

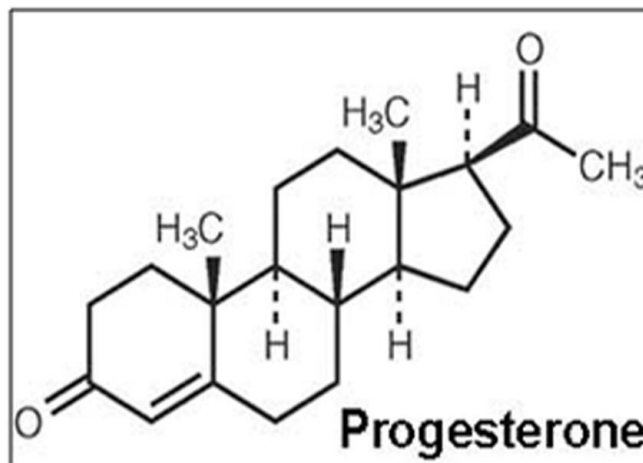
Fisiologi Progesteron dalam Kehamilan

Risti Sifa' Fadhillah

ristisifa@apps.ipb.ac.id

Progesteron merupakan hormon steroid endogen yang umumnya diproduksi oleh korteks adrenal serta gonad, yaitu ovarium dan testis. Selama sepuluh minggu pertama kehamilan, progesteron disekresikan oleh korpus luteum ovarium, kemudian dilanjutkan oleh plasenta pada fase kehamilan berikutnya. Peralihan sumber produksi progesteron dari korpus luteum ke plasenta umumnya terjadi setelah minggu ke-10 kehamilan.¹

Secara biokimia, progesteron atau 4-pregnen-3,20-dion merupakan turunan dari kolesterol yang memiliki beragam fungsi penting dalam tubuh manusia, khususnya dalam sistem reproduksi (Gambar 1). Sintesis progesteron dimulai dari pregnenolon—yang juga merupakan turunan kolesterol—dengan bantuan enzim cholesterol side-chain cleavage enzyme dan 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase. Selain itu, progesteron berperan sebagai prekursor bagi sintesis mineralokortikoid aldosteron, serta setelah dikonversi menjadi 17-hidroksiprogesteron, dapat diubah menjadi kortisol dan androstenedion. Selanjutnya, androstenedion dapat dimodifikasi lebih lanjut menjadi testosteron, estron, maupun estradiol.^{2,3}



Gambar 1. Strukur Kimia Progesterone.

Progesteron merupakan hormon yang memiliki berbagai peran penting dalam tubuh manusia, khususnya dalam sistem reproduksi perempuan. Dalam siklus menstruasi, progesteron berperan dalam menebalkan lapisan endometrium guna mempersiapkan implantasi embrio, mengatur perdarahan menstruasi, serta mempertahankan fase luteal. Selama kehamilan, progesteron menjaga keberlangsungan kehamilan dengan menghambat kontraksi uterus dan

mendukung perkembangan jaringan payudara sebagai persiapan laktasi. Pada perempuan pascamenopause yang menjalani terapi hormon dengan estrogen terkonjugasi, progesteron berfungsi mencegah perubahan patologis pada endometrium. Selain itu, hormon ini digunakan dalam pengobatan amenore pada perempuan usia reproduktif dan dalam penatalaksanaan perdarahan uterus abnormal. Di luar fungsi reproduktif, progesteron juga memainkan peran penting dalam modulasi respons imun dan memiliki potensi sebagai agen pencegahan maupun terapi terhadap berbagai jenis kanker.^{2,4}

Secara klinis, progesteron dimanfaatkan dalam berbagai indikasi medis, termasuk sebagai komponen dalam kontrasepsi hormonal, terapi perdarahan uterus disfungsional, serta penanganan endometriosis. Pada fase akhir kehamilan, progesteron diberikan untuk mempertahankan kondisi uterus tetap tenang (*quiescence*) dan untuk menunda persalinan jika diperlukan. Hormon ini secara alami diproduksi oleh korpus luteum ovarium setelah ovulasi, dan selama kehamilan, produksi progesteron diambil alih oleh plasenta guna mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin secara optimal.^{4,5}

Fungsi Biologis Progesteron

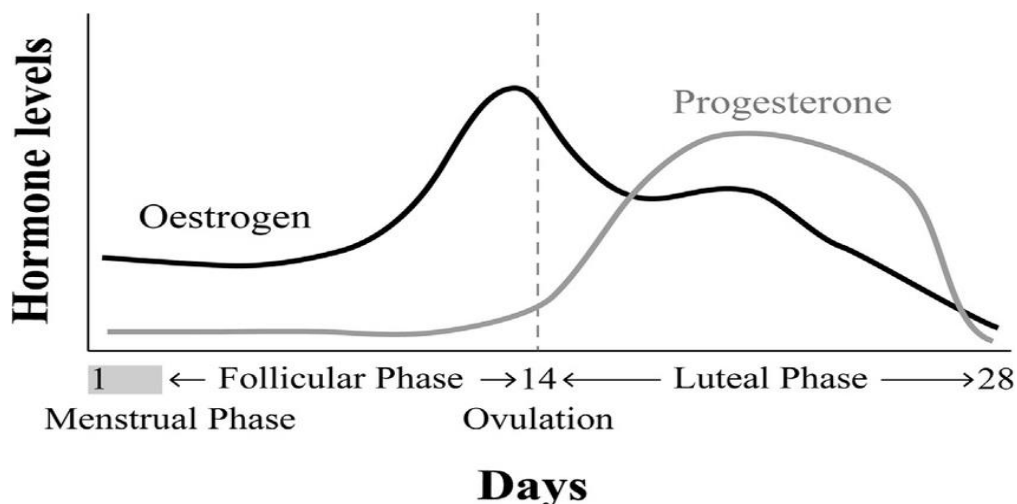
Progesteron memiliki berbagai efek fisiologis yang diperkuat oleh keberadaan estrogen. Estrogen, melalui reseptor estrogen (ER), menginduksi atau meningkatkan ekspresi reseptor progesteron (PR).^{6,7} Salah satu contohnya terjadi pada jaringan payudara, di mana estrogen memungkinkan progesteron untuk memediasi perkembangan lobuloalveolar.⁸ Kadar progesteron yang tinggi secara signifikan menurunkan aktivitas retensi natrium dari aldosteron, sehingga menyebabkan natriuresis dan penurunan volume cairan ekstraseluler. Sebaliknya, penurunan kadar progesteron dapat memicu retensi natrium akibat peningkatan produksi aldosteron secara kompensatorik. Progesteron juga memainkan peran penting dalam diferensiasi seksual janin.⁹ Selama kehamilan, progesteron plasenta menjadi prekursor sintesis DHT (5 α -dihidrotestosteron) melalui jalur metabolik alternatif (*backdoor pathway*), yang penting bagi maskulinisasi genitalia eksternal pada janin laki-laki.¹⁰ Defisiensi enzim yang terlibat dalam jalur ini dapat menyebabkan hipomasulinisasi dan perkembangan genitalia ambigu. Oleh karena itu, progesteron dan DHT berperan krusial dalam diferensiasi seksual janin laki-laki.

Progesteron juga berperan dalam perkembangan dan fungsi fisiologis lainnya, seperti pematangan lobuloalveolar kelenjar mammae selama kehamilan, bekerja sama dengan prolaktin untuk mendukung laktasi pascapersalinan.^{11,12} Selain itu, progesteron juga berkontribusi, meskipun lebih kecil dibanding estrogen, terhadap perkembangan duktus mammae. Dalam

konteks kesehatan kulit, progesteron terbukti memiliki efek perlindungan terhadap penuaan kulit, meningkatkan elastisitas dan kekencangan kulit pada perempuan peri- dan pascamenopause. Sebagai neurosteroid, progesteron menunjukkan efek protektif terhadap jaringan otak yang mengalami cedera dengan cara mengurangi peradangan, mencegah apoptosis neuron, dan mendorong regenerasi saraf serta vaskularisasi. Dalam bidang perilaku, progesteron berpengaruh terhadap libido dan motivasi seksual. Penelitian menunjukkan bahwa progesteron juga berpotensi memengaruhi kecenderungan homoerotik pada laki-laki dan perempuan. Selain itu, progesteron juga memiliki potensi untuk menurunkan keinginan terhadap zat adiktif seperti nikotin dan kokain, yang berkaitan dengan modulasi aktivitas serotonin dan dopamin di otak.¹³

Progesteron dalam Siklus Menstruasi, Kehamilan, dan Laktasi

Progesteron memainkan peran penting dalam mengatur tahapan akhir siklus menstruasi, khususnya setelah terjadinya ovulasi. Sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2, kadar hormon ini relatif rendah selama fase folikular, kemudian mulai meningkat menjelang ovulasi. Peningkatan yang signifikan terjadi pada fase luteal, ketika korpus luteum terbentuk dan mulai menghasilkan progesteron dalam jumlah tinggi untuk mempersiapkan endometrium menghadapi kemungkinan implantasi embrio. Namun, apabila pembuahan tidak terjadi, kadar progesteron menurun tajam menjelang akhir fase luteal, yang pada akhirnya memicu terjadinya menstruasi. Fluktuasi ini menunjukkan peran sentral progesteron dalam menjaga keseimbangan hormonal dan kesiapan sistem reproduksi perempuan selama siklus menstruasi.¹⁴



Gambar 2. Fluktuasi kadar hormon estrogen dan progesteron selama siklus menstruasi. Progesteron menunjukkan peningkatan signifikan setelah ovulasi pada fase luteal, kemudian menurun tajam menjelang menstruasi jika tidak terjadi kehamilan.

Fungsi Progesteron pada Fase Preovulatorik dan Ovulasi

Folikel preovulatorik berperan dalam sintesis progesteron dan juga mengubah progesteron menjadi estrogen. Hormon FSH dan LH bekerja secara berurutan pada ovarium untuk meningkatkan produksi steroid, namun beberapa faktor lain juga turut berperan dalam peralihan produksi steroid ini. Asetilkolin dan serotonin diketahui merangsang pelepasan progesteron dari sel granulosa, sedangkan noradrenalin dan nikotin secara signifikan menghambat produksinya.

Progesteron bertindak langsung pada sel granulosa dengan mendorong pertumbuhan folikel dan menghambat ekspresi gen-gen apoptosis melalui komponen membran reseptor progesteron-1 (PGRMC1), yang merupakan reseptor non-genomik yang terletak pada membran sel. Peningkatan kadar progesteron dalam jumlah sedang juga diduga menjadi pemicu lonjakan LH dan ovulasi yang menyertainya.¹⁵ Selain itu, progesteron meningkatkan pelepasan GnRH dan sensitivitas kelenjar hipofisis terhadap GnRH.⁴

Menjelang ovulasi, sel granulosa dari folikel dominan mulai bertransformasi menjadi sel luteal besar dengan membentuk vakuola dan menyerap pigmen kuning lutein.¹⁶ Produksi progesteron oleh sel luteal bergantung pada ketersediaan kolesterol dalam sirkulasi dan distimulasi oleh LH dalam kadar rendah. Sel luteal besar memiliki kapasitas steroidogenik yang lebih tinggi tetapi tidak memiliki reseptor LH dan hCG. Sebaliknya, sel luteal kecil—yang kemungkinan berasal dari sel theca—mengandung reseptor LH dan hCG serta terhubung dengan sel besar melalui gap junction. Komunikasi sinyal yang cepat antara kedua jenis sel ini memungkinkan sel luteal besar merespons stimulasi LH dan mensintesis progesteron secara efektif.⁴

Peran Progesteron dalam Sindrom Premenstruasi (PMS)

Sindrom premenstruasi (PMS) adalah kondisi umum yang memengaruhi sekitar 3–8% perempuan yang mengalami menstruasi, ditandai oleh berbagai gejala psikologis dan fisik yang cukup parah hingga mengganggu aktivitas harian. Meskipun patofisiologi PMS masih belum sepenuhnya dipahami, terdapat bukti yang menunjukkan keterlibatan progesteron dalam mekanisme ini. Progesteron dapat melewati sawar darah-otak dan dimetabolisme menjadi alopregnanolon dan pregnanolon, yang bekerja pada sistem inhibisi GABA untuk menghasilkan beberapa gejala neuropsikiatri PMS. Di sisi lain, progesteron juga berinteraksi dengan sistem serotonin pusat melalui aktivasi monoamin oksidase, yang menurunkan ketersediaan serotonin.^{4,17}

Selain itu, progesteron terbukti mampu menghambat aktivasi enzim indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) yang diinduksi oleh proses inflamasi, serta mengurangi metabolisme triptofan menjadi metabolit neurotoksik seperti kinurenin. Inhibisi IDO ini menjaga ketersediaan triptofan dan mengarahkannya untuk menghasilkan serotonin, yang berkontribusi pada stabilitas mood. Pada beberapa perempuan dengan PMS, kadar progesteron yang rendah atau responsivitas terhadap progesteron yang menurun dapat menjadi faktor pemicu gejala. Oleh karena itu, terapi pengganti progesteron atau pemberian selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) dapat menjadi pilihan terapi pada kasus-kasus tertentu.^{4,18}

Keterlibatan prolaktin dalam patogenesis PMS masih menjadi perdebatan. Beberapa dekade lalu, kadar prolaktin yang tinggi sempat dikaitkan dengan gejala PMS yang membaik setelah terapi bromokriptin. Prolaktin diperkirakan memicu PMS melalui retensi cairan dan garam ginjal atau melalui interaksinya dengan hormon ovarium dan struktur otak tertentu yang sensitif terhadap litium. Namun, konsep ini kemudian dipertanyakan seiring munculnya data eksperimental dan klinis yang saling bertentangan.⁴

Progesteron terhadap Fase Luteal

Progesteron diproduksi oleh korpus luteum dan menjadi hormon dominan setelah ovulasi, khususnya pada fase luteal siklus menstruasi. Pada fase luteal awal, sekresi progesteron relatif stabil dan tidak berkorelasi dengan pulsa hormon *luteinizing hormone* (LH). Namun, memasuki fase luteal tengah hingga akhir, sekresinya menjadi episodik dan menunjukkan keterkaitan dengan pola pelepasan LH yang bersifat pulsatif. Selama periode ini, frekuensi dan amplitudo pulsa LH mengalami penurunan progresif. Dibandingkan dengan kadar progesteron yang sangat rendah pada fase folikular (sekitar 1–2 nmol/L), konsentrasi hormon ini meningkat menjadi 15–20 nmol/L pada fase luteal awal dan mencapai puncaknya pada fase luteal tengah di kisaran 35–50 nmol/L. Bila tidak terjadi pembuahan, korpus luteum mulai mengalami regresi sekitar 9 hingga 10 hari setelah ovulasi, sehingga kadar progesteron menurun menjadi sekitar 20–40 nmol/L. Penurunan konsentrasi progesteron ini berkontribusi terhadap terjadinya menstruasi. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa kadar progesteron yang rendah, serta penurunan progresif hormon ini selama fase luteal, dapat menjadi indikator munculnya sindrom pramenstruasi (PMS). Namun, sejumlah uji klinis menunjukkan bahwa pemberian progesteron belum tentu efektif sebagai terapi untuk PMS.^{4,16}

Efek Progesteron terhadap Endometrium

Peningkatan kadar progesteron selama fase luteal awal memiliki peran penting dalam transisi endometrium dari fase proliferaatif menuju fase sekretori. Akibat efek supresif progesteron pada fase ovulasi, ekspresi reseptor estrogen pada sel stroma dan epitel miometrium menurun secara cepat. Sebaliknya, sebagai respons terhadap estradiol, ekspresi reseptor progesteron (PR) pada sel endotel endometrium meningkat secara signifikan, lalu menurun tajam pada fase luteal akhir. Progesteron dan metabolitnya, yaitu 17-hidroksiprogesteron, secara signifikan berkaitan dengan tingkat reseptivitas endometrium. Endometrium cenderung lebih reseptif ketika kadar progesteron melebihi 40,07 µg/mL, sedangkan kadar 17-hidroksiprogesteron yang lebih rendah dari 0,35 ng/mL dikaitkan dengan tingkat reseptivitas yang lebih rendah.^{4,19}

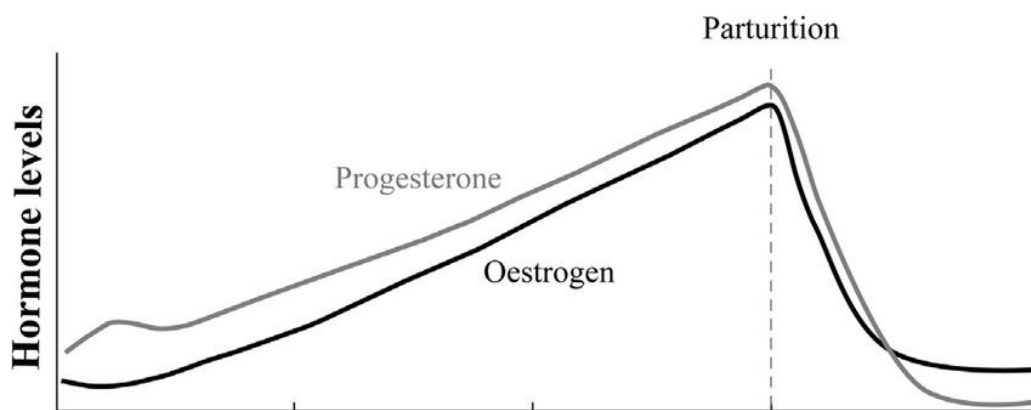
Progesteron dalam Cairan Folikel

Selama siklus menstruasi, konsentrasi steroid dalam cairan folikel meningkat secara progresif selama fase folikular hingga terjadinya lonjakan LH. Setelah lonjakan LH hingga ovulasi, kadar progesteron meningkat secara signifikan, sementara kadar estradiol menurun. Progesteron menjadi steroid dominan dalam cairan folikel praovulasi dan berperan penting dalam berbagai proses fisiologis, seperti pematangan oosit, ovulasi, perkembangan embrio, implantasi, hingga keberlangsungan kehamilan. Steroid juga berperan penting dalam proses meiosis, fertilisasi, dan perkembangan blastokista. Meskipun reseptor progesteron belum ditemukan secara langsung pada oosit, ekspresi mRNA dan protein PR telah teridentifikasi pada kompleks kumulus-oosit dan sel embrionik. Komponen membran reseptor progesteron (PGRMC1) juga telah terdeteksi pada oosit manusia dan diduga berfungsi sebagai mediator aksi progesteron. Cairan folikel yang mengandung progesteron diyakini berperan dalam menentukan kualitas oosit serta potensinya untuk berkembang menjadi embrio yang berhasil dibuahi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa folikel dengan konsentrasi progesteron yang lebih tinggi lebih sering menghasilkan oosit yang berhasil dibuahi, baik melalui fertilisasi in vitro (IVF) konvensional maupun melalui intracytoplasmic sperm injection (ICSI).²⁰ Namun, hingga saat ini, belum ditemukan hubungan yang konsisten antara kadar steroid dalam cairan folikel dengan kualitas morfologi embrio. Menariknya, perubahan kadar steroid dapat terjadi sebelum munculnya tanda-tanda degenerasi morfologis pada oosit.^{4,19}

Progesteron dalam Kehamilan

Progesteron dikenal sebagai komponen fisiologis utama yang berperan dalam proses implantasi dan mempertahankan kehamilan. Sebagaimana ditunjukkan dalam Gambar 3, kadar progesteron meningkat secara progresif selama kehamilan dan mencapai kisaran 100 hingga

500 nmol/L, yang selanjutnya menurun drastis setelah persalinan. Pada awal kehamilan, progesteron diproduksi oleh korpus luteum, dan produksinya akan diambil alih oleh plasenta seiring berjalannya waktu. Pengangkatan korpus luteum atau pemberian antagonis progesteron seperti mifepristone dapat menyebabkan penghentian kehamilan. Progesteron memiliki peran penting dalam mempersiapkan endometrium untuk implantasi serta dalam mengatur invasi dan migrasi trofoblas. Hormon ini menciptakan kondisi reseptivitas uterus dengan cara menghambat efek proliferasi estrogen, menginduksi gen-gen yang memungkinkan perlekatan embrio, serta bertindak sebagai pengatur negatif invasi trofoblas melalui pengendalian aktivitas matriks metalloproteinase (MMP).¹⁴



Gambar 3. Perubahan kadar progesteron selama kehamilan dan setelah persalinan. Kadar progesteron meningkat tajam selama kehamilan dan menurun secara drastis setelah kelahiran, menunjukkan peran pentingnya dalam mempertahankan kehamilan dan regulasi imun maternal¹⁷.

Selain melalui aksi genomik yang dimediasi oleh reseptor progesteron nuklir klasik (PR-A dan PR-B), progesteron juga memicu sinyal cepat di sitoplasma melalui aksi non-genomik yang melibatkan reseptor progesteron yang terikat membran. Kedua mekanisme ini memainkan peran penting dalam proses desidualisasi yang adekuat serta keberhasilan implantasi. Progesteron juga memiliki efek imunologis penting dalam mempertahankan kehamilan, terutama dalam menciptakan toleransi maternal terhadap janin yang secara imunologis merupakan “semi allograft”. Sistem imun ibu mengenali antigen janin, yang memicu aktivasi limfosit dan induksi ekspresi reseptor progesteron pada sel imun. Efek imunomodulator progesteron dimediasi oleh suatu protein yang disebut *progesterone-induced blocking factor* (PIBF). Dalam keberadaan progesteron, limfosit yang mengekspresikan reseptor progesteron memproduksi PIBF. Ekspresi PIBF pada limfosit memiliki korelasi terbalik dengan aktivitas sel *Natural Killer* (NK).⁴

PIBF meningkatkan produksi sitokin tipe Th2 dan menghambat degranulasi sel NK. Limfosit dari perempuan dengan ancaman keguguran tidak mampu memproduksi faktor ini. Studi lainnya menunjukkan bahwa stres yang memicu keguguran pada tikus juga menyebabkan penurunan kadar progesteron dan PIBF secara signifikan. Persentase limfosit positif PIBF dalam darah perifer perempuan hamil sehat jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan dengan risiko tinggi untuk mengalami penghentian kehamilan secara prematur. Perubahan kadar progesteron yang tergambar pada Gambar 3 menunjukkan keterkaitan erat antara fluktuasi hormon ini dengan keberhasilan implantasi, regulasi imunologis, dan kelangsungan kehamilan hingga masa postpartum.^{4,14,21}

Referensi:

1. Cable, J. K. & Grider, M. H. Physiology , Progesterone. (2025).
2. Progesterone. in (ed. Wilson, D. A. B. T.-C. V. A.) 956 (W.B. Saunders, Saint Louis, 2012). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-9979-6.00431-1>.
3. Abu Teir, M., Ghithan, J., Darwish, S. & Abu-hadid, M. Study of progesterone interaction with human serum albumin: Spectroscopic approach. *J. Appl. Biol. Sci.* **5**, 35–47 (2011).
4. Nagy, B. *et al.* Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, (2021).
5. Filicori, M. Clinical roles and applications of progesterone in reproductive medicine: An overview. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **94**, 3–7 (2015).
6. Miziak, P. *et al.* Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. **15**, (2023).
7. Marquardt, R. M., Kim, T. H., Shin, J.-H. & Jeong, J.-W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* **20**, (2019).
8. Prior, J. C. Women's reproductive system as balanced estradiol and progesterone actions—A revolutionary, paradigm-shifting concept in women's health. *Drug Discov. Today Dis. Model.* **32**, 31–40 (2020).
9. Wagner, C. K., Nakayama, A. Y. & De Vries, G. J. Potential role of maternal progesterone in the sexual differentiation of the brain. *Endocrinology* **139**, 3658–3661 (1998).

10. O'Shaughnessy, P. J. *et al.* Alternative (backdoor) androgen production and masculinization in the human fetus. *PLoS Biol.* **17**, e3000002 (2019).
11. Shyamala, G., Yang, X., Cardiff, R. D. & Dale, E. Impact of progesterone receptor on cell-fate decisions during mammary gland development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 3044–3049 (2000).
12. Winn, R. J., Baker, M. D., Merle, C. A. & Sherwood, O. D. Individual and combined effects of relaxin, estrogen, and progesterone in ovariectomized gilts. II. Effects on mammary development. *Endocrinology* **135**, 1250–1255 (1994).
13. Novick, A. M. *et al.* Progesterone Increases Nicotine Withdrawal and Anxiety in Male but Not Female Smokers During Brief Abstinence. *Nicotine Tob. Res.* **24**, 1898–1905 (2022).
14. Vink, A., Clur, S.-A., Wilde, A. & Blom, N. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with Long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc. Med.* **28**, (2017).
15. Peluso, J. J. & Luciano, A. M. Progesterone receptor membrane component 1 and its role in ovarian follicle growth. **7**, 1–7 (2013).
16. Mesen, T. B. & Young, S. L. Progesterone and the Luteal Phase: A Requisite to Reproduction. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **42**, 135–151 (2015).
17. Ford, O., Lethaby, A., Roberts, H. & Mol, B. W. J. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2012) doi:10.1002/14651858.CD003415.pub4.
18. de Bie, J., Lim, C. K & Guillemin, G. J. Progesterone Alters Kynurenine Pathway Activation in IFN- γ -Activated Macrophages – Relevance for Neuroinflammatory Diseases. *Int. J. Tryptophan Res.* **9**, IJTR.S40332 (2016).
19. Wang, Y., Nicholes, K. & Shih, I.-M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* **15**, 71–95 (2020).
20. Nagy, B. *et al.* Follicular fluid progesterone concentration is associated with fertilization outcome after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* **38**, 871–882 (2019).
21. Polgar, B. *et al.* Molecular Cloning and Immunologic Characterization of a Novel cDNA Coding for Progesterone-Induced Blocking Factor 1. *J. Immunol.* **171**, 5956–5963 (2003).

