



Efektivitas Progesteron Oral dan Vagina pada Tata Laksana Abortus Imminens

Pika Novriani Lubis

Dokter Umum di Kabupaten Bogor, Indonesia

ABSTRAK

Abortus imminens adalah perdarahan yang terjadi sebelum usia kehamilan 20 minggu, tanpa keluarnya janin. Selama kehamilan, progesteron berperan dalam proses implantasi janin ke dalam rahim. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa progesteron bermanfaat dalam penanganan abortus imminens, baik dalam bentuk oral maupun supositoria. Sediaan oral terbukti lebih efektif dibandingkan progesteron vaginal.

Kata Kunci: Abortus imminens, progesteron oral, progesteron vaginal

ABSTRACT

Threatened miscarriage or imminent abortion is vaginal bleeding that happened before a 20-week gestation without fetus expulsion. During pregnancy, progesterone plays a role in the process of implanting the fetus into the uterus. Several studies have shown that oral and suppository progesterone are beneficial for imminent abortion treatment, both in oral and suppository form. Oral preparations have proved to be more effective than vaginal progesterone. **Pika Novriani Lubis. Effectivity of Oral and Vaginal Progesterone in the Management of Imminent Abortus**

Keywords: Imminent abortion, oral progesterone, vaginal progesterone



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Abortus Imminens dan Progesteron

Abortus imminens/mengancam didefinisikan sebagai perdarahan vagina yang terjadi sebelum umur kehamilan 20 minggu, dengan atau tanpa adanya nyeri perut, namun serviks masih tertutup dan janin masih hidup dalam kavum uteri. Abortus imminens bisa berkelanjutan menjadi abortus inkomplit atau komplit.¹

Salah satu teori yang menerangkan patofisiologi abortus adalah adanya defek/defisiensi luteal. Sekitar 35% abortus terjadi akibat faktor ini. Pada awal kehamilan, korpus luteum akan memproduksi progesteron yang berperan penting dalam proses implantasi dan mempertahankan kehamilan. Peran korpus luteum dibantu oleh *human chorionic gonadotropin* (HCG) yang berasal dari hasil konsepsi. Setelah 7-8 minggu atau 36 hari pascaledakan LH (*LH surge*), produksi progesteron akan digantikan oleh plasenta.¹ Kadar progesteron yang rendah diduga menjadi salah satu penyebab abortus imminens. Teori inilah

yang menjadi dasar pemberian suplementasi progesteron. Dalam penanganan abortus imminens, progesteron bekerja memengaruhi otot dan pembuluh darah rahim serta berperan pada jalur imunologi.¹⁻⁵

Efek Progesteron terhadap Otot Rahim

Progesteron memiliki efek utama dalam pencegahan abortus dengan cara menghambat pelepasan asam arakidonat, memperbaiki sensitivitas terhadap prostaglandin dan estrogen, sehingga terjadi relaksasi otot polos dan pengurangan rasa nyeri. Perubahan kontraktilitas otot juga terjadi akibat ekspresi enzim pada produksi prostasiklin. Efek progesteron lainnya adalah menstimulasi sintesis protein otot rahim, *progesterone induced blocking factor* (PIBF) dan mencegah dilatasi serviks.⁶⁻¹⁰

Efek Progesteron terhadap Vaskularitas Rahim

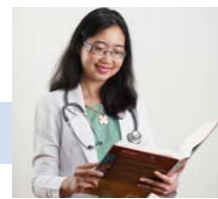
Progesteron bekerja terhadap vaskularitas rahim dengan menormalkan resistensi vaskular, sehingga terjadi perbaikan oksigen dan

suplai nutrisi untuk perkembangan embrio. Efisiensi transportasi vaskular bergantung pada kapasitas pembuluh darah rahim yang terutama disuplai oleh arteri uterina. Pada saat kehamilan terjadi penurunan tonus vaskular uterus dan peningkatan aliran darah uterus akibat pengaruh hormon steroid, yakni estrogen, progesteron, dan kortisol. Sebelum usia kehamilan 8 minggu, jaringan pembuluh darah arteri maternal masih berupa jaringan intervulus yang berliku-liku. Kemudian, terbentuklah hubungan langsung antar keduanya dan pada usia kehamilan 11-12 minggu, kapiler darah menjadi matur dan ukurannya lebih besar. Selain itu, progesteron juga akan menginduksi ekspresi dan aktivitas nitrit oksida sintase di endotelial rahim. Produksi nitrit oksida akan meningkatkan aliran darah dan oksigenasi uterus selama kehamilan.^{1,11}

Efek Progesteron dalam Imunomodulasi

PIBF yang dihasilkan oleh progesteron juga berperan dalam imunomodulasi. Pada proses ini, PIBF akan merangsang perubahan produksi sitokin *Th1-dependent pro-inflammatory*

Alamat Korespondensi email: pikanovr@gmail.com



menjadisitokin *Th2-dependent anti-inflammatory* yang menyokong kehamilan. Pada penelitian telah terbukti adanya hubungan antara respons imun diperantarai Th1 dan kegagalan implantasi. TNF α yang merupakan sitokin *Th1-dependent pro-inflammatory* akan menginisiasi aktivitas sitotoksik dan menghasilkan apoptosis trofoblas. Pada sistem imun, selain menghambat aktivitas *natural killer cell*, progesteron juga menyebabkan peningkatan produksi IL-12 yang merupakan *Th1-dependent pro-inflammatory* dan penurunan produksi IL-10 yang merupakan sitokin antiinflamasi yang akan memberi proteksi pada kehamilan.^{3,6,7,9,10}

Progesteron yang biasa digunakan untuk mengatasi abortus imminens adalah dalam bentuk sediaan oral, injeksi, dan suppositoria. Artikel ini akan membahas perbandingan pemberian *dydrogesterone* oral dan *micronized progesterone* suppositoria. Suplementasi progesteron umumnya dilakukan sampai usia kehamilan 10-12 minggu dengan dosis via vagina adalah 400 mg/hari yang diberi sampai perdarahan berhenti atau via oral dengan dosis awal 40 mg diikuti dengan dosis lanjutan 20-30 mg/hari sampai 7 hari pasca-perdarahan berhenti.^{7,10}

DISKUSI

***Dydrogesterone* Oral pada Abortus Imminens**

Struktur kimia *dydrogesterone* mirip dengan progesteron endogen, sehingga obat ini memiliki sensitivitas dan selektivitas tinggi terhadap reseptor progesteron. Selektivitasnya yang tinggi berfungsi mencegah efek samping yang disebabkan pengikatannya dengan reseptor hormonal lainnya. Dibanding sediaan oral lainnya, obat ini memiliki aktivitas bioavailabilitas yang baik, mudah diabsorpsi di hati serta menghasilkan efek samping minimal. Metabolitnya DHD (*20- α -dihydrodydrogesterone*) memiliki aktivitas seperti progestin, tidak mengalami aromatisasi (tidak terdapat efek estrogen) dan tidak mengalami hidrosilasi, sehingga tidak memiliki efek androgen.^{6,11}

Penelitian tinjauan sistematis dan meta-analisis RCT (*randomized controlled trial*) menunjukkan terjadi penurunan tingkat abortus setelah pemberian *dydrogesterone* yang lebih besar (RR 0,49; 95% CI 0,33–0,75) dibandingkan progesteron natural (RR 0,69; 95% CI 0,4–1,19).¹²

Dalam mengatasi abortus imminens,

dydrogesterone bekerja dengan cara, antara lain:

- Menginduksi PIBF yang merupakan antiabortus.
- Menghasilkan sitokin non-inflamasi Th2 yang menurunkan rejeksi maternal terhadap fetus dan protektif terhadap janin.
- Metabolit *dydrogesterone* akan mengaktifasi nitrit oksida sintase endotel (eNOS) dan meningkatkan fungsi nitrit oksida sintase.^{6,7,10}

Dibanding bentuk progesteron lainnya, administrasi obat secara oral akan memberikan tingkat kepatuhan yang lebih tinggi dan biayanya lebih murah. Di sisi lain, obat ini juga memiliki kerugian berupa:

- Sediaan oral akan menyebabkan konsentrasi plasma bervariasi karena variabilitas individual pada pengisian lambung dan sirkulasi enterohepatik
- Menyebabkan efek samping berupa mual, sakit kepala, mengantuk.^{1,13}
- Walaupun terbukti tidak menyebabkan maskulinasi pada fetus janin perempuan,⁶ pada studi klinis lainnya didapatkan peningkatan risiko penyakit jantung kongenital pada ibu yang mengonsumsi *dydrogesterone*, sehingga obat ini sempat ditarik FDA pada tahun 1999 dan baru dipakai kembali pada tahun 2011.¹

***Micronized Progesterone* Vagina pada Abortus Imminens**

Mikronisasi adalah proses pengurangan diameter partikel, sehingga diameternya hanya dalam ukuran mikrometer. *Micronized progesterone* disintesis dari tanaman diosgenin, memiliki struktur molekul dan efek farmakologi yang sama dengan progesteron endogen.¹⁰ Penelitian RCT *double-blind* menyimpulkan bahwa pemberian 400 mg *micronized progesterone* vagina 2 kali sehari sampai 16 minggu kehamilan akan menurunkan tingkat abortus.¹ Angka abortus lebih rendah pada pemberian progesteron vagina dibandingkan dengan plasebo pada kejadian abortus berulang (75% vs 70%; RR 1,09; 95% CI 1,03–1,15).¹⁴

Hasil penelitian Palagiano, dkk. menunjukkan bahwa sediaan vagina menghasilkan konsentrasi lebih tinggi di uterus akibat sistem portal dari vagina ke uterus, sehingga terjadi difusi jaringan secara langsung, serta terjadi transpor kanalis servikalis, vena, dan limfatik. Konsentrasi progesteron di dalam darah

memang menunjukkan kadar lebih rendah, namun kadarnya konstan.^{13,15} Pada meta-analisis juga disebutkan bahwa pemberian vaginal tidak menyebabkan gangguan perkembangan janin, dan digolongkan kategori A oleh The Australian Drug Evaluation Committee.^{1,4} Kerugian rute suppositoria adalah terjadinya efek samping berupa keputihan dan iritasi vagina. Pasien juga terkadang tidak nyaman menggunakannya jika ada keluhan perdarahan vagina. Selain itu, proses absorpsi obat berkurang bila diberikan setelah hubungan seksual atau bila ikut keluar bersama darah yang mengalir.^{9,11,16}

***Dydrogesterone* vs. *Micronized Progesterone* pada Abortus Imminens**

Penelitian RCT yang dilakukan menyimpulkan bahwa pemberian progesteron oral lebih efektif dibanding progesteron suppositoria dalam penanganan abortus imminens. Penelitian RCT terbaru di Pakistan menyebutkan bahwa progesteron oral secara statistik signifikan dalam mencegah abortus (92%) dibanding jika diberikan melalui vagina (74%).¹⁷ Hal ini sesuai dengan studi meta-analisis RCT yang menyimpulkan bahwa rute oral menurunkan risiko abortus lebih baik (RR 0,55; 95% CI 0,38–0,79) dibandingkan via vagina (RR 0,58; 95% CI 0,28–1,12).¹² Studi meta-analisis RCT lainnya juga menyimpulkan hal yang sama dengan RR 0,58; 95% CI 0,42–0,8 dan RR 0,9; 95% CI 0,8–1,0, berturut-turut untuk rute oral dan vagina.¹⁶ Hasil tersebut juga konsisten dengan studi sebelumnya yang dilakukan secara *parallel-group, double-blind, double dummy-controlled study* dengan cara satu kelompok diberikan *micronized progesterone* vagina (300 mg/hari selama 6 hari) dan plasebo oral. Kelompok lainnya diberi *dydrogesterone* oral (30 mg/hari selama 6 hari) dan plasebo vagina. Hasilnya adalah 6 dari 53 pasien (11,3%) mengalami abortus berkelanjutan di mana pada grup *micronized progesterone* terjadi 4 kasus, sedangkan pada grup *dydrogesterone* terjadi 2 kasus.¹³ Penelitian oleh Salda Abrar, dkk. juga menyimpulkan bahwa efektivitas progesteron oral terdapat pada 90% kasus, sedangkan progesteron vagina efektif pada 71% kasus dengan indikator efektivitas adalah terhentinya perdarahan vagina.⁷ Dari hasil penelitian Parveen, dkk. juga didapat tingkat kesuksesan progesteron oral (200 mg 2 kali sehari) lebih besar (92%) bila dibandingkan pemberian suppositoria 400 mg 1 kali sehari (92% vs 74%) dalam mempertahankan kehamilan.¹⁷



Hasil serupa juga diperoleh pada penelitian *systematic review* dan meta-analisis dengan 9 RCT yang melibatkan 913 wanita (322 diterapi dengan *dydrogesterone*, 213 diterapi dengan *micronized progesterone* vagina dan 378 kontrol), menyimpulkan bahwa sediaan oral lebih baik dalam mencegah abortus, namun tidak berbeda signifikan (insiden abortus setelah pemberian kedua obat 17,1% vs 16,7%; $p=0,90$).⁴

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan mekanisme kerja antara pemberian *dydrogesterone* oral dan *micronized progesterone* vagina. Pada sistem vaskular, progesteron vagina menyebabkan penurunan *pulsatility index* (PI) arteri spiralis dan *resistance index* (RI) dan rasio sistolik/diastolik sementara *dydrogesterone* hanya menyebabkan penurunan rasio sistolik/

diastolik saja. Pada sistem imun, pemberian progesteron oral akan menurunkan produksi interferon α oleh sel mononuklear darah perifer dan mengubah produksi sitokin menjadi sitokin *Th2-dependent anti-inflammatory*, yakni IL-4 dan IL-6. Sementara *micronized progesterone* vagina memberikan efek protektif dengan menurunkan interferon α dan peningkatan kadar IL-10.^{1,4,13}

Mengenai efek pada janin, dari data analisis selama tahun 1977 sampai 2005 memang terdapat 28 kasus kongenital akibat pemberian *dydrogesterone*. Namun, setelah diteliti lebih lanjut dengan metode RCT, insiden penyakit kongenital setelah pemberian kedua obat adalah di bawah 2% dan secara statistik tidak ada perbedaan signifikan antar keduanya.¹¹

SIMPULAN

Progesteron, baik sediaan oral maupun vagina, masing-masing efektif dalam mengurangi risiko abortus. Bila dibandingkan, cara kerja *micronized progesterone* terlihat tampak lebih superior dalam mempertahankan kehamilan, namun dari dua studi meta-analisis disebutkan bahwa efek progesteron lebih baik jika diberikan secara oral dibandingkan bentuk supositoria. Preferensi pemberian progesteron mungkin lebih didasarkan atas pemilihan individual pasien karena sejatinya baik progesterol oral maupun vagina sama-sama dapat menimbulkan efek samping seperti mual, nyeri kepala, atau iritasi vagina.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alokandana Ray. The role of progesteron in miscarriage. *Int J Gynecol Obstet & Neona Care*. 2016;3:34–40.
2. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17(1):44.
3. Arab H, Alharbi A Jaber, Oraif A, Sagr E, Al Madani H, Abduljabbar H, et al. The role of progestogens in threatened and idiopathic recurrent miscarriage. *IJWH*. 2019 Nov;Volume 11:589–96.
4. Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Internati*. 2017;2017:1–10.
5. Ku CW, Tan ZW, Lim MK, Tam ZY, Lin CH, Ng SP, et al. Spontaneous miscarriage in first trimester pregnancy is associated with altered urinary metabolite profile. *BBA Clinical*. 2017;8:48–55.
6. Qing G, Hong Y, Feng X. Comparison of oral dydrogesterone and intramuscular progesterone in the treatment of threatened abortion. *Biomedica*. 2015;31(3):223–227.
7. Salda Abrar, Tahira Abrar, Muhammad Tahir, Ehsan Sayyed. Role of progesterone in the treatment of threatened miscarriage in first trimester. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;4:407–10.
8. Yassae F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reproduction Infertility*. 2014;15(3):147–51.
9. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):983–90.
10. FOGSI. FOGSI position statement on the use of progestogens. 2015.
11. Kaur KK. Luteal phase support using oral dydrogesterone—a prospective treatment for future replacing micronized vaginal progesterone. *OAJRSD*. 2018;1(4).
12. Wang X, Luo Q, Bai W. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):794–802.
13. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril*. 2007;87(3):613–8.
14. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstetr Gynecol*. 2020;223(2):167–76.
15. Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, De Ziegler D, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1034(1):200–10.
16. Li L, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Fang F, Faramand A, et al. Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(9):1055–63.
17. Parveen R, Khakwani M, Tabassum S, Masood S. Oral versus vaginal micronized progesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Pak J Med Sci*. 2021;37(3).