

**EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING PENGGUNAAN
OFF-LABEL RUTE PEMBERIAN DARI MISOPROSTOL
TABLET 25 µg UNTUK PEMATANGAN SERVIKS PADA
KEHAMILAN SEROTINUS DAN KETUBAN PECAH DINI**

*EFFECTIVITY AND SIDE EFFECTS OF OFF-LABLE
ADMINISTRATION ROUTE OF MISOPROSTOL TABLETS
25 µg AS CERVICAL RIPENING IN SEROTINUS
PREGNANCY AND PREMATURE RUPTURE OF
MEMBRANESS*

ROSARDIAN SARI



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING PENGGUNAAN
OFF-LABEL RUTE PEMBERIAN DARI MISOPROSTOL
TABLET 25 µg UNTUK PEMATANGAN SERVIKS PADA
KEHAMILAN SEROTINUS DAN KETUBAN PECAH DINI**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

ROSARDIAN SARI

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

TESIS

EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING PENGGUNAAN
OFF-LABEL RUTE PEMBERIAN DARI MISOPROSTOL
TABLET 25 µg UNTUK PEMATANGAN SERVIKS PADA
KEHAMILAN SEROTINUS DAN KETUBAN PECAH DINI

Disusun dan diajukan oleh

ROSARDIAN SARI

Nomor Pokok N012171027

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 07 Januari 2020

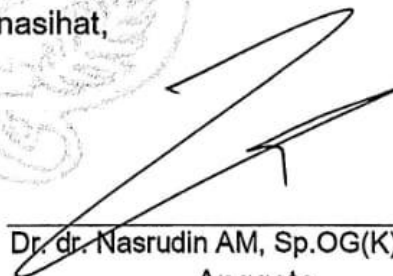
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,



Prof. Dr. rer-nat. Marianti A Manggau., Apt.
Ketua



Dr. dr. Nasrudin AM, Sp. OG(K), MARS.
Anggota

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi



Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt.



Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rosardian Sari
Nomor Mahasiswa : N012171027
Program studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Januari 2020

Yang menyatakan



Rosardian Sari

PRAKATA

Assalamu'alikum. Wr. Wb.

Dengan Asma Allah Yang Ar-Rahman dan Ar-Rahim, atas cintaNya, KasihsayangNya, dan petunjukNya kepada Penulis, Penulis mengucapkan "Alamdulillah" dapat menyelesaikan penulisan tesis ini sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Farmasi di Universitas Hasanuddin Makassar. Judul yang diangkat dalam Tesis ini yakni "Efektivitas dan efek samping penggunaan off-label rute pemberian dari misoprostol tablet 25 µg untuk pematangan serviks pada kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini".

Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt. dan Bapak Dr. dr. Nasrudin AM, Sp.OG(K)., MARS selaku komisi penasihat yang telah banyak memberikan masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terimakasih kepada anggota Komisi Penguji Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt., Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. dan Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm, Ph.D., Apt., memberikan masukan dalam penyusunan tesis ini. Terimakasih kepada Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar, Bapak Subehan, M.Pharm., SC., Ph.D., Apt

Terimakasih sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada kedua orang tua penulis yang memberi dukungan, doa dan semangat dan terakhir ucapan terimakasih kepada rekan-rekan yang tidak tercantum namanya tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga Allah Subhanahu wa ta'ala memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/ Ibu/ Saudara berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Walaikumsalam warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, Januari 2020

Rosardian Sari

ABSTRAK

ROSARDIAN SARI. *Efektivitas dan efek samping penggunaan off-label rute pemberian dari misoprostol tablet 25 µg untuk pematangan serviks pada kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini* (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Nasrudin AM).

Misoprostol adalah analog prostaglandin E₁ yang direkomendasikan oleh FDA untuk pengobatan dan pencegahan ulkus peptikum dan sekarang telah banyak digunakan di bidang obstetri sebagai pematangan serviks. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan efek samping penggunaan off-label rute pemberian misoprostol tablet 25 µg yang digunakan sebagai pematangan serviks pada kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif non eksperimental dengan pengambilan data secara retrospektif. Pengukuran pematangan serviks dilakukan dengan melihat peningkatan skor bishop. Misoprostol 25 µg diberikan pada subjek dengan serviks yang tidak matang yaitu skor bishop ≤6.

Hasil penelitian pada ibu dengan kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini menunjukkan bahwa misoprostol tablet 25 µg pervaginam efektif memantangkan serviks dengan meningkatkan skor bishop menjadi ≥7 pada 6 jam pemberian. Penggunaan misoprostol 25 µg untuk pematangan serviks menunjukkan adanya peningkatan skor bishop yang signifikan ($p < 0,05$) pada ibu dengan kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini. Sedangkan efek samping yang terjadi adalah muntah pada kasus ketuban pecah dini dengan persentase sebesar 4% dan pada kehamilan serotinus tidak terjadi efek samping.

Kata kunci : Off-Label, Misoprostol Tablet 25 µg, Pematangan Serviks, Kehamilan Serotinus, Ketuban Pecah Dini

ABSTRACT

ROSARDIAN SARI. *Effectivity and side effects of off-label administration route of misoprostol tablets 25 µg for cervical ripening in serotinus pregnancy and premature rupture membraness* (supervised by Marianti A. Manggau and Nasrudin A.M).

Misoprostol is a prostaglandin E1 analogue recommended by the FDA for the treatment and prevention of peptic ulcer and is now widely used in obstetrics as a cervical ripening. This study discusses the effectiveness and side effects of using the off-label administration route of 25 µg misoprostol tablet as cervical ripening in early serotinus pregnancy and premature rupture of membranes.

This research is a non experimental descriptive study with retrospective data collection. Measurement of cervical ripening is done by measuring an increase in bishop score. Misoprostol 25 µg was given to subjects with an unfavorable cerviks ie bishop score ≤ 6 .

The results of the research on mothers with serotinus pregnancy and premature rupture of membranes showed that 25 µg misoprostol tablets vaginal administration were effective in cervical ripening by increasing the bishop score to ≥ 7 at 6 hours of administration. The use of 25 µg misoprostol vaginal administration for cervical ripening showed a significant increase in bishop scores ($p < 0.05$) in mothers with early serotine pregnancy and premature rupture of membranes. While the side effects including vomiting in cases of premature rupture of membranes with a percentage of 4% and in serotinus pregnancy no side effects occur.

Keywords : Off-Lable, Misoprostol Tablets 25 µg, Cervical Ripening, Serotinus Pregnancy, Premature Rupture of Membraness

DAFTAR ISI

| | halaman |
|--------------------------------------|---------|
| PRAKATA | v |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR TABEL | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiii |
| DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN | xiv |
| I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 4 |
| C. Tujuan Penelitian | 4 |
| D. Manfaat Penelitian | 5 |
| II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| A. Obat <i>Off-Label</i> | 6 |
| B. Prostaglandin | 10 |
| C. Misoprostol | 13 |
| D. Pematangan Serviks | 29 |
| E. Anatomi dan Fisiologi Vagina | 37 |
| F. Drug Delivery System Intravaginal | 38 |

| | |
|---|----|
| G. Ketuban Pecah Dini | 41 |
| H. Kehamilan Serotinus | 46 |
| I. Kerangka Teori | 51 |
| J. Kerangka Konsep | 52 |
| K. Definisi Operasional | 53 |
| III METODE PENELITIAN | 55 |
| A. Rancangan Penelitian | 55 |
| B. Waktu dan Tempat penelitian | 55 |
| C. Populasi dan Sampel | 55 |
| D. Prosedur Penelitian | 58 |
| E. Alur Penelitian | 60 |
| IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 61 |
| A. Data Demografi Pasien pada kehamilan Serotinus dan Ketuban Pecah Dini | 62 |
| B. Efektivitas Misoprostol pada Kehamilan Serotinus dan Ketuban Pecah Dini | 66 |
| C. Efek Samping Misoprostol pada Kehamilan Serotinus dan Ketuban Pecah Dini | 74 |
| V PENUTUP | 78 |
| A. Kesimpulan | 78 |
| B. Saran | 78 |
| DAFTAR PUSTAKA | 79 |
| LAMPIRAN | 84 |

DAFTAR TABEL

| nomor | | halaman |
|--------------|---|----------------|
| 1. | Dosis misoprostol | 16 |
| 2. | Rute pemberian misoprostol | 27 |
| 3. | Klasifikasi pematangan serviks menurut sistem skor bishop | 36 |
| 4. | Karakteristik pada kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini dengan terapi misoprostol tablet 25 µg | 62 |
| 5. | Hasil pengukuran skor bishop pada kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini | 66 |
| 6. | Hasil analisis statistik pengukuran skor bishop pada kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini | 72 |
| 7. | Efek samping penggunaan misoprostol tablet 25 µg pada ibu dengan kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini | 74 |
| 8. | Data skor bishop pada ibu dengan kehamilan serotinus | 84 |
| 9. | Data skor bishop pada ibu dengan ketuban pecah dini | 85 |
| 10. | Data efek samping misoprostol pada 6 jam pemberian | 86 |

DAFTAR GAMBAR

| nomor | halaman |
|-------------------------------|----------------|
| 1. Sintesis prostaglandin | 12 |
| 2. Struktur kimia misoprostol | 14 |

DAFTAR LAMPIRAN

| nomor | | halaman |
|--------------|---|----------------|
| 1. | Hasil pengukuran skor bishop pada kasus kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini | 84 |
| 2. | Efek samping misoprostol pada ibu dengan kehamilan serotinus dan ketuban pecah dini | 86 |
| 3. | Hasil analisis statistik skor bishop pada kasus kehamilan serotinus | 87 |
| 4. | Hasil analisis statistik pengukuran skor bishop pada kasus ketuban pecah dini | 89 |
| 5. | Kode etik penelitian | 91 |

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

| Lambang / singkatan | Arti dan keterangan |
|---------------------|--|
| AA | <i>Arachidonic Acid</i> |
| AUC | <i>Area Under the Curve</i> |
| Cmax | <i>Peak serum levels of MPA</i> |
| COX | <i>Cyclooxygenase</i> |
| ECM | <i>Extracellular matrix</i> |
| FHR | <i>Fetal Heart Rate</i> |
| IL | <i>Interleukin</i> |
| MMP | <i>Matrix metalloproteinase</i> |
| MPA | <i>Misoprostol acid</i> |
| NICU | <i>Neonatal Intensive Care Unit</i> |
| NO | <i>Nitrit Oxide</i> |
| NSAID | <i>Non steroid anti-inflammatory drugs</i> |
| PG | <i>Prostaglandin</i> |
| PGDH | <i>15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase</i> |
| PLA/C | <i>Phospholipase A2/C</i> |
| PROM | <i>Premature rupture of membraness</i> |
| Tmax | <i>Time to peak serum level of MPA</i> |