

PERANAN PROGESTERON DALAM KEHAMILAN

Disusun oleh :

Tono Djuwantono



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG**

2012

Dipresentasikan pada: Siang klinik POGI Cab. Bandung, 6 Mei 2012

PERANAN PROGESTERON DALAM KEHAMILAN

Tono Djuwantono

**Subbagian Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi
Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNPAD/
Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung**

Pendahuluan

Progesteron merupakan salah satu hormon utama yang berperan pada siklus menstruasi wanita dan peranannya sangat penting dalam kesehatan kehamilan. Konsentrasi hormon progesteron relatif rendah selama fase praovulatori pada siklus menstruasi. Konsentrasi progesteron meningkat setelah ovulasi dan terus meningkat sampai seorang wanita mengalami menstruasi (fase luteal).¹

Progesteron dapat dihasilkan dalam ovarium, plasenta dan kelenjar adrenal. Selama tidak terjadi kehamilan dan sampai kehamilan awal (trimester pertama), progesteron dihasilkan oleh korpus luteum. Namun, ketika plasenta mulai berkembang, yaitu sekitar minggu ke-6 sampai minggu ke-8, produksi progesteron diambil alih oleh plasenta.²

Adapun peranan hormon progesteron bagi seorang wanita antara lain; mengatur siklus menstruasi, berperan dalam munculnya gejala PMS; tingginya konsentrasi hormon progesteron menyebabkan nyeri payudara, sakit kepala, perasaan kembung, dapat menyebabkan siklus menstruasi terlambat atau bahkan tidak terjadi menstruasi. Selain itu, progesteron membantu perkembangan dinding endometrium sampai periode menstruasi, memberi sinyal kepada tubuh untuk memulai menstruasi dan dinding uterin untuk mulai meluruh ketika konsentrasi progesteron menurun dan mempersiapkan tubuh untuk terjadinya kehamilan.³

Dipresentasikan pada : Siang Klinik POGI Cab Bandung. Bandung, 6 Mei 2012

Terdapat keterkaitan antara hormon progesteron dan estrogen yang sifatnya saling mempengaruhi konsentrasi masing-masing hormon. Konsentrasi progesteron yang normal membantu mengendalikan konsentrasi estrogen yang normal pula, yang dianggap penting untuk mencapai dan mempertahankan kehamilan. ³

PROGESTERON DALAM KEHAMILAN

Karena progesteron berfungsi membantu pembangunan dinding endometrium maka penting sekali untuk menjaga konsentrasi progesteron agar tetap tinggi selama kehamilan. Dinding endometrium yang tebal merupakan salah satu kunci utama untuk implantasi embrio yang sehat.⁴ Pengaruh hormon progesteron terhadap endometrium pada saat implantasi berhubungan dengan optimalnya aktivitas sekresi kelenjar dan sel stroma perivaskular yang tumbuh. Selain itu progesteron juga berpengaruh terhadap sekresi matriks ekstraseluler yang mengandung fibronektin, laminin, heparin sulfat dan kolagen tipe IV untuk memfasilitasi nidasi dari embrio. ^{5,6}

Selama tidak terdapat kehamilan, progesteron diproduksi oleh korpus luteum di dalam ovarium selama fase luteal. Korpus luteum berperan penting dalam persiapan endometrium untuk implantasi. Fungsi utamanya adalah mensekresikan progesteron yang menginduksi transformasi fase sekresi dari kelenjar endometrium sehingga implantasi dapat terjadi. Selain itu korpus luteum juga menyediakan dukungan yang diperlukan pada tahap awal kehamilan. Korpus luteum merupakan kelenjar endokrin sementara yang berkembang dari folikel yang mengalami ovulasi, melalui sejumlah perubahan morfologis dan biokimiawi. Setelah terjadi ovulasi, sel-sel granulosa yang tertinggal akan mengalami luteinisasi akibat pengaruh *luteinizing hormone* (LH). Korpus luteum memerlukan rangsangan dari LH untuk mempertahankan produksi progesteron yang adekuat. Baik LH maupun hCG dapat mengaktivasi reseptor LH di korpus luteum untuk memulai sintesis progesteron. ⁵⁻⁷ Perkembangan korpus luteum normal, estradiol dan sekresi progesteron sangat tergantung sekresi LH. Saat kehamilan dimulai, korpus luteum dipertahankan dan untuk pemeliharaan membutuhkan serangkaian aksi endokrin, parakrin dan autokrin.¹

Ketika kehamilan terjadi dan plasenta mulai berkembang dalam suatu kehamilan, maka dihasilkan progesteron tambahan dari plasenta tersebut. Progesteron yang dihasilkan dari plasenta membantu melindungi plasenta dalam melawan sel-sel yang dapat membahayakan plasenta atau fetus. Progesteron dapat memperkuat

dinding mukosa yang melindungi servik dari resiko terjadinya infeksi, menghambat uterus mengalami kontraksi (berperan dalam mengakhiri kehamilan). Progesteron juga menstimulasi pertumbuhan kelenjar-kelenjar penghasil susu dalam payudara (seringkali menyebabkan nyeri payudara saat hamil).² Progesteron juga berhubungan dengan kontraktilitas uterus. Frekuensi kontraktilitas uterus yang tinggi selama transfer embrio dapat mempengaruhi kehamilan dan tingkat implantasi. Selain itu, progesteron juga berhubungan dengan efek relaksasi uterus pada uterus yang tidak hamil.⁵⁻⁸

Konsentrasi Progesteron Selama Kehamilan

Konsentrasi progesteron dalam plasma darah akan mengalami peningkatan ketika terjadi kehamilan. Peningkatan konsentrasi progesteron terjadi pada minggu ke-12 sampai minggu ke-36 kehamilan.⁹ Peningkatan progesteron dalam kehamilan ditujukan untuk meningkatkan penebalan dinding endometrium selama kehamilan untuk menyokong kehamilan yang sehat.⁵ Produksi progesteron selama kehamilan juga diketahui dapat menginduksi sistem imun untuk melindungi kehamilan dari molekul-molekul asing yang dapat membahayakan kehamilan. Pada penelitian hewan model mencit, pemberian progesteron eksogen dapat meningkatkan aktivitas sitokin Th2 yang menyokong sistem imun selama kehamilan sehingga resiko keguguran dapat ditekan.¹⁰ Konsentrasi progesteron akan mengalami penurunan mendekati masa-masa melahirkan. Beberapa orang mempercayai bahwa penurunan tersebut merupakan pertanda terhadap tubuh untuk memulai proses kelahiran.³ Rendahnya atau menurunnya konsentrasi progesteron saat kehamilan berhubungan dengan insiden keguguran dini. Al Jufairi dalam penelitiannya menunjukkan bahwa keguguran spontan pada awal kehamilan terjadi pada wanita dengan konsentrasi progesteron yang rendah, yaitu sekitar 7.78 ± 2.06 ng/ml, sedangkan kehamilan awal dapat terus berlanjut pada wanita dengan konsentrasi progesteron sekitar 20.48 ± 6.066 ng/ml.⁹

Terdapat hasil penelitian yang menyatakan bahwa kegagalan implantasi dan resiko keguguran berulang disebabkan salah satunya karena terjadinya gangguan fungsi *korpus luteum*. *Korpus luteum* menghasilkan progesteron yang menyebabkan

perubahan sekretori endometrium sehingga implantasi dapat terjadi; dan juga memberikan sokongan yang diperlukan pada kehamilan awal. Gangguan fungsi korpus luteum ini diketahui berhubungan dengan keguguran berulang dan kegagalan implantasi. *Korpus luteum* berperan untuk produksi progesteron pada awal kehamilan sebelum fungsinya digantikan oleh plasenta. Jadi, bila produksi progesteron pada awal kehamilan tidak adekuat maka resiko keguguran spontan akan meningkat.^{5, 6, 8}

Kegagalan fungsi *korpus luteum* atau melemahnya kemampuan korpus luteum diakibatkan salah satunya oleh prosedur teknik reproduksi berbantu. Diketahui bahwa pada reproduksi terbantu, penggunaan analog GnRH yang ditujukan untuk mencegah lonjakan LH dan aspirasi sel-sel granulosa selama pengambilan oosit pada teknik reproduksi berbantu dapat melemahkan kemampuan *korpus luteum* untuk menghasilkan jumlah progesteron yang memadai.^{11, 12} Namun, defisiensi hormon progesteron yang dikarenakan faktor tersebut dapat diterapi secara efektif melalui pemberian progesteron. Terapi progesteron diketahui dapat meningkatkan angka kehamilan secara signifikan.

Terdapat teori yang mengatakan bahwa kegagalan fase luteal juga mengakibatkan turunnya angka implantasi embrio. Hal ini disebabkan fase luteal sangat diperlukan untuk perubahan sekresi endometrium agar keberhasilan kehamilan dapat tercapai. Kegagalan fase luteal merupakan sebuah kelainan yang ditandai oleh rendahnya kadar progesteron dari korpus luteum atau pendeknya durasi dari fase luteal. Keadaan ini dapat terjadi pada siklus alami, siklus dengan stimulasi ovulasi, atau akibat terambilnya sel-sel granulosa saat petik ovum pada program fertilisasi *in vitro*. Berbagai teori penyebab gangguan fase luteal telah dirangkum oleh Fauser *et al*, (2002), yaitu:¹³

- Penggunaan GnRH agonist dalam rejimen induksi ovulasi
- Stimulasi ovarium yang mengakibatkan maturasi folikuler multipel
- Pemberian hCG untuk maturasi akhir folikel
- Pengambilan oosit pada fertilisasi invitro dengan menghilangkan sel granulosa
- Tingginya kadar progesteron dan estradiol pada fase luteal akibat superovulasi

GnRH agonis dapat menyebabkan supresi hipofisis pada fase folikular dan luteal, terutama jika diberikan dalam sediaan depo pada *long protocol*. Supresi ini

dapat menyebabkan gangguan pada siklus menstruasi selanjutnya jika tidak terjadi kehamilan pada siklus terapi. Supresi *endogenous LH pulsatility* menyebabkan fase luteal yang tidak mencukupi. Beckers *et al*, (2000) menggambarkan bahwa terjadi gangguan fase luteal pada pemberian GnRH agonist dalam protokol stimulasi ovarium.¹³ Albano *et al*, (1998) menunjukkan bahwa fase luteal lebih pendek pada protokol GnRH antagonis.¹⁴ Walaupun demikian, antagonis dieleminasi dengan cepat setelah penghentian terapi, dan tidak ada efek pada siklus selanjutnya^{15, 16}. Oleh karena itu dikatakan bahwa injeksi berulang hCG atau steroid kadar tinggi dapat menyebabkan supresi LH pada fase luteal.¹⁴

Perkembangan folikel multipel setelah stimulasi ovarium mengakibatkan terbentuknya korpus luteum multipel. Folikel bersama korpus luteum multipel menyebabkan kadar steroid sangat tinggi diatas ambang fisiologis, yang mengakibatkan supresi pituitari melalui mekanisme umpan balik negatif. Hal ini telah dibuktikan pada primata dan manusia.^{11, 17}

hCG mungkin memiliki umpan balik negatif langsung terhadap pituitari, sehingga menyebabkan supresi sementara pada saat pemberian awal fase luteal. Pemberian hCG tampaknya tidak berefek pada siklus monofolikuler. Dalam protokol antagonist dosis multipel, pemberian GnRH agonist untuk maturasi oosit akhir mengakibatkan kadar yang hampir sama dengan ambang fisiologis dibandingkan dengan hCG.¹³ Meskipun demikian, penelitian ini tidak memastikan apakah pulsasi LH terganggu.

Aspirasi folikel dapat mempengaruhi fase luteal dengan menghilangnya sel granulosa, hal ini berdasarkan penemuan pada primata, pada mana aspirasi folikel dominan dalam fase *preovulatory* menyebabkan defek fase luteal.¹² Garcia *et al*. (1981) mengatakan bahwa aspirasi folikel dapat menjadi faktor terpenting sebagai penyebab defisiensi fase luteal, namun mereka belum dapat membuktikan pada *controlled study* dalam skala besar.¹⁸ Meskipun demikian aspirasi folikel dengan laporoskopi pada siklus alami tidak mengakibatkan defek fase luteal.^{19, 20}

Rute Pemberian Progesteron

Belum terdapat ketentuan yang pasti mengenai dosis dan rute pemberian progesteron yang optimal. Akan tetapi, diketahui bahwa pemberian dydrogesteron (suatu turunan progesteron) dapat mempertahankan rasio estradiol terhadap progesteron secara lebih konsisten dibandingkan pemberian progesteron. Namun,

progesteron seringkali digunakan untuk mengobati wanita yang mengalami keguguran berulang. Meskipun efikasi progesteron untuk pengobatan keguguran berulang yang disebabkan oleh defisiensi korpus luteum beluk dikaji pada percobaan random akan tetapi terdapat penelitian-penelitian observasional yang mendukung penggunaan progesteron. Suatu penelitian meta-analisis dari percobaan-percobaan acak/random yang mengevaluasi pemberian progesteron selama kehamilan pada wanita dengan riwayat keguguran berulang menunjukkan hasil yang lebih baik daripada tanpa pengobatan.²¹

Pemberian dydrogesteron diketahui memberikan hasil yang lebih efektif daripada terapi konservatif pada wanita yang tidak memiliki riwayat keguguran berulang namun terancam mengalami keguguran pada trimester pertama kehamilan; angka kelanjutan kehamilan dengan umur lebih dari 20 minggu secara signifikan lebih tinggi. Terdapat dua dugaan mekanisme yang dapat menjelaskan mengapa angka keberhasilan *outcome* yang lebih tinggi pada penggunaan dydrogesteron. Pertama, aborsi pada hewan model murine yang diinduksi stres. Ditunjukkan bahwa perubahan sistem immune dan endokrin ternyata berkaitan dengan rendahnya kadar progesteron sehingga mengakibatkan keguguran. Pemberian anti aborsi, yaitu dydrogesterin akan menginduksi pelepasan *progesteron-induced blocking factor* yang dapat memberikan efek positif terhadap respon immune sitokin Th2 sehingga kehamilan dapat terjaga.^{10, 22, 23} Kedua, dydrogesteron dan metabolitnya, yaitu dihydrogesteron ternyata memiliki jalur pensinyalan molekuler yang berbeda dalam sel endothelial pembuluh darah. Jalur pensinyalan yang berbeda akan memberikan pengaruh yang berbeda terhadap aliran pembuluh darah. Efek terhadap aliran pembuluh darah sangat bergantung dari agen yang digunakan.²⁴

Bukti yang berkembang mengenai peranan dydrogesteron pada fase luteal dan sokongan kehamilan awal ternyata mencengangkan karena ternyata terdapat suatu alternatif progesteron yang efektif untuk penggunaan klinis. Namun diperlukan studi lebih lanjut untuk menentukan karakter dan mekanisme aksi dydrogesteron agar dapat diketahui dosis dan durasi yang optimal pemberian dydrogesteron.

Kesimpulan

Progesteron diperlukan pada masa kehamilan untuk menyokong kehamilan agar kehamilan dapat dipertahankan sampai kelahiran normal. Kebutuhan progesteron

pada masa kehamilan awal disokong oleh korpus luteum dan pada kehamilan lanjut disokong oleh plasenta. Penurunan atau rendahnya konsentrasi progesteron selama masa kehamilan meningkatkan resiko kegagalan implantasi, resiko abortus spontan, dan aborsi berulang. Namun, konsentrasi progesteron akan menurun ketika mendekati masa kelahiran.

Daftar Pustaka

1. Posaci C, Smitz J, Camus M, KOsmanagaoglu, Devroey P. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Human Reproduction*. 2000;15:129-48.
2. Yen SSC. Endocrine-metabolic alterations in pregnancy. *Reproductive Endocrinology*. 1991:936-81.
3. Murray JL. Natural Progesterone: What Role in Women's Health Care? *WOMEN'S HEALTH in Primary Care*. 1998;1:671-81.
4. Harada T, Yoshida S, Chieko Katagiri, Takao N, Ikenari T, Toda T, dkk. Reduced implantation rate associated with a subtle rise in serum progesterone concentration during the follicular phase of cycles stimulated with a combination of a gonadotrophin-releasing hormone agonist and gonadotrophin. *Human Reproduction*. 1995;10(5):1060-64.
5. Daya SGJ. Luteal phase support in assisted reproduction cycles(review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:231-43.
6. Ludwig MHC. Optimisation ovarian stimulation protocols for assisted reproduction. *CMP Medica Pacific Limited*. 2005:91-114.
7. Fauser BCdJD, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van-Hooren HG. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganireiix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:709-15.
8. Speroff LFM. *Female infertility*. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott William & Wilkin 2005.
9. Al-Jufairi ZAA. The value of Serum Progesterone Measurement in Early Pregnancy. *Bahrain Medical Bulletin*. 2000;2(1):1-5.

10. Maksheed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profile in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Human Reproduction*. 2001;16(10):2219-26.
11. Kreitmann QNWHG. Induced corpus luteum dysfunction after aspiration of the preovulatory follicle in monkeys. *Fertil Steril* 1981;35:671-5.
12. Garcia JE. Prediction of the time of ovulation. *Fertil Steril*. 1981;36::308-15.
13. Beckers NL, Eijkemans M, Fauser B. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000;15:43- 9.
14. Albano CGG, J S, Riethmuller Winzen H, Reissmann L, Van-Stelrteghem A, Devroey P. The luteal phase of non-supplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* 1998;70:357- 9.
15. Ludwig M AC, Olivennes F, *et al.* Plasma and follicular fluid concentrations of LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2002a;266:12-7.
16. Sommer L ZK, Dyong T, Dorn C, Luckhaus J, Diedrich K & Klingmuller D. Seven-day administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in normal cycling women. *Fur J Endocrinol*. 1994;131:280-5.
17. Hutchinson JSK, Nelson PB, Zeleznik AJ. Estrogen induces premature luteal regression in rhesus monkeys during spontaneous menstrual cycles, but not in cycles driven by exogenous gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1987;121:466-74.
18. Feichtinger WKP, Szalay S, Beck A, Janisch H. Could aspiration of the Graafian follicle cause luteal phase deficiency? *Fertil Steril* 1982;37:205-8.
19. Kemeter PFW, Neumark J, Szalay S, Bieglmayer C, Janisch H. Influence of laparoscopic follicular aspiration under general anaesthesia on corpus luteum progesterone secretion in normal and clomiphene-stimulated cycles. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982;89:948-50.
20. Abate A, Abate F, Manti F, Unfer V, Perino M. Luteal phase support with 17alpha-hydroxyprogesterone versus unsupported cycles in in vitro fertilization: a comparative randomized study. *Gynecol Obstet Invest* 1999a;48:78-80.
21. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of controlled trials. *Obstet Gynecol*. 1989;96:275-80.
22. Raghupathy R. Manipulation of Cytokine Production Profiles as a Therapeutic Approach for Immunologic Pregnancy Loss. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2008;45:229-36.
23. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The Impact of Dydrogesterone Supplementation on Hormonal Profile and Progesterone-induced Blocking Factor Concentrations in Women with Threatened Abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*.53:166-71.
24. Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complication and its modulation. *Frontiers in Bioscience* 2008;13 985-94.