

NASKAH PUBLIKASI

**THE ROLE OF PROGESTERONE AND BETA-HUMAN CHORIONIC
GONADOTROPIN IN ECTOPIC PREGNANCY**

Diajukan Sebagai Syarat Meraih Gelar Sarjana Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram



Oleh

Ni Made Meta Satya Buda Duarsa

H1A020078

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM MATARAM

2023

The Role of Progesterone and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in Ectopic Pregnancy

Ni Made Meta Satya Buda Duarsa^{1*}, Izza Mufida¹, Daffa Aulia Faza Adhima¹, Muhammad Rizkinov Jumsa²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram

*)Email korespondensi: metaduarsa@gmail.com

Abstract: The Role of Progesterone and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in Ectopic Pregnancy

The maternal mortality rate (MMR) has been generally accepted as an indicator of a country's health level. Ectopic pregnancy (EP) is a pregnancy complication with high morbidity and mortality if not detected and managed promptly. Measurement of serum progesterone and beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) has the potential to detect ectopic pregnancy early. This article aims to discuss the roles of progesterone and β -hCG in ectopic pregnancy. The method used in writing this article is a literature review with keywords "Ectopic Pregnancy," "Diagnosis of Ectopic Pregnancy," "Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG)," "Progesterone," and "Biomarker." The results indicate that β -hCG measurement is more effective in predicting and identifying ectopic pregnancy than a single measurement of serum progesterone, following medical guidelines recommended by the American Academy of Family Physicians (AAFP), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Therefore, β -hCG measurement becomes an alternative in clinical practice for accurate and timely diagnosis in cases of ectopic pregnancy.

Keywords: Ectopic pregnancy, progesterone, β -hCG, biomarker.

Abstrak: Peran Progesterone dan Beta-Human Chorionic Gonadotropin dalam Kehamilan Ektopik

Angka kematian ibu (AKI) telah umum diterima sebagai salah satu indikator tingkat kesehatan suatu negara. Kehamilan ektopik (KE) adalah komplikasi kehamilan dengan morbiditas dan mortalitas atau tingkat kematian yang tinggi jika tidak dideteksi dan ditangani dengan segera. Pengukuran serum progesteron dan beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) memiliki potensi untuk mendeteksi dini kehamilan ektopik. Artikel ini bertujuan untuk membahas peran progesterone dan β -hCG dalam kehamilan ektopik. Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah tinjauan literatur dengan kata kunci "*Ectopic Pregnancy*," "*Diagnosis of Ectopic Pregnancy*," "*Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG)*," "*Progesterone*," dan "*Biomarker*". Pengukuran β -hCG lebih efektif dalam memprediksi dan mengidentifikasi kehamilan ektopik daripada pengukuran tunggal serum progesterone sesuai dengan panduan medis yang disarankan oleh American Academy of Family Physicians (AAFP), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dan Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Oleh karena itu, pengukuran β -hCG menjadi alternatif dalam praktek klinis untuk diagnosis yang akurat dan tepat waktu pada kasus kehamilan ektopik.

Kata Kunci: Kehamilan ektopik, progesteron, β -hCG, *biomarker*

PENDAHULUAN

Angka kematian ibu (AKI) telah umum diterima sebagai salah satu indikator tingkat kesehatan suatu negara (Sajedinejad et al., 2015). Menurut data yang dihasilkan oleh United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group (MMEIG), estimasi AKI di Asia Tenggara pada tahun 2020 tergolong tinggi, yaitu 134 per 100.000 kelahiran hidup, berbanding 11 per 100.000 kelahiran hidup di kawasan Eropa dan Amerika Utara. Estimasi AKI di Indonesia menurut MMEIG termasuk salah satu yang tertinggi di Asia Tenggara, yaitu 173 per 100.000 kelahiran hidup. Angka tersebut belum dapat memenuhi target global Sustainable Development Goal (SDG), yaitu menurunkan angka kematian ibu menjadi kurang dari 70 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030 (World Health Organization, 2020).

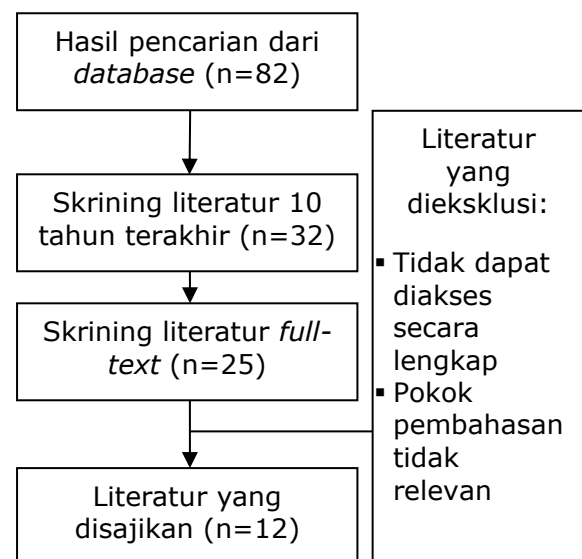
World Health Organization (WHO) menyatakan penyebab tingginya kematian ibu mencakup gangguan obstetri langsung (World Health Organization, 2020), misalnya perdarahan akibat rupturnya kehamilan ektopik (KE). KE adalah komplikasi kehamilan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi jika tidak dideteksi dan ditangani dengan segera. KE terjadi ketika implantasi embrio berada pada ektrauterin, paling sering terjadi di tuba falopi. Kerusakan pada tuba falopi menyebabkan terjadinya disfungsi yang kemudian dapat mengakibatkan retensi oosit atau embrio (Mummert and Gnugnoli, 2023).

Berbagai hormon berperan dalam proses kehamilan, dua di antaranya adalah hormon progesterone dan beta human chorionic gonadotropin (β -hCG). Mengukur serum hormon tersebut menjadi salah satu modalitas deteksi dini kehamilan ektopik. Deteksi dan diagnosis dini kehamilan ektopik penting untuk manajemen yang aman dan efektif sehingga kematian ibu dapat dicegah.

METODE

Penulisan artikel ini menggunakan metode studi literatur. Artikel ditelusuri pada database *Google Scholar* dan PubMed dengan kata kunci "*Ectopic Pregnancy*", "*Diagnosis of Ectopic Pregnancy*", "*Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG)*", "*Progesterone*", dan "*Biomarker*".

Studi yang ditemukan dalam pencarian di-skrining kembali berdasarkan kriteria inklusi, meliputi: 1) studi dalam 10 tahun terakhir, 2) studi dengan teks lengkap. Kriteria eksklusi juga diterapkan, meliputi: 1) studi dengan teks lengkap yang tidak dapat diakses, 2) studi dengan pembahasan yang tidak relevan. Skrining dilakukan hingga menemukan 12 studi untuk dibahas dalam diskusi literatur. Alur pencarian literatur terlihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Alur Pencarian Sumber Literatur.

PEMBAHASAN

Peran Progesteron dalam Kehamilan Ektopik

Progesteron adalah hormon steroid berjumlah 21 karbon yang disekresikan oleh korpus luteum dalam ovarium (Bucuri et al., 2019). Pada kehamilan manusia, produksinya pada akhirnya dijaga oleh plasenta dan konsentrasi serum progesteron berkisar

antara 100 hingga 500 nmol/L (Nagy et al., 2021). Hormon ini merupakan faktor penting dalam mempromosikan desidualisasi endometrial, mempersiapkan rahim untuk implantasi blastosis, serta menjaga kehamilan (Bucuri et al., 2019). Fungsi fisiologis progesteron mencakup penghambatan kontraktilitas otot polos dan penghambatan respons kekebalan tubuh seperti yang terlibat dalam penolakan graft (Bucuri et al., 2019).

Progesteron telah dievaluasi secara mendalam sebagai prediktor kegagalan kehamilan dini. Dilaporkan bahwa pada wanita dengan perdarahan trimester pertama menunjukkan bahwa kadar serum progesteron kurang dari 6 ng per mL (19.1 nmol per L) dapat digunakan untuk mengecualikan kehamilan yang masih dapat bertahan atau viabel, dengan nilai prediktif negatif sebesar 99% (Hendriks et al., 2019). Pedoman Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) menetapkan ambang batas 20 nmol/L untuk memprediksi viabilitas kehamilan (Po et al., 2021). Namun, kadar progesteron yang rendah tidak dapat membedakan antara kehamilan intrauterin dan kehamilan ektopik (Hendriks et al., 2019). Menurut panduan *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) dan National Institute for Health and Care Excellence (NICE), progesteron tidak berguna untuk diagnosis kehamilan ektopik (Elson et al., 2016; National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Pengukuran tunggal serum progesteron baik dalam memprediksi viabilitas, tetapi relatif kurang efektif dalam memprediksi kehamilan ektopik dengan benar (Bobdiwala et al., 2019).

Peran Beta-Human Chorionic Gonadotropin dalam Kehamilan Ektopik

Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) disekresi oleh sel sinsitiotrofoblas dalam plasenta dan dapat dideteksi pada kehamilan dini mulai delapan hari pasca ovulasi dengan kadar maksimalnya pada 10-12 hari pasca ovulasi (Hendriks et al., 2019). β -hCG adalah biomarker yang dapat

diandalkan untuk prediksi awal kehamilan ektopik. Ketika dikombinasikan dengan USG transvaginal, pengukuran kadar β -hCG dapat membantu dalam diagnosis dini kehamilan ektopik (Hirschler dan Soti., 2023). Pengukuran kadar β -hCG yang umumnya dilakukan setiap 48 jam dapat membantu membedakan antara kehamilan normal dan kehamilan abnormal sejak dini termasuk kehamilan ektopik (Hendriks et al., 2019). Pengukuran β -hCG serial dapat mendiagnosis kehamilan ektopik dengan lebih akurat. Peningkatan kadar β -hCG di luar kisaran normal menunjukkan adanya kehamilan ektopik. Tingkat β -hCG serial yang diperoleh 48 jam terpisah jika peningkatannya berada di bawah kenaikan optimal yang diharapkan pada kehamilan intrauterin yaitu tingkat β -hCG >53% atau penurunannya kurang dari penurunan minimum pada keguguran spontan yaitu 21-35% dalam 48 jam, maka hal tersebut menunjukkan terjadinya kehamilan ektopik dan membantu dalam diagnosis yang akurat (Surampudi dan Gundabattula., 2016). Berdasarkan pedoman *American Academy of Family Physicians* (AAFP) menunjukkan bahwa kadar serial β -hCG dapat sebagai prediktor kehamilan ektopik dan menunjukkan bahwa peningkatan kadar β -hCG yang lebih lambat atau disebut dengan peningkatan sub-optimal, maka mengindikasikan terjadinya kehamilan ektopik. Pada pedoman tersebut menetapkan target peningkatan kadar β -hCG berdasarkan kadar *initial* β -hCG. Pasien dengan *initial* β -hCG <1500 mIU/mL, 1500-3000 mIU/mL, dan >3000 mIU/mL pada kondisi kehamilan intrauterine akan mengalami peningkatan dalam 48 jam setelahnya masing-masing sebesar 49%, 40%, dan 33%. Kemungkinan untuk mengalami peningkatan sesuai target yang ditetapkan adalah sebesar 99% (Hendriks et al., 2019).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) merekomendasikan penggunaan kadar β -hCG untuk membantu menentukan tatalaksana selanjutnya pada kehamilan ektopik namun tidak direkomendasikan untuk menentukan lokasi kehamilan (National Institute for Health and Care

Excellence, 2019). Pedoman *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) memberikan rekomendasi penggunaan β -hCG dalam diagnosis kehamilan ektopik. Menurut RCOG, pengukuran β -hCG harus dilakukan saat diagnosis kehamilan ektopik yang divisualisasikan dengan ultrasonografi (USG), karena peningkatan kadar β -hCG yang disertai temuan USG merupakan hasil yang dapat memperkuat kecurigaan terjadinya kehamilan ektopik. Selain itu, pengukuran kadar β -hCG saat diagnosis berguna untuk merencanakan penatalaksanaan awal dan pengukurannya dapat diulang pada 48 jam setelahnya untuk menentukan penatalaksanaan lebih lanjut (Elson et al., 2016).

SIMPULAN

Pengukuran tunggal serum progesteron baik dalam memprediksi viabilitas, tetapi relatif kurang efektif dalam memprediksi kehamilan ektopik dengan benar. Berdasarkan pedoman *American Academy of Family Physicians* (AAFP) dan *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), pengukuran β -hCG dapat diandalkan dalam memprediksi kehamilan ektopik. Pedoman *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) memberikan rekomendasi penggunaan β -hCG dalam membantu diagnosis kehamilan ektopik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bobdiwala, S., Saso, S., Verbakel, J. Y., Al-Memar, M., Van Calster, B., Timmerman, D., & Bourne, T. (2019). Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. In *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 126, Issue 2, pp. 190–198). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15442>
- Bucuri, C. E., Ciortea, R., Malutan, A. M., Berceanu, C., Rada, M. P., & Miha, D. (2019). Progesterone's Serum Level and a New Ultrasonographic Parameter in the First Trimester Pregnancy-Prognostic Factors for Embryonic Demise. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 41(9), 525–530. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696948>
- Elson, C. J., Salim, R., Potdar, N., Chetty, M., Ross, J. A., & Kirk, E. J. (2016). Diagnosis and management of ectopic pregnancy. In *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 123, Issue 13, pp. e15–e55). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14189>
- Hendriks, E., MacNaughton, H., & MacKenzie, M. C. (2019). First Trimester Bleeding Evaluation and Management. *American Family Physician*, 99(3).
- Hirschler, L.E., & Soti, V., (2023). The Utility of Monitoring Beta-Human Chorionic Gonadotropin Levels in an Ectopic Pregnancy. *Cureus*. 15(1): e34063. <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.34063>
- Mummert, T., & Gnugnoli, D. M. (2023). Ectopic Pregnancy. StatPearls. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620520>
- Nagy, B., Szekeres-Barthó, J., Kovács, G. L., Sulyok, E., Farkas, B., Várnagy, Á., Vértes, V., Kovács, K., & Bódis, J. (2021). Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 20). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222011039>.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management*. www.nice.org.uk/guidance/ng126

Po, L., Thomas, J., Mills, K., Zakhari, A., Tulandi, T., Shuman, M., & Page, A. (2021). Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Non Tubal Ectopic Pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 43(5), 614-630.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.01.002>

Sajedinejad, S., Majdzadeh, R., Vedadhir, A. A., Tabatabaei, M. G., & Mohammad, K. (2015). Maternal mortality: A cross-sectional study in global health. *Globalization and Health*, 11(1).
<https://doi.org/10.1186/s12992-015-0087-y>

Surampudi, K., & Gundabathula, S. R., (2016). The Role of Serum Beta hCG in Early Diagnosis and Management Strategy of Ectopic Pregnancy. *J Clin Diagn Res*. 10(7): QC08-QC10.
<https://doi.org/10.7860%2FJCDR%2F2016%2F19342.8110>.

World Health Organization. (2020). *Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division*.