



# Integrasi Misoprostol dalam Daftar Obat Esensial Nasional sebagai Alternatif Penanganan Perdarahan Pasca-Persalinan di Wilayah Pedesaan di Indonesia

Edward Christopher Yo, Muhammad Alifian Remifta Putra, Jason Phowira  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Di Indonesia, angka kematian ibu akibat perdarahan pasca-persalinan (PPP) masih tinggi, terutama di wilayah pedesaan dengan akses terhadap oksitosin sebagai obat lini utama masih sangat terbatas. Misoprostol berpotensi menjadi alternatif oksitosin untuk penanganan PPP di wilayah pedesaan. Telaah literatur manfaat misoprostol menggunakan *search engine* Google Scholar, PubMed, dan NCBI, dengan kata kunci "misoprostol", "perdarahan pasca-persalinan", "wilayah dengan sumber daya rendah", "farmakokinetika", "farmakodinamika", dan "Indonesia". Ditinjau dari aspek Cmax, Tmax, dan AUC, jalur sublingual diduga paling efektif. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan rute pemberian serta dosis misoprostol yang paling efektif untuk penanganan kasus PPP. Namun, misoprostol belum terdaftar di Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN). Ditetapkannya misoprostol dalam DOEN akan memastikan ketersediaannya di fasilitas kesehatan di Indonesia, sehingga manajemen PPP di wilayah pedesaan dapat lebih efektif.

**Kata kunci:** Indonesia, misoprostol, perdarahan pasca-persalinan, wilayah pedesaan

## ABSTRACT

In Indonesia, postpartum hemorrhage (PPH) continues to be a leading cause of maternal death, especially in rural areas with limited access to oxytocin as the first-line therapy in PPH management. Misoprostol can become an alternative drug for PPH management in rural areas. Literature search was conducted using Google Scholar, PubMed, and NCBI, with keywords including "misoprostol", "perdarahan pasca persalinan", "wilayah dengan sumber daya rendah", "farmakokinetika", "farmakodinamika", and "Indonesia". Evaluation of Cmax, Tmax, and AUC showed that the most effective route of delivery for misoprostol is by sublingual administration. Further research is needed to confirm the most effective delivery route as well as optimal misoprostol dosage for PPH management. However, misoprostol has not been enlisted in *Daftar Obat Esensial Nasional* (DOEN). Inclusion of misoprostol in DOEN will help ensure its availability in health facilities across Indonesia, towards a more effective management for PPH in rural areas. Edward Christopher Yo, Muhammad Alifian Remifta Putra, Jason Phowira. Integration of Misoprostol into *Daftar Obat Esensial Nasional* as an Alternative in Postpartum Hemorrhage Management in Rural Indonesia

**Keywords:** Indonesia, misoprostol, postpartum hemorrhage, rural area

## PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization*, sekitar 94% kematian ibu di dunia terjadi pada kelompok negara-negara dengan pendapatan menengah bawah.<sup>3</sup> Di Indonesia, pada tahun 2015, angka kematian ibu masih 305 kasus setiap 100.000 kelahiran hidup.<sup>4</sup> Angka kematian ibu akibat perdarahan pasca-persalinan (PPP) di Indonesia, khususnya di pedesaan, masih sangat tinggi; salah satunya adalah PPP.<sup>2</sup> *Postpartum hemorrhage* atau perdarahan pasca-persalinan (PPP) didefinisikan sebagai hilangnya darah lebih dari 0,5 liter dalam rentang waktu 24 jam setelah melahirkan.<sup>1</sup>

Di Indonesia, oksitosin adalah lini pertama pengobatan standar kasus perdarahan pasca-persalinan dan tersedia di fasilitas kesehatan.<sup>2</sup> Oksitosin menyebabkan dan mempertahankan kontraksi uterus dan mengendalikan perdarahan pasca-persalinan.<sup>2</sup> Di daerah dengan sumber daya rendah, salah satu penyebab kematian ibu akibat PPP adalah tidak tersedianya oksitosin karena perlu penyimpanan di lemari pendingin, administrasi secara parenteral, dan membutuhkan sumber daya manusia terlatih.<sup>5</sup>

Misoprostol, analog prostaglandin E1, dapat menjadi pilihan alternatif pada

kondisi darurat di pedesaan karena dapat memberikan efek serupa pada penanganan perdarahan pasca-persalinan.<sup>5</sup> Misoprostol juga lebih stabil, biaya produksi murah, dan ketersediaannya luas.<sup>5</sup> Namun, misoprostol belum terdaftar dalam Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN),<sup>6</sup> sehingga menyulitkan ketersediaan dan aksesibilitas obat. Hasil kajian farmakodinamika dan rute pemberian obat ini diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai alternatif penanganan PPP di wilayah pedesaan di Indonesia.

## METODE

Pencarian di sumber-sumber kredibel seperti

**Alamat Korespondensi** email: edwardchristopheryo@gmail.com; alifian27@rocketmail.com; jphowira@gmail.com



Google Scholar, PubMed, dan NCBI dengan kata kunci "misoprostol", "perdarahan pasca-persalinan", "wilayah sumber daya rendah", "farmakodinamika", "farmakokinetika", dan "Indonesia". Literatur pendukung meliputi *systematic review*, jurnal, *meta-analysis*, serta pedoman DOEN tahun 2006-2018.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Mekanisme Kontraksi Otot Uterus**

Kontraksi otot tonik fasik uterus terjadi akibat perubahan spontan aktivitas persinyalan listrik sel miometrium.<sup>8</sup> Mekanisme molekuler detail dalam aktivitas ini masih belum jelas, hipotesis mengarah pada proses aksi potensial dan depolarisasi.<sup>8</sup> Depolarisasi terjadi akibat terbukanya saluran ion kalsium tipe L *voltage-gated*, menyebabkan masuknya molekul kalsium secara cepat menuju intrasel menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intrasel.<sup>8</sup> Kalsium akan berikatan dengan kalmodulin yang akan mengaktifasi *Myosin light chain kinase* (MLCK), hingga pada akhirnya menyebabkan fosforilasi *myosin regulatory light chains*.<sup>8</sup> Hal ini menyebabkan terjadinya interaksi antara miosin dan aktin, lebih lanjut menyebabkan siklus jembatan silang otot dan pengembangan kekuatan kontraksi uterus.<sup>8</sup>

Miosin akan mengalami defosforilasi oleh *myosin phosphatase* (MLCP) dan kalsium akan di ekstrusi oleh Ca-ATPase bersamaan dengan terjadinya pertukaran antara natrium dan kalsium.<sup>7</sup> Potensial membran akan kembali semula saat membran istirahat melalui efluks molekul potassium, sehingga miometrium akan berada dalam kondisi istirahat sampai terjadinya depolarisasi spontan yang menyebabkan kontraksi selanjutnya (Gambar 2 panah hitam).<sup>7</sup> Influx dan efluks molekul kalsium menjadi jalur utama kontraksi atau relaksasi miometrium.<sup>7</sup>

Molekul agonis dapat berikatan dengan reseptor yang terletak pada membran miosit, sehingga hal ini mampu meningkatkan atau menghambat jalur utama ini.<sup>9</sup> Sebagai contoh melalui peningkatan depolarisasi atau melalui menurunkan masuknya kalsium.<sup>9</sup> Meskipun demikian, molekul agonis juga mampu menginisiasi jalur dan persinyalan intrasel lain yang dapat mempengaruhi kekuatan kontraksi.<sup>9</sup> Hal ini pada umumnya melibatkan peningkatan absorpsi kalsium ataupun pelepasan kalsium dari tempat penyimpanan

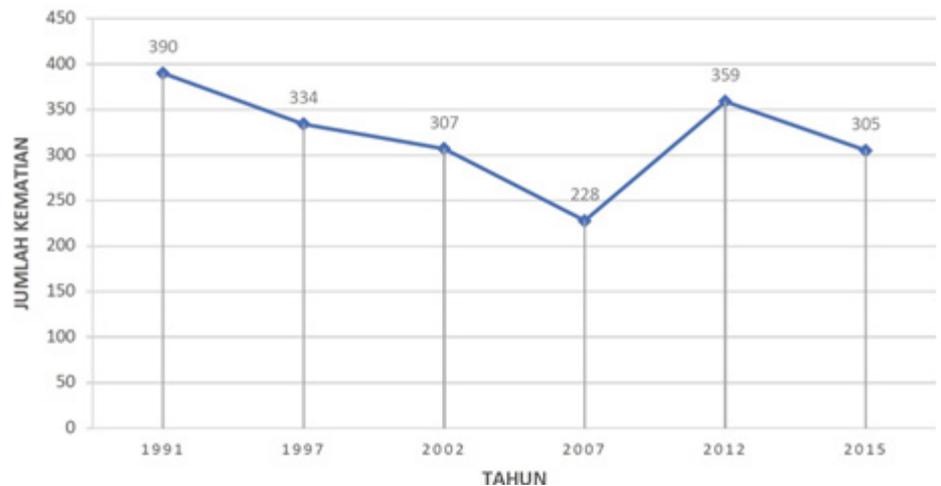
kalsium pada intrasel, seperti sarkoplasma retikulum, atau modulasi aktivitas MLCK/MLCP untuk merubah interaksi antara miosin dan aktin melalui sensitisasi kalsium.<sup>9</sup>

Kompleksitas kontrol berbagai jalur ini masih belum dipahami secara penuh, khususnya dalam kondisi fisiologis. Sebagai contoh, diketahui bahwa molekul persinyalan sekunder dapat memiliki beberapa situs pelekatan untuk aksi, dan efek berbeda dapat bersifat antagonistik seperti PKC yang melakukan

fosforilasi terhadap MLCK menyebabkan penurunan aktivitas jalur ini dan kekuatan kontraksi berkurang.<sup>9</sup> Hal berbeda terjadi ketika fosforilasi MLCP berlangsung karena hal ini menyebabkan penurunan aktivitas jalur yang berujung pada peningkatan kekuatan kontraksi.<sup>9</sup>

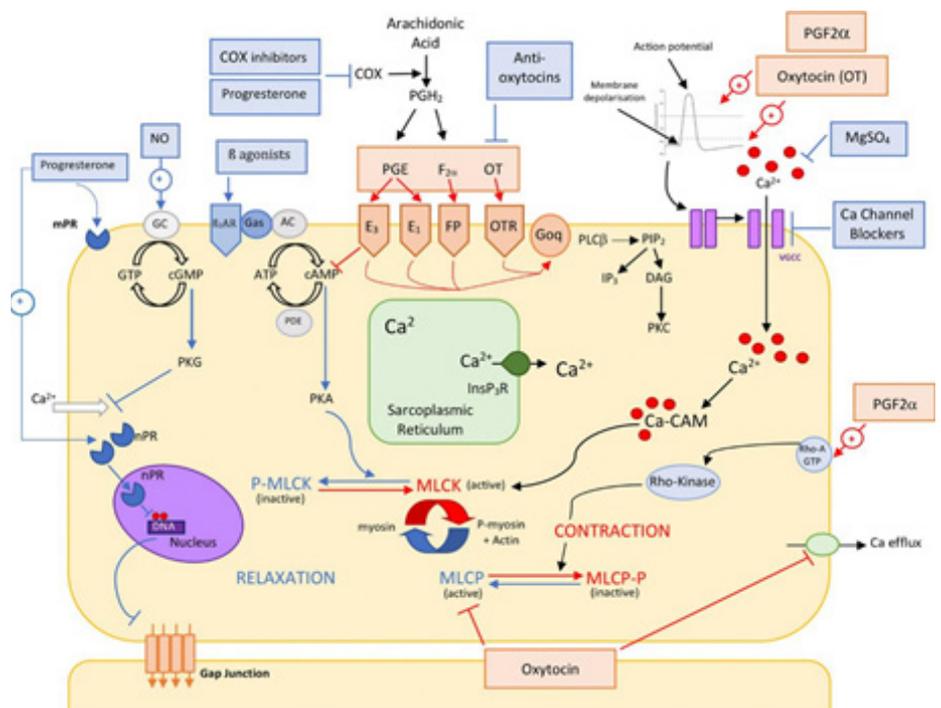
**Cara Kerja Misoprostol**

Misoprostol dikategorikan sebagai analog prostaglandin E1, yang memiliki peran penting dalam inisiasi dan mempertahankan



Gambar 1. Angka kematian ibu di Indonesia tahun 1991-2015

Diadaptasi dari kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Republik Indonesia tahun 2016.<sup>4</sup>



Gambar 2. Mekanisme utama berbagai uterotolik dan tokolitik dalam memodulasi kontraksi miometrial Diadaptasi dari Arrowsmith S, Kendrick A, Wray. Drugs acting on the pregnant uterus.<sup>7</sup>



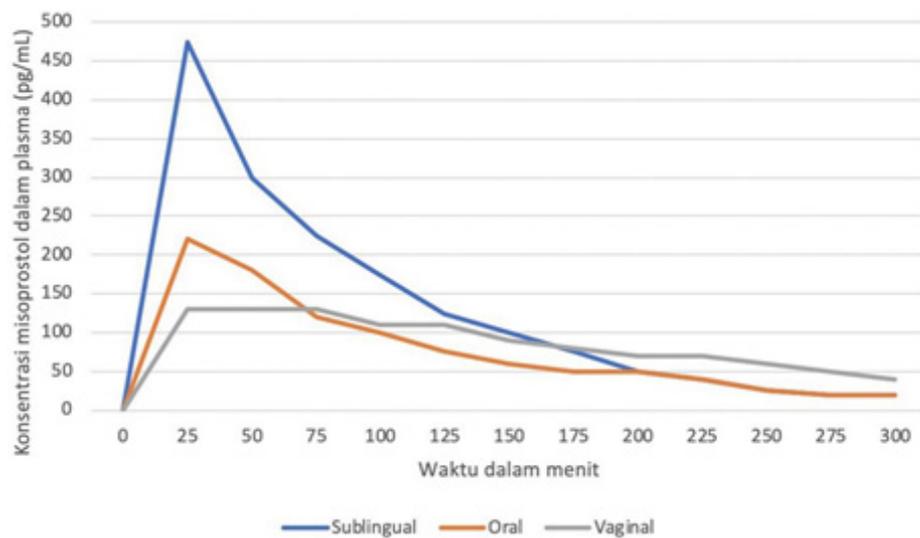
proses melahirkan melalui peningkatan frekuensi kontraksi dan kematangan serviks secara fungsional.<sup>7</sup> Prostaglandin bekerja baik secara parakrin, atau autokrin, melaksanakan fungsinya dengan cara berikatan dengan berbagai *G-protein coupled receptor* (GPCRs).<sup>7</sup> Tiap prostaglandin memiliki reseptor spesifik, yang memiliki kemampuan aktivasi berbagai runtutan persinyalan intrasel dan transkripsi gen.<sup>7</sup> Pada miometrium, 2 tipe prostaglandin utama, yaitu  $PGF_2\alpha$  dan PGE, memberikan pengaruh berbeda pada kontraktilitas miometrium.<sup>7</sup> Terdapat 4 *isoform* dari reseptor

PGE, yaitu EP1-4, masing-masing memiliki jalur intrasel dan efek yang berbeda.<sup>7</sup> Reseptor EP1 berikatan dengan mobilisasi kalsium, sehingga dapat memberikan efek uterotonik.<sup>7</sup>

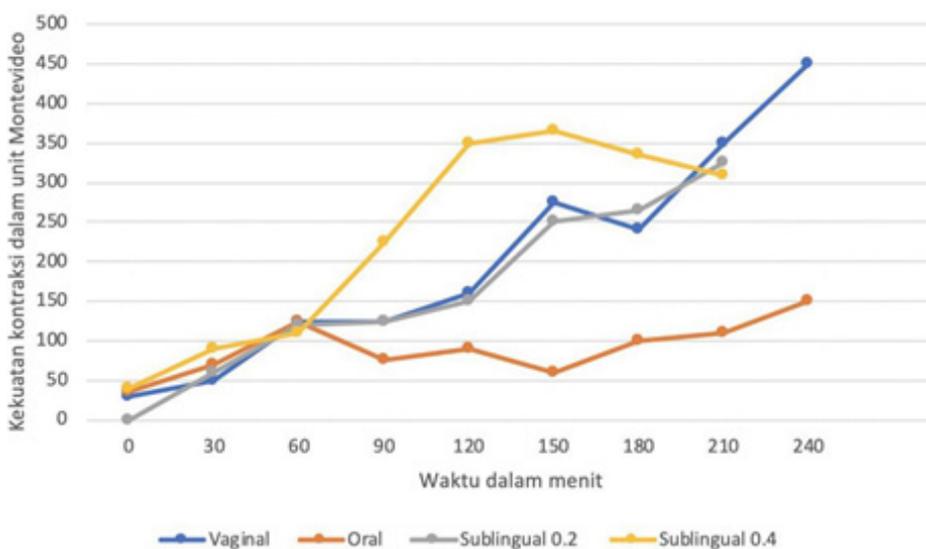
**Rute Pemberian Misoprostol**

Dalam beberapa tahun terakhir, misoprostol yang awalnya hanya tersedia dalam bentuk tablet oral kini telah dikembangkan dalam bentuk bervariasi: tablet oral, bukal, rektal, sublingual, dan vaginal.<sup>10,11</sup> Studi menyatakan bahwa pada kondisi obat PPP konvensional seperti oksitosin tidak dapat diperoleh atau

tidak efektif, misoprostol mampu mencegah perburukan PPP dalam 3 menit.<sup>10</sup> Pemberian misoprostol melalui jalur bukal dan rektal dibuktikan memiliki aspek farmakokinetika serupa dengan pemberian jalur vaginal, namun kadar misoprostol dalam tubuh ternyata jauh lebih rendah.<sup>10,12</sup> Pemberian misoprostol secara vaginal memiliki bioavailabilitas (AUC) relatif tinggi dan Tmax lebih lama dibandingkan rute oral dan sublingual (**Gambar 3**).<sup>11</sup> Namun, tingkat penyerapan misoprostol atau Cmax melalui epitelium vaginal sangat beragam dan individual.<sup>12,13</sup> Tang, dkk. menduga hal ini akibat perdarahan vagina yang mempengaruhi lama kerja serta absorpsi misoprostol.<sup>13</sup>



**Gambar 3.** Kadar misoprostol dalam serum darah selama 5 jam melalui berbagai rute pemberian. Dimodifikasi dari Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effect.<sup>11</sup>



**Gambar 4.** Aktivitas kontraksi uterus diukur dalam unit Montevideo, dalam beberapa rute pemberian misoprostol. Dimodifikasi dari Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effect.<sup>11</sup>

Misoprostol jalur oral memiliki Tmax paling singkat, namun segera mengalami metabolisme oleh sistem pencernaan dan hati, sehingga bioavailabilitasnya juga sangat rendah.<sup>11</sup> Setelah misoprostol dosis 400 µg diberikan secara oral, Tmax hanya 30 menit,<sup>11</sup> tetapi kadar plasma langsung turun karena dieliminasi dengan cepat oleh tubuh.<sup>11</sup> Jika misoprostol diberikan secara sublingual, Tmaxnya hampir sama dengan Tmax jalur oral (**Gambar 3**).<sup>11</sup> Pemberian secara sublingual juga merangsang kontraksi uterus lebih kuat dibandingkan jalur oral dan hampir sama kuatnya dengan jalur vaginal (**Gambar 4**).<sup>11,13</sup> Pemberian tablet sublingual juga sangat praktis; cukup diposisikan di bawah lidah, misoprostol akan larut cepat dalam 20 menit.<sup>11</sup> Keuntungan rute sublingual didukung oleh padatnya pembuluh darah di bawah lidah serta pH yang relatif netral, sehingga memudahkan absorpsi obat ke plasma darah.<sup>10,11</sup>

Dari kajian tersebut, rute pemberian misoprostol secara sublingual diduga paling cocok untuk penanganan PPP karena Tmax sangat singkat, sehingga obat bekerja cepat, serta bioavailabilitas lebih tinggi dibandingkan jalur oral ataupun vaginal, sehingga efek obat terhadap kontraksi uterus bertahan lebih lama dan stabil.<sup>10-13</sup> Hal yang perlu diingat adalah bahwa tingkat keberhasilan misoprostol tidak hanya dipengaruhi oleh bioavailabilitasnya, namun juga oleh faktor-faktor lain, misalnya usia pasien, derajat perdarahan, faktor risiko, dan lain-lain.<sup>10,11</sup>

**SIMPULAN**

Perdarahan pasca-persalinan merupakan



kondisi kegawatdaruratan yang mengancam nyawa, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Oleh karena itu, metode penanganan perdarahan dengan cepat dan efektif wajib diterapkan. Kemampuan misoprostol dalam merangsang kontraksi uterus, biaya produksi murah, dan rute

pemberian obat yang relatif mudah menjadikan misoprostol sebuah alternatif dalam penanganan PPP khususnya di wilayah pedesaan di Indonesia. Namun, diperlukan studi lanjutan untuk memastikan dosis serta rute pemberian obat paling efektif dengan efek samping minimum. Misoprostol dapat

dipertimbangkan untuk dimasukkan ke dalam DOEN, sehingga dapat tersedia secara merata di fasilitas kesehatan di Indonesia, diiringi regulasi distribusi dan penggunaan agar tidak disalahgunakan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Gulmezoglu AM, Souza JP, Mathai M. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. 2012;3.
2. Persatuan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: perdarahan pasca persalinan. 2016.
3. World Health Organization. Maternal mortality. Geneva: World Health Organization; 2019.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
5. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Management of postpartum hemorrhage: Findings from a survey with 69 FIGO member associations. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan menteri kesehatan republik indonesia nomor HK.01.07/MENKES/395/2017 tentang daftar obat esensial nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
7. Arrowsmith S, Kendrick A, Wray S. Drugs acting on the pregnant uterus. *Obstetr, Gynaecol Reproductive Med*. 2010;20(8):241-7.
8. Wray S. Insights into the uterus. *Exp Physiol*. July 2007;92:621-1.
9. Yuan W., Lopez-Bernal A. Cyclic AMP signalling pathways in the regulation of uterine relaxation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007 ; 7(suppl.1): 100.
10. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):159-68.
11. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Internat J Gynecol Obstetr*. 2007 Dec 1;99(S2).
12. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: drug absorption and uterine response. *Obstetr Gynecol*. 2006;108(3):582-90.
13. Tang OS, Schweer H, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*. 2009;24(8):1862-9.