

## Pengaruh Pemberian Misoprostol 25 µg Peroral Ambulatoir pada Tenggat Waktu Persalinan Wanita Hamil $\geq$ 40 Minggu Resiko Rendah

Mariana Paristiwati Trihastuti, Bangun Trapsila Purwaka

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Surabaya

### ABSTRAK

**Tujuan:** Mengukur pengaruh misoprostol 25 µg per oral ambulatoir terhadap interval persalinan wanita hamil risiko rendah.

**Bahan dan Metode:** Penelitian acak, tersamar ganda, menggunakan plasebo yang membandingkan 25 µg rawat jalan secara lisan misoprostol dengan plasebo pada wanita hamil risiko rendah yang tidak melahirkan selama  $\geq$  40 minggu. Setiap subjek menerima 25-mg misoprostol per oral 3x/hari dan diulang setiap 36 jam jika masih belum persalinan, dengan dosis maksimum 9 dosis. Setelah pemberian obat, pasien diperbolehkan menjalani persalinan spontan kecuali terdapat indikasi untuk induksi.

**Hasil:** Dua puluh satu wanita hamil dimasukkan secara acak dalam setiap kelompok untuk mendapatkan misoprostol dan plasebo. Indikator utama hasil: interval persalinan, skor Apgar dan insidens operasi caesar. Analisis statistik dilakukan dengan uji Student t, 2, dan Mann-Whitney U, dengan  $P < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik. Interval rata-rata dari dosis awal hingga persalinan secara signifikan lebih rendah pada kelompok misoprostol,  $74,23 \pm 54,42$  dibandingkan dengan  $200,97 \pm 118,05$  jam ( $P = 0,000$ ). Tidak ada perbedaan dalam skor Apgar menit pertama ( $P = 0,713$ ) dan menit kelima ( $P = 0,655$ ). Tiga subjek dari kelompok misoprostol menjalani operasi caesar karena alasan obstetri, tapi tidak ada pasien mengalami hiperstimulasi atau memerlukan persalinan sesar untuk penilaian janin yang meragukan selama induksi. Namun, karena ukuran sampel yang kecil, efek samping seringkali terlewatkan.

**Simpulan:** misoprostol 25-g per oral ambulatoir efektif dan aman dalam menurunkan tenggat waktu persalinan wanita usia kehamilan  $\geq$  40 minggu.

**Kata kunci:** misoprostol per oral ambulatoir, induksi persalinan, kehamilan lewat waktu

**Correspondence:** Mariana Paristiwati Trihastuti, Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Jl. Prof dr Moestopo 6-8, Surabaya 60286.

### PENDAHULUAN

Kehamilan lewat waktu didefinisikan sebagai kehamilan yang melebihi 42 minggu sejak hari pertama haid yang terakhir. Cunningham menyatakan frekuensi kehamilan lewat waktu berkisar 4 sampai dengan 14% dari seluruh kehamilan. Kehamilan lewat waktu banyak menimbulkan komplikasi pada ibu maupun janinnya baik pada saat antepartum, intrapartum, maupun saat post partum.

### ABSTRACT

**Objectives:** To estimate the effect of 25 µg outpatient orally misoprostol on the interval to delivery in low risk pregnant women.

**Materials and Methods:** Randomized, double blind, placebo-controlled trial comparing 25-µg outpatient orally misoprostol to placebo in low risk pregnant women who were not in labor at  $\geq$  40 weeks. Every subject received 25-µg orally misoprostol 3x/days and repeated every 36 hours if still not in labor, with maximum doses of 9 doses. After administration of medication, they permitted to go into spontaneous labor unless an indication for induction developed.

**Results:** Twenty-one women were randomly assigned for each group to received misoprostol and placebo. Main outcome measures: interval to delivery, Apgar score and incidence of caesarean section. Statistical analysis was performed with the Student t, 2, and Mann-Whitney U tests, with  $P < 0,05$  considered statistically significant. The mean interval from initial dose to delivery was significantly less in the misoprostol group,  $74,23 \pm 54,42$  compared with  $200,97 \pm 118,05$  hours ( $P = 0,000$ ). There was no difference in Apgar score first minute ( $P = 0,713$ ) and fifth minute ( $P = 0,655$ ). Three subjects from misoprostol grup had caesarean section due to obstetrical reason, but no patient had hyperstimulation or required cesarean delivery for nonreassuring fetal assessment during induction. However, due to small sample size, less frequent adverse events may be missed.

**Conclusion:** 25-µg outpatient orally misoprostol is effective and safe in decreasing the interval to delivery on  $\geq$  40 weeks gestation women.

**Keywords:** Outpatient orally misoprostol, induction of labor, postdate pregnancy

Mortalitas perinatal akan meningkat jika kehamilan melampaui hari perkiraan lahirnya.<sup>1</sup>

Penanganan wanita dengan kehamilan lewat waktu masih banyak menimbulkan dilema antara perlunya dilakukan terminasi aktif atau sebaliknya menunggu sambil dilakukan pemantauan ketat terhadap kesejahteraan janin. Pendapat yang menentang induksi rutin pada kehamilan lewat waktu dan mengatakan

bahwa induksi meningkatkan angka seksio sesarea serta tidak menurunkan morbiditas maternal maupun neonatal telah terbukti lemah. Hal ini oleh karena kemungkinan meningkatnya angka seksio sesarea akibat kegagalan induksi sangat kecil dengan adanya obat-obatan pematangan cervix yang aman dan efektif.<sup>2</sup>

Suatu penelitian retrospektif oleh Yeast dkk pada tahun 1999 terhadap 18055 kehamilan tunggal menemukan tidak ada perbedaan angka seksio sesarea pada wanita yang memasuki persalinan spontan maupun yang diinduksi. Demikian juga dengan dua hasil penelitian prospektif acak lain oleh Herabutya dkk pada tahun 1992 dan The National Institute of Child Health and Human Development pada tahun 1994, juga menemukan bahwa tidak ada peningkatan angka seksio sesarea pada pasien yang diinduksi rutin. Justru angka tersebut meningkat pada kelompok yang tidak diinduksi, dan indikasi seksio sesarea terbanyak di-sebabkan oleh adanya gawat janin. Luaran perinatal pada kedua kelompok tersebut juga sama.<sup>2</sup>

James pada 2001 mengatakan, induksi pada usia kehamilan  $\geq 41$  minggu pada kehamilan tanpa komplikasi dibenarkan karena jika usia kehamilan telah memasuki 41 minggu kejadian pewarnaan meconeum pada air ketuban dan insufisiensi uteroplacental meningkat bermakna.<sup>3</sup> Sementara itu, Sanchez-Ramos pada 2003 mengatakan, induksi pada usia kehamilan 41 minggu pada kehamilan tunggal tanpa komplikasi menurunkan angka seksio sesarea dan tidak mempengaruhi luaran perinatal.<sup>4</sup>

ACOG menyatakan bahwa induksi pada kehamilan-kehamilan lewat waktu yang cervixnya telah matang dapat diterima karena rendahnya resiko kegagalan induksi dan angka seksio sesarea.<sup>5</sup> Pada kehamilan lewat waktu resiko rendah yang cervixnya belum matang dapat diberikan obat-obatan seperti prostaglandin untuk mematangkan cervix dan menginduksi persalinan. Dalam prakteknya, sebagian spesialis obstetri dan ginekologi memilih menginduksi pasiennya ketimbang menunggu hingga 42 minggu.<sup>6</sup>

Sukses tidaknya suatu induksi persalinan sangat bergantung pada matang tidaknya cervix. Prostaglandin adalah obat terbaik yang telah diakui untuk pematangan cervix, dimana satu diantaranya adalah misoprostol (analog prostaglandin E1). Selain efektifitasnya yang tinggi, misoprostol diproduksi dalam bentuk tablet yang penyimpanannya cukup dalam suhu ruang serta mudah pemakaiannya.<sup>7</sup> Misoprostol yang dipasarkan sebagai obat proteksi mukosa gastrointestinal digunakan pada pematangan cervix dan induksi persalinan karena aman, bermanfaat dan tidak mahal.<sup>8</sup>

Penelitian mengenai penggunaan misoprostol untuk pematangan cervix dan induksi persalinan pada kehamilan aterm resiko rendah telah banyak dilakukan baik secara peroral maupun pervaginam. Mengingat adanya efek samping hiperstimulasi pada uterus dan resiko gangguan kesejahteraan janin, kebanyakan penelitian tersebut dilakukan di unit rawat inap atau bahkan di kamar bersalin untuk memudahkan pemantauan. Namun demikian, beberapa penelitian yang memberikan misoprostol secara ambulator di unit rawat jalan mulai banyak dilakukan, dan terbukti aman. Tentu saja, diperlukan penjelasan yang memadai, persetujuan medik dari pasien, monitoring ketat maupun kemampuan penanganan yang memadai di rumah sakit jika kejadian tersebut muncul.

Di Rumah Sakit dr Soetomo selama ini misoprostol telah digunakan untuk pematangan cervix pada kasus-kasus yang memerlukan induksi dan terminasi kehamilan seperti pada kehamilan = 42 minggu, ketuban pecah prematur, preeclampsia berat dan sebagainya dimana nilai skor cervixnya (Bishop pelvic scor)  $< 5$ . Pematangan cervix yang dilanjutkan dengan induksi persalinan dilakukan di kamar bersalin, dan misoprostol diberikan dengan dosis 50  $\mu$ gr tiap 6 jam, dengan maksimal dosis 4x pemberian, secara peroral maupun pervaginam. Bila setelah 4x pemberian nilai pelvik masih jelek ( $<5$ ), misoprostol dapat diberikan untuk seri berikutnya setelah istirahat 1x24 jam.

Pada semua kasus dengan pemberian misoprostol, penderita selalu dirawat inap di rumah sakit, dimana hal tersebut bertujuan untuk memudahkan pemantauan baik terhadap ibu (pematangan cervix, kontraksi uterus) maupun janinnya (efek hiperstimulasi uterus terhadap janin). Pemberian misoprostol secara ambulator di unit rawat jalan belum pernah dilakukan. Padahal, jika diberikan sesuai indikasi dan dengan dosis sesuai anjuran, pada kehamilan aterm resiko rendah kemungkinan terjadinya efek-efek samping tersebut jarang terjadi, dan bahkan selain luaran perinatalnya tidak berbeda, akan mengurangi lama dan biaya perawatan di rumah sakit.

Pada penelitian ini, akan dilakukan pemberian misoprostol 25  $\mu$ gr peroral di unit rawat jalan terhadap wanita hamil aterm resiko rendah usia kehamilan  $\geq 40$  minggu, untuk melihat perbedaan tenggat waktu saat minum obat hingga bayi lahir pada kelompok yang mendapatkan obat maupun kelompok yang mendapatkan placebo. Peneliti juga ingin melihat pengaruh pemberian misoprostol tersebut terhadap nilai Apgar bayi dan angka kejadian seksio sesarea pada subyek penelitian.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tenggat waktu saat minum obat hingga bayi lahir pada wanita hamil  $\geq 40$  minggu resiko rendah yang diberikan misoprostol 25 µg peroral ambulatoir dibanding dengan yang mendapatkan placebo.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancang bangun analitik eksperimental dengan desain randomisasi secara acak buta berganda (Double blind Randomized Controlled Trial). Tempat penelitian adalah Poli Hamil RSUD Dr. Soetomo, RS Haji, dan RS Dr Suwandi Surabaya, dan Kamar Bersalin RSUD Dr. Soetomo, RS Haji, dan RS Dr Suwandi Surabaya. Waktu penelitian mulai September sampai Desember 2009.

Pada penelitian ini yang menjadi populasi adalah wanita hamil di Poli Hamil RSUD Dr. Soetomo, RS Haji, dan RS Dr Suwandi Surabaya. Kriteria inklusi adalah wanita hamil dengan usia kehamilan  $\geq 40$  minggu, kehamilan tunggal, taksiran berat janin  $< 4000$  gram dan  $> 2500$  gram, janin presentasi kepala, kepala sudah masuk panggul, belum ada tanda-tanda inpartu, usia kehamilan dapat dipastikan keakuratannya, NST dan USG saat pemberian obat normal (tidak didapatkan kelainan dan AFI normal), dan sebelumnya tidak pernah mengalami operasi pada uterus (termasuk didalamnya wanita dengan riwayat SC pada kehamilan sebelumnya). Kriteria eksklusi adalah grande multi, terdapat komplikasi medik pada ibu, riwayat terjadinya stillbirth sebelumnya, dan ketuban pecah prematur. Kriteria putus uji adalah jika sampel tidak datang saat waktunya kontrol dan jika sampel partus di luar RSUD Dr Soetomo, RS Haji, RS Dr Suwandi.

Sebagai sampel adalah semua wanita hamil dengan usia kehamilan  $\geq 40$  minggu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Sampel diambil secara konsekutif. Besar sampel diukur dengan rumus proporsi dua sampel sebanyak 21 orang.<sup>9</sup>

Setelah penderita masuk kriteria inklusi serta menyetujui mengikuti penelitian, penderita dibagi secara random berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol. Rekrutmen sampel dilakukan dengan cara konsekutif sedangkan randomisasi dilakukan pada obat oleh pihak farmasi dengan cara simple random sampling. Obat diberi label mulai dari A1 sampai dengan Z2, kemudian dilakukan pengocokan. Selanjutnya oleh peneliti dilakukan simple random sampling dengan pengocokan pada sampel penelitian sehingga setiap sampel akan mendapatkan 1 bungkus obat dengan masing-masing kode tersebut.

Setiap penderita kemudian dilakukan pemeriksaan klinis untuk menyingkirkan adanya tanda-tanda inpartu. Jika terdapat tanda-tanda inpartu maka dilakukan pemeriksaan dalam (vaginal toucher). Jika tidak didapatkan tanda-tanda inpartu, penderita dilakukan pemeriksaan USG dan NST untuk evaluasi kesejahteraan janin.

Penderita selanjutnya akan mendapatkan perlakuan, yaitu pemberian misoprostol 25µg peroral 3x/hari selang 6 jam pada kelompok sampel dan placebo pada kelompok kontrol. Setiap selesai minum 3 kapsul obat, diberikan istirahat minum obat selama 1 hari dan sesudahnya obat diminum kembali hingga muncul tanda-tanda inpartu. Obat diberikan sebanyak 9 dosis. Jika suatu saat terjadi tanda-tanda inpartu, pemberian obat dihentikan dan ibu dianjurkan segera masuk kamar bersalin. Sebelum pulang ibu diberikan penjelasan mengenai tanda-tanda persalinan, jadwal minum obat, dan kapan harus menghentikan minum obat dan segera ke rumah sakit. Penderita pulang membawa petunjuk pemakaian obat. Setiap penderita akan dicatat nomor teleponnya, dan diberikan nomor telepon peneliti untuk memudahkan komunikasi.

Penderita kemudian diperbolehkan pulang setelah sebelumnya diberikan peringatan untuk segera kembali jika mengalami tanda-tanda persalinan atau onset persalinan dimulai dan jika itu terjadi penderita diminta datang ke Kamar Bersalin RSUD Dr Soetomo/RS Haji/RS Dr Suwandi. Penderita juga diminta untuk memperhatikan gerakan janinnya sedikitnya 3x/hari, masing-masing selama satu jam. Jika diketahui gerakan janin berkurang atau tidak ada penderita disarankan segera datang ke Kamar Bersalin.

Jika setelah 9 dosis (3 seri) pemberian masih belum didapatkan tanda-tanda persalinan, penderita diminta kontrol kembali ke Poli Hamil RSUD Dr Soetomo/RS Haji /RS Dr Suwandi dua hari setelah minum obat yang terakhir (pada hari ke tujuh sejak minum obat yang pertama) dan jika sewaktu-waktu terjadi tanda-tanda persalinan. Penderita juga diperingatkan untuk tidak melakukan hubungan seksual dengan pasangan, untuk menghindari stimulasi persalinan yang diakibatkan oleh prostaglandin dari sperma suami. Pemberian misoprostol dihentikan jika terjadi tanda-tanda inpartu, terjadi PEB atau komplikasi medik lainnya pada ibu, ketuban pecah spontan, dan terjadi gawat janin akibat hiperstimulasi uterus. Penderita yang inpartu akan dilakukan evaluasi tenggat waktu (jam) sejak saat minum obat hingga bayi lahir, cara persalinan dan nilai Apgar 1 menit dan 5 menit.

Data penderita dicatat dan dikumpulkan pada formulir pengumpulan data yang telah dipersiapkan, kemudian dilakukan tabulasi data. Hasil kedua kelompok

dibandingkan menggunakan Uji T dan Chi Kuadrat dengan tingkat signifikansi 0,05.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tidak dijumpai efek samping yang serius pada sampel penelitian yang mendapatkan misoprostol, selain hanya didapatkan keluhan mual yang ringan dan tidak memerlukan terapi medikamentosa pada dua orang sampel. Tidak ditemukan komplikasi baik pada ibu maupun janinnya baik sebelum, selama, maupun sesudah persalinan. Didapatkan satu sampel penelitian mengalami ketuban pecah prematur disertai febris pada hari keempat minum obat. Penderita tersebut terlambat datang ke kamar bersalin karena sedang berada di luar kota, dan saat masuk kamar bersalin dengan suhu badan 38,0 C akhirnya dilakukan seksio sesarea. Dua sampel lainnya yang juga mendapatkan misoprostol dilakukan seksio sesarea dikarenakan secondary arrest akibat malpresentasi letak puncak. Pada ketiga kasus diatas tidak dijumpai adanya komplikasi paska operasi pada ibu dan luaran bayi baik. Satu sampel lainnya dilakukan tarikan vakum saat kala 2 persalinan karena ibu kelelahan.

Pada kelompok yang mendapatkan placebo, didapatkan dua sampel penelitian akhirnya dilakukan terminasi persalinan karena postterm, satu diantaranya dilakukan pervaginam yang didahului dengan pemberian misoprostol 50 µgr pervaginam, dan yang berikutnya dilakukan seksio sesarea semielektif karena severe oligohidramnion. Didapatkan satu penderita pada kelompok ini dilakukan tarikan vakum saat kala 2 persalinan karena ibu kelelahan. Pada ketiga kasus diatas luaran ibu dan bayi baik. Selain tenggat waktu minum-lahir, peneliti juga melakukan analisa terhadap tenggat waktu MKB-lahir dan MKB-KRS, nilai Apgar menit 1 dan menit 5, serta angka kejadian seksio sesarea pada kedua kelompok. Penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 0,05, sehingga bila dalam uji statistik didapatkan  $p < 0,05$  dapat dikatakan bermakna, sedangkan bila  $p > 0,05$  dikatakan tidak bermakna. Rata-rata usia sampel pada kelompok yang mendapatkan misoprostol adalah  $26,381 \pm 3,76$  tahun, dan kelompok yang mendapatkan placebo adalah  $26,5238 \pm 5,036$  tahun. Pada uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov test didapatkan distribusi yang normal. Uji homogenitas terhadap usia ibu didapatkan  $p = 0,918$ . Dapat disimpulkan variabel usia ibu bukan merupakan variabel perancu.

Karakteristik sampel berdasarkan tingkat pendidikan terbanyak pada kedua kelompok adalah setingkat SMA; pada kelompok misoprostol sebanyak 71,4%, sedangkan

pada kelompok placebo sebanyak 52,4%. Pada uji homogenitas tingkat pendidikan sampel didapatkan nilai  $p = 0,087$ . Hal tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada tingkat pendidikan sampel, sehingga disimpulkan tingkat pendidikan sampel tidak menjadi faktor perancu pada penelitian ini. Sampel primigravida pada kedua kelompok sebanyak 54,8% dan sisanya 45,2% adalah sampel multigravida. Pada uji homogenitas paritas ibu pada kedua kelompok perlakuan didapatkan  $p = 0,535$ . Hal tersebut menunjukkan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada paritas sampel penelitian. Karakteristik sampel dengan usia kehamilan 40-41 minggu sebanyak 73,8% sementara pada usia kehamilan 41-42 minggu sebanyak 26,2%. Pada kelompok misoprostol, sebanyak 18 orang diantaranya adalah sampel pada usia kehamilan 40-41 minggu dan 3 orang pada usia kehamilan 41-42 minggu. Sementara pada kelompok placebo sebanyak 13 orang pada usia kehamilan 40-41 minggu dan 8 orang diantaranya pada usia kehamilan 41-42 minggu. Pada uji homogenitas usia kehamilan ibu didapatkan  $p = 0,159$ . Hal ini menunjukkan usia kehamilan ibu homogen. Rata-rata berat badan lahir pada kelompok misoprostol adalah 3050 gram, sementara pada kelompok placebo adalah 3176,19 gram. Dari hasil uji tersebut didapatkan  $p = 0,322$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada berat badan lahir bayi pada kedua kelompok.

Dari data yang diperoleh selama penelitian, didapatkan 3 macam tenggat waktu yang dapat dianalisa secara statistik, yaitu tenggat waktu minum-lahir, MKB-lahir dan, MKB-KRS. Sebelum dilakukan perhitungan untuk membandingkan tenggat waktu minum-lahir, MKB-lahir, dan MKB-KRS terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dengan tes normalitas Kolmogorov-Smirnov untuk menentukan uji parametrik atau non parametrik. Dari hasil uji tersebut ternyata variabel tenggat waktu minum-lahir dan MKB-lahir terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ), sementara variabel tenggat waktu MKB-KRS tidak ( $p < 0,05$ ). Selanjutnya untuk variabel tenggat waktu minum-lahir dan MKB-lahir dilakukan uji dengan T Test, sedangkan variabel tenggat waktu MKB-KRS dilakukan uji dengan Mann Whitney Test.

Tabel 1. Tenggat waktu MKB-KRS

Kelompok	Jumlah	Rerata	Simpangan baku	P
Misoprostol	21	40,2381	24,441	
Placebo	21	31,428	10,576	0,705

Keterangan: Memakai uji statistik Mann-Whitney Test

Tabel 2. Jumlah misoprostol yang diminum pada kelompok perlakuan

	Jumlah obat diminum									Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Jumlah sampel	3	1	5	3	-	5	-	1	3	21
%	14,3%	4,8%	23,8%	14,3%	-	23,8%	-	4,8%	14,3%	100%

Tabel 3. Pengaruh jumlah misoprostol yang diminum terhadap tenggat waktu

Tenggat Waktu	Jumlah obat diminum	N	Rerata	Simpangan Baku	P
Interval minum-lahir	4	12	38,208	22,735	0,000
	>4	9	122,277	46,390	
Interval MKB-lahir	4	12	9,125	5,760	0,965
	>4	9	9,00	6,946	
Interval MKB-KRS	4	12	41,250	27,804	0,833
	>4	9	38,888	20,660	

Keterangan: Memakai uji statistik T test

Rerata tenggat waktu minum obat hingga lahir pada kelompok yang mendapatkan misoprostol adalah  $74,2381 \pm 54,4290$  jam ( $3,093 \pm 2,267$  hari), sementara pada kelompok placebo adalah  $200,976 \pm 118,058$  jam ( $8,374 \pm 4,919$  hari). Pada uji T didapatkan  $p = 0,000$ , sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna pada tenggat waktu minum-lahir kedua kelompok, yaitu tenggat waktu minum-lahir pada kelompok misoprostol lebih singkat dibanding kelompok placebo. Tenggat waktu MKB-lahir pada kelompok yang mendapatkan misoprostol adalah  $9,0714 \pm 6,128$  jam, sementara pada kelompok yang mendapatkan placebo  $11,571 \pm 8,237$  jam. Pada uji tersebut didapatkan  $p = 0,271$ .

Tenggat waktu pada kelompok yang mendapatkan misoprostol  $40,2381 \pm 24,441$  jam, sementara pada kelompok yang mendapatkan placebo  $31,428 \pm 10,576$  jam. Pada uji tersebut didapatkan  $p = 0,705$ . Dari hasil-hasil diatas, dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada tenggat waktu MKB-lahir dan MKB-KRS antara kedua kelompok (Tabel 1). Pada kelompok yang mendapatkan misoprostol, tidak semua sampel penelitian meminum habis 9 kapsul misoprostol yang diberikan karena sudah mengalami tanda-tanda inpartu. Dari analisa didapatkan median jumlah obat yang diminum adalah 4 (Tabel 2).

Setelah dilakukan uji normalitas dengan One-sample Kolmogorov Smirnov Test, diketahui data tersebut terdistribusi normal ( $p = 0,622$ ). Dengan menggunakan median jumlah obat 4, dilakukan uji statistik untuk melihat pengaruh jumlah obat yang diminum terhadap

tenggat waktu minum-lahir, MKB-lahir, dan MKB-KRS (Tabel 3).

Nilai p pada tenggat waktu minum-lahir  $< 0,05$ , sehingga dapat disimpulkan tenggat waktu minum-lahir dipengaruhi oleh jumlah misoprostol yang diminum. Rerata tenggat waktu minum-lahir yang lebih singkat dijumpai pada sampel penelitian yang meminum misoprostol = 4 kapsul yaitu  $38,208 \pm 22,735$  jam. Sementara jika misoprostol yang diminum  $> 4$  kapsul didapatkan rerata tenggat waktu minum-lahir yang lebih lama yaitu  $122,277 \pm 46,390$  jam. Dari perhitungan diatas juga terlihat nilai p tidak bermakna pada tenggat waktu MKB-lahir dan MKB-KRS. Dapat disimpulkan jumlah misoprostol yang diminum tidak mempengaruhi tenggat waktu MKB-lahir dan MKB-KRS. Dari data yang didapatkan selama penelitian, peneliti mendapatkan nilai Apgar menit 1 dan menit 5 pada kelompok misoprostol ternyata tidak berbeda bermakna dengan kelompok placebo, dimana didapatkan  $p > 0,05$  (Tabel 4 dan 5).

Berdasarkan mode of delivery, sampel penelitian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok yang melahirkan spontan pervaginam, dengan tarikan vakum, serta yang melahirkan dengan seksio sesarea. Frekuensi masing-masing kelompok tersebut tertera pada Tabel 6. Tampak bahwa pada kedua kelompok perlakuan, mode of delivery terbanyak adalah melahirkan spontan pervaginam. Didapatkan 3 sampel penelitian pada kelompok misoprostol dan 1 sampel penelitian dari kelompok placebo yang melahirkan dengan seksio sesarea (Tabel 6).

Tabel 4. Nilai Apgar Menit 1

Nilai Apgar	Misoprostol	Placebo	Total	Uji Statistik
5	1 (4,8%)	1 (4,8%)	2 (4,8%)	p = 0,713
6	1 (4,8%)	1 (4,8%)	2 (4,8%)	
7	1 (4,8%)	2 (9,5%)	3 (7,1%)	
8	18 (85,7%)	17 (81%)	35 (83,3%)	
Total	21 (100%)	21 (100%)	42 (100%)	

Keterangan: Memakai uji statistik Mann-Whitney Test

Tabel 5. Nilai Apgar Menit 5

Nilai Apgar	Misoprostol	Placebo	Total	Uji Statistik
7	1 (4,8%)	2 (9,5%)	3 (7,1%)	p = 0,655
8	2 (9,5%)	2 (9,5%)	4 (9,5%)	
9	18 (85,7%)	17 (81%)	35 (83,3%)	
Total	21 (100%)	21 (100%)	42 (100%)	

Keterangan: Memakai uji statistik Mann-Whitney Test

Tabel 6. Mode of delivery sampel penelitian

Mode of Delivery	Misoprostol	Placebo	Total
Spontan	17 (81%)	18 (85,7%)	35 (83,3%)
Tarikan Vakum	1 (4,8%)	2 (9,5%)	3 (7,1%)
Seksio Sesarea	3 (14,3%)	1 (4,8%)	4 (8,5%)
Total	21 (100%)	21 (100%)	42 (100%)

Tabel 7. Berbagai penelitian induksi persalinan dengan menggunakan misoprostol perambuloir

Penelitian	Dosis & rute pemberian (perambuloir)	Tenggat waktu minum/pasang-lahir	P
Stitely, 2000	1x25µgr/pervaginam vs placebo	36,9±3,8 jam vs 61,3 ± 3,8 jam	<0,001
David S McKenna, 2004	1x25µgr/pervaginam vs placebo	4,2±4,1 hari vs 6,1 ±3,6 hari	0,04
Oboro Victor, 2005	1x25µgr/pervaginam vs VT saja	4,5±4,1 hari vs 7,4 ±5,2 hari	0,008
Mariana P, 2009	3x25µgr/peroral vs placebo	74,23±54,42 vs 200,9 ±118,7 jam	0,000

Pada penelitian ini didapatkan hasil uji statistik terhadap tenggat waktu minum-lahir pada kelompok misoprostol dibanding kelompok placebo berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ), yaitu didapatkan rerata tenggat waktu minum-lahir yang lebih singkat pada kelompok misoprostol yaitu  $74,238 \pm 54,429$  jam dibanding  $200,976 \pm 118,762$  jam pada kelompok placebo ( $3,093 \pm 2,267$  hari VS  $8,374 \pm 4,919$  hari). Hal ini sesuai dengan hasil-hasil penelitian yang telah ada selama ini tentang pengaruh pemberian misoprostol secara ambulatori terhadap tenggat waktu persalinan. Beberapa diantaranya sebagaimana tercantum pada tabel 7.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian – penelitian tersebut yaitu pada kelompok penderita yang diberikan misoprostol perambuloir memiliki tenggat waktu persalinan yang lebih singkat dibanding yang diberikan

placebo atau tidak diberikan obat (hanya dilakukan pemeriksaan dalam). Yang membedakan dengan sejumlah penelitian tersebut adalah rute pemberian dan dosis obat yang diberikan. Pada penelitian ini misoprostol diberikan secara peroral dengan dosis 3x/hari selang 6 jam dan obat diberikan sebanyak 9 kapsul dengan interval istirahat 1x36 jam. Sementara pada penelitian-penelitian tersebut misoprostol hanya diberikan dosis tunggal secara pervaginam.

Dasar pemberian secara peroral adalah untuk memudahkan sampel penelitian meminum obat karena obat diberikan secara ambulatori (diminum oleh sampel di rumah), sehingga diperlukan rute pemberian yang mudah. Disamping itu, untuk meningkatkan kepatuhan sampel penelitian, diperlukan interval pemberian yang tidak merepotkan sehingga jumlah obat yang terlupa

diminum akan minimal. Oleh karenanya, peneliti memilih memberikan interval 3x/hari, selang 6 jam sehingga sampel seakan minum obat seperti biasanya minum obat lain. Meskipun pada literatur disebutkan bahwa pemberian pervaginam jauh lebih efektif dibanding peroral dalam mempersingkat tenggat waktu persalinan, namun hasil penelitian ini ternyata menunjukkan hasil yang tidak berbeda.

Hasil tersebut juga sesuai dengan review RHL pada tahun 2008 bahwa baik misoprostol pervaginam maupun peroral lebih efektif dibanding placebo dalam mematangkan cervix dan mempersingkat proses persalinan. Meskipun pada literatur disebutkan bahwa misoprostol peroral kurang efektif dibanding pervaginam dan lebih banyak subyek yang tidak dapat memasuki persalinan dalam 24 jam namun tidak satupun sampel pada penelitian ini yang memerlukan induksi dengan oksitosin setibanya mereka di kamar bersalin. Sebagian subyek bahkan sudah dalam fase laten (dilatasi cervix > 3 cm) saat masuk kamar bersalin.

Dari hasil uji statistik untuk melihat pengaruh jumlah misoprostol yang diminum terhadap tenggat waktu minum-lahir ternyata didapatkan perbedaan yang bermakna pada tenggat waktu minum-lahir sampel yang meminum misoprostol = 4 kapsul dibanding yang meminum > 4 kapsul. Ternyata rerata tenggat waktu minum-lahir sampel yang minum misoprostol = 4 kapsul justru lebih singkat dibanding yang meminum lebih banyak kapsul. Hal ini mungkin dikarenakan skor pelvik sampel yang meminum lebih sedikit kapsul sudah lebih baik (lebih matang) dibanding sampel yang meminum lebih banyak obat, sehingga tenggat waktu persalinannya menjadi lebih singkat. Dari pembahasan diatas, maka dapat disimpulkan hipotesa penelitian kami bahwa pemberian misoprostol 25µgr peroral perambulatori pada wanita hamil resiko rendah usia kehamilan  $\geq 40$  minggu akan mempersingkat tenggat waktu minum obat hingga bayi lahir, diterima.

Banyak hal subyektif yang sulit dikendalikan selama penelitian yang mempengaruhi perhitungan tenggat waktu MKB-lahir dan MKB-KRS. Pemberian secara ambulatoir dimana sampel tidak dirawat di rumah sakit membuat peneliti sulit memantau kemajuan persalinan dengan tepat. Peneliti memberikan saran untuk segera ke kamar bersalin hanya berdasarkan keluhan penderita yang sangat subyektif. Hal ini mengakibatkan saat datang ke kamar bersalin (MKB), masing-masing sampel penelitian tidak selalu dalam kondisi inpartu. Adakalanya dengan berbagai pertimbangan subyektif seperti skor pelvik yang mulai baik (PS>5), paritas ibu yang banyak (multigravida), dan bahkan jarak rumah dengan rumah sakit yang jauh, sampel penelitian tetap dibiarkan masuk kamar bersalin (dirawat). Sebaliknya

karena berbagai hal, terkadang sampel penelitian justru menunda datang ke kamar bersalin meskipun sudah mengalami tanda-tanda inpartu.

Pada perhitungan tenggat waktu MKB-lahir didapatkan, pada kelompok misoprostol didapatkan rerata  $9,07 \pm 6,12$  jam, sementara pada kelompok placebo didapatkan rerata  $11,57 \pm 8,23$  jam. Meskipun secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,271$ ), tampak proses persalinan kelompok misoprostol lebih singkat dibanding kelompok placebo. Hal tersebut dapat diartikan, skor pelvik pada saat sampel masuk kamar bersalin (MKB) lebih baik pada kelompok misoprostol dibandingkan kelompok placebo. Hal ini sesuai dengan teori bahwa baik misoprostol peroral maupun pervaginam lebih efektif dibanding placebo dalam mematangkan cervix dan waktu yang diperlukan untuk induksi persalinan.

Selama penelitian, peneliti mengamati bahwa lama perawatan di rumah sakit pada sampel penelitian yang memiliki mode of delivery yang sama ternyata berbeda-beda. Meskipun rerata lama perawatan pada ketiga rumah sakit tempat penelitian hampir sama, yaitu dirawat sampai dengan 24 jam post partum untuk partus spontan pervaginam dan 3x24 jam post seksio untuk partus dengan seksio sesarea jika tidak disertai komplikasi, namun pada kenyataannya banyak penderita yang dipulangkan lebih cepat atau justru lebih lama dari yang seharusnya. Beberapa faktor tersebut diantaranya adalah: kelengkapan administrasi, kapasitas ruangan yang kurang, menunggu keluarga lain, atau permintaan penderita sendiri.

Dengan berbagai kondisi tersebut, sulit membandingkan tenggat waktu MKB-KRS yang obyektif pada penelitian ini, termasuk biaya yang dikeluarkan selama perawatan. Apalagi dengan terdapatnya sistem paket, hampir semua sampel dikenai tarif yang sama, meskipun lama perawatannya mungkin berbeda. Biaya lebih hanya akan dibebankan jika sampel mendapat terapi khusus sehubungan dengan proses/komplikasi persalinan.

Pada perhitungan tenggat waktu MKB-KRS, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara dua kelompok perlakuan. Meskipun rerata tenggat waktu MKB-KRS kelompok misoprostol lebih lama dibanding kelompok placebo ( $40,238 \pm 24,44$  jam VS  $31,42 \pm 10,57$  jam) namun p yang didapat tidak signifikan ( $p = 0,705$ ). Dari data tersebut dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan lama perawatan di antara dua kelompok perlakuan tersebut, dengan demikian juga tidak terdapat perbedaan besar biaya yang dibutuhkan selama perawatan di rumah sakit.

Pada penelitian ini, luaran pada janin pada kedua kelompok ternyata tidak berbeda bermakna. Dari hasil

perhitungan statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada nilai Apgar bayi kelompok yang mendapatkan misoprostol maupun yang mendapatkan placebo, dimana didapatkan  $p = 0,713$  pada Apgar menit 1, dan  $p = 0,655$  pada Apgar menit 5. Ini menunjukkan bahwa pemberian misoprostol tidak mengganggu luaran janin. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Chang pada tahun 2005 yang mendapatkan angka kejadian intoleransi janin pada persalinan, nilai Apgar yang rendah maupun komplikasi pada bayi baru lahir tidak berbeda diantara kelompok yang mendapatkan misoprostol 50 µgr pervaginam perambulatori dan yang dirawat inap.<sup>10</sup> Incerpi pada penelitiannya pada tahun 2001 juga menyimpulkan bahwa misoprostol 25µgr pervaginam selang 3 hari yang diberikan perambulatori ternyata ditolerir dengan baik oleh janin.<sup>11</sup>

Selama penelitian didapatkan 3 sampel pada kelompok misoprostol dan 1 sampel pada kelompok placebo melahirkan dengan seksio sesarea. Meskipun lebih banyak kejadian seksio sesarea di kelompok yang mendapat misoprostol, namun 2 diantaranya dikarenakan oleh secondary arrest akibat malpresentasi letak puncak, sementara yang ketiga dikarenakan ketuban pecah prematur yang disertai febris pada ibu. Tidak satupun kejadian seksio sesarea tersebut merupakan efek samping (komplikasi) dari pemberian misoprostol seperti hiperstimulasi uterus maupun fetal distress. Sementara itu, satu sampel pada kelompok placebo yang mengalami seksio sesarea dikarenakan kehamilan yang postterm dengan severe oligohidramnion.

Dari hasil-hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian misoprostol 25µgr peroral perambulatori tidak meningkatkan resiko terjadinya seksio sesarea. Sebaliknya, kehamilan lewat waktu (postterm) akan meningkatkan resiko terjadinya seksio sesarea karena kesejahteraan janin yang buruk. Hal lain yang dapat diambil dari hasil penelitian ini adalah induksi persalinan dengan misoprostol 25 µgr peroral perambulatori ternyata bermanfaat secara ekonomi. Jika dihitung rata-rata pasien meminum misoprostol sebanyak 4 x 25µgr, dengan harga misoprostol yang tertinggi di pasaran adalah Rp 25.000/tablet, maka rata-rata hanya dibutuhkan uang sebanyak Rp 12.500 untuk menginduksi persalinannya.

Sebagaimana diketahui, kehamilan lewat waktu membutuhkan pemantauan yang ketat dari para ahli kebidanan untuk mencegah timbulnya komplikasi baik pada ibu maupun janinnya. Seringkali pemantauan yang diharapkan dapat diterima oleh pasien tersebut tidak dapat dilaksanakan oleh karena minimnya fasilitas yang tersedia dan kondisi di lapangan yang tidak memadai seperti tidak tersedianya alat ultrasonografi untuk memantau kesejahteraan janin. Hal tersebut kerap

terjadi di daerah yang jauh dari fasilitas ataupun kondisi sosial ekonomi masyarakatnya masih rendah. Kondisi demikian juga yang mendorong Oboro Victor pada tahun 2005 melakukan penelitian pemberian misoprostol perambulatori untuk mencegah kehamilan lewat waktu oleh karena terbatasnya fasilitas monitoring janin di Nigeria.<sup>12</sup>

Namun demikian, pemberian perambulatori tetap membutuhkan pemantauan yang baik dari tenaga medis yang berkompeten dan kepatuhan pasien yang tinggi untuk meminum obat sesuai aturan. Diperlukan kerja sama yang baik dari tenaga medis/dokter dan pasien untuk memantau kondisi ibu maupun janinnya di lapangan. Selain diperlukan penjelasan yang terinci dan mudah diterima pasien, tenaga medis perlu terus menerus melakukan kontak dengan pasien untuk mendeteksi lebih dini munculnya efek samping ataupun komplikasi dari pemberian misoprostol tersebut. Disamping itu, diperlukan kesiapan tenaga dan fasilitas untuk melakukan tindakan/operasi jika ternyata dijumpai kegawatan baik pada ibu maupun janinnya.

Dari uraian diatas, dapat ditarik kesimpulan bahwa meskipun misoprostol 25µgram peroral perambulatori efektif, efisien, tidak mempengaruhi luaran janin dan tidak meningkatkan resiko terjadinya seksio sesarea, penerapannya di lapangan tetap membutuhkan kerjasama yang baik antara dokter dengan pasiennya serta diperlukan kesiapan dan fasilitas yang memadai untuk mengatasi kegawatan yang sewaktu-waktu bisa muncul.

## SIMPULAN

Pemberian misoprostol 25µgr peroral perambulatori mempersingkat tenggat waktu minum obat hingga bayi lahir, tidak mempengaruhi nilai Apgar bayi, dan tidak meningkatkan angka kejadian seksio sesarea.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG. Parturition. William Obstetrics. 22nd Eds. 2005:90-106
2. Butler JR, Wilkes PT, Galan H. Postterm Pregnancy. <http://www.eMedicine.medscape.com>. 2006. Diakses 28 Januari 2008.
3. James C, Goerge SS, Gaunekar N, et all. Managemnt of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and antepartum foetal monitoring. *Natl Med J India*. 2001;14(5):270-3.
4. Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I et al. Labor Induction VS expectant management for postterm pregnancies: a systematic review with meta-



- analysis. Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) by the Centre for Reviews & Dissemination University of York. 2003.
5. ACOG Practice Bulletin. Management of Postterm Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;55(104):639.
  6. Facchinetti F. Postdate: When and How to induce? Italy: Unit of Gynecology and Obstetrics; 2007.
  7. McKenna DS, Ester JB, Proffitt M, et al. Misoprostol Outpatient Cervical Ripening Without Subsequent Induction of Labor: A Randomized Trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2004;104: 579-84.
  8. Harman JH, Kim A, Current Trends in Cervical Ripening and Labor Induction. *American Family Physician.* 1999;60(2).
  9. Sugiyono. *Statistika Untuk Penelitian.* CV Alfabeta Bandung. 2003.
  10. Chang DW, Velazquez MD, Colyer M, et al. Vaginal misoprostol for cervical ripening at term: comparison of outpatient vs. Inpatient administration. *J Reprod Med.* 2005;50(10):735-9.
  11. Incerpi, Marc H, Fasset, et al. Vaginally administered misoprostol for outpatient cervical ripening in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2001;185(4): 916-9.
  12. Victor O. Outpatient Misoprostol cervical ripening without subsequent induction of labor to prevent postterm pregnancy. *Acta obstétrica et gynecologica Scandinavica.* 2005;84.