

Efektivitas misoprotol per vaginam dan per oral untuk induksi persalinan pada kehamilan *a term* ketuban pecah dini

Hariadi, Zain Alkaff, Risanto Siswosudarmo
Bagian Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan,
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RS. Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Hariadi, Zain Alkaff, Risanto Siswosudarmo - *The efficacy of vaginally compared to orally administered misoprostol in inducing labor in term early ruptured membrane*

Background: Misoprostol is now widely used as an agent for the induction of labor, although the effectiveness of its use in premature rupture of the membrane is questionable.

Objectives: To compare the effectiveness of vaginal versus oral administration of misoprostol for induction of labor in term pregnancy with premature rupture of the membranes.

Study Design: A retrospective cohort

Materials and Method: The study was conducted at Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta from January 1999 to November 2001. Data were taken from medical record. The inclusion criteria were gestational age of ≥ 37 weeks not yet in labor with premature rupture of membranes, singleton gestation, cephalic presentation, reactive fetal heart pattern, and Bishop score ≤ 4 . The pregnancy that is complicated by diseases were excluded. Vaginal administration of misoprostol was considered as the exposed group while oral administration was as control. Misoprostol 50 mg had been at six hours interval, for maximal dose of 200 μg . Variable outcomes were effectiveness, duration of induction, mode of delivery, side effects, and newborn asphyxia. Data were processed with SPSS for Window version 10.0, t-Test, chi-square test, relative risk, and binary logistic regression were used for statistical analysis.

Result: During the period of three years, there had been 249 cases of premature rupture of membranes that met the inclusion and exclusion criteria consisting of 88 cases exposed group and 88 cases of control. The success rate of the vaginal misoprostol was 80.70% compared to 87.50% in the oral misoprostol with $p > 0.05$. The cesarean rate from vaginal misoprostol and oral misoprostol were 8.00% versus 3.40% respectively (RR 2.23 and 95% CI 0.62-8.73), the rate of asphyxia in the newborn was 29.50% versus 26.10% (RR 1.13 and 95% CI 0.70-1.82). The rate of side effect, hyperstimulation, was 5.70% versus 1.10% (RR 5.00 and 95% CI 0.60-41.93) in the vaginal group. The length of induction vaginal and oral misoprostol were 10.00 ± 4.86 and 9.76 ± 4.56 hours. There was one case of cesarean section followed with hysterectomy due to urine atony in the vaginal group.

Conclusion: The success rate of vaginal misoprostol induction was slightly lower than oral, but it was not statistically significant, as well as the incidence of the first minute of asphyxia. The interval between the administration of drug to complete dilatation in the vaginal and oral group was not different. The rate of cesarean section and hyperstimulation was higher in the vaginal group.

Key words: misoprostol - oral and vaginal - effectiveness - premature rupture of membranes - neonatal asphyxia

ABSTRAK

Hariadi, Zain Alkaff, Risanto Siswosudarmo - *Membandingkan keefektifan pemberian misoprostol secara vaginal dan oral untuk induksi persalinan pada kehamilan a term dengan ketuban pecah dini*

Latar Belakang: Misoprostol banyak dipakai untuk induksi persalinan, tetapi pada ketuban pecah dini keefektivannya masih dipertanyakan karena lingkungan vagina mempengaruhi keefektifan misoprostol yang diberikan secara vaginal.

Tujuan: Membandingkan keefektifan pemberian misoprostol secara vaginal dan oral untuk induksi persalinan pada kehamilan a term dengan ketuban pecah dini.

Rancangan penelitian: Kajian kohort retrospektif.

Bahan dan cara: Data diambil dari rekam medik RS.Sardjito dari Januari 1999 sampai November 2001. Kriteria inklusi adalah usia kehamilan lebih atau sama dengan 37 minggu dengan ketuban pecah dini, belum dalam persalinan, hamil tunggal, presentasi kepala, *non stress test* reaktif, dan skor Bishop kurang atau sama dengan empat. Kriteria eksklusi adalah kehamilan dengan penyakit pemberat. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi dalam dua kelompok. Kelompok perlakuan adalah yang mendapat misoprostol vaginal dan kelompok kontrol mendapat misoprostol oral Misoprostol 50 µg oral dan vaginal diberikan dengan interval enam jam dengan dosis maksimal 200 µg. Luaran yang diukur adalah keberhasilan induksi, interval sejak induksi sampai pembukaan lengkap, cara persalinan, komplikasi ibu, dan asfiksia bayi baru lahir. Data diproses dengan *SPSS for window version 10.0*. t-test dan *chi-square* digunakan untuk analisis statistik.

Hasil: Selama tiga tahun diperoleh 249 kasus ketuban pecah dini yang memenuhi kriteria kelayakan dari jumlah tersebut diambil secara acak sederhana, sebanyak 88 mendapat misoprostol per oral (kelompok kontrol) dan 88 mendapat misoprostol per vaginal (kelompok perlakuan). Keberhasilan induksi pada kelompok misoprostol vaginal adalah 80,70% sedangkan pada kelompok misoprostol oral adalah 87,50% ($p > 0,05$). Kejadian seksio sesarea adalah 8,00% vs 3,40% dengan RR 2,23 (95% CI 0,62-8,73), asfiksia bayi baru lahir adalah 29,50% vs 26,10% dengan RR 1,13 (95% CI 0,70-1,82), sedangkan hiperstimulasi adalah 5,70% vs 1,10% dengan RR 5,00 (95% CI 0,60-41,93). Interval sejak pemberian obat sampai pembukaan lengkap adalah $10,00 \pm 4,86$ dan $9,76 \pm 4,56$ jam ($p > 0,05$) masing-masing untuk misoprostol vaginal dan oral. Terdapat satu kasus seksio sesarea atas indikasi ruptura uteri imminen. Kasus ini dilanjutkan dengan histerektomi karena atonia uteri.

Simpulan: Angka keberhasilan induksi misoprostol vaginal sedikit lebih rendah dibandingkan dengan oral, tetapi secara statistik tidak bermakna, demikian juga dengan terjadinya asfiksia pada menit pertama. Interval antara pemberian obat sampai pembukaan lengkap pada misoprostol vaginal tidak berbeda dibandingkan dengan oral. Kejadian seksio sesarea dan hiperstimulasi lebih tinggi pada misoprostol vaginal, tetapi secara statistik tidak bermakna.

(B.I.Ked. Vol. 34, No. 3: 173-179, 2002)

PENGANTAR

Ketuban pecah dini terjadi sekitar 3 - 18,5% dari seluruh kehamilan¹ dan 8-10% terjadi pada kehamilan cukup bulan^{2,3,4}. Pengelolaan ketuban pecah dini merupakan masalah yang masih kontroversial dalam kebidanan. Sampai dewasa ini pengelolaan yang optimal dan baku masih belum ada. Ketuban pecah dini pada umur kehamilan cukup bulan mempunyai dua masalah yaitu segera mengakhiri kehamilan dengan konsekuensi menaikkan seksio sesarea atau menunggu persalinan spontan dengan konsekuensi menaikkan terjadinya korioamnionitis^{4,5,6,7}. Waktu antara terjadinya ketuban pecah sampai mulai persalinan mempunyai risiko infeksi terhadap janin dan ibu, dengan alasan ini direkomendasikan untuk dilakukan persalinan^{3,4,8}.

Misoprostol sering digunakan untuk induksi persalinan karena metabolisemenya mirip dengan prostaglandin E₁ alamiah, senyawa yang berperan penting pada proses persalinan. Misoprostol sangat mudah larut dan mengalami esterifikasi cepat menjadi asam lemak yang bertanggung jawab dalam aktivitas klinisnya. Setelah mengalami oksidasi pada rantai α dan β terjadi reduksi oleh keton misoprostol akan menjadi analog prostaglandin, sebagian diekskresi lewat urin. Waktu untuk mencapai kadar puncak induksi adalah 12 ± 3 menit dan waktu paruh dalam plasma adalah 20 - 40 menit^{9,10}. Metabolisme misoprostol terjadi di hati dan kurang dari 1% keluar bersama urin dalam bentuk aktif.

Beberapa penelitian induksi persalinan dengan misoprostol oral pada kehamilan cukup bulan dengan ketuban utuh menunjukkan bahwa misoprostol mempunyai keefektifan hampir sama

dengan pemberian per vaginam tetapi waktu yang diperlukan pada pemberian per oral lebih lama¹¹. Penggunaan misoprostol per vaginam untuk induksi persalinan dengan ketuban tidak utuh mempunyai keefektivan lebih lama dibanding penggunaan oksitosin tetapi keberhasilan persalinan tidak berbeda. Lingkungan vagina pada ketuban pecah dini mungkin akan berpengaruh pada kelarutan dan absorpsi misoprostol sehingga mempengaruhi kadar puncak dalam darah, meskipun pada ketuban dini tetap diproduksi prostaglandin endogen yang akan mempengaruhi proses persalinan.

Misoprostol pada pemberian oral dengan cepat diabsorpsi dan diubah menjadi metabolit aktif. Konsentrasi dalam plasma mencapai puncak sekitar 30 menit setelah pemberian dibanding satu jam setelah pemberian per vaginam, tetapi pada pemberian oral misoprostol dikeluarkan lebih cepat (dua sampai empat jam) dibanding per vaginam (lebih dari empat jam)^{12,13,14}. Bioavailabilitas misoprostol per oral menurun dengan penambahan makanan atau antasida. Pemberian per vaginam bebas dari pengaruh makanan atau ingesti obat, tetapi kadar puncak pada pemberian per vaginam lebih lama tercapai dan kurang tinggi dibanding per oral. Namun demikian, kadar puncak ini bertahan lebih lama. Faktor penting yang mempengaruhi kelarutan dan absorpsi pada pemberian per vaginam adalah lingkungan vagina. Apakah pH vagina mempengaruhi keefektivan misoprostol tidak diketahui dengan jelas. Pada berbagai penelitian tidak ada farmakokinetik untuk mengetahui efek pH vagina terhadap absorpsi misoprostol^{12,15,16}.

Hanya beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan keefektivan dan keamanan misoprostol vaginal. Dosis 50 µg setiap empat jam sampai 200 µg setiap enam jam dilaporkan efektif dan aman¹². Pada penelitian ini dibandingkan induksi persalinan dengan menggunakan misoprostol (Cytotec® 50 mg dari Searle) per vaginam dan per oral pada kehamilan a term dengan ketuban pecah dini.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dilakukan secara kohort retrospektif di RS DR. Sardjito dan RSUD Wates dengan populasi penelitian ibu hamil a term dengan ketuban pecah dini yang dirawat inap pada periode Januari

1999 sampai dengan 2001. Subjek penelitian diambil dari populasi tersebut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah ketuban pecah dini pada kehamilan tunggal, janin hidup, umur kehamilan 37 minggu atau lebih, belum dalam persalinan, presentasi kepala, nilai Bishop kurang atau sama dengan empat, *non stress test* reaktif. Kriteria eksklusi adalah riwayat perdarahan antepartum, riwayat seksio sesarea, abnormalitas denyut janin, ibu dengan penyakit pemberat seperti preeklamsia/eklamsia, dekompensasi kordis, asma, gangguan fungsi hepar, dan waktu masuk rumah sakit sudah dalam persalinan. Data dasar masing-masing subyek dicuplik dari rekam medis. Subyek yang mendapat misoprostol 50 µg per oral untuk induksi persalinan adalah kelompok kontrol, sedangkan kelompok perlakuan adalah yang mendapat misoprostol 50 µg vaginal. Pada pemberian per oral misoprostol diminum biasa, sedangkan pada pemberian per vaginam 50 µg misoprostol diletakkan di forniks posterior. Bila enam jam setelah pemberian pertama persalinan belum memasuki fase aktif (dilatasi serviks tiga atau empat sentimeter), atau kontraksi uterus kurang dari tiga kali dalam sepuluh menit, maka pemberian diulangi dengan dosis yang sama. Bila setelah diulangi empat kali pemberian misoprostol pembukaan masih belum lengkap atau Selama induksi ditambahkan oksitosin, dan dilakukan seksio sesarea maka dinyatakan induksi gagal. Keluaran utama yang diukur adalah keberhasilan induksi, dianalisis apakah ada perbedaan antara pemberian misoprostol per vaginam dibanding per oral. Di samping itu juga dinilai pengaruh cara pemberian misoprostol terhadap cara persalinan. Selama prosedur induksi, data dasar keadaan ibu dan janin dicatat sampai kelahiran bayi (cara persalinan dan nilai skor Apgar).

HASIL

Selama periode Januari 1999 sampai dengan November 2001, di bagian Obstetri dan Ginekologi RS Dr. Sardjito terdapat 4477 persalinan dengan 705 (15,75%) kasus ketuban pecah dini. Insidensi ketuban pecah dini setiap tahun di RS Dr. Sardjito adalah 16,23% (tahun 1999), 16% (tahun 2000), dan 16,09% (tahun 2001).

TABEL 1. - Komparabilitas subyek penelitian

Variable	Jenis induksi		p
	Misoprotol Vaginal (n=88)	Misoprotol oral (n=88)	
1. Umur ibu (tahun)	28,67±4,36	28,38±4,92	>0,05
2. Graviditas			
Primagravida	56(49,10%)	58(50,90%)	>0,05
Sekundi/multi	32(51,60%)	30(48,40%)	
3. Umur kehamilan (minggu)	39,23±1,51	38,85±1,40	>0,05
4. Nilai Bishop	2,93±0,96	2,81±0,88	>0,05
5. Lama ketuban pecah (jam)	20,72±31,43	15,52±14,37	>0,05

TABEL 1 menunjukkan distribusi subyek penelitian antara misoprostol oral dan misoprostol vaginal, tidak terdapat perbedaan yang bermakna berdasarkan umur, paritas, umur kehamilan, nilai Bishop, dan lama ketuban pecah. Sehingga bias penelitian akibat faktor tersebut dapat dihindarkan.

TABEL 2 menunjukkan keberhasilan induksi sampai pembukaan lengkap pada persalinan vagi-

nal: pada kelompok misoprostol vaginal lebih rendah daripada kelompok misoprostol oral yaitu 80,70% dibanding 87,50% tetapi perbedaan in tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan keberhasilan induksi persalinan dengan misoprostol oral lebih tinggi daripada secara vaginal pada ketuban pecah tetapi secara statistik tidak bermakna.

TABEL 2. - Keberhasilan induksi berdasarkan cara pemberian misoprostol

Misoprostol	Keberhasilan induksi		%	p
	Berhasil	Gagal		
Vaginal (n = 88)	71	17	80,70	>0,05
Oral (n = 88)	77	11	87,50	

TABEL 3. - Pengaruh cara pemberian misoprostol terhadap cara persalinan

Misoprostol	Cara Persalinan		%	RR (CI-95%)
	Abdominal	Vaginal		
Vaginal (n = 88)	7	81	8,00	2,33
Oral (n = 88)	3	85	3,40	(0,62-8,73)

TABEL 4. - Pengaruh cara pemberian misoprostol terhadap kejadian takisistol atau hiperstimulasi

Misoprostol	Cara Persalinan		%	RR (CI-95%)
	Ada	Tidak ada		
Vaginal (n = 88)	5	83	5,70	5,00
Oral (n = 88)	1	87	1,10	(0,60-41,93)

TABEL 3 menunjukkan kejadian seksio sesarea pada kelompok vaginal lebih tinggi dibanding kelompok misoprostol oral yaitu 8,00% berbanding 3,40 yang secara statistik tidak bermakna, dengan RR 2,33 kali dan 95%CI 0,62-8,73.

TABEL 4 menunjukkan kejadian takisistol/ hiperstimulasi pada misoprostol vaginal lebih tinggi dibanding kelompok oral yaitu 5,70% berbanding 1,10% yang secara statistik tidak bermakna, dengan RR 5,00 kali dengan 95% CI 0,60-41,93.

TABEL 5. - Pengaruh cara pemberian misoprostol terhadap kejadian asfiksia (nilai Apgar satu menit kurang dari tujuh)

Misoprostol	Luaran janin		%	RR (CI-95%)
	Asfiksia	Tidak Asf		
Vaginal (n = 88)	26	62	29,50	1,13
Oral (n = 88)	23	65	26,10	(0,70-1,82)

TABEL 6. - Dosis dan lama induksi sampai pembukaan lengkap berdasarkan jenis induksi

Variabel	Jenis induksi		p
	Misoprostol vaginal (n=71)	Misoprostol oral (n=71)	
Jumlah pemberian (µg)	69,45±49,66	79,36±45,16	>0,05
Lama induksi (jam)	10,00±4,86	9,76±4,56	>0,05

TABEL 5 menunjukkan risiko asfiksia (nilai Apgar satu menit kurang dari tujuh) pada kelompok misoprostol vaginal adalah 29,50% sedangkan pada kelompok misoprostol oral 26,10% dengan RR 1,13 kali dan 95% CI 0,70-1,82. Ini menunjukkan bahwa kejadian asfiksia bayi baru lahir pada kelompok misoprostol vaginal dan oral tidak jauh berbeda. Dilaporkan, risiko terjadinya asfiksia pada menit pertama 12% (dengan Apgar skor kurang dari tujuh), 10% terjadi kelainan denyut jantung janin, dan tidak ditemukan Apgar pada menit kelima kurang dari tujuh. Walaupun perbedaan ini tidak bermakna pada luaran bayi (skor Apgar bayi menit pertama dan kelima) tetapi bayi yang lahir dengan induksi misoprostol mendapat perawatan yang lebih lama. Tingginya kejadian asfiksia pada penelitian ini kemungkinan oleh karena faktor penilaian skor Apgar menit pertama.

TABEL 6 memperlihatkan kebutuhan misoprostol dalam dosis rerata kumulatif pada kelompok misoprostol vaginal adalah 69,45±49,66 mg dan misoprostol oral adalah 79,36±45,16 mg, yang secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p > 0,05$). Lama induksi dapat dilihat interval waktu dari mulai induksi sampai pembukaan lengkap pada kelompok misoprostol vaginal adalah 10,00±4,86 jam dan misoprostol oral adalah 9,76±4,56 jam. Hal ini menunjukkan lingkungan vagina mempengaruhi farmakokinetika misoprostol, walaupun keberhasilan persalinan dalam 24 jam tidak jauh berbeda.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan keberhasilan induksi dalam 24 jam pada kelompok misoprostol

vaginal dengan misoprostol oral masing-masing sebesar 87,50% dan 80,70% dengan $p > 0,05$ dan rerata lama interval waktu dari awal induksi sampai pembukaan lengkap pada kelompok vaginal dan oral adalah 10,00±4,86 vs 9,76±4,56 jam. Penelitian ini memperlihatkan bahwa keberhasilan induksi pada kedua kelompok secara klinis dan statistik tidak terdapat perbedaan, hal ini berhubungan dengan farmakokinetik pada misoprostol vaginal dan oral, dan pada ketuban pecah dini juga dipengaruhi pengeluaran prostaglandin endogen^{1,19} sehingga keberhasilan induksi vagina tidak berbeda dengan oral pada induksi persalinan dengan ketuban pecah dini.

Keamanan penggunaan misoprostol telah banyak dilaporkan, di antara parameter yang digunakan adalah efek samping terhadap ibu dan nilai Apgar menit pertama. Kejadian seksio sesarea pada penelitian ini pada kelompok misoprostol vaginal terdapat tujuh kasus (8,00%) dengan satu indikasi gawat janin, satu indikasi ruptura uteri imminen, dan lima indikasi takisistol/hiperstimulasi, sedangkan pada kelompok misoprostol oral terdapat tiga kasus seksio sesarea (3,40%) dengan dua indikasi induksi gagal dan satu indikasi hiperstimulasi walaupun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Indikasi seksio sesarea karena gawat janin kemungkinan diakibatkan efek misoprostol berupa takisistol atau pengaruh ketuban pecah dini sendiri. Efek samping induksi berupa takisistol atau sindrom hiperstimulasi pada penelitian ini lebih sering terjadi pada kelompok misoprostol vaginal. Hal ini sesuai dengan farmakodinamika misoprostol bahwa pemberian misoprostol secara vaginal mempunyai

efek terhadap sistem reproduksi lebih tinggi dibanding secara oral. Terdapat satu kasus histerektomi atas indikasi atonia uteri setelah dilakukan seksio sesarea atas indikasi raptura uteri imminen pada kelompok misoprostol vaginal. Apakah atonia uteri terjadi karena pengaruh misoprostol belum dapat dibuktikan. Ada laporan kasus ruptura uteri dan emboli air ketuban, tetapi kasus tersebut hanya suatu laporan dan belum terdapat penelitian ditemukan adanya efek tersebut. Hal ini perlu diperhatikan terhadap kemungkinan risiko terjadinya ruptura uteri pada induksi persalinan aman menggunakan misoprostol, sehingga perlu menentukan secara akurat imbang kepala dan panggul sebelum melakukan induksi dengan misoprostol. Kejadian asfiksia pada bayi baru lahir pada penelitian ini dinilai pada menit pertama kelahiran tidak berbeda bermakna secara statistik yaitu adalah 29,50% pada kelompok misoprostol vaginal dan 26,10% pada kelompok misoprostol oral dengan RR 1,13 kali dan 95%CI 0,70-1,82. Dibandingkan dengan penelitian terdahulu, risiko terjadinya asfiksia pada menit pertama (12%), pada penelitian ini lebih tinggi yang mungkin disebabkan perbedaan penilaian skor Apgar.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada populasi kehamilan a term dengan ketuban pecah dini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Keefektifan misoprostol vaginal tidak berbeda dibandingkan dengan oral (87,50% vs 80,70%).
2. Lama waktu induksi sampai pembukaan lengkap pada kelompok misoprostol vaginal tidak berbeda dengan oral (10,00±4,86 jam vs 9,76±4,56 jam).
3. Kejadian seksio sesarea pada kelompok misoprostol lebih tinggi dibanding kelompok misoprostol oral (8,00% vs 3,40) tetapi tidak bermakna secara statistik.
4. Kejadian takisistol/hiperstimulasi lebih sering pada kelompok misoprostol vaginal dibanding oral (5,70% vs 1,10%) tetapi tidak bermakna secara statistik.
5. Kejadian asfiksia menit pertama pada induksi misoprostol vaginal dan oral tidak berbeda (29,50% vs 26,10%)

6. Pemberian misoprostol harus diikuti pengawasan yang ketat karena dapat menimbulkan efek samping terhadap ibu dan janin.

KEPUSTAKAAN

1. Garite TJ. Premature rupture of membranes. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal Fetal Medicine. Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 625-36.
2. Wing DA, Paul H. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six week gestation. *Am J Obstetr Gynecol* 1998; 179: 94-9
3. Walling AD. *Oral misoprostol or IV oxytocin for induction*. New York: American Family Physician, 2000.
4. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N.Engl.J Med* 1998; 338: 663-70.
5. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TI, et.al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membrane at term. *N.Engl.J. Med* 1996, 344: 1005-10.
6. Sofowean S. Ketuban pecah dini pada kehamilan cukup bulan: Pananganan secara aktif (PA) vs pananganan secara konservatif (PK). *B.I.Ked* 1999; 31(2): 114-5.
7. Ngai SW, Lao Terence, HO PC. Cervical Priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. *Am J Obstetr Gynecol* 1996; 87(1): 923-6.
8. Lars Ladfors. Pre labour rupture of the membrane at or near term. Perinatal center Departement of Obstetric and Ginecology Sahlgrenska University Hospital Göteborg, Sweden, 1998.
9. Tjokronegoro A, Setiawan B, eds. *Prostaglandin dan Implikasi Klinis*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta, 1983.
10. Molnar P. *Clinical pharmacology of misoprostol*. *Emerg. Pharm cited* 1997. Available from: URL. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/misopro-cp.htm>
11. Gorzelak BL, Laskowska M, Oleszezuk J. Comparative analysis of the effectiveness of misoprostol and prostaglandin E2 in the preinduction and induction of labor. *Med Sci Monit* 2001; 7(5): 1023-8.
12. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
13. Fisher SA, Mackenzie PV, Davies GAL. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: A double-blind randomized controlled trial. *Am J Obstetr Gynecol* 2001; 185(4): 906-10.
14. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwesser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. *Am J Obstetr Gynecol* 1999; 181(5): 1108-12.
15. Ramsey PS, Ogburn Jr PL, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical and labor induction. *Am J Obstetr Gynecol* 2000; 182: 1616-9.

16. Hale RW, Zinberg S. Use of misoprostol in pregnancy. American College of the Obstetricians and Gynecologists. N Engl J Med 2001; 344: 59-60.
17. Nasution BJ. Perbandingan efektivitas misoprostol peroral pervaginam untuk persalinan (tesis). Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada: Yogyakarta 2000.
18. How HY, Leaseburge L, Khoury J, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of laor. Am J Obstetr Gynecol 2001; 185(4): 911-5.
19. Williams J. Mechanical factor in the etiology of Prom. Clin Obstetr Gynecol 1991; 34(4): 702-14.
20. Program for appropriate technology in health (PATH), EngenderHealth. Misoprostol for abstetric and gynecologic uses: A literature review. 2nd ed. New York 2001.