

# Kematian Maternal terkait Toksisitas Misoprostol: Satu Laporan Kasus

Rizqi Adhelia

Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, RSUD A Dadi Tjokrodipo, Bandar Lampung

## Abstrak

Misoprostol merupakan obat gastrointestinal yang penting dalam bidang obstetrik karena memiliki efek uterotonik dan pematangan serviks. Kasus penyalahgunaan misoprostol sering terjadi di masyarakat dan dapat berlanjut menjadi kasus kematian karena timbulnya toksisitas. Kami melaporkan kematian remaja 17 tahun G1P0A0 dengan taksiran usia kehamilan 14 minggu, dengan penyalahgunaan misoprostol untuk induksi absorsi. Pasien datang dengan demam, hipoksia, takikardia dan hipotensi, serta tidak ditemukan denyut jantung janin setelah mengonsumsi 2 mg misoprostol, bahkan kemungkinan lebih, per oral dan per vagina. Penanganan pasien dilakukan dengan bilas lambung, resusitasi cairan, pemberian vasopresor dan paracetamol intravena, intubasi endotrakea dan ventilasi mekanik, namun kondisi pasien tidak membaik dan kemudian meninggal setelah beberapa jam perawatan. Manifestasi toksisitas meliputi kontraksi hipertonic uterus berakibat distres dan kematian janin, hipertermia, rabdomiolisis, hipoksia, alkalosis respiratorik dan asidosis metabolik, Manifestasi yang timbul pada kasus ini adalah kematian janin, hipertermia dan hipoksia. Penanganan meliputi tindakan suportif. Kegagalan multiorgan yaitu gastrointestinal, ginjal, kardiorespirasi dan koagulopati menjadi penyebab kematian. Penanganan kasus toksisitas misoprostol adalah dengan tindakan suportif dan keterlambatan mendapatkan penanganan meningkatkan risiko kematian.

**Kata kunci:** Toksisitas misoprostol, aborsi, kematian

## Maternal Death related to Misoprostol Toxicity: A Case Report

### Abstract

Misoprostol, a gastrointestinal drug, is important in obstetric practice because of its uterotonic and cervical ripening action. Widespread misused of misoprostol can lead to toxicity-caused mortality. We reported a mortality case of a 17-year-old woman (gravida1 para0) caused by misoprostol misused for abortion induction. She presented with fever, hypoxia, tachycardia, and hypotension, with no fetal heart rate after having 2 mg, or maybe more, of misoprostol orally and intra vaginally. Treatment involved gastric lavage, administering intravenous crystalloid and vasopressor, endotracheal intubation, and mechanical ventilation, but the patient's condition was not improved and died after few hours. Manifestations of misoprostol toxicity included hypertonic uterine contraction causing fetal distress and death, hyperthermia, rhabdomyolysis, hypoxemia, respiratory alkalosis, and metabolic acidosis. The patient presented with fetal death, hyperthermia, and hypoxemia. The treatment was supportive. The patient had a multi-organ failure, gastrointestinal, renal, cardiorespiratory, and coagulopathy as causes of death. Management of misoprostol toxicity was supportive and delayed treatment increased the risk of mortality.

**Key words:** Misoprostol toxicity, abortion, death

## I. Pendahuluan

Kehamilan yang tidak diinginkan umumnya berdampak buruk dan sebagian besar berakhir pada aborsi.<sup>1</sup> Aborsi medis adalah aborsi dengan metode non pembedahan dengan pemberian obat seperti mifepristone dan misoprostol, atau hanya misoprostol.<sup>2</sup> Misoprostol adalah analog prostaglandin E1 yang memiliki efek proteksi mukosa gastrointestinal dan uterotonik.<sup>1,3</sup> Misoprostol banyak digunakan di negara miskin dan berkembang, diberikan secara oral untuk pencegahan dan penanganan ulkus gaster terkait obat anti inflamasi non steroid, serta untuk penanganan perdarahan setelah melahirkan.<sup>2,4</sup> Dosis misoprostol untuk induksi aborsi pada usia kehamilan  $\leq 10$  sampai 12 minggu adalah 800 mcg per buccal, pervagina atau sublingual setiap 3 jam untuk 3 kali pemberian. Untuk usia kehamilan  $\geq 12$  minggu sampai 24 minggu, dosis misoprostol adalah 400 mcg per buccal, pervagina atau sublingual setiap 3 jam.<sup>5</sup>

Di negara berkembang, misoprostol sering digunakan sebagai obat legal dan ilegal untuk pencetus aborsi kehamilan.<sup>4,6</sup> Ketersediaan misoprostol di apotik dan toko obat meningkatkan akses wanita terhadap aborsi yang dicetuskan sendiri.<sup>2,6,7</sup> Pembelian misoprostol tanpa resep dokter sering terjadi di negara miskin dan berkembang tanpa disertai pemberian informasi yang adekuat.<sup>6</sup> Misoprostol bisa didapatkan dari apotik tanpa menggunakan resep dengan harga lebih mahal dibanding jika menggunakan resep.<sup>8</sup> Saat ini juga terdapat banyak situs di internet yang menjual obat aborsi dengan kandungan misoprostol.<sup>7</sup> Banyak perempuan mencari upaya yang mudah untuk melakukan aborsi melalui obat-obatan yang dijual secara online.<sup>1</sup>

Kasus toksisitas misoprostol sering terjadi. Manifestasi intoksikasi meliputi kontraksi uterus hipertonic dengan distres dan kematian fetus, laserasi serviks, ruptur uteri, perdarahan per vagina berat, syok, hipertermia, rabdomiolisis, hipoksemia, alkalosis respiratorik dan asidosis metabolik. Dosis toksis pada manusia belum diketahui dan belum ada antidotum spesifik.<sup>7</sup> Satu kasus dilaporkan terjadi simtom gastrointestinal

ringan setelah konsumsi misoprostol 8,4 mg.<sup>9</sup> Pada kasus lainnya terjadi kegagalan multi organ, nekrosis lambung dan gastrointestinal serta kematian setelah mengonsumsi misoprostol 12 mg.<sup>10</sup> Kami melaporkan kasus intoksikasi misoprostol untuk induksi aborsi yang berakibat kematian terjadi pada remaja hamil berusia 17 tahun.

## II. Kasus

### *Anamnesis*

Remaja 17 tahun diantar oleh keluarga ke unit gawat darurat dengan penurunan kesadaran. Keluarga tidak mengetahui sejak kapan terjadi penurunan kesadaran. Saat ditemukan oleh keluarga di kamar tidur, pasien tampak tidak sadar, kejang dan mengeluarkan busa dari mulut dan bersama dengan 10 bungkus kosong tablet misoprostol beserta kapsul obat lainnya yang tidak diketahui jenis dan isinya. (Gambar 1). Pasien belum menikah dan keluarga tidak mengetahui jika pasien sedang hamil. Riwayat penyakit lain sebelumnya disangkal oleh keluarga.

### *Pemeriksaan Fisik*

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran tidak berespon, dengan GCS E1V2M3, dengan tekanan darah 82/40 mmHg, denyut nadi 142 kali per menit, suhu tubuh 41°C, respirasi 38 kali per menit, saturasi oksigen 89%. Taksiran berat badan 50 kg, tinggi badan 155 cm.

Kepala: konjungtiva tidak anemis, sklera tidak ikterik, terpasang selang nasogastrik produk cairan hitam 100cc

Thoraks: Paru-paru terdengar rhonki di kedua lapang paru. Jantung tidak terdengar bising.

Abdomen: teraba keras, peristaltik menurun. Uterus teraba 3 jari diatas supra pubik, usia kehamilan sekitar 14 minggu. Denyut jantung janin tidak terukur.

Genitourinari: Pada pemeriksaan dalam pervaginam teraba pembukaan serviks 6 cm, terdapat lendir darah dan sisa tablet misoprostol di vagina. Urin tidak keluar dari selang kateter.

Ekstremitas: edema tidak ditemukan.

Pemeriksaan penunjang ditampilkan dalam tabel 1. Pemeriksaan analisis gas darah, status koagulasi, ultrasonografi dan radiologi belum dilakukan.

**Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium**

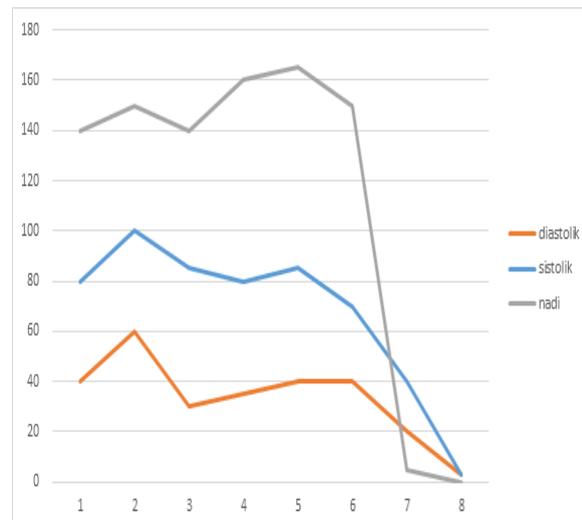
Parameter	Hasil
Hemoglobin	11,4 g/dL
Hematocrit	36%
Leukosit	13.100
Trombosit	81.000
SGOT	55 U/L
SGPT	12 U/L
Ureum	13 mg/L
Creatinine	1,1 mg/dL
Gula darah sewaktu	130 mg/dL
Natrium	137 mmol/L
Kalium	5,5 mmol/L

### Pengelolaan Anestesi

Pasien dilakukan pemberian cairan kristaloid loading 2000 cc, pemberian vasopresor norepinefrin, intubasi endotrakea dan ventilasi bantuan dengan oksigen 100%, kumbah lambung dengan cairan salin fisiologis, injeksi intravena omeprazole 20 mg dan paracetamol 1000 mg. Pasien direncanakan untuk dipindahkan ke ruang perawatan intensif namun mengalami henti jantung. Resusitasi jantung paru dilakukan selama 30 menit namun tidak ada respon. Pasien dinyatakan meninggal setelah penanganan beberapa jam di unit gawat darurat. Grafik hemodinamik ditampilkan dalam gambar 2.



**Gambar 1. Misoprostol dan Kapsul lainnya yang dikonsumsi oleh Pasien**



**Grafik 1. Grafik Hemodinamik Pasien dalam beberapa Jam Perawatan**

### III. Pembahasan

Misoprostol adalah analog sintetik prostaglandin E1 dikonsumsi secara oral untuk pencegahan dan penanganan ulkus gaster akibat obat anti inflamasi non steroid.<sup>11</sup> Prostaglandin kelas E dan F dan analognya menunjukkan aksi oksitosin dan digunakan untuk terminasi kehamilan pada stadium berapapun dengan cara meningkatkan kontraksi uterus. Kelompok kelas obat ini juga menginduksi pematangan serviks dan persalinan dengan meningkatkan proteoglikan dan mengubah kolagen. Setelah pemberian, misoprostol dihidrolisis di lever menjadi metabolit aktif, asam misoprostol, yang terdeteksi di serum dan urin. Konsentrasi puncak misoprostol tercapai dalam waktu kurang dari 15 menit, dan waktu paruh mencapai 20–40 menit. Dekomposisi yang cepat menyebabkan deteksi asam misoprostol menjadi sulit dan terbatas waktu. Dosis pemberian per vagina 50-600 mcg dalam dosis terbagi 50 mcg setiap 4 jam adalah efektif untuk menginduksi persalinan tanpa efek samping berbahaya pada ibu dan janin.<sup>3,4</sup> Pada pasien ini, dosis misoprostol yang diduga digunakan adalah sedikitnya 2 mg dalam satu waktu pemberian. Pasien juga mengonsumsi kapsul lain yang tidak diketahui jenis dan jumlahnya. Dosis misoprostol 2 mg melebihi dosis yang direkomendasikan untuk induksi aborsi.

Di negara berkembang, termasuk Indonesia, misoprostol digunakan sebagai obat untuk menggugurkan kandungan. Kelebihan dari misoprostol yaitu harga yang murah dan tidak memerlukan stabilisasi suhu dingin.<sup>3</sup> Penggunaan misoprostol untuk menginduksi aborsi dilakukan pada 27,4% wanita.<sup>12</sup> Misoprostol menimbulkan mual, muntah, diare, demam dan menggigil.<sup>5</sup> Komplikasi meliputi perdarahan per vagina ringan, absorsi inkomplet sehingga memerlukan kuretase, kematian karena sepsis dan ruptur uterus. Kasus-kasus penggunaan misoprostol dosis tinggi 6 mg menimbulkan gejala agitasi, menggigil, takikardi, hipotensi, hipertermia, hipoksia dan hilangnya denyut janin.<sup>4,13</sup> Angka kematian disebabkan karena aborsi diinduksi medikasi adalah 0,65 per 100.000 di Amerika Serikat. Komplikasi aborsi terkait kematian meliputi infeksi, sepsis, trauma genital, nekrosis usus dan perdarahan.<sup>1,4,5</sup> Hipotensi mungkin terjadi karena efek vasodilatasi dari prostaglandin pada tonus vaskular sistemik. Prostaglandin kelas E menimbulkan vasodilatasi yaitu flushing kulit, nyeri kepala, penurunan tekanan darah. Efek samping lain yaitu kontraksi otot polos seperti pada otot abdomen. Perubahan termoregulasi, termogenesis dengan mekanisme menggigil, dan peningkatan pelepasan katekolamin menimbulkan hipertermia.<sup>4</sup> Hipertermia dapat terjadi sampai suhu 43°C.<sup>14</sup> Pada pasien ini, hipotensi dapat terjadi karena efek samping misoprostol namun penyebab karena perdarahan juga tidak dapat disingkirkan. Hipertermia terjadi pada pasien ini dan kondisinya tidak membaik dengan pemberian paracetamol disebabkan karena pelepasan katekolamin.

Pada pemeriksaan fisik pasien, ditemukan dinding abdomen yang mengeras dan hematemesis, namun tidak dapat dilakukan pemeriksaan penunjang radiologi dan ultrasonografi abdomen, atau tindakan laparotomi. Perdarahan gastrointestinal terkait erat dengan toksisitas misoprostol dilaporkan dalam satu kasus. Tanda akut abdomen berupa defans muskular dan hilangnya peristaltik usus ditemukan pada kasus tersebut. Tindakan laparotomi dilakukan dan ditemukan nekrosis luar kurvatura minor lambung dan esofagus distal. Mekanisme misoprostol terhadap iskemia dan nekrosis gastrointestinal belum diketahui.<sup>10</sup>

Penanganan toksisitas akut misoprostol meliputi perawatan suportif. Misoprostol dari vagina dihilangkan dengan irigasi salin dan penyedotan cairan irigasi untuk mengurangi absorsi sisa misoprostol yang ada. Agitasi yang muncul ditangani dengan pemberian sedasi benzodiazepin atau barbiturat. Pada kasus parah, dilakukan intubasi endotrakea dengan sedasi dan paralitik. Terapi lain adalah penanganan hipertermia dengan selimut pendingin dan antipiretik, penanganan hipotensi dengan kristaloid dan vasopresor. Penanganan yang belum dilakukan pada pasien ini adalah pemberian selimut pendingin untuk menangani hipertermia disebabkan karena ketiadaan alat serta irigasi vagina dengan cairan salin.

Penggunaan misoprostol per vagina menimbulkan efek samping lebih berat dibandingkan per oral. Dalam beberapa laporan kasus, perbaikan muncul dalam beberapa jam dengan penanganan suportif dan bilas lambung.<sup>4,9</sup> Seorang wanita tua mengonsumsi 3 mg misoprostol per oral dan mengalami muntah, hipertermia, kram abdominal, tremor, takikardia, dan hipotensi dan membaik dalam 7 jam setelah masuk rumah sakit. Pasien lain mengalami perbaikan setelah 12 jam perawatan setelah mengonsumsi 6 mg misoprostol per oral dan mengalami hipertermia, takikardia, hipoksemia, agitasi dan uterus tetanik. 4 Perbaikan dalam 9 hari terjadi juga dilaporkan dalam kasus toksisitas misoprostol dengan dosis 7 mg per vagina dan 1 mg per oral disertai gagal ginjal akut, kenaikan enzim liver ringan, asidosis metabolik koagulopati konsumtif.<sup>14</sup> Satu kasus kematian setelah konsumsi 12 mg misoprostol disebabkan karena nekrosis esofagus dan gaster serta kegagalan multiorgan.<sup>10</sup> Perbaikan kondisi pasien tidak terjadi meskipun sudah dilakukan penanganan terapi suportif, dimungkinkan karena keterlambatan mendapat penanganan medis. Keluarga tidak mengetahui kapan pasien mengonsumsi misoprostol dan kapan efek samping misoprostol mulai terjadi. Saat datang di rumah sakit, pasien sudah mengalami kegagalan multi organ yaitu ginjal, hematologis, kardiorespirasi dan gastrointestinal ditandai dengan anuria, trombositopenia, hematemesis. Keterlambatan penanganan menurunkan angka

keberhasilan hidup.

#### IV. Simpulan

Misoprostol merupakan obat yang sering disalahgunakan di masyarakat negara berkembang seperti Indonesia untuk induksi aborsi. Dosis toksik misoprostol belum diketahui namun efek toksik yang berat dapat mengancam jiwa. Manajemen pasien dengan toksisitas misoprostol adalah dengan mengurangi absorpsi obat melalui bilas lambung dan vagina serta terapi suportif. Keterlambatan mendapatkan penanganan meningkatkan risiko kematian. Dokter anestesi perlu mengetahui penanganan kasus toksisitas misoprostol yang mungkin sering ditemui dalam praktik klinis.

#### Daftar Pustaka

- Ocviyanti D, Dorothea M. Aborsi di Indonesia. *JInMA*. 2018; 68(6): 213–15.
- Hyman A, Blanchard K, Coeytaux F, Grossman D, Teixeira A. Misoprostol in women's hands: A harm reduction strategy for unsafe abortion. *Contraception* 2013; 87(2): 128–130.
- Turner JV, Agatonovic-Kustrin S, Ward H. Off-label use of misoprostol in gynecology. *Facts Views Vis Obsgyn*. 2015;7(4): 261–64.
- Austin J, Ford MD, Rouse A, Hanna E. Acute intravaginal misoprostol toxicity with fetal demise. *the Journal of Emergency medicine* 1997; 15 (1): 61–4
- Harris LH, Grossman D. Complications of unsafe and self-managed abortion. *N Engl J Med*. 2020; 382(11): 1029–40
- Footman K, Keenan K, Reiss K, Reichwein B, Biswas P, Church K. Medical abortion provision by pharmacies and drug sellers in low- and middle-income countries: A systematic review. *Stud Fam Plann*. 2018; 49(1): 57–70.
- Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B, et al. Medical abortion. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016; 38(4): 366–89.
- Jannah YR, Kusuma AM. Profil penjualan misoprostol/Cytotec pada website. *JFAR*. 2017; 4(2): 19–25.
- Bentov Y, Sheiner E, Katz M. Misoprostol overdose during the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*. 2004; 115(1): 108–9.
- Henriques A, Laurenco AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graca LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2): 489–90.
- Goldberg AB, Breenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38–47.
- Bolnga JW, Lufele E, Teno M, Agua V, Ao P, DI Mola G, et al. Incidence of self-induced abortion with misoprostol, admitted to a provincial hospital in Papua New Guinea: a prospective observational study. *Aust N Z Journal of Obstetrics and Gynaecol*. 2021;61(6): 955–60.
- Bond GR, Van Zee A. Overdose of misoprostol in pregnancy. *AM J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 561–2
- Barros JG, Reis I, Graca LM. Acute misoprostol toxicity during the first trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113(2): 157–58.