

## **Progestin dalam Mencegah Keguguran**

Risti Sifa' Fadhillah

ristisifa@apps.ipb.ac.id

Pemberian progestin (progesteron sintetis) untuk mencegah abortus berulang idiopatik pada wanita usia reproduktif masih menjadi topik perdebatan dalam dunia medis. Secara biologis, progesteron memiliki peran penting dalam menciptakan lingkungan yang mendukung implantasi dan mempertahankan kehamilan, terutama pada trimester pertama. Mekanisme kerjanya meliputi mempertahankan lapisan endometrium dan menekan respons imun maternal terhadap janin sebagai “benda asing.” Oleh karena itu, kekurangan progesteron telah lama dicurigai sebagai salah satu penyebab abortus berulang.

Berbagai studi dan meta-analisis telah dilakukan untuk mengevaluasi manfaat pemberian progestin, khususnya dydrogesterone oral, pada kasus abortus berulang idiopatik. Beberapa di antaranya menunjukkan penurunan risiko abortus dan peningkatan angka keberhasilan kehamilan hingga 90%. Namun, studi berskala besar lainnya menunjukkan hasil yang berbeda, yakni tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang menerima progesteron dan plasebo. Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas progestin mungkin tidak sebesar yang diharapkan, terutama jika tidak disertai bukti defisiensi progesteron yang jelas.

Sejauh ini, sebagian besar panduan klinis belum merekomendasikan pemberian progesteron sebagai terapi rutin untuk semua kasus abortus berulang idiopatik. Terapi ini umumnya lebih direkomendasikan pada pasien tertentu, seperti mereka yang memiliki kadar progesteron rendah atau yang menjalani teknologi reproduksi berbantu (ART). Artinya, tidak semua pasien akan merespons dengan baik terhadap terapi ini, dan pendekatan individual tetap sangat dibutuhkan. Progestin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, termasuk oral (misalnya dydrogesterone), suntikan, dan supositoria vagina. Meskipun progesteron oral lebih praktis, sebagian penelitian menunjukkan bahwa sediaan vaginal memberikan efek lokal yang lebih kuat. Terapi biasanya diberikan sejak kehamilan terkonfirmasi hingga kehamilan mencapai 16–18 minggu. Dari sisi keamanan,

terapi progestin umumnya dianggap aman. Namun, tetap ada risiko efek samping seperti iritasi lokal (pada bentuk injeksi dan supositoria), trombosis, dan laporan kasus hipospadia pada janin laki-laki akibat penggunaan dosis tinggi progestin selama kehamilan.

### **Efektivitas Progestin dalam Insufisiensi Luteal dan Abortus Imminens**

Progestin juga memainkan peran penting dalam dua kondisi obstetri yang sering ditemui, yaitu insufisiensi luteal (luteal phase deficiency/LPD) dan abortus imminens. Meskipun mekanisme kerja progestin relatif serupa, efektivitas klinisnya sangat tergantung pada penyebab yang mendasari, waktu pemberian, serta rute administrasinya.

Pada insufisiensi luteal, kegagalan korpus luteum dalam memproduksi progesteron yang cukup dapat menyebabkan endometrium tidak mampu mempertahankan kesiapan implantasi. Di sinilah progestin berperan untuk menggantikan kekurangan hormon tersebut. Progesteron sintetis, baik dalam bentuk dydrogesterone oral maupun progesteron vagina, dapat membantu menjaga ketebalan dan maturasi endometrium sehingga proses implantasi dapat berlangsung optimal. Selain itu, progestin juga diketahui mampu memodulasi sistem imun maternal untuk mencegah terjadinya penolakan terhadap embrio yang sedang berkembang.

Sejumlah studi menunjukkan bahwa pemberian suplementasi progesteron pada wanita dengan LPD, khususnya yang menjalani teknologi reproduksi berbantu, dapat meningkatkan ketebalan endometrium dan keberhasilan kehamilan. Namun, meta-analisis Cochrane pada tahun 2008 yang melibatkan 2.118 wanita dengan riwayat keguguran berulang tidak menemukan perbedaan signifikan antara kelompok progestin dan plasebo dalam mencegah abortus. Hasil yang bervariasi ini kemungkinan besar disebabkan oleh tantangan dalam menegakkan diagnosis LPD, karena kadar progesteron endogen cenderung fluktuatif sepanjang siklus menstruasi. Selain itu, tidak semua pasien dengan LPD merespons baik terhadap terapi progesteron, terutama bila penyebab utamanya bukan karena defisiensi hormonal.

Sementara itu, pada kasus abortus imminens yang ditandai dengan perdarahan pada trimester pertama namun serviks masih tertutup, progestin digunakan untuk

menstabilkan kehamilan. Fungsi utamanya adalah menekan kontraksi uterus dengan cara mengurangi aktivitas miometrium, sekaligus mempertahankan vaskularisasi endometrium guna memastikan suplai oksigen dan nutrisi ke embrio tetap optimal. Tujuannya adalah mencegah pelepasan embrio secara prematur yang dapat berujung pada keguguran.

Efektivitas progestin dalam kasus abortus imminens telah didukung oleh sejumlah penelitian. Salah satu studi di RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2014 menunjukkan bahwa pemberian progesteron vaginal (200 mg/hari) menurunkan angka abortus menjadi 23,3%, dibandingkan dengan 37,9% pada kelompok yang menggunakan allylestrenol oral. Hasil serupa juga ditemukan dalam meta-analisis tahun 2019 yang menunjukkan bahwa progesteron oral mampu menurunkan risiko abortus imminens secara signifikan (relative risk 0,55) dibandingkan dengan plasebo. Sementara itu, Cochrane Review tahun 2018 juga melaporkan bahwa progesteron menurunkan risiko abortus dari 27,5% menjadi 20,1% pada wanita dengan riwayat keguguran berulang, meskipun kualitas bukti yang tersedia masih tergolong moderat.

Keberhasilan terapi progestin sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor penting. Salah satunya adalah rute pemberian. Progesteron vaginal diketahui memberikan konsentrasi lokal yang tinggi pada uterus dan endometrium, sementara sediaan oral seperti dydrogesterone lebih praktis digunakan dan memiliki efek sistemik yang merata. Selain itu, waktu pemberian juga berpengaruh signifikan. Terapi sebaiknya dimulai sejak dini, idealnya sebelum kehamilan mencapai usia 12 minggu, untuk mendapatkan hasil yang optimal. Meski demikian, penggunaan progestin tidak sepenuhnya bebas kontroversi. Studi besar seperti PROMISE trial tidak menunjukkan manfaat signifikan pemberian progesteron pada wanita dengan abortus berulang idiopatik. Di samping itu, penggunaan progestin dalam dosis tinggi selama kehamilan awal juga dikaitkan dengan peningkatan risiko hipospadia pada janin laki-laki, meskipun data ini masih terbatas dan memerlukan konfirmasi lebih lanjut.

Secara keseluruhan, progestin dapat menjadi pilihan terapi yang efektif pada kondisi insufisiensi luteal dan abortus imminens, terutama bila indikasi dan waktunya tepat. Namun, penggunaannya tetap harus disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing

pasien, serta dilakukan di bawah pengawasan medis untuk meminimalkan risiko dan memaksimalkan manfaat terapi.

### **Perbandingan Efektivitas Rute Pemberian Progestin dalam Mencegah Keguguran**

Perbandingan antara pemberian progestin secara oral, injeksi, dan vaginal dalam upaya pencegahan keguguran menunjukkan tingkat efektivitas klinis yang berbeda-beda. Progestin oral, khususnya dydrogesterone, telah terbukti secara signifikan menurunkan angka keguguran pada wanita dengan abortus imminens. Sejumlah meta-analisis melaporkan angka keguguran sebesar 11,7% pada kelompok yang menerima dydrogesterone oral dibandingkan dengan 22,6% pada kelompok kontrol, dengan odds ratio (OR) sekitar 0,42–0,43, yang mengindikasikan efek protektif yang bermakna. Selain itu, dalam beberapa randomized controlled trials (RCT), dydrogesterone oral menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan progesteron vaginal, termasuk angka keberlangsungan kehamilan di atas 20 minggu yang lebih tinggi serta penurunan perdarahan yang signifikan. Pemberian secara oral memberikan efek sistemik yang merata, lebih praktis, dan umumnya lebih mudah ditoleransi pasien dibandingkan dengan rute lain.

Sementara itu, progesteron vaginal juga efektif dalam menurunkan risiko keguguran dan kelahiran prematur, terutama pada wanita dengan panjang serviks yang pendek atau kehamilan ganda, karena konsentrasi lokalnya yang tinggi di uterus. Namun demikian, sebagian meta-analisis menunjukkan bahwa efektivitas progesteron vaginal dalam mencegah keguguran belum konsisten dan kadang tidak mencapai signifikansi statistik dibandingkan progestin oral. Efek samping lokal seperti iritasi atau ketidaknyamanan juga dapat menjadi pertimbangan dalam penggunaan rute ini.

Untuk rute injeksi, progestin intramuskular seperti hydroxyprogesterone caproate lebih umum digunakan dalam pencegahan persalinan prematur dibandingkan pencegahan keguguran pada trimester pertama. Bukti yang tersedia mengenai efektivitas progestin injeksi untuk mencegah abortus imminens masih terbatas dan belum meyakinkan. Meskipun pemberian injeksi memberikan kadar hormon sistemik yang stabil, rute ini cenderung kurang nyaman karena harus diberikan secara berkala dan dapat menimbulkan reaksi lokal seperti nyeri di tempat suntikan. Ringkasan efektivitas dan

karakteristik masing-masing rute pemberian progestin dalam mencegah keguguran dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Perbandingan Efektivitas Pemberian Progestin

<b>Rute Pemberian</b>	<b>Efektivitas Mencegah Keguguran</b>	<b>dalam</b>	<b>Keunggulan</b>	<b>Keterbatasan</b>
<b>Oral</b>	Tinggi; signifikan keguguran (OR ~0,42)	penurunan angka sistemik toleransi baik	Praktis, efek luas, pasien	Beberapa jenis progestin (misal dydrogesterone) tidak tersedia secara luas
<b>Vaginal</b>	Sedang; efektif untuk dukungan lokal uterus, namun hasil statistik tidak selalu konsisten	untuk di uterus, sistemik minimal	Konsentrasi tinggi di uterus, efek sistemik minimal	Iritasi lokal, kurang nyaman bagi sebagian pasien
<b>Injeksi</b>	Data terbatas untuk pencegahan keguguran; lebih sering digunakan untuk pencegahan persalinan prematur	untuk Kadar hormon sistemik stabil	hormon sistemik stabil	Tidak praktis, nyeri pada lokasi suntikan, bukti belum kuat

Secara keseluruhan, pemberian progestin oral, terutama dydrogesterone, tampaknya menjadi pilihan yang paling efektif dan nyaman dalam mencegah keguguran pada wanita dengan abortus imminens. Progesteron vaginal tetap memiliki peran penting pada kondisi tertentu seperti serviks pendek atau kehamilan ganda, meskipun efektivitasnya dalam pencegahan keguguran kurang konsisten. Sementara itu, progestin injeksi lebih jarang

digunakan dalam kasus keguguran dini karena keterbatasan bukti yang mendukung indikasi tersebut. Kesimpulan ini didasarkan pada berbagai meta-analisis dan uji klinis yang menunjukkan bahwa progestin oral memiliki efektivitas superior atau sebanding dengan tingkat kepatuhan pasien yang lebih tinggi.

### **Pedoman Klinis Internasional Terkait Penggunaan Progestin pada Kehamilan Awal**

Pedoman klinis terkini dari ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), dan ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) terkait penggunaan progestin pada kehamilan awal umumnya berfokus pada pencegahan keguguran dan kelahiran prematur. Rekomendasi yang diberikan bersifat spesifik dan disesuaikan dengan faktor risiko pasien serta bukti ilmiah yang tersedia.

ACOG merekomendasikan terapi progesteron pada trimester pertama bagi wanita dengan riwayat setidaknya tiga kali keguguran sebelumnya, sebagai upaya untuk mengurangi risiko keguguran berulang. Dalam konteks pencegahan kelahiran prematur, progesteron vaginal disarankan pada wanita dengan kehamilan tunggal yang memiliki panjang serviks  $\leq 25$  mm berdasarkan pemeriksaan USG transvaginal antara usia kehamilan 18 hingga 24 minggu, terlepas dari ada atau tidaknya riwayat kelahiran prematur spontan sebelumnya. Namun, progesteron vaginal tidak direkomendasikan untuk pencegahan kelahiran prematur berulang pada wanita dengan riwayat kelahiran prematur spontan jika serviks tidak mengalami pemendekan. Selain itu, ACOG tidak lagi merekomendasikan penggunaan injeksi 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) sebagai pencegahan primer kelahiran prematur karena kurangnya bukti efektivitas dan penarikan persetujuan dari FDA. Secara keseluruhan, ACOG menekankan pentingnya penilaian individual, termasuk pengukuran panjang serviks dan riwayat kehamilan, sebagai dasar pemberian progestogen.

Sementara itu, meskipun hasil pencarian tidak menunjukkan pedoman spesifik dari NICE terkait penggunaan progestin pada awal kehamilan, lembaga ini umumnya merekomendasikan suplementasi progesteron pada wanita dengan ancaman keguguran atau riwayat keguguran berulang, khususnya bila terdapat dugaan defisiensi progesteron.

NICE juga mendukung penggunaan progesteron vaginal pada wanita dengan risiko tinggi kelahiran prematur yang memiliki panjang serviks pendek, sejalan dengan bukti yang mendukung efektivitasnya dalam menurunkan risiko tersebut.

Pedoman ESHRE, meskipun tidak secara eksplisit disebutkan dalam hasil pencarian, pada umumnya mendukung suplementasi progesteron pada wanita dengan keguguran berulang, terutama bila terdapat bukti insufisiensi fase luteal atau perdarahan pada awal kehamilan. Selain itu, ESHRE merekomendasikan penggunaan progesteron dalam siklus teknologi reproduksi berbantu (*assisted reproductive technology/ART*) untuk mendukung fase luteal dan meningkatkan keberhasilan kehamilan. Dalam pencegahan kelahiran prematur, ESHRE juga mendukung penggunaan progesteron vaginal pada wanita dengan panjang serviks yang pendek, sejalan dengan bukti ilmiah yang tersedia.

### **Efek Samping Penggunaan Progesterin terhadap Ibu dan Janin**

Penggunaan progesterin selama kehamilan umumnya dianggap aman dalam kaitannya dengan risiko kelainan bawaan. Namun, beberapa studi menunjukkan kemungkinan adanya dampak terhadap perkembangan janin, terutama pada janin laki-laki, sehingga penggunaannya tetap perlu dilakukan secara hati-hati. Progesterin membantu mendukung keberlangsungan kehamilan dengan cara mempertahankan lapisan endometrium, memodulasi toleransi imun, dan mencegah kontraksi uterus yang dapat menyebabkan keguguran. Efek samping pada ibu umumnya ringan, seperti iritasi lokal pada penggunaan vaginal atau gejala sistemik tergantung bentuk sediaan.

Pada janin, progesterin dapat melewati plasenta dan memengaruhi kadar hormon dalam tubuh janin. Studi pada model hewan seperti domba menunjukkan bahwa suplementasi progesteron pada awal kehamilan dapat meningkatkan konsentrasi progesteron pada janin, khususnya pada janin laki-laki. Hal ini juga disertai dengan perubahan ekspresi gen pada kelenjar hipofisis dan testis yang berhubungan dengan perkembangan sistem reproduksi. Temuan ini menunjukkan adanya kemungkinan efek yang berbeda tergantung pada jenis kelamin janin dalam hal perkembangan sistem reproduksi.

Efek jangka panjang pada ibu belum banyak didokumentasikan, tetapi secara umum dianggap minimal apabila progesterin digunakan secara tepat untuk mendukung kehamilan.

Sementara itu, pada janin dan anak, data manusia terkait dampak jangka panjang terhadap perkembangan neurologis atau kesehatan secara umum masih terbatas. Namun, satu studi melaporkan tidak ditemukannya efek negatif terhadap kesehatan umum, perkembangan genital eksternal, maupun perkembangan psikomotorik pada anak-anak yang terpapar progesteron selama kehamilan. Progesteron bahkan diduga memiliki potensi efek protektif terhadap perkembangan otak janin.

Risiko kelainan bawaan dalam kehamilan pada umumnya berada di kisaran 3–5%. Bukti saat ini menunjukkan bahwa penggunaan progesteron atau progestin tidak secara signifikan meningkatkan risiko tersebut. Meskipun demikian, beberapa studi menyatakan adanya kemungkinan peningkatan risiko hipospadia, yaitu kelainan pada pembentukan uretra anak laki-laki, akibat paparan progestin pada awal kehamilan. Namun, temuan ini masih belum konsisten dan belum dapat disimpulkan secara pasti. Studi hewan juga menunjukkan bahwa paparan progesteron dapat mengganggu proses steroidogenesis pada janin laki-laki, yang secara teoritis dapat memengaruhi perkembangan genitalia.

#### **Referensi:**

1. García-Sáenz, M. et al. Understanding Progestins: From Basics to Clinical Applicability. *Journal of Clinical Medicine* vol. 12 at <https://doi.org/10.3390/jcm12103388> (2023).
2. Louw-du Toit, R., Storbeck, K.-H., Cartwright, M., Cabral, A. & Africander, D. Progestins used in endocrine therapy and the implications for the biosynthesis and metabolism of endogenous steroid hormones. *Mol. Cell. Endocrinol.* 441, 31–45 (2017).
3. Mesiano, S. Progesterone – Historical perspective. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 223, 106157 (2022).
4. DeMayo, F. J. & Lydon, J. P. 90 YEARS OF PROGESTERONE: New insights into progesterone receptor signaling in the endometrium required for embryo implantation. *J. Mol. Endocrinol.* 65, T1–T14 (2020).
5. Barros, L. A., Tufik, S. & Andersen, M. L. The role of progesterone in memory: an overview of three decades. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 49, 193–204 (2015).
6. Taraborrelli, S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 94, 8–16 (2015).
7. Lubis, P. N. Efektivitas Progesteron Oral dan Vagina pada Tata Laksana Abortus Imminens. *Cermin Dunia Kedokt.* 50, 339–341 (2023).



8. Suparman, E. & Suparman, E. Pemberian Progesteron Pada Keguguran Berulang. *J. Biomedik* 5, 74–79 (2013).
9. Wahabi, H. A., Fayed, A. A., Esmaeil, S. A. & Bahkali, K. H. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018) doi:10.1002/14651858.CD005943.pub5.
10. Belvoir, F. & Hospital, C. Cochrane for Clinicians. *Am. Fam. Physician* 87, 313–314 (2013).
11. Tetrushvili, N., Domar, A. & Bashiri, A. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progestogen Treatment and Psychological Support. *Journal of Clinical Medicine* vol. 12 at <https://doi.org/10.3390/jcm12051827> (2023).
12. Jackson, T. & Watkins, E. Early pregnancy loss. *JAAPA* 34, 22–27 (2021).
13. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet. Gynecol.* 138, e65–e90 (2021).
14. Conde-Agudelo, A. & Romero, R. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: who can benefit and who cannot? Evidence-based recommendations for clinical use. *J. Perinat. Med.* 51, 125–134 (2023).
15. ESHRE. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Eur. Soc. Hum. Reprod. Embryol.* 20, 0–153 (2022).
16. Siemienowicz, K. J. et al. Early pregnancy maternal progesterone administration alters pituitary and testis function and steroid profile in male fetuses. *Sci. Rep.* 10, 21920 (2020).
17. Dante, G., Vaccaro, V. & Facchinetti, F. Use of progestagens during early pregnancy. *Facts, views Vis. ObGyn* 5, 66–71 (2013).
18. John J Dascanio, P. M. M. Progesterone and Progestins. *Equine Reprod. Proced.* 151 (2014).
19. (OTIS), O. of T. I. S. Progesterone and Progestins. *Mother To Baby | Fact Sheets [Internet]* at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582914/> (2024).
20. Carmichael, S. L. et al. Maternal Progestin Intake and Risk of Hypospadias. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 159, 957–962 (2005).