan serviks sebelum tindakan kuretase abortus. Pematangan serviks adalah tindakan untuk melembutkan dan menipiskan serviks uteri serta menimbulkan pembukaan kanalis servikalis secara bertingkat³¹. Beberapa uji acak telah memperlihatkan keuntungan misoprostol dibandingkan plasebo ataupun obat lain. Untuk pematangan serviks ini, beberapa studi mempelajari berapa dosis optimal regimen ini yang akan berefek maksimal, efek samping minimal dan dapat diterima oleh pasien. Pada studi acak yang membandingkan antara misoprostol 400 µg oral yang diminum di rumah pada pagi hari sebelum tindakan dengan misoprostol 400 µg vaginal yang diberikan di rumah sakit 2 – 4 jam sebelum tindakan evakuasi dengan kuret hisap didapatkan bahwa pematangan serviks dengan misoprostol yang diminum di rumah lebih

efektif dengan akseptabilitas pasien yang tinggi⁵⁰. Dalam sebuah penelitian acak yang memakai misoprostol oral 200 µg dan 400 µg, 10 – 16 jam sebelum kuret hisap, keduanya dapat mengurangi perdarahan pervaginam sebelum tindakan namun tak berbeda dalam dilatasi serviks⁵¹. Pada perbandingan antara laminaria dengan misoprostol 400 µg yang diberikan secara oral dan secara vaginal 4 jam sebelum tindakan kuretase, didapatkan bahwa misoprostol secara vaginal menimbulkan dilatasi serviks yang lebih besar dibandingkan dengan misoprostol oral namun tidak berbeda bermakna dari laminaria⁵². Peneliti lain dalam uji klinik prospektif yang membandingkan misoprostol 400 µg secara sublingual 3 jam sebelum kuretase dengan kontrol tanpa pemberian obat mendapatkan bahwa pemberian secara sublingual merupakan alternatif yang efektif untuk terjadinya dilatasi serviks sebelum tindakan kuretase⁵³. Pemberian misoprostol 400 µg sublingual 2 jam sebelum kuretase juga lebih efektif dibandingkan pemberian plasebo⁵⁴. Ketika pemberian misoprostol secara sublingual dibandingkan dengan pemberian secara oral dan vaginal menunjukkan bahwa secara sublingual merupakan alternatif yang dapat diterima. Perbandingan antara misoprostol 400 µg yang diberikan secara sublingual dan secara oral 3 jam sebelum kuretase menunjukkan bahwa misoprostol sublingual merupakan alternatif yang efektif⁵⁴. Demikian juga saat misoprostol 400 µg sublingual dibandingkan dengan misoprostol 400 µg vaginal yang diberikan 2 – 4 jam sebelum tindakan kuretase⁵⁵. Batas ukuran dilatasi serviks yang dipakai dalam penelitian dengan misoprostol sublingual adalah 8 mm dengan alat dilatator Hegar^{10,53-4,57-8}. Penelitian tentang misoprostol untuk pematangan serviks dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Misoprostol untuk pematangan serviks sebelum kuretase

Peneliti	Lokasi	Metode	Jumlah sampel	Obat/Cara pemberian	Umur kehamilan	Keberhasilan
Ngai SW ⁸	HongKong	RCT	204	5 grup Plasebo, 200µg oral, 400µg oral, 200µg vag 400µg vag 3 jam sblm AV	8 – 12 mg	Dilatasi serviks
Ashok PW ⁵⁰	Aberdeen	RCT	64	400µg oral 400µg vaginal 2-4 jam sblm AV	< 13 mg	Dilatasi serviks
Vimala N ⁵⁴	New Delhi	RCT	60	400µg sublingual Plasebo 2 jam sblm AV	6 – 11 mg	Dilatasi ≥8mm 60% : 10%
Saxena P ⁵³	New Delhi	RCT	100	400µg sublingual Tanpa obat 3 jam sblm AV	6 – 12 mg	Dilatasi ≥8mm
Saxena P ³⁴	New Delhi	RCT	100	400µg sublingual 400µg oral 3 jam sblm AV	6 – 12 mg	ID 10 ± 2,8 8 ± 2,3
Hamoda H ⁵⁵	Aberdeen	RCT	74	400µg sublingual 400µg vaginal 2-4 jam sblm AV	6 – 12 mg	tak berbeda dlm dilatasi
Vimala N ⁵⁷	New Delhi	RCT	120	200µg sublingual 400µg sublingual 2-3 jam sblm AV	6 – 11 mg	ID ≥ 8mm 33% : 71%
Tang OS ⁵⁸	HongKong	RCT	80	400µg sublingual 400µg vaginal 3 jam sblm AV	< 12 mg	Dilatasi ≥8mm sebanding

Keterangan:

AV = Aspirasi Vakum

ID = *Initial Dilatation*

Semua sampel adalah pada tindakan aborsi medis

2.2.6 Kontra indikasi

Hanya sedikit kontra indikasi pemberian misoprostol yang telah disebut dalam literatur, secara umum adalah : penyakit cerebrovaskuler dan kardiovaskuler, anemia berat, glaukoma, dan hipersensitifitas terhadap misoprostol³⁹.

2.2.7 Efek samping

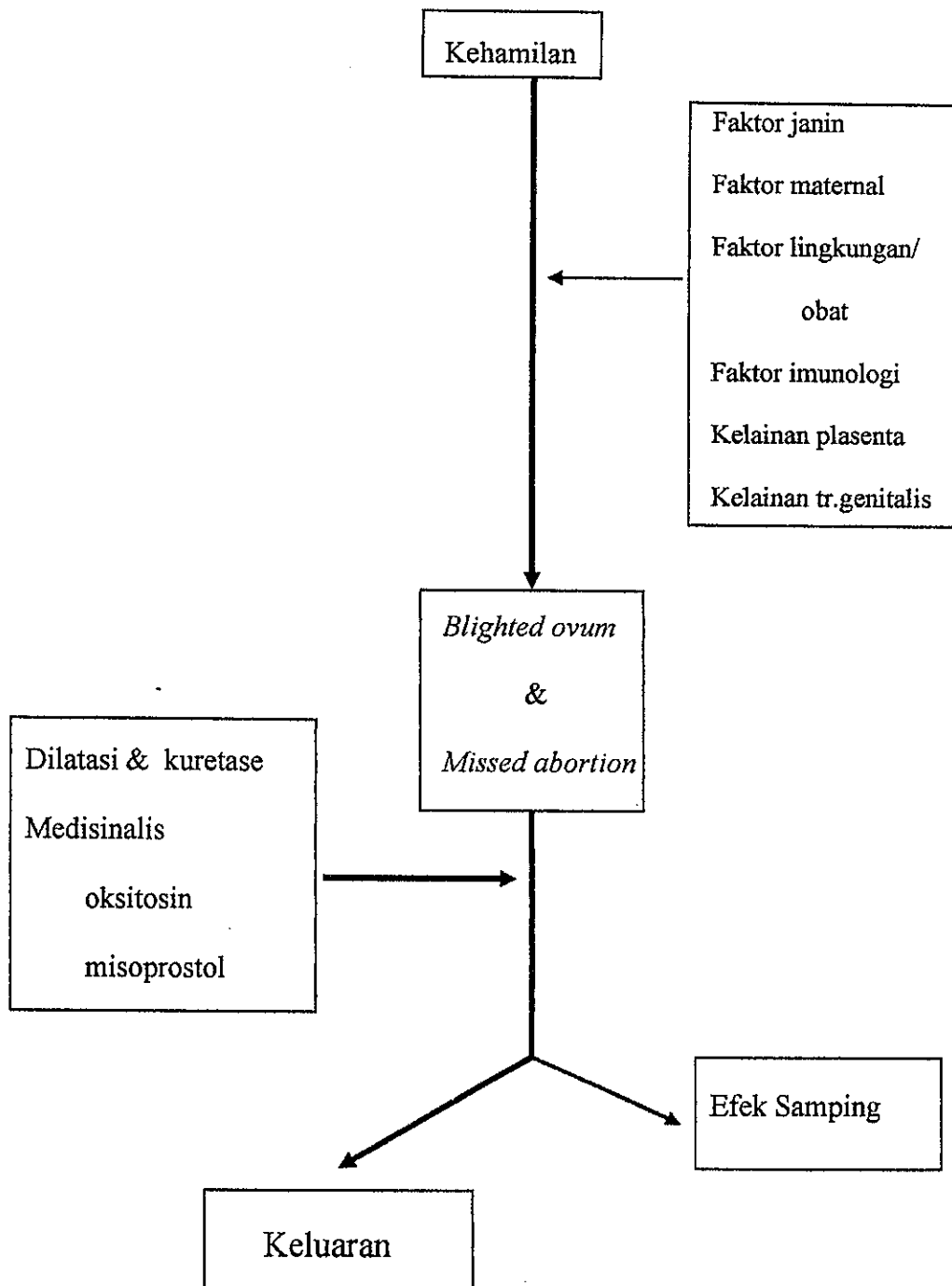
Secara klinis, efek samping yang ditimbulkan adalah mual, muntah, diare, nyeri abdomen, demam, pusing dan menggigil^{31,39,40-5}. Efek samping berhubungan

dengan peningkatan dosis dan makin pendeknya interval pemberian obat^{31,43}. Terjadinya diare dihubungkan dengan pemberian misoprostol secara oral dan sublingual^{15,20,22,24,43,45}. Dengan pemberian secara vaginal efek misoprostol pada organ reproduksi akan meningkat sedangkan efek samping pada saluran cerna akan menurun^{31,47}. Namun demikian, pemberian misoprostol secara vaginal berhubungan dengan kejadian demam^{19,22}.

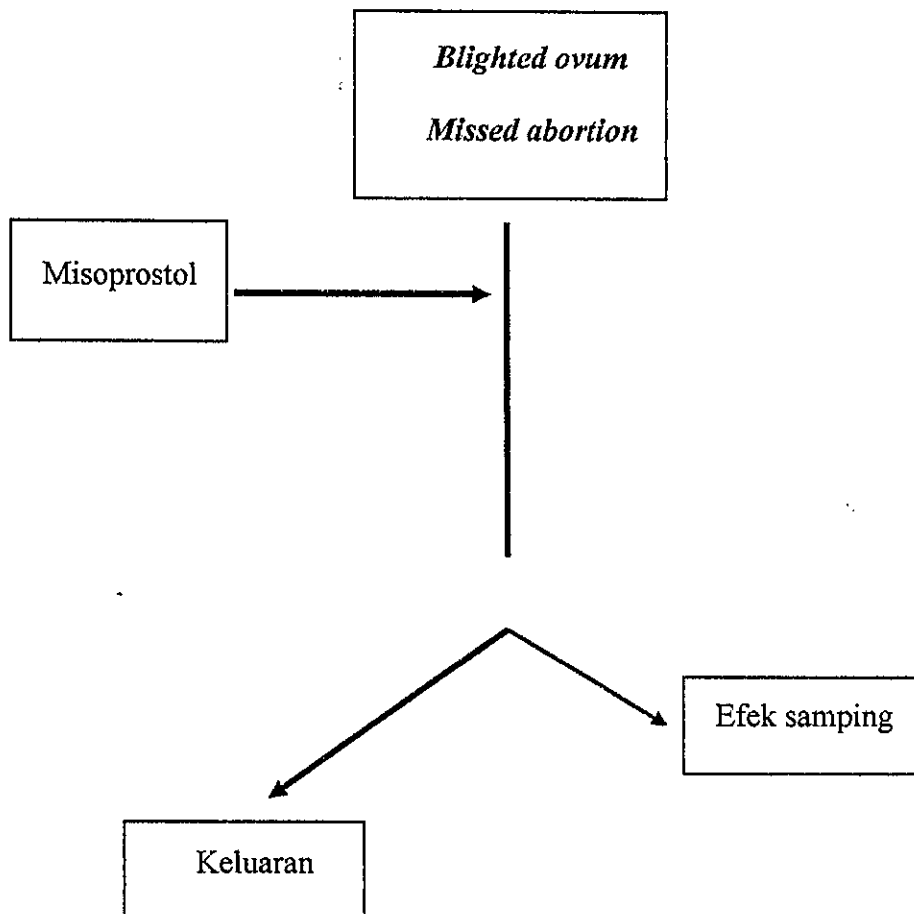
2.2.8 Komplikasi

Perdarahan pervaginam, kram abdomen dan perdarahan yang menetap merupakan komplikasi dari pemberian misoprostol untuk abortus medisinalis, walaupun perdarahan pervaginam dan kram abdomen mungkin tanda saat terjadinya ekspulsi³². Ruptur uteri pernah dilaporkan pada pemberian misoprostol untuk abortus medisinalis pada pasien dengan parut uterus^{31,32}. Komplikasi juga berhubungan dengan peningkatan dosis dan makin pendeknya interval pemberian obat³¹.

2.3 Kerangka teori



2.4 Kerangka konsep



BAB 3.

METODE PENELITIAN

3.1 Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah semua wanita dengan kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* yang memenuhi kriteria penerimaan dan bersedia mengikuti penelitian.

3.2 Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang dan rumah sakit-rumah sakit lahan jaringan pendidikan Obstetri Ginekologi.

3.3 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Maret 2005 – Juli 2005 atau sampai sampel memenuhi

3.4 Syarat penerimaan sampel

- Kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* yang diagnosis nya ditetapkan berdasarkan pemeriksaan USG trans abdominal.
- Usia kehamilan < 20 minggu.
- Usia ibu sama atau diatas 18 tahun.
- Perdarahan pervaginam hanya berupa bercak (spotting) atau tidak memerlukan lebih dari satu pembalut per hari.

- Pada pemeriksaan dalam vagina, serviks uteri tertutup.
- Kadar hemoglobin ibu sama atau diatas 10 g%.
- Untuk kasus *missed abortion*, waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah dalam batas normal.

3.5 Syarat penolakan sampel

- Adanya alat kontrasepsi IUD *in situ*.
- Ditemukan gejala dan tanda infeksi atau sepsis berupa nyeri perut bagian bawah atau seluruh abdomen, suhu tubuh lebih dari 38°C, keluar sekret mukopurulen berbau busuk dari ostium uteri eksternum serta pemeriksaan darah didapatkan leukosit lebih dari 15.000/mm³.
- Riwayat penyakit jantung, pernafasan, ginjal, hepar, radang usus besar.
- Riwayat alergi atau intoleransi terhadap sediaan prostaglandin.
- Tidak bersedia ikut dalam penelitian.

3.6 Teknik pengambilan sampel dan besar sampel

Teknik pengambilan sampel adalah dengan *consecutive sampling* dengan besar sampel ditentukan berdasarkan sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi, dengan memakai rumus⁵⁶ :

$$n = \frac{Z\alpha P.Q}{d^2}$$

keterangan :

n = besar sampel

$Z\alpha$ = nilai baku normal yang besarnya tergantung pada nilai α yang ditentukan. Untuk $\alpha = 0,05 \rightarrow Z\alpha = 1,96$

P = proporsi insidens kasus = 10%^{2,3}.

Q = 1 - P = 0,9

d = tingkat presisi/kedekatan dengan kebenaran/kenyataan = 10%

Maka didapat =

$$n = \frac{(1,96)^2 \cdot (0,10) \cdot (0,90)}{(0,10)^2} \quad n = 34,57$$

Dengan pembulatan maka besar sampel diambil 35 kasus.

3.7 Peralatan

Data dikumpulkan dan diambil dengan cara wawancara dan pengamatan. Alat-alat yang digunakan dalam pengumpulan dan pengambilan data adalah :

alat tulis menulis, alat pengukur waktu (jam), tensimeter dan stetoskop, termometer, sarung tangan, ultrasonografi (USG), tablet misoprostol, set alat kuretase dan dilatator Hegar.

3.8 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan uji eksperimental/uji klinis yang bersifat semu tanpa pembandingan maupun kontrol, mengeksplorasi efek pemberian obat.

3.9 Proses penelitian

- Calon peserta penelitian (pasien *blighted ovum* dan *missed abortion*) diberi penjelasan tentang tujuan dan cara penelitian. Bila pasien setuju, kepada mereka dimintakan persetujuan tertulisnya, sedangkan bila tidak setuju tidak diikutsertakan dalam penelitian
- Pasien yang memenuhi syarat penerimaan sampel dimasukkan dalam penelitian ini
- Semua pasien dilakukan pemeriksaan darah hemoglobin, leukosit, trombosit, sedangkan untuk pasien *missed abortion* ditambah pemeriksaan waktu perdarahan dan waktu pembekuan sebelum mulai penelitian
- Data-data mengenai pasien dicatat sesuai variabel yang diperlukan
- Diberikan misoprostol 400 μg secara sublingual, catat waktu saat pemberian pertama kali.
- Dilakukan evaluasi selama 4 jam setelah pemberian misoprostol. Dicatat tekanan darah, frekuensi nadi dan suhu tubuh, serta efek samping yang terjadi tiap 2 jam dari awal pemberian
- Dicatat saat mulai adanya nyeri perut (kontraksi uterus) dan mulai terjadinya pengeluaran pervaginam baik berupa perdarahan maupun keluarnya jaringan hasil konsepsi.
- Terjadinya pengeluaran pervaginam baik berupa perdarahan maupun jaringan hasil konsepsi ditampung oleh pasien/sampel dan diperlihatkan kepada peneliti.

- Pemeriksaan dalam vagina dilakukan setelah 4 jam dari pemberian misoprostol atau bila telah keluar jaringan hasil konsepsi untuk menilai efektifitasnya.
- Efek penanganan dengan misoprostol sublingual dibagi dalam 5 tingkatan (lihat batasan operasional di bawah).
- Bila telah terjadi pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi maka tidak diberikan misoprostol tambahan dan pada pasien dilanjutkan tindakan kuretase dengan kuret tajam dan dinilai jaringan hasil kuretase. Efek misoprostol pada sampel ini sesuai dengan efek {3} dan {4}.
- Dicatat waktu lamanya proses kuretase dari saat pemasukan alat kuret tajam sampai keluarnya seluruh jaringan hasil konsepsi.
- Bila setelah pengamatan selama 4 jam sejak pemberian misoprostol pertama tidak terjadi pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi maka diberikan misoprostol kedua dengan cara dan dosis yang sama kemudian dievaluasi selama 4 jam berikutnya dengan pengamatan yang sama.
- Dilakukan pemeriksaan dalam vagina setelah 4 jam dari pemberian misoprostol yang kedua atau setelah keluar jaringan hasil konsepsi dalam rentang waktu pengamatan 4 jam yang kedua untuk menilai efek pemberian misoprostol sublingual dan selanjutnya pada semua sampel dilakukan tindakan kuretase.

- Pada sampel yang belum terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi, saat kuretase, dicatat lebarnya dilatasi serviks menggunakan dilatator Hegar terbesar yang dapat masuk kanalis servikalis tanpa adanya tahanan/tekanan saat memasukkan dilatator Hegar. Cara pengukuran dengan dilatator Hegar adalah memasukkan dilatator Hegar dari nomor besar ke nomor kecil dimulai nomor 12. Efek misoprostol pada sampel ini sesuai dengan {0} , {1} , {2} dan langsung dilakukan kuretase dan dicatat waktu lamanya proses kuretase dari saat pemasukan alat kuret tajam sampai keluarnya seluruh jaringan hasil konsepsi.
- Pada sampel yang telah terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi langsung dilakukan kuretase dan dinilai jaringan hasil kuretasenya serta dicatat waktu lamanya proses kuretase dari saat pemasukan alat kuret tajam sampai keluarnya seluruh jaringan hasil konsepsi . Efek misoprostol pada pasien ini sesuai dengan {3} dan {4}.
- Bila dalam pengamatan terjadi perdarahan banyak sampai mengganggu hemodinamik dan membahayakan pasien, akan dilakukan kuretase secepatnya.

3.10 Variabel penelitian

- Variabel bebas adalah misoprostol
- Variabel tergantung adalah efek misoprostol yang terdiri dari 5 tingkatan dari tidak ada efek sama sekali, dilatasi serviks dan pengeluaran jaringan hasil konsepsi

Data yang dikumpulkan adalah:

- Data karakteristik pasien meliputi : umur, berat badan, tinggi badan, umur kehamilan, paritas dan kadar hemoglobin awal yang dicatat dengan skala rasio.
- Data keluaran meliputi : interval antara induksi/pemberian obat dan timbulnya kontraksi, interval antara pemberian obat dan pengeluaran jaringan hasil konsepsi yang dicatat dengan skala rasio, lama tindakan kuretase, jumlah masing-masing efek pemberian misoprostol dengan skala nominal.
- Data efek samping meliputi macam efek samping dan frekuensinya.

3.11 Analisis data

Analisis pada penelitian ini dilakukan secara deskriptif dengan menghitung rerata dan frekuensi.

3.12 Batasan operasional

- Efek penanganan *blighted ovum* dan *missed abortion* dengan misoprostol sublingual dinilai dengan tingkatan sebagai berikut :
 - {0} tidak berefek sama sekali,
 - {1} menimbulkan perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dan dilatasi serviks < 8 mm,
 - {2} menimbulkan perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dan dilatasi serviks sebesar 8 mm atau lebih,
 - {3} menimbulkan pengeluaran jaringan hasil konsepsi namun pada tindakan kuretase masih terdapat sisa jaringan hasil konsepsi,

{4} menimbulkan pengeluaran jaringan hasil konsepsi dan pada tindakan

kuretase tidak didapatkan sisa jaringan hasil konsepsi

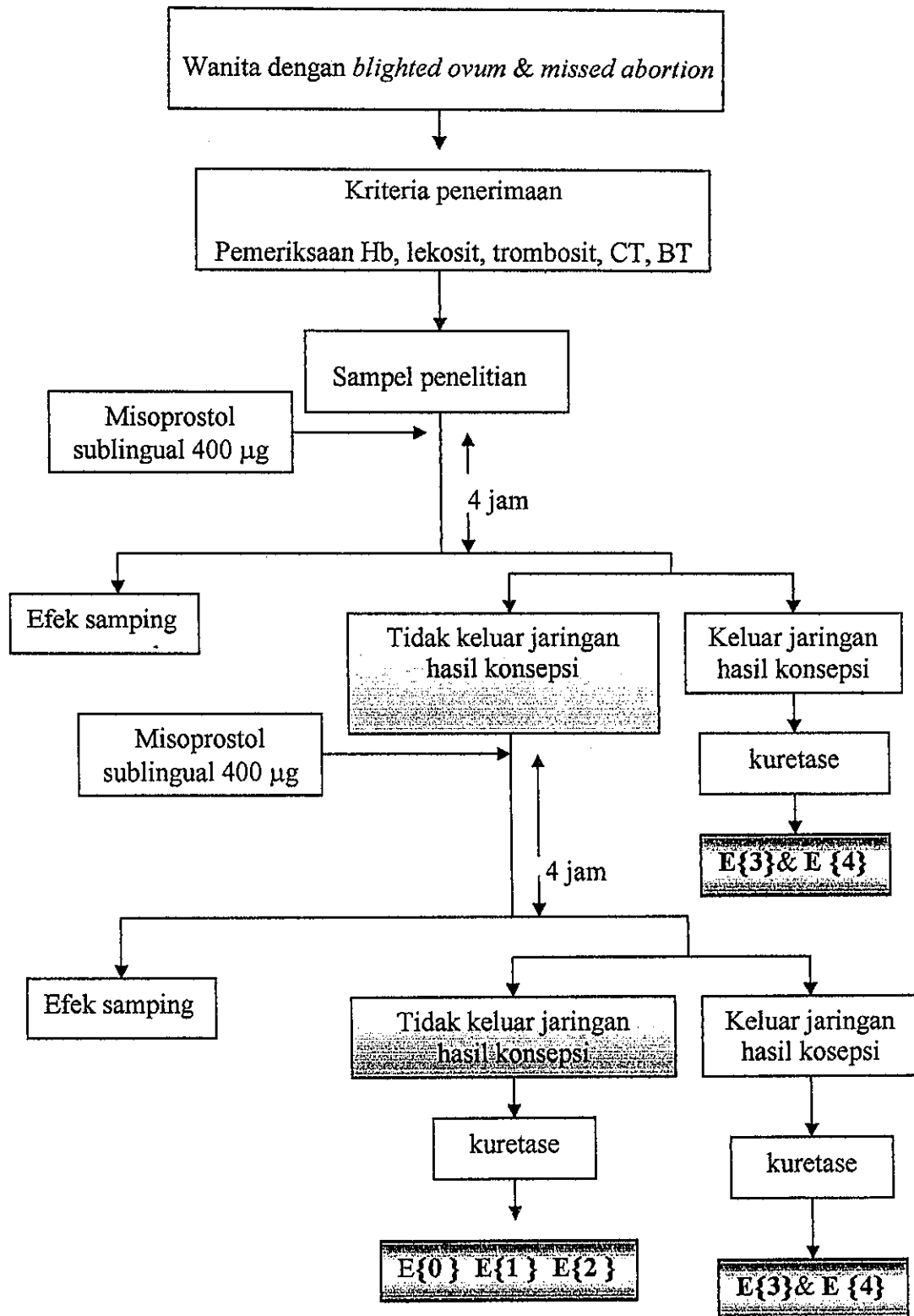
- Kehamilan anembrionik (*blighted ovum*) ditentukan berdasar pemeriksaan USG dengan kriteria yang dipakai adalah bila tampak kantong gestasi berukuran normal atau lebih besar namun *fetal pole* dan tanda kehidupan tidak didapatkan. Bentuk dinding kantong gestasi tidak spesifik, bisa bulat, angular atau pipih, atau kantong gestasi yang kosong, menetap atau mengecil. Dengan kantong gestasi berdiameter 25 mm tidak dijumpai adanya struktur embrio atau *fetal pole*.
- *Missed abortion* ditentukan berdasarkan pemeriksaan USG bila ditemukan janin sudah mati dengan usia kehamilan di bawah 20 minggu.
- Umur kehamilan ditentukan dengan hari pertama haid terakhir (HPHT)
- Dosis misoprostol adalah 400 μg (dua tablet 200 μg) yang diberikan secara sublingual, dapat diulang dengan interval 4 jam, maksimal dua kali pemberian.
- Awitan obat adalah saat pemberian obat pertama kali sampai dimulainya kontraksi uterus. Waktu ekspulsi adalah lamanya waktu yang dibutuhkan mulai dari pemberian misoprostol awal sampai terjadinya pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi
- Keberhasilan penanganan dengan pemberian misoprostol sublingual ini ditentukan dengan efek seperti telah disebutkan diatas dan dinilai sampai waktu pengamatan 8 jam sejak pemberian misoprostol pertama jika sampai diberikan misoprostol dosis kedua.

- Pada semua pasien penelitian dari semua tingkatan efek akan dilakukan kuretase secara tajam sesuai protokol Rumah Sakit Dr. Kariadi.
- Penelitian dihentikan bila: terjadi perdarahan banyak yang mengganggu hemodinamik, terjadi efek samping yang berat berupa hiperpireksia, diare berat atau alergi obat, terdapat gejala syok hipovolemik yaitu pucat, pernafasan lebih dari 32 kali/menit, tekanan darah kurang dari 90/60 mmHg serta kadar hemoglobin kurang dari 8 g%.

3.13 Etika penelitian

- Semua subyek dalam penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya mengikuti penelitian.
- Kepada subyek telah dijelaskan proses yang akan dijalani dan kemungkinan yang akan diambil sangat mempertimbangkan keselamatan subyek.
- Apabila ditemukan komplikasi selama pemberian misoprostol akan dikelola sesuai protokol, tanpa menambah beban biaya yang ditanggung pasien dan merupakan tanggung jawab peneliti.
- Setiap saat selama penelitian subyek dan atau keluarga dapat menghentikan keikutsertaannya dalam penelitian.
- Penelitian ini tidak menambah beban biaya yang dikeluarkan penderita dan ditanggung oleh peneliti.
- Usulan penelitian telah ditelaah oleh para reviewer di Bidang Diklit RS Dr Kariadi dan telah disetujui untuk dilaksanakan.

3.14 Alur penelitian



BAB 4.

HASIL PENELITIAN

Selama kurun waktu 5 bulan dari bulan Maret s/d Juli 2005 didapatkan 35 pasien sebagai subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan menjalani protokol penelitian, terdiri dari 16 pasien dengan diagnosis *blighted ovum* dan 19 pasien dengan diagnosis *missed abortion*. Subyek penelitian didapatkan dari RS Dr. Kariadi sebanyak 12 pasien dan beberapa rumah sakit lahan jaringan PPDS I Obstetri Ginekologi yang meliputi RSUD Ungaran sebanyak 7 pasien, RS Tugurejo 3 pasien, RSUD Dr. M.Ashari Pemalang 9 pasien, RSUD Kartini Jepara 1 pasien dan RSUD Tidar Magelang 3 pasien.

Tabel 5. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Rerata (SB)	Frekuensi (%)
Umur (dalam tahun)	31,7 (6,0)	
Indeks massa tubuh	21,9 (2,9)	
Paritas	1,3 (1,0)	
Umur kehamilan	12,7 (2,9)	
Kadar hemoglobin awal	11,9 (0,9)	
Riwayat abortus sebelumnya		7 (20,0%)
Satu kali		5 (14,3%)
Dua kali		2 (5,7%)
Diagnosis :		
<i>Blighted ovum</i>		16 (45,7%)
<i>Missed abortion</i>		19 (54,3%)

4.1 Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek penelitian, seperti tercantum pada tabel 5 meliputi : umur, indeks massa tubuh, paritas, umur kehamilan, kadar hemoglobin awal ditampilkan dalam rerata (simpang baku/SB), diagnosis dan riwayat abortus sebelumnya dalam frekuensi.

4.1.1 Umur

Umur subyek terendah adalah 22 tahun (1 orang) dan tertinggi adalah 44 tahun (1 orang). Rerata umur subyek dalam penelitian ini adalah 31,7 (6,0) tahun. Kelompok umur terbanyak adalah pada kelompok umur 25 – 29 tahun sebanyak 10 orang (28,6%) dan 30 – 34 tahun sebanyak 10 orang (28,6%) (tabel 6).

Tabel 6. Umur subyek penelitian

Kelompok umur (tahun)	frekuensi	(%)
20 – 24	4	11,4
25 – 29	10	28,6
30 – 34	10	28,6
35 – 39	7	20,0
40 – 44	4	11,4
Jumlah	35	100

4.1.2 Paritas

Paritas subyek pada penelitian ini bervariasi dari yang belum pernah melahirkan (nulipara) hingga yang terbanyak dengan paritas 4. Rerata paritas adalah 1,3(1,0). Untuk penelitian ini paritas dibagi menjadi nulipara dan para/multipara seperti terdapat pada tabel 7.

Tabel 7. Paritas subyek berdasar kelompok

Kelompok paritas	frekuensi	%
Nulipara	9	25,7
Para/multipara	25	74,3
Jumlah	35	100

4.1.3 Umur kehamilan

Rerata umur kehamilan pada penelitian ini adalah 12,7 (2,9) minggu, dengan umur kehamilan terendah 8 minggu dan tertinggi 18 minggu. Pengelompokan umur kehamilan dari subyek penelitian dapat dilihat di tabel 8, dimana terbanyak pada kelompok umur kehamilan 14 – 20 minggu yaitu 13 (37,1%)

Tabel 8. Kelompok umur kehamilan subyek

Kelompok umur kehamilan	frekuensi	%
8 – 11 minggu	12	34,3
12 – 13 minggu	10	28,6
14 – 20 minggu	13	37,1
Jumlah	35	100

4.1.4 Riwayat abortus

Dari 35 subyek penelitian, 7 subyek (20%) memiliki riwayat abortus sebelumnya dimana 5 (14,3%) satu kali abortus dan 2 (5,7%) dengan dua kali abortus sebelumnya.

4.2 Proses dan keluaran

Penilaian dari proses pada penelitian ini meliputi besarnya dosis obat yang diberikan, interval waktu antara pemberian obat dan terjadinya kontraksi uterus, interval waktu antara pemberian obat dengan pengeluaran pervaginam berupa jaringan. Keluaran dari penelitian ini utamanya dinilai dari efek pemberian misoprostol sublingual yang terdiri dari 5 (lima) tingkatan efek yaitu {0} tidak berefek sama sekali, {1} menimbulkan perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dan dilatasi serviks < 8 mm, {2} menimbulkan perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dan dilatasi serviks \geq 8 mm, {3} keluar jaringan hasil konsepsi namun pada tindakan kuretase masih terdapat sisa jaringan, {4} keluar jaringan hasil konsepsi dan pada tindakan kuretase tidak didapatkan sisa jaringan. Juga dinilai besarnya dilatasi serviks uteri, lamanya kuretase dan efek samping obat (tabel 9).

Tabel 9. Proses dan keluaran

Proses dan keluaran	Rerata(SB)	frekuensi	%
Dosis misoprostol	696,0(177,2)		
Satu kali / 400 μ g		9	25,7
Dua kali / 800 μ g		26	74,3
Interval obat – kontraksi (menit)	187,3(115,4)		
Interval obat – ppv jaringan(menit)	300,6(118,5)		
Dilatasi serviks (mm)	9,1(1,3)		
Lama kuretase (menit)	9,2(2,5)		
Efek obat misoprostol			
{0}		0	0
{1}		1	2,9
{2}		17	48,5
{3}		16	45,7
{4}		1	2,9
Kejadian efek samping obat			
Ada efek samping		8	22,9
Tidak ada efek samping		27	77,1

4.2.1 Dosis obat

Dari 35 subyek yang diteliti didapatkan 9 (25,7%) subyek memerlukan satu kali dosis misoprostol atau 400 µg dan 26 (74,3%) subyek dua kali dosis misoprostol atau 800 µg. Rerata dosis misoprostol adalah 696 (177,2) µg.

4.2.2 Interval waktu pemberian obat sampai timbulnya kontraksi

Rerata interval waktu antara saat pemberian obat misoprostol sublingual sampai timbulnya kontraksi uterus pada penelitian ini adalah 187,3 (115,4) menit. Setelah dilakukan pengelompokan waktu didapatkan bahwa sebagian besar subyek (28,6 %) mengalami kontraksi pertama kali pada 60 – 119 menit setelah pemberian obat. Hanya 11,4 % (4 kasus) yang mengalami kontraksi paling cepat timbulnya (< 60 menit), sedangkan 25,7 % (9 kasus) mengalami kontraksi yang timbulnya paling lambat (≥ 300 menit) (tabel 10).

Tabel 10. Kelompok interval waktu pemberian obat sampai timbulnya kontraksi

Waktu	frekuensi	%
< 60 menit	4	11,4
60 – 119 menit	10	28,6
120 – 179 menit	1	2,9
180 – 239 menit	7	20,0
240 – 299 menit	4	11,4
≥ 300 menit	9	25,7

4.2.3 Interval waktu pemberian obat sampai pengeluaran jaringan

Dari 35 subyek penelitian, hanya 17 subyek yang terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi dalam rentang waktu pengamatan maksimal 8 jam setelah pemberian obat. Interval waktu dihitung antara saat pemberian obat pertama kali

dan saat terjadinya pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi. Didapatkan rerata 300,6 (118,5) menit. Dilakukan pengelompokan waktu dalam tiga kelompok waktu, dimana sebagian besar terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi pada waktu < 240 menit (41,2%), seperti tercantum dalam tabel 11.

Tabel 11. Kelompok interval waktu pemberian obat sampai pengeluaran jaringan

Waktu	frekuensi	%
< 240 menit	7	41,2
240 – 359 menit	5	29,4
360 – 480 menit	5	29,4

median = 240 menit (*range*: 150 – 480)

4.2.4 Dilatasi serviks uteri

Dilatasi serviks uteri diukur saat tindakan kuretase pada subyek penelitian yang tidak terjadi pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi selama rentang waktu pengamatan. Diukur memakai alat dilatator atau busi Hegar dengan cara memasukkan busi ke kanalis servikalis dari ukuran besar ke ukuran kecil. Ukuran busi yang dipakai mulai nomor 12. Didapatkan rerata dilatasi serviks uteri sebesar 9,1 (1,3) mm, median 9,0 (*range*: 7 – 12) mm dari 18 subyek penelitian. Dilatasi serviks berdasar frekuensi dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Dilatasi serviks uteri

Besarnya dilatasi berdasar busi Hegar	frekuensi	%
7 mm	1	5,6
8 mm	5	27,8
9 mm	7	38,9
10 mm	2	11,1
11 mm	2	11,1
12 mm	1	5,6

4.2.5 Lama kuretase

Kuretase dilakukan pada semua subyek penelitian baik pada subyek yang terjadi pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi maupun yang hanya berupa perdarahan. Dilakukan pengukuran lamanya kuretase dari saat pemasukan sendok kuret sampai saat selesainya tindakan kuretase. Rerata lama kuretase pada penelitian ini adalah 9,2 (2,5) menit dan median 9,0 menit (*range*: 5 – 15).

Tabel 13. Efek penanganan dengan misoprostol sublingual

Tingkatan efek	frekuensi	%
{0}	0	0
{1}	1	2,9
{2}	17	48,5
{3}	16	45,7
{4}	1	2,9

4.2.6 Efek obat misoprostol

Keluaran utama pada penelitian ini adalah efek obat misoprostol sublingual. Efek dinilai dalam beberapa tingkatan dari tidak berefek sama sekali {0} sampai menimbulkan pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi dimana pada tindakan kuretase tidak didapatkan adanya jaringan yang tertinggal {4}. Timbulnya perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dengan dilatasi serviks terjadi pada 18 subyek (51,4%) terdiri dari efek {1} sebesar 2,9% (1 subyek) dan efek {2} sebesar 48,5% (17 subyek) sedangkan terjadinya pengeluaran jaringan hasil konsepsi terjadi pada 17 subyek (48,6%) yang terdiri dari efek {3} sebesar 45,7% (16 subyek) dan efek {4} sebesar 2,9% (1

subyek). Tidak ada pemberian misoprostol sublingual pada penelitian ini yang tidak berefek sama sekali (efek{0}) (tabel 13).

4.2.7 Efek samping obat

Dari 35 subyek penelitian, 8 (22,9%) subyek mengeluh adanya efek samping obat. Macam efek samping yang diteliti adalah mual, muntah, diare, demam, menggigil, pusing, nyeri abdomen. Efek samping menggigil paling banyak ditemukan pada penelitian ini, yaitu pada 4 (11,4%) subyek. Frekuensi dari masing-masing efek samping yang terjadi dapat dilihat pada tabel 14, dimana satu subyek dapat mengalami lebih dari satu efek samping.

Tabel 14. Efek samping obat

Macam efek samping	frekuensi	%
Mual	2	5,7
Muntah	1	2,9
Diare	0	0
Demam	0	0
Menggigil	4	11,4
Pusing	3	8,6
Nyeri abdomen	0	0

BAB 5.

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian tentang efek misoprostol sublingual pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*. Penelitian ini mencoba untuk menggali segala efek yang terjadi dengan pemberian misoprostol sublingual pada kasus-kasus tersebut. Sesuai dengan penghitungan besar sampel, penelitian ini menyertakan 35 orang pasien *blighted ovum* dan *missed abortion* sebagai subyek penelitian.

Disebabkan keterbatasan dalam waktu penelitian dan sedikitnya pasien *blighted ovum* dan *missed abortion* di RS Dr. Kariadi dan beberapa RS lahan jaringan PPDS I Obsgin, penelitian ini tidak membandingkan variabel bebas misoprostol sublingual dengan cara pemberian yang lain maupun obat-obatan lain atau tindakan lain untuk kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*.

Walaupun misoprostol telah dipakai secara luas untuk aborsi medis, pematangan serviks dan induksi persalinan, regimen-regimen yang ada masih sangat bervariasi. Dosis dan interval pemberian obat biasanya hanya berdasarkan data empiris uji klinik yang telah ada. Misoprostol dipakai secara oral untuk penanganan ulkus peptikum dan tablet yang ada dibuat untuk absorpsi secara oral. Namun demikian studi farmakokinetik dan studi tentang efeknya terhadap kontraktilitas uterus menunjukkan keunggulan misoprostol saat diberikan secara sublingual bila dibandingkan pemberian secara oral dan vaginal^{26,27}. Misoprostol sublingual lebih dapat diterima oleh para wanita dikarena dapat mengurangi ketidaknyamanan yang ada pada pemberian secara vaginal^{15,22}.

Penelitian tentang misoprostol sublingual untuk kasus kehamilan sebelum 20 minggu telah dilakukan oleh beberapa peneliti di luar negeri dan terpusat di beberapa tempat, yaitu Hong Kong^{15,26,58}, New Delhi^{52-4,57}, Aberdeen^{33,55}. Di Indonesia penelitian tentang misoprostol sublingual untuk kasus-kasus kehamilan di bawah 20 minggu belum pernah dilakukan.

Pada penelitian di FK Undip ini dipakai kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* dengan umur kehamilan dibawah 20 minggu dan didapatkan rerata umur kehamilan adalah 12,7 (2,9) minggu untuk 35 subyek. Pada sebagian besar penelitian yang telah dilakukan di luar negeri, dipakai umur kehamilan trimester pertama sebagai sampel penelitian. Hal ini berkaitan dengan tujuan mereka dimana penelitian banyak dilakukan pada wanita hamil yang menginginkan aborsi medis^{26,27,52-5}. Sebagian lagi mereka memakai sampel umur kehamilan trimester kedua pada kasus-kasus kegagalan kehamilan dan kelainan kongenital.

Dosis obat misoprostol sublingual pada penelitian ini adalah 400 µg, dan dapat diulang satu dosis lagi bila dalam waktu pengamatan belum terjadi pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi. Pada penelitian di Stockholm Swedia yang mempelajari efek misoprostol pada kontraktilitas uterus, dipakai misoprostol 400 µg secara oral, vaginal, sublingual dan 200µg secara sublingual. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa misoprostol 400 µg sublingual beraksi secepat pemberian secara oral, dimana perkembangan kontraksi uterus menyerupai pemberian secara vaginal²⁷. Penelitian di New Delhi India, dengan tujuan untuk pematangan serviks, misoprostol 400 µg secara sublingual hanya diberikan sekali 2 – 4 jam sebelum tindakan aspirasi vakum⁵²⁻⁵.

Perbandingan antara misoprostol sublingual 200 µg dengan 400 µg untuk pematangan serviks juga telah dilakukan di India dimana misoprostol sublingual 400 µg lebih efektif⁵⁷. Ketika misoprostol sublingual ditujukan untuk aborsi medis, pemberian obat tidak hanya satu kali namun diberikan dosis ulangan. Penelitian dengan dosis ulangan untuk aborsi medis telah dilakukan di Hong Kong^{15,22}. Misoprostol 600 µg sublingual diberikan tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian pada wanita dengan usia kehamilan sampai 12 minggu¹⁵. Penelitian lainnya dengan misoprostol 400 µg sublingual tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian pada terminasi kehamilan trimester dua²². Pada penelitian-penelitian tersebut keberhasilan dinilai berdasar terjadinya abortus kompletus tanpa perlu tindakan kuretase.

Dari 35 subyek penelitian di FK Undip ini, didapatkan rerata interval waktu antara pemberian obat pertama dan terjadinya kontraksi adalah 187,3 (115,4) menit. Penelitian yang membandingkan berbagai jalur pemberian misoprostol terhadap efek kontraksi pada uterus yang diukur dengan alat pengukur tekanan yang diletakkan intrauterin didapatkan interval waktu 51,7 (14,7) menit untuk tercapainya kontraksi/tonus maksimal pada pemberian misoprostol 400µg sublingual²⁷. Sedangkan rerata interval waktu antara pemberian obat pertama dan terjadinya pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi pada penelitian ini adalah 300, 6 (118,5) menit dengan median 240,0 (range: 150 – 480) menit. Suatu penelitian pendahuluan untuk aborsi medis menggunakan misoprostol sublingual 600 µg tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian, median interval waktu antara induksi dan abortus adalah 7,7 jam

(range : 3,3 – 13) pada subyek yang terjadi abortus di rumah sakit dan median 108,1 jam (range : 58,8 – 140) pada subyek yang terjadi abortus di rumah. Penelitian lain dengan misoprostol sublingual 400 µg tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian untuk terminasi kehamilan trimester dua didapatkan median interval induksi dan abortus sebesar 12,2 (range : 3,9 – 45,3) jam²². Penelitian di Hong Kong menunjukkan adanya perbedaan antara nulipara dan para dalam terjadinya abortus kompletus setelah pemberian misoprostol sublingual 400 µg tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian²². Pada penelitian di FK Undip ini hal tersebut tidak dilakukan penilaian.

Untuk melakukan suatu tindakan kuretase pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* diperlukan suatu dilatasi serviks uterus yang adekuat. Dilatasi serviks dapat dilakukan dengan dilatator mekanik, dilatator higroskopis maupun obat-obatan, salah satunya adalah misoprostol. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efek misoprostol sublingual sebagai obat untuk pematangan serviks (*cervical priming*) sebelum tindakan kuretase dengan alat aspirasi vakum^{52-5,57}. Pada penelitian-penelitian itu disebutkan bahwa dilatasi serviks yang adekuat untuk dilakukan suatu tindakan kuretase tanpa harus melakukan dilatasi secara mekanik adalah 8 mm^{52-5,57}. Pada penelitian di FK Undip ini patokan dilatasi sebesar 8 mm dijadikan sebagai salah satu penilaian efek pemberian misoprostol sublingual (efek {2}). Pengukuran dilatasi serviks dilakukan pada subyek penelitian yang tidak terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi. Didapatkan rerata dilatasi serviks sebesar 9,1 (1,3) mm dengan median 9,0 (range : 7 – 12) mm.

Lamanya tindakan kuretase diukur dari saat sendok kuret masuk ke kavum uteri sampai saat selesainya tindakan kuretase. Rerata dari lama kuretase pada penelitian ini adalah 9,2 (2,5) menit dengan median 9,0 (*range* : 5 – 15)menit. Dalam suatu studi acak terkontrol misoprostol sublingual 400 µg dan placebo pada wanita hamil antara 6 sampai 11 minggu untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuretase dengan aspirasi vakum didapatkan rerata lamanya tindakan adalah 5,0 (2,4) menit⁵⁴. Dalam uji klinik acak yang lain didapatkan rerata waktu lamanya tindakan kuretase antara 3 – 6 menit pada berbagai kelompok umur kehamilan⁵³.

Tujuan dari penelitian ini adalah menilai efek misoprostol sublingual 400 µg dosis ulangan dengan interval 4 jam maksimal dua kali pemberian pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*. Dikarenakan tindakan kuretase masih merupakan standar pelayanan di RS Dr.Kariadi untuk kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*, kuretase dilakukan pada semua subyek penelitian dan penilaian efek dijabarkan dalam lima tingkatan dari tidak ada efek sama sekali {0}, sampai terjadinya pengeluaran jaringan hasil konsepsi dimana pada tindakan kuretase tidak didapatkan adanya jaringan yang tertinggal {4}. Dari 35 subyek didapatkan timbulnya perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dengan telah terjadi dilatasi serviks pada 18 subyek (51,4%) yang terdiri dari 1 subyek (2,9%) dengan efek{1} (dilatasi < 8 mm) dan 17 (48,5%) subyek dengan efek {2} (dilatasi serviks sebesar ≥ 8 mm). Timbulnya pengeluaran jaringan hasil konsepsi terjadi pada 17 subyek (48,6%) yang terdiri dari 16 subyek (45,7%) dengan efek {3} yaitu menimbulkan pengeluaran pervaginam berupa jaringan

hasil konsepsi dimana pada tindakan kuretase masih didapatkan adanya jaringan hasil konsepsi yang tersisa dan 1 subyek (2,9%) dengan efek {4} (tabel 13). Penelitian-penelitian misoprostol sublingual yang telah dilakukan di luar negeri keluaran dinilai dengan terjadinya dilatasi serviks bila tujuannya adalah untuk pematangan serviks^{52-5,57}, sedangkan bila tujuannya untuk aborsi medis atau terapi medisinalis kasus kegagalan kehamilan, maka keluaran dinilai dengan terjadinya abortus kompletus¹⁵.

Selain tujuan yang telah disebutkan di atas, penelitian ini juga ingin mengetahui efek samping dari pemakaian misoprostol sublingual. Efek samping mual, muntah, diare, demam, menggigil, pusing adalah efek samping yang banyak didapatkan dari penelitian-penelitian yang ada baik dengan misoprostol oral maupun sublingual^{15,22,33,52-5}. Pada penelitian kami didapatkan 8 (22,9%) subyek mengeluh adanya efek samping. Efek samping terbanyak adalah menggigil pada 4 (11,4%) subyek, disusul pusing 3 (8,6%), mual 2 (5,7%) dan muntah 1 (2,9%) subyek. Tidak ditemukan adanya efek samping diare, demam dan nyeri abdomen pada penelitian ini. Diare, demam dan menggigil adalah tiga efek samping terpenting yang dihubungkan dengan pemakaian misoprostol sublingual¹⁵.

Kelemahan pada penelitian tentang pemakaian misoprostol sublingual ini adalah penelitian bersifat deskriptif. Pada penelitian ini tidak ada kontrol dan tidak dibandingkan antara misoprostol sublingual dengan cara pemberian yang lain dan juga dengan preparat obat atau perlakuan yang lain. Bila menginginkan hasil-hasil yang bermakna secara statistik, diperlukan penelitian dengan kontrol sampel dan rancangan penelitian yang lebih baik.

BAB 6.

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah :

1. Misoprostol sublingual 400 µg tiap 4 jam maksimal dua kali pemberian bila digunakan untuk penanganan *blighted ovum* dan *missed abortion* dapat menimbulkan dilatasi serviks uterus tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 51,4% sampai terjadinya pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 48,6%.
2. Efek samping dari pemakaian misoprostol sublingual pada penelitian ini adalah menggigil (11,4%), pusing (8,6%), mual (5,7%) dan muntah (2,9%).

DAFTAR PUSTAKA

1. Affandi B, Widohariadi, Adriaansz G, Santosa BI, Hadijono S, Azhari, et al. Paket pelatihan klinik asuhan pasca keguguran panduan penatalaksanaan klinik dan pengorganisasian pelayanan Ed.2. Jakarta. AVSC International/JNPK-KR/POGI, 2002: 1-10.
2. Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadi T. Ilmu kebidanan edisi ketiga. Jakarta. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1999: 302-22.
3. Petrozza JC. Early Pregnancy Loss. Available from URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3241.htm>. htm 2002.
4. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics 21st ed. New York. Mc Graw-Hill, 2001: 855-77.
5. Lindsey JL. Missed abortion. Available from URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3309.htm>. 2004.
6. Geyman JP, Oliver LM, Sullivan SD. Expectant, medical, or surgical treatment of spontaneous abortion in first trimester of pregnancy?. J Am Board FamPract 1999; 12 : 55-64.
7. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. Hum Reprod 2001; 16: 365-9.
8. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. Human Reprod 1999; 14: 2139-42.
9. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. Obstet Gynecol. 2002; 99: 316-32.
10. Singh K, Fong YF. Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester. Human Reprod Update 2000; 6: 442-8.
11. Goldberg AB, Carusi DA, Meckstroth KR. Misoprostol in gynecology. Current Women's Health Reports. 2003; 3: 475-83.
12. Blanchard K, Winikoff B, Ellertson C. Misoprostol used alone for the termination of early pregnancy. Contraception 1999; 59: 209-17.

13. Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2000; 15: 1159-62.
14. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 1493-6.
15. Tang OS, Miao BY, Lee SWH, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2002; 17: 654-8.
16. Zikopoulos KA, Papanikolaou EG, Kalantaridou SN, Tsanadis GD, Plachouras NI, Dalkalitsis NA, et al. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol before and after 42 days gestation. *Hum Reprod* 2002; 17: 3079-83.
17. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 563-6.
18. Murchison A, Duff P. Misoprostol for uterine evacuation in patients with early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1445-6.
19. Wong KS, Ngai CSW, Yeo ELK, Tang LCH, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 709-12.
20. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1294-9.
21. Feldman DM, Borgida AF, Rodis JF, Leo MV, Campbell WA. A randomized comparison of two regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 710-3.
22. Tang OS, Lau WNT, Chan CCW, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 1001-5.

23. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SWH. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 735-8.
24. Pang MW, Lee TS, Chung TKH. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2283-7.
25. Rusda M, Sibuea DH, Raja SNL, Kaban Y. Penanganan blighted ovum dan missed abortion dengan misoprostol. Naskah lengkap KOGI XII. Yogyakarta. 2003.
26. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-6
27. Aronsson A, Bygdeman M, Danielsson KG. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004; 19: 81-4.
28. Chung TKH, Cheung LP, Leung TY, Haines CJ, Chang AMZ. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 832-5.
29. Pandian Z, Ashok P, Templeton A. The treatment of incomplete miscarriage with oral misoprostol. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 213-4.
30. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirojana N, Mavimbela N, et al. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 860-5.
31. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Drug therapy: misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-45.
32. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 174-85.
33. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early fetal demise using sublingual misoprostol. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 462-5.

34. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sublingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming in first trimester abortions. *Hum Reprod* 2004; 19: 77-80.
35. Kurjak A. An atlas of ultrasonography in obstetrics and gynecology 1st ed. The Pathernon Publishing Group, 1992: 9-31.
36. Carr SR, Stovall TG, Beckmann CRB. Abortion. In: Stovall TG, Summitt JRL, Beckmann CRB, Ling FW. *Clinical manual of gynecology* 2nd ed. Singapore. Mc Graw-Hill, 1992: 164-84.
37. Baird DT. Overview of abortion techniques. In: Baird DT. *Modern methods of inducing abortion*. Oxford. Blackwell Science, 1995: 39-90.
38. Ghosh A, Lewison D, Lu ER. Issues in establishing postabortion care services in low-resource setting. Baltimore. JHPIEGO, 1999: 109-25.
39. Trupin SR, Moreno C. Medical abortion: overview and management. *Medscape General Medicine*. Available from, URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/429755>. htm 2002.
40. Maitre SC, Bouchard P, Spitz IM. Drug therapy: medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 342: 946-56.
41. Davies NM. Misoprostol therapeutics revisited. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 60-73. Available from, URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/409664>.2001
42. Altman DF. Drugs used in gastrointestinal diseases. In: Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology* 8th ed. New York. Mc Graw-Hill, 2001: 1064-76.
43. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* 10th ed. New York. Mc Graw-Hill, 2001: 1005-20.
44. Foegh ML, Ramwell PW. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, & related compounds. In: Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology* 8th ed. New York. Mc Graw-Hill, 2001: 311-25.

45. Morrow JD, Roberts II LJ. Lipid-derived autacoids eicosanoids and platelet-activating factor. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th ed. New York. Mc Graw-Hill, 2001: 669-85.
46. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 866-70.
47. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 275-80.
48. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell Jr DR. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002; 17: 1477-82.
49. Muffley PE, Stitely ML, Gherman RB. Early intrauterine pregnancy failure: a randomized trial of medical versus surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 321-6.
50. Ashok PW, Hamoda H, Nathani F, Flett GMM, Templeton A. Randomised controlled study comparing oral and vaginal misoprostol for cervical priming prior to surgical termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 1057-61.
51. Oppegaard KS, Abdelnoor M, Nesheim BI, Jerve F, Eskild A. The use of oral misoprostol for pre-abortion cervical priming: a randomised controlled trial of 400 versus 200 µg in first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 154-9.
52. MacIsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 766-70.
53. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Role of sublingual misoprostol for cervical ripening prior to vacuum aspiration in first trimester interruption of pregnancy. *Contraception* 2003; 67: 213-7.

54. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol for preabortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination. *Contraception* 2003; 67: 295-7.
55. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 55-9.
56. Madiyono B, Moeslichan S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta: Binarupa Aksara, 1995; 187-212.
57. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol before first trimester abortion: a comparative study using two dose regimens. *Indian Journal of Medical Sciences* 2004; 58: 54-61. Available from, URL: <http://www.indianjmedsci.org/article.asp.2004>
58. Tang OS, Mok KH, Ho PC. A randomized study comparing the use of sublingual to vaginal misoprostol for pre-operative cervical priming prior to surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod* 2004; 19: 1101-4.