



## Efek Misoprostol Sublingual pada Kasus *Blighted Ovum* dan *Missed Abortion*

Agoes Oerip Poerwoko, Anantyo Binarso Mochtar, Hary Tjahjanto\*

### ABSTRACT

*Sublingual misoprostol effect in blighted ovum and missed abortion cases*

**Background:** Misoprostol, a prostaglandin  $E_1$  analog is widely used especially during first and second trimester as a cervical ripening before curettage as well as medical abortion without curettage. Misoprostol dosage and mode of administration are still an interesting study. Sublingual administration of misoprostol needs further study.

**Objective:** To evaluate the effect and side effect of repeated dosage of 400  $\mu\text{g}$  misoprostol administered sublingually at four-hourly interval up to a maximum of two doses in total for the treatment of blighted ovum and missed abortion.

**Methods:** A pseudo clinical trial was done to all patients diagnosed to have blighted ovum and missed abortion coming to Dr. Kariadi Hospital between March and July 2005. Patients were given sublingual 400  $\mu\text{g}$  misoprostol. Evaluation were done every 4 hours toward blood pressure, heart rate and body temperature and other major complaints. Descriptive analysis was carried to the available data.

**Results:** Mean time interval between drug administration and uterine contraction achieved for 187.5 (115.4) minutes. Mean time interval of drug administration and the expulsion of product of conception achieved for 300.6 (118.5) minutes. Cervical dilatation in patient with no product of conception expulsion were 9.1 (1.3) mm and median 9.0 (range: 7-12) mm. Sublingual misoprostol found to dilate a cervix without expulsion of product of conception in 51.4% of subject and expulsion of product of conception in 48.6% with side effect of shivering in 11.4%, headache 8.6%, nausea 5.7% and vomiting 2.9%.

**Conclusion:** Sublingual misoprostol dilates cervix with and without product of conception expulsion and gives mild side effect.

**Keywords:** Sublingual misoprostol, blighted ovum, missed abortion.

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Misoprostol, suatu analog prostaglandin  $E_1$  telah dipakai secara luas di bidang obstetri ginekologi pada kehamilan trimester I dan II untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuretase 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 dan efek samping misoprostol sublingual 400  $\mu\text{g}$  dosis ulangan dengan interval 4 jam maksimal dua kali pemberian pada kasus blighted ovum dan missed abortion.

**Metode:** Studi bersifat eksperimen klinik tanpa pembandingan dengan subyek penelitian semua pasien dengan blighted ovum dan missed abortion pada bulan Maret sampai dengan Juli 2005 di RS Dr. Kariadi Semarang. Diberikan 400  $\mu\text{g}$  sublingual dengan evaluasi tiap 4 jam terhadap tekanan darah, frekuensi nadi, suhu tubuh dan keluhan lainnya. Uji statistik deskriptif dilakukan terhadap semua data yang ada.

**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 (118,5) 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 dan dengan pengeluaran jaringan hasil konsepsi serta menimbulkan efek samping ringan.

\* Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

## PENDAHULUAN

Evakuasi secara operatif dengan dilatasi dan kuretase baik dengan kuretase, tajam maupun kuret hisap, masih merupakan penatalaksanaan utama untuk kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*. Tindakan operatif ini ternyata memiliki morbiditas yang nyata, seperti risiko anastesi, perdarahan, perforasi uterus, perlengketan intrauteri, trauma pada serviks dan infeksi yang berakibat pada infertilitas, nyeri pelvis dan peningkatan kemungkinan untuk terjadinya kehamilan ektopik.<sup>1,2</sup> 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 dilator 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 uteri.<sup>3</sup>

Sebagai alternatif dari tindakan dilatasi serviks secara manual adalah dilakukannya pematangan serviks sebelum kuretase dengan pemakaian dilator higoskopis seperti laminaria atau dengan obat-obatan seperti anti-progesteron dan prostaglandin. Untuk membantu mengurangi risiko trauma pada serviks dan perforasi, secara luas telah dipakai prostaglandin untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuretase.<sup>4</sup>

Tak dapat dipungkiri bahwa misoprostol, suatu analog prostaglandin, sangat efektif, mudah didapat, mudah cara pemberiannya dan murah untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuretase.<sup>5</sup> Misoprostol suatu analog sintetik prostaglandin E<sub>1</sub>, merupakan derivat prostaglandin yang aktif pada pemakaian oral untuk terapi ulkus peptikum juga bermanfaat dalam praktek ginekologis karena memiliki efek uterotonik dan pematangan serviks.<sup>4,6</sup> Dalam ginekologi, misoprostol diteliti secara luas untuk abortus medisinalis dan untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuret hisap pada trimester pertama.

Beberapa peneliti telah mempelajari penggunaan misoprostol pada kehamilan trimester pertama, baik untuk abortus medisinalis<sup>7-10</sup>, maupun penatalaksanaan medisinalis pada kasus-kasus *blighted ovum* dan *missed abortion*.<sup>11,12</sup> Penggunaan misoprostol untuk terminasi kehamilan trimester kedua juga telah diteliti, terutama untuk abortus medisinalis.<sup>13-16</sup> Pemberian misoprostol secara vaginal lebih banyak diteliti dan dinyatakan lebih efektif dibandingkan cara yang lain.<sup>13,14,17</sup> 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 oral.<sup>17-19</sup> 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.<sup>9,17,20,21</sup> Jalur atau cara pemberian misoprostol sampai saat ini masih menarik untuk dijadikan bahan penelitian.

Efek samping yang sering terjadi dari pemberian misoprostol adalah mual, muntah, diare, nyeri abdomen, demam dan menggigil.<sup>22</sup> Efek samping dan komplikasi 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*.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek misoprostol sublingual 400 µg dosis ulangan dengan interval 4 jam maksimal dua kali pemberian pada kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* serta menilai efek samping pemakaian misoprostol sublingual pada kasus-kasus tersebut.

## METODE

Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang dan rumah sakit-rumah sakit lahan jaringan pendidikan Obstetri Ginekologi dari bulan Maret 2005 sampai Juli 2005. Subyek penelitian adalah semua wanita dengan kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* yang memenuhi kriteria penerimaan dan bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria penerimaan adalah kasus *blighted ovum* dan *missed abortion* yang diagnosisanya ditetapkan berdasarkan pemeriksaan USG transabdominal, umur kehamilan <20 minggu, usia ibu sama atau di atas 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%. Subyek dengan alat kontrasepsi IUD *in situ*, gejala dan tanda infeksi atau sepsis, riwayat penyakit jantung, pernafasan, ginjal, hepar, radang usus besar, riwayat alergi atau intoleransi terhadap sediaan prostaglandin dikeluarkan dari penelitian ini.

Penelitian ini merupakan uji eksperimental/uji klinis yang bersifat semu tanpa pembandingan maupun kontrol, untuk mengeksplorasi efek pemberian obat. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan besar sampel ditentukan berdasarkan sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi<sup>23</sup>, yaitu

sebesar 35 sampel. Pasien yang memenuhi syarat penerimaan sampel dimasukkan sebagai subyek penelitian dan menandatangani persetujuan.

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} keluar jaringan hasil konsepsi dan pada tindakan kuretase tidak didapatkan sisa jaringan hasil konsepsi.

Pada subyek diberikan misoprostol 400 µg secara sublingual kemudian dilakukan evaluasi selama 4 jam tekanan darah, frekuensi nadi dan suhu tubuh, serta efek samping yang terjadi diamati tiap 2 jam dari awal pemberian. Saat mulai adanya nyeri perut (kontraksi uterus) dan mulai terjadinya pengeluaran pervaginam baik berupa perdarahan maupun keluarnya jaringan hasil konsepsi dicatat. Pemeriksaan dalam vagina dilakukan setelah 4 jam dari pemberian misoprostol atau bila telah keluar jaringan hasil konsepsi untuk menilai efek.

Bila telah terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi maka tidak diberikan misoprostol tambahan dan pada pasien dilanjutkan tindakan kuretase dengan kuret tajam dan dinilai jaringan hasil kuretasesnya. Efek misoprostol pada sampel ini sesuai dengan efek {3} dan {4}. Waktu lamanya proses kuretase dari saat pemasukan alat kuret tajam sampai keluarnya seluruh jaringan hasil konsepsi dicatat.

Bila setelah pengamatan selama 4 jam sejak pemberian misoprostol pertama tidak terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi, maka diberikan misoprostol kedua dengan cara dan dosis yang sama kemudian dievaluasi selama 4 jam berikutnya. Selanjutnya pada semua sampel dilakukan tindakan kuretase.

Pada sampel yang belum terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi, saat kuretase dicatat lebarnya dilatasi serviks menggunakan busi Hegar terbesar yang dapat masuk kanalis servikalis tanpa adanya tahanan saat memasukkan busi Hegar. Cara pengukuran dengan memasukkan busi 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.

Pada sampel yang telah terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi langsung dilakukan kuretase. 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.

Dilakukan pencatatan data karakteristik pasien, data keluaran yang meliputi: interval antara induksi/pemberian obat dan timbulnya kontraksi, interval antara pemberian obat dan pengeluaran jaringan hasil konsepsi, besarnya dilatasi serviks, lama tindakan kuretase, jumlah masing-masing efek pemberian misoprostol; serta data efek samping meliputi macam efek samping dan frekuensinya.

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

## HASIL

Selama kurun waktu 5 bulan dari bulan Maret s.d. Juli 2005 didapatkan 35 pasien sebagai subyek penelitian yang menjalani protokol penelitian, terdiri dari 16 pasien dengan diagnosis *blighted ovum* dan 19 pasien dengan diagnosis *missed abortion*. Subyek penelitian didapatkan dari RSUP Dr. Kariadi sebanyak 12 pasien dan beberapa rumah sakit lahan jaringan 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.

Karakteristik subyek penelitian, seperti tercantum pada Tabel 1 meliputi: umur, indeks massa tubuh, paritas, umur kehamilan, kadar hemoglobin awal ditampilkan dalam rerata (simpang baku/SB), diagnosis dan riwayat abortus sebelumnya dalam frekuensi.

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 jaringan. Keluaran dari penelitian ini utamanya dinilai dari efek pemberian misoprostol sublingual yang terdiri dari 5 (lima) tingkatan efek (E {0}–{4}). Juga dinilai besarnya dilatasi serviks uteri, lamanya kuretase dan efek samping obat (Tabel 2).

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 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. Rerata interval waktu antara saat pemberian obat pertama kali dan saat terjadinya pengeluaran pervaginam berupa jaringan hasil konsepsi adalah 300,6 (118,5) menit. Sebagian besar terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi pada waktu <240 menit (41,2%).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Rerata (SB)	Frekuensi (%)
Umur (dalam tahun)	31,7 (6,0)	
Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> )	21,9 (2,9)	
Paritas	1,3 (1,0)	
Umur kehamilan (minggu)	12,7 (2,9)	
Kadar hemoglobin awal (g%)	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%)

Tabel 2. Proses dan keluaran

Proses dan keluaran	Rerata(SB)	frekuensi	%
Dosis misoprostol			
Satu kali (400 µg)		9	25,7
Dua kali (800 µg)		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

Tabel 3. 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

Dilatasi serviks uteri diukur saat tindakan kuretase pada subyek penelitian yang tidak terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi selama rentang waktu pengamatan memakai busi Hegar dari ukuran besar ke ukuran kecil 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.

Efek obat misoprostol berupa timbulnya perdarahan pervaginam tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi dengan dilatasi serviks terjadi pada 18 subyek (51,4%) yang 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}).

Dari 35 subyek penelitian, 8 subyek (22,9%) mengeluh adanya efek samping obat. Efek samping menggigil paling banyak ditemukan pada penelitian ini, yaitu pada 4 (11,4%) subyek, dimana satu subyek dapat mengalami lebih dari satu efek samping (Tabel 3).

## 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.

Disebabkan keterbatasan dalam waktu penelitian dan sedikitnya pasien *blighted ovum* dan *missed abortion* di RSUP 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. 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.<sup>20,21</sup> Misoprostol sublingual lebih dapat diterima oleh para wanita dikarena dapat mengurangi ketidaknyamanan yang ada pada pemberian secara vaginal.<sup>9,16</sup>

Penelitian tentang misoprostol sublingual untuk kasus kehamilan sebelum 20 minggu telah dilakukan oleh beberapa peneliti di luar negeri, terutama di Hongkong<sup>9,20,24</sup>, New Delhi<sup>25-8</sup>, Aberdeen.<sup>29,30</sup> 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 di bawah 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.<sup>20,21,26-7,30</sup>

Dosis obat misoprostol sublingual pada penelitian ini adalah 400µg, 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 400µg secara oral, vaginal, sublingual dan 200µg secara sublingual. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa misoprostol 400µg sublingual beraksi secepat pemberian secara oral, dimana perkembangan kontraksi uterus menyerupai pemberian secara vaginal.<sup>21</sup> Penelitian di New Delhi India, dengan tujuan untuk pematangan serviks, misoprostol 400 µg secara sublingual hanya diberikan sekali 2–4 jam sebelum tindakan aspirasi vakum.<sup>25-7,30</sup> Perbandingan antara misoprostol sublingual 200µg dengan 400µg untuk pematangan serviks juga telah dilakukan di India dimana misoprostol sublingual 400µg lebih efektif.<sup>28</sup> 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 Hongkong.<sup>9,16</sup> Misoprostol 600µg sublingual diberikan tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian pada wanita dengan usia kehamilan sampai 12 minggu.<sup>9</sup> Penelitian lainnya dengan misoprostol 400µg sublingual tiap 3 jam maksimal 5 kali pemberian pada terminasi kehamilan trimester dua.<sup>16</sup> 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 sublingual.<sup>21</sup> 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 600µg 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 400µg 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) jam.<sup>16</sup>

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efek misoprostol sublingual sebagai obat untuk pematangan serviks (*cervical priming*) sebelum tindakan kuretase dengan alat aspirasi vakum.<sup>25-8,30</sup> Pada penelitian-penelitian itu disebutkan bahwa dilatasi serviks yang adekuat untuk dilakukan suatu tindakan kuretase tanpa harus melakukan dilatasi secara mekanik adalah 8 mm.<sup>25-8,30</sup> 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.

Tujuan dari penelitian ini adalah menilai efek misoprostol sublingual 400µg 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 RSUP 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} dan 17 (48,5%) subyek dengan efek {2}. Timbulnya pengeluaran jaringan hasil konsepsi terjadi pada 17 subyek (48,6%) yang terdiri dari 16 subyek (45,7%) dengan efek {3} dan 1 subyek (2,9%) dengan efek {4} (tabel 2). Penelitian-penelitian misoprostol sublingual yang telah dilakukan di luar negeri keluaran dinilai dengan terjadinya dilatasi serviks bila tujuannya adalah untuk pematangan serviks<sup>25-8,30</sup>, sedangkan bila tujuannya untuk aborsi medis atau terapi medisinalis kasus kegagalan kehamilan, maka keluaran dinilai dengan terjadinya abortus kompletus.<sup>9</sup>

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.<sup>9,16,25-30</sup> Pada penelitian di FK Undip ini 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 sublingual.<sup>9</sup>

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.

## SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah 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% dan terjadi pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 48,6%. 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. Geyman JP, Oliver LM, Sullivan SD. Expectant, medical, or surgical treatment of spontaneous abortion in first trimester of pregnancy? *J Am Board FamPract.* 1999; 2: p.55-64.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Singh K, Fong YF. Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Human Reprod Update.* 2000;6:442-8.
6. Goldberg AB, Carusi DA, Meckstroth KR. Misoprostol in gynecology. *Current Women's Health Reports.* 2003;3: 475-83.
7. 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.
8. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod.* 2001;16: 1493-6.
9. 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.
10. 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.

11. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 563-6.
12. Murchison A, Duff P. Misoprostol for uterine evacuation in patients with early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190: 1445-6.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Rusda M, Sibuea DH, Raja SNL, Kaban Y. Penanganan blighted ovum dan missed abortion dengan misoprostol. Naskah lengkap KOGI XII. Yogyakarta. 2003.
20. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17:332-6
21. Aronsson A, Bygdeman M, Danielsson KG. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod.* 2004; 19: 81-4.
22. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Drug therapy: misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med.* 2001; 344: p.38-45.
23. Madiyono B, Moeslichan S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.* Jakarta: Binarupa Aksara, 1995; hlm.187-212.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol for preabortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination. *Contraception.* 2003; 67: 295-7.
28. 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: p.54-61
29. 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.
30. 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.

## SINOPSIS

Misoprostol telah dipakai secara luas pada kehamilan trimester I dan II untuk pematangan serviks sebelum tindakan kuratase sampai tindakan aborsi medis tanpa kuretase. Misoprostol sublingual menimbulkan dilatasi serviks tanpa pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 51,4% sampai terjadinya pengeluaran jaringan hasil konsepsi sebesar 48,6%.