

MISOPROSTOL UNTUK INDUKSI PERSALINAN PADA KEHAMILAN

ATERM

Gede Angga Permana AW, Putera Kemara , I Wayan Megadhana
Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah
Sakit Umum Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Induksi persalinan adalah proses menginisiasi kontraksi uterus baik dengan medikasi maupun tindakan medis sebelum onset persalinan spontan. Beberapa studi memperlihatkan drip oksitosin kurang efisien untuk induksi pada kondisi serviks yang belum siap, dimana akibat kegagalan induksi mengakibatkan peningkatan angka seksio sesaria. Misoprostol adalah obat sintetik prostaglandin E1, yang diketahui memiliki efek perubahan kondisi serviks dan obat untuk induksi. Efek dari misoprostol dosis tunggal adalah peningkatan tonus uterus. Tingkat misoprostol di plasma darah yang tetap diperlukan untuk kontraksi yang reguler. Bioavailabilitas misoprostol pervaginam lebih baik dibandingkan dengan oral, sublingual, dan rektal. Misoprostol memperlihatkan penurunan 47% resiko seksio sesaria (risk ratio = 0,53). Pada kondisi serviks yang kurang mendukung, misoprostol dapat memberikan keuntungan lebih dibandingkan dengan oksitosin sebagai obat induksi persalinan.

Keywords : misoprostol, labor induction

MISOPROSTOL FOR INDUCTION OF LABOR IN TERM PREGNANCY

ABSTRACT

Induction of labor refers to the process whereby uterine contractions are initiated by medical or surgical means before the onset of spontaneous labor. Several studies have shown that continuous intravenous infusion of oxytocin is less efficient, particularly when there are unfavorable cervical conditions, leading frequently to a cesarean section, because of induction failure. Misoprostol is a cervical modifying agent and labor inductor. The typical effect of a single dose of oral misoprostol is an increase in uterine tonus. Sustained plasma level of misoprostol is required for the development of regular contractions appear. The bioavailability of vaginal misoprostol also greater compared to oral, sublingual and rectal administration. Using misoprostol for cervical ripening and labor induction represented a 47% reduction in the risk of having a cesarean section (risk ratio = 0.53). In cases of unfavorable cervix condition, the use of misoprostol could produce several beneficial effects compared to other inductor such as oxytocin

Keywords : misoprostol, labor induction

LATAR BELAKANG

Persalinan adalah sebuah proses dimana terjadi perpindahan bayi dari lingkungan intrauterine ke ektrauterin. Persalinan adalah sebuah diagnosis klinis yang didefinisikan dengan dimulainya dan pengulangan kontraksi secara terus menerus dengan tujuan untuk mendapatkan dilatasi dan penipisan serviks. Induksi persalinan adalah proses dimana kontraksi uterus dimulai dengan bantuan farmakologi medis atau tindakan medis sebelum onset persalinan normal.¹ Dalam dua decade terakhir, angka induksi persalinan di Amerika Serikat telah bertambah dua kali lipat dari sebelumnya, dengan lebih dari 22% dari semua wanita hamil menjalani induksi persalinan. Induksi persalinan sebaiknya dipertimbangkan ketika keuntungan bagi ibu dan bayi yang diberikan melebihi dari kerugian yang mungkin terjadi. Masalah ini harus

didiskusikan dengan sang ibu sebelum dimulainya induksi persalinan. Beberapa hal yang wajib didiskusikan antara lain adalah indikasi, risiko dan keuntungan yang didapat.^{2,3} Salah satu indikasi induksi persalinan yang paling sering adalah kehamilan *post term* atau kehamilan lewat waktu dimana umur kehamilan melebihi setidaknya 41 minggu. Indikasi lainnya meliputi ketuban pecah dini, kemungkinan terjadinya kegawatan, kondisi medis ibu yang dapat membahayakan kehamilan, sindrom antifosfolipid, korioamnionitis, solusio plasenta dan kematian janin.³ Mempertahankan umur kehamilan pada kondisi seperti itu dapat membahayakan bagi ibu dan janin. Namun demikian induksi dapat pula berakhir dengan kegagalan dimana masa persalinan dapat memanjang dan ibu kelelahan dan berakhir dengan seksio sesaria.⁴

Kondisi serviks telah lama digunakan sebagai faktor penting sebelum melakukan induksi, dan berbagai sistem penilaian telah ada sejak tahun 1930. Pada tahun 1964 Skor Bishop menjadi salah satu sistem skor yang paling sering digunakan dalam menilai kemungkinan suksesnya induksi persalinan. Dalam beberapa tahun terakhir, telah diketahui bahwa kondisi serviks yang kurang mendukung juga kurang mendukung suksesnya persalinan per vagina.^{1,5} Terdapat banyak situasi obstetri dimana membutuhkan induksi persalinan dimana kondisi serviks yang belum tipis dan kurang mendukung.^{4,5} Penipisan dan pelebaran serviks adalah sebuah proses dimana serviks melunak, membuka dan menipis. Serviks yang belum matang secara umum dikatakan belum apabilabelum lunak, membuka kurang dari 2 cm dan menipis kurang dari 50%. Jika tidak membuka

selaput ketuban secara sengaja saat pembukaan masih kurang dari 4 cm, kemungkinan akan terjadi kegagalan induksi, peningkatan resiko infeksi dan meningkatnya angka seksio sesaria.⁶

Dari sekian banyak obat farmakologis yang digunakan untuk induksi, oksitosin dan prostaglandin adalah yang paling sering. Beberapa studi memperlihatkan bahwa drip oksitosin yang kontinyu sebenarnya kurang efektif, khususnya ketika kondisi serviks yang belum matang, dimana dapat menyebabkan kegagalan induksi. Dalam beberapa kasus, prostaglandin dapat digunakan untuk membantu mematangkan serviks pada proses – proses awal. Dari beberapa studi yang telah dilakukan pada negara – negara maju, menggunakan prostaglandin E2 (jel dinoproston) untuk pematangan serviks dan induksi persalinan pada kasus – kasus dimana skor bishop kurang dari 7 telah terbukti efektif. Bagaimanapun

penggunaan obat ini masih terbatas karena biaya yang tinggi dan instabilitas terhadap suhu sehingga menyulitkan penyimpanan serta kebutuhan penggunaan oksitosin yang tinggi setelah serviks berhasil dimatangkan.^{1,5,6}

Misoprostol adalah obat yang telah dinilai aman oleh badan pengawas obat Amerika (FDA) sebagai obat pencegah ulkus gaster akibat obat antiinflamasi non steroid. Namun penggunaan misoprostol pada persalinan masih kontroversi di Amerika Serikat. Misoprostol adalah prostaglandin E1 sintesis, yang saat ini memperoleh perhatian lebih karena murah, stabil pada suhu ruangan, penyimpanan yang mudah dan cara pemakaian yang mudah untuk proses pematangan serviks dan induksi persalinan. Pada kasus dimana serviks belum matang, penggunaan misoprostol dapat memberikan beberapa keuntungan

sehingga dapat menurunkan insiden seksio sesaria.^{4,5,6}

INDUKSI PERSALINAN

Fisiologi Uterus

Induksi persalinan adalah proses memulainya persalinan sebelum adanya tanda – tanda inpartu, dengan tujuan akhir kelahiran bayi dan plasenta. Angka induksi persalinan bervariasi berdasarkan lokasi dan institusi, namun dari data – data yang ada menunjukkan peningkatan.³ Serviks sendiri terdiri jaringan ikat longgar dan padat. Komponen utama dari jaringan ikat ini adalah kolagen dengan sejumlah jaringan elastis. Selain jaringan ikat, terdapat jaringan otot dalam jumlah yang tidak banyak.

Kolagen terdiri dari serat padat regular yang tersusun dalam kesatuan parallel yang terkait satu sama lain dengan tautan silang, serta terdapat beberapa sel mast dan sel inflamasi lain yang tersebar. Substansi dasar jaringan ikat

ini adalah proteoglikan kompleks terdiri dari rantai glikosaminoglikan (GAG) sebagai protein inti dan tertaut dengan kuat pada rantai asam hyaluronik. GAG yang dominan terdapat di serviks adalah dermatan sulfat, dimana keduanya terdiri atas asam hyaluronik yang menyebabkan sifatnya menjadi hidrofilik. Fibroblast dengan banyak tonjolan sitoplasmik menjalar dari satu serat ke serat lain, membentuk celah miometrial pada substansi dasarnya. Dengan bertambahnya usia kehamilan, vaskularisasi bertambah dan menyebabkan leukosit dan makrofag bermigrasi keluar pembuluh darah ke dalam stroma serviks. Proses inflamasi yang terjadi menyebabkan reduksi dari jumlah kolagen dan peningkatan relatif pada asam glukuronat dan GAG heparin sulfat. Pemecahan enzimatik dari serat kolagen ini oleh koleagenase dan matrix metalloproteinase oleh fibroblast dan

leukosit menyebabkan pelunakan dari serviks.^{7,8}

Proses pematangan serviks dihubungkan dengan penurunan jumlah serat kolagen, penurunan kekuatan serat kolagen, dan penurunan kekuatan matriks ekstraselular. Perubahan yang dihubungkan dengan pematangan serviks adalah peningkatan dekorin serviks (dermatan sulfat proteoglikan 2), dimana menyebabkan pemisahan serat kolagen. Semua perubahan ini menyebabkan penipisan dan pelunakan serviks. Dengan kontraksi uterus, dengan dilatasi serviks menyebabkan reorientasi dari serat kolagen sesuai tekanan dari janin yang lewat. Pematangan serviks biasanya dimulai sebelum onset persalinan dan penting untuk pembukaan serta lewatnya janin.⁷

Indikasi, Kontraindikasi dan Risiko

Induksi Persalinan

Indikasi utama dari induksi persalinan dibagi menjadi kondisi ibum janin atau

social serta kombinasi dari ketiganya dimana dapat merupakan kondisi yang telah terjadi atau mungkin terjadi.⁸ Induksi harus dipertimbangkan ketika keuntungan melebihi risiko yang ditimbulkan.

Kondisi Janin	Kondisi Ibu
<i>Telah / sedang terjadi</i>	
Kelainan pertumbuhan Solusio plasenta Polihidramnion Alloimunisasi sel darah Infeksi fetus Makrosomia	Kondisi kesehatan Diabetes Infeksi intrauterin Koagulopati Perdarahan Polyhydramnion
<i>Kemungkinan terjadi</i>	
Kegagalan Riwayat obstetric Ketuban pecah dini Diabetes mellitus	Hipertensi Ibu pendek Kematian janin Ketuban pecah dini

Tabel 1. Indikasi induksi^{3,8}

Maternal	Janin
Infeksi Herpes Disproporsi sefalopelvik Perdarahan pervaginan Plasenta previa Vasa previa	Malpresentasi janin Kondisi bayi yang meragukan

Tabel 2. Kontraindikasi dari induksi persalinan antara lain:³

Sebelum induksi beberapa hal sebaiknya dinilai dan diperhatikan antara lain:

- Indikasi dan kontraindikasi
- Usia kehamilan
- Kondisi serviks (skor Bishop)
- Penilaian pelvis dan antropometri janin
- Kondisi selaput amnion dan cairan amnion
- Fetal wellbeing/fetal heart rate monitoring prior to labour induction
- Kesejahteraan janin

Risiko potensial dari induksi persalinan adalah peningkatan kemungkinan seksio sesaria, hiperstimulasi, kegawatan janin, rupture uterus, aspirasi meconium dan prolapse tali pusat akibat amniotomi.³

Penilaian Serviks

Beberapa ahli obstetric menganggap kondisi serviks dapat memperkirakan waktu terjadinya kelahiran, karena

terdapat hubungan walaupun belum dapat dibuktikan. Metode yang paling sering digunakan untuk menilai kondisi serviks adalah skor Bishop karena simple dan memiliki nilai prediktif yang paling baik. Sistem skor ini menggunakan dilatasi serviks, penipisan, konsistensi, posisi dan penurunan kepala janin. Beberapa metode lain yang disebut dalam literature selain menggunakan skoring adalah pemeriksaan ultrasonografi serviks dan penilaian fibronektin fetal pada secret serviks.^{7,8}

Bishop skor 5 atau lebih dianggap signifikan untuk serviks yang matang dan induksi yang berhasil. Bishop skor dinilai seperti dibawah:

Factor	Points Assigned			
	0	1	2	3
Dilatation (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Effacement (%)	0-30	40-50	60-70	80
Station	-3	-2	-1 or 0	+1 or +2
Consistency	Firm	Medium	Soft	
Position	Posterior	Mid	Anterior	

Tabel 3. Skor Bishop⁹

Dilatasi diukur berdasarkan diameter dari pembukaan serviks yang teregang. Dilatasi dan penipisan saling melengkapi dan keduanya merupakan faktor penting dalam proses kala satu persalinan. Penipisan adalah ukuran dari teregangnya sebuah serviks. Ini mirip dengan analogi karet dimana semakin karet teregang maka karet akan semakin tipis. Penurunan kepala janin ditentukan dengan menilai posisi terbawah kepala janin relative terhadap jarak ke spina ischiadikus, dimana spina ischiadikus ini dapat diraba sebagai penonjolan tulang jauh di bagian posterior vagina. (kurang leboh 8-10cm). Angka negative menunjukkan kepala masih jauh didalam jalan lahir. Pada wanita primigravida, serviks biasanya lebih kaku dan tahan terhadap regangan. Pada wanita muda, serviks juga lebih kaku dibandingkan wanita yang lebih tua. Dengan riwayat melahirkan pervaginam serviks menjadi lebih lunak dan

memiliki kecenderungan untuk lebih mudah membuka pada usia kehamilan aterm yang berikutnya. Posisi dari serviks bervariasi pada tiap wanita. Lokasi anatomis serviks terhadap dari vagina sebenarnya mengarah ke posterior. Semakin serviks mengarah ke anterior maka akan semakin memudahkan proses persalinan. Skor Bishop secara umum merupakan system yang subjektif, namun tetap dianjurkan untuk digunakan dalam penilaian serviks. Skor kurang dari 5 menunjukkan jika pematangan serviks masih dibutuhkan, sedangkan skor 9 atau lebih menunjukkan kalau pematangan sudah sempurna.^{3,7}

Metode lain untuk menilai kematangan serviks adalah dengan menggunakan penilaian fetal fibronektin (FFN). Konsentrasi FFN pada transudate serviks menunjukkan korelasi dengan prognosis induksi. Konsentrasi lebih dari 50 mg/ml diasosiasikan dengan

serviks yang matang serta risiko kegagalan induksi dan morbiditas yang lebih rendah. Hasil dari 8 studi menunjukkan bahwa FFN positif diasosiasikan dengan lama persalinan yang singkat dibandingkan dengan FFN negatif.⁸

Metode penilaian lain yang dapat digunakan adalah dengan ultrasonografi dan serum nitrat. Berbagai metode telah dikembangkan untuk membantuk pematangan serviks, seperti penggunaan prostaglandin dan misoprostol.⁸

MISOPROSTOL

Sifat Farmakologis Misoprostol

Misoprostol adalah obat yang digunakan untuk pencegahan ulkus gaster akibat obat antiinflamasi non steroid, untuk kematian janin dalam kandungan, mengeluarkan konsepsi pada abortus dini serta saat ini banyak digunakan sebagai induksi persalinan. Secara farmakologis misoprostol adalah

prostaglandin E1 sintetis analog (PGE₁ analog). Misoprostol tersedia hampir di semua Negara dalam sediaan tablet 100 atau 200 µg. Misoprostol diabsorpsi secara baik dan melewati deesterifikasi cepat oleh hati untuk kemudian menjadi bentuk asam bebas, yang bermain dalam efek klinisnya nanti. Tidak seperti struktur dasarnya, bentuk asam bebas ini dapat dideteksi dalam plasma. Misoprostol dikembangkan dalam beberapa regimen untuk beberapa rute penggunaan, seperti tablet, sediaan vaginal, supositoria, sublingual dan bukal. Masing masing regimen memiliki farmakokinetik dan farmakodinamik tersendiri. Prostaglandin E natural telah terbukti memiliki efek untuk menghambat sekresi asam lambung dan kontraksi otot polos. Misoprostol berbeda dengan prostaglandin E alami dalam hal struktur metyl esternya pada rantai karbon 1, rantai metyl pada karbon 16

dan hidroksil pada karbon 16. Struktur ini bertanggung jawab terhadap sifatnya sebagai antisekretorik gaster. Sifat uterotonik dan pelunakan serviks dari misoprostol pada jalan lahir pada mulanya hanya dianggap sebagai efek samping dibandingkan dengan efek terapeutiknya.¹⁰

Efek yang terjadi pada pemberian misoprostol oral dosis tunggal adalah peningkatan tonus intrauterine. Dengan penggunaan yang berulan dan teratur maka efek kontraksi regulernya baru akan muncul. Konsentrasi plasma dari misoprostol sangat dibutuhkan untuk mendapatkan kontraksi yang reguler. Kontraksi regular sangat diperlukan untuk keberhasilan induksi atau proses aborsi. Pada serviks, analog prostaglandin mengurangi hidrosipolidin dari serviks, disintegrasi dan disolusi kolagen sehingga serviks dapat melebar.¹⁰

Beberapa percobaan klinis membuktikan jika penggunaan misoprostol per vagina lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan oral.^{3,6,10} Berbanding terbalik dengan penggunaan oral, konsentrasi plasma pada penggunaan per vagina bertambah secara bertahap, mencapai level maksimal setelah 70-80 menit. Kemudian secara perlahan konsentrasinya berkurang, dengan level yang masih dideteksi sampai 6 jam setelah penggunaan pertama. Bioavailabilitas dari misoprostol per vaginam juga lebih tinggi dibandingkan penggunaan oral, sublingual dan rektal.⁶

Misoprostol untuk Induksi Persalinan

Pada keadaan serviks yang belum matang dan kurang mendukung, proses pematangan tentulah sangat perlu dipertimbangkan sebelum melakukan induksi. Misoprostol selain memiliki efek uterotoniknya juga memiliki efek

pada serviks yang sangat berguna pada serviks dengan skor bishop kurang dari 5. Meta analisis dari database Cochrane menyimpulkan bahwa misoprostol vagina lebih efektif untuk menginduksi persalinan dibandingkan dengan metode konvensional menggunakan oksitosin. Namun efek samping yang paling ditakuti adalah hiperstimulasi sehingga perlu pengawasan ketat dan dibutuhkan studi-studi lanjutan. Juga didapatkan angka kegagalan induksi yang lebih rendah sehingga didapatkan pula angka seksio sesaria yang rendah.⁹

Efek biokimia yang diketahui terjadi pada serviks adalah berkurangnya kolagen, peningkatan solubilitas kolagen, dan peningkatan kolagenase. Prostaglandin analog telah dibuktikan memiliki fungsi dalam pematangan serviks. Misoprostol mengurangi kandungan hidropsipolin pada serviks gravid. Perubahan histokimia yang terjadi pada servis gravid setelah

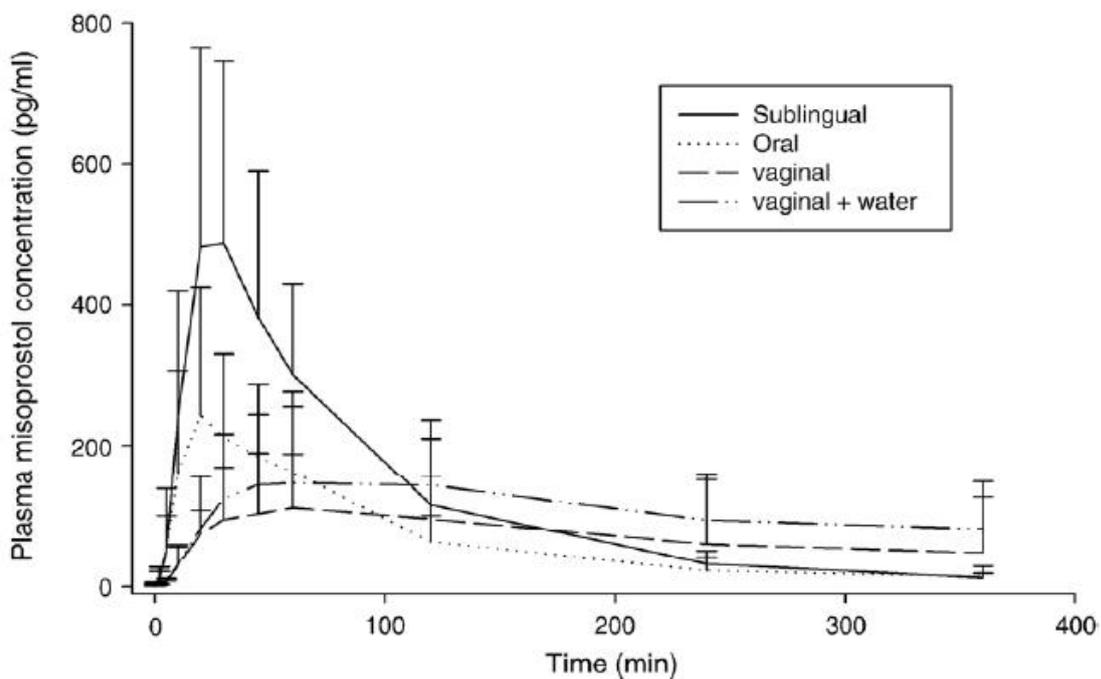
penggunaan misoprostol telah dipelajari dalam studi menggunakan mikroskop electron dan penilaian ambilan prolin. Hasil yang didapatkan adalah kandungan kolagen yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Diameter kolagen juga disebutkan lebih rendah. Ini mengindikasikan bahwa misoprostol bekerja pada jaringan ikat, dengan adanya bukti disintegrasi dan disolusi kolagen.¹⁰

Proses pematangan sendiri juga dimediasi oleh respon inflamasi. Misoprostol sebagai analog prostaglandin dapat meningkatkan permeabilitasn vascular dan memfasilitasi influx dari sel inflamasi seperti neutrophil dan makrofag. Respon inflamasi ini meningkatkan jumlah enzim matriks metalloproteinase dan mengakibatkan

degradasi kolagen yang berujung pada pelunakan serviks.^{3,10}

Sebagai obat pematangan serviks dan induksi, dosis misoprostol yang digunakan adalah dimulai dari dosis rendah sebesar 35 µg setiap empat sampai enam jam, dimana dosis lebih tinggi dihubungkan dengan hiperstimulasi. Ibu dan janin wajib untuk diobservasi, kontraksi uterus, kesejahteraan janin diperhatikan serta serviks juga dinilai bishop skornya secara regular.³

Jika terdapat kontraksi uterus yang berlebihan, dengan kondisi janin yang mencurigakan, obat tokolitik dapat digunakan. Obat tokolitik yang dapat digunakan antara lain nitrogilserin 50 – 200 µg intravena atau penggunaan dosis terukut 400 – 800 µg spreya sublingual.⁶



Gambar 1. Perbandingan rute penggunaan misoprostol⁶

Keuntungan dan Kerugian Misoprostol bagi Ibu dan Janin

Menurut beberapa percobaan klinis yang membandingkan misoprostol dengan oksitosin sebagai protokol induksi yang paling banyak digunakan saat ini, disebutkan bahwa penggunaan misoprostol menunjukkan hasil lebih baik.⁴ Pada wanita di kelompok misoprostol, waktu induksi rata – rata diperlukan 253 menit, sedangkan pada oksitosin diperlukan 352 menit. Menurut interval dari induksi ke akhir

persalinan juga kelompok misoprostol menunjukkan hasil lebih baik yang signifikan. Pada kelompok misoprostol 81% ibu hamil melahirkan dalam 24 jam, sedangkan pada kelompok oksitoksin hanya 62%. Persalinan pervaginam terjadi pada 81% kelompok misoprostol dan 64% pada kelompok oksitosin. Penggunaan misoprostol sebagai pematangan serviks dan induksi membawa pada penurunan risiko seksio sesaria sebanyak 47% (risk ratio = 0,53). Angka kegagalan dari induksi

dengan misoprostol lebih rendah dibandingkan dengan kelompok oksitosin. Beberapa studi menunjukkan tidak ada perbedaan skor Apgar pada lima menit pertama postpartum. Evaluasi bayi postpartum pada kebanyakan studi dinilai dengan Apgar skor, pH umbilical, angka rawat intensif, lama rawat inap, sindrom aspirasi meconium atau hiperbilirubinemia. Disebutkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok oksitosin dan misoprostol.⁴ Ketika prevalensi dari kontraksi abnormal uterus dibandingkan, takisistol lebih prevalen pada kelompok misoprostol. Beberapa studi yang lain melaporkan insiden hiperstimulasi yang lebih tinggi pada kelompok misoprostol.^{4,7}

KESIMPULAN

Induksi persalinan adalah proses dimana kontraksi uterus dimulai dengan bantuan farmakologi medis atau

tindakan medis sebelum onset persalinan normal. Induksi sebaiknya dipertimbangkan apabila memiliki keuntungan lebih dibandingkan kerugiannya. Sebelum dilakukannya induksi sebaiknya didiskusikan terlebih dahulu dengan ibu serta keluarga mengenai risiko, indikasi dan kontraindikasi dari induksi itu sendiri. Dalam beberapa tahun terakhir telah diketahui bahwa serviks yang kurang matang cenderung lebih tinggi kemungkinan mengalami kegagalan induksi dan risiko seksio sesaria yang lebih tinggi.^{1,5}

Terdapat banyak situasi dimana ahli obstetric dihadapkan pada keadaan yang mengharuskan induksi dari persalinan pada wanita dengan serviks belum matang. Dari sekian banyak agen farmakologis yang digunakan untuk induksi, oksitosin dan misoprostol saat ini adalah yang paling sering. Drip oksitosin saat ini adalah protocol yang

paling banyak digunakan, namun penelitian membuktikan drip oksitosin cenderung gagal pada serviks yang belum lunak.^{4,5}

Misoprostol saat ini mendapatkan perhatian lebih karena selain mampu memberikan efek kontraksi pada uterus, juga memiliki efek dalam pematangan serviks. Misoprostol juga murah, stabil pada suhu ruangan, penyimpanan yang mudah dan penggunaan yang mudah. Pada kasus dimana serviks masih kaku, penggunaan misoprostol dapat memberikan keuntungan dibandingkan oksitosin, seperti lama induksi yang lebih singkat, kemajuan persalinan lebih cepat serta angka kegagalan yang lebih rendah.^{4,5,6}

DAFTAR PUSTAKA

1. Tenore JL. Methods for Cervical Ripening and Induction of Labor. American Family Physician. 2006; 67(10) :2123-28
2. Murata B. 2009. Guidelines on Labor Induction Revised. (Sumber: <http://www.medscape.org/viewarticle/706427>)
3. Crane J. Induction of Labour at Term. Journal of Obstetric and Gynecologic Canada. 2001; 107 :1-12
4. Maria Ma, Guillerme J. Misoprostol Versus Oxytocin For Labor Induction In Term And Post-Term Pregnancy: Randomized Controlled Trial. Sao Paulo Medical Journal. 2003; 121(3):102-106.
5. Pevzner L, Rayburn Wf, Rumney P, Wing Da. Factors Predicting Successful Labor Induction With Dinoprostone And Misoprostol Vaginal Inserts. Obstet Gynecol. 2009;114:261-7.
6. Abbasi N, Danish N, Shakoor F, Parveen Z, Bilal Sa. Effectiveness And Safety Of Vaginal Misoprostol For Induction Of Labour In Unfavourable Cervixin 3rd Trimester. Journal Of Ayub Medical College Abbottabad. 2008;20(3):33-5
7. Afolabi E O, Kuti O, Orji E O, Ogunniyi S O. Oral Misoprostol Versus Intramuscular Oxytocin In The Active Management Of The Third Stage Of Labour. Singapore Medical Journal 2010; 51(3): 207-211
8. Mackenzie I Z. Induction Of Labour At The Start Of The New Millennium. Reproduction .2006;131:989-998
9. Bujold E, Blackwell B, Hendler I. Modified Bishop's Score And Induction Of Labor In Patients With A Previous Cesarean Delivery. American Journal Of Obstetrics & Gynecology. 2004:191(5); 1644-1648
10. Aleem HA. 2009. Misoprostol for cervical ripening and induction of labour. (Sumber: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/induction/CD000941_abdel-aleemh_com/en/index.html)

