

DRUG REVIEW : OKSITOSIN DAN MISOPROSTOL PADA POSTPARTUM HEMORRHAGE (PPH)**DRUG REVIEW: OXYTOCIN AND MISOPROSTOL USED IN POSTPARTUM HEMORRHAGE (PPH)**

Aghnia Fuadatul Inayah^{1,2}, Yulistiani¹, Ayu Ratnasari¹, Rahmadhani Tyas Angganawati¹, Agus Sulistyono³

¹Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

²Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Malang

³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Rumah Sakit Pendidikan RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Submitted: 12 Oktober 2021 **Reviewed:** 20 September 2021 **Accepted:** 22 Maret 2022

ABSTRACT

Postpartum Hemorrhage (PPH) is an extremely important cause of maternal mortality and morbidity throughout the world. All guidelines recommend intramuscular oxytocin as the first-line uterotonic treatment for all women who giving birth during the third trimester of labor. This treatment is for the prevention of PPH due to its efficacy and safety, whereas misoprostol is used as an alternative in conditions where oxytocin is not available or in areas where the patient does not have access to skilled care. The purpose of this study was to compare the use of oxytocin and misoprostol in PPH patients. This study is a narrative review conducted by literature searches in several scientific journals through Google Scholar, Pubmed and Science Direct. From the search results, obtained as many as 5855 journals and selected 40 journals that meet the inclusion criteria. The inclusion criteria are to meet the rules of introduction, method results and discussion and have been published for the last 10 years. Journals that could not be accessed completely were excluded and 23 journals were obtained. The results of the review showed that oxytocin prophylaxis reduced blood loss and the incidence of PPH without adverse outcomes. The use of oxytocin with Uniject also provides an advantage in cost savings. However, the use of oxytocin should be given by a professional. Misoprostol is an effective alternative for the treatment of primary PPH. However, the use of misoprostol is associated with some side effects, so it is given when the availability of oxytocin is limited. Thus, it can be concluded that the administration of oxytocin is preferred for PPH because of fewer side effects than misoprostol.

Keywords: Oxytocin, misoprostol, postpartum hemorrhage (PPH)

ABSTRAK

*Postpartum Hemorrhage (PPH) merupakan penyebab yang sangat penting dari mortalitas dan morbiditas ibu di seluruh dunia. Seluruh pedoman merekomendasikan oksitosin intramuskular sebagai pengobatan uterotonik lini pertama untuk semua perempuan yang melahirkan pada persalinan trimester ketiga. Pengobatan ini untuk pencegahan PPH karena kemanjuran dan keamanannya, sementara misoprostol digunakan sebagai alternatif dalam kondisi di mana oksitosin tidak tersedia atau di daerah di mana pasien tidak memiliki akses ke perawatan yang terampil. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan penggunaan oksitosin dan misoprostol berdasarkan dosis, dan aspek farmasi yang berupa bentuk sediaan, pemberian, stabilitas/penyimpanan dan efek samping umum yang terjadi pada pasien PPH. Studi ini merupakan narrative review yang dilakukan penelusuran pustaka melalui Google Scholar, Pubmed dan Science Direct. Dari hasil pencarian, diperoleh sebanyak 5855 jurnal dan terpilih 40 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi yaitu memenuhi kaidah *introduction, method results and discussion* dan terbit selama 10 tahun terakhir. Jurnal yang tidak dapat diakses secara lengkap diekskusi dan diperoleh sebanyak 23 jurnal. Hasil review menunjukkan profilaksis oksitosin mengurangi kehilangan darah dan kejadian PPH tanpa hasil yang merugikan. Penggunaan oksitosin dengan Uniject juga memberikan keuntungan pada penghematan biaya. Akan tetapi, penggunaan oksitosin harus diberikan oleh tenaga profesional. Penggunaan misoprostol adalah alternatif yang efektif untuk pengobatan PPH primer. Namun, penggunaan misoprostol dikaitkan dengan beberapa efek samping sehingga diberikan apabila ketersediaan oksitosin terbatas. Dengan demikian, dapat disimpulkan pemberian oksitosin lebih diutamakan untuk PPH karena dari efek samping lebih minimal dibandingkan misoprostol.*

Kata Kunci: Oksitosin, misoprostol, postpartum hemorrhage (PPH)

PENDAHULUAN

Postpartum hemorrhage (PPH) didefinisikan sebagai kehilangan darah lebih dari 500 ml pada kelahiran pervaginam dan lebih dari 1 L pada persalinan sesar (Lalonde, 2012). PPH sendiri menjadi penyebab yang sangat penting dari kematian dan morbiditas ibu di seluruh dunia. Statistik Organisasi Kesehatan Dunia menunjukkan bahwa 25% kematian ibu disebabkan oleh PPH, yang menyebabkan lebih dari 100.000 kematian ibu per tahun. Diperkirakan ada 140.000 kematian ibu per tahun atau seorang wanita meninggal setiap 4 menit (Jekti & Suarhana, 2011). Meskipun kematian akibat PPH terutama di Asia Selatan telah menurun tajam dalam beberapa tahun terakhir, itu masih menjadi salah satu penyebab utama kehamilan terkait dengan morbiditas dan mortalitas bahkan di Amerika Serikat dan Inggris (Oyelese & Ananth, 2010).

Penatalaksanaan PPH dengan obat uterotonika merupakan bagian penting dari manajemen PPH. Obat uterotonik yang umum digunakan adalah oksitosin, metil-ergometrin, dan misoprostol. Uterotonik juga direkomendasikan untuk pencegahan PPH (World Health Organization, 2014). Oksitosin dan ergometrin merupakan obat yang diberikan secara parenteral, sedangkan misoprostol merupakan analog prostaglandin E₂ dapat diberikan melalui rute enteral karena obat ini dapat diabsorpsi melalui pemberian per-vagina, rektal, atau sublingual (Arvidsson et al, 2005). Oksitosin merupakan *first line therapy* dalam pencegahan dan penanganan PPH (WHO, 2014). Di sisi lain, penggunaan misoprostol *off-label* telah digunakan dalam praktik klinis karena sifat uterotonikanya yang kuat.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa misoprostol untuk terapi PPH memiliki potensi dalam pengobatan PPH, tetapi hasilnya tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaannya (Winikoff et al., 2010). Penelitian tentang penggunaan oksitosin dan misoprostol banyak dilakukan karena adanya kebutuhan untuk menentukan alternatif terapi digunakan ketika oksitosin tidak tersedia atau tidak dapat diberikan. Angka kematian ibu yang cukup tinggi setelah melahirkan menjadikan pentingnya memahami pemberian terapi yang tepat. Studi ini merupakan *narrative review* yang bertujuan untuk membandingkan kelebihan dan kekurangan serta menganalisis efektivitas penggunaan oksitosin dan misoprostol pada pasien PPH sesuai kondisi yang sedang dihadapi di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah penelusuran pustaka berupa *narrative review*.

Pustaka yang digunakan berupa jurnal ilmiah (jurnal nasional dan internasional). Tema jurnal yaitu penggunaan oksitosin dan misoprostol pada *postpartum haemorrhage*. Akses jurnal yang sudah diterbitkan secara online dari berbagai web jurnal yaitu *Google Scholar*, *Pubmed* dan *Science Direct*. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran jurnal adalah *oxytocin and misoprostol used PPH*. Penelusuran jurnal di *Google Scholar* sebanyak 4.780, *Pubmed* sebanyak 137 dan *Science Direct* 938. Setelah itu, jurnal dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Hasil pencarian diperoleh sebanyak 40 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi yaitu memenuhi kaidah *introduction, method, result, and discussion* dan terbit pada 10 tahun terakhir. Setelah itu, dilakukan skrining untuk jurnal yang dieksklusi adalah jurnal yang tidak dapat diakses secara lengkap mulai dari pendahuluan hingga kesimpulan dan didapatkan sejumlah 23 jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Patofisiologi *Postpartum Hemorrhage* (PPH)

Meskipun ada beberapa faktor risiko, PPH sering terjadi tanpa peringatan. Evensen et al. (2017) membagi penyebab penting PPH menjadi 4 komponen utama yang disebut *Four Ts* (4Ts). 4Ts itu adalah *Tones, Trauma, Tissue and Thrombin*. Apabila keempat komponen tersebut pada kondisi tidak seimbang, maka kejadian perdarahan pasca persalinan akan terjadi. Kontraksi uterus yang terlalu sering karena adanya trauma menyebabkan kerusakan jaringan sehingga pembuluh darah akan ruptur dan terjadi perdarahan (Evensen et al., 2017). Penyebab PPH yang paling sering adalah kegagalan uterus untuk berkontraksi dan menahan pendarahan dari pembuluh darah. Ini disebut atonia uteri. Persalinan yang sangat cepat atau lama dapat menyebabkan atonia uteri. Persalinan cepat dapat menyebabkan kontraksi yang kuat, yang melelahkan rahim, sementara persalinan lama berhubungan dengan kelelahan rahim, atau mungkin merupakan hasil dari kontraksi uterus yang tidak memadai yang, pada gilirannya, menyebabkan atonia uterus *postpartum*. Persalinan yang diinduksi juga dapat menyebabkan atonia (Cunningham et al., 2014; Oyelese & Ananth, 2010).

Trauma dapat terjadi akibat laserasi serviks, episiotomi, atau dari ruptur uterus, dan invasi uterus. Kondisi ini dapat disebabkan oleh faktor apa saja yang meningkatkan risiko PPH. Persalinan sesar dan persalinan instrumental baik dengan vakum atau forsep juga meningkatkan risiko PPH (Oyelese & Ananth, 2010; Sebghati & Chandharan, 2017). Inversi uterus jarang terjadi tetapi merupakan penyebab penting dari PPH. Insiden inversi bervariasi dari 1

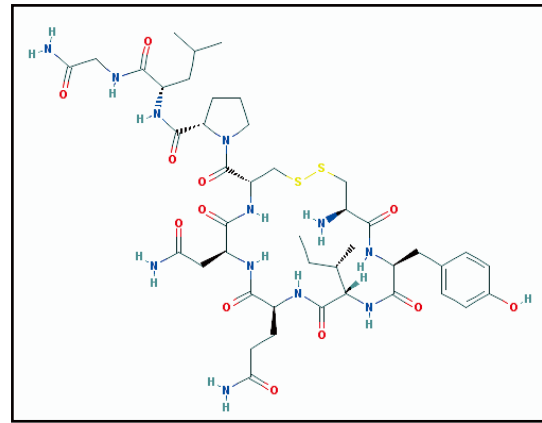
dalam 1584 pengiriman di Pakistan hingga sekitar 1 dalam 25.000 pengiriman di AS, Inggris dan Norwegia (Akhter et al., 2019; Rakotomboahangy et al., 2018). Inversi uterus selama masa nifas dianggap sebagai salah satu risiko terjadinya hemoragik klasik yang ditemukan dalam kebidanan. Kecuali jika segera dikenali dan dikelola dengan tepat, perdarahan terkait sering kali sangat besar (Cunningham et al., 2014).

Baik plasenta yang tertahan maupun yang invasif merupakan faktor predisposisi PPH. Kondisi tersebut menurunkan kontraksi uterus dan menyebabkan atonia uteri. Kontraksi uterus yang efektif untuk mencapai hemostasis membutuhkan pengeluaran plasenta secara lengkap. Sebagian besar plasenta yang tertahan dapat dihilangkan secara manual, tetapi jarang kondisi plasenta percreta, inkreta, dan akreta dapat menyebabkan retensi plasenta (Cunningham et al., 2014; Oyelese & Ananth, 2010).

Kegagalan koagulasi, termasuk solusio plasenta, kematian janin intrauterin dengan retensi janin yang lama, kehilangan darah masif atau transfusi masif, emboli cairan ketuban, dan sepsis, dapat menyebabkan PPH. Gangguan koagulasi lain seperti penyakit von Willebrand, trombositopenia, dan terapi antikoagulan, juga berhubungan dengan kehilangan darah *postpartum* yang berlebihan (Oyelese & Ananth, 2010; Sebghati & Chandraran, 2017).

Terapi *Postpartum Hemorrhage* (PPH)

Ada tiga jenis agen farmakologis untuk pengobatan PPH, yaitu oksitosin, alkaloid ergot (contohnya: ergometrine, methylegometrine), dan analog prostaglandin (contohnya: misoprostol, carboprost). Pada semua pedoman merekomendasikan oksitosin sebagai uterotonik lini pertama, sedangkan misoprostol digunakan



Gambar 1. Struktur oksitosin

sebagai alternatif ketika oksitosin tidak tersedia (Bohlmann & Rath, 2014; Leduc et al., 2009). Rekomendasi dosis dan rute pemberian oksitosin dan misoprostol dijelaskan pada **Tabel 1**.

Selain terapi farmakologis tersebut, Tuncalp et al. (2014) menyebutkan bahwa pasien yang didiagnosis PPH direkomendasikan untuk memberikan resusitasi cairan dengan kristaloid isotonik (World Health Organization, 2014). Jika PPH berlanjut, penggunaan *intrauterine balloon tamponade* dan embolisasi arteri uterin yang diberikan oleh tenaga keehatan berwenang. Terapi ini direkomendasikan untuk pengobatan PPH karena terjadinya atonia uteri. Langkah selanjutnya adalah intervensi bedah yang harus dilakukan tanpa penundaan jika PPH masih berlanjut.

Oksitosin

Oksitosin adalah peptida asam amino 9 seperti pada **Gambar 1** yang secara *in vivo* disekresikan oleh kelenjar hipofisis posterior; bekerja dengan kontraksi otot polos. Pelepasan oksitosin pasca persalinan merangsang kontraksi uterus - untuk menghentikan kehilangan darah dan menyebabkan refleksi ASI

Tabel 1. Rekomendasi dosis penggunaan oksitosin dan misoprostol dalam pengobatan PPH

	ACOG * (2017)	FOGSI * (2014)	FIGO * (2012)	SOGC * (2010)
Oksitosin	10–40 IU dalam infus 500-1000 ml (IV) atau 10 IU (IM).	10 U (IM) atau 5 U (IV) diencerkan menjadi 5 ml selama 1-2 menit lambat atau 20 U dalam 500ml NS / RL infus @ 150 ml / jam	10 IU (IM) atau 5 IU dengan dorongan IV lambat atau 20–40 IU dalam 1000 ml infus (IV)	10 IU (IM) atau 5 - 10 IU dengan injeksi IV lambat (1-2 menit)
Misoprostol	600 - 1.000 µg secara oral, sublingual atau rektal	600 µg secara oral, sublingual atau rektal	800 µg secara sublingual (4 x 200 ug tablet)	600-800 µg secara oral, sublingual atau rektal

*ACOG: Kongres Obstetri dan Ginekolog Amerika; FOGSI: Federasi Perhimpunan Kebidanan dan Kandungan India; FIGO: Fe'de'ration Internationale de Gyne'cologie et d 'Obste'rique (Spanyol); SOGC: Masyarakat Ahli Obstetri dan Ginekolog Kanada

(Pantoja et al., 2015). Mengenai cara kerjanya, oksitosin berikatan dengan reseptornya di otot polos rahim yang menyebabkan kontraksi ritmik pada segmen uterus atas, yang lebih kuat menjelang akhir kehamilan, selama persalinan dan *postpartum* (Oladapo et al., 2020). Oksitosin (IM / IV, 10 IU) direkomendasikan sebagai pilihan obat uterotonik untuk semua wanita yang melahirkan selama tahap ketiga persalinan untuk pencegahan PPH (Dept. of Reproductive Health and Research, 2012).

Oksitosin berubah menjadi inaktif di saluran pencernaan. Dengan demikian, rute utama pemberiannya adalah parenteral. Ketika diberikan secara intravena, oksitosin memiliki onset aksi yang cepat dan mencapai konsentrasi tunaktertinggi setelah 30 menit. Sementara itu, dengan pemberian secara intramuskular menghasilkan onset aksi yang lebih lambat yaitu antara tiga dan tujuh menit, tetapi menghasilkan efek klinis yang lebih tahan lama hingga satu jam pasca persalinan (Oladapo et al., 2020; Osterloh et al., 2018). Oksitosin didistribusikan ke seluruh kompartemen cairan ekstraseluler ibu; sejumlah kecil dapat melewati sawar plasenta dan mencapai janin. Proses eliminasi dari plasma terutama melalui hati dan ginjal. Metabolisme terjadi dengan cepat melalui hati. Beberapa langkah metabolisme juga terjadi melalui kelenjarsusu dan memiliki waktu paruh 1-5 menit.

Ginjal dan hati membantu dalam mengekskresikan oksitosin kurang dari 1% dan bentuk yang tidak berubah dari obat ini jarang diekskresikan dalam urin (Kabilan, 2014; Oladapo et al., 2020). Oksitosin stabil pada suhu hingga 25^o Celcius tetapi membutuhkan pendinginan untuk memperpanjang umur simpannya. Persyaratan ini merupakan tantangan besar untuk memastikan potensinya tetap terjaga selama proses penyimpanan yang lama terutama pada fasilitas kesehatan. Tidak ada bukti dari uji coba secara acak yang membandingkan antara manfaat dan risiko oksitosin intramuskular dan intravena ketika diberikan untuk mencegah kehilangan darah yang berlebihan setelah kelahiran pervagina. Percobaan acak dengan desain yang memadai dan ukuran sampel diperlukan untuk menilai apakah rute oksitosin profilaksis setelah kelahiran pervagina mempengaruhi kondisi ibu atau bahkan pada bayi (Adnan et al., 2018; Oladapo et al., 2020).

Pichon-Riviere et al. (2015) membandingkan dua metode: a) penggunaan standar oksitosin profilaksis dalam ampul yang diberikan dalam "jarum suntik + jarum" untuk pencegahan PPH (10 IU IM atau 5 IU IV); dan b) *Uniject* sebagai sistem injeksi untuk memberikan oksitosin (10 IU per dosis, intramuskuler). Sistem injeksi *Uniject* yang diawali dengan oksitosin

(*Uniject*) memiliki keuntungan karena kemudahan penggunaannya untuk meningkatkan tingkat pemanfaatan oksitosin. Studi Pichon-Riviere et al. (2015) bertujuan untuk menilai efektivitas biaya di Amerika Latin dan Karibia (LAC). Dalam analisis efektivitas biaya, penggunaan *Uniject* dapat memberikan keuntungan dari aspek penghematan biaya (8 dari 30 negara) sehingga memiliki rasio efektivitas biaya tambahan yang cukup kecil. Peningkatan biaya yang diperlukan dalam penggunaan oksitosin menggunakan *Uniject* merupakan strategi menghemat biaya berkisar antara 1,3 % di Suriname hingga 16,2% di Haiti. Penggunaan yang beralih ke *Uniject* dapat mencegah lebih dari 40.000 kejadian PPH setiap tahun. Penggunaan *Uniject* ini sangat hemat biaya di hampir semua negara (Pichon-Riviere et al., 2015).

Sebuah tinjauan sistematis Cochrane terhadap uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan oksitosin profilaksis dengan uterotonik atau plasebo lain untuk manajemen persalinan tahap ketiga menunjukkan oksitosin profilaksis bila dibandingkan dengan plasebo yang mengurangi risiko PPH lebih besar dari 500 mL, (RR 0,53; 95% CI 0,38-0,74; enam percobaan, 4203 wanita) dan profilaksis oksitosin lebih unggul dari alkaloid ergot dalam mencegah

PPH lebih besar dari 500 mL (RR 0,76; 95% CI 0,61-0,94; lima percobaan, 2226 wanita). Hasil sekunder berikut juga ditingkatkan dengan penggunaan oksitosin profilaksis bila dibandingkan dengan plasebo: PPH berat, seperti yang didefinisikan oleh estimasi kehilangan darah lebih besar dari 1000 mL (RR rata-rata 0,62; 95% CI 0,44-0,87; lima percobaan, 4162 perempuan) dan kehilangan darah rata-rata (rata-rata perbedaan (MD) -99,46 mL; 95% CI -181,97 hingga -16,95 mL; lima percobaan, 1402 wanita) (Westhoff et al., 2020).

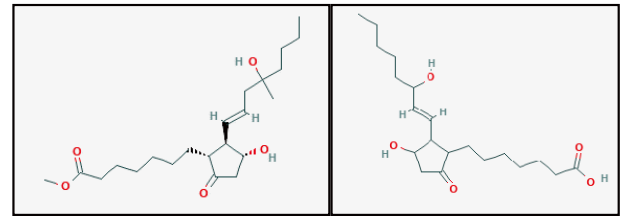
Kuzume et al. (2017) menunjukkan apakah penggunaan rutin oksitosin profilaksis (RUPO) mengurangi kehilangan darah dan timbulnya PPH. Volume kehilangan darah ibu pada kelompok RUPO (n = 392) berkurang 20% dibandingkan dengan kelompok kontrol (n = 407) (520 ± 327 berbanding 641 ± 375 mL, p <0,001). Insiden PPH ≥ 1.000 mL juga menurun secara signifikan dari 14,0% pada kelompok kontrol menjadi 6,1% pada kelompok RUPO (p <0,001). Insiden PPH parah (≥1500 mL) juga setengah dari itu pada kelompok kontrol (1,5% berbanding 3,2%); Namun, itu tidak mencapai signifikansi statistik. Meskipun dosis oksitosin secara signifikan lebih tinggi pada kelompok RUPO (12,8 ± 6,7 berbanding 10,1 ± 8,0 IU, p <0,001), tidak ada hasil buruk yang diamati terkait dengan RUPO (Kuzume et al., 2017).

Kesalahan melibatkan oksitosin IV

selama persalinan yang paling sering dikaitkan dengan dosis (Zanos et al., 2018). Jenis lain dari kesalahan oksitosin melibatkan kesalahan pemberian cairan IV dengan oksitosin untuk resusitasi cairan IV selama denyut jantung janin yang tidak pasti (FHR) dan denyut nadi janin (FHR) dan / atau hipotensi ibu dan pemberian oksitosin yang tidak tepat kepada lebih sedikit wanita dari 39 yang selesai. kehamilan minggu ini. Kesalahan administrasi oksitosin adalah sumber signifikan tanggung jawab profesional. Menurut survei kewajiban profesional ACOG 2006, 21,9% dari klaim yang melibatkan bayi dengan gangguan neurologis dan 14,7% dari klaim yang melibatkan kematian bayi lahir mati atau neonatal termasuk manajemen oksitosin (Cahill et al., 2008; Chauhan et al., 2006). In et al. (2011) melaporkan kasus seorang wanita hamil berusia 32 tahun yang sangat gemuk, yang mengalami hipotensi parah dan keracunan air setelah suntikan bolus oksitosin yang tidak disengaja selama operasi sesar dengan anestesi umum. Sangat direkomendasikan untuk memberikan dengan cermat tidak hanya terhadap kemungkinan kerusakan hemodinamik dan keracunan air jika oksitosin diberikan dengan cepat dalam dosis berlebihan, tetapi juga untuk konfirmasi penggunaan obat yang tepat sebelum disuntikkan (In et al., 2011; Kim et al., 2011).

Misoprostol

Misoprostol adalah analog sintesis prostaglandin E1 alami yang memiliki sifat uterotonik dengan menyebabkan otot-otot rahim berkontraksi (Hofmeyr et al., 2009). Misoprostol telah digunakan untuk pencegahan dan



Gambar 2. Struktur misoprostol dan PGE1

pengobatan PPH dan memiliki manfaat di pelayanan kesehatan masyarakat yang utama dibandingkan dengan obat suntik karena dapat didistribusikan di tingkat pelayanan masyarakat dengan lebih mudah, termo-stabil, dan murah (Hofmeyr et al., 2009; Olefile et al., 2013). Menurut rekomendasi WHO untuk pencegahan dan pengobatan PPH, misoprostol telah direkomendasikan sebagai alternatif untuk pencegahan PPH ketika oksitosin tidak tersedia atau dalam pengaturan di mana tidak ada petugas kelahiran terlatih (Dept. of Reproductive Health and Research, 2012; Sanghvi et al., 2004).

Misoprostol berguna dalam pencegahan PPH di daerah di mana tidak memiliki tenaga perawatan yang terampil. Sebuah studi intervensi berbasis masyarakat untuk mencegah PPH di Indonesia, Misoprostol (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE1) pada **Gambar 2** adalah analog prostaglandin E1, dengan kehadiran ester metil di C-1 yang meningkatkan potensi anti-sekretori dan durasi aksi misoprostol, sementara kelompok metil di C-16 dan kelompok hidroksil di C-16 meningkatkan aktivitas oral, meningkatkan durasi aksi, dan meningkatkan profil keamanan obat (Tang et al., 2007).

Misoprostol dikembangkan sebagai tablet

Tabel 2. Perbandingan oksitosin vs misoprostol dalam aspek farmasi

Parameter	Oksitosin*	Misoprostol**
Bentuk dosis	Injeksi cairan	Tablet
Administrasi	Rute: parenteral (intravena atau intramuskuler) Dikelola oleh bidan terlatih, petugas kesehatan	Rute: oral, sublingual, bukal, vagina, dubur Dapat dikelola oleh pekerja perawatan kesehatan masyarakat dan pekerja kesehatan awam
Stabilitas / penyimpanan	Dapat disimpan hingga 25°C tetapi membutuhkan pendinginan untuk memperpanjang umur simpannya.	Tahan panas Dapat disimpan pada atau di bawah 25°C
Efek samping yang umum	Hipotensi	Muntah, Menggigil, Pirexia, Hiperpireksia

*(Oladapo et al., 2020; **Osterloh et al., 2018)

untuk penggunaan oral. Namun, rute lain dapat diberikan termasuk rute vagina, sublingual, bukal, dan rektal. Rute administrasi ini memberikan variabilitas dalam profil farmakokinetik. Menurut rekomendasi WHO untuk pencegahan dan pengobatan PPH, misoprostol dapat digunakan secara oral atau melalui rute sublingual dalam dosis 600 µg (oral) atau 800 µg (sublingual). Ketika tablet misoprostol diletakkan di bawah lidah sebagai pemberian sublingual, tablet itu dapat larut dalam 20 menit. Konsentrasi puncak dicapai sekitar 30 menit setelah pemberian sublingual dan oral. Rute sublingual dan oral memiliki onset aksi tercepat, tetapi dosis sublingual mencapai konsentrasi puncak yang lebih tinggi dan ketersediaan hayati yang lebih besar daripada pemberian oral. Ini karena misoprostol mengalami metabolisme first-pass yang luas dan cepat setelah pemberian oral. Misoprostol sublingual, dengan kelebihanannya, mungkin berguna untuk aplikasi klinis yang memerlukan tindakan klinis yang cepat, seperti PPH (Allen & O'Brien, 2009; Prata & Weidert, 2016; Tang et al., 2007).

Tinjauan sistematis Cochrane terhadap uji coba terkontrol acak misoprostol vs tanpa agen uterotonic (plasebo atau tidak sama sekali) menunjukkan bahwa misoprostol oral atau sublingual efektif dalam mengurangi PPH parah (kehilangan darah) ≥ 1000 mL (sublingual: RR 0,66; 95% CI 0,45-0,98; satu jejak, 661 wanita) dan transfusi darah (oral: RR 0,31; 95% CI 0,10 hingga 0,94) (Gülmezoglu et al., 2012). Ketika digunakan sebagai terapi tambahan untuk uterotonic konvensional, misoprostol vs plasebo tidak memberikan manfaat tambahan untuk hasil primer termasuk kematian ibu (RR 6,16, 95% CI 0,75 hingga 50,85), morbiditas ibu serius (RR 0,34, 95% CI 0,01 hingga 8,31), masuk ke perawatan intensif (RR 0,79, 95% CI 0,30-2,11) atau histerektomi (RR 0,93, 95% CI 0,16-5,41). Tidak ada dampak signifikan pada kehilangan darah setidaknya 500 ml (RR 0,89, 95% CI 0,71-1,12), kehilangan darah setidaknya 1000 ml (RR 0,88, 95% CI 0,42 hingga 1,86), atau transfusi darah (RR 0,95, 95% CI 0,77-1,17) dalam penelitian ini (Mousa et al., 2014).

Penggunaan misoprostol telah dikaitkan dengan peningkatan signifikan efek samping terkait prostaglandin yang tampaknya tergantung pada dosis. Mousa et al. (2014) dalam tinjauan sistematis Cochrane menemukan bahwa asupan misoprostol oleh rute apa pun dikaitkan dengan peningkatan muntah yang signifikan (RR 1,84, 95% CI 1,16 hingga 2,95), menggigil (rata-rata RR 2,25, 95% CI 1,76 hingga 2,88), ibu pireksia minimal 38°C (RR 3,12, 95% CI 2,66 hingga 3,67) dan pirexia maternal 40°C, atau lebih (RR 13,58, 95% CI 4,93 hingga 37,44). Hiperpireksia (suhu

tubuh 40°C atau lebih) dapat mengancam jiwa (Durocher et al., 2010; Tolefac & Minkande, 2017).

Tinjauan sistematis Cochrane menunjukkan bahwa kematian ibu tidak berbeda secara signifikan antara misoprostol dibandingkan dengan plasebo (RR, 2,70; 95% CI 0,72 hingga 10,11) atau uterotonic lainnya (RR 1,54; 95% CI 0,40 hingga 5,92) (Hofmeyr et al., 2013). Studi ini melaporkan bahwa sebagian besar kasus kematian ibu dan morbiditas parah yang terjadi dalam penelitian berkaitan dengan penggunaan ≥ 600 µg misoprostol. Pireksia setidaknya 38°C meningkat pada kelompok misoprostol dibandingkan dengan plasebo atau uterotonic lainnya dan efek ini lebih besar untuk penelitian yang menggunakan misoprostol 600 µg atau lebih dibandingkan dengan mereka yang menggunakan misoprostol 400 µg atau kurang (Hofmeyr et al., 2013; Nijman et al., 2017).

Perbandingan Oksitosin dan Misoprostol

Oksitosin direkomendasikan oleh pedoman sebagai terapi lini pertama dan harus diberikan oleh tenaga kesehatan terlatih. Ini bisa menjadi kekurangan oksitosin dalam beberapa kondisi di mana ada petugas dan fasilitas layanan kesehatan yang terbatas (Charles et al., 2019). Selain itu, ada pertimbangan farmasi lain dari obat-obatan yang dijelaskan dalam **Tabel 2**.

Mengenai efektivitasnya, Winikoff et al. (2010) membandingkan 800 µg misoprostol dan 40 IU oksitosin sebagai pengobatan pada wanita yang didiagnosis dengan PPH setelah diberi oksitosin profilaksis pada tahap ketiga persalinan. Perdarahan aktif dikontrol dalam 20 menit setelah pengobatan awal pada kedua kelompok (RR 0,99, 95% CI 0,95-1,04); tambahan darah hilang 300 ml atau lebih besar setelah perawatan terjadi untuk 34% dan 31% wanita dalam kelompok misoprostol dan oksitosin (RR 1,12, 95% CI 0,92-1,37). Percobaan ini menunjukkan bahwa misoprostol secara klinis setara dengan oksitosin ketika digunakan untuk menghentikan perdarahan berlebih pada wanita yang telah menerima oksitosin profilaksis selama tahap ketiga persalinan (Savitha et al., 2017; Winikoff et al., 2010). Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa misoprostol kurang efektif daripada uterotonic suntik dalam pencegahan PPH. Ketika misoprostol dibandingkan dengan uterotonic suntik konvensional, misoprostol oral dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari PPH parah (RR 1,33; 95% CI 1,16-1,52) (Gülmezoglu et al., 2012).

Tinjauan sistematis Cochrane baru-baru ini terhadap dua RCT yang membandingkan 800 mcg misoprostol sublingual dan infus oksitosin sebagai pengobatan PPH primer, menunjukkan

bahwa hasil primer tidak berbeda antara kedua kelompok, termasuk kematian ibu (RR 0,99, 95% CI 0,06 hingga 15,74), serius morbiditas ibu (RR 0,33, 95% CI 0,01 hingga 8,06), masuk ke perawatan intensif (RR 0,33, 95% CI 0,01 hingga 8,06) atau histerektomi (RR 1,98, 95% CI 0,36 hingga 10,72) (Mousa et al., 2014).

Hasil sekunder dari tinjauan menunjukkan bahwa penggunaan misoprostol sublingual dikaitkan dengan peningkatan signifikan dalam jumlah wanita yang mengalami kehilangan darah minimal 1000 ml (RR 2,65, 95% CI 1,04 hingga 6,75) dan transfusi darah (RR 1,47, 95 % CI 1,02 hingga 2,14) (Mousa et al., 2014).

KESIMPULAN

Berdasarkan studi yang telah kami ulas, dapat disimpulkan bahwa oksitosin IM/IV direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk PPH primer akibat atonia uteri setelah pemberian oksitosin 10 IU pertama kali selama tahap ketiga persalinan. Ketika infus oksitosin tidak tersedia, misoprostol sublingual / oral/rektal dapat digunakan untuk terapi alternatif. Misoprostol adalah alternatif efektif untuk oksitosin intravena untuk pengobatan PPH primer. Namun, penggunaan misoprostol (terutama dosis 600 µg atau lebih) dikaitkan dengan beberapa efek samping termasuk muntah, menggigil, demam, dan hiperpireksia.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan, N., Conlan-Trant, R., McCormick, C., Boland, F., & Murphy, D. J. (2018). Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: Randomised controlled trial. *BMJ (Online)*, 362, 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3546>
- Akhter, T., Hashmi, K. S., & Sundus, K. (2019). Case Report Use of Intrauterine Balloon Tamponade in Treatment of Acute Uterine Inversion after Reversion done by Huntingtons Method. 9(1), 66–69.
- Allen, R., & O'Brien, B. M. (2009). Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol*, 2(3), 159–168. <https://doi.org/10.1097/00006254-200008000-00023>
- Arvidsson, C., Hellborg, M., & Gemzell-Danielsson, K. (2005). Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 123(1), 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.02.019>
- Bohlmann, M. K., & Rath, W. (2014). Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: A comparison of different guidelines. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(3), 555–567. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3016-4>
- Cahill, A. G., Waterman, B. M., Stamilio, D. M., Odibo, A. O., Allsworth, J. E., Evanoff, B., & Macones, G. A. (2008). Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(1), 32.e1-32.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.001>
- Charles, D., Anger, H., Dabash, R., Darwish, E., Ramadan, M. C., Mansy, A., Salem, Y., Dzuba, I. G., Byrne, M. E., Breebaart, M., & Winikoff, B. (2019). Intramuscular injection, intravenous infusion, and intravenous bolus of oxytocin in the third stage of labor for prevention of postpartum hemorrhage: A three-arm randomized control trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2181-2>
- Chauhan, S. P., Berghella, V., Sanderson, M., Magann, E. F., & Morrison, J. C. (2006). American college of obstetricians and gynecologists practice bulletins: Original versus revised. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(6), 1564–1572. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249363>
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Sheffield, J. S. (2014). *Williams Obstetrics* (24th Editi). McGraw-Hill Education.
- Dept. of Reproductive Health and Research, W. (2012). WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. In *World Health Organization*. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/
- Durocher, J., Bynum, J., León, W., Barrera, G., & Winikoff, B. (2010). High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(7), 845–852. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02564.x>
- Evensen, A., Anderson, J. M., & Fontaine, P.

- (2017). Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *American Academy of Family Physicians.*, 95(7), 442–449. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1245135>
- Gülmezoglu, A. M., Forna, F., Villar, J., & Hofmeyr, G. J. (2012). Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD00494.pub3>
- Hofmeyr, G. J., Gülmezoglu, A. M., Novikova, N., & Lawrie, T. A. (2013). Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008982.pub2>
- Hofmeyr, G. J., Gülmezoglu, A. M., Novikova, N., Linder, V., Ferreira, S., & Piaggio, G. (2009). Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bulletin of the World Health Organization*, 87(9), 666–677. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.055715>
- In, J. H., Choi, J. W., Jung, H. S., Lee, J. A., Joo, J. D., Kim, D. W., Jeon, Y. S., & Park, J. S. (2011). Severe hypotension and water intoxication developed after an accidental oxytocin overdose in a morbidly obese patient undergoing cesarean section -A case report-. *Korean Journal of Anesthesiology*, 60(4), 290–293. <https://doi.org/10.4097/kjae.2011.60.4.290>
- Jekti, R. P., & Suarhana, E. (2011). Risk factors of post partum haemorrhage in Indonesia. *Health Science Journal of Indonesia*, 2(2), 66–70. <https://doi.org/10.22435/hsji.v2i2>
- Kabilan, A. (2014). Pharmacological role of oxytocin - A short review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(4), 220–223.
- Kim, T. S., Bae, J. S., Park, J. M., & Kang, S. K. (2011). Hemodynamic effects of continuous intravenous injection and bolus plus continuous intravenous injection of oxytocin in cesarean section. *Korean Journal of Anesthesiology*, 61(6), 482–487. <https://doi.org/10.4097/kjae.2011.61.6.482>
- Kuzume, A., Sugimi, S., Suga, S., Yamashita, H., & Yasuhi, I. (2017). The Routine Use of Prophylactic Oxytocin in the Third Stage of Labor to Reduce Maternal Blood Loss. *Journal of Pregnancy*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3274901>
- Lalonde, A. (2012). Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 117(2), 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.01>
- Leduc, D., Senikas, V., Lalonde, A. B., Ballerman, C., Biringier, A., Delaney, M., Duperron, L., Girard, I., Jones, D., Lee, L. S. Y., Shepherd, D., & Wilson, K. (2009). Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31(10), 980–993. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34329-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34329-8)
- Mousa, H. A., Blum, J., Abou El Senoun, G., Shakur, H., & Alfirevic, Z. (2014). Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003249.pub3>
- Nijman, T. A. J., Voogdt, K. G. J. A., Teunissen, P. W., van der Voorn, P. J. J. P., de Groot, C. J. M., & Bakker, P. C. A. M. (2017). Association between infection and fever in terminations of pregnancy using misoprostol: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1188-1>
- Oladapo, O. T., Okusanya, B. O., Abalos, E., Gallos, I. D., & Papadopoulou, A. (2020). Intravenous versus intramuscular prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(9), CD009332. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009332.pub4>
- Olefile, K. M., Khondowe, O., & M'Rithaa, D. (2013). Misoprostol for prevention and treatment of postpartum haemorrhage: A systematic review. *Curationis*, 36(1), E1–E10. <https://doi.org/10.4102/curationis.v36i1.57>
- Osterloh, I. H., Muirhead, G. J., Sultana, S., Whaley, S., van den Berg, F., & Atiee, G. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Oral Doses of a Novel Oxytocin Receptor Antagonist—Cligosiban—in Development for Premature Ejaculation: Three Randomized Clinical Trials in Healthy Subjects. *Journal of Sexual Medicine*, 15(11), 1547–1557. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.09.0>

- Oyelese, Y., & Ananth, C. V. (2010). Postpartum hemorrhage: Epidemiology, risk factors, and causes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 53(1), 147–156. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181cc406d>
- Pantoja, T., Abalos, E., Chapman, E., Vera, C., & Serrano, V. P. (2015). Oxytocin for preventing postpartum haemorrhage (PPH) in non-facility birth settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011491>
- Pichon-Riviere, A., Glujovsky, D., Garay, O. U., Augustovski, F., Ciapponi, A., Serpa, M., & Althabe, F. (2015). Oxytocin in Uniject disposable auto-disable injection system versus standard use for the prevention of postpartum hemorrhage in Latin America and the Caribbean: A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE*, 10(6), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129044>
- Prata, N., & Weidert, K. (2016). Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: Current knowledge and implications for health care planning. *International Journal of Women's Health*, 8, 341–349. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S89315>
- Rakotomboahangy, T. M., Rabarikoto, H. F., Ratsiatosika, A. T., & Andrianampanalinarivo, H. R. (2018). Acute non-puerperal uterine inversion: a case report in Madagascar. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 7(5), 2023–2025. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20181464>
- Sanghvi, H., Wiknjastro, G., Chanpong, G., Fishel, J., Ahmed, S., & Zulkarnain, M. (2004). Prevention of postpartum hemorrhages study. *The Maternal and Neonatal Health*, 10.
- Savitha, A., Sarita, H., & Kashinath, G. (2017). Randomized controlled trial of rectal misoprostol and intramuscular oxytocin in the prevention of PPH. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 6(5), 1101. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20171658>
- Sebghati, M., & Chandraharan, E. (2017). An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Women's Health*, 13(2), 34–40. <https://doi.org/10.1177/1745505717716860>
- Tang, O. S., Gemzell-Danielsson, K., & Ho, P. C. (2007). Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 99(SUPPL. 2), 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.004>
- Tolefac, P. N., & Minkande, J. Z. (2017). Sublingual misoprostol and hyperpyrexia: Case report with temperature curve. *BMC Research Notes*, 10(1), 2–4. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2661-2>
- Westhoff, G., Cotter, A., & Tolosa, J. (2020). Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage: A Cochrane review summary. *International Journal of Nursing Studies*. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103712>
- Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N. T. N., León, W., Raghavan, S., Medhat, I., Chi, H. T. K., Barrera, G., & Blum, J. (2010). Treatment of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*, 375(9710), 210–216.
- World Health Organization, (WHO). (2014). New WHO Recommendations on Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Obstetric Anesthesia Digest*, 34(4), 195–196. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000455564.67255.95>
- Zanos, P., Georgiou, P., Weber, C., Robinson, F., Kouimtsidis, C., Niforooshan, R., & Bailey, A. (2018). Oxytocin and opioid addiction revisited: old drug, new applications. *British Journal of Pharmacology*, 175(14), 2809–2824. <https://doi.org/10.1111/bph.13757>