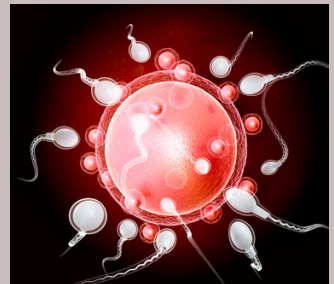


ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI

- Marlynda Happy Nurmalita Sari
- Rr Ratuningrum Anggorodiputro
- Rizka Mutmaina
- Ainal Mardiah
- Budi Astyandini
- Kusmayra Ambarwati
- Puspita Sari
- Nani Sari Murni



ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI

**Marlynda Happy Nurmalita Sari
Rr Ratuningrum Anggorodiputro
Rizka Mutmaina
Ainal Mardiah
Budi Astyandini
Kusmayra Ambarwati
Puspita Sari
Nani Sari Murni**



PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI

Penulis :

Marlynda Happy Nurmalita Sari
Rr Ratuningrum Anggorodiputro
Rizka Mutmaina
Ainal Mardiah
Budi Astyandini
Kusmayra Ambarwati
Puspita Sari
Nani Sari Murni

ISBN : 978-623-198-358-9

Editor : Dr. Neila Sulung, S.Pd., Ns., M.Kes.

Penyunting : Tri Putri Wahyuni, S.Pd

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001
Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tangah
Padang Sumatera Barat
Website : www.globaleksekutifteknologi.co.id
Email : globaleksekutifteknologi@gmail.com

Cetakan pertama, Juni 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Endokrinologi Reproduksi ini.

Buku Ini Membahas *Molecular biology and reproductive sciences, Gonadotropic hormones, The ovarian life cycle, The human menstrual cycle, Menopause and aging, The breast, Cytogenetic in reproduction, Reproductive immunology.*

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL	vi
BAB 1 MOLECULAR BIOLOGY AND REPRODUCTIVE SCIENCES	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Biologi Molekuler.....	2
1.2.1 Pengertian	2
1.2.2 Metode - Metode Dasar yang Digunakan dalam Biologi Molekuler	3
1.2.3 Hubungan Dengan Ilmu-Ilmu Biologi Lainnya	4
1.2.4 Biologi Molekuler Klinis.....	5
1.3 Struktur dan Fungsi DNA.....	10
1.4 Endokrinologi Reproduksi	19
1.4.1 Pengertian	19
1.4.2 Struktur Kimia dan Sintesis Hormon	21
1.4.3 Sekresi dan Transpor	22
1.4.4 Mekanisme Kerja Hormon	22
1.4.5 Hormon yang terutama bekerja pada perangkat genetika sel.....	24
1.5 Reproduksi.....	25
1.6 Endrokrinologi Reproduksi	30
DAFTAR PUSTAKA.....	33
BAB 2 GONADOTROPHIN HORMON	35
2.1 Pendahuluan.....	35
2.2 Definisi	35
2.3 Karakteristik.....	36
2.4 Hormon Luteinizing Hormone(LH) dan FSH	38
2.4.1 Definisi	38
2.4.2 Fungsi Hormon LH dan FSH	42

DAFTAR PUSTAKA.....	44
BAB 3 THE OVARIAN LIFE CYCLE	45
3.1 Defenisi Ovarium.....	45
3.2 Struktur Ovarium Pada Wanita	47
3.3 Anatomi Makro Ovarium.....	48
3.4 Fungsi Ovarium.....	49
3.5 Siklus Ovarium	50
DAFTAR PUSTAKA.....	62
BAB 4 THE HUMAN MENSTRUAL CYCLE	65
4.1 Konsep Dasar Menstruasi	65
4.2 Proses Menstruasi.....	65
4.3 Siklus Menstruasi	66
4.4 Sindrom Sebelum Menstruasi	67
4.5 Cara Penanggulangan Mengatasi Masalah Menstruasi.....	68
4.6 Hal yang Perlu Diperhatikan Wanita Saat Menstruasi.....	69
4.7 Kelainan Menstruasi	69
4.8 Fase-Fase Pada Siklus Menstruasi.....	70
4.9 Siklus Ovarium	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
BAB 5 MENOPAUSE AND AGING.....	75
5.1 Menopause.....	75
5.1.1 Fisiologi Menopause	76
5.1.2 Waktu Menopause	77
5.1.3 Gejala menopause	78
5.1.4 Terapi Sulih Hormon	81
5.2 Aging	82
5.2.1 Definisi aging	82
5.2.2 Proses Aging.....	82
5.2.3 Faktor penyebab penuaan :.....	86
5.2.3 Pencegahan.....	90
DAFTAR PUSTAKA.....	94

BAB 6 THE BREAST	97
6.1 Pendahuluan.....	97
6.2 Perkembangan Payudara.....	98
6.3 Anatomi Umum Payudara Dewasa	99
6.3 Variasi Anatomi Payudara.....	104
6.4 Mamogenesis.....	105
DAFTAR PUSTAKA.....	107
BAB 7 SITOGENTIK PADA REPRODUKSI	109
7.1 Pendahuluan.....	109
7.2 Teknik molekular Sitogenetika	110
7.2.1 Metode Klasik/Pewarnaan Giemsa.....	111
7.2.2 <i>C-Banding</i> dan Pewarnaan Silver	112
7.2.3 <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> (FISH)	112
7.2.4 <i>Primed In Situ Hybridization</i> (PRIN).....	113
7.2.5 Hibridisasi Genom Komparatif (CGH)	113
7.3 Analisa molekular dan Indikasi Klinis	
Sitogenetika.....	113
7.3.1 FISH Untuk Kelainan Struktural Kromosom....	113
7.3.2 FISH untuk sindrom mikrodelsi	114
7.3.3 FISH Interfase Untuk Diagnosis Prenatal	
Malformasi Umum.....	116
7.3.4 Diagnosis Pra-Implantasi Aneuploidies	
Umum.....	117
7.3.5 Analisis sitologis pada orang tua	117
7.3.6 Analisis sitogenetik produk konsepsi	
(<i>Product Of Conception</i> -POC)	120
7.3.7 Diagnosis Prenatal.....	120
DAFTAR PUSTAKA.....	122
BAB 8 IMUNOLOGI REPRODUKSI.....	125
8.1 Pendahuluan.....	125
8.2 Peran Sel T dan B Dalam Reproduksi	126
8.3 Immunologi dalam Kehamilan	128
DAFTAR PUSTAKA.....	135
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Tahapan Mitosis.....	7
Gambar 1.2. Tahapan Meiosis (I dan II)	10
Gambar 1.3. Replikasi, Transkripsi dan Translasi (Sintesis Protein)	17
Gambar 1.4. Proses Transkripsi.....	18
Gambar 3.1. Ovarium pada Struktur Uterus.....	46
Gambar 3.2. Struktur Ovarium	47
Gambar 3.3. Anatomi Makro Ovarium.....	48
Gambar 3.4. Bagian Inti Ovarium	50
Gambar 3.5. Siklus normal folikulogenesis pada Wanita.....	51
Gambar 3.6. Folikel Primordial	53
Gambar 3.7. Tahap Perkembangan Folikel	56
Gambar 3.8. Proses Folikulogenesis Dalam Ovarium..	56
Gambar 3.9. Diagram Dari Struktur Folikel Graaf.....	59
Gambar 6.1. Kuadran payudara dan ekor aksila spence	100
Gambar 6.2. Daerah aerolar puting	101
Gambar 6.3. Struktur payudara untuk menyusui.....	102
Gambar 6.5. Tipe Payudara.....	105
Gambar 8.1. Interaksi FAS-FASL.....	128
Gambar 8.2. Inflamasi dan Kehamilan.....	130
Gambar 8.3. Hubungan Sel Treg, Sitokin, serta Toleransi Fetus dan Ibu.....	134

DAFTAR TABEL

Tabel 6.1. Tipe Payudara	105
Tabel 7.1. Teknik Aplikasi Sitogenetika Molekular	110

BAB 1

MOLECULAR BIOLOGY AND REPRODUCTIVE SCIENCES

Oleh Marlynda Happy Nurmalita Sari

1.1 Pendahuluan

Reproduksi merupakan salah satu cara makhluk hidup melestarikan keturunannya. Pada makhluk hidup, untuk terbentuknya makhluk hidup baru diperlukan adanya proses pertemuan antara sel gamet jantan (spermatozoa) dan sel gamet betina (ovum) yang biasa dikenal dengan istilah fertilisasi atau pembuahan. Pembentukan gamet jantan (spermatogenesis) dan gamet betina (oogenesis) adalah salah satu fase yang menentukan apakah makhluk hidup tersebut akan menjadi fertil atau subur dan infertil. Fase gametogenesis ini menjadi penentu apakah makhluk hidup baru yang dibentuk atau dilahirkan pada generasi berikutnya normal atau abnormal.

Biologi molekuler dapat didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari fungsi dan organisasi jasad hidup (organisme) ditinjau dari struktur dan regulasi molekuler unsur atau komponen penyusunnya. Istilah biologi molekuler pertama kali digunakan oleh William Astbury pada tahun 1945 untuk menjelaskan struktur kimia dan fisika makromolekul biologis. Dengan perkembangan biologi modern, cakupan biologi molekuler kini tidak lagi hanya sebatas struktur kimia atau fisika, melainkan juga fungsi dan organisasi makromolekul tersebut di dalam jasad hidup serta interaksi antar komponen seluler. Beberapa penulis membuat Batasan mengenai biologi molekuler secara sempit, yaitu suatu ilmu yang mempelajari

organisasi, aktivitas dan regulasi gen pada aras molekul. Termasuk di dalam Batasan ini adalah kajian mengenai replikasi DNA, transkripsi, translasi, rekombinasi dan translokasi.

1.2 Biologi Molekuler

1.2.1 Pengertian

Biologi molecular atau biologi molekul merupakan salah satu cabang biologi yang merujuk kepada pengkajian mengenai kehidupan pada skala molekul. Ini termasuk penyelidikan tentang interaksi molekul dalam benda hidup dan kesannya, terutama tentang interaksi berbagai sistem dalam sel, termasuk interaksi DNA, RNA, dan sintesis protein, dan bagaimana interaksi tersebut diatur. Bidang ini bertumpang tindih dengan bidang biologi dan kimia lainnya, terutama genetika dan biokimia. Biologi molekuler terutama berkeinginan memahami interaksi antara berbagai sistem sel, termasuk interaksi antara DNA, RNA dan protein biosintesis dan juga belajar bagaimana interaksi ini diatur. Biologi Molekuler adalah cabang dari ilmu biologi yang memfokuskan kajiannya dalam bidang makromolekul, lipid, protein dan komponen molekul lain dari sel.

Istilah biologi molekuler pertama kali dikemukakan oleh William Astbury pada tahun 1945. Pengertian biologi molekuler pada saat ini merupakan ilmu yang mempelajari fungsi dan organisasi jasad hidup (organisme) ditinjau dari struktur dan regulasi molekuler unsur atau komponen penyusunnya. Perkembangan ilmu biologi molekuler tidak dapat dipisahkan dengan berbagai macam disiplin ilmu-ilmu yang lain seperti biologi sel, genetika, biokimia, kimia organik, dan biofisika.

Pada dasarnya ilmu-ilmu tersebut mempelajari satu subjek yang sama yaitu makhluk hidup, namun dengan

pendekatan dan sudut pandang yang berbeda. Makhluk hidup yang menjadi objek dalam biologi molekuler meliputi dua kelompok besar yaitu organisme selular dan organisme nonselular. Organisme selular tersusun atas satuan atau unit yang disebut sel. Sel mempunyai komponen subselular dan organel yang terorganisasi dalam satu-kesatuan yang holistik. Contoh dari organisme seluler meliputi bakteri, jamur, tumbuhan, hewan dan manusia. Sementara organisme nonselular meliputi prion, viroid, dan virus.

Meskipun sebagai cabang ilmu pengetahuan tergolong relatif masih baru, biologi molekuler telah mengalami perkembangan yang sangat pesat semenjak tiga dasawarsa yang lalu. Perkembangan ini terjadi ketika berbagai sistem biologi, khususnya mekanisme alih informasi hayati, pada bakteri dan bakteriofag dapat diungkapkan. Begitu pula, berkembangnya teknologi DNA rekombinan atau dikenal juga sebagai rekayasa genetika, pada tahun 1970-an telah memberikan kontribusi yang sangat besar bagi perkembangan biologi molekuler. Pada kenyataannya berbagai teknik eksperimental baru yang terkait dengan manipulasi DNA memang menjadi landasan bagi perkembangan ilmu ini.

1.2.2 Metode - Metode Dasar yang Digunakan dalam Biologi Molekuler

Dalam mempelajari biologi molekuler, pada hakikatnya akan berkaitan dengan analisis makromolekul. Analisis makromolekul tersebut dapat dilakukan dengan berdasarkan atas reaksi atau dengan mempelajari struktur fisiknya. Beberapa metode yang digunakan dalam studi biologi molekuler antara lain penggunaan radioisotop, sentrifugasi dan elektroforesis.

a. Radioisotop

Isotop adalah elemen-elemen kimia yang mempunyai jumlah proton yang sama di dalam inti atomnya, tetapi

massa atomnya (jumlah proton dan neutron) berbeda. Beberapa isotop bersifat labil dan mengalami peluruhan secara spontan yang kadang-kadang diikuti oleh penyebaran radiasi elektromagnetik. Atom-atom yang memiliki sifat demikian dinamakan sebagai radioisotop. Penggunaan radioisotop untuk mendeteksi hasil suatu reaksi kimia terdiri dari autoradiografi dan penggunaan alat seperti Geiger-Muller counter atau scintillation counter.

b. Sentrifugasi

Sentrifugasi digunakan untuk fraksionasi sel atau pemisahan bagian-bagian sel atau organel dan juga pemisahan molekuler. Prinsip sentrifugasi berdasarkan atas fenomena bahwa partikel yang tersuspensi di dalam suatu wadah (tabung) akan mengendap ke dasar wadah karena pengaruh gravitasi. Laju pengendapan akan dipercepat dengan alat sentrifuge dengan cara diputar dengan kecepatan tinggi.

c. Elektroforesis

Elektroforesis merupakan suatu metode pemisahan molekuler selular berdasarkan ukurannya dengan menggunakan medan listrik yang dialirkan pada suatu medium yang mengandung sampel yang akan dipisahkan. Teknik ini dapat digunakan untuk menganalisis DNA, RNA, maupun protein.

1.2.3 Hubungan Dengan Ilmu-Ilmu Biologi Lainnya

Para peneliti biologi molekuler menggunakan teknik-teknik khusus biologi molekuler, namun kini semakin memadukan tersebut dengan teknik dan gagasan-gagasan dari genetika dan biokimia. Tidak ada garis yang jelas antara disiplin ilmu ini.

1. **Biokimia** adalah studi zat kimia dan proses penting yang terjadi dalam organisme hidup. Ilmuwan fokus berat pada

peran, fungsi, dan struktur biomolekul. Studi kimia di belakang proses-proses biologis dan sintesis molekul biologis aktif adalah contoh biokimia.

2. **Genetika** adalah studi tentang efek perbedaan genetika pada organisme. Sering ini dapat disimpulkan oleh tidak adanya komponen normal (misalnya gen). Studi "mutan"-organisme yang kekurangan satu atau lebih komponen fungsional dengan menghormati apa yang disebut "wild type" atau normal fenotipe. Genetik interaksi (epistasis) dapat sering memalukan interpretasi yang sederhana seperti "knock-out" studi.
3. **Biologi molekuler** adalah studi tentang dasar-dasar molekul proses replikasi, transkripsi dan translasi bahan genetik. Dogma sentral dari biologi molekuler di mana materi genetik ditranskripsi menjadi RNA dan kemudian diterjemahkan ke dalam protein, meskipun gambaran yang disederhanakan biologi molekuler, masih menyediakan titik awal yang baik untuk memahami bidang.

1.2.4 Biologi Molekuler Klinis

Biologi molekuler adalah subspesialisasi ilmu yang ditujukan untuk memahami struktur dan fungsi genom, yang lengkap DNA (asam *desoxyribonucleic*), yaitu makromolekul yang berisi semua informasi turun-temurun.

a. **Kromosom**

Eukariota, organisme dengan sel yang memiliki nukleus sejati yang dibatasi oleh membran inti, dengan memperbanyak diri secara mitosis. Bakteri adalah prokariota, organisme tanpa inti sejati, yang bereproduksi dengan pembelahan sel. Dengan pengecualian dari DNA di dalam mitokondria, semua DNA kami dikemas dalam inti yang dikelilingi oleh membran inti.

Kromosom adalah paket materi genetik, yang terdiri dari molekul DNA (yang berisi banyak gen) yang melekat

sejumlah besar protein yang mempertahankan struktur kromosom dan berperan dalam ekspresi gen. Sel somatik manusia mengandung 46 kromosom, 22 pasang autosom, dan 1 pasang seks kromosom. Semua sel somatik diploid-23 pasang kromosom. Hanya gamet adalah haploid dengan 22 kromosom autosom dan 1 kromosom seks. kromosom bervariasi dalam ukuran, dan semuanya mengandung sebagian terjepit disebut sentromer, yang membagi kromosom menjadi dua lengan. Dua anggota dari setiap pasangan autosom yang homolog, satu homolog berasal dari masing-masing orangtua.

Sebuah gen tunggal adalah unit DNA dalam kromosom yang dapat diaktifkan untuk menuliskan RNA tertentu. Lokasi gen pada kromosom tertentu ditunjuk lokus nya. Karena ada 22 pasang autosom, sebagian besar gen yang ada dalam pasangan. Pasangan homozigot ketika sama dan heterozigot ketika berbeda.

b. Mitosis

Semua eukariota, dari ragi ke manusia, mengalami pembelahan sel yang serupa dan perbanyakan. Proses pembelahan inti di semua sel somatik disebut mitosis, selama yang masing-masing kromosom terbagi menjadi dua. Untuk pertumbuhan normal dan pengembangan, informasi genomik seluruh harus setia direproduksi dalam setiap sel.

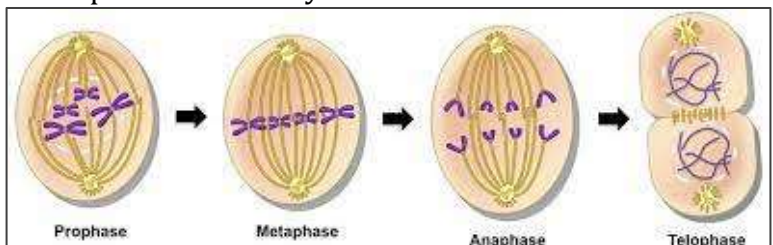
Tahap Pembelahan Mitosis

1. Profase

- a) Kromosom mulai bergelung, memendek, dan menebal.
- b) Setiap kromosom terdiri dari dua subunit sejajar (**kromatid**) yang saling menyatu pada sebuah daerah menyempit milik bersama yang disebut **sentromer**.

- c) Sepanjang masa profase, kromosom terus menebal, menjadi lebih pendek dan lebih tebal. Prometafase Kromatid menjadi mudah dibedakan.
2. Metafase
 - a) Kromosom berderet pada bidang khatulistiwa dan bentuk rangkanya jelas terlihat.
 - b) Masing-masing dihubungkan oleh **mikrotubulus (gelendong mitosis)** yang keluar dari sentromer ke sentriol.
3. Anafase

Sentromer pada setiap kromosom membelah, yang diikuti dengan migrasi kromatid ke kutub-kutub gelendong.
4. Telofase
 - a) Kromosom mengendorkan gelungannya dan menjadi panjang, selubung inti terbentuk kembali, dan terjadi pembagian sitoplasma.
 - b) Setiap sel anak menerima separuh dari semua materi kromosom yang telah berlipat dua tersebut mempertahankan jumlah kromosom yang sama seperti sel induknya.



Sumber : Alberts, et al., 2010 (modifikasi)

Gambar 1.1. Tahapan Mitosis

c. Meiosis

Meiosis adalah pembelahan sel yang terjadi pada sel germativum untuk menghasilkan gamet pria dan wanita,

yaitu masing-masing sperma dan sel telur. Meiosis memerlukan dua pembelahan sel yaitu meiosis I dan meiosis II untuk mengurangi jumlah kromosom menjadi haploid 23.

Seperti pada mitosis, sel germativum pria dan wanita (spermatisit dan oosit primer) pada awal meiosis I mereplikasi DNA mereka sehingga ke-46 kromosom tersebut digandakan menjadisister *chromatid*. Namun, berbeda dengan mitosis, kromosom- kromosom homolog kemudian bergabung membentuk pasangan-pasangan, suatu proses yang disebut sinapsis. Pembentukan pasangan bersifat eksak dan titik demi titik kecuali kombinasi XY. Pasangan-pasangan homolog kemudian berpisah menjadi dua sel anak. Segera sesudahnya terjadi meiosis II yang memisahkan kromosom ganda tersebut. Karena itu, setiap gamet mengandung 23 kromosom. Pembelahan sel ini berlangsung melalui dua tahap pembelahan tanpa melalui interfase, dikenal dengan meiosis I dan meiosis II.

Tahap Pembelahan Mitosis

1) Meiosis I

Fase-fasenya meliputi:

1. Profase

- a) Leptonema, benang-benang kromatin menjadi kromosom.
- b) Zigonema, kromosom yang sama bentuknya atau kromosom homolog berdekatan atau bergandengan.
- c) Pakinema, setiap bagian kromosom homolog menganda, tetapi masih dalam satu ikatan.
- d) Diplonema, kromatid dari masing-masing belahan kromosom memendek dan membesar.

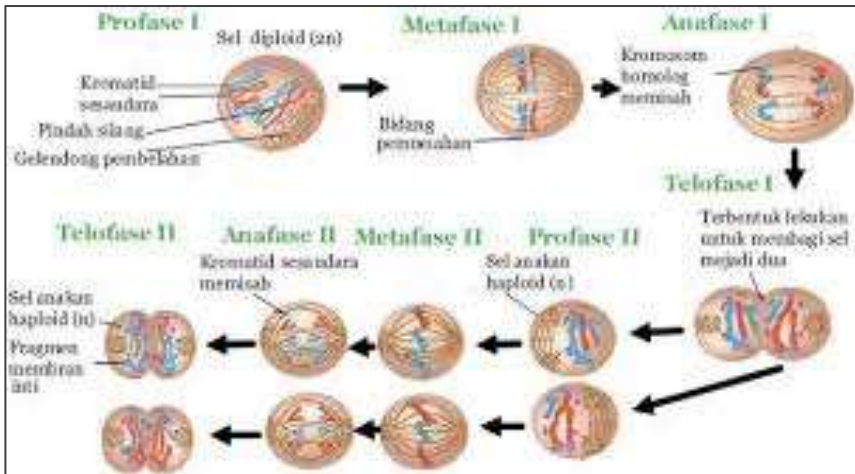
- e) Diakinesis, sentrosom membentuk dua sentriol yang masing-masing membentuk benang gelendong pembelahan.
- 2. Metafase
Tetrad berkumpul di bidang ekuator.
- 3. Anafase
Benang gelendong pembelahan dari masing-masing kutub menarik kromosom homolog sehingga setiap pasangan kromosom homolog berpisah bergerak ke arah kutub berlawanan. Setiap kutub memperoleh campuran acak kromosom dari ibu bapak.
- 4. Telofase
Kromatid memadat, selubung inti terbentuk, dan nukleolus muncul lagi, kemudian sitokinesis berlangsung.

2) Meiosis II

Fase-fase dalam tahap pembelahan meiosis II meliputi:

- 1. Profase
Sentrosom membentuk dua sentriol yang letaknya pada kutub yang berlawanan dan dihubungkan oleh benang gelendong.
- 2. Metafase
Kromosom berada di bidang ekuator, kromatid berkelompok dua-dua. Belum terjadi pembelahan.
- 3. Anafase
Kromosom melekat pada kinetokor benang gelendong, lalu ditarik oleh benang gelendong ke arah kutub yang berlawanan yang menyebabkan sentromer terbelah.
- 4. Telofase
Kromatid berkumpul pada kutub pembelahan lalu berubah menjadi kromatin kembali. Bersamaan

dengan itu membran inti dan anak inti terbentuk kembali, dan sekat pemisah semakin jelas sehingga akhirnya terjadilah dua sel anakan.



Gambar 1.2. Tahapan Meiosis (I dan II)
Sumber : Alberts, et al., 2010 (modifikasi)

1.3 Struktur dan Fungsi DNA

DNA atau asam deoksiribonukleat adalah materi hereditas pada manusia dan di hampir semua organisme lain. DNA mengkode informasi genetik yang digunakan dalam pengembangan hampir semua organisme hidup termasuk virus.

DNA sebagian besar terbuat dari dua untai, digulung untuk membentuk heliks ganda. Untai DNA terbuat dari urutan nukleotida. Nukleotida terdiri dari basa nitrogen, gula monosakarida dan gugus fosfat. Nukleotida terhubung satu sama lain oleh ikatan kovalen antara gula dan gugus fosfat, yang mengakibatkan tulang punggung gula-fosfat bergantian. DNA menyimpan informasi, kedua untai DNA menyimpan informasi biologis yang sama.

Untai DNA anti paralel dan berlawanan satu sama lain. DNA diatur ke dalam kromosom di dalam sel-sel. Selama proses pembelahan sel, DNA direplikasi dalam proses replikasi DNA, yang memberikan setiap sel sendiri set kromosom. Organisme eukariotik menyimpan DNA mereka dalam inti sel dan juga dalam komponen lain seperti mitokondria dan kloroplas. Dalam prokaryota, DNA yang menyebar di dalam sitoplasma.

1. Pengertian

Asam deoksiribonukleat atau DNA didefinisikan sebagai molekul yang mengkode informasi genetik yang diperlukan untuk pengembangan dan berfungsinya semua organisme hidup. DNA adalah molekul ganda yang memiliki informasi untuk faktor-faktor seperti pertumbuhan, Divisi dan fungsi sel. DNA adalah berbentuk heliks ganda. DNA adalah polimer nukleotida dengan kode bolak balik urutan asam amino selama proses sintesis protein. DNA membawa informasi genetik pada gen yang diperlukan untuk membangun molekul seperti protein.

2. Struktur DNA

a. Struktur utama:

- a) DNA adalah urutan polimer yang terdiri dari subunit nukleotida. Nukleotida DNA terbuat dari gula (deoksiribosa), basa nitrogen dan gugus fosfat.
- b) Basa Nitrogen dari empat jenis yang hadir dalam molekul DNA adalah, adenin, guanina, Sitosina dan guanina, molekul gula adalah gula karbon 5 karbon dan satu atau lebih gugus fosfat.
- c) Adenin dan guanina adalah nitrogen basa Purina, Sitosina dan Timina adalah Pirimidina.
- d) Ikatan phosphodiester yang dibentuk dengan gugus fosfat basa nitrogen dengan kelompok OH pada gula.
- e) Urutan asam nukleat pada nukleotida saling melengkapi satu sama lain dalam urutan untai DNA.

b. Struktur Sekunder:

- a) Sekunder struktur DNA adalah interaksi antara basa, dengan helai terikat satu sama lain.
- b) Dalam struktur heliks ganda DNA, helai yang dibuat bersama oleh ikatan hidrogen, dimana nukleotida pada untai salah satu pasangan dengan nukleotida pada untai yang lain.
- c) Struktur sekunder memberikan bentuk asam nukleat. Basa Purina berpasang dengan pirimidin oleh ikatan hidrogen.
- d) Struktur sekunder menentukan dasar-pemasangan helai untuk membentuk heliks ganda.
- e) Alur utama dan alur kecil dibentuk dalam dua heliks ganda. Untai DNA tidak simetris dengan satu sama lain alur tidak adil.

c. Penyusun DNA

- a) DNA adalah polimer terbuat dari perulangan unit nukleotida.
- b) Struktur heliks ganda DNA ini pertama kali ditemukan oleh Watson dan Crick.
- c) Struktur DNA adalah jika dua rantai heliks yang digulung pada putaran sumbu yang sama.
- d) DNA biasanya ada dalam bentuk berpasangan, yang dipegang erat bersama-sama. Dua untai DNA memutar dalam bentuk heliks ganda.
- e) Unit nukleotida terdiri dari segmen molekul tulang punggung yang memegang rantai bersama-sama dan juga basa nukleotida yang berinteraksi dengan untai DNA yang lain pada heliks.
- f) Basa nukleotida nitrogen yang terkait dengan molekul gula dikenal sebagai nukleosida.
- g) Basa nitrogen yang berkaitan dengan gula dan satu atau beberapa gugus fosfat disebut nukleotida.

- h) Unit monomer nukleotida yang terkait untuk membentuk polinukleotida seperti dalam DNA.
 - i) Perulangan molekul fosfat dan gula yang membentuk tulang punggung untai DNA.
 - j) Gula dalam molekul DNA adalah pentosa, gula deoksiribosa.
 - k) Gula dihubungkan bersama-sama oleh ikatan phosphodiester antara atom karbon ketiga dan kelima dari cincin gula berdekatan.
 - l) Dalam struktur heliks ganda DNA, satu untai berjalan berlawanan arah dengan untai lain dan antiparalel.
 - m) Ujung molekul asimetris dan dikenal sebagai ujung 5' dan 3', ujung 5' memiliki gugus terminal fosfat dan ujung 3' memiliki gugus terminal hidroksil.
 - n) Perbedaan antara DNA dan RNA pada molekul gula, RNA memiliki gula pentosa ribosa bukan gula deoksiribosa.
 - o) Basa-basa yang ditemukan dalam DNA adalah adenin, Sitosina, guanina dan Timina. Basa ini melekat pada gula dan fosfat untuk membentuk nukleotida lengkap.
- d. Pasangan basa DNA
- a) Dalam struktur heliks ganda DNA, setiap jenis basa nukleotida pada satu helai berikatan dengan salah satu jenis nukleobasa pada untai yang lain, ini dikenal sebagai pasangan basa komplementer.
 - b) Basa Purina berpasangan dengan Pirimidina oleh ikatan hidrogen yang mana basa adenin terpasang dengan timin dengan 2 ikatan hidrogen dan Sitosina berikatan dengan guanina dengan 3 ikatan hidrogen.
 - c) Ikatan dua nukleotida sepanjang dua heliks ganda disebut pasangan basa.

- d) Ikatan hidrogen tidak seperti ikatan kovalen dan mereka bisa ditarik terpisah seperti ritsleting, oleh kekuatan mekanik atau suhu tinggi.
- e) Sebagai hasil dari pasangan basa komplementer, informasi dalam DNA beruntai diduplikasi pada setiap untai.
- f) Interaksi antara pasang basa komplementer sangat penting untuk fungsi DNA.

3. Sintesis Protein

Sintesis protein merupakan proses penyusunan asam-asam amino pada rantai polinukleotida. Kunci utama dalam proses sintesis protein adalah DNA yang merupakan material genetika dari sel. Sintesis protein terjadi melalui 2 tahap yaitu transkripsi dan translasi.

a. Transkripsi

Transkripsi yaitu proses penyalinan data yang terdapat pada pita sense DNA yaitu pita pada DNA yang berfungsi sebagai pita cetakan kedalam mRNA. Proses pencetakan mRNA ini berlangsung dalam nukleus dan mRNA inilah yang akan membawa kode genetik dari DNA.

Langkah- langkah transkripsi yaitu :

- a) Sintesis protein dimulai dengan pembukaan rantai DNA oleh enzim helikase
- b) Kemudian, menempelnya enzim RNA polimerase pada bagian yang disebut promotor yaitu titik awal dimulainya peristiwa transkripsi dan sebagai penentu pita DNA yang akan digunakan sebagai cetakan
- c) RNA polimerase akan bergerak sepanjang pita DNA dan memisahkan kedua pita DNA, kemudian menambahkan nukleotida-nukleotida mRNA
- d) Setelah selesai terbentuk untai RNA, pita DNA yang sebelumnya terbuka menjadi tertutup kembali

- e) Proses demikian akan terjadi sampai enzim RNA polimerase berada di ujung pita DNA atau terminator.
- f) Setelah itu RNA polimerase terlepas dari DNA dan pita mRNA yang terbentuk dilepas dari DNA
- g) Kemudian RNA meninggalkan nukleus dan menuju ke ribosom.

Komponen basa nitrogen pada mRNA sama seperti pada pita DNA tetapi basa nitrogen timin diganti oleh urasil. Contohnya : AGS TTS AAS SAG dan SSG maka basa nitrogennya yang terbentuk pada pita RNA adalah UAG UUG UAS dan GGS. Molekul mRNA yang terbentuk mempunyai dua ujung yang berbeda yaitu ujung 5' dan ujung 3'. Ujung 5' berperan dalam mencegah perombakan mRNA oleh enzim hidrolitik dan memberikan sinyal pada ribosom agar melekatkan diri pada mRNA. Sedangkan ujung 3' berfungsi untuk menghambat degradasi mRNA dan membantu mempermudah melekatnya ribosom pada mRNA.

b. Translasi

Translasi adalah tahap penerus dari transkripsi, dalam tahap ini terjadi proses penerjemahan urutan kodon pada mRNA oleh tRNA menjadi urutan asam amino. Proses ini terjadi di sitoplasma oleh ribosom. Ribosom terdiri atas 2 unit yaitu unit besar dan unit kecil. Penerjemahan satu kodon menghasilkan satu asam amino. Dalam proses translasi terjadi 3 tahap yaitu inisiasi, elongasi, terminasi.

1) Inisiasi

Yaitu proses menempelnya unit kecil ribosom pada bagian ujung 5' mRNA. Setelah itu dilanjutkan dengan melekatnya RNAt pertama (inisiator) yang membawa asam amino metionin dengan antikodon UAC pada mRNA tepat pada kodon start yaitu AUG .

kodon start itu sendiri adalah suatu triplet basa nitrogen yang menandai dimulainya sintesis protein. Setelah menempelnya RNAt pertama, terjadi pelekatan ribosom unit besar pada ribosom unit kecil.

Pada ribosom unit besar terdapat 3 tempat khusus yang digunakan untuk masuknya RNAt ke dalam ribosom yang disimbolkan dengan huruf A atau situs A (situs pengikatan Aminoasil-RNAt) berada paling kanan, tempat RNAt melepaskan asam aminonya disebut situs P (situs pengikatan peptidil-RNAt), tempat keluarnya RNAt dari ribosom disebut situs keluar (exit) disimbolkan huruf E berada paling kiri.

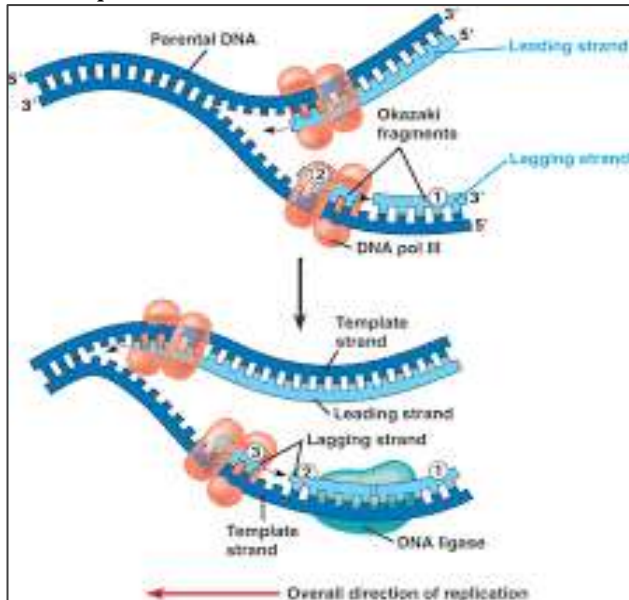
2) Elongasi

Yaitu proses penyusunan polipeptida yang dibawa oleh RNAt. Proses tersebut terjadi pada saat RNAt masuk kedalam ribosom pada posisi A kemudian bergeser ke posisi P untuk melepaskan asam amino yang dibawanya . kemudian RNAt bergeser lagi ke posisi E untuk keluar dari ribosom. Setelah satu RNAt keluar dari ribosom maka ribosom bergeser satu rantai kodon ke arah ujung 3' pada mRNA sehingga RNAt lainnya akan menduduki posisi A pada ribosom yang telah kosong. Proses tersebut akan berlangsung terus sampai pada kodon stop yaitu UGA atau UAA atau UAG. Kodon stop itu sendiri adalah triplet yang menandai berakhirnya proses penyusunan rantai polipeptida.

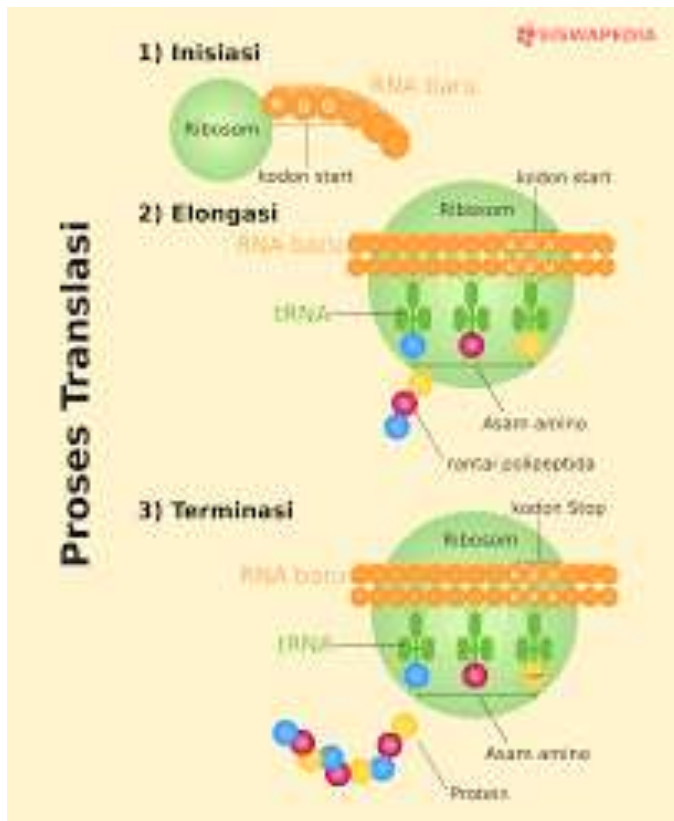
3) Terminasi

Terminasi merupakan tahap akhir dari proses translasi dan merupakan tahap pelepasan rantai polipeptida dari ribosom. Dalam pelepasan rantai polipeptida ada satu protein yang disebut sebagai

faktor pelepasan yang akan mengikatkan diri pada kodon stop di situs A dan menambahkan air pada rantai polipepida. Reaksi ini akan memutuskan (menghidrolisis) ikatan antara polipeptida yang sudah selesai tRNA disitus P, sehingga polipeptida akan terlepas.



Gambar 1.3. Replikasi, Transkripsi dan Translasi (Sintesis Protein)



Gambar 1.4. Proses Transkripsi

4. Mutasi

Mutasi adalah perubahan yang terjadi pada bahan genetik (DNA maupun RNA), baik pada taraf urutan gen (disebut mutasi titik) maupun pada taraf kromosom. Mutasi pada tingkat kromosomal biasanya disebut aberasi. Mutasi pada gen dapat mengarah pada munculnya alel baru dan menjadi dasar munculnya variasi baru pada spesies.

Mutasi terjadi pada frekuensi rendah di alam, biasanya lebih rendah daripada 1:10.000 individu. Mutasi di alam dapat terjadi akibat zat pembangkit mutasi (mutagen,

termasuk karsinogen), radiasi surya, radioaktif, sinar ultraviolet, sinar X, serta loncatan energi listrik seperti petir.

5. Kelainan Kromosom

a. Kelainan Jumlah : Perubahan pada jumlah kromosom

1) Kromosom Autosom

- Trisomi 21 (Sindrom Down) (47,XX/XY + 21)
- Trisomi 13 (47, XX/XY + 13) (Sindrom Patau)
- Trisomi 18 (Sindrom Edward) (47, XX/XY +18)

2) Kromosom Seks

- 45 X (sindrom Turner)
- 47 XXY (Sindrom Klinefelter)
- *Sindrom Y- Ganda* : 47,XYX
- *Sindrom X Ganda* :47,XXX.

b. Kelainan Struktur : Delesi, duplikasi, Translokasi, Inseri, Inversi *Sindrom Cri du Chat*.

1.4 Endokrinologi Reproduksi

1.4.1 Pengertian

Endokrinologi adalah ilmu mengenai hormone endokrin dan organ-organ yang terlibat dalam pelepasan hormon endokrin. Berbagai aktivitas sel, jaringan dan organ tubuh dikoordinasikan oleh hubungan timbal balik beberapa jenis sistem messenger kimiawi :

1. *Neurotransmitter* dilepaskan oleh ujung akson saraf ke dalam taut sinaps dan bekerja setempat untuk mengatur fungsi sel saraf.
2. *Hormon-hormon endokrin* dilepaskan oleh sel kelenjar atau sel khusus ke dalam sirkulasi dan mempengaruhi fungsi sel di tempat lain di tubuh.
3. *Hormon-hormon neuroendokrin* disekresikan oleh sel neuron ke dalam sirkulasi darah dan mempengaruhi fungsi sel di tempat lain di tubuh

4. *Parakrin* disekresikan oleh sel ke dalam cairan ekstrasel dan mempengaruhi sel yang disekitarnya dengan jenis yang berbeda.
5. *Autokrin* disekresikan sel ke dalam cairan ekstrasel dan mempengaruhi fungsi sel yang menghasilkan zat tersebut dengan cara terikat pada reseptor sel.
6. *Sitokin* merupakan peptida yang disekresikan sel ke dalam cairan ekstrasel dan dapat bertindak sebagai autokrin, parakrin, atau hormon endokrin. Contoh sitokin meliputi interleukin dan limfokin yang disekresikan oleh sel helper dan bekerja pada sel sistem imun yang lain

Sel neuroendokrin, yang berada di hipotalamus memiliki ujung akson di kelenjar hipofisis posterior dan eminensia mediana dan menyekresikan beberapa hormon yang meliputi *hormon antidiuretik (ADH)*, *oksitosin* dan *hormon hipofisiotropik* yang mengatur sekresi hormon hipofisis anterior.

Hormon endokrin dibawa oleh sistem sirkulasi ke sel di seluruh tubuh, yang meliputi sistem saraf pada beberapa keadaan, tempat hormon tersebut berikatan dengan reseptor dan memulai berbagai reaksi. Sejumlah hormon endokrin mempengaruhi banyak jenis sel tubuh contohnya hormon pertumbuhan (dari kelenjar hipofisis anterior) menimbulkan pertumbuhan di sebagian besar tubuh dan tiroksin (dari kelenjar tiroid) meningkatkan kecepatan berbagai reaksi kimia di hampir semua sel tubuh.

Hormon-hormon yang lain hanya mempengaruhi jaringan target yang spesifik, karena hanya jaringan tersebut yang memiliki reseptor untuk hormon tersebut.. Contohnya hormon adenokortikotropik (ACTH) dari kelenjar hipofisis anterior, secara spesifik menstimulasi korteks adrenal sehingga hormon adrenokortikal disekresikan dan hormon ovarium memiliki efek yang spesifik terhadap organ kelamin wanita

dan terhadap karakteristik seksual sekunder pada tubuh wanita.

Berbagai sistem hormon memainkan peranan penting dalam mengatur hampir semua fungsi tubuh, yang mencakup metabolisme, tumbuh kembang, keseimbangan air dan elektrolit, reproduksi dan perilaku. Tanpa adanya hormon kelamin, perkembangan seksual dan fungsi seksual tidak akan berjalan.

1.4.2 Struktur Kimia dan Sintesis Hormon

Terdapat 3 golongan umum hormon :

1. *Protein dan polipeptida*, mencakup hormon-hormon yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior dan posterior, pankreas (insulin dan glukagon), kelenjar paratiroid (hormon paratiroid), dan banyak hormone lainnya.
2. *Steroid* yang disekresikan korteks adrenal (kortisol dan aldosteron), ovarium (estrogen dan progesteron), testis (testosteron) dan plasenta (estrogen dan progesteron). Struktur kimia hormon steroid mirip dengan struktur kimia kolesterol dan pada sebagian besar keadaan, hormon-hormon tersebut disintesis dari kolesterol itu sendiri. Hormon steroid bersifat larut lemak dan terdiri atas tiga cincin siklopentil yang bergabung menjadi sebuah struktur. Meskipun sel endokrin penghasil steroid memiliki sedikit simpanan hormon steroid, sejumlah besar simpanan ester kolesterol dapat dimobilisasi secara cepat untuk mensintesis steroid adalah adanya stimulus. Banyak kolesterol di sel penghasil steroid yang berasal dari plasma, namun sintesis kolesterol *de novo* juga terjadi di sel penghasil steroid. Karena steroid sangat larut dalam lemak, melalui membran sel dan memasuki cairan interstisial dan kemudian akan masuk ke dalam darah.

3. *Turunan asam amino tirosin* yang disekresikan oleh kelenjar tiroid (tiroksin dan triiodotironin) dan medula adrenal (epinefrin dan norepinefrin).

1.4.3 Sekresi dan Transpor

Onset sekresi hormon setelah terjadinya stimulus dan lama kerja berbagai hormon. Beberapa hormon, seperti norepinefrin dan epinefrin, disekresikan dalam waktu beberapa detik setelah kelenjar distimulasi, dan kedua hormon tersebut dapat bekerja penuh dalam waktu beberapa detik sampai beberapa menit berikutnya; kerja hormon lain, seperti hormon pertumbuhan atau tiroksin dapat membutuhkan waktu berbulan-bulan agar dapat bekerja penuh.

Jadi setiap jenis hormon memiliki karakteristik disesuaikan dengan kinerja fungsi pengaturan hormon tersebut yang spesifik. Konsentrasi hormon yang diperlukan untuk mengatur sebagian besar fungsi endokrin dan metabolik sangatlah kecil.

1.4.4 Mekanisme Kerja Hormon

Kerja suatu hormon adalah pengikatan hormon pada reseptor spesifik di sel target. Sel yang tidak memiliki reseptor untuk hormon tersebut tidak akan berespons. Reseptor untuk beberapa hormon terletak pada membran sel target, sedangkan reseptor hormon yang lain terletak di sitoplasma atau di nukleus.

Ketika hormon terikat pada reseptornya, hal tersebut biasanya akan menginisiasi serangkaian reaksi yang semakin teraktivasi sehingga jumlah kecil konsentrasi hormon bahkan dapat mempunyai pengaruh yang besar. Reseptor hormon merupakan protein berukuran besar, dan setiap sel yang distimulasi biasanya memiliki sekitar 2000 sampai 100.000.

Lokasi berbagai jenis reseptor hormon secara garis besar adalah di dalam permukaan atau pada permukaan

membran sel, di dalam sitoplasma sel dan di dalam nukleus sel. Jumlah reseptor di sel target biasanya tidak konstan dari hari ke hari, atau bahkan dari menit ke menit. Reseptor protein itu sendiri dalam fungsinya sering kali dinonaktifkan atau dihancurkan dan pada waktu yang lain, reseptor tersebut diaktifkan kembali atau reseptor yang baru dibuat oleh mekanisme pembentukan protein. Contohnya, peningkatan kadar hormon dan penambahan ikatan hormon dengan reseptor sel targetnya kadang-kadang menimbulkan pengurangan jumlah reseptor aktif.

Down regulation dari reseptor ini dapat terjadi sebagai akibat dari inaktivasi sejumlah molekul reseptor, inaktivasi sejumlah molekul sinyal protein intrasel, sekuestrasi reseptor untuk sementara waktu ke dalam sel, yang jauh dari tempat kerja hormon yang berinteraksi dengan reseptor membran sel, destruksi reseptor oleh lisosom setelah reseptor tersebut masuk ke dalamnya atau pengurangan produksi reseptor.

Di setiap keadaan, *down regulation* reseptor akan mengurangi respons jaringan target terhadap hormon. Sejumlah hormon menimbulkan *up-regulation* reseptor dan protein pemberi sinyal intrasel yaitu hormon penstimulasi memacu pembentukan reseptor atau molekul sinyal intrasel oleh perangkat pembentukan protein sel target dalam jumlah yang melebihi normal atau lebih banyak ketersediaan reseptor untuk berinteraksi dengan hormon.

Hormon steroid dan tiroid beredar dalam darah terutama dalam bentuk ikatan dengan protein plasma. Akan tetapi, hormon yang terikat pada protein tidak dapat berdifusi dengan mudah menyebrangi kapiler dan mencapai jaringan targetnya dan karenanya tidak memiliki aktifitas biologis sampai hormon tersebut berdisosiasi dari protein plasma.

1.4.5 Hormon yang terutama bekerja pada perangkat genetika sel

Urutan peristiwa kerja steroid pada dasarnya adalah sebagai berikut :

1. Hormon steroid berdifusi melewati membran sel dan memasuki sitoplasma sel, tempat ia berikatan dengan protein reseptor yang spesifik.
2. Kombinasi protein reseptor kemudian berdifusi ke dalam atau diangkut ke dalam nukleus.
3. Kombinasi tersebut terikat di tempat spesifik pada untai DNA dalam kromosom, yang mengaktifkan proses transkripsi gen yang spesifik untuk membentuk mRNA.
4. mRNA berdifusi ke dalam sitoplasma, dan memicu proses translasi di ribosom untuk membentuk protein yang baru.

Hormon kelenjar tiroid tiroksin dan triiodotironin menimbulkan peningkatan transkripsi oleh gen-gen yang spesifik di nukleus. Untuk tercapainya tujuan tersebut, hormon-hormon ini awalnya berikatan secara langsung dengan protein reseptor di nukleus itu sendiri, reseptor-reseptor tersebut kemungkinan berupa molekul protein yang berlokasi di dalam kompleks kromosom dan agaknya juga mengendalikan fungsi operator atau promotor genetik.

Dua ciri khas penting dari fungsi hormon tiroid adalah mengaktifkan mekanisme genetik untuk pembentukan berbagai jenis protein intrasel dan terikat pada reseptor intranuklear, hormon tiroid dapat terus melakukan fungsi pengaturannya selama sehari-hari atau bahkan berminggu-minggu.

1.5 Reproduksi

Reproduksi adalah kemampuan makhluk hidup untuk menghasilkan keturunan yang baru. Tujuannya adalah untuk mempertahankan jenisnya dan melestarikan jenis agar tidak punah. Cara reproduksi secara umum dibagi menjadi dua jenis seksual dan aseksual. Dalam reproduksi aseksual, suatu individu dapat melakukan reproduksi tanpa keterlibatan individu lain dari spesies yang sama. Pada manusia untuk menghasilkan keturunan yang baru diawali dengan peristiwa fertilisasi. Sehingga dengan demikian reproduksi pada manusia dilakukan dengan cara generatif atau seksual.

Reproduksi atau perkembangbiakan merupakan bagian dari ilmu faal (fisiologi). Pada umumnya reproduksi baru dapat berlangsung setelah manusia mencapai masa pubertas, dan hal ini diatur oleh kelenjar-kelenjar endokrin dan hormon yang dihasilkan dalam tubuh manusia.

Kemampuan reproduksi bergantung pada hubungan antara hipotalamus, hipofisis anterior, organ reproduksi dan sel sasaran hormon seks. Hubungan ini menggunakan banyak mekanisme regulatorik yang digunakan sistem tubuh lain untuk mempertahankan homeostatis, misalnya kontrol umpan balik negatif. Sistem reproduksi baik pada pria maupun wanita dipengaruhi oleh sistem hormonal. Hormon yang mempengaruhi sistem reproduksi adalah FSH, LH (gonadotropin hormone), estrogen, progesterone dan testosterone.

Semua hormon tersebut memiliki peranan penting dalam sistem reproduksi pria dan wanita serta perkembangan sex sekunder. Hormon reproduksi disekresikan sepanjang hidup seseorang dengan kadar yang berbeda, produksinya meningkat pada masa pubertas dan akan menurun dengan bertambahnya usia.

1. Sistem reproduksi mencakup gonad, saluran reproduksi dan kelenjar aksesoris.

Reproduksi bergantung pada penyatuan gamet pria dan wanita, masing-masing dengan separuh set kromosom untuk membentuk individu baru dengan set kromosom lengkap. Sistem reproduksi pria dan wanita dirancang untuk memungkinkan penyatuan bahan genetik dari dua pasangan seksual dan sistem wanita dilengkapi untuk menampung dan memelihara keturunan hingga tahap perkembangan yang memungkinkannya bertahan hidup secara independen di lingkungan eksternal.

Organ reproduksi primer (gonad) terdiri dari sepasang testis pada pria dan sepasang ovarium pada wanita. Pada kedua jenis kelamin gonad matur melaksanakan dua fungsi yaitu menghasilkan gamet (gametogenesis) dan mengeluarkan hormon seks secara spesifik yaitu testosteron pada pria dan estrogen serta progesteron pada wanita. Selain gonad, sistem reproduksi pada kedua jenis kelamin mencakup saluran reproduksi yang mencakup suatu sistem duktus yang khusus mengangkut atau menampung gamet setelah dibentuk dan kelenjar aksesoris tambahan yang mengosongkan isinya kedalam saluran-saluran reproduksi.

2. Molecular Biology and Reproductive Sciences

Hormon adalah bahan substansi biologis yang dihasilkan oleh kelenjar buntu organ tertentu, dalam jumlah kecil, masuk aliran darah, mempunyai organ sasaran dan dapat mendorong atau menghambat fungsi dari organ sasaran / target tersebut.

Secara klasik hormon didefinisikan sebagai suatu substansi yang diproduksi pada suatu jaringan khusus, yang kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah, dan kemudian menuju ke sel yang responsif yang jaraknya cukup jauh, dimana hormon tersebut mengeluarkan efeknya yang khas. Pada mulanya dianggap perjalanan tersebut sederhana

ternyata merupakan suatu petualangan untuk menjadi lebih kompleks dan kemudian menjadi suatu bentuk baru merupakan penelitian laboratorium yang tidak selesai-selesaiannya di seluruh dunia. Sesungguhnya, anggapan bahwa hormon merupakan produk dari jaringan khusus, telah berubah. Kompleks hormon dan reseptor hormon telah ditemukan pada organisme bersel tunggal yang primitif, menunjukkan bahwa kelenjar endokrin merupakan perkembangan evolusi yang lambat.

Kemampuan sel yang secara luas dapat memproduksi hormon menjelaskan teka-teki ditemukannya hormon di tempat-tempat yang aneh, seperti hormone gastrointestinal ditemukan di otak, hormon reproduksi di sekresi intestinal, dan kemampuan sel kanker yang secara tak terduga mampu memproduksi hormon. Ciri – ciri kelenjar endokrin yaitu kecil, sekresinya sedikit, penuh pembuluh darah dan buntu tidak ada saluran.

Definisi klasik dari hormon adalah suatu senyawa yang diproduksi oleh jaringan khusus yang dilepaskan ke aliran darah dan berjalan jauh menuju sel spesifik dimana hormon akan memberikan efek spesifiknya. Apa yang dulunya dianggap sebagai perjalanan sederhana kini terungkap sebagai perjalanan panjang dan menjadi semakin kompleks pada saat berbagai hasil penelitian di dunia tidak mampu menjelaskannya secara rinci, bahkan pengertian hormon yang hanya dihasilkan oleh jaringan spesifik kini menjadi sangat dipertanyakan. Kompleks hormon dan resptornya kini ditemukan pada organisme sel tunggal primitif, dan ini menggambarkan bahwa kelenjar endokrin sebenarnya merupakan hasil evolusi yang berkembang sangat lambat kemudian. Kemampuan yang begitu luas dari berbagai sel untuk memproduksi dan berreaksi terhadap hormon, menimbulkan kenyataan yang tidaklah mengherankan apabila

sel kanker dapat menghasilkan hormon, karena pada dasarnya setiap sel memiliki gena yang dapat mengekspresikan hormon, tergantung pada diferensiasinya dan lingkungannya.

Kini, hormon dan neurotransmitter sebenarnya harus dipandang sebagai alat komunikasi atau regulator kimiawi dan signal. Peran hormon kini tidak hanya sebagai senyawa endokrin, namun juga parakrin, autokrin atau intrakrin. Karena fungsi komunikasinya, maka fungsi setiap signal akan dipengaruhi oleh bagaimana signal tersebut disintesis, dilepaskan, berjalan menuju target reseptor (transport), berikatan dengan reseptor, menimbulkan reaksi/efek biologis dan mengalami degradasi atau dihentikan efeknya.

Sebagai contoh pada system reproduksi, kini kita ikuti perjalanan estradiol dalam malukan fungsinya, mulai dari bagaimana diproduksi, dilepaskannya, ditransport, mekanisme efeknya (ikatan dengan reseptor dan efek paska ikatan reseptor), dan metabolismenya. Estradiol memulai perjalanan hidupnya dengan disistesisnya pada sel spesifik yang memiliki enzim dan precursor yang sesuai untuk steroidogenesis, suatu proses pembentukan hormon steroid.

Pada wanita dewasa sumber utama estradiol adalah sel-sel granulosa dari folikel yang sedang berkembang dan korpus luteum. Proses steroidogenesis memerlukan stimulasi dari gonadotropin, *Follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *Luteinizing hormone* (LH). Pesan yang dibawa oleh signal gonadotropin harus ditransmisikan melalui membrane sel folikel atau korpus luteum, karena gonadotropin yang berupa glikoprotein besar tidak mampu menembus membran sel yang berupa lipid bilayer, namun akan berikatan dengan reseptor spesifiknya pada membrane sel.

Ikatan signal reseptor ini memulai suatu rangkaian proses komunikasi signal. Dimulai dengan diaktifkannya protein G, yang selanjutnya akan mengaktifkan enzim adenilat siklase. Enzim ini selanjutnya akan mengkatalisis pemecahan

ATP menjadi siklik adenosine monofosfat atau cAMP. cAMP sebagai pembawa pesan berikut dari proses komunikasi ini selanjutnya akan menyebabkan terjadinya rangkaian reaksi sintesis hormon steroid, dalam hal ini estradiol.

Proses transmisi pesan ini kini diketahui menjadi semakin kompleks dengan diungkapkannya peran berbagai molekul dalam proses fisiologi hormonal ini, termasuk heterogenitas dari molekul polipeptida pembawa signal dan reseptornya, regulasi dari ekspresi reseptor pada membran sel, serta hubungannya dengan sistem signal lainnya. Respon target sel terhadap signal akan menurun manakala terjadi stimulasi yang terus menerus, hal ini setidaknya melibatkan 3 mekanisme, yaitu :

1. Desensitasi secara autofosforilasi dari segmen sitoplasmik dari reseptor
2. Hilangnya kemampuan internalisasi dari reseptor, suatu mekanisme yang berjalan lebih lambat
3. Blokade ikatan pada unit regulator dan katalitik dari enzim adenilat siklase

Mengikuti stimulasi gonadotropin terhadap sel yang memproduksi hormon steroid seksual maka langkah awal dan penting yang terjadi pada steroidogenesis dari semua jenis hormon steroid adalah pemutusan rantai samping kolesterol untuk membentuk pregnenolon yang melibatkan system sitokrom P450 dan terjadi di mitokondria. Selama steroidogenesis, jumlah atom karbon dari kolesterol atau berkurang atau tidak akan pernah bertambah. Secara keseluruhan proses ini akan melibatkan reaksi-reaksi :

1. Pemutusan rantai samping kolesterol untuk membentuk pregnenolon
2. Reaksi dehidrogenasi yang mengubah gugus hidroksil menjadi keton atau sebaliknya
3. Reaksi hidroksilasi yang menambahkan gugus hidroksil

4. Pembentukan ikatan rangkap
5. Penambahan hydrogen untuk mengurangi ikatan rangkap.

Berbagai protein telah berhasil dikarakterisasi dan diduga berperan sebagai regulator transfer kolesterol didalam sel. *Sterol carrier protein 2* (SCP2) merupakan protein yang mampu mengikat dan membawa kolesterol antar kompartemen dalam sel. Protein yang banyak dipelajari sebagai regulator transfer kolesterol pada steroidogenesis adalah *steroidogenic acute regulator protein* (StAR protein) yang berlokasi didalam mitokondria.

StAR diinduksi oleh peningkatan cAMP akibat stimulasi gonadotropin. Mutasi dari gena pengkode StAR yang menyebabkan prematur stop kodon, telah ditemukan pada hiperplasia adrenal lipoid kongenital, suatu kelainan resesiv autosomal. Akibat mutasi ini akan terjadi

1.6 Endokrinologi Reproduksi

1. Aksi hormon seks tertentu

Biasanya, hormone seks diklasifikasikan menjadi dua kelompok: hormone wanita yang mencakup estrogen dan progestin dan hormon pria, androgen. Namun harus ditekankan bahwa hormon seks yang telah ditandai sampai saat ini tidak eksklusif untuk kedua jenis kelamin. Semua hormone seks yang hadir pada laki- laki dan perempuan, dan kedua jenis kelamin memiliki reseptor yang mengikat dan menanggapi semua hormon seks.

Jenis kelamin ditandai dengan jumlah hormone individu dan pola mereka genetic deprogram sekresi. Enzim tepat diungkapkan oleh gonad (yang ovarium atau testis), pada tahap kritis perkembangan embrio, adalah apa yang mendefinisikan pola sekresi hormon seks di setiap gender.

2. Faktor Pertumbuhan dan Sitokin

Faktor pertumbuhan adalah peptide hormone seperti yang merangsang sel pembagian dengan menginduksi diferensiasi dan pertumbuhan sel atau menghambat pembelahan sel dengan menginduksi hipertrofi selular. Faktor pertumbuhan tidak berasal dari endokrin didefinisikan klasik kelenjar tetapi dalam banyak jaringan tubuh yang berbeda dan mengarahkan tindakan mereka secara autokrin dan/atau parakrin.

3. Pengaturan Sintesis dan Tindakan dari Molekul Sinyal: Konsep Umpan Balik

Kebanyakan sel endokrin sekaligus produsen dan sasaran ekstraseluler molekul sinyal dan bertindak dalam konser untuk menghasilkan respon terpadu untuk perubahan eksternal dan internal lingkungan. Jaringan neuroendokrin memiliki kemampuan untuk melihat perubahan dan kemudian secara selektif menghasilkan sinyal yang mengontrol dan mengkoordinasikan sintesis hormon.

Mekanisme sederhana dari regulasi hormone negatif umpan balik dan umpan balik positif. Dalam umpan balik negatif, a hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar sasaran sinyal produsen kelenjar untuk mengurangi aktivitasnya. Dalam umpan balik positif, hormon diproduksi oleh sinyal kelenjar target kelenjar penghasil untuk meningkatkan sekresi.

Peraturan aktivitas gonad oleh hipofisis hipotalamus s umbu adalah contoh dari kedua umpan balik negative dan positif. Neuron hipotalamus ensekresi GnRH dalam pulsa dengan frekuensi sekitar satu pulsa setiap 90-120 menit.

Pulsa GnRH diikuti oleh pulsa gonadotropin, terutama LH dan pada tingkat lebih rendah FSH. Kedua gonadotropin mengikat reseptor spesifik dalam sintesis gonad mengatur hormon steroid.

Pada pria, LH merangsang sintesis androgen, yang mengikat reseptor androgen di kedua hipotalamus dan kelenjar hipofisis dan mengarahkan umpan balik negatif dengan mengurangi frekuensi pulsa LH. Estradiol, yang diproduksi lokal di hipotalamus oleh aromatisasi androgen mengikat reseptor estrogen di hipotalamus dan hipofisis kelenjar dan mengurangi amplitudo pulsa LH.

Pada wanita, gonadotropin merangsang sintesis estrogen dan menginduksi ovulasi. Pada awal folikel yang fase, estrogen diproduksi oleh sel granulosa ovarium mengarahkan umpan balik negative pada hipofisis hipotalamus. Namun, pada akhir fase folikuler, peningkatan kadar estrogen mengarahkan umpan balik positif pada hipofisis hipotalamus sumbu, yang merespon dengan peningkatan frekuensi GnRH pulsa diikuti oleh rilis dari lonjakan ovulasi gonadotropin.

DAFTAR PUSTAKA

- Arumingtyas, E.L.2019. Mutasi, Prinsip Dasar dan Konsekuensi. UB. Press.
- Clarke, G.N. 2006. A.R.T. and history, 1678-1978. *Human Reproduction*, 21 (7), 1645-1650.doi:10.1093/humrep/del067
- Gilbert, S.F.2006. *Developmental Biology*.8th edn. Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc.
- Jan, S.Z., G.Hamer, S. Repping, D.G. de Rooij, et al. 2012. Molecular control of rodent spermatogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822, 1838 – 1850. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.02.008
- Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase. 1999. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 6th ed:Lippincott Williams & Wilkins*
- Pedro J. Chedrese. 2009. Reproductive Endocrinology A Molecular Approach. Canada : Sfinger
- Rahayu S., dkk. 2020. Biologi Reproduksi (Kajian Seluler dan Molekuler). Malang: UB Press

BAB 2

GONADOTROPHIN HORMON

Oleh Rr Ratuningrum Anggorodiputro

2.1 Pendahuluan

Hormon berasal dari bahasa Yunani yang berarti merangsang. Hormon yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin langsung disekresikan ke dalam darah karena tidak memiliki saluran sendiri. Hormon adalah molekul yang berfungsi di dalam tubuh sebagai sinyal kimia. Hormon dibebaskan sel-sel khusus yang disebut sel-sel endokrin karena sel-sel tersebut bersekreksi ke arah dalam dan berbeda dari sel-sel eksokrin, yang bersekreksi ke dalam rongga tubuh atau permukaan tubuh.

Sistem kerja hormon berdasarkan mekanisme umpan balik. Artinya, kekurangan atau kelebihan hormon tertentu dapat mempengaruhi produksi hormon yang lain. Hal ini disebut homeostasis, yang berarti seimbang. Di dalam tubuh manusia terdapat tujuh kelenjar endokrin yang penting, yaitu hipotalamus, hipofisis, tiroid, paratiroid, kelenjar adrenal, pankreas, dan kelenjar gonad (ovarium atau testis).

2.2 Definisi

Gonadotropin merupakan protein besar, terdiri dari rantai alpha dan beta, larut sangat baik di dalam air. Gonadotropin hipofisis merupakan sel-sel yang menghasilkan LH dan FSH. Merupakan suatu sumber utama hormon gonadotropin dalam klinis adalah urine pasca menopause (hMG/LH dan FSH) dan urin wanita hamil (hCG). Secara alamiah hormon ini dihasilkan oleh kelenjar hipotalamus untuk menstimulasi kelenjar hipofisis. Gonadotropin merupakan hormone-hormon gliko-

protein kompleks dengan berat molekul sekitar 28kDa, masing-masing terdiri dari 2 subunit glikoprotein alpha dan beta dimana terdapat perbedaan sekuens beta antara LH dan FSH (Cipta Permana, 2013). Gonadotropin adalah hormon yang diproduksi oleh aktivitas sel pada ovarium dan testis. Gonadotropin sangat berperan dalam kesuburan. Hal yang terpenting adalah *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH), yang keduanya disekresikan oleh kelenjar pituitari (Peters M. A-Z, 2015)

Menurut Aryani (2022) *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) dihasilkan dari kelenjar hipotalamus yang berada pada otak kecil. *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) berfungsi merangsang sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dari hipofisis anterior, setelah hormon GnRH keluar maka hipofisis anterior akan melakukan sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Hormon GnRH akan merangsang adenohipofisa untuk menghasilkan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan pada saat itu diproduksi oleh testis (Aryani dkk, 2022).

2.3 Karakteristik

Human Chorionic Gonadotropin (hCG) memiliki berat molekul antara 36.000- 46.000, secara struktur merupakan glikoprotein. hCG memiliki kekerabatan dengan LH, FSH, TSH, memiliki subunit α identik. subunit α ini dapat berikatan dengan subunit β yang berbeda-beda yang memiliki aktivitas spesifik. hCG disekresi oleh sinsitiotrofoblas pada masa awal kehamilan. dapat juga dihasilkan oleh jaringan trofoblast yang lain seperti chorioadenoma destruens, choriocarcinoma, dan mola hidatidosa. hCG merupakan hormon luteotrofik selama kehamilan. hCG berfungsi mempertahankan korpus luteum dan pertumbuhan endometrium hingga plasenta mengambil alih

perannya. hCG dapat mengatur produksi steroid dalam fetus, termasuk produksi dehidroepiandrosteron sulfat (DHA-S) melalui kelenjar adrenal fetus dan produksi testosteron oleh testis. hCG disintesis oleh sel sinsitiotrofoblas plasenta kadar dalam darah meningkat segera setelah implantasi ovum yang dibuahi dan merupakan dasar pemeriksaan kehamilan (Pudji Astuti, 2018).

Gonadotropin releasing hormone (GnRH) juga dikenal dengan *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH) atau gonadorelin merupakan suatu dekaeptida yang dilepaskan secara pulsative dan neuron-neuron GnRH hipotalamus. Gonadorelin sintetis (Fertiral) saat ini tersedia dalam bentuk injeksi (500ug/ml) yang dapat diberikan secara intravena atau subkutan untuk pengobatan infertilitas dan amenore pada Wanita, induksi pubertas, atau untuk penilaian fungsi hipofisis.

Waktu paruh GnRH di dalam sirkulasi sangat pendek, oleh karenanya saat ini telah dilakukan modifikasi molekul GnRH untuk memproduksi analog yang stabil sehingga dapat digunakan secara klinis. Sejumlah analog sintetis seperti buserelin, goserelin, leuprorelin, dan nafarelin yang mempunyai aktivitas GnRH yang kuat telah dikembangkan, tetapi efek klinis yang tidak diharapkan yaitu efek inhibisi terhadap poros hipofisis-gonad lebih kuat dari pada efek stimulasi awal dari sekresi gonadotropin. Pemberian jangka Panjang dari obat-obat ini (selama 2 sampai 4 minggu) akan menyebabkan down-regulation dan hilangnya reseptor-reseptor GnRH dari sel-sel gonadotropin. Analog GnRH telah digunakan dalam aplikasi klinik dalam pengobatan berbagai keadaan seperti *androgen-dependent prostatic cancer*, *endometriosis precocious puberty*, dan keadaan-keadaan lain dimana diperlukan supresi dari sekresi gonadotropin. Analog GnRH yang berkaitan secara kompetitif dengan reseptor GnRH, tetapi tidak menunjukkan aktivitas agonis GnRH (antagonis GnRH) telah pula dikembangkan, namun penggunaannya

secara klinis mengalami kendala karena efek sampingnya berupa reaksi kulit local (kemerahan dan edema) pada tempat injeksi akibat sekresi histamin.

2.4 Hormon Luteinizing Hormone(LH) dan FSH

2.4.1 Definisi

1. *Luteinizing Hormone (LH).*

Pada Wanita sekresi LH bersamaan dengan FSH pada pertengahan siklus menstruasi dapat menginduksi terjadinya ovulasi, kemudian akan mempertahankan corpus luteum setelah ovulasi (mensekresi progesterone). Sedangkan pada laki-laki LH merangsang sel-sel interstisil (Leydig) di dalam testis untuk memproduksi testosterone. Kendali sekresi LH terutama melalui GnRH dari hipotalamus dan dimodulasi oleh jalur umpan balik yang melibatkan steroid dari ovarium dan testis. Hormon *human chorionic gonadotrophin* (HCG) yang diproduksi oleh plasenta selama kehamilan, mempunyai struktur yang sama dengan LH sehingga menunjukkan aktivitas seperti LH (Alwi Shahab, 2017).

Hormon LH diproduksi di sel-sel kromofob hipofisis anterior. Bersama FSH, LH berfungsi memicu perkembangan folikel dan juga mencetuskan terjadinya ovulasi dipertengahan siklus. Selama fase luteal siklus, LH meningkatkan dan mempertahankan fungsi korpus luteum pascaovulasi dalam menghasilkan progesteron²¹. Pemeriksaan LH dalam serum dapat digunakan untuk pemeriksaan penanda infertilitas pada terjadinya ovulasi. Kadar LH yang rendah menunjukkan adanya kelainan pada tingkat hipofisis atau hipotalamus, sedangkan nilai yang tinggi adanya kelainan primer pada ovarium². Kadar normal hormon LH dalam serum menurut WHO: hari ke 0-13 (fase folikuler) : 3-13 mIU/ml hari ke 14 (ovulasi) : 30-

40 mIU/ml hari ke 15-28 (fase lutheal) : 5-15 mIU/ml (Wulan AF, 2011).

2. *Follicle Stimulating Hormone (FSH)*

Hormon ini Bersama dengan LH merangsang perkembangan folikel ovarium (sehingga merangsang produksi estrogen)dan merangsang spermatogenesis pada laki-laki. FSH recombinant dengan nama dagang puregon sekarang telah tersedia untuk terapi infertilitas anovalatoir pada Wanita yang mengalami konsepsi buatan. Kendali sekresi FSH terutama melalui GnRH yang juga menunjukkan pola pulsatif seperti pada kendali terhadap LH. Pada laki-laki, FSH juga merangsang sel-sel Sertoli dari testis untuk memproduksi suatu peptide, inhibin, yang memberikan kendali umpan balik negative terhadap biosintesis dan sekresi FSH dari hipofisis anterior.

Pada Wanita peptide yang sama dilepaskan oleh sel-sel granulosa dari folikel ovarium, mempunyai fungsi yang sama yaitu inhibisi terhadap sekresi FSH, inhibin juga mempunyai fungsi intragonad (parakrin) dalam meningkatkan produksi LH oleh testis dan ovarium. Hiposekresi gonadotropin akan menyebabkan amenorea, sterilitas, dan penurunan gairah seksual (Alwi Shahab, 2017).

Hormon ini diproduksi oleh sel-sel basal hipofisis anterior, sebagai respon terhadap GnRH yang berfungsi memicu pertumbuhan dan perkembangan folikel dan sel-sel granulosa ovarium wanita²¹. Kenaikan atau penurunan kadar FSH merupakan indikasi kegagalan gonad akibat disfungsi hipofisis. Oleh karena itu gangguan ketidaksuburan dapat dipastikan melalui pengujian kadar FSH. Nilai normal untuk kadar FSH dalam serum menurut WHO: hari ke 0-13 (fase folikuler) : 5-20 mIU/ml, hari ke

14 (fase ovulasi) : 15-45 mIU/ml hari ke 15-28 (fase lutheal) : 5-12 mIU/ml (Wulan,2011)

Waktu paruh LH kurang lebih 30 menit sedangkan FSH sekitar 3 jam. FSH dan LH berikatan dengan reseptor yang terdapat pada ovarium dan testis, serta mempengaruhi fungsi gonad dengan berperan dalam produksi hormon seks steroid dan gametogenesis . Pada wanita selama masa ovulasi GnRH akan merangsang LH untuk menstimulus produksi estrogen dan progesteron. Peranan LH pada siklus pertengahan (midcycle) adalah ovulasi dan merangsang korpus luteum untuk menghasilkan progesteron. FSH berperan akan merangsang perbesaran folikel ovarium dan bersama-sama LH akan merangsang sekresi estrogen dan ovarium . Selama siklus menstruasi yang normal, konsentrat FSH dan LH akan mulai meningkat pada hari-hari pertama.

Kadar FSH akan lebih cepat meningkat dibandingkan LH dan akan mencapai puncak pada fase folikular, tetapi akan menurun sampai kadar yang terendah pada fase preovulasi karena pengaruh peningkatan kadar estrogen lalu akan meningkat kembali pada fase ovulasi. Regulasi LH selama siklus menstruasi, kadarnya akan meninggi di fase folikular dengan puncaknya pada midcycle, bertahan selama 1-3 hari, dan menurun pada fase luteal . Sekresi LH dan FSH dikontrol oleh GnRH yang merupakan pusat kontrol untuk basal gonadotropin, masa ovulasi dan onset pubertas pada masing-masing individu.

Proses sekresi basal gonadotropin ini dipengaruhi oleh beberapa macam proses:

- a. Episode sekresi (*Episodic secretadon*)

Pada pria dan wanita, proses sekresi LH dan FSH bersifat periodik, dimana terjadinya secara bertahap dan pengeluarannya dikontrol oleh GnRH.

b. Umpan balik positif (*Positive feedback*)

Pada wanita selama siklus menstruasi estrogen memberikan umpan balik positif pada kadar GnRH untuk mensekresi LH dan FSH dan peningkatan kadar estrogen selama fase folikular merupakan stimulus dari LH dan FSH setelah pertengahan siklus, sehingga ovum menjadi matang dan terjadi ovulasi. Ovulasi terjadi hari ke 10-12 pada siklus ovulasi setelah puncak kadar LH dan 24-36 jam setelah puncak 3 estradiol. Setelah hari ke-14 korpus luteum akan mengalami involusi karena disebabkan oleh penurunan estradiol dan progesteron sehingga terjadi proses menstruasi (2)

c. Umpan balik negatif (*Negative Feedback*)

Proses umpanbalik ini memberi dampak pada sekresi gonadotropin. Pada wanita terjadinya kegagalan pembentukan gonad primer dan proses menopause disebabkan karena peningkatan kadar LH dan FSH yang dapat ditekan oleh terapi estrogen dalam jangka waktu yang lama.

Organ dalam pada Pria meliputi kelenjar dan saluran kelamin. Kelenjar yang terlibat dalam sistem reproduksi adalah hipofisis, testis dan kelenjar tambahan (prostat, cowper, vesika seminalis). Konsep yang penting dalam sistem reproduksi adalah fisiologisnya yang dapat menghasilkan sel kelamin. Pembentukan sel kelamin disebut dengan gametogenesis.

Gametogenesis pada laki-laki disebut dengan spermatogenesis. Proses ini diawali dengan hormon yang dikeluarkan oleh hipofisis yaitu hormon LH dan FSH.

2.4.2 Fungsi Hormon LH dan FSH

Follicle Stimulating Hormone (FSH): berfungsi Merangsang pematangan folikel dalam ovarium dan menghasilkan estrogen, mengendalikan ciri seksual pria & wanita seperti penyebaran rambut, pembentukan otot, tekstur & ketebalan kulit, suara dan bahkan mungkin sifat kepribadian.

Sedangkan fungsi dari hormone *Luteinizing Hormone* (LH): berfungsi mempengaruhi pematangan folikel dalam ovarium dan menghasilkan progesteron, mengendalikan fungsi reproduksi (pembentukan sperma & sementum, pematangan sel telur, siklus menstruasi Serta berfungsi menstimulasi sel-sel Leydig untuk mensekresi testoteron.

FSH juga disekresi oleh sel-sel kelenjar hipofisis anterior dan berfungsi menstimulasi sel-sel sertoli. Tanpa stimulasi ini, pengubahan spermatid menjadi sperma tidak akan terjadi. Perubahan spermatogenesis menjadi spermatosit dalam tubulus seminiferus dirangsang oleh FSH. Namun, FSH tidak dapat menyelesaikan pembentukan spermatozoa. Oleh karena itu, testosteron disekresikan secara serentak oleh sel interstisial yang berdifusi menuju tubulus seminiferus. Testosteron diperlukan untuk proses pematangan akhir spermatozoa.

1. Kondisi Kadar hormone FSH dan LH Terlalu tinggi

Hormon FSH dan LH harus memiliki kadar yang sesuai di dalam tubuh, jika kedua hormone terlalu tinggi maka akab terjadinya gangguan reproduksi. Berikut merupakan kondisi yang dapat menyebabkan kadar kedua hormon terlalu tinggi, seperti berikut.

- a. Adanya masalah genetik, seperti sindrom Turner.
- b. Terpapar radiasi.
- c. Riwayat penggunaan obat kemoterapi.
- d. Gangguan auto-imun.
- e. Tumor rahim.
- f. Gangguan kelenjar tiroid dan adrenal.
- g. *Polycystic ovary syndrome* (PCOS).

2. Kondisi Kadar hormone FSH dan LH Terlalu Rendah

Sama halnya dengan kadar hormon FSH dan LH yang terlalu tinggi, keduanya juga tidak bekerja dengan normal jika kadarnya terlalu rendah di dalam tubuh. Khususnya di dalam tubuh wanita, kedua hormon memiliki peranan penting dalam reproduksi. Maka dari itu, jika kadar kedua hormon ini terlalu rendah maka akan mengakibatkan infertilitas pada wanita. Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa kondisi, misalnya hipotalamus atau kelenjar pituitari yang terdapat di dalam otak tidak berfungsi dengan baik, berat badan tubuh di bawah normal juga berpengaruh terhadap kurangnya kadar serta fungsi hormon FSH dan LH di dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Alwi Shahab. 2017. *Dasar-Dasar Endokrinologi*. Jakarta: Rayyana.
- Aryanti Wardiyah, Lidya Aryanti, M. and Marliyana, dkk. 2022. 'Penyuluhan kesehatan pentingnya menjaga kesehatan alat reproduksi', *JOURNAL OF Public Health Concerns*.
- Cipta Permana. 2013. *Endokrinologi Reproduksi Wanita*. Semarang: Obstetri dan Ginekologi RSUD KRMT Wongsonegoro.
- Peters M. A-Z. 2015. *Family Medical Encyclopedia*. New York: British Medical Associations.
- Pudji Astuti. 2018. *Endokrinologi Veteriner*. Yogyakarta: Gadjadara University Press.
- Wulan AF. 2011. *Biologi Reproduksi*. Jakarta: Salemba Medika.

BAB 3

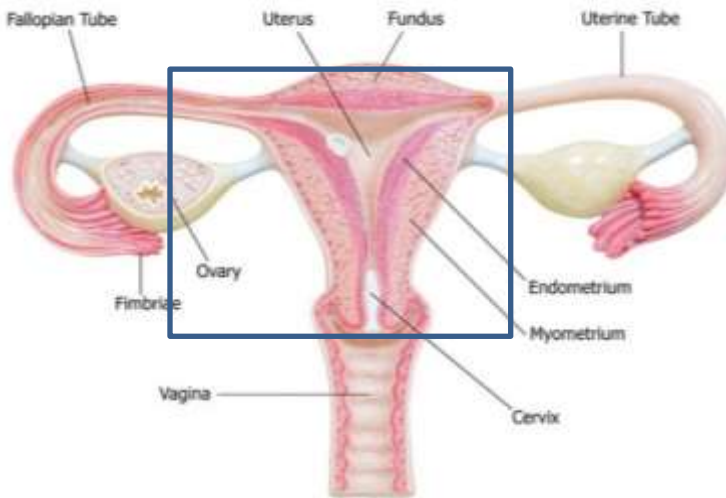
THE OVARIAN LIFE CYCLE

Oleh Rizka Mutmaina

3.1 Defenisi Ovarium

Ovarium adalah salah satu organ reproduksi utama pada wanita yang berbentuk seperti buah almond/kenari. Ovarium terdiri dari dua bagian, yaitu pada sisi kanan dan kiri organ reproduksi wanita. Masing-masing ovarium terletak pada dinding samping rongga pelvis posterior dalam fossa ovaria waldeyer dan terikat dengan ligamentum latum oleh mesovarium. Ligamentum uteroovarian meluasi di bagian lateral dan posteriuor uterus, tepat di bawah insersi tuba, ke kutub uterus. (Anis Nur Laili, Esyuananik, 2021)

Ovarium di tutupi oleh peritoneum dan terdiri dari otot dan serat jaringan ikat. Ligamentum infundibulo pelvik atau ligamentum suspensorium ovari meluas dari bagian atas ke kutub tuba ke dinding pelvis yang di dalamnya terdapat pembuluh darah dan syaraf. (Yulaikhah, 2009)



Gambar 3.1. Ovarium pada Struktur Uterus

Permukaan ovarium bervariasi sesuai dengan usia. Pada Wanita dengan usia lebih muda, maka organ akan lunak dengan permukaan berwarna putih pudar yang berkilauan oleh adanya folikel kecil dan bening, seiring dengan bertambahnya usia ovarium Wanita akan menjadi berlekuk-lekuk dan pada Wanita dengan lanjut usia permukaan ovarium bagian luar akan semakin berlipat (Yulaikhah, 2009)

The diagram illustrates the internal structure of the ovary and the stages of follicular development. Key components labeled include:

- Ovarium**: The main organ shown in cross-section.
- Epitel Germinativum**: The outer layer of the ovary.
- Ovulasi**: The process of ovulation, shown as an oocyte is released from a follicle.
- Oosit Sekunder**: A secondary oocyte, shown as a small cell with a nucleus.
- Medulla**: The inner region of the ovary.
- Folikel Ovarium Primer**: A primary follicle, shown as a small structure with a central oocyte.
- Mesovarium**: The ligament that suspends the ovary from the uterus.
- albikan**: The white, fibrous layer surrounding the ovary.
- Darah**: Blood vessels, shown as red and blue structures.

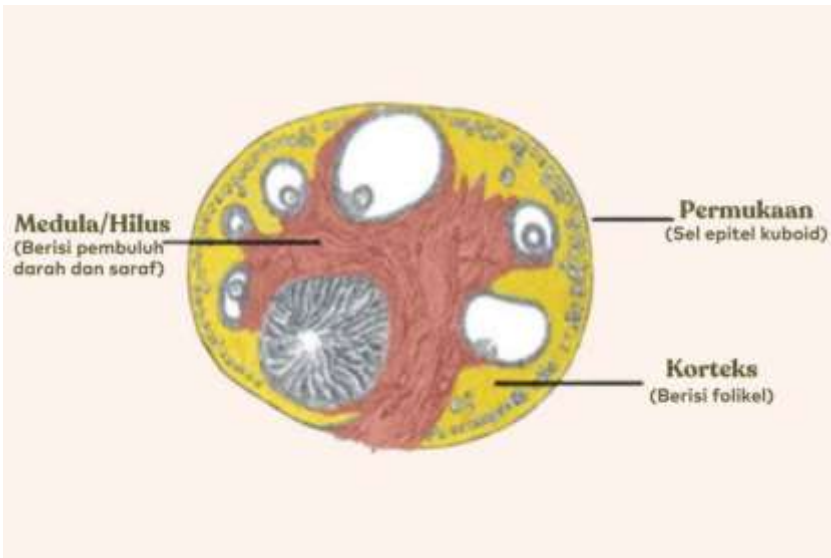
The diagram also shows the progression of follicular development from a primary follicle to a mature follicle, with the release of an oocyte during ovulation.

1. Epitel germinatif atau epitel germinal; adalah bagian luar ovarium yang menutupi permukaan ovarium.
2. Tunik Albuginea; lapisan jaringan ikat padat yang menyebabkan ovarium menjadi putih. Struktur ini terletak di bawah epitel germinal.
3. Cangkang (korteks) ovarium; Bagian bawah tunika albuginea. Struktur ini merupakan letak folikel ovarium dan sel telurnya tertanam dalam jaringan ikat kortikal (stroma).
4. Inti ovarium (medulla); bagian terdalam ovarium, terletak di bawah korteks serebral. Sumsum terdiri dari jaringan ikat longgar dan mengandung pembuluh limfatik, pembuluh darah dan saraf.
5. Folikel ovarium; bagian yang terdiri dari sel telur yang dikelilingi oleh satu atau lebih sel folikel. dan terletak di korteks

1. Epitel germinatif atau epitel germinal; adalah bagian luar ovarium yang menutupi permukaan ovarium.
2. Tunik Albuginea; lapisan jaringan ikat padat yang menyebabkan ovarium menjadi putih. Struktur ini terletak di bawah epitel germinal.
3. Cangkang (korteks) ovarium; Bagian bawah tunika albuginea. Struktur ini merupakan letak folikel ovarium dan sel telurnya tertanam dalam jaringan ikat kortikal (stroma).
4. Inti ovarium (medulla); bagian terdalam ovarium, terletak di bawah korteks serebral. Sumsum terdiri dari jaringan ikat longgar dan mengandung pembuluh limfatik, pembuluh darah dan saraf.
5. Folikel ovarium; bagian yang terdiri dari sel telur yang dikelilingi oleh satu atau lebih sel folikel. dan terletak di korteks

6. Folikel Matang; folikel dominan mampu berovulasi dan biasanya hanya satu per siklus menstruasi.
7. Korpus luteum; Korpus luteum adalah folikel matang setelah ovulasi. Bagian ini menghasilkan estrogen, progesteron, relaksin dan inhibin akibat stimulasi LH (luteinizing hormone). (Linda J. Heffner, 2010)

3.3 Anatomi Makro Ovarium



Gambar 3.3. Anatomi Makro Ovarium

Ovarium terdiri dari dua bagian, korteks dan medula. Korteks ovarium, atau lapisan luar, ovarium bervariasi sesuai usia dan menipis seiring bertambahnya usia. Lapisan ini berisi sel telur dan folikel degraaf. Korteks ovarium terdiri dari sel-sel berbentuk kumparan dan serat jaringan ikat di mana folikel primordial dan Degraaf dalam berbagai tahap perkembangan tersebar. Bagian yang kusam dan keputihan disebut tunika albuginea, yang permukaannya adalah epitel kuboid, atau epitel kuman Waldemeyer. Medula, terletak di

tengah ovarium, terdiri dari jaringan ikat longgar yang mengandung banyak arteri dan vena dengan sejumlah kecil otot polos yang berhubungan dengan ligamen suspensori. (Anis Nur Laili, Esyuananik, 2021)

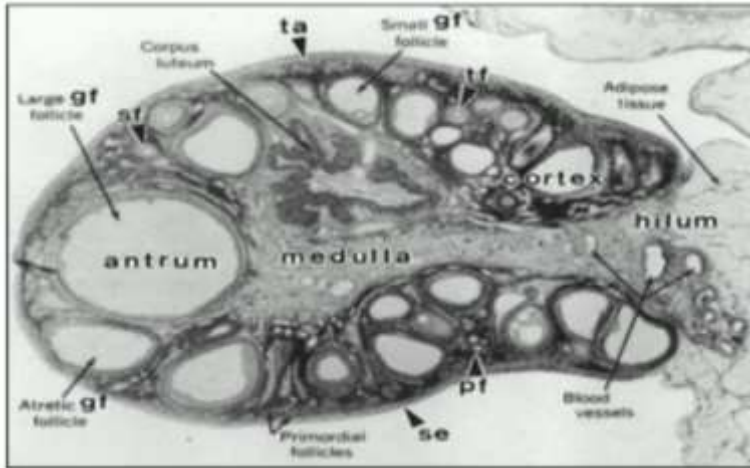
Ovarium merupakan sepasang organ yang masing masing memiliki ukuran Panjang 2-5 cm, lebar 1,5-3 cm, dan tebal 0,5-1,5 cm. organ ini berbentuk seperti almond dengan berat sekitar 15-20 gram. Kedua ovarium melayang ke rahim di sebelah kanan dan kiri melalui ligamentum uteroovaricum dan ke tuba falopi melalui ligamentum infundibulopelvic. Organ ini memiliki dua fungsi yaitu sebagai produsen hormon estrogen dan progesterone (endokrin) dan stimulasi maturasi ovum setiap siklus menstruasi (Ekawati, 2019)

Ovarium memiliki struktur yang terdiri dari korteks luar yang mengandung folikel ovarium, nukleus medula sentral yang terdiri dari stroma ovarium, dan hilus bagian dalam yang mengelilingi perlekatan mesovarium ovarium. Ovarium berkembang dari area genital, yang mulai terbentuk sekitar minggu kelima hingga keenam perkembangan janin tanpa kromosom Y. Selama minggu ke 25 hingga 28 kehamilan, jumlah oosit sekitar 607 juta, yang menurun secara signifikan setelah lahir. turun menjadi 1 juta dan ketika pubertas tercapai, ada sekitar 250.000 hingga 400.000 oosit di ovarium. (Jones and Lopez, 2014)

3.4 Fungsi Ovarium

Ovarium berfungsi untuk produksi, perkembangan dan pelepasan ovum, serta sintesis hormon steroid dalam jumlah besar. Satu ovum dikeluarkan setiap pertengahan siklus seksual bulanan dari folikel ovarium dan ditangkap oleh fimbria yang terbuka pada tuba falopi. Kemudian ovum bergerak menuju uterus melalui tuba falopi. Jika ovum tersebut dibuahi oleh sperma, ovum akan berimplantasi di

dalam uterus dan berkembang menjadi fetus, plasenta, dan membran fetus yang akhirnya menjadi bayi (Guyton, 2014).



Gambar 3.4. Bagian Inti Ovarium

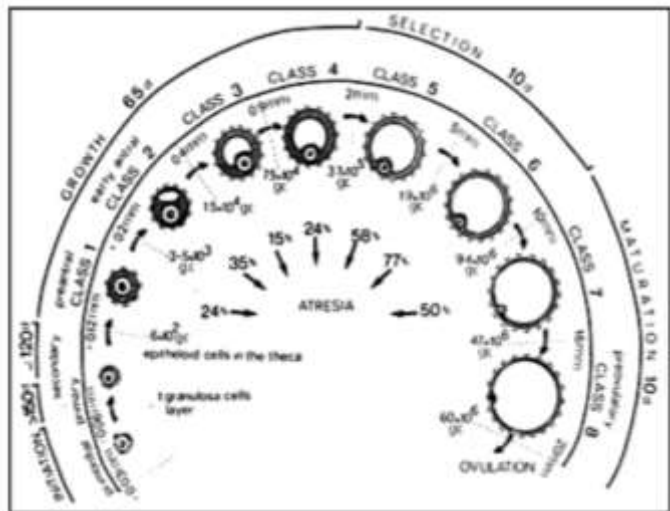
Ovarium yang matang dapat dibagi menjadi tiga bagian: Korteks (luar), medulla (dalam) dan hilus. Korteks terdiri dari epitel permukaan (se), tunika albuginea (ta), folikel ovarium (primordial, primer (pf), sekunder (sf), folikel Graaf kecil, sedang dan besar (gf), dan luteum (cl). Sumsum terdiri dari pembuluh darah besar dan saraf. Hilum terdiri dari arteri spiral besar dan hilum atau sel Leydig besar. (widyarti, 2020)

3.5 Siklus Ovarium

Siklus ovarium diatur oleh kelenjar hipofisis anterior, yang menghasilkan hormon LH dan FSH. Siklus ini dibagi menjadi 3 fase yaitu fase folikular, ovulasi dan fase luteal. Siklus ovarium menghasilkan hormon estrogen dan progesteron, yang mengontrol dan mengatur lapisan rahim.

1. Fase Folikuler/ Folikulogenesis

Folikel merupakan unit dari fungsi reproduksi Wanita yang terdiri dari sel granulosa, teka danoosit. Folikulogenesis adalah proses tumbuh dan berkembangnya folikel yang melibatkan komunikasi endokrin dan lolkuler antara 3 sel granulosa dimulai dari folikel primordial diakhiri baik dengan ovulasi atau mati menjadi atresia. Folikulogenesis membawa sel-sel folikeldengan tujuan menghasilkan oosit matur yang siap untuk fertilisasi. Proses ini ditandai dengan adanya gambaran dari folikel primordial, primer, skunder deegraf dan korpus luteum (Fedik Abdul Rantam, 2014)



Gambar 3.5. Siklus normal folikulogenesis pada Wanita

Gambar di atas menjelaskan hal: Kelas 1 periode gonadotropin-independent. Dibutuhkan sekitar 290 hari bagi folikel dominan melakukan transisi menjadi folikel sekunder yang sempurna. Kelas 3-8 mewakili antral (Graaf) atau periode tergantung gonadotropin. Dibutuhkan waktu 60 hari kavitas, untuk folikel Graf kecil (kelas 2-4), sedang

(kelas 5, 6), dan besar (kelas 7), dan preovulasi (kelas 8) untuk melewatinya. Setelah folikel dominan dipilih, diperlukan waktu 20 hari untuk mencapai tahap ovulasi. Atresia ditemukan pada perkembangan folikel setelah tahap kedua.(Sirait, 2022)

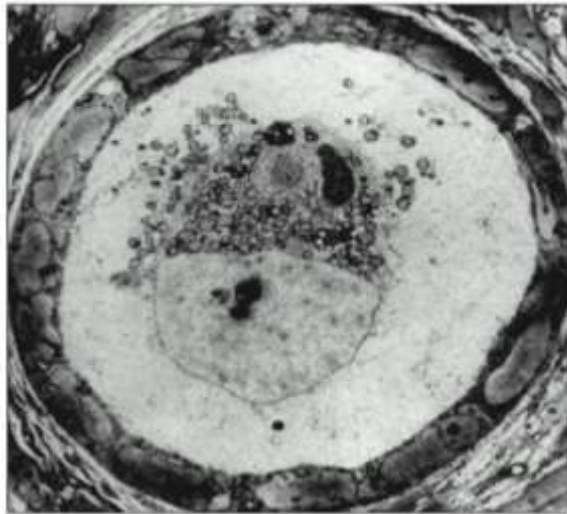
Folikulogenesis dapat dibagi menjadi dua fase :

- a. Fase awal/fase preantral/gonadotropin-independent, fase ini ditandai dengan pertumbuhan dan diferensiasi oosit. Fase anterior atau dibagi menjadi 3 fase utama: Fase folikuler primer, primordial dan sekunder. Secara total, dibutuhkan 290 hari, atau 10 siklus menstruasi teratur, agar folikel primordial berkembang menjadi folikel sekunder, yang dibiarkan tumbuh sepenuhnya.

1) Folikel Primordial

Folikel primordial adalah folikel yang berisi satu oosit dengan inti tahap arrest meiosis yang dikelilingi oleh satu lapis sel granulosa yang pipih. Folikel ini akan berkembang menjadi folikel primer dengan adanya selapis atau lebih sel granulosa yang berbentuk kuboid dan mengelilingi oosit.. Hubungan folikel primordial dengan sistem endokrin dibatasi karena folikel ini tidak memilikinya sistem peredaran darah sendiri. Seluruh folikel primordial (ovum) terbentuk selama perkembangan janin dengan usia yang berbeda dan di mulai pada 6 dan 9 bulan masa kehamilan. selama priode ini oosit akan timbul secara signifikan dan berkurang oleh apoptosis. Jumlah folikel primordial bertahap akan menurun karena pengambilan secara terus menerus yang membuat jumlahnya semakin berkurang hal ini terjadi pada masa menopause dimana umur Wanita telah mencapai 50 tahun. kondisi ini kemudian menjadikan sejumlah oosit yang berpartisipasi

sepanjang siklus kehidupan wanita telah ada dalam ovarium semenjak ia dilahirkan. Memasuki umur kehamilan 18-20 minggu, Pembuluh darah yang awalnya dari medula ovarium akan memasuki korteks. Kondisi ini membuat solid cortical cell mass terbagi mejadi bagian-bagian yang lebih kecil. dalam folikel ini terdapat sel perivaskular yang berasal dari mesonephro tau dikenal dengan epitel coelomic epithelium yang memberi pertumbuhan terhadap sel granulosa dan mengelilingi oosit yang telah selesai melalui tahap meiosis. (Sri Rahayu, Trinil Susilawati, 2020)



Gambar 3.6. Folikel Primordial

2) Folikel Primer

Memasuki masa pubertas beberapa folikel primordial mulai Kembali perkembangan dalam membentuk aliran kontinu folikel preantrum atau folikel primer yang terus tumbuh. Sebagian dari folikel ini gagal berkembang sempurna dan mengalami atresia. Karena Sebagian besar folikel

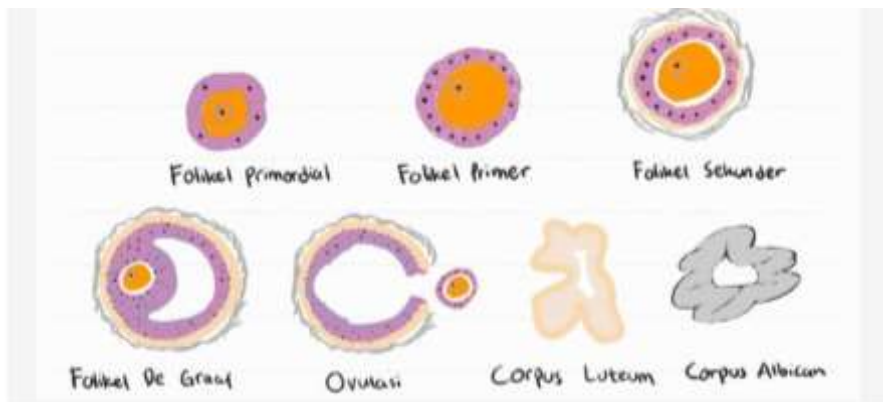
mengalami regresi dan bukan terus berkembang. Ovarium memiliki populasi folikel atretic yang padat sehingga permukaan luar ovarium menjadi kasar dan menyebabkan perkembangan folikel primordial memerlukan waktu yang lama, yaitu selama 85 hari. Pertumbuhan dan pematangan yang diawali dengan penambahan ukuran oosit primer yang menjadi besar dan sel-sel epitel selapis gepeng berubah menjadi kuboid dan berlapis. Pada tingkat pertumbuhan ini oosit primer Bersama lapisan epitelnya disebut berada dalam stadium folikel primer, awalnya oosit primer berhubungan erat dengan sel folikular kuboid yang melapisinya namun selanjutnya terbentuk suatu lapisan mukopolisakarida yang membatasi dan memisahkan diantaranya yang disebut dengan zona pelusida. (Laili, 2021)

3) Folikel sekunder

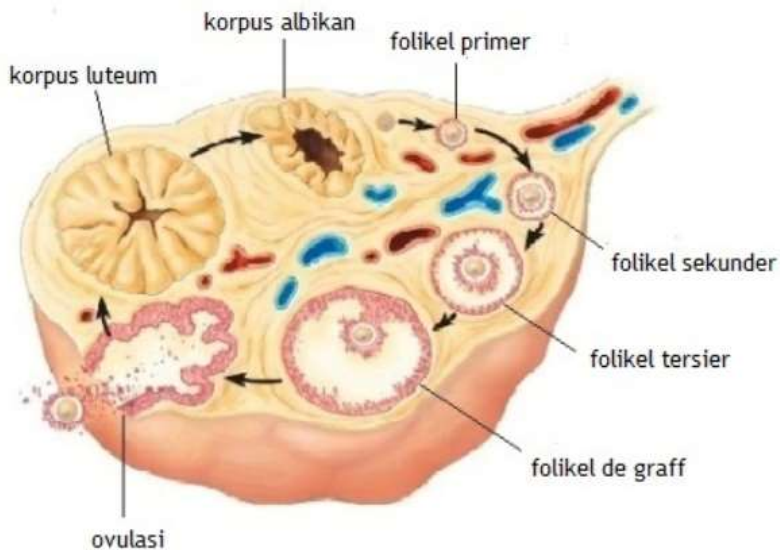
Pada fase ini struktur folikel mengalami perubahan dan terjadi peningkatan sel granulosa dan bertambahnya sel theca. sel telur terus berkembang dan berpengaruh terhadap perkembangan folikel. Perkembangan ini diawali dengan penambahan sel granulosa lapisan kedua. Tahap ini dikenal sebagai perubahan dari folikel primer menjadi sekunder. Pada tahap ini, sel-sel granulosa berubah dari epitel kuboid sederhana menjadi epitel kolumnal. Selanjutnya berkembang menjadi beberapa lapisan sel granulosa. Selama perubahan, beberapa lapisan sel mirip jaringan ikat, yang kemudian disebut lapisan theca, terbentuk di sekitar membran dasar. Ketika folikel sekunder terus berkembang, dua lapisan sel theca terbentuk, yaitu lapisan interna

theca yang berdiferensiasi menjadi sel theca interstitial, dan lapisan eksternal theca luar, yang berdiferensiasi menjadi sel otot polos dan dipersarafi oleh komunitas otonom saraf.

Theca interna berisi gabungan sel epitel besar yang disebut sel theca interstitial. Sel theca interstitial memiliki reseptor seluler untuk LH dan insulin. Menanggapi stimulasi LH dan insulin, sel-sel ini memproduksi androgen dalam jumlah besar, biasanya androstenedion. Perkemb theca juga disertai dengan pembentukan banyak kapiler, diperkirakan terjadi melalui angiogenesis. Darah bersirkulasi di sekitar folikel yang membawa nutrisi dan gonadotropin, serta limbah dan sekresi dari folikel yang sedang berkembang. Karena tahap folikulogenesis pra-antral hampir selesai, folikel sekunder yang berkembang penuh mengandung lima struktur penting yang terdiri dari oosit yang berkembang penuh dikelilingi oleh zona pelusida, sekitar 9 lapisan sel granulosa, lamina basalis, theca interna, theca eksterna dan jaringan kapiler dalam theca. Sel-sel teka menghasilkan androgen, yang digunakan sebagai substrat untuk produksi estrogen. Perkembangan sel theca menyebabkan kapiler menginvasi lapisan dalam theca, sehingga memungkinkan folikel menerima suplai darahnya sendiri sementara lapisan sel granulosa tetap tervaskularisasi. Sel granulosa mengaktifkan dan meningkatkan jumlah reseptor FSH, estrogen dan androgen. Sel theca mengekspresikan reseptor LH sebelum estradiol diperlukan untuk pertumbuhan folikel. (Laili, 2021)



Gambar 3.7. Tahap Perkembangan Folikel



Gambar 3.8. Proses Folikulogenesis Dalam Ovarium

b. Fase kedua, fase (Graaf)/tergantung gonadotropin

Fase de graaf/ graaf terbagi dalam beberapa fase , yaitu : pertama folikel kecil (kelas 2, 3, 4, 5), sedang (kelas 6), besar (kelas 7), dan praovulasi (kelas 8) dalam fase folikul graaf . Setelah pembentukan antrum stadium 3, yang berdiameter -0,4 mm, perkembangan tumor folikular dapat meningkat pesat. Interval waktu antara pembentukan antrum dan perkembangan folikel 20 mm sebelum ovulasi adalah 60 hari atau 2-3 siklus menstruasi. Fase antral diatur oleh follicle stimulating hormone (FSH) dan hormon luteinizing (LH) dan faktor pertumbuhan lainnya. (Sirait, 2022)

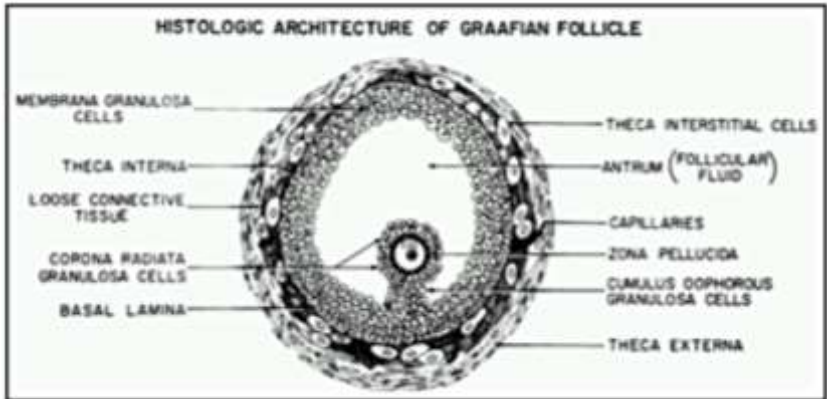
Folikel Graaf memiliki ukuran yang paling besar jika dibandingkan dengan fase sebelumnya. Karena adanya fluid yang semakin banyak mengisi antrum folikel dan juga mulai memadatnya sel granulosa sehingga antrum semakin melebar, kondisi melebarnya antrum dan sel granulosa yang semakin menipis, dapat menyebabkan oosit semakin menepi, menempel dengan theca interna. Ukuran folikel de graaf sangat bervariasi, antara 3-25 mm, struktur dari folikel de graaf tampak seperti jaringan transparan yang menonjol pada permukaan ovarium. Banyaknya folikel yang berkembang lebih lanjut hingga mencapai folikel de graaf dalam proses folikulogenesis sangat dipengaruhi oleh konsentrasi FSH dalam darah. folikel yang dominan dipilih dan akan berovulasi. Semakin tinggi konsentrasi dalam darah yang desekresikan oleh pituitary anterior, maka semakin banyak folikel yang terangsang untuk berkembang. Folikel degraaf akan mengalami ovulasi ketika syarat hormonya tercapai yaitu kondisi LH dalam keadaan puncak Akibat pelepasan hormon luteinizing

(LH) (lonjakan LH) secara tiba-tiba, folikel Graaf pecah dan sel telur dilepaskan, menyebabkan sel-sel folikel menjadi korpus luteum.

Tahapan proses perubahan folikel menjadi folikel graaf

- a) Tahapan awal dimulai dari masa pubertas yang dipengaruhi oleh hormon gonadotropin (FSH dan LH), hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofise dan hormon releasing gonadotropin yang dihasilkan hipotalamus folikel primordial mengalami pematangan menjadi folikel primer
- b) Folikel primer menghasilkan hormon esterogen dan terus berkembang menjadi folikel skunder
- c) Folikel skunder menjadi matang/matur dan berubah menjadi folikel de graaf, folikel de graaf menghasilkan esterogen dan sejumlah progesteron, tumbuhnya folikel de graaf membuat oosit matang sehingga menimbulkan distensi kapsula ovari dan kemudian mengalami rupture yang menyebabkan terlepasnya ovum pada waktu 10-14 hari
- d) Pelepasan oosit matang dari folikel de graaf disebut ovulasi
- e) Setelah oosit matang terlepas (ovulasi), bekas folikel de graaf berubah menjadi korpus luteum,
- f) Korpus luteum menghasilkan hormon esterogen dan progesteron. Korpus luteum mengalami degenerasi dengan lama hidup 8 hari dengan demikian kadar progesterone dan esterogen menurun. Jika tidak terjadi konsepsi korpus luteum akan menjadi korpus albicans, dan jika terjadi konsepsi yang diikuti dengan nidasi pada hari ke 6 post ovulasi, korpus luteum akan menjadi korpus luteum gravidarum yang tumbuh terus menerus untuk memberikan hormon esterogen dan progesterone sampai pembentukan plasenta sempurna. (Erfiani

Mail, Sulis Diana, Zulfa Rufaida, Farida Yuliani, 2023)



Gambar 3.9. Diagram Dari Struktur Folikel Graaf

2. Ovulasi

Proses ovulasi adalah kondisi dimana pecahnya folikel de graaf yang disertai dengan pelepasan ovum melalui bagian tipis (stigma) yang kemudian di tangkap oleh ujung tuba falopi kira-kira sekitar 10-12 jam setelah puncak LH. ovulasi biasanya terjadi hari ke 14 dalam siklus 28 hari menstruasi. 10% ovulasi terjadi dari siklus ovarium selama dua tahun pertama setelah dimulainya menstruasi, dimana umur Wanita memasuki usia 40 dan 50 tahun. Dimana selanjutnya folikel ovarium wanita akan habis. (Murti Ani, Sulistyani Prabu Aji, 2022)

Tahapan proses ovulasi adalah sebagai berikut

- a. Tahapan pertama dimulai dari Meningkatnya LH yang dikeluarkan oleh hipofise anterior dengan bantuan kontraksi otot dan aktifitas sel bersilia sehingga ovum akan dibuahi. Jika ovum tidak dbuahi dalam waktu 24 ham setelah ovulasi maka ovum akan berdegenerasi

- b. Setelah ovulasi folikel menjadi kolas dan sel granulosa berproliferasi untuk mencegah selah yang tersisa akibat oosit dan cairan folikel yang dilepaskan, folikel ini selanjutnya akan mengalami perubahan dan menjadi sel uang padat dan aktif secara endokrinologis (sel lutein), sel ini kemudian menghasilkan pigmen kuning dengan struktur yang mengandung sel (korpus luteum)
- c. Korpus luteum selanjutnya memproduksi dan meningkatkan hormon estrogen, progesteron, melemaskan rahim mencegah kontraksi miometrium) dan inhibin (yang mencegah sekresi LH lebih lanjut). Bila terjadi pembuahan, korpus luteum berdegenerasi menjadi korpus albicans dan secara bersamaan produksi dari progesterone menurun yang membuat perdarahan haid (menstruasi)
- d. Folikel dominan memicu lonjakan LH yang diproduksi oleh otak, yang menyebabkan folikel dominan melepaskan sel telur (ovum) dari ovarium.
- e. Oosit (ovum) dilepaskan (proses ini disebut ovulasi) dan ditangkap oleh ujung-ujung seperti tangan (fimbriae) dari saluran tuba. Fimbria kemudian menyapu telur melalui tuba falopi. Sel telur (oosit) melewati tuba falopi 2-3 hari setelah ovulasi. Ketika sperma dibuahi, sel telur segera berkembang menjadi ootid, yang menghalangi sel sperma lainnya dan kemudian menjadi sel telur yang matang. Jika sperma tidak membuahnya, sel telur akan menurun. Diameter sel telur yang matang kira-kira 0,1 mm. Pada tahap ini serviks aka menghasilkan lendir yang encer, bening, livin dan elastis. Lendir ini berfungsi untuk menangkap sperma, memelihara dan membantu sperma untuk menuju serviks dan bertemu sel telur di

tuba falopi dan mengalami pembuahan. (Anis Nur Laili, Esyuananik, 2021)

3. Fase Luteal

Fase luteal selalu terjadi diantara hari ke 14 sampai hari ke 28 dari siklus menstruasi. Setelah fase ovulasi, sisa sel granulosa yang tidak dikeluarkan bersama oosit terus membesar, tampak bervakuola dan mulai menumpuk pigmen kuning yang dinamakan lutein. Sel-sel granulosa yang terluteinisasi bergabung 14 dengan sel teka-lutein yang baru terbentuk dan stroma yang mengelilingi ovarium menjadi korpus luteum (Reed, BG; Carr, 2018).

Korpus luteum merupakan organ endokrin sementara yang secara dominan mensekresikan progesteron dan fungsi utamanya adalah mempersiapkan endometrium sebelum implantasi dari sel telur yang telah dibuahi. Basal lamina terlarut dan kapiler menginvasi ke lapisan sel granulosa sebagai respons terhadap sekresi faktor angiogenik oleh sel granulosa dan sel teka (Reed, BG; Carr, 2018). Waktu implantasi yang diharapkan terjadi pada hari ke 8 atau 9 setelah ovulasi. Waktu implantasi yang diharapkan terjadi pada hari ke 8 atau 9 setelah ovulasi. (Reed, BG; Carr, 2018).

Pada fase ini vaskularisasi mencapai puncak sama halnya dengan kadar progesteron dan estradiol. Rongga tengah korpus luteum juga dapat menumpuk dengan darah dan menjadi korpus luteum hemoragik. Masa hidup korpus luteum tergantung pada kadar LH. Fungsi korpus luteum menurun pada akhir fase luteal kecuali jika human chorionic gonadotropin diproduksi oleh kehamilan. Jika kehamilan tidak terjadi, korpus luteum mengalami luteolisis di bawah pengaruh estradiol dan prostaglandin dan membentuk jaringan parut yang disebut korpus albicans (Reed, BG; Carr, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Anis Nur Laili, Esyuananik, Uswatun Khasanah. *Menjaga Malondialdehid dan Kadar Superoksida Dismutase Ovarium yang Terpapar Rhodamin B*. Penerbit NEM, 2021.
- Ekawati, R. 2019. Pengantar Kesehatan Reproduksi. Malang: Wineka Media. Available at: <http://fik.um.ac.id/wp-content/uploads/2020/10/5.-PENGANTAR-KESEHATAN-REPRODUKSI.pdf>.
- Erfiani Mail, Sulis Diana, Zulfa Rufaida, Farida Yuliani, Fitria Edni Wari . *Buku Ajar Asuhan Kebidanan Kehamilan*. Rena Cipta Mandiri, 2023.
- Fedik Abdul Rantam, Purwati. *Stem Cell 2 Mesenchymal, hematopoetik, dan model aplikasi*. Airlangga University Press, 2014.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022
- Laili, Fitria Jannatul. *Potensi Green Tea dalam Meningkatkan Kadar Estrogen dan Jumlah Sel Granulosa Ovarium akibat Terpapar Sipermetrin*. Penerbit NEM, 2021.
- Linda J. Heffner, Danny J. Schust. *Aag Sistem Reproduksi*. 2010, Airlangga.
- Jones, R. E. and Lopez, K. H. 2014. Human reproductive biology. San Diego: Elsevier.
- Murti Ani, Sulistyani Prabu Aji, at al. *Manajemen Kesehatan Menstruasi*. Global Eksekutif Teknologi, 2022.
- Reed BG, Carr BG. The normal Menstrual cycle and the control of Ovulation. Philadelphia. Publisher : Mc. Graw-Hills; 2018
- Sirait, Batara Imanuel. *GINEKOLOGI Jilid 2*. UKI PRESS, 22M.

Sri Rahayu, Trinil Susilawati, Aris Soewondo. *Biologi Reproduksi Kajian Seluler dan Molekuler*. Diedit oleh Universitas Brawijaya Press, 2020.

widyarti. *Seri Woman Health: ANATOMI FISILOGI REPRODUKSI WANITA*. Guepedia, 2020.

Yulaikhah, Lily. *Seri Asuhan Kebidanan*. ECG, 2009.

BAB 4

THE HUMAN MENSTRUAL CYCLE

Oleh Ainal Mardiah

4.1 Konsep Dasar Menstruasi

Menstruasi adalah perdarahan periodik dari rahim yang dimulai sekitar 14 hari setelah ovulasi secara berkala akibat terlepasnya lapisan endometrium uterus (Bobak, 2004). Kondisi

ini terjadi karena tidak ada pembuahan sel telur oleh sperma, sehingga lapisan dinding rahim (endometrium) yang sudah menebal untuk persiapan kehamilan menjadi luruh. Jika seorang wanita tidak mengalami kehamilan, maka siklus menstruasi akan terjadi setiap bulannya. Umumnya siklus menstruasi pada wanita yang normal adalah 28-35 hari dan lama haid antara 3-7 hari. Siklus menstruasi pada wanita dikatakan tidak normal jika siklus haidnya kurang dari 21 hari atau lebih dari 40 hari.

Menurut Proverawati dan Misaroh (2009) siklus menstruasi merupakan waktu sejak hari pertama menstruasi sampai datangnya menstruasi periode berikutnya, sedangkan panjang siklus menstruasi adalah jarak antara tanggal mulainya menstruasi yang lalu dan mulainya menstruasi berikutnya.

4.2 Proses Menstruasi

Menstruasi adalah perdarahan periodik dari rahim yang dimulai sekitar 14 hari setelah ovulasi secara berkala akibat terlepasnya lapisan endometrium uterus (Bobak, 2004). Kondisi ini terjadi karena tidak ada pembuahan sel telur oleh sperma, sehingga lapisan dinding rahim (endometrium)

yang sudah menebal untuk persiapan kehamilan menjadi luruh. Jika seorang wanita tidak mengalami kehamilan, maka siklus menstruasi akan terjadi setiap bulannya. Umumnya siklus menstruasi pada wanita yang normal adalah 28-35 hari dan lama haid antara 3-7 hari. *Siklus menstruasi* pada wanita dikatakan tidak normal jika siklus haidnya kurang dari 21 hari atau lebih dari 40 hari. Menurut Proverawati dan Misaroh (2009) siklus menstruasi merupakan waktu sejak hari pertama menstruasi sampai datangnya menstruasi periode berikutnya, sedangkan panjang siklus menstruasi adalah jarak antara tanggal mulainya menstruasi yang lalu dan mulainya menstruasi berikutnya.

4.3 Siklus Menstruasi

Pada siklus haid FSH (*Folicle Stimulating Hormone*) dikeluarkan oleh Lobus Anterior Hipofisis yang merupakan beberapa folicle primer yang dapat berkembang dalam ovarium.

Umumnya satu folicle, kadang-kadang lebih dari satu berkembang menjadi folicle de graff yang membuat estrogen mengeluarkan hormon gonadotropin yang kedua, yaitu LH (*Luteinizing Hormone*) FSH dan LH ini berada di bawah pengaruh RH (*Releasing Hormone*) yang disalurkan dari hipotalamus ke hipofisis (Prawirohardjo, 2014).

Bila penyaluran RH normal dan berjalan baik, maka produksi gonadotropin akan baik pula sehingga folicle de graff makin lama menjadi makin matang dan makin banyak Liquor folicle yang mengandung estrogen. Estrogen berpengaruh terhadap endometrium sehingga endometrium tumbuh dan berpoliferasi. Setelah ovulasi dibentuklah corpus rubrum (benda merah) yang akan menjadi corpus luteum (badan kuning) di bawah pengaruh hormon gonadotropin LH dan LTH (*Luteotropin hormone*). Corpus Luteum menghasilkan

progesteron yang menyebabkan endometrium bersekresi dan kelenjarnya berlekuk-lekuk atau disebut juga dengan masa sekresi (Mochtar, 2015). Menurut Prawirohardjo (2014), pada tiap siklus haid dikenal tiga masa utama, yaitu:

1. Masa haid selama 2-8 hari. Pada waktu itu endometrium dilepas, sedangkan pengeluaran hormon ovarium paling rendah (minimum).
2. Masa proliferasi sampai hari ke 14 pada waktu endometrium tumbuh kembali disebut juga endometium mengadakan proliferasi antara hari ke 12 dan ke 14 di mana dapat terjadi pelepasan ovum dari ovarium yang disebut ovulasi.
3. Masa sekresi pada waktu itu corpus rubrum menjadi corpus luteum yang mengeluarkan progesteron. Di bawah pengaruh progesteron ini, kelenjar endometrium mengandung glikogen dan lemak. Pada akhir masa ini stroma endometrium berubah kearah sel-sel desidua terutama yang berada di seputar pembuluh-pembuluh arterial. Keadaan ini memudahkan adanya nidasi.

4.4 Sindrom Sebelum Menstruasi

Menurut August (2014), beberapa saat sebelum menstruasi atau hari-hari menstruasi wanita akan mengalami rasa tidak nyaman atau tidak enak merasakan gejala seperti:

1. Nyeri payudara
2. Rasa penuh/kembung di perut bagian bawah
3. Merasa sangat lelah
4. Nyeri otot, terutama di punggung bagian bawah dan perut
5. Perubahan kebasahan wanita
6. Muka berminyak ataupun tumbuh jerawat
7. Gangguan emosi, seperti mudah tersinggung, gelisah, sukar tidur, sakit kepala.

Setiap wanita akan mengalami sekurang-kurangnya satu dari gejala-gejala tersebut di atas tetapi ada juga yang mengalami beberapa gejala tersebut bahkan sampai gangguan yang berat seperti: depresi, rasa takut, gangguan konsentrasi dan muntah- muntah karena nyeri perut hebat.

4.5 Cara Penanggulangan Mengatasi Masalah Menstruasi

Cara mengatasi gangguan atau keluhan-keluhan selama atau sebelum menstruasi setiap wanita berbeda-beda tergantung mana cara yang dapat membuat perasaan menjadi dan merasa lebih baik (August, 2014). Berikut ini cara yang dapat menolong:

1. Coba hindari caffein yang terdapat dalam teh, kopi dan beberapa minuman ringan seperti cola.
2. Kurangi garam-garam yang menyebabkan tubuh berusaha menyimpan air di dalam tubuh sehingga menyebabkan rasa penuh di perut bagian bawah
3. Coba makan makanan yang berprotein, jenis ini akan menyebabkan lebih banyak air yang keluar tubuh, sehingga mengurangi rasa penuh di perut bagian bawah.
4. Coba minum ramuan yang biasanya dapat mengatasi masalah ini.

Untuk mengatasi nyeri perut saat menstruasi dapat dilakukan cara-cara berikut ini:

1. Usap perut bagian bawah untuk mengurangi ketegangan otot perut.
2. Isi sebuah botol dengan air panas dan letakkan di perut bagian bawah atau bisa digunakan kain tebal atau handuk yang sudah dibasahi dengan air panas.
3. Minum air teh yang terbuat dari daun raspberry kemudian dicampur dengan jahe.

4. Tetap menjalankan kegiatan sehari-hari seperti biasa.
5. Coba berolah raga ringan atau berjalan-jalan.
6. Bila nyeri sangat dan perdarahan yang banyak dan semua usaha diatas tidak menolong perlu konsultasi dengan dokter kandungan.

4.6 Hal yang Perlu Diperhatikan Wanita Saat Menstruasi

Hal- hal yang perlu diperhatikan oleh wanita pada saat menstruasi menurut BKKBN (2015), yaitu:

1. Pada saat lahir pembuluh darah rahim mudah terinfeksi oleh sebab itu kebersihan vagina harus dijaga, karena kuman mudah sekali masuk dan dapat menimbulkan penyakit saluran reproduksi.
2. Selama haid mungkin timbul rasa nyeri pada pinggang dan otot panggul, hal ini disebabkan adanya peregangan pada otot rahim.
3. Untuk menjaga kebersihan, penggunaan pembalut selama menstruasi harus diganti secara teratur 2-3 kali sehari atau setelah mandi atau buang air kecil.
4. Jika memadai pembalut yang sudah dipakai yang akan dibuang sebaiknya dibungkus sebelum dibuang ke tempat sampah. Untuk pembalut lain (dari kain) sebaiknya sebelum dicuci terlebih dahulu direndam memakai sabun pada tempat tertutup.

4.7 Kelainan Menstruasi

Kelainan haid/menstruasi yang dapat dijumpai berupa kelainan siklus atau kelainan dari jumlah darah yang dikeluarkan dan lamanya perdarahan (Manuaba, 2016) adalah:

1. Amenorrhea
Tidak haid selama 3 bulan atau lebih. Amenorrhea primer bila wanita belum pernah mendapat menstruasi sampai

umur 18 tahun. Amenorrheasekunder bila wanita pernah mendapat menstruasi tetapi tidak mendapat menstruasi lagi.

2. Psedoamenorrhe

Ada haid tetapi darah haid tidak dapat keluar karena tertutupnya cervik, vagina atau hymen.

3. Menstruasi Praecox

Haid yang terjadi pada umur yang sangat muda 8- 10 tahun.

4. Hypomenorrhea

Haid teratur tetapi jumlah darahnya sedikit.

5. Oligomenorrhea

Haid yang jarang karena siklusnya panjang lebih dari 35 hari.

6. Polymenorrhea

Haid sering datang, siklusnya pendek, kurang dari 25 hari.

7. Metrorargieba

Perdarahan rahim diluar waktu haid.

8. Dysmenorhea

Nyeri sewaktu haid, nyeri terasa pada perut bagian bawah, nyeri terasa sebelum haid, sesudah haid, selama haid dan bersifat kolik atau terus menerus

4.8 Fase-Fase Pada Siklus Menstruasi

1. Siklus Endomentrium (Bobak, 2004)

a. Fase Menstruasi

Fase ini adalah fase yang harus dialami oleh seorang wanita dewasa setiap bulannya. Sebab melalui fase ini wanita baru dikatakan produktif. Oleh karena itu fase menstruasi selalu dinanti oleh para wanita, walaupun kedatangannya membuat para wanita merasa tidak nyaman untuk beraktifitas. Biasanya ketidaknyamanan ini terjadi hanya 1-2 hari, dimana pada awal haid

pendarahan yang keluar lebih banyak dan gumpalan darah lebih sering keluar. Pada fase menstruasi, endometrium terlepas dari dinding uterus dengan disertai pendarahan. Rata-rata fase ini berlangsung selama lima hari (rentang 3-6 hari).

Pada awal fase menstruasi kadar estrogen, progesteron, LH (*Lutenizing Hormon*) menurun atau pada kadar terendahnya, sedangkan siklus dan kadar FSH (*Folikel Stimulating Hormon*) baru mulai meningkat.

b. Fase Proliferasi

Pada fase ini ovarium sedang melakukan proses pembentukan dan pematangan ovum. Fase proliferasi merupakan periode pertumbuhan cepat yang berlangsung sejak sekitar hari ke-5 sampai hari ke-14 dari siklus haid. Permukaan endometrium secara lengkap kembali normal sekitar empat hari atau menjelang perdarahan berhenti. Dalam fase ini endometrium tumbuh menjadi tebal $\pm 3,5$ mm atau sekitar 8-10 kali lipat dari semula, yang akan berakhir saat ovulasi. Pada fase proliferasi terjadi peningkatan kadar hormon estrogen, karena fase ini tergantung pada stimulasi estrogen yang berasal dari folikel ovarium.

c. Fase Sekresi/Luteal

Fase sekresi berlangsung sejak hari ovulasi sampai sekitar tiga hari sebelum periode menstruasi berikutnya. Pada akhir fase sekresi, endometrium sekretorius yang matang dengan sempurna mencapai ketebalan seperti beludru yang tebal dan halus. Endometrium menjadi kaya dengan darah dan sekresi kelenjar. Umumnya pada fase pasca ovulasi wanita akan lebih sensitif. Sebab pada fase ini hormone reproduksi (FSH, LH, estrogen dan

progesteron)mengalami peningkatan. Jadi pada fase ini wanita mengalami yang namanya Pre Menstrual Syndrome (PMS). Beberapa hari kemudian setelah gejala PMS maka lapisan dinding rahim akan luruh kembali.

d. Fase Iskemi/Premenstrual

Apabila tidak terjadi pembuahan dan implantasi, korpus Luteum yang mensekresi estrogen dan progesterone menyusut. Seiring penyusutan kadar estrogen dan progesterone yang cepat, arteri spiral menjadi spasme, sehingga suplai darah ke endometrium fungsional terhenti dan terjadi nekrosis. Lapisan fungsional terpisah dari lapisan basal dan perdarahan menstruasi dimulai.

4.9 Siklus Ovarium

Ovulasi merupakan peningkatan kadar estrogen yang menghambat pengeluaran FSH, kemudian kelenjar hipofisis mengeluarkan LH (*lutening hormon*).Peningkatan kadar LH merangsang pelepasan oosit sekunder dari folikel. Sebelum ovulasi, satu sampai 30 folikel mulai matur didalam ovarium dibawah pengaruh FSH dan estrogen. Lonjakan LH sebelum terjadi ovulasi. mempengaruhi folikel yang terpilih. Di dalam folikel yang terpilih, oosit matur (folikel de Graaf) terjadi ovulasi, sisa folikel yang kosong di dalam ovarium berformasi menjadi korpus luteum. Korpus luteum mencapai puncak aktivitas fungsional pada 8 hari setelah ovulasi, dan mensekresi hormone estrogen dan progesteron. Apabila tidak terjadi implantasi, korpus luteum berkurang dan kadar hormon progesterone menurun. Sehingga lapisan fungsional endometrium tidak dapat bertahan dan akhirnya luruh (Bobak, 2004).

DAFTAR PUSTAKA

- Bobak, I.M. 2004. Keperawatan Maternitas. Alih Bahasa Maria A. Wijaya Rini. Edisi 4. Jakarta : EGC.
- Clayton, S.G. 2008. Menstruation. Encyclopædia Britannica, Inc.
- Ganong. Kim E. Barrett, Susan M. Barman. 2015. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Edisi 24). Scott Boitano: Heddwen L. Brooks.
- Junquiera, C. L, dan Carneiro, J. 2007. Histologi Dasar Edisi Ke10. Jakarta: EGC
- Proverawati A., & Misaroh S. 2009. Menarche: Menstruasi pertama penuh makna.. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Solomon E.P., Berg L.R., Martin D.W. 2002. Biology. 6th ed, USA
- Suzanne, C. S. 2001. Keperawatan medikal bedah, edisi 8.. Jakarta : EGC

BAB 5

MENOPAUSE AND AGING

Oleh Budi Astyandini

5.1 Menopause

Menurut WHO jumlah wanita di dunia yang mengalami menopause sekitar 1,42 miliar jiwa. Menopause merupakan proses berhentinya secara permanen menstruasi pada wanita. Menopause berakibat berhentinya kemampuan wanita untuk melaksanakan tugas reproduksi. Proses reproduksi berhubungan erat dengan tersedinya folikel dalam ovarium wanita. Menopause dialami wanita setelah lebih dari 1 tahun tidak mengalami menstruasi. Periode terjadinya menopause dimulai dari fase premenopause yaitu beberapa tahun sebelum menopause dialami atau masa sebelum menopause terjadi. Perubahan saat wanita memasuki pre menopause antara lain proses Aging (penuaan) serta secara bertahap hormon estrogen turun. Hormon estrogen memegang peran penting dalam aktifitas seksual bagi Wanita. Pada Wanita dengan pengetahuan yang kurang dapat mengalami gangguan saat premenopause. Sedangkan pengetahuan yang cukup dari para Wanita memberikan kesempatan Wanita untuk mempersiapkan diri menerima perubahan dan beradaptasi dengan kejadian yang pasti dalam hidupnya. Pada masa premenopause terjadi perubahan siklus menstruasi menjadi lebih Panjang dan mulai bersifat an ovulatoir (tidak disertai ovulasi) sebagai akibat berkurangnya hormon dan gangguan pada folikel ovum. Masa pre menopause dapat terjadi mulai usia 40 – 45 tahun Wanita mulai mengalami penurunan fungsi fisik tubuh , gangguan psikologis dan emosional sebagai efek

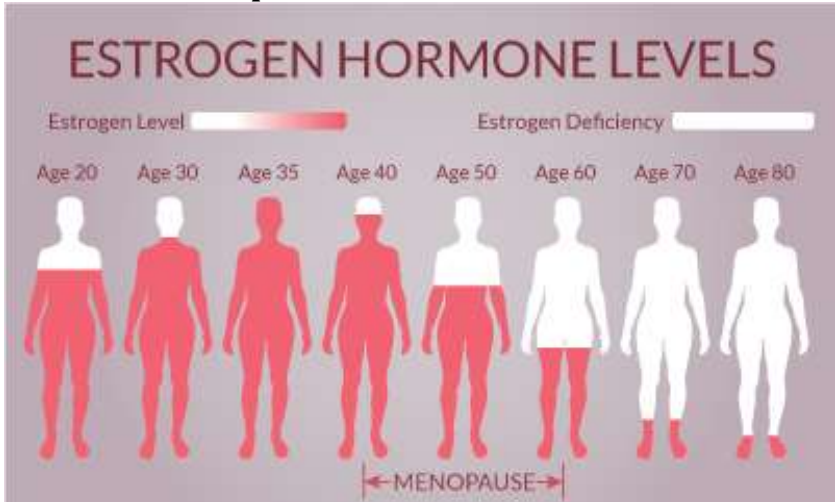
dari penurunan estrogen umumnya menopause dialami Wanita pada usia sekitar 50 tahun. (Mazida and Wijaya, 2022)

5.1.1 Fisiologi Menopause

Di Indonesia jumlah wanita yang mengalami menopause pada tahun 2020 sebanyak 7,4 % dengan usia rata – rata 49 tahun. Hasil Study of Women's Health Across the Nation di Amerika Serikat terlihat bahwa terdapat hubungan tekanan psikologi dengan kejadian menopause. terdapat sekitar 28,9% wanita menopause mengalami stres saat premenopause, 20,9% pada masa premenopause, dan sebanyak 22% setelah masuk post menopause. Stres merupakan kondisi yang merangsang otak dapat disebabkan oleh salah satunya adalah ketidak seimbangan hormon. Kondisi stres yang dialami wanita pada masa menopause mengakibatkan naiknya angka morbiditas dan mortalitas. Faktor pemicu stres pada tiap orang berbeda tergantung kesiapan, trauma yang pernah dialami kekhawatiran serta dukungan dari pasangan dan lingkungan. Wanita dan merasa khawatir jika disebut tua dan tidak lagi cantik tidak berarti serta penurunan fisik akan menyebabkan terbatas mengikuti kegiatan sosial yang selama ini diikutinya. Wanita perlu meningkatkan efikasi diri saat memasuki menopause agar tidak masuk fase depresi selama mengalami perubahan akibat menopause. Kecemasan yang dialami merupakan rangkaian dari sikap yang dibentuk dari kualitas pengetahuan yang dimiliki seorang perempuan. Pemerintah belum banyak menaruh perhatian melalui program yang diberikan khusus pada wanita untuk mempersiapkan wanita memasuki menopause. proses pendidikan kesehatan dapat digagas dan dilaksanakan sesuai dengan kearifan lokal yang dilakukan bidan sesuai kemampuannya. (Setiawan, Iryanti and Muryati, 2020) Seorang wanita mendapatkan pengetahuan tentang menopause dapat melalui berbagai media baik secara formal maupun informal dengan maraknya media masa informasi tentang menopause dapat diterima namun perlu di

pilah antara informasi yang benar dengan yang tidak bisa di dipertanggung jawabkan. Informasi yang tepat perlu diberikan oleh tenaga kesehatan terutama bidan sebagai sahabat wanita. (Novianti and Yunita, 2019)

5.1.2 Waktu Menopause



<https://health.usf.edu/care/diabetes-endocrinology/services-specialties/hormone>

Menopause pada wanita secara umum terjadi pada usia antara 40 sampai dengan 60 tahun. pada usia 40 tahun wanita mulai secara bertahap mengalami penurunan hormon estrogen. Paska menopause akan dialami sampai sekitar 10 tahun setelah menopause wanita memasuki fase senium dimana secara fisiologis wanita telah beradaptasi dengan penurunan hormon estrogen. usia rata - rata menopause adalah 51-52 tahun.

Menopause prematur/ dini : terjadi pada wanita dengan kekurangan gizi,perokok,kelaian ovarium,penyakit kronis, terpapar zat radioaktif.bila terjadi sebelum usia 40 tahun

disebut dengan kegagalan ovarium prematur atau menopause dini. (Constance sinclair,2010).

Menopause terlambat(proses berhentinya menstruasi lebih dari usia 55 tahun

Periode menopause:

- 1) Premenopause : antara usia 40 tahun dan siklus haid mulai yang tidak teratur.
- 2) Perimenopause : perubahan antara premenopause dan menopause yang ditandai dengan siklus haid yang tidak teratur dan disertai pula dengan perubahan-perubahan fisiologis termasuk juga masa 12 bulan setelah menopause.
- 3) Menopause: Haid terakhir yang masih dikendalikan oleh fungsi hormon ovarium. Perubahan dan keluhan psikologis dan fisik semakin menonjol.
- 4) Pascamenopause Terjadi pada usia di atas 60 tahun, wanita beradaptasi terhadap perubahan psikologis dan fisik, keluhan semakin berkurang (Yunita, 2017)
- 5) Senium : keadaan hormonal mencapai keseimbangan gangguan psikologis berkurang, secara organ dapat terlihat penipisan lapisan kulit terasa kering, epitel vagina menipis menyebabkan dyspareunia, mudah terjadi sistitis senilis, vaginitis senilis serta osteoporosis, ((ida ayu manuaba,2012)

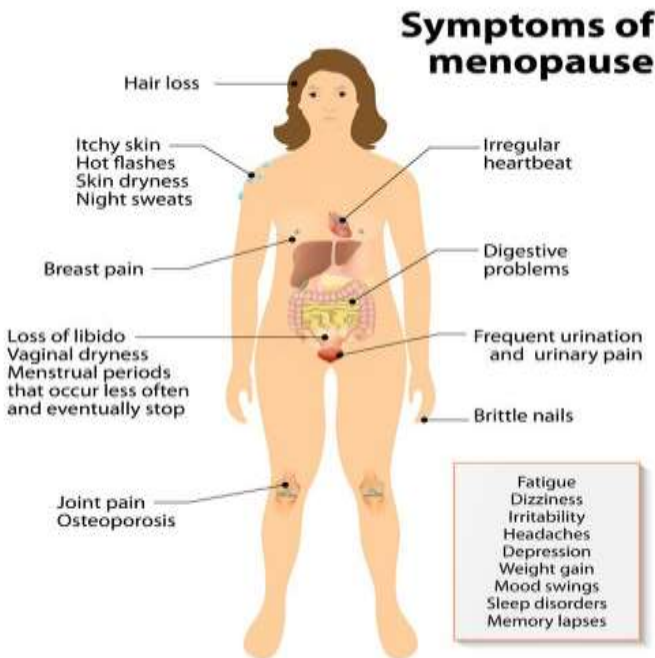
5.1.3 Gejala menopause

Menurut Rostiana dalam Nurpatminingsing (2016) perubahan fisik psikis dan seksual memicu wanita merasa khawatir dan cemas. perubahan psikologis wanita umumnya menjadi lebih sensitive mudah tersinggung dan mudah marah serta merasa sendiri. Menurut Anggraini dalam Sabatini (2016).

Gejala dan penanganan menopause :

1. gejala afektif: wanita mengalami penurunan konsentrasi, penurunan memori, insomnia, perubahan mood sampai depresi. kondisi ini berhubungan dengan penurunan estrogen. estrogen secara umum mempengaruhi perfusi serebral, reseptor estrogen terdapat di neuron, efek estrogen ke syaraf dan secara biokimia mempengaruhi respon stress, jalur komunikasi di otak, sehingga menyebabkan berkurangnya memori, stres juga berhubungan dengan riwayat stres dan distress sebelumnya serta sosio ekonomi yang dialaminya. terapi yang dapat dipilih: terapi sulih hormon estrogen, vitamin b kompleks, kalsium, zink untuk mengatasi depresi hindari alkohol, kafein dapat meningkatkan perubahan mood, kelelahan. Pengobatan alternatif: secara herbal ginkgo biloba: senyawa yang banyak mengandung bioflavonoid meningkatkan sirkulasi darah ke otak dapat dikonsumsi selama 2 minggu dengan dosis 60 – 80 mg. Ginseng (panax ginseng) menstimulasi otak mengurangi stres meningkatkan stamina namun harus berhati-hati pada kondisi hipoglikemia, jantung, hipertensi.
2. Insomnia: kondisi pola tidur yang kurang baik terjadi pada penderita penyakit kronis. Penataksanaan dengan pola hidup sehat. konsumsi kalsium dan magnesium. terapi herbal yang ditawarkan adalah menggunakan aroma terapi bunga lavender akan membantu untuk memudahkan tidur.
3. Perubahan kulit; karena reseptor estrogen berada di dermis dan epidermis kekurangan estrogen berakibat kulit menjadi kering, mudah memar, tonjolan kulit (fibroepiteliomas) Penanganannya dengan meningkatkan minum minimal 8 gelas perhari, gunakan sabun yang lebih lembut

4. Inkontinensia : gangguan perkemihan dialami 15-60 % wanita pasca menopause. penanganan mengkonsumsi bioflavonoid atau fitoestrogen.
5. Gejala vasomotor : hot flashes rasa panas kemerahan dan berkeringat pada malam hari daerah dada, wajah, dan leher frekuensi bervariasi dari jarang sampai 10-30 menit. Penanganan menggunakan pakaian yang nyaman menyerap keringat mengatur suhu lingkungan tempat beristirahat. konsumsi vitamin E, vitamin C dan B kompleks serta magnesium (Constance sinclair,2010).



<https://www.hindustantimes.com/health-and-fitness/early-menopause-may-trigger-aging-old-age-problems-in-women/story-sciAGzmd328TnBheHWgW50.html>

Perubahan fisik yang dapat dialami wanita antara lain rasa panas atau hot flues, susah tidur, detak jantung meningkat berkeringat di malam hari, sakit kepala, kesusahan menahan buang air kecil, dan peningkatan berat badan (Spencer & Brown dalam Karo, 2011).

5.1.4 Terapi Sulih Hormon

Wanita yang mengalami Sindroma menopause kurang lebih 70-80% di Eropa, 60% di Amerika, 57% di Malaysia, 18% di Cina, 10% Jepang dan di Indonesia 5%. Fakta dilapangan secara umum perubahan pada masa menopause berupa hotfluses sebanyak 75% wanita, sakit kepala, sulit tidur, mudah lupa libido menurun, rasa kesemutan pada tangan dan kaki, vagina kering, keluar keringat banyak, jantung berdebar debar sering buang air kecil, sisanya 25% tidak mengalami gangguan. Keluhan yang banyak disampaikan pada saat menopause yaitu vagina kering 38%, nyeri saat senggama 22%, sering buang air kecil 11 %, dengan variasi berat dan lamanya. Wanita menopause merasakan sekitar 2-5 tahun setelah menopause mengalami penyakit kronik akibat berhentinya produksi hormon estrogen dalam jangka panjang dapat seperti penyakit jantung koroner (46%), stroke 20% dan 15% fraktur panggul. Gangguan fisik yang terjadi dapat mengganggu aktivitas kehidupan wanita sehari-hari, serta menurunkan kualitas hidup wanita. upaya yang dapat dipilih untuk mengatasi gangguan adalah dengan terapi sulih hormon (*Hormone replacement Therapy*) dengan upaya mengganti hormon estrogen dan hormon progesteron untuk menghilangkan keluhan dan gangguan akibat menopause. Manfaat TSH dalam jangka panjang mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler dan osteoporosis. Dengan TSH di harapkan kualitas hidup (Sri Dinengsih, 2012)

Pemberian terapi sulih hormon estrogen saja disebut dengan ERT sedangkan jika sulih hormon kombinasi antara

estrogen dan progesterone disebut HRT. manfaat ERT menurunkan gejala perimenopause. HRT bermanfaat: mengurangi kejadian hot flushes meningkatkan massa tulang. Kontra indikasi multak HRT : kanker payudara atau endometrium, tumor karena estrogen. Penyakit hati akut, tromboflebitis, perdarahan pervaginam, kontra ndikasi ERT : hiperplasia endometrium. (Constance sinclair, 2010).

5.2 Aging

5.2.1 Definisi aging

Definisi aging/tua :Definisi kualitatif "tua" adalah lawan kata dari muda yaitu kondisi hilangnya tanda-tanda fisik prima masa muda. Kurun waktu menurunnya produktivitas secara nyata. Sedangkan definisi yang lebih mudah jika dilakukan secara kuantitatif.

Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO) Lansia meliputi :

- a. Usia pertengahan (*middle age*) ialah kelompok usia 45 sampai 59 tahun.
- b. Lanjut usia (*elderly*) ialah kelompok usia antara 60 dan 74 tahun.
- c. Lanjut usia tua (*old*) ialah kelompok usia antara 75 sampai 90 tahun.
- d. Usia sangat tua (*very old*) ialah kelompok usia di atas 90 tahun.(Nugroho, 2008)

5.2.2 Proses Aging

Proses penuaan merupakan proses dimana terjadi kemunduran atau degenerasi yang menyebabkan tubuh kehilangan fungsi dan kemampuannya, termasuk menyebabkan munculnya keriput dan garis halus di wajah atau bagian tubuh lain. Aging atau proses penuaan merupakan siklus kehidupan manusia yang terjadi pada masa setelah dewasa. Proses penuaan pada setiap orang terjadi sangat

bervariasi beberapa mengalami lebih awal dan yang lain lebih lama. Aging dipengaruhi oleh perubahan fisik, psikologi, kerusakan molekuler dan seluler, kapasitas mental menurun beresiko meningkatnya penyakit dan berakhir dengan kematian.

Penuaan dapat mengakibatkan penurunan fungsi fisik sehingga berkurang alat pendengaran, ostroartritis katarak, obstruksi paru kronik, demensia, depresi dan diabetes. Sindrom geriatri yang ditemukan pada masa aging adalah kehilangan kemampuan jaringan dalam memperbaiki dan mempertahankan fungsi normalnya.

Penjelasan Biologis Proses Menua

Penjelasan Hayick (1965) dalam Tamher dan Noorkasiani (2009) tentang menua menurutnya secara genetik sudah terprogram Teori ini didasarkan pada kenyataan bahwa spesies-spesies tertentu memiliki harapan hidup yang tertentu pula. Manusia yang memiliki rentang kehidupan maksimal sekitar 110 tahun, sel-selnya diperkirakan hanya mampu membelah sekitar 50 kali, setelah itu akan mengalami deteriorasi.

Sedangkan Burger (1994) dalam Noorkasiani Tamber (2009) berpendapat bahwa Bahwa sel-sel satu sama lainnya saling berinteraksi dan mempengaruhi. Keadaan tubuh akan baik-baik saja selama sel-sel masih berfungsi dalam suatu harmoni. Akan tetapi, bila tidak lagi demikian, maka akan terjadi kegagalan mekanisme *feed-back* dimana lambat laun sel-sel akan mengalami degenerasi.

Sedangkan penjelasan tentang penuaan yang paling tua teori pemakaian dan keausan (*Tear and Wear*), dimana tahun demi tahun hal ini berlangsung dan lama-kelamaan akan timbul *deteriorasi*. Ada juga yang mengatakan bahwa proses menua adalah proses yang secara tidak sadar diwariskan yang

berjalan dari waktu ke waktu untuk mengubah sel atau struktur jaringan (teori genetik).

Lingkungan juga dianggap sebagai faktor paling besar terhadap proses menua yang menurut teori ini, faktor-faktor didalam lingkungan (misalnya karsinogen dari industri, cahaya matahari, trauma dan infeksi) dapat membawa perubahan dalam proses penuaan.

Dan banyak sekali penjelasan lain berkaitan dengan penuaan antara lain Teori Imunitas, teori radikal bebas, teori stress, psikologis, Teori Disengagement, dan lain-lain,.

Mengapa sebagian orang awet muda dan mengapa sebagian lain cepat tua?

Titiek Puspa adalah contoh orang berusia lanjut tapi secara fisik relatif muda. Sementara mendiang Gombloh semasa hidupnya secara fisik menunjukkan lanjut usia (gigi ompong, kulit keriput, kurus, dan tampak lemah) sementara usianya masih 35 tahun-an. Mengapa demikian? Pasti ada faktor-faktor yang mempengaruhi mengapa tiap orang mempunyai kecenderungan awet muda, lainnya normal, sementara sebagian segera tua.

Proses penuaan biologis ini terjadi secara perlahan-lahan dan dibagi menjadi beberapa tahapan, antara lain:

1. Tahap Subklinik (Usia 25 – 35 tahun): Usia ini dianggap usia muda dan produktif, tetapi secara biologis mulai terjadi penurunan kadar hormon di dalam tubuh, seperti growth hormone, testosteron dan estrogen. Namun belum terjadi tanda-tanda penurunan fungsi-fungsi fisiologis tubuh
2. Tahap Transisi (Usia 35 – 45 tahun): Tahap ini mulai terjadi gejala penuaan seperti tampilan fisik yang tidak muda lagi, seperti penumpukan lemak di daerah sentral, rambut putih mulai tumbuh, penyembuhan lebih lama, kulit mulai berkeriput, penurunan kemampuan fisik dan dorongan seksual hingga berkurangnya gairah hidup.

Radikal bebas mulai merusak ekspresi genetik yang dapat bermanifestasi pada berbagai penyakit.

Terjadi penurunan lebih jauh kadar hormonhormon tubuh yang mencapai 25% dari kadar optimal. Klinik (Usia 45 tahun ke atas): Gejala dan tanda penuaan menjadi lebih nyata yang meliputi penurunan semua fungsi sistem tubuh, antara lain sistem imun, metabolisme, endokrin, seksual dan reproduksi, kardiovaskuler, gastrointestinal, otot dan saraf. Penyakit degeneratif mulai terdiagnosis, aktivitas dan kualitas hidup berkurang akibat ketidakmampuan baik fisik maupun psikis yang sangat terganggu.

Penuaan dini adalah proses penuaan kulit yang lebih cepat dari waktunya. Penuaan dini bisa terjadi pada siapa saja, terutama di Indonesia yang merupakan daerah beriklim tropis dengan sinar matahari berlimpah. Proses degeneratif terjadi lebih cepat pada kulit yang terlalu sering terpapar sinar ultraviolet. Proses penuaan biasanya ditandai dengan munculnya garisgaris halus atau keriput wajah. Namun proses penuaan sendiri merupakan proses yang lebih kompleks daripada hanya sekedar keriput wajah. Penyebab penuaan dini pada kulit adalah faktor dari lingkungan dan juga dari dalam pribadi orang tersebut. Penyebab yang paling banyak terjadi dikarenakan oleh paparan radikal bebas berupa sinar ultraviolet . Radikal bebas adalah molekul atau atom yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Elektron tersebut sangat reaktif dan cepat bereaksi dengan molekul lain sehingga terbentuk radikal bebas. Radikal bebas dapat menimbulkan kerusakan sel berupa penuaan dini dan berbagai penyakit. Salah satu upaya untuk menangkap radikal bebas yaitu antioksidan seperti vitamin C dan E (Aizah, 2016)

5.2.3 Faktor penyebab penuaan :

1. Faktor internal :
Beberapa faktor internal ialah radikal bebas, hormon yang berkurang, proses glikosilasi, metilasi, apoptosis, dan sistem kekebalan yang menurun.
2. Faktor eksternal: diet tidak sehat, gaya hidup tidak sehat, kebiasaan salah, polusi lingkungan, stress, dan kemiskinan.

Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Penuaan.
Wirakusuma (2000) dalam Noorkasiani Tamher (2009) :

1. Penuaan dini
Orang yang memiliki keturunan penuaan diri harus berwaspada dan berusaha dan berusaha mencegah efek negatif dari faktor genetiknya.
2. Penyakit turunan
Orang mengidap penyakit turunan seperti penyakit jantung, hipertensi ataupun diabetes meletus, harus memperhatikan dan menjaga pola makan serta aktivitasnya.
3. Perbedaan tingkat intelegensi
Pada umumnya orang memilki intelegensia tinggi lebih lambat menjadi tua, itu kerena ia aktif befikir dan melatih kemampuan intelektualnya sehingga dapat memperlambat proses penurunan fungsi otak.
4. Warna kulit
Biasanya orang yang berkulit putih lebih muda terserang osteoporosis dari pada mereka yang berkulit hitam.
5. Kepribadian
Orang yang berambisi, bekerja keras dan dikejar-kejar tugasnya, lebih muda tersinggung dan gelisah. Ia sering cepat stres, yang mengakibatkan rentan penyakit.

Tanda penuaan :

1. Secara fisik : Akibat penurunan fungsi itu, maka muncul berbagai tanda dan gejala proses penuaan, yang pada dasarnya dibagi dua bagian, yaitu: massa otot berkurang, lemak meningkat, kulit berkerut, daya ingat berkurang, fungsi seksual terganggu, kemampuan kerja menurun, sakit tulang , menurunnya bahkan terhentinya fungsi berbagai organ tubuh.
2. Tanda penuaan berhubungan dengan psikologis: merasa cemas, sulit tidur, gairah hidup berkurang dan berkurangnya daya ingat serta mudah tersinggung menurunnya gairah hidup, sulit tidur, mudah cemas, mudah tersinggung

Respon Penerimaan aging :

Pada umumnya orang merasa pasrah bahwa menjadi tua harus mengalami segala macam penyakit, kemunduran, kekurangan, dan ketidakberdayaan. Bahkan istilah “penyakit tua” sangat dikenal oleh masyarakat luas. Maka pada umumnya orang cenderung berdiam dirmenerima dengan pasrah bahwa bertambahnya usia harus diikuti segala macam kekurangan itu

Perkembangan ilmu kedokteran, khususnya anti-aging medicine telah membawa konsep baru dalam dunia kedokteran yaitu : manusia tetap dapat hidup dengan kualitas yang prima walaupun usia tua.

Bahkan proses penuaan dapat dihambat, dan usia harapan hidup dapat menjadi lebih panjang dengan kualitas hidup yang baik.

Proses penuaan sama dengan penyakit yang dapat dicegah dan diobati. :

1. Anggapan bahwa bertambahnya usia harus disertai dengan segala kekurangan dan ketidakberdayaan semestinya dihilangkan.

2. Berarti manusia masa kini tidak harus pasrah bahwa memasuki usia yang bertambah mesti mengalami segala macam ketidakmampuan.
3. Pandangan baru yang mesti ditanamkan pada diri manusia Indonesia masa kini. Artinya, usia boleh bertambah tetapi kemampuan fisik dan psikis tetap baik sehingga kualitas hidup juga tetap baik.
4. Upaya mempertahankan kualitas hidup harus disesuaikan dengan faktor tersebut.
5. Konsep Anti-Aging Medicine :proses penuaan dapat diperlambat, bahkan dikembalikan ke keadaan semula, sehingga kualitas hidup dapat dipertahankan.
6. Usia harapan hidup akan meningkat dan tetap dalam keadaan sehat

Teori yang berhubungan dengan aging

Teori yang berhubungan dengan proses penuaan :

- 1) Teori Wear and Tear Tubuh dan selnya menjadi rusak karena terlalu sering digunakan dan disalahgunakan. Organ tubuh, seperti hati, lambung, ginjal, kulit, dan yang lain, menurun karena toksin di dalam makanan dan lingkungan, konsumsi berlebihan lemak, gula, kafein, alkohol, dan nikotin, karena sinar ultraviolet, dan karena stress fisik dan emosional. Tetapi kerusakan ini tidak terbatas pada organ, melainkan juga terjadi di tingkat sel. Hal ini berarti walaupun seseorang tidak pernah merokok, minum alkohol, dan hanya mengonsumsi makanan alami, dengan menggunakan organ tubuh secara biasa saja, pada akhirnya terjadi kerusakan.
- 2) Teori Neuroendokrin Teori ini menyangkut peranan berbagai hormon bagi fungsi organ tubuh. Pada usia muda berbagai hormon bekerja dengan baik mengendalikan berbagai fungsi organ tubuh. Karena itu pada masa muda fungsi berbagai organ tubuh sangat optimal, seperti

kemampuan bereaksi terhadap panas dan dingin, kemampuan motorik, fungsi seksual, dan fungsi memori. Hormon bersifat vital untuk memperbaiki dan mengatur fungsi tubuh. Ketika manusia menjadi tua, tubuh hanya mampu memproduksi hormon lebih sedikit sehingga kadarnya menurun. Akibatnya berbagai fungsi tubuh terganggu. Growth hormone yang membantu pembentukan massa otot, Human Growth Hormon (HGH), testosteron, dan hormon tiroid, akan menurun tajam ketika menjadi tua.

- 3) Teori Kontrol Genetika Faktor genetik memiliki peran besar untuk menentukan kapan menjadi tua dan umur harapan hidup, dapat dianalogikan individu lahir seperti mesin yang telah diprogram sebelumnya untuk merusak diri sendiri. Tiap individu memiliki jam biologi yang telah diatur waktunya untuk dapat hidup dalam rentang waktu tertentu. Ketika jam biologi tersebut berhenti, merupakan tanda individu tersebut mengalami proses penuaan kemudian meninggal dunia, waktu dalam jam biologi sangat bervariasi tergantung pada peristiwa yang terjadi dalam kehidupan individu tersebut dan pola hidupnya.
- 4) Teori Radikal Bebas Radikal bebas merupakan suatu molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya, dapat bereaksi dengan molekul lain, menimbulkan reaksi berantai yang sangat destruktif. Radikal bebas bersifat sangat reaktif. Radikal bebas akan merusak membran sel, Deoxyribo Nucleic Acid (DNA), dan protein. Banyak studi mendukung ide bahwa radikal bebas mempunyai kontribusi yang besar pada terjadinya penyakit yang berhubungan dengan proses penuaan seperti kanker, penyakit jantung dan proses penuaan.
- 5) Teori neuroendokrinologi proses penuaan terjadi karena hormon yang diproduksi tidak mampu menyeimbangkan

dengan kebutuhan fungsi tubuh sehingga menyebabkan penuaan.

6) Teori kendali genetik

Penuaan diatur secara genetik dalam DNA manusia. Saat ini kemajuan teknologi dapat mengatasi memperbaiki dan mencegah kerusakan dengan memperbaiki DNA manusia atau rekayasa genetik.

5.2.3 Pencegahan

Proses penuaan merupakan proses alamiah yang terjadi pada makhluk hidup, ditandai dengan penurunan fungsi berbagai organ. Proses ini dipicu oleh berbagai faktor, baik faktor intrinsik maupun ekstrinsik. Pada penuaan dini, proses ini terjadi lebih awal. Berbagai penelitian telah dilakukan terkait proses penuaan ini dan hasilnya menjadi dasar berbagai terapi untuk mencegah penuaan dini. Proses penuaan sendiri terjadi karena adanya gen p53 (protein 53), yang mengatur proses apoptosis atau kematian sel. Aktivasi gen ini dipicu oleh kerusakan sel akibat kerusakan DNA, adanya stress oksidatif yang menghasilkan radikal bebas, dan terjadinya peradangan. Selain itu juga karena memendeknya telomer (bagian paling ujung DNA) yang menyebabkan sel tidak dapat memperbanyak diri serta menyebabkan penurunan fungsi sel.

Penuaan juga disebabkan karena penurunan produksi hormon dan zat kimia yang dibutuhkan sel untuk menjalankan fungsinya. Penyebab lain adalah radikal bebas yang dihasilkan dalam proses metabolisme aerob (yang membutuhkan oksigen) di sel. Juga berasal dari respons tubuh terhadap infeksi, proses peradangan, metabolisme arginina (salah satu asam amino esensial), dan aktivitas enzim-enzim oksidase. Sinar ultraviolet, X-ray, polusi udara, obat-obatan tertentu, merokok, dan nutrisi yang buruk juga memicu proses penuaan. Pada kulit, proses penuaan menyebabkan atrofi atau penyusutan sel lapisan kulit, baik epidermis (lapisan luar kulit), dermis

(lapisan kulit di bawah epidermis) ataupun subkutan (lapisan di bawah kulit). Selain itu juga terjadi penurunan suplai nutrisi, proliferasi atau perbanyakkan sel berkurang, termasuk keratinosit (bahan pembangun kulit), fibroblas (sel jaringan ikat) dan melanosit (sel yang memproduksi melanin atau pigmen).

Penuaan juga menghambat pembentukan kolagen, elastin, proteoglikan yang merupakan zat-zat penting yang berfungsi mempertahankan elastisitas, kelenturan, dan kelembaban kulit. Karena proses penuaan, kulit akan terlihat lebih kering, kusam, tipis, elastis berkurang, terdapat kerutan, dan bercak-bercak hitam. Penuaan pada kulit yang merupakan organ terluar tubuh akan lebih terlihat. Namun, ada banyak cara yang dapat dilakukan untuk mengurangi gejala tersebut. Misalnya, dengan memberi suplemen antioksidan, retinoid, terapi sulih hormone, terapi sel punca, modifikasi telomerase, pengaturan diet, perawatan dengan laser, peeling, facelift, platelet-rich plasma, dan lain-lain.

Produk-produk perawatan yang menghambat penuaan kulit juga banyak ditawarkan. Mulai dari masker, krim, makanan, minuman, jamu, hingga herbal. Namun, hal yang harus diperhatikan dalam memilih produk adalah produk tersebut tidak mengandung bahan berbahaya, misalnya merkuri, hidrokuinon, dan sudah harus memperoleh izin resmi dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM).

Gaya Hidup Sehat Pencegahan penuaan dini yang paling utama sebenarnya adalah menjalankan gaya hidup yang sehat dan tidak mengharap hasil yang cepat atau instan.

Pola makan yang tepat adalah:

- 1) Memakan makanan yang sesuai kebutuhan dan mengandung nutrisi yang dibutuhkan tubuh.
- 2) Mengurangi asupan karbohidrat dan gula yang tinggi.
- 3) Membatasi makanan yang dipanggang dan digoreng, utamakan makanan yang direbus atau dikukus.

- 4) Konsumsi makanan yang mengandung antioksidan, seperti bayam, tomat, wortel, ubi merah, brokoli, kiwi, anggur, teh hijau, dan kayu manis.
- 5) Mengurangi asupan asam lemak Omega 6 dan lemak trans.
- 6) Banyak makan yang mengandung Asam Lemak Omega 3 yang terdapat pada sayuran berdaun hijau, kacang walnut, salmon, sarden, dan halibut.

Probiotik juga bermanfaat untuk kesehatan saluran cerna dan anggota tubuh lain, misalnya kulit, rambut, kuku, dan vagina. Selain mengatur pola makan, hal lain yang perlu dilakukan untuk mencegah penuaan dini adalah olahraga teratur, cukup tidur, kurangi stres, dan hindari merokok.

Perlindungan terhadap sinar ultraviolet juga penting dalam mencegah penuaan dini, terutama pada kulit. Hal ini dapat dilakukan dengan pemakaian tabir surya secara rutin dan memakai alat pelindung, misalnya topi dan payung. Konsumsi suplemen antioksidan tidak diperlukan bila nutrisi dari makanan sehari-hari sudah mencukupi. Hal ini untuk menghindari efek samping yang tidak diharapkan. Tindakan kosmetik untuk memperbaiki kulit yang mengalami penuaan dini, misalnya laser, peeling, facelift, harus dilakukan oleh tenaga profesional yang memiliki kompetensi yang sesuai.

(dr Eka Komarasari and Sitanala, 2019)

Upaya menghambat penuaan Pada dasarnya upaya menghambat proses penuaan dapat dilakukan sebagai berikut.

1. Menjaga kesehatan tubuh dan jiwa dengan gaya hidup sehat. Termasuk dalam gaya hidup sehat ialah:
 - a) Berolahraga teratur: minimal 30 menit setiap hari atau hampir setiap hari
 - b) Makanan sehat dan cukup: rendah kalori, banyak sayur dan buah, cukup protein
 - c) Hindari dan atasi stress

- d) Hindari bahan yang bersifat racun, seperti merokok dan alkohol berlebihan, pestisida, bahan pengawet yang dilarang
 - e) Ada keseimbangan antara kesibukan dan relaksasi
2. Kehidupan berkeluarga harus berlangsung harmonis, termasuk kehidupan seksual; hindari perilaku seksual yang tidak sehat
 3. Jangan merasa sudah tua dan tidak berdaya
 4. Lakukan pekerjaan sebagai sebuah kesenangan
 5. Hiduplah dalam lingkungan sosial yang sesuai hati Nurani
 6. Upayakan selalu berpikir positif dan optimis
 7. Jangan merasa sehat dan normal hanya karena tidak merasakan keluhan yang serius
 8. Lakukan pemeriksaan kesehatan secara berkala yang diperlukan dan sesuai dengan kondisi masing-masing
 9. Jangan gunakan obat atau ramuan yang tidak punya dasar ilmiah yang jelas dan tanpa petunjuk tenaga ahli
 10. Gunakan obat dan suplemen yang diperlukan sesuai petunjuk ahli, untuk mengembalikan fungsi berbagai organ tubuh yang menurun dengan bertambahnya usia(Pangkahila, 2019)

DAFTAR PUSTAKA

- Aizah, S. 2016. 'Antioksidan Memperlambat Penuaan Dini Sel Manusia', *Prosiding Seminar Nasional IV Hayati*, pp. 182–185. Available at: Pusat Studi Anti-Aging Medicine%0AProgram Magister Anti-Aging Medicine Bagian Andrologi dan Seksologi%0AFakultas Kedokteran Univesitas Udayana Manusia.
- dr Eka Komarasari, S. K. and Sitanala, D. S. P. K. dan K. R. S. K. dr. 2019. 'Cara Sehat Cegah Penuaan Dini pada Kulit', *MediaKom Sehat Negeriku (Kementerian Kesehatan RI)*, (108), pp. 39–40. Available at: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/topik/mediakom/>.
- Mazida, E. and Wijaya, C. 2022. 'Tingkat Pengetahuan Tentang Menopause Dan Kesiapan Menghadapi Masa Menopause Di Desa Bumi Pratama Mandira', *Al-Iqra Medical Journal : Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*, 5(2), pp. 121–127. doi: 10.26618/aimj.v5i2.8532.
- Novianti, R. and Yunita, P. 2019. 'Hubungan Pengetahuan Ibu Usia Premenopause Tentang Menopause Dengan Kesiapan Menghadapi Masa Menopause Di Puskesmas Sei Pancur Kota Batam tahun 2017', *Jurnal Kebidanan*, 9(2), pp. 13–18. Available at: nabillah.300709.c@gmail.com.
- Pangkahila, W. 2019. 'Memperlambat Penuaan Meningkatkan Kualitas Hidup', *Pusat Studi Anti-Aging Medicine*, pp. 1–3. Available at: Pusat Studi Anti-Aging Medicine%0AProgram Magister Anti-Aging Medicine Bagian Andrologi dan Seksologi%0AFakultas Kedokteran Univesitas Udayana Manusia.

- Setiawan, R., Iryanti, I. and Muryati, M. 2020. 'Efektivitas Media Edukasi Audio-visual dan Booklet terhadap Pengetahuan Premenopause, Efikasi Diri dan Stres pada Wanita Premenopause di Kota Bandung', *Perilaku dan Promosi Kesehatan: Indonesian Journal of Health Promotion and Behavior*, 2(1), p. 1. doi: 10.47034/ppk.v2i1.3876.
- Sri Dinengsih, C. S. 2012. 'PENGARUH RIWAYAT REPRODUKSI, STATUS MENOPAUSE DAN TERAPI SULIH HORMON TERHADAP SINDROMA MENOPAUSE PADA WANITA PASCA MENOPAUSE DI RSPAD GATOT SUBROTO TAHUN 2012', pp. 6041–6058. Available at: dini_alba@yahoo.com.

BAB 6

THE BREAST

Oleh Kusmayra Ambarwati

6.1 Pendahuluan

Payudara, atau kelenjar susu, adalah organ endokrin yang luar biasa yang mengalami pertumbuhan, diferensiasi, dan laktasi sebagai respons terhadap interaksi hormon dan stimulasi yang kompleks. Payudara, yang merupakan satu-satunya organ yang tidak sepenuhnya berkembang saat lahir, memberikan nutrisi dan perawatan pada bayi yang akan dilahirkan.

Sangat penting bahwa penyedia layanan kesehatan memahami anatomi payudara wanita dan mekanisme fisiologis produksi Air Susu Ibu (ASI). Sama pentingnya untuk mengenali anatomi struktur mulut bayi yang unik dan mekanisme fisiologis menyusui. Anatomi tidak seharusnya berubah, tetapi persepsi dan pengetahuan kita tentang hal itu telah banyak berubah. Karena USG resolusi tinggi telah memungkinkan kita untuk melihat ke dalam payudara. Dalam laktasi, seperti pada semua sistem biologis manusia, ada hubungan kerja antara anatomi (bentuk) dan fisiologi (fungsi). Meskipun fungsi berubah sebagai perubahan bentuk, kapasitas fungsional payudara manusia tidak sepenuhnya ditentukan oleh bentuk. Ukuran payudara, misalnya, adalah prediktor yang kurang tepat untuk menentukan kemampuan laktasi. ((LEAARC's), 2019)

6.2 Perkembangan Payudara

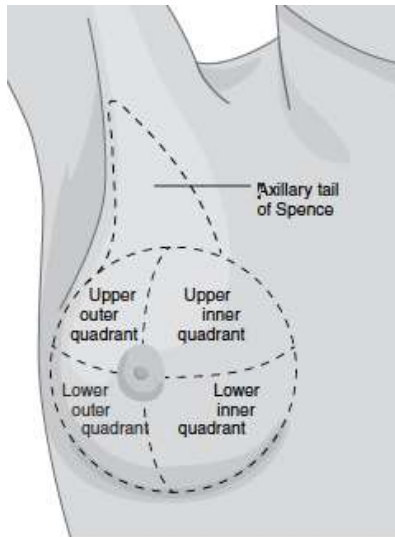
1. Perkembangan payudara mengalami banyak perubahan selama tahap embrionik dan neonatal.
 - a. Minggu 3 hingga 4: Garis susu primitif terbentuk dan berjalan secara bilateral dari aksila ke pangkal paha.
 - b. Minggu 4 hingga 5: Garis susu menjadi punggungan susu atau kumpulan bakal payudara. Payudara berpasangan berkembang dari garis jaringan kelenjar ini.
 - c. Minggu 7 hingga 8: Penebalan dan pertumbuhan ke dalam dinding dada berlanjut.
 - d. Minggu 12 hingga 16: Sel-sel khusus berdiferensiasi menjadi otot polos puting dan sebuah areola. Sel epitel berkembang menjadi tunas susu. Cabang epitel terbentuk hingga akhirnya menjadi alveoli.
 - e. Minggu 15 hingga 25: Depresi epitel dangkal (lubang susu) mulai terbentuk, yang mewakili sebuah Alveoli Sekretori yang akan datang. Lubang susu menjadi tinggi, membentuk puting susu dan areola. Puting terbalik terjadi ketika lubang gagal terangkat. Setelah 32 minggu: Sebuah lumen (kanal) terbentuk di setiap bagian dari sistem percabangan. Jangka pendek: 15 sampai 25 saluran susu membentuk kelenjar susu janin. Neonatus: Galaktorea dimulai, yang merupakan sekresi cairan seperti kolostral dari jaringan susu neonatal yang dihasilkan dari pengaruh hormon ibu.
2. Perkembangan payudara berlanjut hingga pubertas

Pertumbuhan payudara sejalan dengan pertumbuhan fisik umum. Pertumbuhan parenkim payudara (misalnya, bagian fungsional payudara) menghasilkan saluran, lobus, alveoli, dan bantalan lemak di sekitarnya. Timbulnya menstruasi pada usia 10 hingga 12 tahun terus berlanjut mengikuti perkembangan payudara.

- Saluran primer dan sekunder tumbuh dan membelah. Tunas ujung terminal terbentuk, yang kemudian menjadi alveoli (kantong kecil tempat susu dikeluarkan) di payudara wanita dewasa. Proliferasi dan pertumbuhan aktif jaringan duktal terjadi selama setiap siklus menstruasi dan berlanjut hingga sekitar usia 35 tahun.
3. Perkembangan lengkap fungsi payudara hanya terjadi pada kehamilan.
Ukuran payudara meningkat, kulit tampak lebih tipis, dan pembuluh darah menjadi lebih menonjol. Diameter areola meningkat, (HYTTEN, 1954) kelenjar Montgomery membesar, dan pigmen puting menjadi gelap.
 4. Anomali dalam perkembangan payudara dapat terjadi akibat beberapa penyakit, kemoterapi, radiasi terapeutik ke dada, operasi dada, atau cedera pada dada
 5. Programmed apoptosis (kematian sel) yang terjadi pada akhir laktasi telah disarankan sebagai salah satu teori skrining untuk tingkat kanker payudara yang lebih rendah pada wanita yang telah menyusui. (Shema *et al.*, 2007)

6.3 Anatomi Umum Payudara Dewasa

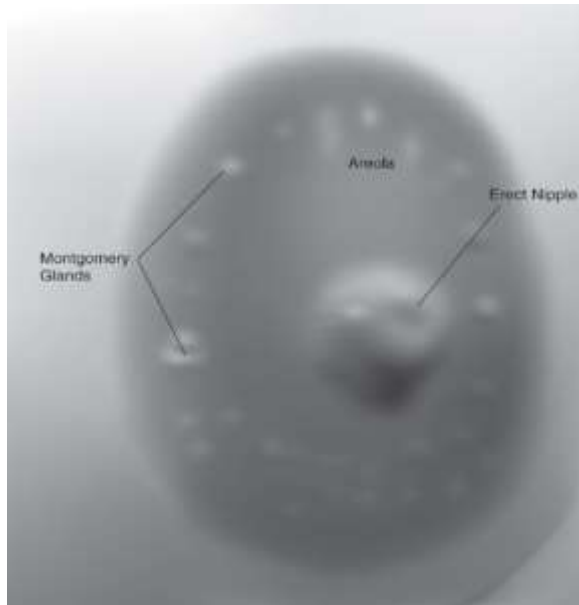
1. Payudara eksterior terletak di fasia superfisial (jaringan fibrosa di bawah kulit) antara kedua tulang rusuk dan ruang interkostal keenam



Gambar 6.1. Kuadran payudara dan ekor aksila spence ((LEAARC's), 2019)

Jaringan kelenjar susu yang memproyeksikan ke daerah aksila disebut ekor Spence. Ini dibedakan dari jaringan supernumerary karena terhubung ke sistem saluran. Area potensial ini juga dapat dipengaruhi oleh mastitis. Permukaan kulit mengandung kelenjar puting, areola, dan Montgomery. Meskipun ukuran payudara dapat menunjukkan potensi penyimpanan susu, ukuran (Daly and Hartmann, 1995; Hartmann *et al.*, 1996) tidak terkait dengan kapasitas fungsional. Komposisi lemak payudaralah yang berhubungan dengan ukuran dan bentuknya.

2. Daerah areola puting menyediakan sumber nutrisi bagi bayi yang baru lahir dan memberi makan.



Gambar 6.2. Daerah aerolar puting ((LEAARC's), 2019)

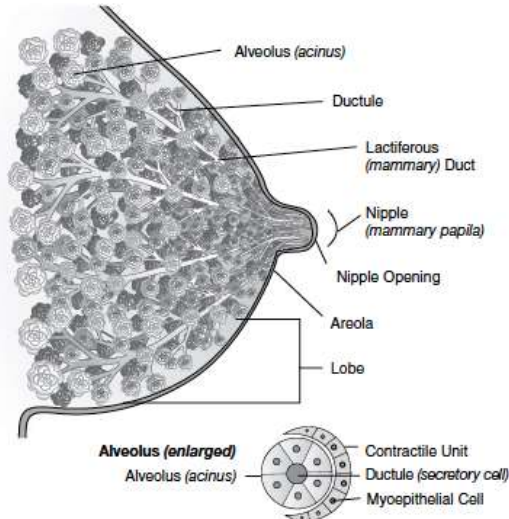
3. Puting adalah elevasi berbentuk kerucut yang terletak sedikit di bawah pusat areola.

Diameter rata-rata puting adalah 1,6 cm; Panjang rata-rata adalah 0,7 cm.(Wambach and Spencer, 2021) Serabut otot polos berfungsi sebagai mekanisme penutupan untuk menjaga ASI agar tidak terus bocor dari puting susu. Puting dipersarafi secara padat dengan ujung saraf sensorik. Otot dalam longitudinal dan otot melingkar dan radial luar membuat puting tegak ketika Dikontrak. Venostasis memperlambat aliran darah dan mengurangi luas permukaan. Puting menjadi lebih kecil, lebih kencang, dan lebih menonjol untuk membantu bayi melekat.

4. Areola adalah area melingkar berpigmen gelap yang mengelilingi puting susu.

Diameter rata-rata adalah 6,4 cm.(Wambach and Spencer, 2021) Ini dibangun dari otot polos dan serat jaringan ikat kolagen, elastis, dalam radial dan pengaturan melingkar. Peningkatan deposit melanin selama kehamilan menyebabkan penggelapan terjadi, yang biasanya disertai dengan pembesaran. Montgomery tubercles terletak di sekitar areola. Bagian ini mengandung bukaan duktal kelenjar sebaceous dan lactiferous dan kelenjar keringat. Tuberkel membesar selama kehamilan. Bagian ini mengeluarkan zat yang melumasi dan melindungi puting susu. Sekresi menghasilkan aroma untuk membantu bayi menemukan puting.(Schaal *et al.*, 2006; Doucet *et al.*, 2009)

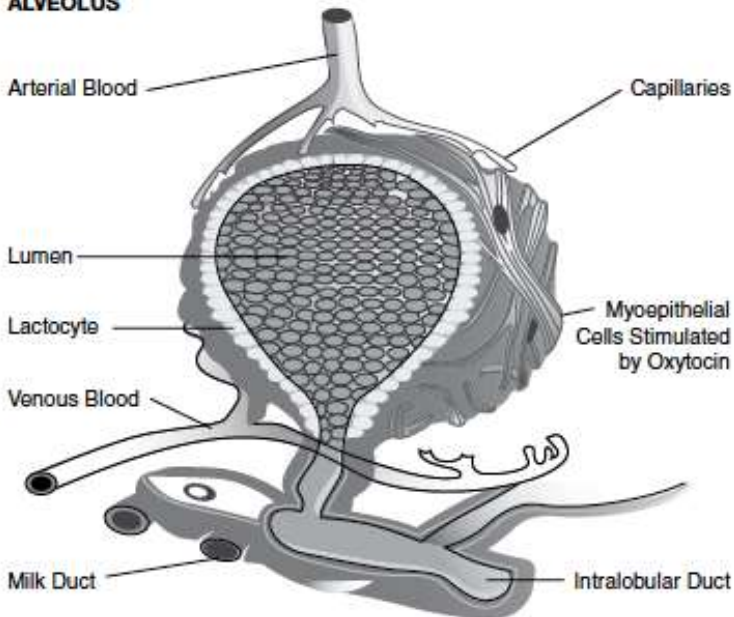
5. Parenkim merupakan bagian fungsional payudara



Gambar 6.3. Struktur payudara untuk menyusui
(LEAARC's), 2019)

Alveoli adalah unit penghasil susu di payudara.

ALVEOLUS



Gambar 6.4. Penampang alveolus ((LEAARC's), 2019)

Laktosit, yang merupakan sel epitel khusus yang melapisi bagian dalam alveolus, menyerap nutrisi, imunoglobulin, dan hormon dari aliran darah untuk menyusun ASI. Situs reseptor prolaktin di laktosit memungkinkan prolaktin diserap dari darah dan masuk ke dalam alveoli untuk merangsang produksi susu. Sel-sel myoepithelial membungkus alveoli dan berkontraksi sebagai respons terhadap oksitosin untuk mengeluarkan susu ke dalam duktus. Lobus adalah kelompok lobulus yang diisi dengan alveoli. Payudara mengandung 15 sampai 25 lobus yang membawa susu melalui duktus dari alveoli ke puting susu. Setiap lobus mengandung 10 hingga 100 alveoli dalam sistem duktus yang rumit yang bercabang dari lobus dan

menyatu menjadi saluran laktiferus di belakang puting susu. Pencitraan ultrasound menunjukkan hubungan antara lobus.(Geddes, 2007) Saluran cabang sangat dekat dengan puting susu. Bagian ini melebar sementara sebagai respons terhadap pengeluaran ASI dan kemudian menyempit ketika saluran dikosongkan.(Ramsay *et al.*, 2004, 2005) Susu yang tidak dikeluarkan mengalir mundur ke atas duktus pengumpul. Saluran lactiferous menyebabkan bukaan di puting susu. Setiap puting memiliki 4 hingga 18 bukaan; ada rata-rata dari 9 bukaan.(Losken *et al.*, 2005)

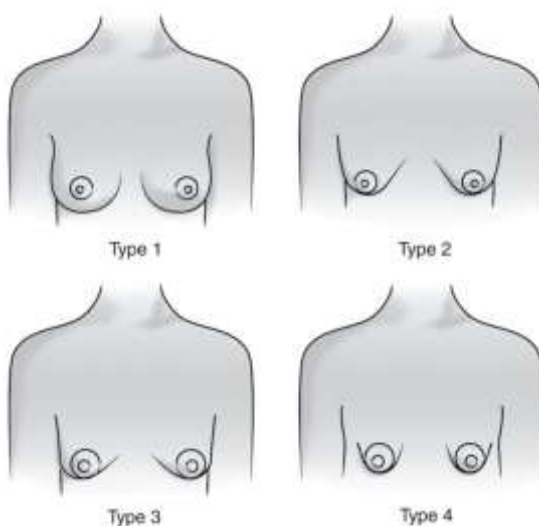
6. Stroma, jaringan pendukung payudara, termasuk jaringan ikat, jaringan lemak, pembuluh darah, saraf, dan limfatik
Ligamen Cooper berjalan secara vertikal melalui payudara dan menempelkan lapisan dalam subkutan jaringan ke lapisan dermis kulit.

6.3 Variasi Anatomi Payudara

Payudara bervariasi dalam ukuran, bentuk, warna, dan penempatan pada dinding dada . Berat payudara meningkat melalui kehamilan dan menyusui: Wanita tidak hamil: Payudara dewasa memiliki berat sekitar 200 g. Kehamilan jangka pendek: Payudara memiliki berat antara 400 dan 600 g. Laktasi: Payudara dapat memiliki berat 600 hingga 800 g. Bentuk asimetri adalah hal umum; Payudara kiri sering kali lebih besar daripada payudara kanan.(Losken *et al.*, 2005)

Tabel 6.1. Tipe Payudara ((LEAARC's), 2019)

Breast type	Physical characteristics
Type 1	Round breasts, normal lower, medial and lateral quadrant
Type 2	Hypoplasia of the lower medial quadrant
Type 3	Hypoplasia of the lower medial and lateral quadrant
Type 4	Severe constrictions, minimal breast base



Gambar 6.5. Tipe Payudara ((LEAARC's), 2019)

6.4 Mamogenesis

Mammogenesis, yang merupakan perkembangan dari kelenjar susu dan struktur terkait dalam payudara, terjadi sepanjang kehidupan janin, remaja, dan dewasa. Mamogenesis

adalah waktu pertumbuhan, diferensiasi fungsional, dan regresi. Lingkungan hormonal selama kehamilan selesai mempersiapkan payudara untuk mengambil peran bergizi bayi setelah lahir. Setelah melahirkan, perubahan besar terjadi di lingkungan hormonal, memungkinkan yang rumit sistem umpan balik neuroendokrin untuk memproduksi dan memberikan susu dengan volume dan komposisi yang berubah untuk bertemu kebutuhan dan simpanan bayi saat ia tumbuh dan berkembang. Payudara mampu menyusui penuh dari sekitar 16 minggu kehamilan dan seterusnya. ASI tidak "masuk" karena sudah ada sebelum melahirkan, selama laktogenesis I, dalam bentuk kolostrum. Produksi susu berada di bawah kontrol endokrin atau hormonal sebelum pengiriman plasenta dan perubahan ke autokrin (atau lokal) kontrol selama laktogenesis II. Produksi yang melimpah ditekan selama kehamilan dengan menghambat hormon sampai kelahiran plasenta, ketika perubahan hormon terjadi dan diikuti oleh stimulus maka terjadi keseimbangan. Bayi menyusui memberikan sinyal pada payudara untuk menghasilkan jumlah susu yang banyak Faktor utama (misalnya, kesehatan ibu) dan faktor sekunder (misalnya, tidak menyusui dini) dapat mempengaruhi kuat .(Wambach and Spencer, 2021)

DAFTAR PUSTAKA

- (LEAARC's), L. E. A. and A. R. C. 2019. *Core Curriculum for Interdisciplinary Lactation Care*. Edited by S. H. Campbell et al. Jones & Bartlett Learning, LLC, an Ascend Learning Company.
- Daly, S. E. and Hartmann, P. E. 1995. 'Infant demand and milk supply. Part 1: Infant demand and milk production in lactating women.', *Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association*, 11(1), pp. 21–26. doi: 10.1177/089033449501100119.
- Doucet, S. *et al.* 2009. 'The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates.', *PloS one*, 4(10), p. e7579. doi: 10.1371/journal.pone.0007579.
- Geddes, D. T. 2007. 'Inside the lactating breast: the latest anatomy research.', *Journal of midwifery & women's health*, 52(6), pp. 556–563. doi: 10.1016/j.jmwh.2007.05.004.
- Hartmann, P. E. *et al.* 1996. 'Breast Development and Control of Milk Synthesis', *Food and Nutrition Bulletin*, 17(4), pp. 1–12. doi: 10.1177/156482659601700404.
- HYTTEN, F. E. 1954. 'Clinical and chemical studies in human lactation. IX. Breast-feeding in hospital.', *British medical journal*, 2(4902), pp. 1447–1452. doi: 10.1136/bmj.2.4902.1447.
- Losken, A. *et al.* 2005. 'An objective evaluation of breast symmetry and shape differences using 3-dimensional images.', *Annals of plastic surgery*, 55(6), pp. 571–575. doi: 10.1097/01.sap.0000185459.49434.5f.

- Ramsay, D. T. *et al.* 2004. 'Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women.', *Pediatrics*, 113(2), pp. 361–367. doi: 10.1542/peds.113.2.361.
- Ramsay, D. T. *et al.* 2005. 'The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump.', *Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association*, 21(4), pp. 421–428. doi: 10.1177/0890334405280878.
- Schaal, B. *et al.* 2006. 'Human breast areolae as scent organs: morphological data and possible involvement in maternal-neonatal coadaptation.', *Developmental psychobiology*, 48(2), pp. 100–110. doi: 10.1002/dev.20122.
- Shema, L. *et al.* 2007. 'The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study.', *Journal of cancer research and clinical oncology*, 133(8), pp. 539–546. doi: 10.1007/s00432-007-0199-8.
- Wambach, K. and Spencer, B. 2021. *Breastfeeding and human lactation*. Sixth edit. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning.

BAB 7

SITOGENTIK PADA REPRODUKSI

Oleh Puspita Sari

7.1 Pendahuluan

Sitogenetika adalah ilmu yang mempelajari tentang struktur dan sifat kromosom, termasuk perilaku kromosom selama pembelahan sel somatik dalam pertumbuhan dan perkembangan, mitosis, pembelahan sel germinal dalam reproduksi, meiosis, pengaruh kromosom pada fenotipe, dan faktor-faktor yang menyebabkan perubahan kromosom. Analisis kromosom memberikan informasi berharga tentang kondisi genetik seseorang karena kromosom normal memiliki morfologi dan ukuran yang konstan. Selain itu, anomali kromosom menyebabkan banyak penyakit genetik dan bertanggung jawab atas kehilangan kehamilan, kegagalan implantasi, dan malformasi kongenital (Campos-Galindo, 2020).

Penelitian sitogenik berdampak besar pada bidang kedokteran reproduksi, memberikan wawasan tentang frekuensi kelainan kromosom yang terjadi selama gametogenesis, perkembangan embrionik dan kehamilan (Wells and Levy, 2003).

Sitogenetika adalah komponen penting dari endokrinologi reproduksi. Kelainan kromosom adalah penyebab umum infertilitas dan keguguran, serta dismorfologi seksual. Sebagian besar konsepsi abnormal kromosom muncul *de novo* setelah peristiwa nondisjungsi meiosis, tetapi anomali kromosom pada beberapa konsepsi diwariskan dari orangtua abnormal kromosom. Abnormalitas kromosom pada konsepsi ini mungkin atau mungkin tidak identik dengan induknya,

bergantung pada rekombinasi dan segregasi kromosom selama gametogenesis. Meskipun beberapa aberasi kromosom menyebabkan abnormalitas fenotipik yang jelas, aberasi lain tidak memiliki efek fenotipik yang nyata. Pembawa penyimpangan kromosom yang tampaknya fenotip netral ini mungkin masih menghasilkan gamet yang tidak seimbang secara kromosom dan, dengan demikian, dapat diidentifikasi setelah keguguran berulang kali atau kelahiran anak yang tidak normal (Morton and Lee, 2009).

7.2 Teknik molekular Sitogenetika

Adapun beberapa teknik aplikasi sitogenetika molekular tercantum dalam Tabel 7.1 dengan beberapa contoh pendekatan dan ini diperlukan dalam diagnostik rutin dan penelitian kromosom.

Tabel 7.1. Teknik Aplikasi Sitogenetika Molekular

Pendekatan sitogenetik	
Bidang Sitogenomik	Teknik Sitogenomik
Sitogenetik	Klasik/Pengecatan Solid
	C-banding
	NOR pengecatan silver
	Banding sitogenetik
Molekuler Sitogenetik	Floresense in situ hybridization
	Primed in situ hybridization
	Comparative genomic hybridization (CGH)
	Molecular combing ^{[1][SEP]}
Molekular genetik (Pendekatan klasik)	Restriction fragment polymorphism analyses

Pendekatan sitogenetik	
	DNA-cloning in vectors
	Blotting approaches like Southern blotting
	DNA-fingerprinting ^[L] _[SEP]
	PCR approaches incl. MLPA
	^[L] _[SEP] Sanger sequencing
Molekular genetika (Pendekatan modern)	Array-CGH/chromosomal microarray analyses (CMA)
	Second generation sequencing
	^[L] _[SEP] Third generation sequencing
	^[L] _[SEP] Gene editing (CRISP/CAS9)
Lainnya	Electron microscopy-based approaches ^[L] _[SEP]
	Laser scanning-based approaches ^[L] _[SEP]
	Optical mapping approaches ^[L] _[SEP]
	Uniparental disomy/Epigenetic changes oriented approaches—incl. studies on long non-coding RNAs, etc.
	Bioinformatics

Didaptasi dari (Liehr, 2017)

7.2.1 Metode Klasik/Pewarnaan Giemsa

Pewarnaan Giemsa klasik, juga dikenal sebagai sitogenetika klasik, adalah pendekatan mendasar untuk menentukan jumlah penyusun kromosom pada spesies yang sebelumnya tidak dipelajari oleh sitogenetika (Liehr, 2017).

Pewarnaan kromosom yang padat juga digunakan untuk menyiapkan studi radiasi atau mutagenesis — dan aplikasi diagnostik juga telah dilaporkan untuk menentukan jumlah

kromosom yang pecah per metafase setelah radiasi dan/atau paparan mutagen (Liehr, 2023).

7.2.2 C-Banding dan Pewarnaan Silver

C-Banding digunakan untuk memvisualisasikan daerah heterokromatik genom dalam persiapan sitogenetik, termasuk sentromer. Pewarnaan perak melokalisasi daerah nukleolar aktif dalam genom. Kedua teknik tersebut digunakan dalam studi sitogenetik awal yang berorientasi pada penelitian untuk mengkarakterisasi kariotipe spesies tumbuhan atau hewan baru. Mereka juga digunakan dalam banyak rutinitas diagnostik sitogenetik prenatal dan postnatal. Yang terakhir membantu menentukan apakah pola pita kromosom yang abnormal semata-mata disebabkan oleh heteromorfisme DNA heterokromatik dalam daerah perisentrik, tangkai β akrosentrik, atau Yq12 dari genom manusia (Liehr, 2023).

7.2.3 Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)

Fluorescence in situ hybridization (FISH) adalah metode yang memungkinkan lokalisasi in situ dan pemetaan sekuens DNA yang teridentifikasi secara khusus. Ini penting dalam pemetaan gen karena pengurutan saja tidak cukup untuk merekonstruksi kariotipe. Yang kedua adalah karena fakta bahwa daerah genom yang sangat berulang tidak dapat diakses dengan metode konvensional, meskipun alat pertama juga tersedia untuk mengatasi hal ini. Namun, dalam banyak kasus, berdasarkan data NGS, ujung kromosom tidak dapat dibedakan dari daerah dengan angka pengulangan tinggi, yang merupakan tipikal sentromer. Secara keseluruhan, FISH adalah pendekatan yang sangat fleksibel yang dapat diadaptasi untuk berbagai penelitian dan pertanyaan diagnostik, misalnya dengan pendekatan multiwarna yang memungkinkan penargetan beberapa sekuens DNA yang berbeda pada waktu yang bersamaan (Liehr, 2021).

7.2.4 *Primed In Situ Hybridization* (PRIN)

Hibridisasi primer in situ (PRIN) adalah teknik kedua, selain FISH, yang awalnya diperkenalkan ke bidang sitologi molekuler. Karena pendekatan ini hanya bekerja dengan urutan berulang, hampir tidak dapat diterapkan saat ini, meskipun telah digunakan baik dalam penelitian maupun diagnostik (Fan, 2003).

7.2.5 Hibridisasi Genom Komparatif (CGH)

Hibridisasi genomik komparatif (CGH) adalah varian dari FISH. Namun, awalnya di sini, dua penanda temporal berbeda dalam genom manusia disilangkan dengan pelat metafase manusia normal. Oleh karena itu, untung atau rugi, mis. Probe tumor dapat dideteksi. Dalam diagnosis, metode ini sekarang digantikan oleh CGH-array/microarray analisis kromosom, yang menawarkan resolusi dan akurasi lebih tinggi (Liehr, 2023).

Dalam penelitian evolusioner, CGH tetap menjadi alat yang hebat misalnya. memperoleh informasi yang lebih stabil daripada daerah yang berubah lebih cepat dalam dua spesies yang berkerabat dekat (Fan, 2003); (Wells and Levy, 2003).

7.3 Analisa molekular dan Indikasi Klinis Sitogenetika

7.3.1 FISH Untuk Kelainan Struktural Kromosom

Kelainan bawaan dapat ditentukan berdasarkan pola kromosom dan riwayat orang tua. Analisis FISH sangat penting untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi penataan ulang struktural de novo yang paling tidak seimbang, termasuk kromosom penanda. Leukemia, limfoma, dan tumor padat memiliki banyak kelainan yang didapat yang mengakibatkan bertambahnya atau berkurangnya materi kromosom. Penting

untuk mengetahui apakah wilayah atau gen kromosom tertentu terkait dengan kelainan kromosom atau tidak untuk membuat diagnosis klinis yang benar dan memulai pengobatan yang tepat. Namun, dalam banyak kasus, ini tidak mungkin tanpa FISH atau studi molekuler lainnya (Fan, 2003)

7.3.2 FISH untuk sindrom mikrolelesi

Lebih dari tiga puluh sindrom mikrolelesi telah dijelaskan dalam dua dekade terakhir. Williams, Prader-Willi/Angelman, Smith-Magenis, delesi 22q11.2, dan delesi 1p36 adalah sindrom mikrolelesi yang paling umum. Sindrom ini biasanya disebabkan oleh penghapusan urutan DNA antara 2 dan 4 Mb, yang tidak terdeteksi oleh analisis kromosom standar. Istilah "sindrom gen bersebelahan" juga digunakan untuk menggambarkan kelainan ini karena segmen kromosom yang terhapus mungkin mengandung beberapa gen fungsional. Delesi 22q11.2 dikaitkan dengan beberapa sindrom dan penyakit kejiwaan, termasuk DiGeorge, velocardiofacial, dan peningkatan risiko skizofrenia. Baru-baru ini, gangguan ini telah dianggap mewakili variasi ekspresi cacat genetik yang sama. Kejadian delesi 22q11.2 saja diperkirakan 1/4500 pada populasi umum. Delesi 1p36 dianggap sebagai mikrolelesi paling umum kedua, dengan perkiraan prevalensi $>1/10.000$ neonatus. Dengan demikian, kejadian keseluruhan sindrom mikrolelesi dapat berkisar dari 1/1000 hingga 2000 kelahiran hidup atau lebih, karena jumlah sindrom mikrolelesi yang dijelaskan terus meningkat dan sulit untuk dikenali dalam praktik klinis untuk banyak sindrom ini. Dengan asumsi kejadian 1/1000, risiko seseorang mengembangkan dua sindrom mikrolelesi yang berbeda adalah 1/1000000 atau 1/106. Kasus-kasus seperti itu sebenarnya telah dilaporkan.

Mengingat peningkatan kualitas persiapan kromosom, penghapusan 17p11.2 pada sindrom Smith-Magenis dapat dengan mudah dideteksi dengan analisis G-band. Namun, untuk

sebagian besar sindrom mikrodelsi, diagnosis definitif tidak dapat dilakukan tanpa analisis FISH. Penelitian sindrom mikrodelsi telah melahirkan konsep baru seperti segregasi gen tunggal dan pencetakan genom, dan membuka area menarik dalam penelitian medis dan genetika manusia. Pada gilirannya, wawasan yang diperoleh dari penelitian tersebut mengarah pada pendekatan diagnostik gabungan untuk sindrom Prader-Willi dan Angelman, yaitu karyotyping konvensional untuk mengecualikan kelainan struktural, FISH untuk mendeteksi mikrodelsi dan tes DNA untuk mendeteksi mutasi genetik atau mutasi unilateral. Meskipun tingkat deteksi dapat bervariasi di laboratorium yang berbeda, data dari laboratorium kami disajikan di sini sebagai contoh penggunaan FISH untuk mendiagnosis sindrom mikrodelsi. Antara tahun 1996 dan akhir tahun 2000, total 550 sampel darah diterima untuk pengujian mikrodelsi umum. FISH mendiagnosis sindrom mikrodelsi pada 59 kasus ini (10,73%), termasuk 37/300 (12,33%) dari 22q11.2 rujukan penghapusan, 10/167 (6%) untuk Prader-Willi/Angelman, 11/73 (15%) untuk Williams dan 1/10 (10%) untuk sindrom Miller-Dieker. FISH untuk sindrom Smith-Magenis dilakukan di laboratorium kami hanya jika hasil kromosom tidak sesuai dengan indikasi klinis. Meskipun penghapusan 1p36 telah terlibat sebagai sindrom mikrodelsi paling umum kedua, tidak ada kasus yang dirujuk ke laboratorium kami untuk memeriksa penghapusan ini. Ini mungkin mencerminkan kesulitan pengenalan klinis dari sindrom semacam itu, atau hanya tingkat kesadaran sindrom tersebut di antara dokter setempat. Deteksi penyimpangan subtelomer pada pasien dengan keterbelakangan mental yang tidak dapat dijelaskan.

Perubahan genomik di wilayah subtelomer tampaknya menjadi penyebab penting cacat perkembangan. Telah dikemukakan bahwa kelainan submembran mungkin yang kedua setelah sindrom Down sebagai penyebab paling umum

keterbelakangan mental. Pasien dengan keterbelakangan mental atau gangguan perkembangan yang tidak dapat dijelaskan dipelajari oleh FISH dengan beberapa probe subtelomerik. Dalam penelitian besar sebelumnya yang dilaporkan oleh Knight et al., penyimpangan subtelomer terdeteksi pada 7,4% pasien dengan keterbelakangan mental idiopatik sedang hingga berat. Tinjauan kami baru-baru ini dan dua laporan utama lainnya memperkirakan frekuensi bias subtelomerik yang signifikan secara klinis menjadi 3-5% pada populasi penelitian. FISH dengan beberapa probe subtelomerik telah dianggap sebagai alat yang berharga untuk diagnosis definitif pasien dengan gangguan perkembangan dan psikiatrik dari etiologi yang tidak diketahui (Fan, 2003).

7.3.3 FISH Interfase Untuk Diagnosis Prenatal Malformasi Umum

Kromosom heterozigot 13, 18, 21, X, dan Y menyumbang sekitar 95% dari penyimpangan kromosom yang menyebabkan cacat lahir pada bayi baru lahir. Studi ekstensif telah dilakukan selama 15 tahun terakhir untuk menetapkan, memperbaiki dan mengevaluasi teknik diagnostik yang menggantikan FISH prenatal untuk aneuploidi umum ini dengan sel amnion yang tidak dikultur. Probe DNA dan protokol FISH dibakukan secara komersial pada akhir tahun 1990. AneuVysion Assay Kit yang saat ini digunakan (Vysis, Downers Grove, IL) terdiri dari dua set probe multiwarna campuran, satu untuk kromosom 13 dan 21, dan yang lainnya untuk kromosom. 13 dan 21. kromosom 18, X dan Y. Probe dan protokol standar telah terbukti efektif. Akurat, sangat andal, dan sangat sensitif untuk diagnosis prenatal dari aneuploidi yang paling umum. Teknik ini sangat berharga untuk kehamilan berisiko tinggi seperti yang ditunjukkan oleh USG atau skrining serum ibu (Fan, 2003)

7.3.4 Diagnosis Pra-Implantasi Aneuploidies Umum

Diagnosis genetik pra-implantasi adalah tes genetik pra-kehamilan untuk pasien fertilisasi in vitro (IVF). Sebagian besar pasien yang menjalani IVF berusia ≥ 35 tahun. Diperkirakan bahwa dalam kohort ini, sekitar 50% embrio memiliki kelainan kromosom, di mana aneuploidi adalah penyebab utamanya. Karena sebagian besar aneuploidi dihasilkan dari kegagalan pemisahan sel meiosis I ibu, mereka dapat dideteksi dengan analisis FISH pada badan kutub pertama dan/atau kedua yang dikeluarkan dari sel telur setelah pematangan dan pembuahan. Probe DNA untuk kromosom 13, 18 dan 21 paling sering digunakan untuk studi FISH untuk badan kutub. Berbagai kromosom lain diuji pada blastokista tunggal yang diperoleh dari perkembangan awal (hari ke-3). Diagnosis aneuploidi praimplantasi telah memberikan pendekatan yang akurat dan dapat diandalkan untuk mencegah aneuploidi terkait usia pada pasien IVF dengan usia ibu lanjut. Pemilihan embrio dengan pelengkap kromosom normal juga dapat meningkatkan angka implantasi pada pasien dengan usia lanjut atau perubahan kariotipe, riwayat aborsi spontan multipel atau kegagalan fertilisasi in vitro berulang (Fan, 2003) (Wells and Levy, 2003); (Morton and Lee, 2009).

7.3.5 Analisis sitologis pada orang tua

Analisis genetik memungkinkan untuk mengidentifikasi modifikasi genetik yang bertanggung jawab atas kromosom. Meskipun teknik sitologi konvensional telah ada selama hampir setengah abad, teknik ini terus memberikan informasi klinis yang berharga. Sejak diperkenalkannya kariotipe, masalah reproduksi telah dikaitkan dengan kelainan kromosom, oleh karena itu kariotipe direkomendasikan untuk pasangan infertil (Campos-Galindo, 2020).

Kelainan kromosom merupakan penyebab penting infertilitas. Pasien dengan kariotipe abnormal dapat mengalami

kegagalan gametogenesis, yang mengakibatkan kegagalan reproduksi atau cacat lahir. Analisis kariotipik memungkinkan deteksi kelainan kromosom pada pasien infertil yang secara fenotip normal. Identifikasi kelainan kromosom sangat penting untuk mendeteksi penyebab infertilitas dan dengan demikian memfasilitasi konseling dan manajemen kasus. Oleh karena itu, analisis sitogenetik rutin telah direkomendasikan pada pasien infertil sebelum memulai pengobatan, terutama untuk kondisi berikut :

1. Keguguran berulang (*Recurrent Pregnancy Loss-RPL*)

Frekuensi kelainan kromosom pada pasangan dengan RPL adalah 2%-8%, yang lebih tinggi daripada populasi umum (0,2%). Perpindahan kesetimbangan adalah anomali yang paling umum. Pengujian genetik praimplantasi untuk penataan ulang struktural memungkinkan pemilihan embrio normal/seimbang untuk dipindahkan ke pembawa penataan ulang struktural. Breakpoint dari proses penataan ulang dan dengan demikian ukuran fragmen yang dihasilkan akan menentukan strategi PGT-SR. Untuk alasan ini, sangat penting untuk mengetahui formula yang tepat dari kariotipe induk untuk memilih metode yang tepat. Pada pasangan dengan kariotipe normal, kariotipe abnormal pada embrio merupakan penyebab umum keguguran berulang. Prevalensi kariotipe abnormal adalah 25.4D.1%. Perbedaannya tergantung pada usia wanita dan jumlah keguguran. Insiden kelainan meningkat seiring bertambahnya usia wanita dan jumlah keguguran sebelumnya menurun (Ogasawara *et al.*, 2000); (Campos-Galindo, 2020).

2. Kegagalan transplantasi berulang (*Repetitive implantation failure-RIF*)

Aneuploidi juga dikaitkan dengan kegagalan transplantasi. Pembawa translokasi kesetimbangan dapat menghasilkan gamet yang tidak seimbang menyebabkan

kegagalan transplantasi, terutama karena monosomi kromosom (Mau-Holzmann, 2005). Peningkatan kejadian kelainan kromosom struktural telah diamati pada pasien RIF. Insiden kelainan nukleus pada pasien RIF hanya sekitar 2%, dan sebagian besar kelainan yang ditemukan pada embrio timbul selama meiosis atau mitosis (Raziel *et al.*, 2002).

3. Infertilitas Pada Pria (*Male factor infertility*-MF):

Kelainan gen diperkirakan mencapai 150% dari MF. Kariotipe pria abnormal menyebabkan 5% infertilitas pada pria dan prevalensinya meningkat menjadi 15% pada pria azoospermia. MF parah dikaitkan dengan peningkatan kejadian kelainan kromosom seks pada embrio dibandingkan dengan embrio dari laki-laki sperma normal. Salah satu kelainan sitogenetik paling umum yang terkait dengan MF adalah sindrom Klinefelter (47,XXY), yang memengaruhi kadar hormon, volume testis, dan jumlah sperma. Bahkan, kelainan kromosom meningkat untuk kromosom seks dan autosom telah ditemukan pada embrio laki-laki dengan sindrom Klinefelter (Martin, 2008); (Mackic-Djurovic *et al.*, 2017).

Ketika kelainan kromosom ditemukan pada orang tua atau dalam kasus kromosom normal tetapi risiko aneuploidi baru tinggi, pengujian genetik praimplantasi (PGT) adalah alat yang efektif untuk meningkatkan hasil reproduksi. PGT-SR digunakan untuk pembawa kelainan kromosom, sedangkan PGT-A digunakan untuk aneuploidi. PGT-A telah digunakan secara luas pada pasangan wanita yang lebih tua; pada pasangan dengan riwayat LPR, RIF atau MF; dan pembawa kelainan kromosom (misalnya, aneuploidi seks dan kariotipe mosaik) (Campos-Galindo, 2020).

7.3.6 Analisis sitogenetik produk konsepsi (*Product Of Conception*-POC)

Studi POC tradisional menggunakan kultur sel diikuti dengan kariotipe konvensional telah menunjukkan prevalensi kelainan kromosom pada populasi umum sebesar 40%, tergantung pada metode kultur yang digunakan. Analisis kromosom yang tepat dari sampel POC dengan kariotipe tidak selalu memungkinkan terjadinya kegagalan dalam kultur sel, persiapan kromosom yang kurang optimal, dan kontaminasi sel ibu. Teknik biologi molekuler kultur-independen dapat mengatasi keterbatasan ini. Insiden aneuploidi janin meningkat secara signifikan yang berkaitan dengan usia wanita. Tingkat POC abnormal yang lebih tinggi juga ditemukan pada pasien riwayat reproduksi dibantu dengan oositnya sendiri (62,7%) dibandingkan dengan konsepsi spontan (40,6%). Hasil ini dapat dijelaskan dengan perbedaan usia anak perempuan, yang lebih tinggi pada pasien dengan riwayat reproduksi dibantu dibandingkan pada konsepsi spontan (Campos-Galindo, 2020).

7.3.7 Diagnosis Prenatal

Kariotipe pada spesimen prenatal yang memerlukan prosedur invasif (amniosentesis dan biopsi vilus korionik), dikaitkan dengan peningkatan risiko keguguran dari 0,1% menjadi 0,5%. Diagnosis prenatal invasif diindikasikan pada kasus usia ibu, dugaan patologi kromosom pada USG, pengujian prenatal non-invasif yang diubah, pembawa translokasi kromosom, oligohidramnion, dan oligohidramnion, polihidramnion, retardasi pertumbuhan intrauterin, dan tali pusat tunggal. Baru-baru ini, tes malformasi janin non-invasif (*Non in-vasive Prenatal Testing*-NIPT) telah diperkenalkan. NIPT memungkinkan deteksi kelainan kromosom janin berdasarkan analisis DNA janin bebas sel (cfDNA) yang ada dalam darah ibu selama kehamilan, sehingga mengurangi kebutuhan untuk prosedur tersebut. teknik invasif dan jumlah

120

pasangan yang membutuhkan amniosentesis atau vili korionik biopsi. Namun, prosedur prenatal invasif masih diperlukan untuk memastikan hasil NIPT yang abnormal atau bila diduga ada kelainan genetik yang tidak terkait dengan kelainan yang sedang diselidiki di NIPT (Simpson, 2012); (Akolekar *et al.*, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Akolekar, R. *et al.* 2015. 'Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: A systematic review and meta-analysis', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(1), pp. 16–26. doi: 10.1002/uog.14636.
- Campos-Galindo, I. 2020. *Human Reproductive Genetic*. Edited by J. A. G.-V. E. Seli. Academic Press.
- Fan, Y.-S. 2003. *Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications, Molecular Biology*. Humana Press.
- Liehr, T. 2017. "Classical cytogenetics" is not equal to "banding cytogenetics", *Molecular Cytogenetics*. *Molecular Cytogenetics*, 10(1), pp. 9–11. doi: 10.1186/s13039-017-0305-9.
- Liehr, T. 2021. 'Molecular Cytogenetics in the Era of Chromosomics and Cytogenomic Approaches', *Frontiers in Genetics*, 12(October), pp. 1–9. doi: 10.3389/fgene.2021.720507.
- Liehr, T. 2023. *Cytogenetics and molecular cytogenetics*. First Edit, CRC Press Taylor & Francis Group. First Edit. 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487–2742: CRC Press. doi: 110.1201/9781003223658.
- Mackic-Djurovic, M. *et al.* 2017. 'Cytogenetic Abnormalities Found in Patients with Reproductive Problems', *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 71(6), pp. 396–399. doi: 10.5455/medarh.2017.71.396-399.
- Martin, R. H. 2008. 'Cytogenetic determinants of male fertility', *Human Reproduction Update*, 14(4), pp. 379–390. doi: 10.1093/humupd/dmn017.

- Mau-Holzmann, U. A. 2005. 'Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women', *Cytogenetic and Genome Research*, 111(3-4), pp. 317-336. doi: 10.1159/000086906.
- Morton, C. C. and Lee, C. 2009. *Cytogenetics in Reproduction*. 6th Editio, *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Expert Consult - Online and Print*. 6th Editio. Elsevier. doi: 10.1016/B978-1-4160-4907-4.00031-0.
- Ogasawara, M. *et al.* 2000. 'Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages', *Fertility and Sterility*, 73(2), pp. 300-304. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00495-1.
- Raziel, A. *et al.* 2002. 'Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization', *Fertility and Sterility*, 78(3), pp. 515-519. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03298-3.
- Simpson, J. L. 2012. 'Invasive procedures for prenatal diagnosis: Any future left?', *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Elsevier Ltd, 26(5), pp. 625-638. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.007.
- Wells, D. and Levy, B. 2003. 'Cytogenetics in reproductive medicine: The contribution of comparative genomic hybridization (CGH)', *BioEssays*, 25(3), pp. 289-300. doi: 10.1002/bies.10232.

BAB 8

IMUNOLOGI REPRODUKSI

Oleh Nani Sari Murni

8.1 Pendahuluan

Pentingnya pertahanan tubuh terhadap benda asing yang menyerang membutuhkan sistem pertahanan tubuh, baik bawaan lahir (alami) dan adaptif (didapatkan, spesifik). Sistem imun ini selalu bekerjasama dalam pertahanan terhadap serangan benda asing, responnya berbeda-beda tergantung intensitas, waktu, dan spesifisitas dari benda asing tersebut (Ki et al, 2011) (K.Actor, 2014). Secara umum, respon imun dibedakan menjadi: a) Respon imun seluler, adalah respon imun yang tergantung pada limfosit dan fagosit, dan b) Respon imun humoral, adalah respon imun yang tergantung pada antibodi. Meskipun demikian, kedua respon imun tersebut tidak mungkin dipandang secara terpisah (Julia, 2002).

Imunitas dapat berupa bawaan (yaitu bawaan sejak lahir dan tidak berubah) yang dikenal dengan imunitas non-spesifik (imunitas innate); dan imunitas yang didapat sebagai akibat respon adaptif, yang dikenal dengan imunitas spesifik (imunitas adaptif) (Playfair, 2009). Dalam perkembangannya, sistem imun bawaan dan adaptif diprogram dan belajar mengenali self dan non-self (Ki et al, 2011) (K.Actor, 2014).

Komponen sistem imun bawaan yang berada di jaringan adalah makrofag, sel dendritik, dan sel Natural Killers (NK). Sedangkan komponen sistem imun yang berada di sirkulasi darah atau limfe adalah netrofil, eosinophil, dan monosit. Komponen sistem imun yang berada di sirkulasi darah atau limfe, jika diperlukan dapat segera direkrut ke jaringan (Abbas et al, 2000).

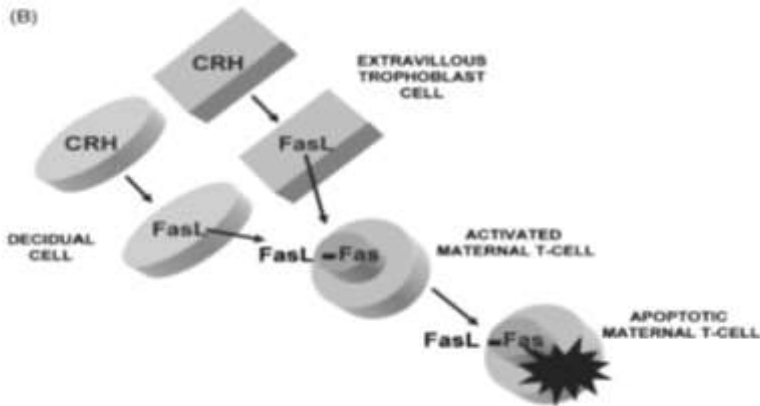
Komponen sistem imun adaptif adalah limfosit T dan limfosit B. Limfosit B dan T mengekspresikan reseptor yang berbeda yang mampu mengenali antigen; antibodi terikat membran pada sel B dan reseptor sel T pada permukaan limfosit T (Playfair, 2009). Imunitas adaptif berdasarkan sifat khusus limfosit T dan B, dapat merespon secara selektif terhadap ribuan benda asing atau antigen yang berbeda, menyebabkan terbentuknya memori spesifik dan perubahan menetap dari pola respon.

8.2 Peran Sel T dan B Dalam Reproduksi

Kehamilan merupakan suatu cabaran pada sistem imunitas maternal. Pada kehamilan, respon imun dipicu oleh masuknya spermatozoa sebagai benda asing (antigen) pada tubuh ibu. Seminal plasma dan spermatozoa memulai interaksi dalam tubuh ibu sejak dalam organ reproduksi bagian luar sampai dengan organ reproduksi bagian dalam serta dilanjutkan dengan terjadinya implantasi. Implantasi merupakan salah satu aspek penting dalam kehamilan yang menjadi target studi imunologi. Implantasi menggambarkan proses perkembangan kritis dalam interaksi imunologi dan genetik. Sistem imun akan berdampak pada keberhasilan kehamilan atau kegagalan selama fase-fase dalam implantasi tersebut. Implantasi merupakan faktor terpenting dalam reproduksi manusia. Hanya 25% dari seluruh ovum pada saat fertilisasi akan lahir hidup, dan 50% akan muncul kegagalan pada saat implantasi. Embrio preimplantasi pada manusia mengekspresikan MHC antigen yang secara teoritis akan menginduksi respon imun. Respon imun ibu berperan dalam kegagalan sebelum dan setelah implantasi (Linscheid et al, 2013) (Kutteh et al, 2014).

Proses mendasar terjadinya implantasi melibatkan serangkaian *cross-talk* yang efektif antara invasi sel trophoblast

dan endometrium ibu. Interaksi molekuler yang menghubungkan embrio dan ibu selama adhesi blastosis dan invasi berikutnya belum dipahami secara menyeluruh. Sel tropoblas embrio dan sel desidua ibu memproduksi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan mengekspresikan Fas Ligand (FasL), sebagai sitokin proapoptotik. Fas dan ligand berperan penting dalam regulasi imunotoleran. CRH desidua dan trophoblast berperan dalam implantasi, dalam proses anti-rejection yang melindungi fetus dari sistem imun ibu, terutama melalui tidak diaktifkannya sel T pada interaksi Fas-FasL. Fas adalah protein membran pada TNF dan kelompok reseptor *nerve growth factor*, yang diekspresikan terutama pada sel imun, termasuk mengaktifasi limfosit T dan B, sel NK, monosit, dan makrofag. FasL juga protein membrane yang berhubungan dengan keluarga TNF, diekspresikan pada permukaan sel T yang diaktivasi, dan sel non-imun seperti sel sertoli pada testis, dan epitel kornea serta endotel pada mata. Fungsi utama interaksi Fas-FasL adalah menginduksi apoptosis yang diaktivasi oleh sel pembawa Fas, dan lokasi sel ini yang menghubungkan antara plasenta fetus dan endometrium ibu. 2 tahap interaksi Fas-FasL yakni 1) Fase implantasi; setelah 6 hari fertilisasi, blastosis tertanam didalam endometrium dipengaruhi oleh hormon dan sitokin ibu dan fetus, 2) keterlibatan sistem CRH/Fas dalam fase implantasi; CRH diproduksi oleh EVT dan sel desidua dan bereaksi dengan CRH-R1 untuk menstimulasi sintesis FasL dan kemampuan sel yang menyebabkan aktivasi apoptosis pada sel T ibu yang positif terhadap reseptor Fas dapat dilihat sebagaimana gambar 1 dibawah ini (Kalantaridou et al, 2007).



Gambar 8.1. Interaksi FAS-FASL
Sumber: Kalantaridou et al, 2007

8.3 Imunologi dalam Kehamilan

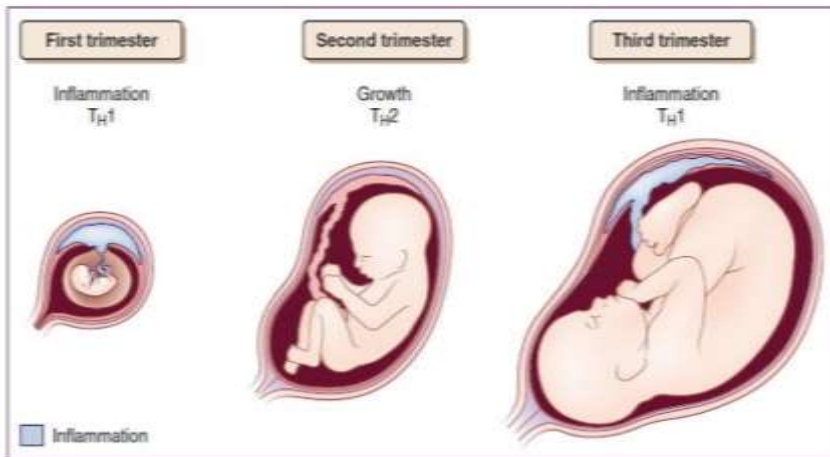
Kehamilan adalah suatu cabaran pada sel imun dan imunomodulator ibu serta perkembangan fetus untuk penyesuaian secara dinamis pada fetus dan ibu tersebut sehingga tetap berada pada lingkungan yang homeostatis dan toleran untuk pertumbuhan fetus (Ramhorst, 2013). Selama kehamilan, sistem imun ibu ditantang oleh fetus semi-allogeneik yang menyebabkan imunitas sistemik dan lokal. Imunitas sistemik, termasuk peningkatan kekebalan bawaan dengan peningkatan aktivasi monosit, diinduksi oleh berbagai faktor plasenta. Adaptasi kekebalan ibu kebanyakan terbukti pada fetomaternal, di mana makrofag diperkaya dan berkomunikasi dengan berbagai macam leukosit desidua. Sel-sel ini tidak hanya berkontribusi terhadap perlindungan janin yang sedang tumbuh dari serangan mikroorganisme, tapi juga membantu pengembangan plasenta dengan mempromosikan invasi trofoblast dan spiral remodeling arteri, dan proses parturisi. Dengan demikian, monosit dan makrofag secara

bersamaan bermain peran penting sepanjang trimester. Disregulasi sel-sel ini dapat menyebabkan kehamilan komplikasi, seperti preeklamsia dan persalinan prematur (Tang et al, 2015).

Makrofag diketahui terlibat dalam folikulogenesis, ovulasi, dan implantasi. Dari hasil penelitian diketahui bahwa makrofag 1 terlibat dalam folikulogenesis dan makrofag 2 diperlukan dalam implantasi (Y Ono et al, 2017).

Sir Peter Medawar, seorang ahli imunologi transplantasi untuk pertama kalinya memikirkan tentang uniknya imunitas pada terjadinya kehamilan. Fetus yang merupakan benda asing di dalam tubuh ibu dan prosesnya serupa seperti transplantasi, namun dapat bertahan dalam tubuh ibu tanpa mengalami penolakan. Imunitas, implantasi, dan plasentasi terjadi pada trimester pertama dan awal trimester kedua. Pada fase pertama ini, embrio membuka jaringan epitel uterus untuk implantasi, merusak jaringan endometrium untuk masuk, menempatkan kembali endotel dan otot halus vaskular pada pembuluh darah ibu untuk menjaga suplai darah tetap adekuat. Hal ini benar-benar terjadinya suatu hal masuknya sel, matinya sel, dan perbaikan kembali sel. Lingkungan yang mengalami inflamasi diperbaiki oleh epitel uterus dan serpihan sel dibuang. Fase ini membuat ibu merasakan sakit karena terjadi perubahan hormon dan faktor lainnya, seperti pengaktifan sistem imun. Trimester pertama kehamilan disebut fase proinflamasi. Fase imunologi yang kedua dari kehamilan adalah waktu yang optimal untuk ibu. Pada fase ini, fetus tumbuh cepat dan berkembang. Ibu, plasenta, dan fetus saling bersimbiosis. Keistimewaan faktor imunologi yang utama adalah keadaan anti-inflamasi. Ibu tidak lagi merasakan mual seperti fase pertama endokrin. Pada fase akhir kehamilan, fetus berkembang sempurna dan seluruh organ telah berfungsi serta siap dengan dunia luar. Pada fase ini, ibu membutuhkan inflamasi kembali untuk mengantarkan bayinya keluar.

Parturisi ditandai dengan masuknya sel imun kedalam miometrium yang menimbulkan proses inflamasi. Kondisi inflamasi mendorong kontraksi uterus, ekspulsi bayi, dan penolakan plasenta. Sehingga disimpulkan bahwa kehamilan adalah kondisi proinflamasi dan anti-inflamasi, tergantung tahap gestasi sebagaimana gambar 8.2 dibawah ini (Mor et al, 2018).



Gambar 8.2. Inflamasi dan Kehamilan
Sumber: Mor et al, 2018

Pada gambar 8.2 diatas terlihat bahwa setiap tahap kehamilan memiliki karakteristik dari lingkungan inflamasi yang unik. Pada tahap trimester pertama dan ketiga merupakan lingkungan proinflamasi (lingkungan Th1), sedangkan pada tahap trimester kedua merupakan lingkungan antiinflamasi (lingkungan Th2). Sel imun yang berperan saat kehamilan adalah leukosit desidua dan sel NK 70%, makrofag 20-25%, dan sel dendritik sekitar 1,2%. Sel terinfiltrasi pada desidua dan terakumulasi pada sel trophoblast (Mor et al, 2018).

Sistem kekebalan tubuh ibu harus mentoleransi adanya janin untuk mempertahankan kehamilan. Tidak hanya keseimbangan Th1/Th2 yang berperan dalam kehamilan, namun juga sel Treg yang mengatur peran penting dalam kehamilan (Carosella, 1999). Penelitian pada 22 perempuan sehat yang tidak hamil menyimpulkan bahwa ada hubungan antara sel FoxP3+, FoxP3 low, dan CD4+FoxP3+ dengan sel CD4+CD25+, CD4+CD25dim, CD4+CD25bright. Sel FoxP3+, FoxP3low, dan CD4+FoxP3+ berkorelasi positif dengan sel T CD3+ dan CD3+CD4+, namun berkorelasi negatif dengan sel NK CD3-CD56+ dan CD3-CD56dimer. Sel T reg CD4+FoxP3high berkorelasi positif dengan CD3+CD4+TNF α + (p 0,014) dan berkorelasi negatif dengan sel T CD3+CD8+IL10+ (p 0,001). Sel CD8+FoxP3+ berkorelasi positif dengan sel CD3+CD4+IL10+ (p 0,007) dan berkorelasi negatif dengan sel CD3+CD8+TNF α + (p 0,008). Hal ini dapat disimpulkan bahwa subpopulasi sel Treg FoxP3 memiliki interaksi imun yang unik yang diatur oleh limfosit (Ki et al, 2011).

Sel Treg pada ibu mencegah penolakan janin dengan menciptakan lingkungan mikro yang toleran ditandai dengan ekspresi IL10, TGF β dan hemoglobin isoform 1 (HO-1) dan bukan dengan menurunkan sekresi sitokin oleh Th1. Sel Treg meningkatkan HO-1 pada plasenta. Penurunan HO-1 akan meningkatkan TGF β , IL10, dan CTLA4. Sel Treg memblokir sel T efektor ibu sehingga mengurangi respon patologis dari antigen ayah. Temuan ini mempertimbangan strategi untuk terjadinya kehamilan, yakni dengan anti-TNF blockers dan koloni granulosit (Alijotas-reig et al, 2014). Sel T CD4+ mengalami penurunan pada trimester 2 dan 3, sedangkan sel T CD8+ menurun pada trimester 3 (Cody, 2009).

Pemberian terapi PLI pada ibu dengan keguguran berulang dapat meningkatkan proporsi sel Treg. Meningkatnya sel Treg akan berdampak pada meningkatnya toleransi imun ibu sehingga mendukung terjadinya kehamilan. Sekitar 5-10%

dari sel T CD4+ adalah sel T regulator yang diekspresikan oleh CD25+FoxP3+. Sel Treg yang diidentifikasi dengan ekspresi FoxP3 mempunyai peran penting dalam keberhasilan gestasi dan implantasi (Yang et al, 2017).

Pembentukan dan pemeliharaan kehamilan merupakan cabaran bagi sistem kekebalan tubuh ibu karena harus bertahan terhadap patogen dan mentoleransi alloantigen ayah yang diekspresikan dalam jaringan janin. Sel Treg berperan dominan dalam pemeliharaan toleransi imunologis dengan mencegah respon imun dan autoimun terhadap antigen sendiri. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infertilitas yang tidak dapat dijelaskan, keguguran dan pre-eklampsia sering dikaitkan dengan defisit pada jumlah sel Treg dan berfungsi saat kehamilan normal secara selektif menstimulasi akumulasi *forkhead-for-P3+* (FoxP3+) sel CD4+ Treg dengan spesifisitas janin. Jumlah sel Treg yang banyak akan bertahan setelah melahirkan dan mengembangkan memori kekebalan tubuh melawan antigen ayah. Sel Treg memori ini berkembang dengan cepat selama kehamilan berikutnya. Namun, di sisi lain, ada beberapa bukti yang menunjukkan penurunan jumlah sel Treg yang jelas setelah regulasi. Faktor yang lain seperti sitokin, adipokin, hormon kehamilan dan cairan mani memiliki aktivitas sebagai imunoregulator dan mempengaruhi keberhasilan kehamilan dengan meningkatkan jumlah dan aktivitas sel Treg. Pengembangan strategi yang mampu memodulasi respon imun terhadap antigen janin melalui manipulasi sel Treg dapat berdampak pada induksi toleransi terhadap antigen janin selama abortus berulang yang dimediasi oleh faktor imun (La et al, 2014).

Interaksi imunologi antara fetus dan ibu adalah komunikasi paradoks yang diregulasi oleh penyajian antigen dan reaksi antigen oleh sistem imun ibu. Dapat terjadi abnormalitas pada hubungan imunologi fetus dan ibu pada plasenta yang dapat memicu kegagalan kehamilan. Pengenalan

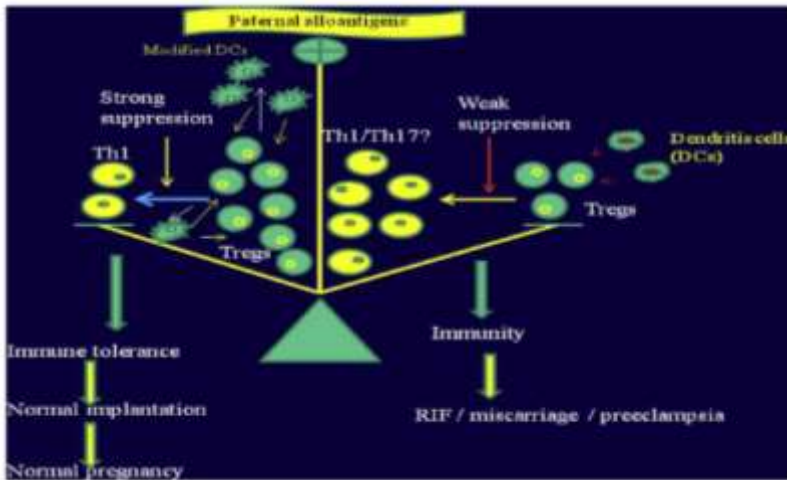
132

imunologi pada kehamilan sangat penting untuk menjaga gestasi, dan pengenalan yang tidak adekuat dapat menyebabkan aborsi. Komplek imunitas yang berperan pada reproduksi manusia adalah sel NK, sel NK uterus, limfosit, kemokin, dan APCs termasuk makrofag.

Ratio Th1/Th2 pada proliferasi endometrium signifikan menurun pada fase sekretori dan pada tingkat terendah pada desidua di awal kehamilan. Pada fase awal kehamilan, keberhasilan implantasi terjadi pada lingkungan proinflamasi. Respon Th1 diikuti oleh Th2 untuk mengendalikan endokrin dan interaksi imun. Respon Th1 disupresi selama kehamilan melalui downregulation faktor nuklear (NF)- κ B dan transkripsi T-bet. Progesteron menstimulasi Th2, menurunkan sitokin inflamasi dan menahan respon allogeneik untuk bertahannya fetus. Sel Treg CD4⁺CD25⁺ desidua sekitar 14% dari total sel T CD4⁺ desidua dan ekspresi protein yang berhubungan dengan glukokortikoid reseptor TNF, OX40, dan CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4). Ekspresi CTLA-4 pada sel Treg bertambah dengan adanya ekspresi IDO pada desidua dan sel dendritik darah perifer serta monosit. IDO berperan pada toleransi ibu dengan mengendalikan keberadaan triptofan pada sel T insitu dalam lingkungan mikro uterus (Chen et al, 2012).

Sistem imun maternal membutuhkan toleransi untuk terjadinya konsepsi semi-allogeneik. Sel imun CD4⁺CD25⁺Foxp3 dikenal dengan nama sel Treg untuk mengatur allo-reaktif sel Th1.28 Gagasan tentang peranan sel Treg dalam memainkan peranan untuk terjadinya kehamilan dimulai pada tahun 1970an (Cody, 2009).

Gambar 8.3 dibawah ini memperlihatkan hubungan antara sel Treg, sitokin, dan toleransi fetus dan ibu.



Gambar 8.3. Hubungan Sel Treg, Sitokin, serta Toleransi Fetus dan Ibu
 Sumber: Alijotas-reig et al, 2014

Frekuensi sel Treg meningkat pada kehamilan normal, namun frekuensi dan fungsinya berkurang pada keguguran berulang dan preeclampsia (Saito et al, 2010). Penelitian pada 23 perempuan yang mengalami keguguran pada trimester pertama kehamilan dan 31 perempuan yang dapat melanjutkan kehamilannya setelah 12 minggu (kehamilan yang berhasil) diperoleh hasil pengukuran bahwa mean sel Treg CD4CD25FoxP3 adalah $0,72 \pm 0,52\%$ pada perempuan yang berhasil melanjutkan kehamilannya dibandingkan dengan perempuan yang mengalami keguguran dengan mean $0,37 \pm 0,29\%$. Perempuan yang mengalami keguguran pada trimester pertama memiliki Treg yang rendah ($<0,7\%$) dibandingkan perempuan yang berhasil melanjutkan kehamilannya ($>0,7\%$) (Winger, 2011).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, Abul K; Andrew H. Lichtman SP. 2000. Cellular And Molecular Immunology (5Ed).
- Alijotas-reig J, Llurba E, Gris JM. 2014. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy : A new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*. 35(4):241–8.
- Carosella ED, Dausset J, Rouas-freiss N. 1999. Immunotolerant functions of HLA-G. *Cell Mol Life Sci*. 55:327–33.
- Cody A.Koch JLP. 2009. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. *Cell Immunol*. 248(1):12–7.
- Chen S, Liu Y, Sytwu H. 2012. Immunologic Regulation in Pregnancy : From Mechanism to Therapeutic Strategy for Immunomodulation. *Clin Dev Immunol*. 1–10.
- Julia ASW dan M. 2002. Sistem Imun, Imunisasi, dan Penyakit Imun. 1st ed. Jakarta: Widya Medika; 1–37 p.
- K.Actor J. 2014. Introductory Immunology Basic Concepts for Interdisciplinary Applications. 1–169 p.
- Kalantaridou SN, Endocrinology R, Lavasidis LG, Endocrinology R. 2007. Reproductive Corticotropin Releasing Hormone, Implantation, and Fetal Immunotolerance. *Clin Lab Sci*. 44:461–81
- Ki S, Yun J, Woo B, Eun S, Ju B, Lee M, et al. 2011. Foxp3 high and Foxp3 low Treg cells differentially correlate with T helper 1 and natural killer cells in peripheral blood. *Am Soc Histocompat Immunogenet*. 72:621–6.
- Kutteh WH, Stovall DW, Schust DJ. 2014. Immunology and Reproduction. Seventh Ed. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Elsevier; 287–307.e3 p

- La C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. 2014. The immunology of pregnancy : Regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 162(1):41–8.
- Linscheid C, Petroff MG. 2013. Minor Histocompatibility Antigens and the Maternal Immune Response to the Fetus During Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 69:304–14.
- Mor GIL, Abrahams VM. 2018. *Immunology of Pregnancy.* Seventh Ed. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine, 7/e. Elsevier Inc.; 80-92.e5 p
- Playfair JHL and BMC. 2009. *At a Glance Immunology.* 9th ed. Astikawati R, editor. Blackwell Publishing; 10–75 p.
- Ramhorst R, Claudia P. 2013. Tolerance Induction at the Early Maternal –Placental Interface Through Selective Cell Recruitment and Targeting by Immune Polypeptides. *Am J Reprod Immunol.* 69:359–68.
- Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. 2010. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 63:601–10
- Tang M, Hu X, Liu Z, Kwak-kim J, Liao A. 2015. What are the roles of macrophages and monocytes in human pregnancy ? *J Reprod Immunol.* 112:73–80.
- Winger EE, Reed JL. 2011. Low Circulating CD4 + CD25 + Foxp3 + T Regulatory Cell Levels Predict Miscarriage Risk in Newly Pregnant Women with a History of Failure. *Am J Reprod Immunol.* 66:320–8.
- Yang H, Ph D, Qiu L, Ph D, Di W, Ph D, et al. 2017. Proportional change of CD4 D CD25 D regulatory T cells after lymphocyte therapy in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil Steril.* 2017;92(1):301–5.

Y Ono, M Nagai, O Yoshino, K Koga, M Kobayashi, M Ito, T Shima, A

Nakashima, T Fujii, Y Osuga SS. 2017. M1 macrophages are involved in folliculogenesis and M2 macrophages play an essential role for successful implantation. 1–157

BIODATA PENULIS



Marlynda Happy Nurmalita Sari, S.ST, MKM,
Dosen Perguruan Tinggi Negeri di Poltekkes Kemenkes
Semarang

Marlynda Happy Nurmalita Sari, S.ST, MKM, merupakan Putri dari Bapak Tugiyono, M.Pd dan Endang Sujarwati, S.Pd, lahir di Sragen pada tanggal 29 Maret 1989. Saya menyelesaikan kuliah dan mendapat gelar sarjana Kebidanan di Universitas Sebelas Maret tahun 2011 dan magister Ilmu Kesehatan Masyarakat peminatan Kesehatan Reproduksi di Universitas Indonesia tahun 2015. Pada tahun 2011 diangkat menjadi Dosen di Perguruan Tinggi Swasta STIKes Pelita Ilmu Depok. Kemudian pada tahun 2019 diangkat menjadi Dosen Perguruan Tinggi Negeri di Poltekkes Kemenkes Semarang sampai sekarang.

BIODATA PENULIS



Rr Ratuningrum Anggorodiputro, S.Tr.Keb., M.Keb
Supervisor Program Puskesmas Terpadu Dan Juara
Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat

Penulis merupakan seorang Bidan dilahirkan di Kabupaten Tasikmalaya. Pada Tanggal 20 Januari 1995, Lulusan D-IV Kebidanan Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya Tahun 2017 dengan IPK 3.58 (Cumlaude). Penulis melanjutkan Pendidikan di Program Studi Magister Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung lulus tahun 2022 dengan IPK 3.83 (Cumlaude). Saat ini penulis bekerja sebagai Supervisor di Program PUSPA (Puskesmas Terpadu Dan Juara) naungan Pemerintahan Provinsi Jawa Barat. Motto Hidup penulis adalah *"nothing imposibble and believe in yourself and all that you are "*. Adapun Riwayat publikasi jurnal dan Book Chapter penulis diantaranya sebagai berikut:

1. Pengaruh kegel exercise terhadap penyembuhan luka perineum ibu nifas di Puskesmas Sukahening Kabupaten Tasikmalaya Tahun 2017
2. Tingkat Kecemasan Kader SBM dalam peningkatan Variant Omicron

3. Analisis Sistem Rujukan kebidanan pada masa pandemic COVID-19 di sentra Kesehatan kota Tasikmalaya
4. Penyuluhan Diet DASH bagi Penderita Hypertensi di Kelurahan Sukamentri Kabupaten Garut
5. Efektifitas jus kombinasi bagi penderita Hypertensi di Kelurahan Ciwalen kabupaten Garut
6. Pengaruh Pijat khusus terhadap tingkat kecemasan ibu hamil trimester III dalam Menghadapi Persalinan pada masa pandemic COVID-19 wilayah kerja UPTD Puskesmas Urug Kota Tasikmalaya
7. Buku Menu Masakan Ala Si ADiT Bagi Penderita Diabetes Militus
8. Book Chapter Komunikasi Interpersonal dan Konseling
9. Book Chapter Konsep Ilmu Gizi

BIODATA PENULIS



Rizka Mutmaina, S.Tr.Keb.,M.Keb

Dosen tetap pada program studi S1 Kebidanan STIKES Pelita
Ibu Kendari

Rizka Mutmaina, lahir di Kendari 29 Agustus 1995. Dosen tetap pada program studi S1 Kebidanan STIKES Pelita Ibu Kendari, Dengan tetap eksis dalam melaksanakan Tridarma perguruan tinggi baik pengajaran, pengabdian maupun publikasi karya ilmiah. Menyelesaikan pendidikan dasar di SDN 1 Tamboli pada tahun 2006. Kemudian melanjutkan pendidikan menengah Pertama dan Menengah atas di SMAN 1 Samaturu pada tahun 2007-2012. Pendidikan selanjutnya yang di ampuh adalah Diploma III Kebidanan di Universitas Muslim Indonesia Makassar tahun 2013-2015, dilanjutkan pendidikan Diploma IV kebidanan di Poltekkes Kendari 2017-2018. Tahun 2019 akhir penulis melanjutkan pendidikan S2 pada prodi Ilmu Kebidanan Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar dan selesai pada Tahun 2021.

Penulis pernah bekerja sebagai bidan tenaga penolong persalinan di puskesmas Tosiba, dan Bidan dalam Program Gerakan Masyarakat Mandiri (GEMARI) yang membantu bidan di desa sesuai dengan peran dan fungsinya. saat ini panulis

aktif dalam penulisan buku dengan harapan, pembaca dapat mendapatkan manfaat dan ilmu dari buku yang di tulis oleh penulis.

BIODATA PENULIS



Ainal Mardiah, S.ST, M.Keb

Dosen pada Universitas Fort De Kock Bukittinggi (UFDK).

Ainal Mardiah, S.ST, M.Keb lahir pada tanggal 01 September 1989 di Padang Panjang-Sumatera Barat, merupakan dosen kebidanan dengan pangkat/golongan Penata Tk I/ III.D, Jabatan Akademik Asisten Ahli pada Universitas Fort De Kock Bukittinggi (UFDK). Disamping itu merupakan alumnus DIV Bidan Pendidik tahun 2012 Di STIKes Fort De Kock Bukittinggi, dan S2 Ilmu Kebidanan tahun 2018 di Universitas Andalas Padang. Mengajar di program studi kebidanan pada mata kuliah: (1) Asuhan Kebidanan Persalinan; (2) Asuhan Kebidanan Kegawatdaruratan dan; (3) Promosi Kesehatan. Karya tulis dalam bentuk penelitian/jurnal diantaranya: (1) Perbedaan Kadar *Brain Derived Neurotropic Factor* Neonatus Dari Ibu Hamil Normal dan Anemia efisiensi Besi; (2) Fakto Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Anemia Ibu Hamil di Wilayah Kerja Puskesmas Mandiangin Kota Bukittinggi; (3) Perbedaan Sensasi Nyeri Menggunakan Aromaterapi Bunga Mawar dengan Teknik Nafas Dalam Terhadap Tingkat Nyeri Persalinan Kala I; (4) Hubungan Paritas, Anemia dan Partus Lama Terhadap Kejadian

Perdarahan Post Partum pada Ibu Bersalin di RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi.

BIODATA PENULIS



Budi Astyandini.SSiT.M.KES.

Dosen Program Studi D4 Kebidanan Poltekkes Semarang

Penulis lahir di Semarang tahun 1973 Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi d4 Kebidanan Poltekkes Semarang. Menyelesaikan pendidikan D3 Kebidanan pada Poltekkes Semarang, melanjutkan D4 kebidanan pada Stikes Ngudiwaluyo Ungaran dan melanjutkan pendidikan S2 jurusan Kesehatan reproduksi HIV Aids pada Universitas Diponegoro Semarang. Penulis menekuni bidang Menulis: Kesehatan reproduksi dan keluarga berencana, manajemen kebidanan.

BIODATA PENULIS



Kusmayra Ambarwati

Staf Dosen Jurusan Kebidanan

Penulis lahir di Sleman, 04 Mei 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Kebidanan Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Respati Indonesia. Menyelesaikan pendidikan DIII dan DIV pada Jurusan Kebidanan di Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Yogyakarta dan melanjutkan S2 pada Fakultas Kesehatan Masyarakat di Universitas Diponegoro Semarang. Penulis menekuni bidang Kesehatan Ibu dan Anak. Memiliki ketertarikan besar pada isu gizi maternal perinatal dan advokasi menyusui. Penulis merupakan komite tetap penelitian International Confederation of Midwives (ICM) untuk wilayah Asia Tenggara (2018 – saat ini). Selain itu juga, sebagai Southeast Asia Woman as Woman in Health Care (2019) yang diinisiasi oleh Young Southeast Asia Leader's Initiative (YSEALI) Women's Leadership Academy Alumni Network, dan didukung oleh U.S. Mission to ASEAN and Wedu, a women's leading non-profit in Asia.

BIODATA PENULIS



Puspita Sari

Dosen Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako

Penulis lahir di Palu tanggal 17 Februari 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako. Menyelesaikan pendidikan S1 Sarjana Kedokteran (2009) dan Profesi Dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia (2011), kemudian menyelesaikan S2 Ilmu Biomedis pada Pascasarjana FKKMK Universitas Gadjah Mada (2018). Saat ini penulis merupakan dosen tetap pada Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Korespondensi dengan penulis dapat melalui sari.puspt88@gmail.com

BIODATA PENULIS



Dr. Nani Sari Murni, SKM, M.Kes

Dosen Program Studi Kesehatan Masyarakat
STIK Bina Husada Palembang

Penulis lahir di Teluk Betung, Propinsi Lampung, 03 Februari 1979. Penulis menempuh pendidikan S1 Kesehatan Masyarakat di prodi Kesehatan Masyarakat Stik Bina Husada Palembang dan berhasil menyelesaikan studi pada tahun 2004. Penulis melanjutkan pendidikan ke strata 2 pada tahun 2008 dan berhasil menyelesaikan studi S2 di prodi Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tahun 2011. Lima tahun kemudian, penulis melanjutkan studi ke strata 3 dan menyelesaikan studi S3 di prodi Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, tepatnya pada bulan Agustus 2020 yang lalu, dengan predikat Cum Laude. Penulis merupakan dosen PNS LLDIKTI Wilayah II yang dipekerjakan di PSKM STIK Bina Husada Palembang sejak tahun 2005 s.d saat ini.

Penulis memiliki kepakaran dibidang epidemiologi dan imunologi. Oleh karena itu, sebagai perwujudan karir sebagai dosen profesional maka penulis aktif melakukan penelitian dibidang kepakaran tersebut dan beberapa hasil penelitian

telah dipublikasikan. Selain melakukan penelitian, penulis melakukan penulisan buku ini dengan harapan dapat lebih memberikan kontribusi positif bagi almamater, institusi pendidikan, serta bangsa dan negara tercinta ini.

Email Penulis: syauqi0809@gmail.com