



2020/2021

BUKU AJAR
BIOLOGI REPRODUKSI
UNTUK MAHASISWA PROFESI BIDAN

DOSEN PENGAMPU MATA KULIAH :
RINA YULVIANA, SKM, M.Kes
NELLY KARLINAH, SST., M.KEB
LIVA MAITA, SST., M. KES



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN PROFESI BIDAN
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN HANG TUAH
PEKANBARU T.A 2020/2021

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa. Berkat limpahan karunia-Nya, kami dapat menyelesaikan penulisan Buku Ajar “Biologi Reproduksi Untuk Mahasiswa Profesi Bidan”. Dalam penyusunan buku ajar penulis telah berusaha semaksimal mungkin sesuai dengan kemampuan penulis. Namun sebagai manusia biasa, penulis tidak luput dari kesalahan dan kekhilafan baik dari segi teknik penulisan maupun tata bahasa.

Kami menyadari tanpa masukan – masukan dari berbagai pihak tidak mungkin kami bisa menyelesaikan buku ajar ini. Buku ajar ini dibuat sebagai panduan buku ajar untuk mahasiswa profesi bidan. Untuk itu penulis hanya bisa menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat, sehingga kami bisa menyelesaikan buku ajar ini.

Demikian semoga buku ajar ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan para mahasiswa profesi bidan.

Pekanbaru, 02 Agustus 2020

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL
KATA PENGANTAR
DAFTAR ISI

BAB I SISTEM REPRODUKSI MANUSIA

- 1.1 Pendahuluan
- 1.2 Struktur dan Fungsi Organ Reproduksi Laki-laki
- 1.3 Struktur Organ Reproduksi Perempuan

BAB II DAUR MENSTRUASI DAN KONSEPSI

- 2.1 Siklus Menstruasi
- 2.2 Tahapan Siklus Menstruasi

BAB III EMBRIOLOGI

- 3.1 Pertumbuhan dan Perkembangan
- 3.2 Adaptasi Bayi Baru Lahir Terhadap Kehidupan Di Luar Janin

BAB IV FERTILITAS

- 4.1 Tinjauan Tentang Fertilitas
- 4.2 Infertilitas
- 4.3 Faktor Penyebab Infertilitas Pada Pria
- 4.4 Pemeriksaan Infertilitas Pada Pria
- 4.5 Spermatozoa
- 4.6 Semen
- 4.7 Analisis Sperma

BAB V DIFERENSIASI SEKSUAL

- 5.1 Pengertian Diferensiasi Seksual
- 5.2 Pemeriksaan Penunjang
- 5.3 Menentukan Jenis Kelamin

BAB VI GENETIKA DASAR

- 6.1 Genetik Manusia, Penurunan Sifat dan Kelainan Genetik
- 6.2 Gen
- 6.3 DNA (Deoxyribonucleic Acid=Asam Deoksiribo Nukleat)
- 6.4 RNA (Ribonucleic Acid=Asam Ribonukleat)
- 6.5 Penurunan Sifat
- 6.6 Kelainan Genetik Pada Manusia
- 6.7 Imunologi dan Endokrinologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia
- 6.8 Analisis Kromosom dan Sitogenetika

BAB VII IMUNOLOGI DASAR

- 7.1 Pengantar Immunologi Manusia
- 7.2 Respon Imun Non Spesifik
- 7.3 Respon Imun Spesifik
- 7.4 Komponen Sistem Imun
- 7.5 Komponen Reaksi Immunologik
- 7.6 Antigen dan Immunogen

BAB VIII SISTEM LIMFORETIKULER

- 8.1 Unsur Seluler
- 8.2 Unsur Organ dan Jaringan

DAFTAR PUSTAKA

BAB I

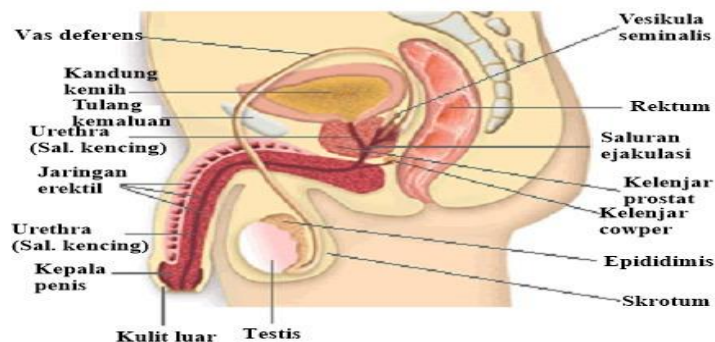
SISTEM REPRODUKSI MANUSIA

1.1 PENDAHULUAN

Manusia merupakan makhluk yang hidup secara biologis yang senantiasa melakukan reproduksi. Reproduksi pada manusia merupakan kegiatan berkembang biak sehingga melahirkan keturunan yang bertujuan untuk mempertahankan keberlangsungan spesiesnya di dunia. Proses reproduksi merupakan tahapan yang terjadi di dalam organ reproduksi manusia antara laki-laki dan perempuan yang masing-masing memiliki organ reproduksi dengan bentuk dan struktur yang spesifik. Jenis kelamin pada manusia telah terbentuk dan berkembang sejak berada di dalam rahim, dan siap untuk melakukan proses reproduksi setelah manusia memasuki masa dewasa. Organ reproduksi manusia siap untuk melakukan proses reproduksi saat manusia memasuki masa dewasa yang ditandai dengan menstruasi. Sedangkan pada laki-laki ditandai dengan keluarnya sperma atau air mani saat tidur dan bermimpi.

1.2 Struktur dan Fungsi Organ Reproduksi Laki-laki

Secara garis besar organ reproduksi laki-laki dapat dilihat pada gambar berikut



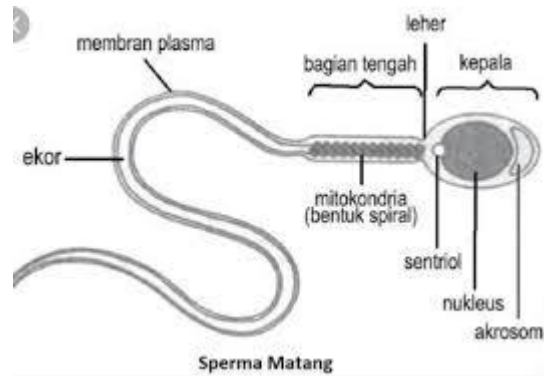
Gambar 1 Organ reproduksi Laki-laki

1. Organ bagian dalam

a. Testis

Adalah kelenjar testis berbentuk oval dengan panjang kira-kira 5 cm, diameter 2,5 cm dan berat 10-15 gram. Testis dibungkus oleh skrotum, kantung kulit dibawah perut. Pada waktu embrio testis berkembang pada dinding abdomen bagian posterior dan akan memasuki skrotum setelah 32 minggu (8 bulan), namun belum turun semuanya sampai tiba masa kelahiran. Testis ditutupi oleh lapisan padat dari jaringan fibrosa putih yang disebut tunica albuginea. Lapisan ini meluas kearah dalam dan membagi masing-masing testis memiliki kira-kira 200-300 tubulus yang terdiri atas satu sampai tiga buah tubula yang rapat dan membentuk koil dan disebut tubula seminiferous. Bagian ini yang menghasilkan spermatogenesis.

Sel sperma dihasilkan kira-kira 300 juta perhari dan bila memasuki alat reproduksi wanita dapat hidup 18 jam di dalam saluran telur atau alat reproduksi wanita. Sel sperma memiliki adaptasi sangat tinggi untuk mencapai dan menembus sel telur. Sel sperma terdiri atas kepala, bagian tengah dan ekor. Pada bagian kepala terdapat materi inti dan akrosom yang berisi enzim-enzim hyalurodinase dan proteinase yang berpengaruh ketika sel sperma menembus sel telur. Bagian tengah memiliki sejumlah mitokondria yang berfungsi untuk melakukan metabolisme sehingga banyak dihasilkan energy untuk pergerakan. Sedangkan bagian ekor berbentuk seperti cambuk yang berperan di dalam membantu pergerakan.



Gambar 2 sel sperma

b. Saluran reproduksi

1. Epididymis (tempat pematangan sprema)

Berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara sel sperma sampai sperma menjadi matang dan bergerak menuju vas deferens. Sperma-sperma ini memerlukan 18 jam sampai 10 hari untuk menjadi dan siap untuk membuahi sel telur. Fungsi lain untuk menyimpan sperma dan mendorong sperma ke arah uretra selama ejakulasi melalui kontraksi otot polos. Sel sperma dapat berada pada saluran eididimis sampai satu bulan. Setelah itu sperma akan diserap kembali.

2. Saluran (Vas) deferens

Saluran epidedimis akan diteruskan kedalam saluran deferens atau saluran sperma. Bagian ujung dari saluran deferens disebut ampula. Saluran deferens ini menyimpan sperma samapai beberapa bulan dan mendorong sperma ke arah uretra selama ejakulasi melalui kontraksi peristaltic dan otot-otot penutupnya.

3. Saluran ejakulasi

Sebelah posterior dari kantung kemih terletak salurah ejakulasi. Saluran ini panjangnya kira-kira 2 cm dan dibentuk oleh gabungan dari saluran

seminal vesikel dan saluran deferens. Saluran ejakulasi akan mendorong sperma kedalam saluran uretra.

4. Uretra

Merupakan ujung saluran reproduksi laki-laki, yang berfungsi sebagai saluran sperma dan urin. Pada laki-laku uretra ini akan melewati kelenjar prostat, selaput (diafragma) urogenital, dan penis. Ujung uretra penis disebut *urethral orifice*.

c. Kelenjar kelamin

1. Vesikula seminalis (tempat penampungan sperma) Vesikula seminalis atau kantung semen (kantung mani) merupakan kelenjar berlekuk-lekuk yang terletak di belakang kantung kemih. Dinding vesikula seminalis menghasilkan zat makanan yang merupakan sumber makanan bagi sperma.
2. Kelenjar prostat (penghasil cairan basa untuk melindungi sperma) Kelenjar prostat melingkari bagian atas uretra dan terletak di bagian bawah kantung kemih. Kelenjar prostat adalah kelenjar pensekresi terbesar. Cairan prostat bersifat encer dan seperti susu, mengandung enzim antikoagulan, sitrat (nutrient bagi sperma), sedikit asam, kolesterol, garam dan fosfolipid yang berperan untuk kelangsungan hidup sperma.
3. Kelenjar bulbouretra / cowper (penghasil lendir untuk melumasi saluran sperma) Kelenjar bulbouretralis adalah sepasang kelenjar kecil yang terletak disepanjang uretra, dibawah prostat. Kelenjar Cowper (kelenjar bulbouretra) merupakan kelenjar yang salurannya langsung menuju uretra. Kelenjar Cowper menghasilkan getah yang bersifat alkali (basa).

Cairan sperma sering disebut juga air mani merupakan campuran dari sperma dan sekresi dari kantung sperma, kelenjar prostat dan kelenjar bulbovagina. Rata-rata cairan sperma yang dikeluarkan sekali ejakulasi kira-kira 2,5 – 6 ml dengan jumlah sperma 30 jt/ml. bila jumlah sperma kurang dari 30 juta/ml maka diperkirakan laki-laki tersebut steril. Cairan sperma memiliki pH 7,35- 7,50 yang bersifat basa. Cairan yang dikeluarkan oleh kelenjar prostat menyebabkan cairan sperma nampak seperti susu sedangkan cairan yang dikeluarkan oleh kelenjar kantung sperma dan bulbovagina cairan sperma bersifat lendir.

2. Organ bagian luar

a. Penis

Penis (dari bahasa Latin yang artinya “ekor”, akar katanya sama dengan phallus, yang berarti sama) adalah alat kelamin jantan. Fungsi penis secara biologis adalah sebagai alat pembuangan sisa metabolisme berwujud cairan (urinasi) dan sebagai alat bantu reproduksi

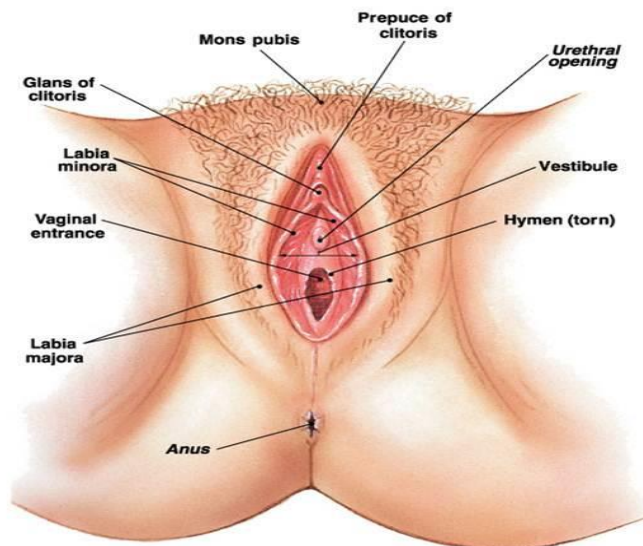
b. Skrotum

Skrotum adalah kantung (terdiri dari kulit dan otot) yang membungkus testis atau buah zakar. Skrotum terletak di antara penis dan anus serta di depan perineum. Fungsi skrotum adalah untuk memberikan kepada testis suatu lingkungan yang memiliki suhu 1-8 oC lebih dingin dibandingkan temperature rongga tubuh. Fungsi ini dapat terlaksana disebabkan adanya pengaturan oleh sistem otot rangkap yang menarik testis mendekati dinding tubuh untuk memanasi .

Tugas : Carilah jenis-jenis penyakit organ reproduksi Pria

1.3 Struktur dan Fungsi Organ reproduksi Perempuan

Organ reproduksi dapat dibagi dalam organ externa dan organ interna. Organ External bersama-sama dikenal sebagai vulva, dan terdiri atas bagian-bagian berikut:



Gambar 3 Genetalia Ekterna perempuan

1. Vulva (Pudendum) yang meliputi :

- a. Mons veneris, sebuah bantalan lemak yang terletak di depan simfisis pubis. Daerah ini ditutupi bulu pada masa pubertas. di depan simfisis pubis.
- b. Labia mayora (bibir besar) adalah dua lipatan tebal yang membentuk sisi vulva, dan terdiri atas kulit dan lemak, dan jaringan otot polos, pembuluh darah dan serabut saraf. Labia mayora panjangnya kira-kira 7.5 centimeter.
- c. Nimfae atau Labia minora (bibir kecil) adalah dua lipatan kecil dari kulit di antara bagian atas labia mayora. Labianya mengandung jaringan erektil.
- d. Klitoris (kelentit) adalah sebuah jaringan erektil kecil yang serupa dengan penis laki-laki. Letaknya anterior dalam vestibula.

- e. Vestibula, celah yang terdapat di labium minora. Kelenjar vestibularis mayor (Bartholini) terletak tepat di belakang labia mayora di setiap sisi. Kelenjar ini mengeluarkan lendir dan salurannya keluar antara himen dan labia minora. Himen adalah diafragma dari membran tipis, di tengahnya berlubang supaya kotoran menstruasi dapat mengalir ke luar. Letaknya di mulut vagina dan dengan demikian memisahkan genitalia externa dan interna. Tidak adanya lubang-lubang pada himen merupakan keadaan abnormal yang jarang terjadi dan disebut himen imperforata. Keadaan ini tidak dapat diketahui sampai umur menstruasi seorang gadis; kotoran tak dapat keluar, berkumpul di dalam vagina, dan membuat vagina mekar. Insisi dilaksanakan supaya menstruasi dapat berjalan secara normal.
- f. Vagina (Liang sanggama)

Merupakan tempat kelaurnya aliran haid dan tempat menerima penis selama terjadi koitus. Vagina merupakan organ yang berotot, berbentuk tabung dan dibatasi oleh oleh selaput mukosa. Panjangnya kira-kira 10 cm yang memanjang dari serviks sampai ke vestibula, bagian atas yang berhubungan langsung dengan uterus. Daerah yang mengelilingi vagina, menempel pada serviks disebut fornix. Bagian posterior letaknya lebih dalam dari fornix ventral dan dua buah fornix lateral untuk pemansangan alat kontasepsi.

Struktur. Dinding vagina terdiri atas tiga lapis: lapisan dalam adalah selaput lendir (membran mukosa) yang dilengkapi lipatan-lipatan atau rugae, sehingga mempunyai rupa seakan-akan ditutupi papilae (selaput lendir vagina terdiri atas sel epitel gepeng berlapis) lapisan luar adalah lapisan berotot yang terdiri atas serabut longitudinal dan melingkar; dan antara kedua lapis ini terdapat sebuah lapisan dari jaringan erektil terdiri atas jaringan areoler, pembuluh darah dan beberapa serabut otot tak bergaris.

Mukosa vagina banyak mengandung glikogen melalui proses dekomposisi dapat menghasilkan asam-asam organik, menyebabkan pH di daerah vagina menjadi asam sehingga dapat menghambat pertumbuhan mikro. Keadaan ini hal yang tidak menguntungkan bagi sperma, oleh karena itu cairan sperma berperan dalam menetralkan keadaan asam tersebut.

Organ Reproduksi bagian dalam, yang terletak di dalam pelvis, adalah uterus, dua ovarium dan tuba falopi (Fallopian).

a. **Uterus (rahim)**

Uterus adalah organ yang tebal, berotot, berbentuk buah pir, terletak di dalam pelvis, antara rektum di belakang dan kandung kencing di depan. Ototnya disebut miometrium dan selaput lendir yang melapisi sebelah dalamnya disebut endometrium. Peritoneum menutupi sebagian besar (tidak seluruhnya) permukaan luar uterus, gambar 191. Letak uterus sedikit anteflexi pada bagian lehernya dan anteversi (meliuk agak memutar ke depan) dengan fundusnya terletak di atas kandung kencing. Di bawah bersambung dengan vagina dan di sebelah atasnya tuba falopi masuk ke dalamnya. Ligamentum latum uteri dibentuk oleh dua lapis peritoneum; di setiap sisi uterus terdapat ovarium dan tuba falopi. Persediaan darah didapatkan dari arteri falopi dan arteria ovaria. Panjang uterus adalah 5 sampai 8 sentimeter, dan beratnya 30 sampai 60 gram.

Uterus terbagi atas tiga bagian berikut:

- a. Fundus, bagian cembung di atas muara tuba falopi,
- b. Badan Uterus melebar dari fundus ke servix, sedangkan antara badan dan servix terdapat istmus.

c. Bagian bawah yang sempit pada uterus disebut servix. Rongga servix bersambung dengan rongga badan uterus melalui os intern (os = mulut) dan bersambung dengan rongga vagina melalui os extern

Ligamen-ligamen pada Uterus. Ligamentum teres uteri ada dua buah, di sebelah kiri dan sebelah kanan sebuah, terdiri atas jaringan ikat dan otot, berisi pembuluh darah dan ditutupi peritoneum. Ligamen ini berjalan dari sudut atas uterus, ke depan dan ke samping, melalui anulus inguinalis profundus ke kanalis inguinalis. Setiap ligamen panjangnya 10 sampai 12,5 sentimeter.

Peritoneum melipat di antara badan uterus dan kandung kencing di depannya, membentuk kantong utero-vesikuler. Di sebelah belakang, peritoneum membungkus badan dan servix uteri dan melebar ke bawah sampai fornix posterior vagina, selanjutnya melipat di depan rektum dan membentuk ruang rekto-vaginal (Douglas).

Ligamen lebar (Ligamen Latum Uteri). Peritoneum yang menutupi uterus, di garis tengah badan (korpus) uterus melebar ke lateral pada setiap sisi uterus sampai dinding pelvis, membentuk ligamen lebar. Di dalam tepi bebas ligamen lebar ini terdapat tuba falopi (lihat gambar 191). Ovarium diikat pada lapisan posterior ligamen lebar, yang sebenarnya mesenterium uterus dan mesenterium tuba falopi, dan karena itu berisi darah dan saluran limfe untuk uterus maupun untuk ovarium.

Fungsi Uterus. Untuk menahan ovum yang telah dibuahi selama perkembangan. Sebutir ovum, sesudah keluar dari ovarium, diantarkan melalui tuba falopi ke uterus. (Pembuahan ovum secara normal terjadi di dalam tuba falopi.) Endometrium disiapkan untuk penerimaan ovum yang telah dibuahi itu dan ovum itu sekarang tertanam di dalamnya. Sewaktu hamil, yang secara

normal berlangsung selama kira-kira 40 minggu, uterus bertambah besar, dindingnya menjadi tipis tetapi lebih kuat dan membesar sampai keluar pelvis masuk ke dalam rongga abdomen pada masa pertumbuhan fetus.

Pada waktu saatnya tiba dan mulas tanda melahirkan mulai, uterus berkontraksi secara ritmis dan mendorong bayi dan plasenta keluar kemudian kembali ke ukuran normalnya melalui proses yang dikenal sebagai involusi.

b. Ovarium (Indium telur)

Struktur Kedua ovarium adalah kelenjar berbentuk biji buah kenari, terletak di kanan dan kiri uterus, di bawah tuba falopi dan terikat di sebelah belakang oleh ligamentum latum uteri. Ovarium berisi sejumlah besar ovum belum matang, yang disebut oosit primer. Setiap oosit dikelilingi sekelompok sel folikel pemberi makanan. Pada setiap siklus haid sebuah dari ovum primitif ini mulai mematang dan kemudian cepat berkembang menjadi folikel ovarium yang vesikuler (folikel Graaf).

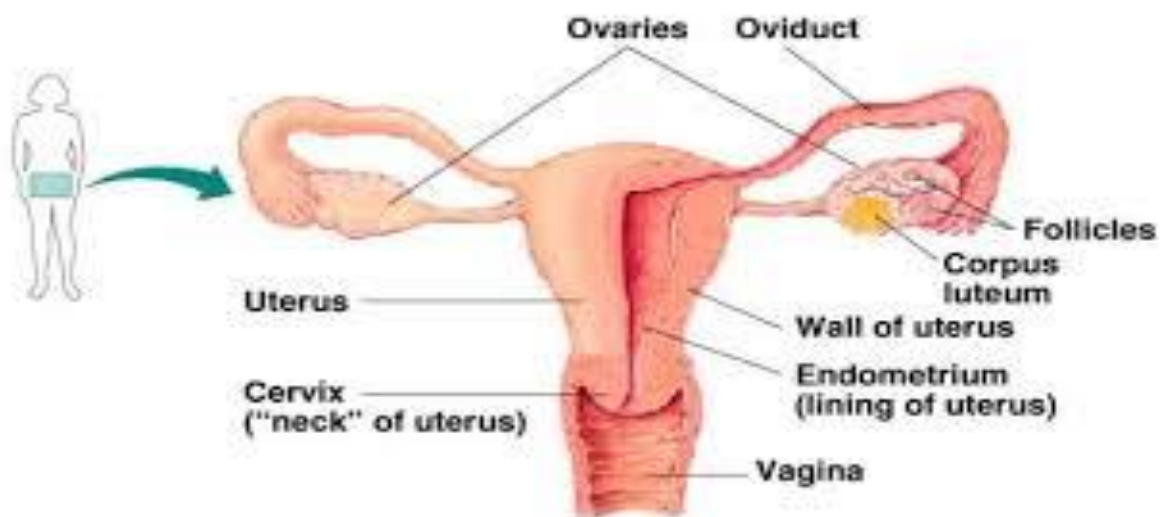
c. Tuba Falopi

Tuba falopi atau saluran telur, berjalan di sebelah kiri dan sebelah kanan sebuah, dari sudut atas uterus ke samping, di tepi atas ligamen lebar ke arah sisi pelvis. Panjangnya kira-kira 10 sentimeter, dan di ujung bagian dekat uterus menyempit. Makin jauh dari rahim makin membesar dan membentuk ampulla, dan akhirnya belok ke bawah untuk berakhir menjadi tepi berfimbria. Salah satu umbai (fimbria) menempel ke ovarium.

Tuba falopi ditutupi oleh peritoneum; di bawah peritoneum ini terdapat lapisan berotot yang terdiri atas serabut longitudinal dan melingkar. Lapisan dalam dari tuba ini terdiri atas sel epitelium yang bersilia. Lubang ujung tuba falopi menghadap ke peritoneum, maka dengan demikian terbentuk jalan dari

vagina, melalui uterus dan, tuba masuk rongga peritoneum, sehingga pada orang perempuan peritoneum berupa kantong terbuka, bukan tertutup. Ovarium dan tuba falopi mendapat darah dari arteria ovarika dan pelayanan persarafan diambil dari plexus hipogastrik dan plexus ovarikus.

Fungsi normal tuba falopi ialah untuk mengantarkan ovum dari ovarium ke uterus. Juga menyediakan tempat untuk pembuahan. Tetapi perjalanan ovum dapat terhalang di titik mana pun dan jika ovum tadi dibuahi maka terjadi kehamilan ektopik. Karena tidak dapat bergerak terus ke uterus maka ovum itu tertanam dalam tempat yang abnormal, biasanya dalam tuba falopi sendiri.



3. *Gambar Genitalia interna wanita*

A. Hormon –Hormon Reproduksi

1. Hormon pada Laki-laki

a. Testosteron

Testosteron disekresi oleh sel-sel Leydig yang terdapat di antara tubulus seminiferus. Hormon ini penting bagi tahap pembelahan sel-sel germinal untuk membentuk sperma, terutama pembelahan meiosis untuk membentuk spermatosit sekunder.

b. LH (Luteinizing Hormone) LH disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. LH berfungsi menstimulasi sel-sel Leydig untuk mensekresi testoteron.

c. FSH (Follicle Stimulating Hormone) FSH juga disekresi oleh sel-sel kelenjar hipofisis anterior dan berfungsi menstimulasi sel-sel sertoli. Tanpa stimulasi ini, pubahan spermatid menjadi sperma (spermiasi) tidak akan terjadi.

d. Estrogen

Estrogen dibentuk oleh sel-sel sertoli ketika distimulasi oleh FSH. Sel-sel sertoli juga mensekresi suatu protein pengikat androgen yang mengikat testoteron dan estrogen serta membawa keduanya ke dalam cairan pada tubulus seminiferus. Kedua hormon ini tersedia untuk pematangan sperma.

e. Hormon Pertumbuhan

Hormon pertumbuhan diperlukan untuk mengatur fungsi metabolisme testis. Hormon pertumbuhan secara khusus meningkatkan pembelahan awal pada spermatogenesis.

2. Hormon pada perempuan

a. Gonadotropin Releasing Hormone

Luteinizing Hormon (LH) dan Folicle-Stimulating Hormon (FSH) disebut juga hormone gonadotropin karena menstimulasi gonad, selain dari hormone yang berpengaruh pada testis dan ovarium.

b. Luteinizing Hormon (LH)

Pelepasan dari sel telur yang matang di ovarium dipicu oleh lonjakan sekresi LH yang besar dikenal sebagai *preovulatory LH Surge*. Sel-sel dalam folikel ovarium berproliferasi menjadi corpus luteum, yang kemudian mensekresikan hormone steroid progesterone dan estradiol.

Progesterone menyebabkan penambahan vascular dinding endometrium dan penting untuk mempertahankan kehamilan.

c. Folicle-Stimulating Hormon (FSH)

FSH Menstimulasi pematangan ovarium. Primary folikel yang terdiri atas satu lapis sel, oleh FSH akan berkembang menjadi folikel sekunder yang ditandai dengan terbentuknya sel-sel granulose.

d. Estrogen

Estrogen adalah hormon yang diproduksi oleh ovarium, sedang dalam jumlah sedikit diproduksi juga oleh krotoks adrenal dan pada plasenta saat masa kehamilan. Estrogen berfungsi untuk membantu perkembangan dan perubahan tubuh saat pubertas, seperti perkembangan secara seksual, memastikan jalnnay ovulasi pada siklus menstruasi, keluarnya air susu ibu setelah persalinan serta menentukan suasana hati hingga proses penuaan. Produksi hormon estrogen yang berkurang dapat menyebabkan berbagai gangguan seperti menstruasi tidak rutin, vagina menjadi kering, mood berubah-ubah, serta pengeroposan tulang pada wanita lanjut usia.

e. Progesterone

Progesteron adalah hormon yang berpengaruh pada siklus menstruasi dan ovulasi pada wanita. Pada masa ovulasi, hormon progesteron membantu menyiapkan lapisan bagian dalam rahim atau endometrium untuk menerima sel telur yang dibelah yang telah dibuahi oleh sperma. Meskipun memiliki peranan yang penting, hormon ini kadangkala dapat memicu rasa tidak nyaman, seperti misalnya dua minggu sebelum menstruasi, hormon progesteron dapat menyebabkan perut terasa kembung, nyeri pada payudara, dan munculnya jerawat serta perubahan emosional.

f. Testosteron

adanya hormon testosteron pada wanita menyebabkan gairah seksual pada wanita terjaga dengan baik, tulang tetap sehat, mampu mengendalikan nyeri, dan menjaga kemampuan kognitif. Kadar hormon testosteron dalam tubuh wanita sekitar 15-70 ng/dL.

BAB II

DAUR MENSTRUASI DAN KONSEPSI

2.1 Siklus menstruasi

Menstruasi merupakan proses pelepasan dinding rahim (endometrium) yang disertai dengan perdarahan dan terjadi secara berulang setiap bulan kecuali pada saat kehamilan. Menstruasi yang berulang setiap bulan tersebut pada akhirnya akan membentuk siklus menstruasi. Menstruasi pertama (menarche) pada remaja putri sering terjadi pada usia 11 tahun. Namun tidak tertutup kemungkinan terjadi pada rentang usia 8-16 tahun. Menstruasi merupakan pertanda masa reproduktif pada kehidupan seorang perempuan, yang dimulai dari menarce sampai terjadinya menopause.

Awal siklus menstruasi dihitung sejak terjadinya perdarahan pada hari ke-1 dan berakhir tepat sebelum siklus menstruasi berikutnya. Umumnya, siklus menstruasi yang terjadi berkisar antara 21-40 hari. Hanya 10-15% wanita yang memiliki siklus 28 hari. Jarak antara siklus yang paling panjang biasanya terjadi sesaat setelah menarche dan sesaat sebelum menopause.

Siklus menstruasi Sebagian besar wanita terjadi pada pertengahan usia reproduktif, perdarahan menstruasi terjadi setiap 25-35 hari dengan median panjang siklus adalah 28 hari. Wanita dengan siklus ovulatorik, selang waktu antara awal menstruasi hingga ovulasi & fase folikular bervariasi lamanya. Siklus yang diamati terjadi pada wanita yang mengalami ovulasi. Selang waktu antara awal perdarahan menstruasi & fase luteal relatif konstan dengan rata-rata 14 hari. Lama keluarnya darah menstruasi juga bervariasi; pada umumnya lamanya 4 sampai 6

hari, tetapi antara 2 sampai 8 hari masih dapat dianggap normal. Pengeluaran darah menstruasi terdiri dari fragmen-fragmen kelupasan endometrium yang bercampur dengan darah yang banyaknya tidak tentu. Biasanya darahnya cair, tetapi apabila kecepatan aliran darahnya terlalu besar, bekuan dengan berbagai ukuran sangat mungkin ditemukan. Ketidakbekuan darah menstruasi yang biasa ini disebabkan oleh suatu sistem fibrinolitik lokal yang aktif di dalam endometrium.

Rata-rata banyaknya darah yang hilang pada wanita normal selama satu periode menstruasi telah ditentukan oleh beberapa kelompok peneliti, yaitu 25-60 ml. Konsentrasi Hb normal 14 gr per dl dan kandungan besi Hb 3,4 mg per g, volume darah ini mengandung 12-29 mg besi dan menggambarkan kehilangan darah yang sama dengan 0,4 sampai 1,0 mg besi untuk setiap hari siklus tersebut atau 150 sampai 400 mg per tahun.

Siklus menstruasi bervariasi pada tiap wanita dan hampir 90% wanita memiliki siklus 25-35 hari dan hanya 10-15% yang memiliki panjang siklus 28 hari, namun beberapa wanita memiliki siklus yang tidak teratur dan hal ini bisa menjadi indikasi adanya masalah kesuburan. Panjang siklus menstruasi dihitung dari hari pertama periode menstruasi hari dimana pendarahan dimulai disebut sebagai hari pertama yang kemudian dihitung sampai dengan hari terakhir yaitu 1 hari sebelum pendarahan menstruasi bulan berikutnya dimulai. Seorang wanita memiliki 2 ovarium dimana masing-masing menyimpan sekitar 200.000 hingga 400.000 telur yang belum matang/folikel. Normalnya, hanya satu atau beberapa sel telur yang tumbuh setiap periode menstruasi dan sekitar hari ke 14 sebelum menstruasi berikutnya, ketika sel telur tersebut telah matang maka sel telur tersebut akan dilepaskan dari ovarium dan kemudian berjalan menuju tuba fallopi untuk kemudian dibuahi, yang disebut ovulasi.

Pada permulaan siklus, sebuah kelenjar didalam otak melepaskan hormon yang

disebut *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) kedalam aliran darah sehingga membuat sel-sel telur tersebut tumbuh didalam ovarium. Salah satu atau beberapa sel telur kemudian tumbuh lebih cepat daripada sel telur lainnya dan menjadi dominan hingga kemudian mulai memproduksi hormon yang disebut estrogen yang dilepaskan kedalam aliran darah. Hormon estrogen dan hormone FSH membantu sel telur yang dominan tersebut tumbuh dan kemudian memberi signal kepada rahim agar mempersiapkan diri untuk menerima sel telur tersebut. Hormon estrogen tersebut juga menghasilkan lendir yang lebih banyak di vagina untuk membantu kelangsungan hidup sperma setelah berhubungan intim. Ketika sel telur telah matang, sebuah hormon dilepaskan dari dalam otak yang disebut dengan *Luteinizing Hormone* (LH). Hormone ini dilepas dalam jumlah banyak dan memicu terjadinya pelepasan sel telur yang telah matang dari dalam ovarium menuju tuba falopi. Jika pada saat ini, sperma masuk kedalam tuba falopi tersebut, maka sel telur tersebut memiliki kesempatan yang besar untuk dibuahi. Sel telur yang telah dibuahi memerlukan beberapa hari untuk berjalan menuju tuba falopi, mencapai rahim dan pada akhirnya “menanamkan diri” didalam rahim. Kemudian, sel telur tersebut akan membelah diri dan memproduksi hormon *Human Chorionic Gonadotrophin* (HCG). Hormon tersebut membantu pertumbuhan embrio didalam rahim. Jika sel telur yang telah dilepaskan tersebut tidak dibuahi, maka endometrium akan meluruh dan terjadilah proses menstruasi.

Pada tiap siklus dikenal 3

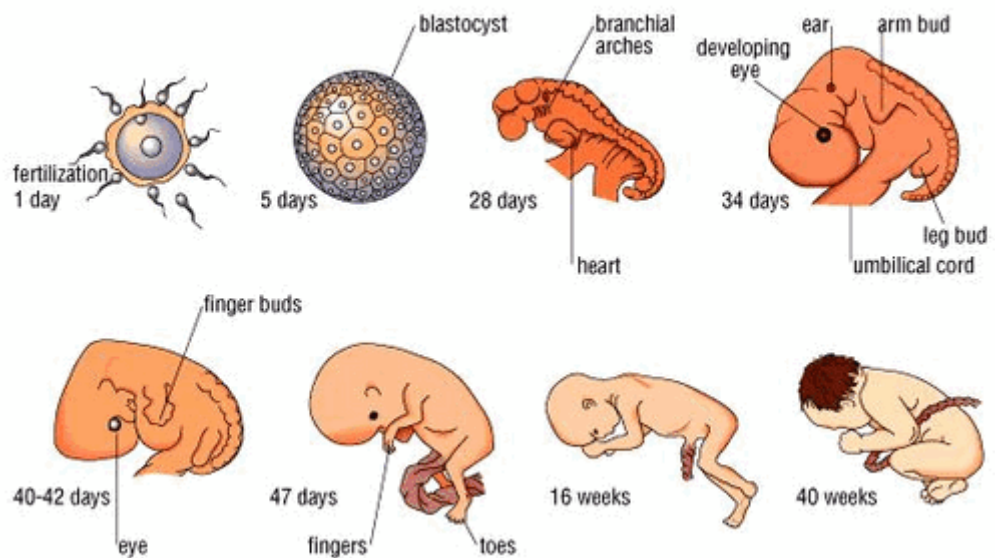
masa utama yaitu:

- 1) Masa menstruasi yang berlangsung selama 2-8 hari. Pada saat itu endometrium (selaput rahim) dilepaskan sehingga timbul perdarahan dan hormon-hormon ovarium berada dalam kadar paling rendah.
- 2) Masa proliferasi dari berhenti darah menstruasi sampai hari ke-14. Setelah menstruasi berakhir, dimulailah fase proliferasi dimana terjadi pertumbuhan dari desidua fungsionalis untuk mempersiapkan rahim untuk perlekatan janin. Pada fase ini endometrium tumbuh kembali. Antara hari ke-12 sampai 14 dapat terjadi pelepasan sel telur dari indung telur (disebut ovulasi).
- 3) Masa sekresi. Masa sekresi adalah masa sesudah terjadinya ovulasi. Hormon progesteron dikeluarkan dan mempengaruhi pertumbuhan endometrium untuk membuat kondisi rahim siap untuk implantasi (perlekatan janin ke rahim)

BAB III

EMBRIOLOGI

Embrio yaitu merupakan sel organism yang hidup pada masa di awal pertumbuhan yang tidak bias hidup sendiri. Pada manusia organism yang berkembang biak secara seksual, ketika satu sel sperma membuahi ovum, hasilnya adalah satu sel yang disebut zigot yang memiliki seluruh DNA dari kedua orang tuanya. Terbentuknya embrio (mudhgah) anantara umur 3-5 minggu masa kehamilan dan sudah tampak rancangan bentuk alat-alat tubuh.



Gambar Perkembangan embrio manusia

3.1 Pertumbuhan dan Perkembangan

Embrio Manusia

Manusia terbentuk diawali oleh pertemuan sebuah sel telur (ovum) dengan sebuah sel sperma (spermatozoa). Pertemuan ini menghasilkan noktah yang disebut zigot. Di dalam perut ibu, zigot lama-kelamaan akan tumbuh berkembang menjadi janin. Pada manusia, proses pertumbuhan janin di dalam perut ibu dibagi menjadi tiga tahap, yaitu pertumbuhan janin trimester pertama, trimester kedua, dan trimester ketiga. Satu trimester itu adalah selama 13 minggu atau kurang lebih tiga bulan.

1. Tahapan Perkembangan janin Trimester Pertama

Trimester pertama merupakan waktu pembentukan dan perkembangan pesat dari semua sistem dan organ tubuh bayi. Semua cikal bakal organ penting janin terbentuk di trimester ini. Yang harus diperhatikan benar, kurun waktu ini amat rawan terhadap kemungkinan terjadi kecacatan fatal

a. Bulan Pertama

Minggu ke-1 merupakan tahap perkembangan awal janin. Kurang lebih satu jam setelah proses peleburan sel telur dan sel sperma, semua aspek pendukung kehidupan, berupa materi genetic yang disebut gen, saling dipertukarkan. Minggu ini sebenarnya masih periode menstruasi, bahkan pembuahan pun belum terjadi. Sebab tanggal perkiraan kelahiran si kecil dihitung berdasarkan hari pertama haid terakhir. Proses pembentukan antara

sperma dan telur yang memberikan informasi kepada tubuh bahwa telah ada calon bayi dalam rahim. Selama masa ini, yang dibutuhkan hanyalah nutrisi (melalui ibu) dan oksigen. Sel-sel telur yang berada didalam rahim, berbentuk seperti lingkaran sinar yg mengelilingi matahari. Sel ini akan bertemu dengan sel-sel sperma dan memulai proses pembuahan 5 juta sel sperma sekaligus berenang menuju tujuan akhir mereka, yaitu menuju sel telur yang bersembunyi pada saluran sel telur. Walaupun pasukan sel sperma ini sangat banyak, tetapi pada akhirnya hanya 1 sel saja yang bisa menembus indung telur. Pada saat ini kepala sel sperma telah hampir masuk. Kita dapat melihat bagian tengah dan belakang sel sperma yang tidak henti-hentinya berusaha secara tekun menerobos dinding indung telur

Minggu ke-2 pembuahan terjadi pada akhir minggu kedua. 30 jam setelah dibuahi, sel telur akan membelah menjadi dua. Sambil terus membelah, sel telur bergerak di dalam lubang falopi menuju rahim. Setelah membelah menjadi 32, sel telur disebut morula. Sel-sel mulai berkembang dan terbagi kira-kira dua kali sehari sehingga pada hari yang ke-12 jumlahnya telah bertambah dan membantu *blastocyst* terpaut pada *endometrium*.

Minggu ke-3 sampai usia kehamilan 3 minggu, Ibu mungkin belum sadar jika sedang mengandung. Sel telur yang telah membelah

menjadi ratusan akan menempel pada dinding rahim disebut blastosit. Ukurannya sangat kecil, berdiameter 0,1-0,2 mm.

Pada minggu ke-4, Darah mulai mengalir dari plasenta ke [janin](#). Plasenta adalah organ sistem sirkulasi antara ibu dan embrio. Melalui plasenta ini, ibu memberi nutrisi dan oksigen ke embrio. Tumbuh jari-jari pada tangan, memiliki kaki, paha, dan organ dalam mulai tumbuh, seperti: lidah, esofagus, dan lambung. Selain itu, ginjal, hati, kantung empedu, dan pankreas berkembang untuk beberapa hari. Paru-paru mulai berkembang, kelenjar tiroid, dan lainnya terbentuk. Muka, organ indera, dan organ reproduksi mulai terbentuk, dengan ukuran embrio sekitar 2 hingga 3,5mm, jantung mulai berdenyut dan sistem peredaran darah sudah melaksanakan fungsinya meski masih dalam taraf yang sangat sederhana. Fungsi plasenta bagi janin sangat banyak. Dari menyediakan hormon-hormon yang diperlukan untuk tumbuh kembang dan proses pembedaan sesuai jenis kelamin janin, sampai mensuplai nutrisi dan oksigen. Di samping itu, ia juga berfungsi sebagai alat pernapasan dan pembuangan sisa-sisa metabolisme janin.

Tahap ini merupakan fase *gastrula* yaitu tahap pertumbuhan embrio berbentuk mangkuk yang terdiri atas dua sel atau masa embrio dini setelah masa *blastula* yaitu struktur bulat, hasil pembelahan zigot.

Tahap kedua, yang disebut tahap *embrio*, berlangsung lima setengah minggu. Tahap *embrio* mulai ketika *zigot* telah tertanam dengan baik pada dinding rahim. Dalam tahap ini, sistem dan organ dasar bayi mulai terbentuk dari susunan sel. Meskipun bentuk luar masih jauh berbeda dibandingkan manusia dewasa, beberapa bentuk seperti mata dan tangan, bahkan telinga dan kaki mulai dapat dikenali.

b. Bulan Kedua

Pada minggu ke-5, embrio diperkirakan berukuran antara 5-7 mm. Pembentukan organ-organ tubuh seperti telinga dan alat pencernaan makin sempurna.. Pada minggu ke-6, persentase perkembangan embrio sudah lebih besar dibanding dari minggu2 sebelumnya, yaitu 5 mm. Bentuknya melengkung seperti udang. Pada minggu ini kepala dan leher sudah mulai muncul, dan mata yang letaknya masih berjauhan juga sudah ada. Selain itu hidung yang masih berbentuk tonjolan sudah mulai terlihat walaupun masih kecil. Pada minggu ini juga peredaran darah dan organ2 penting tubuh seperti ginjal, hati sistem pencernaan sudah mulai terbentuk.

Pada minggu ke-7, di minggu ini besarnya embrio seukuran kuku jari kelingking atau 1 cm, tangan sudah mulai ada dan berkembang dengan cepat. Tonjolan-tonjolan yang di minggu sebelumnya masih tampak pada rangka, pada minggu ini sudah jelas.

Pada akhir minggu ke-8, ukuran embrio mencapai kisaran 2731 mm. Secara keseluruhan embrio makin menyerupai bayi dengan taksiran berat sekitar 13-15 gram. Semua organ tubuh juga mulai bekerja, meski belum sempurna. Tubuh yang ringkih ini pun mulai bisa bergerak secara tak teratur, yang jika dijumlahkan rata-rata sebanyak 60 kali gerakan dalam satu jam. Janin di usia dua bulan. Tubuh embrio semakin menyerupai bayi. Cikal bakal mata janin tampak berupa dua bintik hitam

c. Bulan ke tiga

Minggu ke-9, perkembangan janin di minggu ini, si embrio ganti nama, jadi janin. Panjang si janin ini sekarang adalah 3 cm dengan berat sekitar 2 gr, dia sudah punya tangan yang besarnya sekacang kapri dan jari sudah mulai terbentuk. Kaki sudah membentuk lutut dan jari. Di minggu ini organ genital sudah mulai terlihat jelas.¹⁴ Minggu ke-10, Panjang janin 4,5 cm dengan berat 5 gr. Rahang atas dan bawah sudah terbentuk dan janin sudah mulai memproduksi air seni. Bentuk janin sudah hampir menyerupai manusia. Darah dan sel-sel tulang mulai terbentuk.

Minggu ke-11, organ tubuh sudah terbentuk dengan lengkap dan mulai berfungsi. Panjang sekitar 6 cm, dengan berat 10 gr. Rambut, kuku pada jari tangan dan kaki sudah tumbuh. Janin sudah mulai bergerak dan bisa meluruskan tubuhnya, bahkan mengubah posisinya. Di minggu ke-12, struktur yang telah terbentuk akan terus bertumbuh dan berkembang kian sempurna Di usia 3

bulan, sistem saraf dan otot janin mencapai tingkat kematangan.

Selain bernapas, kini janin juga mulai mampu mencerna makanan.

2. **Pertumbuhan Janin Trimester Kedua**

Pertumbuhan janin di trimester kedua ditandai dengan percepatan pertumbuhan dan pematangan fungsi seluruh jaringan dan organ tubuh.

a. Bulan Keempat

Pada minggu ke-13 panjang janin (dari puncak kepala sampai bokong) ditaksir sekitar 65-78 mm dengan berat kira-kira 20 gram. Pada minggu ini, seluruh tubuh janin ditutupi rambut-rambut halus yang disebut lanugo.

b. Pada minggu ke-16, panjang janin mencapai taksiran 12 cm dengan berat kira-kira 100 gram. Refleks gerak bisa dirasakan ibu, meski masih amat sederhana, biasanya terasa sebagai kedutan. Di usia ini, janin juga mulai mampu mengenali dan mendengar suara-suara dari luar kantong ketuban. Termasuk detak jantung ibu bahkan suarasuara di luar diri si ibu, seperti suara gaduh atau teriakan maupun sapaan lembut.

c. Pada bulan keempat, janin sudah peka terhadap suara-suara dari luar perut ibunya.

d. Bulan Kelima

Pada bulan kelima, berat dan panjang janin semakin semakin meningkat. Pada minggu ke-18 taksiran panjang janin adalah 14 cm dengan berat sekitar 150 gram. Pada minggu ke-21, beratnya sekitar 350 gram dengan panjang kira-kira 18cm. Pada minggu ke-21 ini, berbagai sistem organ tubuh mengalami pematangan fungsi dan perkembangan.

Pada bulan kelima, janin mulai aktif mencari tahu sekelilingnya. Di usia ini janin mulai aktif mencari tahu apa saja yang terdapat di sekelilingnya, bahkan bagian dari kehidupannya. Dia sering meraba-raba kantong amnion (ketuban) dengan kedua tangannya. Kalau bosan bermain dengan kantong amnion, janin akan mencoba menyentuh tubuhnya sendiri.

3. **Pertumbuhan Janin Trimester Ketiga**

Pada trimester ketiga, masing-masing fungsi organ tubuh semakin matang. Gerakan janin makin kuat dengan intensitas yang makin sering, sementara denyut jantungnya pun kian mudah didengar.

a. Bulan Ketujuh

Pada minggu ke-29, berat janin sekitar 1250 gram dengan panjang rata-rata 37 cm. Kelahiran bayi prematur mesti diwaspadai karena umumnya meningkatkan keterlambatan perkembangan fisik maupun mentalnya. Pada minggu ke-32, berat bayi berkisar 1800-2000 gram dengan panjang tubuh 42 cm.

b. Bulan Kedelapan

Pada minggu ke-33 berat janin lebih dari 2000 gram dan panjangnya sekitar 43 cm. Pada minggu ke-35, secara fisik bayi berukuran sekitar 45 cm dengan berat 2450 gram, Namun yang terpenting, mulai minggu ini bayi umumnya sudah matang fungsi paru-parunya. Ini sangat penting karena kematangan paru-paru sangat menentukan kemampuan si bayi untuk bertahan hidup.

c. Bulan Kesembilan

Pada minggu ke-36, berat bayi harusnya mencapai 2500 gram dengan panjang 46 cm. Pada minggu ke-37, dengan panjang 47 cm dan berat 2950 gram, di usia ini bayi dikatakan siap lahir karena seluruh fungsi organ-organ tubuhnya bisa matang untuk bekerja sendiri. Kepala bayi biasanya masuk ke jalan lahir dengan posisi siap lahir, kendati sebagian kecil di antaranya dengan posisi sungsang. Pada minggu ke-38, berat bayi sekitar 3100 gram dengan panjang 48 cm. Meski biasanya akan ditunggu sampai usia kehamilan 40 minggu, bayi rata-rata akan lahir di usia kehamilan 38 minggu.

Di usia kehamilan 38 minggu, bayi mencapai berat sekitar 3250 gram dengan panjang sekitar 49 cm. Pada minggu ke-40, panjang bayi mencapai kisaran 45-55 cm dan berat sekitar 3300 gram dan siap dilahirkan.

3.2 Adaptasi Bayi Baru Lahir Terhadap Kehidupan Di Luar Uterus

Transisi dari kehidupan di dalam kandungan ke kehidupan luar kandungan merupakan perubahan drastis, dan menuntut perubahan fisiologis yang bermakna dan efektif oleh bayi, guna memastikan kemampuan bertahan hidup. Adaptasi bayi terhadap kehidupan diluar kandungan meliputi.

Awal pernafasan

Pada saat lahir bayi berpindah tempat dari suasana hangat dilingkungan rahim ke dunia luar tempat dilakukannya peran eksistensi mandiri. Bayi harus dapat melakukan transisi hebat ini dengan tangkas. Untuk mencapai hal ini serangkaian

fungsi adaptif dikembangkan untuk mengakomodasi perubahan drastis dari lingkungan di dalam kandungan ke lingkungan diluar kandungan (Myles, 2009).

Adaptasi paru

Hingga saat lahir tiba, janin bergantung pada pertukaran gas daerah maternal melalui paru maternal dan placenta. Setelah pelepasan placenta yang tiba-tiba setelah kelahiran, adaptasi yang sangat cepat terjadi untuk memastikan kelangsungan hidup. Sebelum lahir janin melakukan pernapasan dan menyebabkan paru matang, menghasilkan surfaktan, dan mempunyai alveolus yang memadai untuk pertukaran gas. Sebelum lahir paru janin penuh dengan cairan yang diekskresikan oleh paru itu sendiri. Selama kelahiran, cairan ini meninggalkan paru baik karena dipompa menuju jalan napas dan keluar dari mulut dan hidung, atau karena bergerak melintasi dinding alveolar menuju pembuluh limfe paru dan menuju duktus toraksis (Myles, 2009).

Adaptasi kardiovaskular

Sebelum lahir, janin hanya bergantung pada placenta untuk semua pertukaran gas dan ekskresi sisa metabolik. Dengan pelepasan placenta pada saat lahir, sistem sirkulasi bayi harus melakukan penyesuaian mayor guna mengalihkan darah yang tidak mengandung oksigen menuju paru untuk direoksigenasi. Hal ini melibatkan beberapa mekanisme, yang dipengaruhi oleh penjepitan tali pusat dan juga oleh penurunan resistensi bantalan vaskular paru.

Selama kehidupan janin hanya sekitar 10% curah jantung dialirkan menuju paru melalui arteri pulmonalis. Dengan ekspansi paru dan penurunan resistensi vaskular paru, hampir semua curah jantung dikirim menuju paru. Darah yang berisi oksigen menuju jantung dari paru meningkatkan tekanan di dalam atrium kiri. Pada

saat yang hampir bersamaan, tekanan di atrium kanan berkurang karena darah berhenti mengalir melewati tali pusat. Akibatnya, terjadi penutupan fungsional foramen ovale. Selama beberapa hari pertama kehidupan, penutupan ini bersifat reversibel, pembukaan dapat kembali terjadi bila resistensi vaskular paru tinggi, misalnya saat menangis, yang menyebabkan serangan sianotik sementara pada bayi. Septum biasanya menyatu pada tahun pertama kehidupan dengan membentuk septum intra atrial, meskipun pada sebagian individu penutupan anatomi yang sempurna tidak pernah terjadi.

Adaptasi suhu

Bayi memasuki suasana yang jauh lebih dingin pada saat kelahiran, dengan suhu kamar bersalin 21°C yang sangat berbeda dengan suhu dalam kandungan, yaitu 37,7°C. Ini menyebabkan pendinginan cepat pada bayi saat cairan amnion menguap dari kulit. Setiap mili liter penguapan tersebut memindahkan 560 kalori panas. Perbandingan antara area permukaan dan masa tubuh bayi yang luas menyebabkan kehilangan panas, khususnya dari kepala, yang menyusun 25% masa tubuh. Lapisan lemak subkutan tipis dan memberikan insulasi tubuh yang buruk, yang berakibat cepatnya perpindahan panas inti ke kulit, kemudian lingkungan, dan juga mempengaruhi pendinginan darah. Selain kehilangan panas melalui penguapan, kehilangan panas melalui konduksi saat bayi terpajan dengan permukaan dingin, dan melalui konveksi yang disebabkan oleh aliran udara dingin pada permukaan tubuh.

Saat lahir, bayi baru lahir harus beraadaptasi dari keadaan yang sangat tergantung menjadi mandiri. Banyak perubahan yang akan dialami oleh bayi yang semula berada dalam lingkungan interna ke lingkungan eksterna. Saat ini bayi tersebut harus dapat oksigen melalui sistem sirkulasi pernapasannya sendiri, mendapatkan

nutrisi oral untuk mempertahankan kadar gula yang cukup, mengatur suhu tubuh dan melawan setiap penyakit. Periode adaptasi terhadap kehidupan diluar rahim disebut periode transisi . Periode ini berlangsung hingga 1 bulan atau lebih setelah kelahiran untuk beberapa sistem tubuh. Transisi yang paling nyata dan cepat terjadi adalah pada sistem pernafasan dan sirkulasi, sistem termoregulasi dan dalam kemampuan mengambil serta menggunakan glukosa.

BAB IV

FERTILITAS

4.1 Tinjauan tentang Fertilitas

Fertilitas atau yang sering dikenal dengan kelahiran dapat diartikan sebagai hasil reproduksi yang nyata dari penduduk (*actual reproduction performance*) atau jumlah anak hidup yang dilahirkan oleh seorang atau sekelompok perempuan. Kelahiran yang dimaksud hanya mencakup kelahiran hidup, yaitu bayi yang dilahirkan menunjukkan tanda-tanda hidup meskipun hanya sebentar dan terlepas dari lamanya bayi itu dikandung. Natalitas mempunyai arti sama dengan fertilitas, hanya berbeda ruang lingkungannya, dimana fertilitas mencakup peranan kelahiran pada perubahan penduduk, sedangkan natalitas mencakup peranan kelahiran pada perubahan penduduk dan reproduksi manusia.

Menurut Hatmaji (1981), terdapat konsep-konsep lain yang terkait dengan pengertian fertilitas dan penting untuk diketahui, yaitu:

- a. Lahir hidup (*live birth*), adalah kelahiran bayi tanpa memperhitungkan lamanya di dalam kandungan, dimana si bayi menunjukkan tanda-tanda kehidupan, seperti bernafas, ada denyut jantung, dan gerakan-gerakan otot;
- b. *Fecunditas*, adalah kemampuan secara potensial seorang wanita untuk melahirkan anak;
- c. Steril, adalah ketidakmampuan seorang pria atau wanita dalam menghasilkan suatu kelahiran;
- d. Natalitas, adalah kelahiran yang merupakan komponen dari perubahan penduduk;
- e. *Abortus*, adalah kematian bayi dalam kandungan dengan umur kehamilan kurang dari 28 minggu. Ada dua macam abortus: (1) disengaja (*induced*), dan (2) tidak

disengaja (*spontaneus*). *Abortus* yang disengaja lebih sering dikenal dengan istilah aborsi, sedangkan yang tidak disengaja lebih sering dikenal dengan istilah keguguran;

- f. Lahir mati (*stiel birth*), adalah kelahiran seorang bayi dari kandungan yang kehamilannya berumur paling sedikit 28 minggu tanpa menunjukkan tanda– tanda kehidupan.

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI), yang dimaksud dengan fertilitas adalah kemampuan untuk menghasilkan keturunan, sedangkan menurut Sembiring (dalam Hendry, 2009) fertilitas adalah taraf kelahiran yang sesungguhnya berdasarkan jumlah kelahiran yang telah terjadi (lahir hidup).

Menurut Leibenstein (dalam Sri Harjati Hatmadji, 1981), anak dapat dilihat dari dua aspek, yaitu aspek kegunaannya (*utility*), dan aspek biaya (*cost*). Kegunaannya adalah memberikan kepuasan, dapat memberikan balas jasa ekonomi atau sebagai sumber yang dapat menghidupi orangtua di masa depan, sedangkan aspek biaya adalah pengeluaran untuk membesarkan anak tersebut. Biaya tambahan memiliki anak dapat dibedakan atas biaya langsung dan biaya tidak langsung. Yang dimaksud biaya langsung adalah biaya yang dikeluarkan dalam memelihara anak, seperti memenuhi kebutuhan sandang dan pangan anak sampai ia dapat berdiri sendiri.

Adapun yang dimaksud dengan biaya tidak langsung adalah kesempatan yang hilang karena adanya tambahan seorang anak, misalnya, seorang ibu tidak dapat bekerja lagi karena harus merawat anak, kehilangan penghasilan selama masa hamil, atau berkurangnya mobilitas orangtua yang mempunyai tanggungan keluarga besar. Dari pernyataan di atas dapat disimpulkan bahwa fertilitas adalah suatu ukuran dari hasil reproduksi wanita yang dinyatakan dengan jumlah bayi lahir hidup. Semakin tinggi tingkat pertumbuhan kelahiran, maka akan semakin tinggi jumlah penduduk.

Tingginya tingkat fertilitas akan membawa dampak kepada kehidupan sosial ekonomi penduduk.

A. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat fertilitas

Menurut Davis dan Blake (dalam Sri Harjati Hatmadji, 1981) terdapat tiga tahap penting dari proses reproduksi, yaitu:

1. Tahap hubungan kelamin (*intercourse*)
2. Tahap konsepsi (*conception*)
3. Tahap kehamilan (*gestation*)

Faktor-faktor sosial, ekonomi, dan budaya yang mempengaruhi fertilitas akan melalui faktor-faktor yang langsung ada kaitannya dengan ketiga tahap reproduksi di atas. Faktor-faktor yang langsung mempunyai kaitan dengan ketiga tahap tersebut disebut “Variabel Antara”. Ada 11 variabel antara yang mempengaruhi fertilitas, yang masing-masing dikelompokkan dalam tiga tahap proses reproduksi, yaitu:

1. Faktor-faktor yang mempengaruhi jenis kelamin (*intercourse*)
 - 1) Umur memulai hubungan jenis kelamin
 - 2) Selibat permanen, yaitu proporsi wanita yang tidak pernah mengadakan hubungan kelamin
 - 3) Lamanya berstatus menikah
 - 4) Abstinensi sukarela
 - 5) Berpantang (abstinensi) terpaksa (missal ; sakit, berpisah sementara)
 - 6) Frekwensi hubungan seksual (senggama)

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kemungkinan terjadinya konsepsi (conception)
 - 1) Kesuburan (*fekunditas*) atau kemandulan (*infekunditas*) yang disebabkan hal-hal yang tidak disengaja
 - 2) Menggunakan atau tidak menggunakan metode kontrasepsi:
 - Menggunakan cara-cara mekanik dan bahan-bahan kimia
 - Menggunakan cara-cara lain
 - 3) Kesuburan (*fekunditas*) atau kemandulan (*infekunditas*) yang disebabkan hal-hal yang disengaja (misal, sterilisasi)
3. Faktor-faktor yang mempengaruhi kehamilan
 - 1) Mortalitas janin
 - 2) Mortalitas janin oleh faktor-faktor yang disengaja

Menurut Davis dan Blake (dalam Mundiharno, 2010), variabel-variabel di atas terdapat pada semua masyarakat, sebab masing-masing variabel memiliki pengaruh (nilai) positif dan negatifnya sendiri-sendiri terhadap fertilitas. Misalnya, jika pengguguran tidak dipraktekkan maka variabel nomor 11 tersebut bernilai positif terhadap fertilitas, artinya, fertilitas dapat meningkat karena tidak ada pengguguran. Dengan demikian ketiadaan variabel tersebut menimbulkan pengaruh terhadap fertilitas, hanya pengaruhnya bersifat positif. Karena di suatu masyarakat masing-masing variabel bernilai negatif atau positif maka angka kelahiran yang sebenarnya tergantung kepada neraca *netto* dari nilai semua variabel

Menurut Freedman (dalam Endru Setia Adi, 2013), Variabel antara (*intermediate variables*) yang berpengaruh langsung terhadap fertilitas pada dasarnya juga dipengaruhi oleh norma-norma yang berlaku di suatu masyarakat. Pada akhirnya perilaku fertilitas seseorang dipengaruhi oleh norma-norma yang ada, yaitu norma tentang besarnya keluarga dan norma tentang “variabel antara”.

Selanjutnya norma-norma tentang besarnya keluarga dan variabel antara dipengaruhi oleh tingkat mortalitas dan struktur sosial ekonomi yang ada di masyarakat. Berikut ini adalah gambar kerangka analisis fertilitas yang dikemukakan oleh Freedman.

Menurut Freedman (dalam Rusli, 1985), variabel antara (*intermediate variables*) yang dikemukakan Davis dan Blake menghubungkan antara “norma-norma fertilitas” yang sudah mapan diterima masyarakat dengan jumlah anak yang dimiliki (*outcome*). Ia mengemukakan bahwa “norma fertilitas” yang sudah mapan diterima oleh masyarakat dapat sesuai dengan fertilitas yang diinginkan seseorang. Selain itu, norma sosial dianggap sebagai faktor yang dominan.

Freedman (dalam Mundiharno, 2010), secara umum mengatakan bahwa salah satu prinsip dasar sosiologi adalah bahwa para anggota suatu masyarakat akan menghadapi suatu masalah yang timbul berkali-kali dan membawa konsekuensi sosial yang penting. Mereka cenderung menciptakan suatu cara penyelesaian normatif terhadap masalah tersebut. Cara penyelesaian ini merupakan serangkaian aturan tentang bertingkah laku dalam suatu situasi tertentu dan menjadi sebagian dari kebudayaannya serta masyarakat mengindoktrinasikan kepada para anggotanya untuk menyesuaikan diri dengan norma tersebut, baik melalui ganjaran (*rewards*) maupun hukuman (*penalty*) yang implisit dan eksplisit. Karena jumlah anak yang akan dimiliki oleh sepasang suami istri itu merupakan masalah yang sangat universal dan penting bagi setiap masyarakat, maka akan terdapat suatu penyimpangan sosiologis apabila tidak diciptakan budaya penyelesaian yang normatif untuk mengatasi masalah ini.

Jadi norma merupakan “resep” untuk membimbing serangkaian tingkahlaku tertentu pada berbagai situasi yang sama. Norma merupakan unsur kunci dalam teori sosiologi tentang fertilitas. Dalam artikelnya yang berjudul “*Theories of Fertility Decline: a Reappraisal*”, Freedman (dalam Mundiharno, 2010), juga mengemukakan bahwa tingkat fertilitas yang cenderung terus menurun di beberapa negara pada dasarnya bukan semata-mata akibat variabel-variabel pembangunan makro seperti urbanisasi dan industrialisasi, tetapi akibat bertambahnya jumlah penduduk yang melek huruf serta berkembangnya jaringan-jaringan komunikasi dan transportasi.

Tingginya tingkat modernisasi tipe Barat bukan merupakan syarat yang penting terjadinya penurunan fertilitas. Pernyataan yang paling ekstrim dari teori sosiologi tentang fertilitas sudah dikemukakan oleh Judith Blake (dalam Endru Setia Adi, 2013). Dia berpendapat bahwa masalah ekonomi adalah masalah sekunder dan bukan masalah normatif. Jika kaum miskin mempunyai anak lebih banyak daripada kaum kaya, hal ini disebabkan karena kaum miskin lebih kuat dipengaruhi oleh norma-norma pronatalis daripada kaum kaya.

Menurut Mantra (dalam Ali Rakhmatullah, 2015), terdapat sejumlah faktor yang dapat mempengaruhi tingkat fertilitas, yaitu (1) faktor demografi yang terdiri dari: komposisi umur, status perkawinan, umur kawin pertama, fekunditas, dan proporsi penduduk yang berstatus kawin, dan (2) faktor non demografi, diantaranya ekonomi penduduk, tingkat pendidikan, perbaikan status wanita, urbanisasi, dan industrialisasi. Faktor-faktor tersebut dapat berpengaruh langsung ataupun tidak langsung terhadap fertilitas. Selain itu faktor sosial juga sangat mempengaruhi, seperti tingkat pendidikan ibu, status ketenagakerjaan ibu, usia kawin pertama ibu, penggunaan alat kontrasepsi dan tingkat pendapatan orang tua.

4.2 Infertilitas

Sekitar 10% dari pasangan suami-istri mengalami infertilitas. Faktor penyebab infertilitas berasal dari suami, istri, atau keduanya. Faktor lain dari kedua belah pihak sebesar 30-40%. Menurut penelitian yang dilakukan Lim dan Ratnam, faktor penyebab yang berasal dari suami sebesar 33%, sedangkan hasil penelitian WHO pada 1989 sebesar 40%. Penelitian yang dilakukan Arsyad terhadap 246 pasangan infertil di Palembang menunjukkan infertilitas yang disebabkan faktor pria sebesar 48,4%².

Laboratorium klinik sangat berperan dalam diagnosis dan penatalaksanaan pria infertil. Pemeriksaan laboratorium yang merupakan tulang punggung laboratorium andrologi dan laboratorium rumah sakit atau Assisted Reproductive Technology (ART) adalah analisis sperma dan pemeriksaan hormone.

Analisis sperma dipakai untuk diagnosis evaluasi pre/post terapi medikal maupun surgical infertilitas pria. Analisis sperma dipakai juga di laboratorium forensik guna penanggulangan kasus perkosaan, kasus penolakan orangtua terhadap bayinya, dan untuk menyaring pengaruh bahan racun/ obat yang toksik pada organ reproduktif. Saat ini, banyak diminta pemeriksaan DNA untuk penanggulangan perkosaan. Dengan demikian, pada masa mendatang diramalkan permintaan analisis sperma akan meningkat

Fertilitas berasal dari kata fertil yang berarti subur. Dalam hal ini fertilitas pria diartikan sebagai kemampuan untuk dapat menghamili wanita. Syarat suatu sperma yang baik / normal adalah sesuai dengan parameter spermatozoa normal. Bila bagian besar parameter tersebut (terutama jumlah dan motilitas spermatozoa) tidak sesuai, maka spermatozoa tidak akan dapat membuahi sel telur. Keadaan seperti ini disebut infertilitas.

Infertilitas

Adalah suatu keadaan pasangan suami istri yang telah kawin satu tahun atau lebih (WHO 2 tahun) dan telah melakukan hubungan seksual secara teratur dan adekuat tanpa memakai kontrasepsi tapi tidak memperoleh kehamilan atau keturunan. Dari pengertian infertil ini terdapat tiga faktor yang harus memenuhi persyaratan yaitu lama berusaha, adanya hubungan seksual secara teratur dan adekuat, tidak memakai kontrasepsi.

Pembagian Infertilitas

Secara garis besar infertilitas dapat di bagi dua yaitu:

1. Infertilitas primer, suatu pasangan dimana isteri Belum hamil walau telah berusaha selama satu tahun atau lebih dengan hubungan seksual yang teratur dan adekuat tanpa kontrasepsi.
2. Infertilitas sekunder, bila suatu pasangan dimana sebelumnya isteri telah hamil, tapi kemudian tidak hamil lagi walau telah berusaha untuk memperoleh kehamilan satu tahun atau lebih dan pasangan tersebut. telah melakukan hubungan seksual secara teratur dan adekuat tanpa kontrasepsi.

Pada infertilitas sekunder ini sebagian telah mempunyai. anak, tapi ada keinginan untuk menambah anak, baik karena anaknya masih satu atau karena jenis kelamin yang diinginkan belum didapatkan. Dan sebagian lagi memang isteri telah pernah hamil mungkin anak yang lahir meninggal atau mengalami keguguran dan sebagainya.

4.3 Faktor Penyebab Infertilitas Pria

- A. Faktor umum (umur, frekuensi senggama, lama berusaha) .
- B. Faktor khusus (pre testikular, post testikular, testikular, reaksi imunologi dan faktor lingkungan).

A. Faktor umum

1. Umur

Umur mempengaruhi kesuburan dimana pada usia tertentu tingkat kesuburan seorang pria akan mulai menurun secara perlahan-lahan. Kesuburan pria ini diawali saat memasuki usia pubertas ditandai dengan perkembangan organ reproduksi pria, rata-rata umur 12 tahun. Perkembangan organ reproduksi pria mencapai keadaan stabil umur 20 tahun. Tingkat kesuburan akan bertambah sesuai dengan pertambahan umur dan akan mencapai puncaknya pada umur 25 tahun. Setelah usia 25 tahun kesuburan pria mulai menurun secara perlahan-lahan, dimana keadaan ini disebabkan karena perubahan bentuk dan faal organ reproduksi.

2. Frekwensi senggama

Fertilisasi (pembuahan) atau peristiwa terjadinya pertemuan antara spermatozoa dan ovum, akan terjadi bila koitus berlangsung pada saat ovulasi. Dalam keadaan normal sel spermatozoa masih hidup selama 1-3 hari dalam organ reproduksi wanita, sehingga fertilisasi masih mungkin jika ovulasi terjadi sekitar 1-3 hari sesudah koitus berlangsung. Sedangkan ovum seorang wanita umurnya lebih pendek lagi yaitu 1x24 jam, sehingga bila koitus dilakukan pada waktu tersebut kemungkinan besar bisa terjadi pembuahan.

Hal ini berarti walaupun suami istri mengadakan hubungan seksua tapi tidak bertepatan dengan masa subur istri yang hanya terjadi satu kali dalam sebulan, maka tidak akan terjadi pembuahan, dengan arti kata tidak akan terjadi kehamilan pada istri

3. Lama berusaha

Penyelidikan lamanya waktu yang dibutuhkan untuk menghasilkan kehamilan menunjukkan bahwa 32,7% hamil dalam satu bulan pertama . 57,0% dalam tiga bulan pertama, 72.1 % dalam enam bulan pertama. 85,4% dalam 12 bulan pertama, dan

93,4% dalam 24 bulan pertama. Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk menghasilkan kehamilan adalah 2,3-2,8 bulan. Jadi lama suatu pasangan suami istri berusaha secara teratur.

B. Faktor Khusus

a. Faktor Pre Testikuler

yaitu keadaan-keadaan diluar testis dan mempengaruhi proses spermatogenesis.

1. kelainan endokrin. Kurang lebih 2% dari infertilitas pria disebabkan karena adanya kelainan endokrin antara lain berupa:
 - a) kelainan paras hipotalamus-hipofise seperti; tidak adanya sekresi gonadotropin menyebabkan gangguan spermatogenesis kelainan tiroid. menyebabkan gangguan metabolisme androgen. kelainan kelenjar adrenal, Congenital adrenal hyperplasi menyebabkan gangguan spermatogenesis
 - b) kelainan tiroid. menyebabkan gangguan metabolisme androgen.
 - c) kelainan kelenjar adrenal, Congenital adrenal hyperplasi menyebabkan gangguan spermatogenesis
2. Kelainan kromosom. Misal penderita sindroma klinefelter, terjadi penambahan kromosom X, testis” tidak berfungsi baik, sehingga spermatogenesis tidak terjadi.
3. Varikokel, yaitu terjadinya pemanjangan dan dilatasi serta kelokan-kelokan dari pleksus pampiriformis yang mengakibatkan terjadinya gangguan vaskularisasi testis yang akan mengganggu proses spermatogenesis;

b. Faktor Post testicular

1. Kelainan epididimis dan funikulus spermaticus, dapat berupa absennya duktus deferens, duktus deferens tidak bersambung dengan epididimis, sumbatan dan lain-lain
2. Kelainan duktus ejakulatorius, berupa sumbatan
3. Kelainan prostat dan vesikula seminalis, yang sering adalah peradangan, biasanya mengenai kedua organ ini, tumor prostat dan prostatektomi
4. Kelainan penis / uretra. berupa malformasi penis, aplasia, anomali orifisium uretra (epispadia, hipospadia). anomali preputium (fimosis), dan lain-lain.

c. Faktor testicular

Atrofi testi primer; gangguan pertumbuhan dan perkembangan, kriptorkidism, trauma, torsi, peradangan, tumor. Hampir 9% infertilitas pria disebabkan karena kriptorkidism (testis tidak turun pada skrotum).

d. Reaksi imunologis

Dalam hal ini analisis sperma biasanya tidak menunjukkan kelainan, kecuali terlihat adanya aglutinasi spermatozoa yang dapat ditentukan dengan tes imunologis.

e. Faktor Lingkungan

1. Suhu, memegang peranan penting pada spermatogenesis. Pada mamalia spermatozoa hanya dapat diproduksi bila suhu testis 29-30°C, sedikitnya 1,5-2.0°C. dibawah suhu dalam tubuh, kenaikan suhu beberapa derajat akan menghambat proses spermatogenesis, sebaliknya suhu rendah akan meningkatkan spermatogenesis pada manusia, suhu, memegang peranan penting pada

spermatogenesis. Pada mamalia spermatozoa hanya dapat diproduksi bila suhu testis 29-30°C, sedikitnya 1,5-2°C di bawah suhu dalam tubuh, kenaikan suhu beberapa derajat akan menghambat proses spermatogenesis, sebaliknya suhu rendah akan meningkatkan spermatogenesis pada manusia

2. tempat/dataran tinggi. Atmosfer dataran tinggi (high altitude) juga menghambat pembuatan spermatozoa.
3. sinar Rontgen, spermatogonia dan spermatosit sangat peka terhadap sinar Rontgen, tapi spermatic dan sel sertoli tidak, banyak terpengaruh bahan kimia dan obat-obatan tertentu dapat menghambat proses spermatogenesis, misal metronidazol, simetidin dan lain-lain

4.4 PEMERIKSAAN INFERTILITAS PRIA

Pada umumnya dilakukan pemeriksaan berupa:

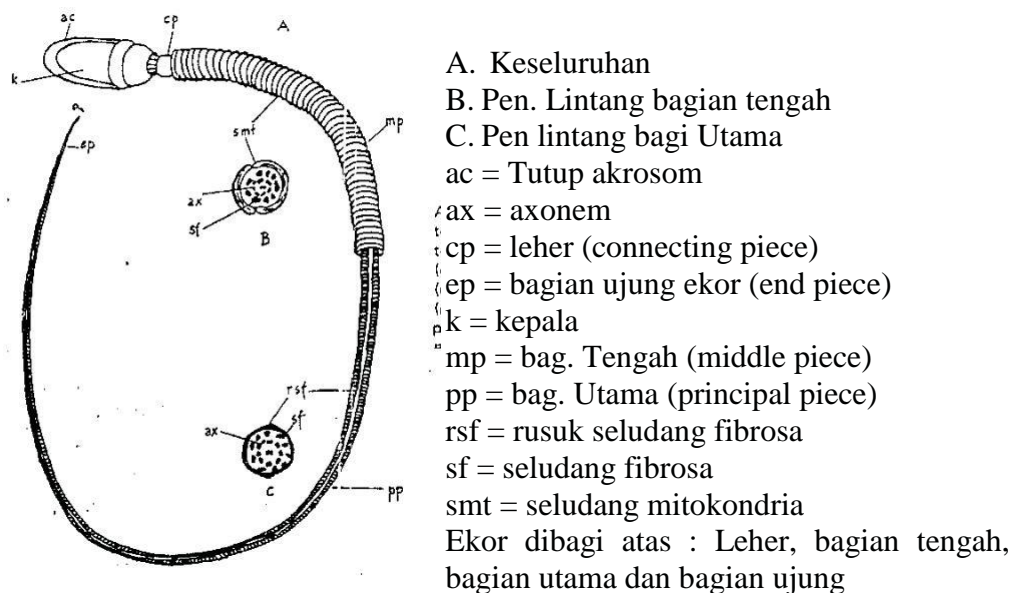
1. wawancara / anamnesis dan pemeriksaan fisik meliputi : Lama menikah, usia pasangan, pekerjaan frekuensi dan waktu melakukan hubungan seksual
2. pemeriksaan dasar/lanjutan, meliputi : riwayat perkembangan urologis, pembedahan hubungan kelamin, kontak dengan zat-zat toksik, penyakit infeksi alat reproduksi, pemeriksaan jasmani pada umumnya termasuk seks sekunder (penyebaran rambut, ginekomastia dan lain-lain, pemeriksaan laboratorium rutin : urin darah dan analisis sperma. Pemeriksaan laboratorium khusus; kadar serum darah, FSH, LH, testosteron dan lain-lain bila ada indikasi

4.5 SPERMATOZOA

Satu spermatozoon terdiri atas kepala dan ekor. Kepala lonjong dilihat dari atas dan pyriform dilihat dari samping, lebih tebal dekat leher dan menggepeng ke ujung. Kepala 4-5 um panjang dan 2,5-;3,5 um lebar.

Sebagian terbesar kepala berisi inti, yang kromatinnya sangat terkondensasi untuk menghemat ruangan yang kecil, dan untuk melindungi diri dari kerusakan ketika spermatozoon itu mencari ovum. Dua pertiga bagian depan inti diselaputi tutup akrosom, berisi enzim untuk menembus dan memasuki ovum.

Gb.1 Spermatozoon Mammalia



Panjang ekor seluruhnya, sekitar 55 um dan tebalnya berbagai, dari 1 urn dekat pangkal ke 0, I urn dekat ujung. Pembagian ekor atas 4 bagian tak dapat dibedakan di bawah mikroskop cahaya. Perlu tehnik mikroskopis khusus dan mikroskop elektron.

Leher, bagian penghubung ekor dengan-kepala. Tempat melekat ekor ke kepala disebut implantation fossa, dan bagian ekor yang menonjol disebut capitulum, semacam sendi

peluru pada kepala. Dekat capitulum terletak sentriol depan (proximal). Sentriol ujung (distal) hanya berupa sisa pada spermatozoa matang. (Gb. 2).

ax = axonem flagellum
ca = capitulum
cp = bag.leher
if = implantation fossa
k = kepala
sb = sentriol belakang
sd = sentriol depan
sf = serat fibrosa
sm = seludang mitokondria

Bagian tengah (*midpiece, middle piece*) memiliki teras yang disebut axonem, terdiri dari 9 duplet mikrotubul radial dan 2 singlet mikro/tubul sentral. Ini sama betul dengan sitoskeleton yang dimiliki cilia dan flagella di bagian lain tubuh atau pada makhluk lain. Susunan axonem ini sama dari pangkal ke ujung ekor. Beda dengan flagellum lain ekor spermatozoa mengandung dense fiber (serat padat) bersusun 9-9-2 di luar axonem. Di bagian ini mitokondria bersambung-sambung dalam susunan spiral dan rapat sesama, membentuk selubung axonem bersama dense fiber. Panjang bagian tengah 5-7 um, tebal 1 um.

Bagian ujung selubung mitokondria ada annulus (cincin), tempat melekat membran flagellum, dan juga sebagai batas bagian dengan bagian utama. Bagian utama (*principal piece*), depan panjang 45 um, tebal 0,5 um, yang secara berangsur kian gepeng ke ujung. Sebelah luar ada seludang fibrosa (serat jaringan ikat), terdiri dari batang longitudinal atas-bawah, diselaputi rusuk-rusuk fibrosa setengah lingkaran.

Bagian ujung, (*end piece*) panjang 5-7 um. tidak mengandung selaput' fibrosa yang berusuk-rusuk, sehingga ia berstruktur sama dengan flagellum atau cilium.. Di daerah ini axonem berubah komposisinya. Tidak lagi doublet, tapi jadi singlet.

4.6 SEMEN

Lendir yang keluar dari genitalia jantan waktu ejakulasi disebut semen (mani). Ia terdiri dari bagian padat dan bagian cair. Bagian padat ialah spermatozoa, bagian cair disebut plasma semen (air mani). Spermatozoa dihasilkan testis, plasma semen dihasilkan *ampulla vas deferens*, dan kelenjar-kelenjar prostat, vesicula seminalis, Cowper, dan Littre.

Semen keluar dari penis biasanya dalam 4 fraksi:

1. fraksi pre-eyakulasi
2. fraksi awal
3. fraksi utama fraksi-fraksi ejakulat
4. fraksi akhir

Fraksi pre-eyakulasi berasal dari kelenjar Cowper dan Littre. Ini dapat keluar dan penis jauh sebelum ejakulasi berlangsung. Dikira berfungsi untuk melicinkan urethra; juga untuk melicinkan vagina waktu coitus. Volume lebih kurang 0,2 ml.

Fraksi awal semata-mata hanya lendir, berasal dari prostat. Lendir ini mengandung berbagai zat untuk memelihara spermatozoa ketika berada di luar tubuh jantan. Volume 0,5 ml. Fraksi utama terdiri dari lendir, dan sebagian terbesar spermatozoa yang dikeluarkan dari simpanannya dalam epididymis. Volume lebih kurang 2,0 ml. Sedangkan fraksi akhir adalah lendir yang mengandung sedikit spermatozoa, yang biasanya yang nonmotil (tak bergerak). Lendir fraksi utama dan akhir berasal dari vesicula seminalis, yang fungsinya juga untuk memelihara spermatozoa ketika berada di luar tubuh jantan. Volume 0,5 ml.

Warna semen waktu baru diejakulasi seperti warna lem kanji yang encer, atau putih keabu-abuan. Makin gelap warnanya ini jika makin banyak terkandung spermatozoa di dalam. Jika spermatozoa sedikit sekali atau tak ada di dalam; semen itu bening jernih.

Volume normal semen sekali ejakulasi sekitar 2,0 sampai 3,0 ml. Ada juga yang sampai 4,5 ml. Jika volume kurang dari 1 ml, ada kemungkinan tak beresnya prostat dan *vesicula seminalis* yang merupakan penghasil utama plasma semen. Bau semen itu khas, yang kata orang Barat seperti bau bunga *chestnut*. Bau itu oleh spermin yang dihasilkan prostat.

Keadaan fisik semen yang baru diejakulasi adalah kental. Tapi sekitar 15 menit kemudian akan mengalami pengenceran, disebut likuifaksi oleh sminin (enzim lysis) yang dihasilkan prostat. Jika pengenceran tidak wajar berarti ada ketakberesan pada kelenjar itu.

KANDUNGAN SEMEN

Zat yang terkandung dalam semen, ialah sebagai berikut:

1. Fruktosa, dihasilkan vesicula seminalis, berada dalam plasma semen. Untuk sumber energi bagi spermatozoa dalam bergerak. Sifat pernafasannya ialah anaerobis.
2. Asam sitrat, spermin, seminin, enzimposfatase asam, glukorunidase, lisozim dan amilase. Semua dihasilkan prostat. Asam sitrat belum jelas peranan, dikira untuk menggumpalkan semen setelah ejakulasi. Spermin yang memberi bau khas, seminin untuk merombak (lysis); sehingga semen mengencer, dan juga untuk mengencerkan lendir cervix betina; sedangkan enzim-enzim lain berperanan dalam memelihara atau memberi nutrisi bagi spermatozoa di luar tubuh jantan.
3. Prostaglandin, dihasilkan vesicula seminalis dan prostat. Peranannya untuk melancarkan pengangkutan spermatozoa dalam saluran kelamin jantan dan betina, di antaranya dengan mengurangi gerakan uterus, merangsang kontraksi otot polos saluran kelamin jantan waktu ejakulasi, dan juga untuk vasodilatasi (mengembangkan pembuluh darah).

4. Elektrolit, terutama Na, K, Zn, Mg. Dihasilkan prostat dan vesicula seminalis. Untuk memelihara pH plasma semen.
5. Enzim pembuahan: nyaluronidase, neuroaminidase, protease mirip tripsin, protease seperti kimotripsin. Enzim pembuahan ini sebagian terdapat di akrosom spermatozoa (hyaluronidase, protease mirip tripsin), sebagian terdapat dalam plasma semen, dihasilkan oleh kelenjar-kelenjar (terutama t:rotease mirip kimotripsin). Enzim pembuahan ini selama masih berupa ejakulat (artinya belum mendapat reaksi dari saluran kelamin betina) dalam keadaan nonaktif, oleh hadirnya dalam plasma semen itu zat inhibitor
6. Inhibitor, dihasilkan oleh kelenjar-kelenjar kelainan jantan dan terkandung dalam plasma semen. Inhibitor itu terutama terhadap hyaluronidase, protease mirip tripsin, dan protease mirip kimotripsin.
7. Hormon: testosteron,. FSH (*follicle stimulating hormone*) dan LH (*luteinizing hormone*). Ketiganya berasal dari testis; yang dua. Belakangan gonadotropin yang datang ke testis berasal dari hipofisa.
8. Zat organis lain, seperti asam amino, protein, dan lemak. Asam amino yang utama dan jadi ciri semen ialah tirosin dan asam glutarnat, sedang protein yang utama ialah karnitin. Zat organis ini berasal dari testis, saluran dan kelenjar. Protein, seperti kamitin, dihasilkan vesicula seminalis

4.7 ANALISA SPERMA

Analisis sperma adalah suatu pemeriksaan yang penting untuk menilai fungsi organ reproduksi pria. Untuk mengetahui apakah seseorang pria fertil atau infertil. Peranan analisa semen penting sekali. Semen diperiksa harus dari seluruh cyakulat. Karena itu mengambilnya dari tubuh harus dengan masturbasi atau *coitus interruptus*

(bersetubuh dan waktu ejakulasi persetubuhan dihentikan dan mani ditampung semua).

Ada juga dengan bersetubuh memakai kondom, asal kondom itu yang khusus, bebas dari spermatisida. Kondom biasa, biasanya telah diberi spermatisida, dan ini tak dapat. Dipakai untuk analisa. Abstinensi juga faktor penting, dan yang terbaik ialah sekitar 3 -4 hari. Paling baik jika semen diperiksa selambatnya sejam sesudah ejakulasi. Jika sampel masih dipakai lebih dari 4 jam setelah ejakulasi, agar disimpan dalam lemari es, dan untuk memeriksanya kembali harus ditaruh dulu dalam suhu kamar. Yang dianalisa secara rutin ialah

1. Kualitas dan kuantitas spermatozoa
2. Fungsi sakretoris kelenjar asesoris seks

BAB V

DIFERENSIASI SEKSUAL

5.1 Pengertian Diferensiasi Seksual

Disorders of sex development (gangguan perkembangan organ kelamin) didefinisikan sebagai suatu keadaan perkembangan organ kelamin laki-laki atau perempuan yang berbeda dari normalnya. Kondisi ini dapat terjadi kelainan dalam perkembangan kromosom seks, gonad, atau anatomi organ kelamin. Gangguan dalam proses pembentukan organ kelamin ini menyebabkan ketidak sempurnaan maupun fungsi organ kelamin. Istilah *disorders of sex development* (DSD) digunakan untuk menggantikan istilah-istilah lama yang menimbulkan ketidaknyamanan pada keluarga dan pasien seperti *intersex*, *ambiguous*, *pseudohermafrodit*, *hermafrodit*, dan *sex reversal*

Gangguan perkembangan organ kelamin tersebut dapat disebabkan oleh;

1. faktor genetik yang menentukan gonad yang terbentuk. Faktor ini berperan pada fase penentuan organ kelamin (*sex determination*)
2. faktor gonad yang menentukan hormon apa yang akan bekerja. Faktor ini berperan pada fase diferensiasi organ kelamin (*sex differentiation*)
3. faktor hormonal yang menentukan fenotip (genitalia interna dan eksterna) apa yang akan terbentuk.

Ketiga faktor tersebut sangat berperan dan berkesinambungan untuk terbentuk dan sempurnanya organ kelamin. Pada fase penentuan organ kelamin (*sex determination*) sudah dimulai sejak terjadinya pembuahan. Saat itu faktor genetik yang berperan pada fase penentuan organ kelamin adalah: gen SRY (*sex-determining region of the Y chromosome*) pada kromosom Y, dan beberapa faktor transkripsi terutama SOX9, dan DAX1 (anti testis). Adanya gen SRY menyebabkan gonad indifferent berkembang menjadi testis, sedangkan

adanya SOX9 menyebabkan sel sertoli pada testis dapat mensekresi *anti-Müllerian hormone* (AMH). Bila tidak ditemukan gen SRY dan adanya DAX1 menyebabkan gonad indifferent berkembang menjadi ovarium.

Sebelum usia kehamilan 6 minggu, genitalia interna dan eksterna laki-laki dan perempuan tampak sama, dan gonad masih bersifat indefferent (bipotensial). Pada masa gestasi 6-14 minggu perkembangan organ kelamin mulai berdefensiasi. Deferensiasi genital tergantung ada tidaknya testis (SRY), yang merupakan faktor penentu perkembangan fenotip ke arah laki-laki atau perempuan. Sedangkan ovarium tidak berperan dalam perkembangan organ kelamin. Bila susunan kromosom 46XX, apabila ditemukan testis maka organ kelamin akan berkembang jadi organ kelamin laki laki. Demikian sebaliknya, kromosom 46 XY, namun tidak pernah terbentuk testis maka organ kelamin akan berkembang menjadi organ kelamin perempuan

Dalam testis terdapat sel leydig dan sel sertoli. Sel leydig mengsekresi hormon testosteron sedangkan sel sertoli mensekresi *anti mulerian hormone* (AMH). Kedua hormon ini berfungsi menyempunakan genetalia interna.

Genetalia interna berasal dari bentuk yang primordial, yaitu duktus wolfii (primordial laki-laki) dan duktus Mulleri (primordial perempuan) yang bersifat unipotensial. Mula-mula AMH akan merangsang regresi duktus Mulleri kemudian testosteron akan menstimulasi duktus Wolfii sehingga terbentuklah organ kelamin laki-laki (vasika urinaria, epididimis dan vas deferens). Sebaliknya apabila testis tidak terbentuk, maka duktus wolfii akan regresi dan duktus Mulerri akan berkembang menjadi tuba, uterus, dan 1/3 atas vagina.

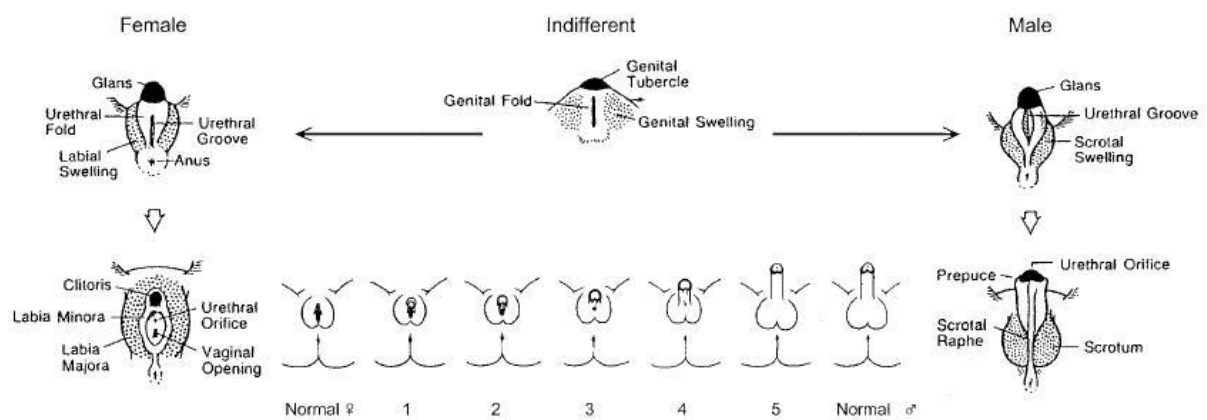
Ada tidaknya hormon androgen akan mempengaruhi berkembangnya struktur organ tersebut, dan hormon androgen yang menstimulasi terjadinya genital eksterna adalah dehidro testesteron (DHT), yaitu bentuk aktif dari hormon testosteroe. Kekuatan DHT sebagai reseptor daya ikatnya lebih kuat dari testosteron. DHT akan merangsang terjadinya genetalia eksterna laki-

laki. Proses testosterone menjadi DHT memerlukan bantuan enzim 5α reduktase. Sehingga bila terjadi gangguan enzim 5α reduktase sehingga terdapat gangguan DHT, maka genitalia eksterna laki-laki tidak berkembang sempurna, dan menimbulkan genitalia ambigu (hipospadia, perineuskrotal, srotum bifidum, dan mikrofalus dengan atau tanpa kriptorkismus). Tetapi bila terdapat gangguan reseptor / reseptor tidak sensitif akan menimbulkan AIS. (androgen insesitivitas sindrom).

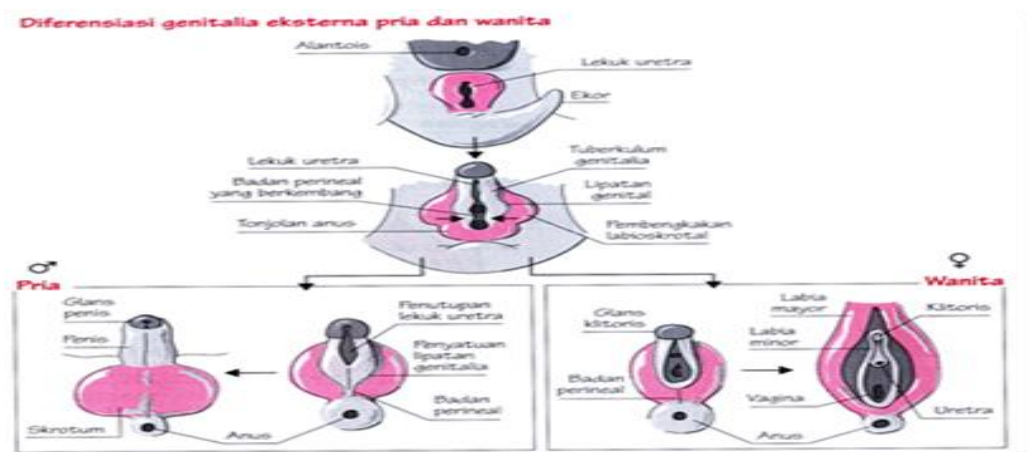
Spektrum diagnosis yang luas dan tidak adanya protokol evaluasi yang spesifik mempersulit kepastian diagnosis. Lebarnya spektrum diagnosis pada kelainan genitalia eksterna menyebabkan perlu kecermatan pemilihan pemeriksaan penunjang menuju diagnosis dan memerlukan waktu serta biaya. Kelengkapan pemeriksaan termasuk di bidang genetika molekular, apabila memungkinkan, akan membawa kepastian diagnosis yang semakin tepat. Investigasi pertama yang harus dilakukan untuk memulai evaluasi pasien dengan kerancuan genitalia adalah menentukan kariotipe. Diferensiasi seksual perempuan dan laki-laki merupakan suatu kesatuan karakteristik dari gonad, traktus genitalia interna dan genitalia eksterna seseorang. Perkembangan seks normal melalui beberapa tahapan dan secara genetik, kromosom akan mempengaruhi perkembangan gonad menjadi testis atau ovarium.

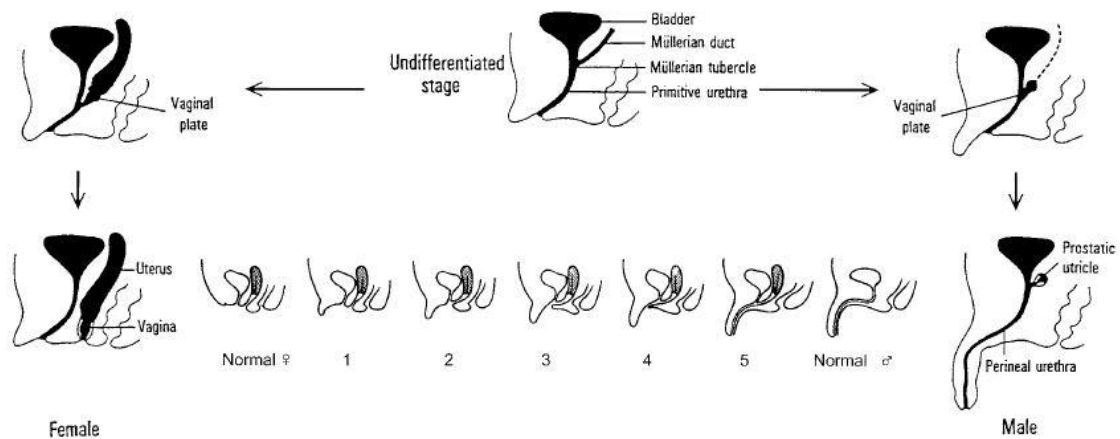
Pemeriksaan fisis dimulai dengan menilai keadaan umum dan tanda vital, apakah ditemukan sindroma tertentu. Genitalia eksterna diperiksa untuk menentukan derajat virilisasi atau derajat Prader (gambar 1 dan 2). Panjang phallus diperiksa dengan menegakkan korpus antara kedua jari pemeriksa untuk menilai panjang dan diameter sebenarnya karena kurvatura ventralis (chordee) dan lemak suprapubik yang berlebih sering menutupi ukuran yang sebenarnya dari penis. Pada bayi cukup bulan panjang penis yang terentang minimal berukuran 2 cm. Derajat penutupan sinus urogenital ditentukan dengan mengidentifikasi posisi meatus uretra, yang kadang baru bisa ditentukan setelah bayi buang air kecil. Lipatan labioskrotal perlu diamati simetri/tidak, dan gambaran rugae.

Jika lipatan tersebut asimetri, seringkali teraba gonad pada sisi yang lebih virilisasi dan sering dihubungkan dengan hernia inguinalis. Perlu dilakukan perabaan gonad pada kedua sisi dengan menyapu jari pemeriksa sepanjang garis kanalis inguinalis menuju labia atau skrotum sementara tangan yang lain memegang gonad yang mungkin teraba. Lakukan dengan tangan yang hangat dan penuh kesabaran. Amati pula adanya hiperpigmentasi pada puting dan genitalia.



Gambar : Genitalia eksterna normal dan diferensiasi abnormal menggunakan skal oleh prader





Gambar 3. Sinus urogenital dan genitalia eksterna normal dan diferensiasi abnormal sesuai skala Prader

5.2 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan pencitraan dan laboratorium perlu dilakukan lebih lanjut untuk membantu menegaskan diagnosis.

Pencitraan pelvis dan abdomen untuk melihat gambaran anatomi genital interna.

1. Pemeriksaan USG dapat mengidentifikasi ginjal dan adrenal yang abnormal dan dapat mendeteksi struktur mulerian dan gonad intraabdomen.
2. Pemeriksaan MRI dan CT scan dapat mendeteksi organ intra abdominal dan mengevaluasi struktur mulerian.
3. Pemeriksaan retrograde genitogram dapat menentukan anatomi sinus urogenital.

Pemeriksaan laboratorium

1. elektolit serum
2. 17 hidroksi progesteron
3. Pemeriksaan kromosom
4. FSH, LH

5. Testosteron, DHT

6. Uji hCG

5.3 MENENTUKAN JENIS KELAMIN

Penentuan jenis kelamin yang tepat pada seorang bayi yang lahir dengan DSD harus berdasarkan sejumlah pertimbangan mengenai dampak terhadap masa depan bayi.

1. Potensi fertilitas.

Semua bayi perempuan yang mengalami virilisasi akibat HAK atau androgen maternal memiliki potensi fertilitas sehingga harus dibesarkan sebagai perempuan

2. Kemampuan untuk fungsi seksual normal.

Ukuran phallus dan potensi untuk berkembang saat pubertas menjadi penis yang dapat berfungsi seksual amat penting saat menentukan jenis kelamin laki-laki. Vagina yang cukup lebar dan letak rendah menguntungkan jika bayi dipertimbangkan untuk menjadi perempuan.

3. Fungsi endokrin.

Kemampuan gonad untuk memproduksi hormon untuk jenis kelamin yang dipilih merupakan faktor dalam menentukan jenis kelamin. Untuk itu mempertahankan gonad yang sesuai dengan jenis kelamin yang dipilih merupakan hal yang menguntungkan jika gonad tersebut dapat berfungsi dengan baik. Ovarium pada 46,XX dengan virilisasi diasumsikan memiliki fungsi yang normal. Ovarium pada ovotestikular DSD juga dapat memproduksi estrogen dalam kadar yang memadai. Namun testis pada ovotestikular DSD dan bayi dengan *mixed gonadal dysgenesis* mungkin mula-mula menunjukkan fungsi yang baik namun kemudian menurun pada masa kanak-kanak sehingga diperlukan suplemen testosteron untuk memulai pubertas atau pada masa dewasa.

4. Perubahan malignansi.

Potensi keganasan pada gonad dari garis sel kromosom Y perlu dipertimbangkan. Sering terjadi pada streak gonad pada pasien dengan 46,XY, sehingga perlu diangkat dengan pembedahan. Testis yang menunjukkan gambaran disgenesis pada biopsi juga perlu diangkat. Insidens tumor meningkat pada testis normal dengan *undescended* terutama yang terletak di abdomen, namun jika hasil biopsi menunjukkan jaringan testis yang normal, testis dapat diturunkan ke skrotum dan pasien dilakukan pengamatan jangka panjang.

5. Konseling psikologis pada anak dan orangtua.

Untuk menentukan jenis kelamin kadang mejadikan dilema pada keluarga, dan membutuhkan penjelasan yang rinci agar orangtua dan anak tidak kecewa kemudian hari. Bahkan beberapa kesulitan untuk mementukan jenis kelamin, hendaknya dikembalikan kepada keluarga dengan pertimbangan yang lebih memberikan keuntungan pada anak. Namun akhir-akhir ini ditunjukkan bahwa *testosterone imprinting* pada otak janin mungkin berperan dalam menentukan orientasi seks laki-laki. Perlu kehati-hatian dalam menganjurkan jenis kelamin yang berbeda dari kromosom seks.

6. Pembedahan.

Bayi yang dibesarkan sebagai perempuan memerlukan reduksi klitoris dengan mempertahankan fungsi klitoris. Testis harus diangkat segera setelah lahir pada bayi dengan *partial androgen insensitivity* atau *testicular dysgenesis* dimana phallus yang amat kecil membuat dipilihnya jenis kelamin perempuan. *Undescended* testis yang dipertahankan paling baik diturunkan ke skrotum pada saat biopsi gonad awal. Koreksi

chordee dan uretroplasti pada bayi laki-laki dengan hipospadia biasanya dilakukan pada usia 6-18 bulan

BAB VI

GENETIKA DASAR

TUJUAN PEMBELAJARAN

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa diharapkan mampu :

1. Menjelaskan tentang genetik manusia penurunan sifat dan kelainan genetik
2. Menjelaskan tentang imunologi dan endokrinologi dalam proses reproduksi manusia dan tumbuh kembang manusia
3. Analisis kromosom dan sito genetika
4. Imunologi reproduksi : antibodi, antisperma

6.1 GENETIK MANUSIA, PENURUNAN SIFAT DAN KELAINAN GENETIK

A. Perkembangan Genetika dan Mendelisme

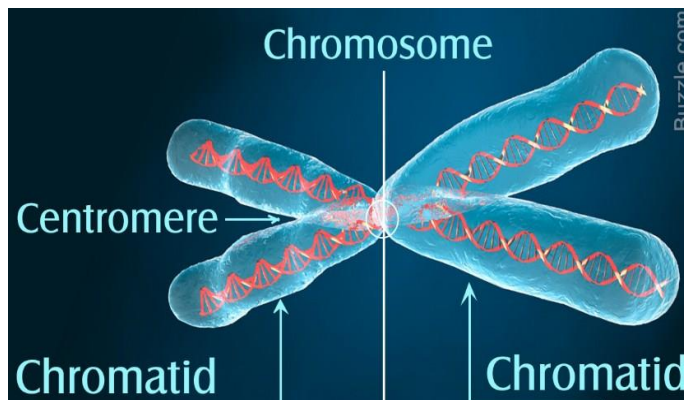
Genetika berasal dari bahasa Yunani yakni *genno* yang berarti melahirkan, ilmu genetika merupakan salah satu cabang ilmu biologi. Ilmu ini mempelajari berbagai aspek yang menyangkut pewarisan sifat dan variasi sifat pada organism mupun sub organisme (seperti virus dan prion). Ada pula yang sedang singkat mengatakan, genetika adalah ilmu tentang gen. Nama genetika diperkenalkan oleh William Bateson pada suatu surat pribadi kepada Adam Chadwick dan ia menggunakannya pada konferensi Internasional tentang genetika ke-3 pada tahun 1906.

Materi genetik memegang peranan penting dalam proses pewarisan sifat. Warna kulit, bentuk hidung, atau bahkan jenis penyakit yang kamu miliki tidak serta-merta hadir di dalam tubuh kamu. Materi genetik dari ayah dan ibu akan bergabung dalam proses fertilisasi. Oleh karena adanya penggabungan materi genetic inilah pada

dirimu muncul karakteristik yang mirip dengan ayah dan karakteristik yang mirip dengan ibu. Materi genetik tersebut yaitu, kromosom, gen, DNA, dan RNA.

1. Kromosom

Kromosom terdapat di dalam nukleus berupa benda-benda halus berbentuk lurus atau bengkok. Nama kromosom pertama kali diberikan oleh Waldeyer (1888) berasal dari kata khroma artinya warna dan soma artinya tubuh. Jadi, kromosom dapat diartikan sebagai badan yang mudah menyerap zat warna. Bahan yang menyusun kromosom yaitu kromatin sehingga sering disebut benang kromatin.



(Gambar 1. Kromosom dan bagian-bagiannya)

Kromosom merupakan badan berbentuk batang atau bengkok, mulai tampak pada saat sel akan membelah dan selama proses pembelahan. Kromosom tampak jelas pada fase pembelahan metafase karena kromosom berjajar di bidang ekuator. Ukuran kromosom dalam sebuah sel tidak pernah sama. Panjangnya 0,2–50 μ dan diameternya 0,2–20 μ . Di dalam sel tubuh, kromosom biasanya berpasangan. Kromosom memiliki beberapa fungsi, sebagai berikut:

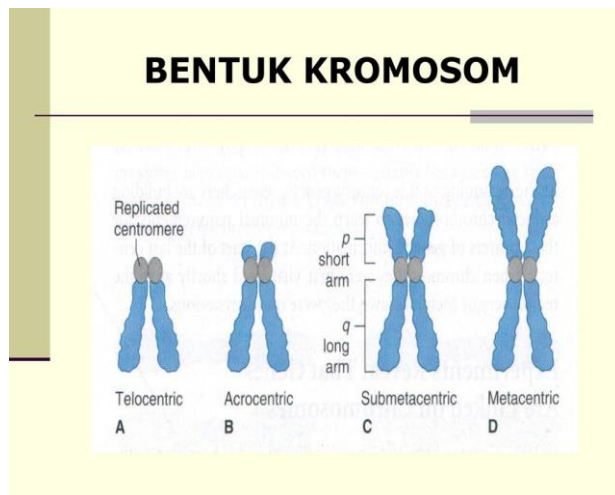
- a. Fungsi utamanya adalah untuk menyimpan materi genetik. Materi genetik inilah yang akan menentukan sifat dan kekhasan setiap individu.

- b. Menentukan jenis kelamin. Terdapat dua jenis kromosom yaitu X dan Y. Apabila kromosom embrio XX, maka ia akan terlahir sebagai seorang perempuan. Sedangkan jika kromosomnya XY maka ia terlahir sebagai laki-laki.
- c. Berperan penting dalam proses transkripsi DNA untuk melakukan sintesis protein. Ini dikarenakan kromosom lah yang membawa materi genetik seperti DNA.
- d. Berperan dalam proses pembelahan sel dan memastikan masing-masing sel yang telah membelah mendapatkan gen yang sama

Sepasang kromosom merupakan homolog sesamanya, artinya keduanya mempunyai bentuk yang sama dan lokus gen-gen yang bersesuaian. Secara umum, sebuah kromosom terdiri atas bagian-bagian, yaitu:

- a. Kromonema berupa pita spiral yang terdapat penebalan.
- b. Kromomer merupakan penebalan-penebalan pada kromonema. Di dalam kromomer terdapat protein yang mengandung molekul DNA. Beberapa DNA bergabung membentuk gen yang berfungsi sebagai pembawa bagian sifat keturunan dan menempati suatu bagian yang disebut sebagai lokus gen.
- c. Sentromer merupakan bagian kromosom yang menyempit dan tampak lebih terang. Bagian ini tidak mengandung gen dan merupakan tempat melekatnya benang spindel.
- d. Lekukan kedua berperan dalam pembentukan nucleolus (anak inti sel).
- e. Telomer merupakan bagian ujung-ujung kromosom yang menghalang-halangi bersambungannya ujung kromosom yang satu dengan kromosom yang lain.
- f. Satelit yaitu suatu tambahan atau tonjolan yang terdapat pada ujung kromosom. Tidak semua kromosom mempunyai satelit.

- e. Berdasarkan bentuknya, kromosom digolongkan menjadi enam macam, yaitu: Bentuk bulat, bentuk batang, bentuk cerutu, bentuk huruf V, bentuk koma, dan bentuk huruf L.



(gambar 2 : bentuk kromosom)

Berdasarkan letak sentromernya, kromosom dibedakan menjadi empat macam, yaitu metasentris, submetasentris, akrosentris, dan telosentris.

- Metasentris, sentromer terletak di tengah-tengah kromosom sehingga kromosom berbentuk seperti huruf V.
- Submetasentris, sentromer terletak submedian atau kira-kira ke arah salah satu ujung kromosom. Bentuk kromosom seperti huruf J.
- Akrosentris, sentromer terletak pada subterminal atau di dekat ujung kromosom. Satu lengan kromosom sangat pendek dan satu lengan lainnya sangat panjang. Bentuk kromosom lurus atau seperti batang.
- Telosentris, sentromer terletak pada ujung kromosom.

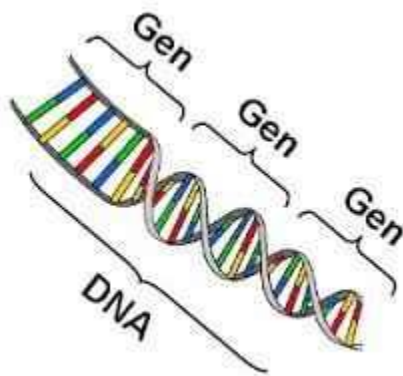
Kromosom hanya memiliki satu lengan saja. Pada setiap sel tubuh, kromosom selalu dalam keadaan berpasangan. Kromosom yang berpasangan mempunyai bentuk, ukuran, dan komposisi sama atau hampir sama disebut kromosom homolog. Jumlah

macam kromosom disebut ploid atau set, perangkat atau genom. Dalam sel tubuh setiap kromosom terdapat berpasangan, berarti terdiri 2 set sehingga disebut diploid ($2n$). Sebaliknya, pada sel gamet satu sel kelamin memiliki kromosom tidak berpasangan, berarti terdapat satu set kromosom sehingga disebut haploid.

Pada dasarnya kromosom semua organisme mempunyai dua tipe, yaitu autosom dan kromosom kelamin (seks kromosom = gonosom). Autosom merupakan kromosom yang tidak mempunyai hubungan dengan penentuan jenis kelamin. Sedangkan Kromosom kelamin atau seks kromosom merupakan sepasang kromosom yang menentukan jenis kelamin. Ada dua macam seks kromosom, yaitu kromosom-X dan kromosom-Y.

6.2 Gen

Gen merupakan unit terkecil materi genetik. Gen terdapat dalam setiap lokus yang khas pada kromosom. Gen adalah substansi genetik terkecil yang terdiri atas sepinggal DNA yang menentukan sifat individu melalui pembentukan polipeptida. Jadi, gen berperan penting dalam mengontrol sifat-sifat individu yang diturunkan.



(Gambar 3 : Struktur gen)

Gen-gen yang ada dalam kromosom tidak memiliki batas-batas yang jelas. Walaupun demikian, gen-gen dapat diumpamakan dalam satu deretan berurutan dan teratur pada benang kromosom. Setiap gen dalam kromosom dimulai dari kodon AUG (start) disebut pula sebagai

kodon permulaan, karena memulai sintesis polipeptida. Kodon UGA, UAG, dan UAA disebut kodon tak bermakna (stop = tanda akhir dari suatu protein) karena kodon-kodon ini tidak mengkode asam amino.

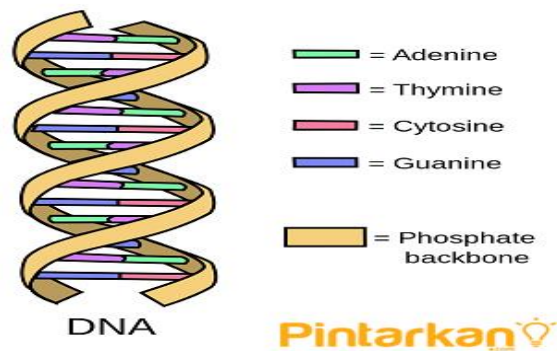
Setiap gen terletak pada suatu lokus. Gen memenuhi lokus suatu kromosom sebagai zarah kompak yang mengandung satuan informasi genetik dan mengatur sifat-sifat menurun tertentu. Pada kenyataannya, batas-batas lokus satu sama lain tidak seperti kotak dan gen itu sendiri masing-masing tidak kompak seperti butir-butir kelereng.

Setiap gen pada organisme mengendalikan produksi suatu enzim khusus. Enzim-enzim itu akan melakukan semua kegiatan metabolisme organisme tersebut sehingga mengakibatkan perkembangan suatu struktur dan fisiologi yang khas, yaitu fenotipe organisme tersebut. Gen memiliki beberapa fungsi, antara lain:

- a. Sebagai zarah tersendiri yang ada pada kromosom. Zarah adalah zat terkecil dan tidak dapat dibagi-bagi lagi.
- b. Menyampaikan informasi genetik dari induk kepada keturunannya.
- c. Mengatur proses metabolisme dan perkembangan

6.3 DNA (Deoxyribonucleic Acid = Asam Deoksiribo Nukleat)

Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa DNA adalah pembawa sebagian besar atau seluruh sifat-sifat genetik di dalam kromosom. DNA terdapat di dalam nukleus dan bersama senyawa protein membentuk nukleo protein. Selain di dalam nukleus, molekul DNA juga terdapat dalam mitokondria, plastid, dan sentriol. DNA memiliki beberapa fungsi di antaranya membawa informasi genetik, membentuk RNA, dan mengontrol aktivitas sel baik secara langsung maupun tidak langsung. DNA juga berperan penting dalam proses sintesis protein.



(Gambar 4; struktur DNA)

Molekul DNA pertama kali diisolasi oleh F. Miescher pada tahun 1869 dari sel spermatozoa. Ia tidak dapat mengenali sifat zat kimia tersebut secara pasti, kemudian menyebutnya sebagai nuklein. Nuklein ini berupa senyawa kompleks yang mengandung unsur fosfor sangat tinggi. Nuklein selanjutnya dikenal sebagai gabungan asam nukleat dan protein sehingga sering disebut nukleoprotein. Dalam kedua jenis asam nukleat ini (DNA dan RNA) terdapat dua basa nitrogen yaitu purin dan pirimidin.

Keduanya ditemukan oleh Fischer pada tahun 1880. Pada penelitian selanjutnya, Kossel menemukan dua jenis pirimidin, yaitu sitosin dan timin serta dua jenis purin, yaitu adenin dan guanin. Selain basa purin dan pirimidin, dalam asam nukleat Levine pada tahun 1990 mengenali gula berkarbon lima, yaitu ribose dan deoksiribosa. Ia juga menyatakan adanya asam fosfat dalam asam nukleat. W.T. Atsbury merupakan orang pertama yang mengemukakan gagasan tentang struktur tiga dimensi DNA. Ia menyimpulkan bahwa DNA sangat padat, polinukleotida penyusunnya berupa timbunan nukleosida pipih yang teratur tegak lurus terhadap sumbu memanjang.

Susunan kimia DNA adalah sebuah makromolekul yang kompleks. Molekul DNA disusun oleh dua rantai polinukleotida yang amat panjang. Satu rantai polinukleotida terdiri atas rangkaian nukleotida. Sebuah nukleotida tersusun atas:

- a. Gugus gula deoksiribosa (gula dengan lima atom karbon atau pentosa)
- b. Gugus asam fosfat (fosfat terikat pada C kelima dari gula)
- c. Gugus basa nitrogen (gugus ini terikat pada C pertama dari gula)

Basa nitrogen dapat digolongkan menjadi dua, yaitu basa purin dan basa pirimidin. Basa purin terdiri atas adenin (A) dan Guanin (G), sedangkan basa pirimidin terdiri atas sitosin (S) dan timin (T). Rangkaian kimia antara deoksiribosa dengan purin dan pirimidin disebut nukleosida (deoksiribonukleosida). Nukleosida tersebut akan berikatan dengan fosfat membentuk nukleotida (deoksiribonukleotida). Gabungan dari nukleotidanukleotida akan membentuk suatu DNA. Jadi, molekul DNA merupakan polimer panjang dari nukleotida yang dinamakan polinukleotida.

Replikasi DNA akan menghasilkan DNA baru. Ada tiga hipotesis yang menjelaskan terjadinya replikasi DNA. Hipotesis pertama menyatakan bahwa bentuk double helix DNA yang lama tetap dan langsung menghasilkan double helix yang baru disebut konservatif. Hipotesis kedua menyatakan double helix akan terputus-putus, selanjutnya segmen-segmen tersebut akan membentuk segmensegmen baru yang bergabung dengan segmen lama membentuk DNA baru. Hipotesis ini disebut dispersif. Hipotesis ketiga menyatakan dua pita spiral dari double helix memisahkan diri dan setiap pita tunggal mencetak pita pasangannya disebut semikonservatif.

6.4 RNA (Ribonucleic Acid = Asam Ribonukleat)

RNA merupakan seutas benang tunggal yang tersusun molekul gula ribosa, gugus fosfat, dan asam nitrogen. Pada RNA tidak terdapat basa nitrogen timin (T), basa nitrogen

timin ini pada RNA digantikan oleh basa nitrogen urasil. Struktur DNA yang heliks terbentuk karena adanya beberapa jenis ikatan kimia. Antara untai DNA diikat oleh ikatan hydrogen.

Antara basa nitrogen dan gula diikat oleh ikatan glikosida, sedangkan antar nukleotida dihubungkan dengan ikatan fosfodiester. RNA hanya terdiri atas satu untai saja, sehingga struktur RNA tidak membentuk helix ganda. Berbeda halnya dengan DNA yang terletak dalam nukleus, RNA banyak terdapat dalam sitoplasma terutama ribosom walaupun ada pula beberapa di antaranya dalam nukleus. Dalam sitoplasma, kadar RNA berubah-ubah. Hal ini dipengaruhi oleh aktivitas sintetis protein. Ketika suatu protein akan disintetis, kandungan RNA dalam sel meningkat begitu pula sebaliknya. Berdasarkan letak dan fungsinya, RNA dibedakan menjadi tiga macam, yaitu :

a. RNA duta (RNA-d) atau m RNA

RNA duta adalah RNA yang menjadi model cetakan dalam proses penyusunan asam amino pada rantai polipeptida atau sintesis protein. Disebut RNA duta, karena molekul ini merupakan penghubung DNA dengan protein dan membawa pesan berupa informasi genetik dari DNA untuk membentuk protein. Informasi genetik berupa urutan basa N pada RNA duta yang memesan suatu asam amino yang disebut kodon. Penyusunan rantai polipeptida tergantung dari urutan kodon pada RNA duta. Urutan kodon pada RNA-d yang dicetak DNA tergantung pada macam protein yang akan disintesis.

b. RNA ribosom (RNA-r)

RNA-r yaitu RNA yang terdapat dalam sitoplasma tepatnya di ribosom dan berfungsi mengatur dalam proses sintesis protein. RNA-r dapat mencapai 80% dari jumlah RNA sel. Molekul rRNA berupa pita tunggal tidak bercabang dan fleksibel.

c. RNA transfer (RNA-t)

RNA-t mempunyai fungsi menerjemahkan kodon yang terdapat pada RNA-d menjadi satu jenis asam amino. Kemampuan menerjemahkan ini, disebabkan oleh adanya anti kodon yang merupakan komplemen dari kodon RNA-d. RNA-t juga berfungsi mengangkut asam amino ke permukaan ribosom pada saat translasi. Translasi adalah penerjemahan urutan nukleotida. RNA-d menjadi urutan asam amino polipeptida.

6.5 Penurunan Sifat

Pewarisan sifat atau hereditas merupakan penurunan sifat dari induk (orang tua) kepada keturunannya (anak). Ilmu yang mempelajari tentang pewarisan sifat ini disebut genetika. Sifat-sifat suatu makhluk hidup diwariskan melalui sel kelamin jantan dan sel kelamin betina. Bagian sel yang bertanggung jawab terhadap penurunan sifat ini terdapat di bagian inti sel (nukleus). Di dalam inti sel terdapat kromosom. Kromosom merupakan benang-benang halus yang berfungsi sebagai faktor pembawa sifat keturunan. Di dalam kromosom terdapat substansi pembawa sifat keturunan yang terdiri atas senyawa kimia yang disebut gen. Gen berfungsi sebagai penentu sifat-sifat suatu makhluk hidup. Kromosom dan gen inilah yang mengendalikan pewarisan sifat pada makhluk hidup.

6.6 Kelainan Genetik pada Manusia

Berdasarkan sifat alelnya, kelainan genetik dapat digolongkan menjadi,

a. Pewarisan Alel Resesif Autosomal

Pada kelainan yang bersifat resesif, kelainan ini terjadi sebagai akibat pewarisan secara resesif yang hanya muncul pada individu yang homozigot atau yang memiliki

alel homozigot resesif. Hal ini dapat dilambangkan sebagai genotip penderita sebagai aa, dan individu yang tidak menderita kelainan sebagai AA dan Aa.

Genotip Aa ini merupakan genotip pembawa, karena orang yang memiliki genotip ini dapat menurunkan salah satu gen resesifnya kepada keturunan mereka. Orang yang memiliki kelainan resesif berpeluang lahir dari orang tua yang bergenotip pembawa (Aa x Aa) dan atau dihasilkan dari perkawinan (Aa x aa) serta (aa x aa). Beberapa penyakit yang diakibatkan kelainan resesif, yaitu :

1. Anemia sel sabit

Penyakit ini terkait dengan fungsi sel darah merah yang tidak bekerja atau mengalami keabnormalan. Hal ini disebabkan adanya substitusi suatu asam amino tunggal dalam protein hemoglobin berisi sel darah merah. Saat kandungan oksigen dalam tubuh rendah, maka hemoglobin sel sabit akan mengubah bentuk sel darah merah menjadi bentuk sabit seperti huruf C.

Sel darah merah sabit ini dalam mengedarkan oksigen dapat tersangkut pada pembuluh darah akibat bentuknya yang tidak proporsional seperti sel darah merah normal. Hal ini mengakibatkan penderita mengalami infeksi, pendarahan dan kerusakan organ tubuh seperti pada penyempitan aorta dan terganggunya fungsi katup jantung. (baca juga artikel terkait kelainan pada sistem peredaran darah manusia dan fungsi hemoglobin)

2. Fibrosis Kistik

Penyakit keturunan ini disebabkan oleh tidak adanya protein yang membantu transport ion klorida melalui membran plasma. Sehingga dihasilkan banyak lendir yang memengaruhi pankreas, saluran pernapasan, kelenjar keringat dan lain lain.

3. Galaktosemia

Penyakit ini disebabkan tidak dapat menggunakan galaktosa (berupa laktosa dari ASI) karena tidak dihasilkannya enzim pemecah laktosa. Tingkat galaktosa yang tinggi pada darah mengakibatkan kerusakan mata, hati, dan otak. Adapun gejala Galaktosemia adalah malnutrisi, diare dan muntah-muntah. Gejala ini dapat terdeteksi dengan melakukan tes urin. Gejala penyakit ini pun dapat dihindari dengan diet bebas laktosa.

4. Albino

Kelainan ini berupa kulit yang tidak berpigmen, disebabkan karena tubuh tidak mampu membentuk enzim yang diperlukan untuk merubah asam amino tirosin menjadi beta-3,4-dihidroksipheylalanin untuk selanjutnya diubah menjadi pigmen melanin.

5. Fenilketonuria

Penyakit keturunan yang disebabkan oleh kerja metabolisme yang tidak optimal, di mana penderita tidak mampu memetabolisme fenilalanin (salah satu jenis asam amino) dengan normal. Pada kondisi normal sebagian fenilalanin diubah menjadi fenil piruvat dan sebagian besar menjadi tirosin dan dibuang keluar tubuh. Gejalanya ditandai dengan bertumpuknya fenilalanin dalam darah yang banyak terbuang melalui urin, sehingga mengakibatkan keterbelakangan mental, rambut putih, mata kebiruan (kekurangan melanin), bentuk tubuh khas (seperti psychotic), dan gerakan tersentak. Pada penderita bayi mengakibatkan kerusakan otak dan mengalami permasalahan kejiwaan setelah berumur 6 tahun sebagai akibat banyaknya kadar fenilalanin dalam darah.

6. Thalassemia

Penyakit ini ditandai dengan berkurangnya atau tidak memiliki sintesa rantai hemoglobin, sehingga kemampuan hemoglobin dalam mengikat oksigen yang kurang. Hal ini akibat adanya mutasi gen B-globin. Penyakit ini umumnya terjadi pada bayi, pada kondisi yang tidak parah mempunyai gejala pembengkakan limpa dan pada kondisi yang parah dapat menyebabkan kematian.

b. Pewarisan Alel dominan Autosomal

Pada kelainan yang bersifat dominan, kelainan ini terjadi sebagai akibat pewarisan secara dominan yang muncul pada individu yang heterozigot (Aa) dan atau homozigot dominan (AA) sedangkan individu normal bergenotip sebagai aa. Berikut adalah penyakit dan kelainan yang ditimbulkan

1. Akondroplasia

Penyakit ini disebabkan fungsi rangka manusia yang tidak berkembang dengan baik berupa tidak terbentuknya komponen tulang rawan pada kerangka tubuh secara benar. Pengidap penyakit ini akan tumbuh dewasa dengan kaki dan lengan yang tidak normal (pendek) dan tinggi tubuh kurang dari 1 meter atau biasa disebut kelainan berupa kekerdilan tubuh. Namun, pada perkembangan lain seperti intelegensi, ukuran kepala dan ukuran tubuh semuanya normal. Kelainan ini diakibatkan adanya mutasi genetik dan ditemukan lebih banyak pada anak perempuan dibandingkan anak laki laki.

2. Brakidaktil

Penyakit kelainan yang dicirikan dengan jari tangan atau kaki memendek, hal ini terjadi karena memendeknya ruas ruas tulang jari. Penderita brakidaktili memiliki gen dalam keadaan heterozigot (Bb). Sedangkan pada homozigot dominan (BB) menyebabkan kematian pada saat masa embrio.

3. Huntington

Penyakit keturunan ini terjadi karena adanya degenerasi sistem saraf yang cepat dan tidak dapat kembali. Hal ini dicirikan dengan adanya gerakan abnormal yang lama kelamaan akan memengaruhi kinerja otak, fungsi kelenjar tiroid yang tidak baik berupa kecemasan yang berlebihan dan dalam kondisi yang parah penderita tidak dapat melakukan aktifitas, kemudian mulai terjadi keterbelakangan mental, kehilangan ingatan dan kemampuan untuk berpikir rasional.

4. Polidaktil

Penyakit kelainan yang juga dikenal sebagai Hyperdaktil. Ciri cirinya berupa terdapatnya jari tambahan pada satu atau kedua tangan atau kaki. Tempat jari tambahan itu berbeda beda, ada yang terdapat dekat ibu jari dan adapula yang berada pada jari kelingking.

c. Alel Resesif tertaut Kromosom Sex “X”

Umumnya merupakan alel resesif dan berpeluang banyak terjadi pada wanita dan sebagian kecil pria. Hal ini terlihat dari kromosom penyusun wanita adalah XX sedangkan pria XY. Berikut adalah penyakit dan kelainan yang ditimbulkan

1. Hemofilia

Penyakit berupa gangguan koagulasi hereditas yang disebabkan oleh mutasi gen faktor VIII atau faktor IX sehingga dapat dikelompokkan menjadi hemofilia A dan hemofilia B. Kedua gen tersebut terletak pada kromosom X, sehingga termasuk penyakit resesif X, yang terjadi karena tidak adanya protein tertentu yang terbentuk yaitu tromboplastin yang diperlukan untuk penggumpalan darah saat terjadi luka dan walaupun ada, kadarnya rendah sekali. Sehingga penderita penyakit ini jika mengalami luka, darah baru akan membeku 50 menit sampai 2 jam, sehingga kecenderungan akan mengakibatkan pendarahan fatal

2. Buta Warna

Penderita memiliki gejala tidak dapat membedakan warna terutama warna hijau dan merah atau semua warna. Pada penderita yang tidak dapat melihat warna hijau disebut tipe deuten sedangkan warna merah disebut tipe protan. Hal ini terjadi karena tidak memiliki reseptor yang dapat mendeteksi cahaya pada panjang gelombang hijau atau merah. Hal ini disebabkan oleh gen resesif c (color blind) yang terdapat pada kromosom X. Pada wanita penderita memiliki genotip homozigot resesif yaitu cc, dan normal pada genotip CC dan Cc. Sedangkan pada pria hanya mempunyai sebuah kromosom X sehingga hanya dapat normal XY atau buta warna X^cY.

3. Distrofi Otot

Kelainan ini memiliki tanda dengan makin melemahnya otot-otot dan hilangnya koordinasi. Hal ini terjadi karena tidak adanya satu protein otot yang disebut distrofin, yang terletak pada lokus yang spesifik pada kromosom X.

4. Sindrom Fragile X

Kelainan berupa keterbelakangan mental yang umum terjadi. Hal ini karena bagian kromosom X yang mengalami pelekukan di bagian ujung lengan kromosom.

5. Sindrom Lesch-Nyhan

Kelainan ini muncul akibat adanya pembentukan purin yang berlebih. Sehingga memperlihatkan perilaku yang abnormal, seperti kejang otak saat menggerakkan kaki dan atau jari-jari tangan, keterbelakangan mental, sering menggigit jari-jari tangan dan jaringan bibir. Penderita yang telah dilaporkan adalah pria di bawah umur 10 tahun. Hal ini terjadi sebagai akibat adanya gen resesif pada kromosom X.

d. Alel Resesif tertaut Kromosom Sex “Y”

Umumnya merupakan alel resesif dan hanya terjadi pada pria. Hal ini terlihat dari kromosom penyusun pria adalah XY sedangkan wanita XX. Berikut adalah penyakit dan kelainan yang ditimbulkan,

1. Hipertrikosis

Kelainan berupa tumbuhnya rambut pada bagian-bagian seperti di tepi daun telinga, Hal ini umumnya terjadi pada pria yang memiliki genotip resesif (h).

2. Weebed Toes

Kelainan yang disebabkan gen resesif wt, ditandai dengan tumbuh kulit di antara tangan dan kaki, mirip dengan kaki katak dan bebek.

3. Histrizgravier

Kelainan yang disebabkan gen resesif hg, menyebabkan folikel rambut menjadi abnormal di mana ciri-cirinya berupa pertumbuhan rambut yang panjang dan kaku di seluruh permukaan tubuh dan tampak seperti hewan landak

e. Aberasi kromosom

Kelainan yang terjadi akibat adanya perubahan dalam hal jumlah dan ukuran dari kromosom tersebut. Perubahan ini dapat menyebabkan perubahan ciri secara turun – temurun (diwariskan) pada keturunan selanjutnya yang mengalami aberasi kromosom. Berikut penyakit dan kelainan yang ditimbulkan,

1. Sindrom Jacobs

Penderita mempunyai 44 Autosom dan 3 kromosom seks (XYY). Kelainan ini mengakibatkan penderita memiliki ciri ciri bertubuh normal, berperawakan tinggi, antisosial, perilaku kasar dan agresif, wajah menakutkan, berwatak criminal, IQ dibawah normal.

2. Sindrom Down

Penderita mengalam kelebihan satu autosom pada kromosom nomor 21 dan dapat terjadi pada pria maupun wanita. Kelainan ini memiliki ciri ciri wajah yang khas, di mana wajah lebar, mata sipit miring ke samping, gigi kecil dan jarang, bibir tebal, lidah besar dan cenderung menjulur, liur selalu menetes, kemudian jari pendek dan gemuk terutama kelingking, telapak tangan tebal, IQ rendah dan umumnya steril.

3. Sindrom Klinefelter

Penderita memiliki 44 autosom dan 3 kromosom seks (XXY). Penderita pada pria dengan ciri ciri bersifat kewanitaan, dada sempit, pinggul lebar, rambut badan tidak tumbuh, tubuhnya cenderung tinggi, alat reproduksi pria yang tidak berkembang, mental terbelakang. Kelainan ini dapat terdeteksi sejak masih bayi atau balita, umumnya gejala awalnya adalah adanya gangguan dalam berbahasa.

4. Sindrom Turner

Penderita memiliki 44 autosom dan hanya satu kromosom kelamin yaitu X. Penderita ini dialami oleh wanita dengan ciri ciri alat reproduksi wanita yang tidak berkembang, kedua puting payudara berjarak jauh, payudara tidak berkembang, badan cenderung pendek, leher pendek, dada lebar, memiliki gelambir pada leher dan mengalami ketebelakangan mental.

5. Sindrom Edward

Penderita mengalami trisomi atau kelebihan satu autosom nomor 18. Penderita memiliki ciri ciri kelainan pada telinga dan rahang bawah yang kedudukannya lebih rendah, mulut kecil, tulang dada pendek, mental terbelakang dan biasanya hanya mencapai umur 6 bulan saja.

6. Sindrom Patau

Penderita memiliki 45 autosom, sehingga bisa disebut trisomi. Trisomi ini terjadi pada kromosom nomor 13, 14 atau 15. Ciri ciri penderita yaitu kepala kecil, mata kecil, sumbing celah langit, tuli, polidaktil, mengalami kelainan otak, ginjal dan jantung, dan memiliki keterbelakangan mental.

7. Sindrom *Cri du chat*

Penderita mengalami kehilangan kromosom pada nomor 5, hal ini mengakibatkan penderita memiliki kepala kecil, dengan penampakan wajah yang tidak biasa, dan memiliki tangisan yang khas seperti suara kucing. Penderita umumnya meninggal saat masih bayi atau balita.

6.7 IMUNOLOGI DAN ENDOKRINOLOGI DALAM PROSES REPRODUKSI MANUSIA DAN TUMBUH KEMBANG MANUSIA

A. Pendahuluan

Uterus merupakan organ imunologis istimewa. Rahim dapat mengakomodasi janin dan jaringan ekstraembrionik sebagai semiallograft, namun juga diberkahi dengan imunitas mukosa, peningkatan pertahanan terhadap organisme asing dan sistem untuk secara efisien membersihkan sisa-sisa endometrium yang merupakan hasil dari menstruasi.

Saluran reproduksi manusia memiliki kedua sistem bawaan dan kekebalan adaptif. Sel epitel uterus mengekspresikan anggota family Toll-like receptor (TLR 2-6, 9, dan 10), yang mendeteksi produk patogen dan memicu respon seluler untuk molekul "asing" ini, termasuk peptidoglycans dari bakteri Gram-positif (TLR2), lipopolisakarida dari bakteri gram-negatif (TLR4), dan CpG unmethylated pulau ditemukan dalam DNA bakteri (TLR9). Endometrium juga memproduksi molekul pertahanan host, defensin serta sitokin dan kemokin. Uterine limfoid dan myeloid sel berperan dalam pertahanan jaringan, modulasi kekebalan, angiogenesis, dan renovasi jaringan.

Sel-sel ini terdapat dalam tuba falopi, rahim dan leher rahim, pada tuba dan rahim mengandung proporsi leukosit yang lebih tinggi dari vagina yang normal. Sistem imun bawaan dan adaptif endometrium diatur oleh hormon steroid. Sebagai contoh, progesteron menginduksi respon Th2 lokal tipe sitokin dalam rahim, yang mencakup peningkatan IL-4, IL-5, dan IL-13 dan down-regulasi dari reseptor, IL-13 $\alpha 2$ yang merupakan regulator negatif sitokin anti-inflamasi, IL-13. Respon Th2 ini diyakini untuk melawan proses proinflamasi di endometrium yang dapat menyebabkan penolakan embrio. Hormon

steroid mengarahkan perubahan dalam produksi kemokin endometrium juga mempengaruhi pengaliran darah leukosit pada saluran reproduksi.

A. Leukosit dan limfosit

Ada hal yang istimewa pada siklus menstruasi, bergantung pada perubahan populasi sel imun pada endometrium. Neutrofil, yang paling banyak adalah leukosit dari sistem kekebalan tubuh, jarang terjadi di endometrium normal sampai fase perimenstrual, ketika neutrofil menumpuk dan mencapai 6-15% dari jumlah total sel. Eosinofil juga jarang ditemukan pada endometrium normal sampai tahap perimenstrual, ketika eosinofil juga menumpuk, biasanya dalam agregat dan menunjukkan bukti aktivasi, sebagaimana diungkapkan pada lokasi ekstraseluler protein eosinofil kationik. Makrofag muncul dalam seluruh siklus endometrium, meningkat jumlahnya dari fase proliferasi ke fase menstruasi. Segera sebelum menstruasi, jumlah makrofag dalam lapisan fungsional endometrium adalah setara dengan neutrofil.

Sel mast mengekspresikan tryptase (merupakan karakteristik dari mukosa mast sel) dan chymase (merupakan karakteristik dari ikat sel jaringan ikat sel mast) ditemukan dalam endometrium manusia. Di fungsionalis, sel mast positif hanya untuk tryptase, sedangkan yang di basalis mengekspresikan enzim. Degranulasi sel-sel ini dapat memulai aktivasi MMPs sebagai akibat dari tryptase dan tindakan chymase pada proMMP-1 dan proMMP-3.

Sistem limfoid endometrium memiliki komposisi dan aktivitas khas. Ada alasan kuat untuk percaya bahwa sel-sel T endometrium insitu diaktifkan, karena dinilai oleh ekspresi antigen mereka yang merupakan ciri khas keadaan diaktifkan, meliputi molekul antigen major histocompatibility kompleks (MHC) kelas II HLADR, HLA-DP, dan HLA-DQ dan antigen 1 yang sangat terlambat. CD3 + Sel T hanya mewakili

1%-2% dari sel-sel lymphomyeloid yang terdeteksi dalam endometrium manusia. Mereka terdapat sepanjang siklus dalam agregat di basalis, serta masing-masing stroma dan di situs intraepithelial.

Jumlah sel-sel ini meningkat sebelum menstruasi. Rasio CD4 + limfosit T helper untuk CD8 + sitotoksik. Sel T dalam endometrium terbalik dibandingkan dengan perangkat darah. Yang terakhir adalah cytolytically aktif selama fase proliferasi, namun kegiatan ini berkurang dalam fase sekretori. Penurunan ini mungkin mencerminkan pengaruh lingkungan jaringan yang diprogram oleh hormon steroid atau mungkin suatu perubahan dalam populasi sel melalui penghapusan atau perekrutan sel CD8 + dengan fenotipe yang berbeda. Sel B dan beberapa sel plasma yang hadir dalam endometrium manusia.

B. Sel Natural Killer Uterus

Sel NK uterus, juga dikenal sebagai limfosit granular adalah anggota yang unik dari keturunan limfoid ditemukan di endometrium. Sel ini berbentuk bulat yang mempunyai inti bilobed atau indentasi dan sitoplasma pucat dan mengandung butiran acidophilic. Sel khusus subset sel NK berdasarkan ekspresi antigen sel permukaan (CD3-, CD16 + dan NCAM/CD- 56^{bright}). Pola ini berbeda dengan sel darah NK yang memiliki fenotip CD56^{dim} CD16 +.

Sel NK uterus merupakan salah satu yang paling banyak dari sel lymphomyeloid di endometrium perimenstrual. Sangat sedikit yang terdapat dalam endometrium fase proliferasi, mereka menumpuk selama fase sekretori, dimana mereka terdiri dari 15-25% dari sel-sel stroma endometrium. Telah diputuskan bahwa dinamika perubahan jumlah sel NK uterus selama siklus ditentukan oleh perubahan produksi prolaktin endometrium,

yang dikendalikan oleh hormon steroid ovarium. Gagasan ini didasarkan pada peran prolaktin yang diketahui sebagai imunomodulator dan korelasi antara tingkat prolaktin endometrium dan sel NK.

Sel-sel NK bertahan dalam desidua selama trimester pertama kehamilan, ketika mereka mewakili 70% dari populasi leukosit desidua. Mereka berhubungan dekat dengan sel stroma dan telah diketahui bahwa mereka memiliki peranan penting dalam memulai dan mempertahankan desidualisasi. Dalam siklus nonfertile, sel-sel NK yang terakumulasi selama fase sekretori mengalami kematian sel terprogram.

Ketika diaktifkan oleh IL-2 *in vitro*, sel NK menjadi kompeten untuk membunuh sel-sel ganas (dan beberapa yang normal) melalui pelepasan protein sitotoksik seperti perforin. Dimulai pada akhir fase proliferasi, sel-sel NK mengekspresikan aktivitas sitotoksik dan diyakini memainkan peran dalam melindungi endometrium terhadap infeksi. Sel-sel ini juga telah diusulkan untuk memodulasi invasi trofoblas selama implantasi dan plasentasi karena sel ini berkelimpahan dalam desidua selama trimester pertama.

Meskipun studi *in vitro* mendokumentasikan kegiatan membunuh sitokin-diaktifkan sel NK, ada sedikit bukti dari kehancuran sel trofoblas *in vivo*. Dengan demikian, penahanan setiap kegiatan yang mengerahkan sel NK pada menyerang sel trofoblas tampaknya melalui mekanisme yang mungkin noncytotoxic melibatkan pelepasan sitokin, termasuk colony-stimulating faktor-1 (CSF-1), IL-1, LIF dan interferon- γ . Yang jelas dalam *in vitro* dan *in vivo* resistensi sel trofoblas untuk dibunuh oleh sel NK dapat dijelaskan oleh fakta bahwa sel-sel trofoblas mengekspresikan MHC kelas nonclassic dan antigen nonpolymorphic I, HLA-G. Aktivitas pembunuhan NK juga ditekan oleh stroma sel endometrium, yang dapat membantu cadangan trofoblas.

Pada tikus transgenik, TgE26 yang tidak memiliki sel NK, ditemukan tempat implantasi abnormal, berikutnya kematian janin yang berkaitan dengan perubahan arterioli rahim sugestif arteriosklerosis dan hypertension. Perubahan histopatologis ini mengingatkan preeklampsia pada manusia. Sebaliknya, tikus yang kekurangan IL-15 dan akibatnya, beredar dan sel NK desidua yang subur, namun menunjukkan penebalan dalam pembuluh uterus. Temuan ini secara kolektif melibatkan sel NK dalam renovasi pembuluh darah, peran konsisten dengan ekspresi faktor angiogenik.

C. Pengaturan Faktor Dinamika Sel Imun Uterus

Perubahan populasi sel lymphomyeloid di endometrium, khususnya akumulasi sel ini pada fase pramenstruasi, tampaknya merupakan hasil penagmbilan dari sirkulasi perifer dan proliferasi intraendometrial. Akumulasi sel migrasi diarahkan oleh chemoattractant sitokin, kemokin dan ekspresi molekul adhesi interseluler yang melekatkan leukosit pada endotel dalam persiapan untuk ekstravasasi dan pengaliran melalui ekspresi endometrium. Perubahan molekul ini selama siklus menstruasi, setidaknya pada sebagian di bawah pengaruh hormon steroid.

Beberapa ekspresi kemokin telah didokumentasikan dalam endometrium manusia, termasuk fractalkine (CX3CL1), RANTES (CCL5), IL-8, MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8) dan eotaksin (CCL11). Kemokin mengikat reseptor pada leukosit, mempromosikan penampilan molekul yang memediasi adhesi ekstravasasi, endotelium dan chemotaxis sepanjang gradien konsentrasi kemokin, sehingga menargetkan jenis leukosit khusus untuk beberapa kompartemen endometrium spesifik. Sebuah repertoar adhesi sel molekul diekspresikan dalam endometrium, termasuk ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, E-selectin dan PECAM, menentukan perekrutan dan lokasi akumulasi leukosit dan trombosit. ICAM-1 muncul dalam functionalis dalam fase menstruasi, ICAM-2 dibatasi pada endotel vaskular dan tampaknya tidak berubah selama siklus, VCAM-1 dan

E-selectin muncul di lapisan atas dari functionalis dalam fase sekresi dan endotel platelet adhesi sel PECAM molekul melimpah di stroma selama fase menstruasi.

Bukti proliferasi leukosit di endometrium termasuk ekspresi Ki-67 dan penggabungan tersebut dari BrdU (baik penanda proliferasi) oleh sel NK, yang ditandai dengan peningkatan dalam fase sekresi. Proliferasi sel NK uterus mungkin didorong oleh progesteron-diatur oleh faktor stroma karena CD56 + sel berkembang biak secara in vitro pada keberadaan progesteron pada pengobatan jaringan endometrium.

D. Sistem Komplemen

Tuba fallopi manusia, endometrium dan mukosa serviks mengekspresikan komponen sistem pelengkap. Aktivasi komponen ketiga (C3) dan keempat (C4) dan menginduksi komplemen chemotaxis sel-sel inflamasi, meningkatkan fagositosis dan menengahi lisis sel. Sistem kekebalan alami ini harus diatur secara ketat sehingga dapat menargetkan organisme asing dan sel-sel sambil menghindari kerusakan jaringan yang tidak diinginkan. Hal ini terutama penting selama awal kehamilan, ketika proses implantasi mungkin terganggu. Aktivasi komplemen diatur oleh kerusakan- faktor akselerasi (DAF, juga dikenal sebagai CD55), yang inactivates enzim convertase C3 yang mengaktifkan C3 dan dengan protein membran kofaktor (MCP, juga dikenal sebagai CD46), yang berfungsi sebagai kofaktor untuk faktor I- degradasi mediasi pada pengaktifkan C3 dan C4.

Sebuah protein ketiga, terdapat hanya pada hewan pengerat, melengkapi kekurangan regulator-accelerating factor (Crry), memiliki kegiatan seperti DAF dan MCP. Crry mengontrol pengendapan dari diaktifkannya C3 dan C4 pada permukaan sel autologous. Kematian janin karena melengkapi deposisi dan peradangan plasenta diamati pada tikus yang tidak memiliki Crry, mencerminkan aktivasi sistem komplemen yang tidak dapat

dicegah. Aktivasi komplemen tampaknya menjadi kejadian penting hilangnya kehamilan terkait dengan sindrom antifosfolipid dan dapat dicegah dengan pemberian heparin. Pengamatan ini menunjukkan bahwa kontrol sistem pelengkap sangat penting untuk toleransi fetomaternal terhadap serangan oleh sistem kekebalan tubuh bawaan.

Dalam endometrium, komponen komplemen C3, faktor B dan DAF ditemukan dalam epitel kelenjar dan peningkatan ekspresi mereka diatur dalam fase sekresi. MCP dinyatakan dalam epitel kelenjar pada seluruh siklus menstruasi. Komplemen reseptor 1 hadir dalam stroma selama fase sekretori, reseptor komplemen 2 tidak terdeteksi dan komplemen reseptor 3 dikaitkan dengan infiltrasi leukosit pada fase luteal.

Perubahan siklik di C3, faktor B dan ekspresi DAF menunjukkan regulasi progesteron. Dalam model endometrium manusia sistem kultur sel epitel, bagaimanapun hormon steroid tidak mengubah kerusakan -mempercepat ekspresi faktor, tapi heparin mengikat epidermal-like growth factor (HB-EGF) melakukan peningkatan itu. Demikian halnya, efek hormon steroid pada ekspresi dari beberapa sistem pelengkap protein mungkin tidak langsung, mungkin bertindak melalui kompartemen stroma.

Anggota family integrin sekarang diyakini yang terlibat dalam regulasi C3, karena beberapa pelindung protein yang mencegah kaskade aktivasi komplemen. DAF atau faktor H dapat berinteraksi dengan permukaan sel reseptor (termasuk $\alpha\beta3$ integrin dan mungkin CD44) dengan mengikat osteopontin (OPN) untuk membatasi aktivasi C3 dengan mencerna C3b terikat. The $\alpha\beta3$ integrin, OPN dan DAF semua muncul serempak pada saat implantasi pada endometrium manusia dan dapat berfungsi sebagai perlindungan primer terhadap aktivasi komplemen pada saat penanaman embrio, untuk menghindari kerusakan embrio pada awal kehamilan oleh pertahanan dari host.

E. Peptida Antimikrobia

Sel epitel pada saluran reproduksi wanita mengelaborasi peptida antimikroba yang mungkin mencegah masuknya infeksi. Lapisan peptida ini terdapat pada epitel permukaan dan masuk ke dalam lendir serviks. Di antara peptida antimikroba lain yang ditemukan pada komplemen lain adalah laktoferin, lisozim, sekresi inhibitor protease leukosit (SLP1) dan defensin. α -defensin yang diuraikan oleh leukosit dan sel-sel epitel dan β -defensin oleh sel epitel.

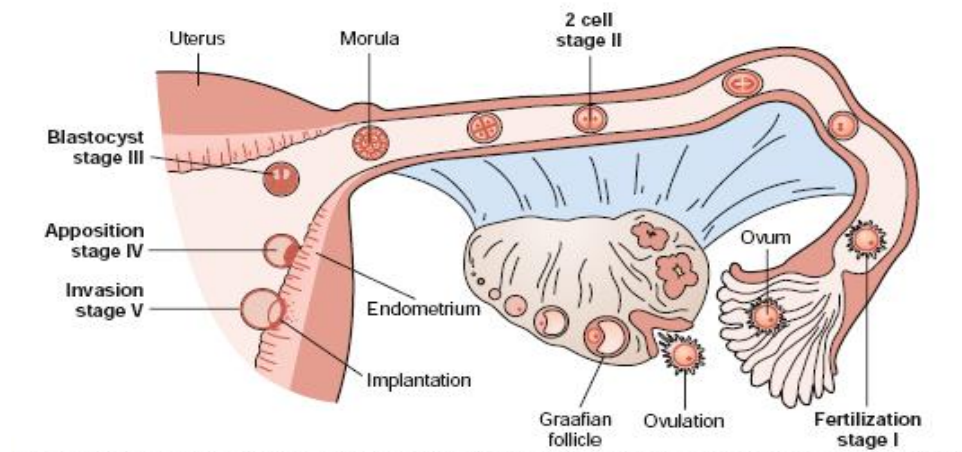
Defensin-5 dan α -defensin dinyatakan dalam bagian atas dari epitel skuamosa berlapis dari vagina dan ectocervix dan dalam sel epitel kolumnar tuba fallopi dan endometrium. β -defensin-1 dan -2 dan inhibitor protease leukosit sekretori diproduksi oleh sel epitel kelenjar endometrium. Ekspresi β -defensin-2 ditingkatkan oleh sitokin pro inflamasi, dan defensin-5 juga jelas meningkat-diatur oleh peradangan. Defensin-5 dan tingkat sekresi protease leukosit inhibitor di endometrium juga berfluktuasi selama siklus endometrium yang tertinggi dalam fase sekresi.

F. Penerimaan Uterus dan Penanaman Embrio

Waktu konsepsi yang baik disesuaikan dengan peristiwa ovarium. Dengan ovulasi, progesteron dari korpus luteum mengubah fase proliferasi ke dalam struktur sekretori dan kesiapan untuk sel telur baru yang dibuahi. Dengan lingkungan endokrin yang tepat, embrio berkembang dan akan berinteraksi dengan epitel permukaan dan menyerang stroma yang mendasari, untuk memulai kehamilan.

Implantasi dapat dibagi menjadi tahap yang berbeda dan terpisah, waktunya sesuai dengan perantara hormon steroid yang sedang berlangsung pada perubahan endometrium. Setelah ovulasi, sel telur memasuki tuba fallopi, dimana pembuahan terjadi. Terjadi pembelahan sel awal dan embrio memasuki rongga rahim dalam bentuk morula, sekitar 2 sampai 3 hari setelah dibuahi.

Implantasi dimulai beberapa hari kemudian, sekitar enam sampai hari ketujuh setelah pembuahan. Permulaan reaksi penanaman (aposisi) mungkin mempunyai tingkat terbatas dan kegagalan untuk menempel dapat menghalangi tahap implantasi berikutnya.



Gambar 1. Tahapan implantasi, dimulai dengan ovulasi dan dilanjutkan dengan fertilisasi dan transportasi ke endometrium. Penanaman tergantung pada kesesuaian perkembangan antara endometrium dan embrio.

Studi pada hewan percobaan menunjukkan bahwa harus ada kesesuaian perkembangan embrio dan endometrium untuk implantasi normal dan untuk terjadinya perkembangan. Pada hewan laboratorium, ada istilah tersendiri "windows" untuk waktu implantasi, yang pada beberapa spesies berlangsung hanya pada masalah jam. Konsep dari "windows" untuk implantasi juga telah diusulkan pada manusia, tetapi perubahan molekul pada endometrium manusia yang mengarah ke penerimaan uterin masih harus dijelaskan.

Penerimaan uterus didefinisikan sebagai periode pematangan endometrium dimana trofektoderm dari blastosit dapat menempel pada sel-sel epitel endometrium dan kemudian melanjutkan untuk menyerang stroma endometrium. Transisi dari nonreceptive

ke reseptif endometrium diduga ditentukan oleh ekspresi regulasi membran terikat, larut atau faktor sekretori yang mengizinkan penanaman trofoblas dan migrasi selanjutnya. Hal ini merupakan faktor sementara yang diungkapkan selama ini merupakan jalan yang dianggap baik sebagai biomarker atau mediator fungsional tempat penerimaan.

Karena blastokista manusia dapat menanamkan pada tempat ektopik, hal ini mungkin seperti tidak memiliki persyaratan ketat untuk nidasi. Meskipun embrio manusia mampu menetap dan menyebar di berbagai matriks komponen ekstraseluler atau sel-sel lainnya, jelaslah bahwa ada periode tertentu dimana proses tersebut dapat terjadi *in vivo* dan dalam rahim. Dalam model tikus, pada permukaan luminal dapat mendefinisikan sebagai penghalang untuk implantasi, seperti kemungkinan penghilangan untuk implantasi luar ini dibatasi pada periode penerimaan.

Waktu implantasi telah dievaluasi dengan peningkatan pengawasan selama 50 tahun terakhir. Pada tahun 1950, sampel histerektomi fase luteal pada ibu kehamilan disarankan bahwa embrio tidak menetap sampai hari 20 dari 28 hari dari siklus. Dengan menggunakan donor oosit yang dibuahi ditransfer ke penerima hormon. Navot dan Bergh kemudian menyarankan bahwa implantasi terjadi antara siklus 20 dan 24 hari.

Baru-baru ini, dengan memeriksa waktusaat kehamilan pada 221 perempuan yang sedang berusha hamil. Wilcox dan rekannya menunjukkan implantasi biasanya terjadi antara 7 dan 10 hari setelah ovulasi (hari ke 21 sampai 24).

Dalam studi ini, implantasi tertunda dikaitkan dengan tingkat keguguran yang lebih tinggi, mungkin karena pergeseran pada saat implantasi dan hilangnya kesesuaian antara endometrium dan embrio. Penjelasan ini dapat memberikan pengetahuan pada beberapa kasus lain seperti pada infertilitas dan keguguran berulang.

Implantasi dapat dilihat sebagai kegiatan yang sangat kompleks dan diatur interaksi antara endometrium ibu dan embrio yang baru terbentuk. Beberapa faktor larut dan membran terikat telah dijelaskan memfasilitasi pertumbuhan embrio, diferensiasi, penanaman, invasi dan pertahanan terhadap penolakan imunologi. Faktor ibu muncul bersamaan yang menimbulkan gangguan sementara untuk membatasi tingkat invasi embrio ke dalam jaringan maternal. Banyak sinyal embrio atau reseptor ligan memiliki pelengkap atau coreceptors pada permukaan ibu. Antigen ibu ditiru oleh embrio merupakan strategi yang digunakan oleh embrio untuk menembus endometrium, tanpa memicu pertahanan ibu.

Saluran reproduksi manusia memiliki kedua sistem bawaan dan kekebalan adaptif. Sel epitel uterus mengekspresikan anggota family Toll-like receptor (TLR 2-6, 9, dan 10), yang mendeteksi produk patogen dan memicu respon seluler untuk molekul "asing" ini, termasuk peptidoglycans dari bakteri gram-positif (TLR2), lipopolisakarida dari bakteri gram-negatif (TLR4) dan CpG unmethylated juga ditemukan dalam DNA bakteri (TLR9). Endometrium juga memproduksi molekul pertahanan host, defensin serta sitokin dan kemokin. Uterine limfoid dan myeloid sel berperan dalam pertahanan jaringan, modulasi kekebalan, angiogenesis dan renovasi jaringan.

Neutrofil, yang paling banyak adalah leukosit dari sistem kekebalan tubuh, jarang terjadi di endometrium normal sampai fase perimenstrual, ketika neutrofil menumpuk dan mencapai 6-15% dari jumlah total sel. Eosinofil juga jarang ditemukan pada endometrium normal sampai tahap perimenstrual, ketika eosinofil juga menumpuk, biasanya dalam agregat dan menunjukkan bukti aktivasi, sebagaimana diungkapkan pada lokasi ekstraseluler protein eosinofil kationik. Makrofag muncul dalam seluruh siklus endometrium, meningkat jumlahnya dari fase proliferasi ke fase menstruasi. Segera

sebelum menstruasi, jumlah makrofag dalam lapisan fungsional endometrium adalah setara dengan neutrofil.

Sel NK uterus merupakan salah satu yang paling banyak dari sel lymphomyeloid di endometrium perimenstrual. Sangat sedikit yang terdapat dalam endometrium fase proliferasi, mereka menumpuk selama fase sekretori, dimana mereka terdiri dari 15-25% dari sel-sel stroma endometrium

Tuba fallopi manusia, endometrium dan mukosa serviks mengekspresikan komponen sistem pelengkap. Aktivasi komponen ketiga (C3) dan keempat (C4) dan menginduksi komplemen chemotaxis sel-sel inflamasi, meningkatkan fagositosis dan menengahi lisis sel.

Sel epitel pada saluran reproduksi wanita mengelaborasi peptida antimikroba yang mungkin mencegah masuknya infeksi. Lapisan peptida ini terdapat pada epitel permukaan dan masuk kedalam lendir serviks. Di antara peptida antimikroba lain yang ditemukan pada komplemen lain adalah laktoferin, lisozim, sekresi inhibitor protease leukosit (SLP1) dan defensin. α -defensin yang diuraikan oleh leukosit dan sel-sel epitel dan β -defensin oleh sel epitel.

Waktu konsepsi yang baik disesuaikan dengan peristiwa ovarium. Dengan ovulasi, progesteron dari korpus luteum mengubah fase proliferasi ke dalam struktur sekretori dan kesiapan untuk sel telur baru yang dibuahi. Dengan lingkungan endokrin yang tepat, embrio berkembang dan akan berinteraksi dengan epitel permukaan dan menyerang stroma yang mendasari, untuk memulai kehamilan.

Beberapa faktor larut dan membran terikat telah dijelaskan memfasilitasi pertumbuhan embrio, diferensiasi, penanaman, invasi dan pertahanan terhadap penolakan imunologi.

6.8 ANALISIS KROMOSOM DAN SITO GENETIKA

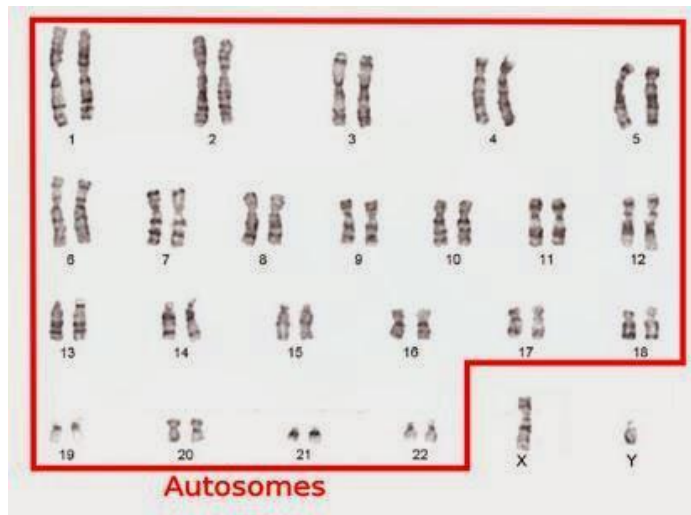
1.1 Kromosom Manusia

Kromosom adalah struktur nukleoprotein yang membawa informasi genetik. Struktur ini terletak di dalam inti sel dan berkumpul membentuk genom. Pada organisme terdapat dua macam kromosom, yaitu kromosom seks (gonosom) yang menentukan jenis kelamin dan kromosom tubuh (autosom) yang tidak menentukan jenis kelamin. Kromosom memiliki dua fungsi utama, yakni untuk memastikan DNA terpisah dalam porsi yang sama pada setiap pembelahan sel dan untuk menjaga integritas dan ketepatan replikasi genom pada setiap siklus sel. Elemen yang bertanggung jawab terhadap proses ini adalah sentromer, telomer, dan unit replikasi.

1.1.1 Ukuran Kromosom dan Kariotipe

Kromosom pada makhluk hidup biasanya ditemukan dalam keadaan berpasang-pasangan, oleh karena itu disebut diploid. Kromosom diploid dipertahankan dari generasi ke generasi dengan pembelahan mitosis (pembelahan yang menghasilkan dua anak yang bersifat sama dengan induknya). Kromosom yang berpasangan (kromosom homolog) memiliki bentuk, ukuran, dan komposisi yang sama.

Pada manusia setiap sel somatik berjumlah 46 (kecuali sel sperma dan ovum, karena memiliki set tunggal kromosom) kromosom atau 23 pasang. Empat puluh enam kromosom manusia ini merupakan dua set kromosom yang terdiri dari masing-masing 23 kromosom, yaitu satu set maternal (dari ibu) dan satu set paternal (dari ayah).



Gambar 1. Kromosom manusia yang terdiri dari 22 pasang autosom 1 pasang gonosom

Setiap kromosom manusia mengandung rata-rata 100 juta pasang DNA. Sel yang memiliki jumlah komplemen yang lengkap disebut diploid ($2n$). Sel germinal (ovarium/sperm) disebut juga dengan sel haploid ($1n$) karena hanya satu dari jumlah pasangan kromosom homolog yang tampak. Saat fertilisasi, jumlah kromosom akan kembali berbentuk diploid ($2n$) hal ini terjadi akibat penggabungan dari kedua inti sel germ.

Setiap ikatan kromosom paling tidak mengandung 5-10 juta pasang DNA dan memiliki pola ikatan yang unik dalam setiap untaianya. Ikatan kromosom juga digunakan untuk menilai hubungan kariotipe antar spesies yang memiliki tingkat kekerabatan yang cukup dekat. Contohnya hubungan kekerabatan antara manusia dan primata lainnya.

1.1.2 Struktur dan Tipe Kromosom

a. Struktur Kromosom

Kromosom dibentuk dari DNA yang berikatan dengan beberapa protein histon.

Dari ikatan ini dihasilkan nukleosom, yang memiliki ukuran panjang sekitar 10

nm. Kemudian nukleosom akan membentuk lilitan-lilitan yang sangat banyak yang menjadi penyusun dari kromatid (lengan kromosom), satu lengan kromosom ini kira-kira memiliki lebar 700 nm. Berikut adalah penjelasan dari bagian-bagian kromosom.

Kromatid

Kromatid merupakan bagian lengan kromosom yang terikat satu sama lainnya, 2 kromatid kembar ini diikat oleh sentromer. Nama jamak dari kromatid adalah kromonema. Kromonema biasanya terlihat pada pembelahan sel masa profase dan kadang – kadang interfase.

Sentromer

Pada kromosom terdapat satu daerah yang tidak mengandung gen (informasi genetik), daerah ini dinamakan sentromer. Pada masa pembelahan, sentromer merupakan struktur yang sangat penting, di bagian inilah lengan kromosom (kromatid) saling melekat satu sama lain pada masing-masing bagian kutub pembelahan. Bagian dari kromosom yang melekat pada sentromer dikenal dengan istilah ‘kinetokor’

Kromomer

Kromomer adalah struktur berbentuk manik-manik yang merupakan akumulasi dari materi kromatid yang kadang-kadang terlihat pada pembelahan masa interfase. Pada kromosom yang telah mengalami pembelahan berkali-kali, biasanya kromomer ini sangat jelas terlihat.

Telomer

Telomer adalah bagian berisi DNA pada kromosom, fungsinya untuk menjaga stabilitas ujung kromosom agar DNA nya tidak terurai

3. Tipe Kromosom

Apabila dibedakan berdasarkan letak sentromer pada lengan kromatid, maka akan ada 4 tipe kromosom.

- ❖ Talosentrik, yaitu kromosom yang sentromer nya terletak di ujung kromosom.
- ❖ Metasentrik, yaitu kromosom yang sentromer nya terletak di tengah kromatid sehingga secara relatif membagi kromatid menjadi dua bagian.
- ❖ Submetasentrik adalah kromosom yang letak sentromernya mendekati bagian tengah, namun tidak pada bagian tengah, sehingga kromatid nya terlihat sedikit panjang sebelah.
- ❖ Akrosentrik, yaitu kromosom yang letak sentromer nya berada diantara tengah dan ujung lengan kromatid.

2.1.3 Abnormalitas kromosom

a. Abnormalitas jumlah kromosom

Abnormalitas kromosom di klasifikasikan menjadi dua bentuk kelainan yaitu kelainan pada jumlah kromosom dan kelainan struktrual kromosom. Pada manusia normal jumlah kromosomnya adalah 46 (diploid). Kelainan jumlah kromosom dapat bermanifestasi sebagai aneuploidi atau poliploidi.

Aneuploidi merupakan jenis kelainan yang sangat sering dijumpai pada bayi baru lahir. Aneuploidi sering dihubungkan dengan usia kehamilan, dan memiliki porsi kejadian yang cukup besar jika dikaitkan dengan kasus abortus

spontan yang diakibatkan oleh kelainan kromosom. Aneuploidi dapat deteksi pada masa prenatal.

Aneuploidi adalah kondisi abnormal yang disebabkan oleh hilangnya satu kromosom (monosomi) pada suatu pasang kromosom, atau yang disebabkan oleh bertambahnya jumlah kromosom pada suatu pasang kromosom (trisomi). Aneuploidi disebabkan oleh terjadinya kesalahan dalam proses pemisahan kromosom pada fase meiosis I dan II bertambahnya jumlah kromosom pada suatu pasang kromosom (trisomi). Aneuploidi disebabkan oleh terjadinya kesalahan dalam proses pemisahan kromosom pada fase meiosis I dan II. Monosomi merupakan sebuah kelainan dimana hanya terdapat satu kromosom pada autosom sedangkan jika terdapat kelebihan kromosom disebut trisomi. Kromosom yang terkandung dalam trisomi memiliki kepadatan gen yang rendah. Trisomi dapat ditemukan pada sindrom down/trisomi 21.

Poliploidi merupakan etiologi kematian yang paling sering tampak pada kasus abortus spontan dan kasus bayi lahir dengan kematian yang mendadak. Poliploidi adalah kelebihan jumlah kromosom yang lebih dari sepasang pada semua kromosom. Poliploidi dapat berasal dari triploidi (69 kromosom) atau tetraploidi (92 kromosom). Triploidi lebih sering ditemukan dan berhubungan dengan kejadian abnormal sebelum atau selama proses pembuahan.

Aneuploidi dan sel diploid normal kadangkala terdapat bersamaan pada satu individu. Kondisi ini dikenal sebagai mosaikisme. Mosaikisme dapat berupa kelainan autosomal dan kelainan kromosom seks, namun yang tersering adalah berupa kelainan kromosom sex. Mosaikisme ditemukan sebanyak 0.2 % dari fetus sebelum dilahirkan, 1 % merupakan pasien dengan sindrom down, 10 % pasien dengan sindrom klinefelter, dan lebih dari 30 % berupa kelainan sindrom turner.

Beberapa kelainan jumlah kromosom autosome yang prevalensinya tinggi antara lain adalah :

1. Trisomi 21

Pada trisomi 21 terdapat kromosom salinan 21 yang berlebih. Kejadian ini diduga akibat non-disjunction pada fase meiosis. Trisomi memiliki prevalensi yang paling tinggi yaitu sekitar 95 % kejadian, adapun translokasi 4%, dan mosaik 1%. Sindrom down merupakan yang terbanyak ditemukan pada anak retardasi mental. Sindrom down memegang peranan pada 25-30 % anak retardasi mental diseluruh dunia. Dengan angka kejadiannya mencapai 0.3%-3.4%.

2. Trisomi 13

Prognosis yang terjadi cukup buruk dengan angka kematian bayi yang tinggi pada minggu pertama kelahiran. Sekitar 10% kasus disebabkan oleh, unbalanced rearrangements, terutama translokasi robertsonian pada kasus sindrom Patau. Kelainan yang sering muncul adalah Holoprosensefali, hipertelorisme, aplasia kulit, mikrosefali, *microphthalmus*, celah bibir +/- palatum, pada anggota gerak terdapat kelebihan jumlah jari-jari (*polydactily*), penyakit jantung bawaan.

3. Trisomi 18

Trisomi 18 sering menampakkan kelainan berupa keterlambatan pertumbuhan dan mental, mikrosefali, mikrognatia, overlapping jari-jari, panggul sempit, kaki *rocker bottom*, polihidramnios, malformasi, aurikula letak rendah, penyakit jantung bawaan, *clenched hand*. angka kejadiannya kurang lebih 2 per 10.000 kelahiran.

Beberapa kelainan jumlah kromosom sex yang prevalensinya tinggi antara lain adalah :

1. Sindrom Turner

Sindrom turner merupakan salah satu contoh monosomi pada kromosom X. sindrom turner dapat berupa sindrom turner klasik (45, X), mosaik (46, XX /46, X) maupun isokromosom X ataupun delesi sebagian dari lengan kromosom X. Insidensi sindrom Turner berkisar antara 1 dari 2500 hingga 1 dari 3000.

Manifestasi klinik yang sering muncul adalah pada bayi tampak kecil, kaki dan tangan bengkak karena edema limfe, pterygium colli (kelebihan kulit leher), batas rambut belakang rendah, pada dewasa bentuk badan pendek, dan amenorrhea karena ovarium yang sangat kecil.

f. Sindrom klinefelter

Pada sindrom klinefelter terdapat penambahan kariotip pada kromosom X. Pada sebagian kasus didapatkan kelainan mosaik (46, XY/47, XXY). Pada beberapa kasus yang sangat jarang dapat juga ditemukan kelainan pada laki-laki berupa (48, XXXY atau 49, XXXXY). Angka kejadiannya kurang lebih 10 insiden per 10.000 kelahiran. Manifestasi klinis yang sering muncul adalah Jari-jari tangan yang menggembung (*puffy hand and feet*), selaput leher (*webbed neck*), dada seperti perisai (*shield chest*), dada lebar, perawakan tinggi, garis batas rambut letak rendah (*low hairline*), valgus pada cubitus, kelainan jantung, dan ginjal.

3. XXX females

Pada kelainan ini terjadi kesalahan pada meiosis I atau pada meiosis II. Kariotipe yang tampak adalah 47,XXX. Angka kejadiannya kurang lebih 10 insiden per 10.000 kelahiran.¹⁶ Manifestasi yang sering tampak adalah perawakan yang tinggi, fisik

normal, rata-rata IQ lebih rendah, gangguan perkembangan motorik dan bahasa, terkadang juga disertai gangguan menstruasi. Menopause dini.

4. XYY males

Adanya kelebihan dalam jumlah kromosom Y yang disebabkan kegagalan pada fase meiosis II dan bersifat paternal maupun *post-zygotic event*. Angka kejadiannya sekitar 10 insiden per 10.000 kelahiran. Mayoritas laki-laki dengan kariotip ini tidak mengalami kelainan klinis dan tidak terdiagnosis. Ukuran saat lahir normal. Pertumbuhan pada anak-anak umumnya terjadi percepatan, terjadi perawakan tinggi, tapi tidak ada manifestasi klinis yang lain selain adanya kejadian jerawat yang umumnya berat. Gangguan tingkah laku meliputi hiperaktifitas, *distracibility*, dan impulsive. Angka perbuatan kriminalitas pada penderita sindrom ini 4 kali lipat lebih tinggi.

7 Sindrom fragil X

Disebut juga sindrom Martin bell. Secara sitogenik menampakan adanya fragil site pada ujung lengan kromosom X yang kemungkinan diturunkan secara X linked. Manifestasi yang sering terlihat adalah wajah memanjang, jidat lebar, bibir tebal, testis besar, retardasi mental. Sindroma Fragile X merupakan penyebab terbanyak kedua pada kasus retardasi mental setelah sindrom down dengan prevalensi kurang lebih 1: 4000 pada anak laki-laki dan 1:6000 pada anak perempuan.

b. Abnormalitas struktural

Penyusunan struktur kromosom mempengaruhi bentuk/morfologi kromosom. Morfologi kromosom bergantung pada lokasi sentromer atau perlekatan primer yang membagi kromosom menjadi lengan pendek 'p' dan lengan panjang 'q'. Kromosom metasentrik terbentuk saat kromosom berada ditengah-tengah antara lengan pendek kromosom dan lengan panjang kromosom (3i), sedangkan submetasentrik merupakan

keadaan dimana sentromer terletak lebih berdekatan pada satu sisi lengan kromosom baik lengan pendek ataupun lengan panjang kromosom.

Sentromer merupakan komponen penting dalam proses segregasi kromosom selama periode pembelahan sel. Sebelum terjadi proses pembelahan sel, terjadi proses replikasi DNA untuk memastikan setiap kromosom mengandung dua kromatin anak yang identik. Kromosom umumnya memiliki satu sentromer, dan bila terdapat dua sentromer disebut kromosom disentrik sedangkan kromosom asentrik tidak memiliki sentromer.

Abnormalitas pada struktur kromosom dapat dibagi menjadi dua, yaitu *balanced* dan *unbalanced*. Disebut *balanced* jika tidak terjadi duplikasi material genetik atau kehilangan material kromosom. Struktur *unbalanced* adalah abnormalitas klinis yang disebabkan oleh duplikasi atau hilangnya material genetik atau bahkan disebabkan oleh keduanya. Beberapa contoh struktur *unbalanced* adalah delesi, duplikasi, dan isokromosom.

Delesi adalah hilangnya material kromosom dari satu utas kromosom tunggal. Delesi dapat berupa delesi terminal dan delesi interstitial. Delesi terminal adalah putusnya lengan kromosom terminal disertai hilangnya material kromosom. Delesi dapat timbul berupa dua buah kerusakan pada kromosom yang sama dan dapat disertai dengan hilangnya material pada kromosom tersebut. Proses tersebut dikenal dengan delesi interstitial. Delesi juga terjadi secara luas dan dapat juga bersifat mikrodelesi. Delesi yang bersifat luas dapat dilihat dengan mikroskop sedangkan mikrodelesi yang bersifat submikroskopik dapat diidentifikasi dengan menggunakan pemeriksaan *flourescent in situ hybridization* (FISH) dan pemeriksaan molekuler antara lain menggunakan analisis Multiplex Ligation Dependent-Probe Amplification (MLPA).

Duplikasi adalah adanya dua salinan salah satu segmen kromosom pada satu kromosom. Duplikasi juga dapat terjadi akibat segregasi mitosis yang abnormal pada proses translokasi atau persilangan pada saat inversi. Pada umumnya, proses duplikasi tidaklah lebih berbahaya dari proses delesi namun beberapa abnormalitas klinis dikaitkan dengan kesalahan pada proses duplikasi. Derajat kelainan diasosiasikan dengan ukuran segmen duplikasi.

Isokromosom adalah terjadinya delesi pada salah satu segmen lengan digantikan oleh duplikasi dari segmen lengan yang lain, sehingga biasanya lengan panjang atau lengan pendek menjadi identik. Isokromosom juga mungkin disebabkan oleh kegagalan dalam proses pembelahan sentromer saat meiosis II walaupun hal ini jarang terjadi. Faktor tersering terjadinya isokromosom berhubungan dengan lengan panjang X-kromosom dimana hal ini juga sering tampak pada penderita sindrom Turner.

Beberapa contoh kelainan struktur kromosom adalah :

1. Wolf-hirschhorn dan cri du chat syndrome

Pada sindrom Wolf-hirschhorn dan cri du chat terjadi delesi pada segmen lengan pendek kromosom 4 dan 5. Namun, pada Wolf-hirschhorn disertai adanya hubungan yang buruk antar fenotip dan materi kromosom.

2. Prader Willi syndrome dan Angelman syndrome

Merupakan kelainan kromosom akibat mikrodeselesi pada kromosom 15q11-13.

Kedua sindrom ini terjadi akibat gen dari lokus yang sama baik dari ibu atau ayah memberikan ekspresi gen yang berbeda. Jika pada Prader Willi delesi bersifat paternal, pada Angelman bersifat maternal.

c. Kelainan Kromosom Mosaik

Merupakan kelainan kromosom yang sering terjadi akibat inaktivasi X yang menurunkan dua turunan yang berbeda pada sel somatik wanita. Secara lebih menyeluruh mutasi yang timbul dalam sel-sel tunggal baik pada kehidupan prenatal maupun postnatal akan menimbulkan penggandaan sel yang secara genetik berlainan dengan zigot asli.

1.2 Anomali Kongenital Multipel

1.2.1 Definisi Anomali Kongenital Multipel

Anomali kongenital multipel kelainan struktur atau fungsi pada dua atau lebih sistem organ yang terjadi sejak dalam kandungan dan muncul saat lahir. Kelainan ini biasanya bersifat struktural dan dapat muncul sejak saat konsepsi (misalnya Sindrom Down), namun sebagian besar muncul pada periode embrionik (sampai akhir minggu ke-7 masa kehamilan), atau pada periode awal fetus (minggu ke-8 hingga 9).

1.2.2 Klasifikasi Anomali Kongenital

a. Menurut Gejala Klinis

Asosiasi

Asosiasi adalah kombinasi kelainan kongenital yang sering terjadi bersama-sama. Istilah asosiasi untuk menekankan kurangnya keseragaman dalam gejala klinik antara satu kasus dengan kasus yang lain. Sebagai contoh “Asosiasi VACTERL” (*vertebral anomalies, anal atresia, cardiac malformation, tracheoesophageal fistula, renal anomalies, limbs defects*). Sebagian besar anak dengan diagnosis ini tidak mempunyai keseluruhan anomali tersebut, tetapi lebih sering mempunyai variasi dari kelainan di atas.

Sekuensial

Sekuensial adalah suatu pola dari kelainan multipel dimana kelainan utamanya diketahui. Sebagai contoh, pada “*Potter Sequence*” kelainan utamanya adalah aplasia ginjal. Tidak adanya produksi urin mengakibatkan jumlah cairan amnion setelah kehamilan pertengahan akan berkurang dan menyebabkan tekanan intrauterine dan akan menimbulkan deformitas seperti tungkai bengkok dan kontraktur pada sendi serta menekan wajah (*Potter Facies*). Oligoamnion juga berefek pada pematangan paru sehingga pematangan paru terhambat. Oleh sebab itu bayi baru lahir dengan “*Potter Sequence*” biasanya lebih banyak meninggal karena distress respirasi dibandingkan karena gagal ginjal.

Kompleks

Istilah ini menggambarkan adanya pengaruh berbahaya yang mengenai bagian utama dari suatu regio perkembangan embrio, yang mengakibatkan kelainan pada berbagai struktur berdekatan yang mungkin sangat berbeda asal embriologinya tetapi mempunyai letak yang sama pada titik tertentu saat perkembangan embrio. Beberapa kompleks disebabkan oleh kelainan vaskuler. Penyimpangan pembentukan pembuluh darah pada saat embriogenesis awal, dapat menyebabkan kelainan pembentukan struktur yang diperdarahi oleh pembuluh darah tersebut. Sebagai contoh, absennya sebuah arteri secara total dapat menyebabkan tidak terbentuknya sebagian atau seluruh tungkai yang sedang berkembang. Penyimpangan arteri pada masa embrio mungkin akan mengakibatkan hipoplasia dari tulang dan otot yang diperdarahinya. Contoh dari kompleks, termasuk *hemifacial microsomia*, *sacral agenesis*, *sirenomelia*, *Poland Anomaly*, dan *Moebius Syndrome*.

Kelainan kongenital dapat timbul secara tunggal (*single*), atau dalam kombinasi tertentu. Bila kombinasi tertentu dari berbagai kelainan ini terjadi berulang-ulang dalam pola yang tetap, pola ini disebut dengan sindrom. Pada pengertian yang lebih sempit, sindrom bukanlah suatu diagnosis, tetapi hanya sebuah label yang tepat. Apabila penyebab dari suatu sindrom diketahui, sebaiknya dinyatakan dengan nama yang lebih pasti, seperti “*Hurler syndrome*” menjadi “*Mucopolysaccharidosis type I*”. Sampai tahun 1992 dikenal lebih dari 1.000 sindrom dan hampir 100 diantaranya merupakan kelainan kongenital kromosom. Sedangkan 50% kelainan kongenital multipel belum dapat digolongkan ke dalam sindrom tertentu.

b. Menurut Berat Ringannya

Kelainan mayor adalah kelainan yang memerlukan tindakan medis segera demi mempertahankan kelangsungan hidup penderitanya *Kelainan minor*

Kelainan minor adalah kelainan yang tidak memerlukan tindakan medis.

1.2.3 Faktor Risiko Anomali Kongenital Multipel

Walaupun sebanyak 50% kasus anomali kongenital multipel tidak diketahui penyebab pastinya, terdapat beberapa faktor risiko yang berkaitan dengan kelainan ini :

7.7 Faktor Sosio ekonomi

Meskipun faktor ini bukan determinan langsung, anomali kongenital multiple ditemukan lebih sering pada keluarga dengan tingkat sosioekonomi yang kurang. Diperkirakan bahwa 94% anomali kongenital berat muncul pada negara-negara dengan kekuatan ekonomi menengah ke bawah dimana para ibu sangat rentan untuk mengalami malnutrisi akibat kekurangan zat makro dan mikro dan lebih rentan untuk terpapar agen atau faktor yang memicu

gangguan perkembangan prenatal, seperti infeksi dan alcohol. Usia ibu yang sudah lanjut juga meningkatkan risiko terjadinya kelainan kromosom seperti sindrom Down.

7.8 Faktor Genetik

Faktor keturunan meningkatkan prevalensi anomali kongenital multipel yang jarang ditemukan dan meningkatkan risiko kematian sebesar 2 kali lipat pada neonatus dan anak-anak, gangguan intelegensi, dan kelainan lahir yang serius. Perkawinan sedarah merupakan faktor resiko tinggi terjadinya anomali congenital multiple.

7.9 Infeksi

Infeksi pada ibu seperti sifilis dan rubella merupakan penyebab signifikan dari kelainan kongenital multipel pada penduduk di negara dengan status ekonomi menengah ke bawah

7.10 Status Nutrisi ibu

Defisiensi iodine, folat, obesitas, atau diabetes mellitus dikaitkan dengan beberapa kelainan kongenital multipel. Sebagai contoh, ibu dengan defisiensi asam folat meningkatkan risiko melahirkan bayi dengan defek tuba neural.

7.11 Faktor Lingkungan

Ibu hamil yang terpapar pestisida, obat-obatan, alcohol, tembakau, dan zat psikoaktif lainnya, beberapa zat kimia, vitamin A dosis tinggi pada masa awal kehamilan meningkatkan risiko lahirnya bayi dengan anomali kongenital multipel. Paparan radiasi, bekerja dekat dengan lokasi pembuangan limbah atau kawasan pertambangan juga berperan dalam hal ini.

1.2.4 Patogenesis terjadinya Anomali Kongenital Multipel

Proses terjadinya anomali kongenital multipeldapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, yakni malformasi, deformasi, disrupsi, dan displasia.

a. Malformasi

Malformasi kongenital adalah suatu kelainan muncul akibat adanya kegagalan atau ketidaksempurnaan pada proses embriogenesis. Perkembangan suatu struktur jaringan atau organ tersebut terhambat atau menyimpang sehingga menimbulkan suatu kelainan struktur yang permanen. Contoh kelainan kongenital yang terbentuk akibat proses malformasi adalah celah bibir dan palatum, stenosis pylorus, defek tuba neural, spina bifida, dan defek septum jantung

b. Deformasi

Deformasi didefinisikan sebagai kelainan morfologi bagian tubuh yang disebabkan oleh faktor mekanik dimana sebelumnya pembentukan normal sudah terjadi, misalnya kaki yang bengkok atau mikrognatia. Beberapa kondisi yang dapat memicu timbulnya kelainan ini adalah kondisi-kondisi yang dapat menimbulkan peningkatan tekanan mekanis pada janin, seperti panggul sempit, primigravida, kehamilan kembar, dan kelainan uterus seperti uterus bikornus.

c. Disrupsi

Disrupsi adalah kelainan yang disebabkan oleh faktor ekstrinsik pada jaringan atau organ yang normal. Tidak seperti deformasi, faktor-faktor yang menyebabkan disrupsi tidak hanya terbatas pada tekanan mekanik tapi juga oleh iskemia, perdarahan atau perlekatan. Contoh kelainan ini adalah strangulasi helaian amnion pada anggota gerak, kepala, atau muka

d. Displasia

Dysplasia kelainan struktur akibat penyusunan atau organisasi sel yang abnormal pada jaringan. Kelainan ini sebagian besar diakibatkan oleh mutasi gen, namun beberapa disebabkan juga oleh gangguan proses biokimia. Dibandingkan dengan ketiga mekanisme yang sudah dijabarkan sebelumnya, dysplasia memberikan efek yang lebih buruk dan permanen. Contoh anomali kongenital yang terbentuk akibat proses dysplasia adalah akondroplasia, yang kelainannya terletak pada gen yang mengkode reseptor *fibroblast growth factor 3* yang menghasilkan kelainan pembentukan kartilago.

1.2.5 Diagnosis Anomali Kongenital Multipel

a. Penelaahan Prenatal

Riwayat ibu: usia kehamilan, penyakit ibu seperti epilepsi, diabetes melitus, varisela, kontak dengan obat-obatan tertentu seperti alkohol, obat anti-epilepsi, kokain, dietilstilbesterol, obat antikoagulan warfarin, serta radiasi.

b. Riwayat Persalinan

Posisi anak dalam rahim, cara lahir, lahir mati, abortus, status kesehatan neonatus.

c. Riwayat Keluarga

Adanya kelainan kongenital yang sama, kelainan kongenital yang lainnya, kematian bayi yang tidak bisa diterangkan penyebabnya, serta retardasi mental

d. Pemeriksaan Fisik

Mulai dari pengukuran sampai mencari anomali baik defek mayor maupun minor. Biasanya bila ditemukan dua kelainan minor, sepuluh persen disertai kelainan mayor. Sedangkan bila ditemukan tiga kelainan minor, delapan puluh lima persen disertai dengan kelainan mayor

e. Pemeriksaan Penunjang

Sitogenetik (kelainan kromosom), analisis DNA, ultrasonografi, organ dalam, ekokardiografi, radiografi, serta serologi TORCH. Pemeriksaan yang teliti terhadap pemeriksaan fisis dan riwayat ibu serta keluarga kemudian ditunjang dengan melakukan pemotretan terhadap bayi dengan kelainan konenital multipel adalah merupakan hal yang sangat penting dibanding dengan pemeriksaan penunjang laboratorium.

1.3 Abnormalitas Segregasi dan Meiosis pada Abnormalitas Kromosom

Pada proses meiosis sering terjadi kesalahan terutama dalam proses gametogenesis. Dalam proses meiosis terjadi reduksi jumlah kromosom pada sel punca gonad dari kondisi diploid ($2n=46$) menjadi haploid pada gamet ($n=23$).

Abnormalitas kromosom dapat muncul pada proses proses *disjunction*, yaitu pada kondisi *nondisjunction* dan malsegregasi.⁴¹ *Disjunction* merupakan segregasi normal pada kromosom homolog saat proses pembelahan mitosis dan meiosis. Pada kondisi *Nondisjunction* terjadi abnormalitas segregasi kromosom dimana kromosom hanya tertarik ke salah satu kutub.^{23,27} *Nondisjunction* dapat terjadi pada proses meiosis 1 dan II. *Nondisjunction* merupakan penyebab terbanyak munculnya aneuploidi.

Kelainan struktur kromosom terjadi ketika kerusakan tidak dapat diperbaiki secara benar atau terjadi proses rekombinasi yang salah antara kromosom yang nonhomolog pada tahapan meiosis. Delesi, duplikasi, dan translokasi dapat terjadi akibat gangguan padatahap *crossing over*.

BAB VII

IMUNOLOGI DASAR

7.1 PENGANTAR IMUNOLOGI MANUSIA

Sistem imun merupakan sistem yang sangat kompleks dengan berbagai peran ganda dalam usaha menjaga keseimbangan tubuh. Seperti halnya sistem endokrin, sistem imun yang bertugas mengatur keseimbangan, menggunakan komponennya yang beredar diseluruh tubuh, supaya dapat mencapai sasaran yang jauh dari pusat. Untuk melaksanakan fungsi imunitas, didalam tubuh terdapat suatu sistem yang disebut dengan sistem limforetikuler. Sistem ini merupakan jaringan atau kumpulan sel yang letaknya tersebar diseluruh tubuh, misalnya didalam sumsum tulang,

kelenjar limfe, limfa, timus, sistem saluran napas, saluran cerna dan beberapa organ lainnya. Jaringan ini terdiri atas bermacam-macam sel yang dapat menunjukkan respons terhadap suatu rangsangan sesuai dengan sifat dan fungsinya masing-masing (Roitt dkk., 1993; Subowo, 1993; Kresno, 1991).

Dengan kemajuan imunologi yang telah dicapai sekarang ini, maka konsep imunitas dapat diartikan sebagai suatu mekanisme yang bersifat faali yang melengkapi manusia dan binatang dengan suatu kemampuan untuk mengenal suatu zat sebagai asing terhadap dirinya, yang selanjutnya tubuh akan mengadakan tindakan dalam bentuk netralisasi, melenyapkan atau memasukkan dalam proses metabolisme yang dapat menguntungkan dirinya atau menimbulkan kerusakan jaringan tubuh sendiri. Konsep imunitas tersebut, bahwa yang pertama-tama menentukan ada tidaknya tindakan oleh tubuh (respons imun), adalah kemampuan

sistem limforetikuler untuk mengenali bahan itu asing atau tidak (Bellanti,1985: Marchalonis, 1980; Roitt,1993).

Rangsangan terhadap sel-sel tersebut terjadi apabila kedalam tubuh terpapar suatu zat yang oleh sel atau jaringan tadi dianggap asing. Konfigurasi asing ini dinamakan antigen atau imunogen dan proses serta fenomena yang menyertainya disebut dengan respons imun yang menghasilkan suatu zat yang disebut dengan antibodi. Jadi antigen atau imunogen merupakan potensi dari zat-zat yang dapat menginduksi respons imun tubuh yang dapat diamati baik secara seluler ataupun humoral. Dalam keadaan tertentu (patologik), sistem imun tidak dapat membedakan zat asing (non-self) dari zat yang berasal dari tubuhnya sendiri (self), sehingga sel-sel dalam sistem imun membentuk zat anti terhadap jaringan tubuhnya sendiri. Kejadian ini disebut dengan Autoantibodi (Abbas dkk., 1991; Roit dkk., 1993).

Bila sistem imun terpapar oleh zat yang dianggap asing, maka akan terjadi dua jenis respons imun, yaitu respons imun non spesifik dan respons imun spesifik. Walaupun kedua respons imun ini prosesnya berbeda, namun telah dibuktikan bahwa kedua jenis respons imun diatas saling meningkatkan efektivitasnya. Respons imun yang terjadi sebenarnya merupakan interaksi antara satu komponen dengan komponen lain yang terdapat didalam system imun. Interaksi tersebut berlangsung bersama-sama sedemikian rupa sehingga menghasilkan suatu aktivitas biologis yang seirama dan serasi (Grange, 1982; Goodman, 1991; Roit dkk., 1993).

7.2 Respons Imun Nonspesifik

Umumnya merupakan imunitas bawaan (innate immunity), dalam artian bahwa respons terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar oleh zat tersebut. Sebagai contoh dapat dijelaskan sebagai berikut : salah satu upaya tubuh untuk mempertahankan diri terhadap masuknya antigen

misalnya, bakteri, adalah dengan cara menghancurkan bakteri tersebut dengan cara nonspesifik melalui proses fagositosis. Dalam hal ini makrofag, neutrofil dan monosit memegang peranan yang sangat penting. Supaya dapat terjadi fagositosis, sel-sel fagositosis tersebut harus berada dalam jarak yang dekat dengan partikel bakteri, atau lebih tepat lagi bahwa partikel tersebut harus melekat pada permukaan fagosit. Untuk mencapai hal ini maka fagosit harus bergerak menuju sasaran. Hal ini dapat terjadi karena dilepaskannya zat atau mediator tertentu yang disebut dengan factor leukotaktik atau kemotaktik yang berasal dari bakteri maupun yang dilepaskan oleh neutrofil, makrofag atau komplemen yang telah berada dilokasi bakteri (Kresno, 1991; Roitt, 1993).

Selain factor kemotaktik yang berfungsi untuk menarik fagosit menuju antigen sasaran, untuk proses fagositosis selanjutnya, bakteri perlu mengalami opsonisasi terlebih dahulu. Ini berarti bahwa bakteri terlebih dahulu dilapisi oleh immunoglobulin atau komplemen (C3b), supaya lebih mudah ditangkap oleh fagosit. Selanjutnya partikel bakteri masuk kedalam sel dengan cara endositosis dan oleh proses pembentukan fagosom, ia terperangkap dalam kantong fagosom, seolah-olah ditelan dan kemudian dihancurkan baik dengan proses oksidasi-reduksi maupun oleh derajat keasaman yang ada dalam fagosit atau penghancuran oleh lisozim dan gangguan metabolisme bakteri (Bellanti, 1985; Subowo, 1993).

Selain fagositosis diatas, manifestasi lain dari respons imun nonspesifik adalah reaksi inflamasi. Reaksi ini terjadi akibat dilepaskannya mediator-mediator tertentu oleh beberapa jenis sel, misalnya histamine yang dilepaskan oleh basofil dan mastosit, Vasoactive amine yang dilepaskan oleh trombosit, serta anafilatoksin yang berasal dari komponen – komponen komplemen, sebagai reaksi umpan balik dari mastosit dan basofil. Mediator-mediator ini akan merangsang Bergeraknya sel-sel

polymorfonuklear (PMN) menuju lokasi masuknya antigen serta meningkatkan permeabilitas dinding vaskuler yang mengakibatkan eksudasi protein plasma dan cairan. Gejala inilah yang disebut dengan respons inflamasi akut (Abbas, 1991; Stite; 1991; Kresno, 1991).

7.3 Respon Imun Spesifik

Merupakan respon imun yang didapat (acquired), yang timbul akibat dari rangsangan antigen tertentu, sebagai akibat tubuh pernah terpapar sebelumnya. Respons imun spesifik dimulai dengan adanya aktifitas makrofag atau antigen presenting cell (APC) yang memproses antigen sedemikian rupa sehingga dapat menimbulkan interaksi dengan sel-sel imun. Dengan rangsangan antigen yang telah diproses tadi, sel-sel system imun berproliferasi dan berdiferensiasi sehingga menjadi sel yang memiliki kompetensi imunologik dan mampu bereaksi dengan antigen (Bellanti, 1985; Roitt, 1993; Kresno, 1991).

Walaupun antigen pada kontak pertama (respons primer) dapat dimusnahkan dan kemudian sel-sel system imun mengadakan involusi, namun respons imun primer tersebut sempat mengakibatkan terbentuknya klon atau kelompok sel yang disebut dengan memory cells yang dapat mengenali antigen bersangkutan. Apabila dikemudian hari antigen yang sama masuk kedalam tubuh, maka klon tersebut akan berproliferasi dan menimbulkan respons sekunder spesifik yang berlangsung lebih cepat dan lebih intensif dibandingkan dengan respons imun primer. Mekanisme efektor dalam respons imun spesifik dapat dibedakan menjadi :

1.3.1 Respon imun seluler

Telah banyak diketahui bahwa mikroorganisme yang hidup dan berkembang biak secara intra seluler, antara lain didalam makrofag sehingga sulit untuk dijangkau oleh antibody. Untuk melawan mikroorganisme intraseluler tersebut diperlukan respons imun seluler, yang diperankan oleh limfosit T. Subpopulasi sel T yang disebut dengan sel T penolong (T-helper) akan mengenali mikroorganisme atau antigen bersangkutan melalui major histocompatibility complex (MHC) kelas II yang terdapat pada permukaan sel makrofag. Sinyal ini menyulut limfosit untuk memproduksi berbagai jenis limfokin, termasuk diantaranya interferon, yang dapat membantu makrofag untuk menghancurkan mikroorganisme tersebut. Sub populasi limfosit T lain yang disebut dengan sel T-sitotoksik (T-cytotoxic), juga berfungsi untuk menghancurkan mikroorganisme intraseluler yang disajikan melalui MHC kelas I secara langsung (cell to cell). Selain menghancurkan mikroorganisme secara langsung, sel T-sitotoksik, juga menghasilkan gamma interferon yang mencegah penyebaran mikroorganisme kedalam sel lainnya.

1.3.2 Respon Imun Humoral

Respons imun humoral, diawali dengan diferensiasi limfosit B menjadi satu populasi (klon) sel plasma yang melepaskan antibody spesifik ke dalam darah. Pada respons imun humoral juga berlaku respons imun primer yang membentuk klon sel B memory. Setiap klon limfosit diprogramkan untuk membentuk satu jenis antibody spesifik terhadap antigen tertentu (Clonal selection). Antibodi ini akan berikatan dengan antigen membentuk kompleks antigen – antibody yang dapat mengaktivasi komplemen dan mengakibatkan hancurnya antigen tersebut. Supaya limfosit B berdiferensiasi dan membentuk antibody diperlukan bantuan limfosit T-penolong (T-

helper), yang atas sinyal-sinyal tertentu baik melalui MHC maupun sinyal yang dilepaskan oleh makrofag, merangsang produksi antibody. Selain oleh sel T-penolong, produksi antibody juga diatur oleh sel T penekan (T-supresor), sehingga produksi antibody seimbang dan sesuai dengan yang dibutuhkan.

1.3.2 Interaksi Antara Respon Imun Seluler dengan Humoral

Interaksi ini disebut dengan antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC), karena sitolisis baru terjadi bila dibantu oleh antibodi. Dalam hal ini antibodi berfungsi melapisi antigen sasaran, sehingga sel natural killer (NK), yang mempunyai reseptor terhadap fragmen Fc antibodi, dapat melekat erat pada sel atau antigen sasaran. Perlekatan sel NK pada kompleks antigen antibody tersebut mengakibatkan sel NK dapat menghancurkan sel sasaran

Respons imun spesifik (adaptif) dapat dibedakan dari respons imun bawaan, karena adanya cirri-ciri umum yang dimilikinya yaitu; bersifat spesifik, heterogen dan memiliki daya ingat atau memory. Adanya sifat spesifik akan membutuhkan berbagai populasi sel atau zat yang dihasilkan (antibodi) yang berbeda satu sama lain, sehingga menimbulkan sifat heterogenitas tadi. Kemampuan mengingat, akan menghasilkan kualitas respons imun yang sama terhadap konfigurasi yang sama pada pemaparan berikutnya.

7.4 Komponen Sistem Imun

Sistem imun dilengkapi dengan kemampuan untuk memberikan respons imun non spesifik, misalnya fagositosis, maupun kemampuan untuk memberikan respons imun spesifik yang dilakukan oleh sel-sel dan jaringan limfoid yang tergolong kedalam system limforetikuler (Oppenheim dkk.,1987; Abbas dkk.,1991; Roit dkk.,1993). Sistem ini terdiri atas sejumlah organ limfoid yaitu :

1. Kelenjar timus
2. Kelenjar limfe
3. Limfa
4. Tonsil
5. Berbagai jenis sel serta jaringan diluar organ limfoid, seperti :
 - a. peyer,s patches yang terdapat pada dinding usus
 - b. jaringan limfoid yang membatasi saluran nafas dan saluran urogenital
 - c. jaringan limfoid dalam sumsum tulang dan dalam darah

Sistem limforetikuler inilah yang merupakan system kendali dari semua mekanisme respons imun. Disamping system limforetikuler diatas, masih ada unsur-unsur lain yang berperan dalam mekanisme respons imun, dan factor-faktor humoral lain diluar antibody yang berfungsi menunjang mekanisme tersebut.

1.5 Fungsi Respon Imun

Dalam pandangan modern, system imun mempunyai tiga fungsi utama yaitu: pertahanan, homeostasis dan perondaan.

1. Pertahanan

Fungsi pertahanan menyangkut pertahanan terhadap antigen dari luar tubuh seperti invasi mikroorganisme dan parasit kedalam tubuh. Ada dua kemungkinan yang terjadi dari hasil perlawanan antara dua pihak yang berhadapan tersebut, yaitu tubuh dapat bebas dari akibat yang merugikan atau sebaliknya, apabila pihak penyerang yang lebih kuat (mendapat kemenangan), maka tubuh akan menderita sakit.

2. Homeostatis

Fungsi homeostasis, memenuhi persyaratan umum dari semua organism multiseluler yang menghendaki selalu terjadinya bentuk uniform dari setiap jenis sel tubuh. Dalam usaha memperoleh keseimbangan tersebut, terjadilah proses degradasi

dan katabolisme yang bersifat normal agar unsure seluler yang telah rusak dapat dibersihkan dari tubuh. Sebagai contoh misalnya dalam proses pembersihan eritrosit dan leukosit yang telah habis masa hidupnya

3. Perondaan

Fungsi perondaan menyangkut perondaan diseluruh bagian tubuh terutama ditujukan untuk memantau pengenalan terhadap sel-sel yang berubah menjadi abnormal melalui proses mutasi. Perubahan sel tersebut dapat terjadi spontan atau dapat diinduksi oleh zat-zat kimia tertentu, radiasi atau infeksi virus. Fungsi perondaan (surveillance) dari sistem imun bertugas untuk selalu waspada dan mengenal adanya perubahaab-perubahan dan selanjutnya secara cepat membuang konfigurasi yang baru timbul pada permukaan sel yang abnormal.

1.6 Penyimpangan sistem imun

Sebagaimana sistem-sistem yang lain dalam tubuh, sistem imun mungkin pula dapat mengalami penyimpangan pada seluruh jaringan komunikasi baik berbentuk morfologis ataupun gangguan fungsional. Gangguan morfologis, misalnya tidak berkembangnya secara normal kelenjar timus sehingga mengakibatkan defisiensi pada limfosit T. Sedangkan gangguan fungsional yang bermanifestasi sebagai toleransi imunologik disebabkan karena lumpuhnya mekanisme respons imun terhadap suatu antigen tertentu. Penyimpangan lain dalam mekanisme respons imun dapat berbentuk sebagai reaksi alergi, anafilaksis ataupun hipersensitifitas tipe lambat, dimana semua ini kadang-kadang menimbulkan kerugian pada jaringan tubuh. Keadaan ini disebabkan karena gangguan fungsi pertahanan system imun (Kresno, 1991; Abbas dkk.,1991; Roitt dkk.,1993).

7.12 Faktor Pengubah Mekanisme Imun

Selain faktor genetik, terdapat sejumlah factor yang dapat mempengaruhi mekanisme imun seperti: faktor metabolik, lingkungan, gizi, anatomi, fisiologi, umur dan mikroba.

Faktor Metabolik

Beberapa hormon dapat mempengaruhi respons imun tubuh, misalnya pada keadaan hipoadrenal dan hipotiroidisme akan mengakibatkan menurunnya daya tahan terhadap infeksi. Demikian juga pada orang-orang yang mendapat pengobatan dengan sediaan steroid sangat mudah mendapat infeksi bakteri maupun virus. Steroid akan menghambat fagositosis, produksi antibodi dan menghambat proses radang. Hormon kelamin yang termasuk kedalam golongan hormone steroid, seperti androgen, estrogen dan progesterone diduga sebagai faktor pengubah terhadap respons imun. Hal ini tercermin dari adanya perbedaan jumlah penderita antara laki-laki dan perempuan yang mengidap penyakit imun tertentu.

Faktor Lingkungan

Kenaikan angka kesakitan penyakit infeksi, sering terjadi pada masyarakat yang taraf hidupnya kurang mampu. Kenaikan angka infeksi tersebut, mungkin disebabkan oleh karena lebih banyak menghadapi bibit penyakit atau hilangnya daya tahan tubuh yang disebabkan oleh jeleknya keadaan gizi

Faktor Gizi

Keadaan gizi seseorang sangat berpengaruh terhadap status imun seseorang. Tubuh membutuhkan enam komponen dasar bahan makanan yang dimanfaatkan untuk pertumbuhan dan pemeliharaan kesehatan tubuh. Keenam komponen tersebut yaitu : protein, karbohidrat, lemak, vitamin, mineral dan air. Gizi yang cukup dan

sesuai sangat penting untuk berfungsinya system imun secara normal. Kekurangan gizi merupakan penyebab utama timbulnya imunodefisiensi.

Faktor Anatomi

Garis pertahanan pertama dalam menghadapi invasi mikroba biasanya terdapat pada kulit dan selaput lender yang melapisi bagian permukaan dalam tubuh. Struktur jaringan tersebut, bertindak sebagai imunitas alamiah dengan menyediakan suatu rintangan fisik yang efektif. Dalam hal ini kulit lebih efektif dari pada selaput lender. Adanya kerusakan pada permukaan kulit, atau pada selaput lender, akan lebih memudahkan timbulnya suatu penyakit.

Faktor Fisiologis

Getah lambung pada umumnya menyebabkan suatu lingkungan yang kurang menguntungkan untuk sebagian besar bakteri pathogen. Demikian pula dengan air kemih yang normal akan membilas saluran kemih sehingga menurunkan kemungkinan infeksi oleh bakteri. Pada kulit juga dihasilkan zat-zat yang bersifat bakterisida. Didalam darah terdapat sejumlah zat protektif yang bereaksi secara non spesifik. Faktor humoral lainnya adalah properdin dan interferon yang selalu siap untuk menanggulangi masuknya zat-zat asing.

Faktor Umur

Berhubung dengan perkembangan sistem imun sudah dimulai semasa dalam kandungan, maka efektifitasnya juga diawali dari keadaan yang lemah dan meningkat sesuai dengan bertambahnya umur. Walaupun demikian tidak berarti bahwa pada umur lanjut, sistem imun akan bekerja secara maksimal. Malah sebaliknya fungsi sistem imun pada usia lanjut akan mulai menurun dibandingkan dengan orang yang lebih muda, walaupun tidak mengalami gangguan pada sistem imunnya. Hal tersebut, selain disebabkan karena pengaruh kemunduran biologik, secara umum juga jelas

berkaitan dengan menyusutnya kelenjar timus. Keadaan tersebut akan mengakibatkan perubahan-perubahan respons imun seluler dan humoral. Pada usia lanjut resiko akan timbulnya berbagai kelainan yang melibatkan sistem imun akan bertambah, misalnya resiko menderita penyakit autoimun, penyakit keganasan, sehingga akan mempermudah terinfeksi oleh suatu penyakit.

Faktor Mikroba

Berkembangnya koloni mikroba yang tidak pathogen pada permukaan tubuh, baik diluar maupun didalam tubuh, akan mempengaruhi sistem imun. Misalnya dibutuhkan untuk membantu produksi natural antibody. Flora normal yang tumbuh pada tubuh dapat pula membantu menghambat pertumbuhan kuman pathogen. Pengobatan dengan antibiotika tanpa prosedur yang benar, dapat mematikan pertumbuhan flora normal, dan sebaliknya dapat menyuburkan pertumbuhan bakteri pathogen. Berkembangnya koloni mikroba yang tidak pathogen pada permukaan tubuh, baik diluar maupun didalam tubuh, akan mempengaruhi sistem imun. Misalnya dibutuhkan untuk membantu produksi natural antibody. Flora normal yang tumbuh pada tubuh dapat pula membantu menghambat pertumbuhan kuman pathogen. Pengobatan dengan antibiotika tanpa prosedur yang benar, dapat mematikan pertumbuhan flora normal, dan sebaliknya dapat menyuburkan pertumbuhan bakteri pathogen.

7.5 KOMPONEN REAKSI IMUNOLOGIK

System imun dilengkapi dengan kemampuan untuk memberikan respons imun nonspesifik, misalnya fagositosis, maupun kemampuan untuk memberikan respons imun spesifik yang dilakukan oleh sel-sel dan jaringan limfoid yang tergolong kedalam system limforetikuler. Disamping system imun diatas, masih terdapat unsur-unsur lain yang berperan dalam mekanisme respons imun, misalnya antigen yang dapat menyulut timbulnya respons imun serta factor-faktor humoral lain diluar antibody yang berfungsi menunjang mekanisme tersebut.

7.6 ANTIGEN DAN IMUNOGEN

Antigen adalah suatu substansi atau potensi dari suatu zat yang mampu merangsang timbulnya respons imun yang dapat dideteksi, baik berupa respons imun seluler, maupun respons imun humoral atau respons imun kedua-duanya. Karena sifatnya itu, maka antigen disebut juga imunogen. Imunogen yang paling poten umumnya merupakan makromolekuler protein, polisakarida atau polimer sintetik yang lain seperti polivinilpirolidon (PVP). Imunogenisitas atau kemampuan dari imunogen untuk merangsang terbentuknya antibody bergantung dari antigennya sendiri, cara masuknya, individu yang menerima antigen tersebut, dan kepekaan dari metode yang digunakan untuk mendeteksi respons imunnya (Bellanti, 1985; Abbas dkk.,1991; Kresno,1991).

Faktor-faktor yang mempengaruhi imunogenisitas dari suatu molekul atau substansi sangat kompleks dan tidak dapat dipahami secara gamblang, akan tetapi beberapa kondisi tertentu telah diketahui perannya dalam menimbulkan sifatnya imunogenisitas tersebut seperti :

1. Keasingan

Sistem imun yang normal dapat membedakan antara diri (self) dan asing (non self), maka untuk menjadi imunogenik substansi tersebut harus bersifat asing. Misalnya, albumin yang dimurnikan dari serum kelinci kemudian disuntikkan kepada kelinci lain yang sama galurnya, maka tidak akan menimbulkan respons imun, akan tetapi apabila albumin tersebut disuntikkan kepada binatang lain atau kepada manusia, maka akan menimbulkan respons imun yang nyata. Ini menunjukkan albumin kelinci dianggap asing oleh hewan yang lain.

2. Ukuran Molekul

Molekul substansi harus berukuran cukup besar, walaupun belum diketahui secara pasti batas ukuran molekul yang menentukan imunogenitas. Molekul-molekul kecil seperti asam amino atau monoskarida umumnya kurang atau tidak imunogenik. Substansi yang mempunyai berat molekul kurang dari 10.000 bersifat imunogenik lemah bahkan sama sekali tidak imunogenik. Sedangkan substansi yang memiliki berat molekul lebih dari 100.000 (umumnya makromolekul), merupakan imunogen yang sangat poten.

3. Kerumitan Struktur Kimiawi

Susunan molekul harus kompleks. Semakin kompleks susunan molekulnya maka semakin tinggi imunogenitas substansi bersangkutan. Azas ini dapat dilukiskan secara jelas pada percobaan-percobaan dengan menggunakan polipeptida buatan. Suatu molekul homopolimer yang terdiri atas unit-unit yang tersusun oleh satu jenis asam amino, walaupun merupakan molekul berukuran besar, tapi bersifat sebagai imunogen yang lemah. Misalnya; polialanin, polilisin dan yang lainnya. Sedangkan

molekul kopolimer yang tersusun atas dua atau tiga jenis asam amino merupakan imunogen yang sangat potensial.

Adanya gugus asam amino aromatik (tirosin) akan memberikan sifat lebih imunogenik dari pada gugus non-aromatik. Hal ini dapat dibuktikan dengan penambahan molekul tirosin pada gelatin, sehingga dapat meningkatkan imunogenisitasnya. Untuk menentukan batas yang jelas struktur molekul yang bagaimana yang imunogenik tidaklah mudah. Kita hanya dapat menyatakan bahwa makin rumit atau makin kompleks struktur molekulnya maka semakin imunogenik zat tersebut.

4. Konstitusi genetik

Kemampuan untuk mengadakan respons imun terhadap antigen bergantung terhadap susunan genetik dari suatu individu. Telah diketahui bahwa polisakarida yang murni akan bersifat imunogenik apabila disuntikkan pada mencit atau manusia, namun imunogenitasnya akan hilang apabila disuntikkan pada marmot. Ketergantungan akan konstitusi genetik terlihat pada percobaan dengan menggunakan marmot yang berbeda galurnya, yaitu apabila galur dua disuntik dengan polyisin akan membangkitkan respons imun, akan tetapi jika disuntikkan pada galur 13 tidak menimbulkan respons imun. Ternyata kemampuan untuk mengadakan respons imun pada marmot galur dua diatur oleh gene yang memiliki otosom dan diwariskan secara dominant.

5. Metode Pemasukan Antigen

Cara masuk antigen kedalam tubuh, akan menentukan respons imun yang ditimbulkan. Ada kalanya sejumlah antigen yang dimasukkan secara intravena tidak menimbulkan respons imun, dibandingkan dengan antigen sama yang dimasukkan secara subkutan. Pada umumnya cara pemasukan antigen kedalam tubuh dapat langsung melalui kulit, melalui pernapasan, melalui saluran pencernaan, atau disuntikkan melalui subkutan, intraperitoneal, intravenosa dan intramuskuler.

6. Dosis

Besarnya dosis, juga dapat menentukan respons imun. Apabila dosis minimal suatu antigen telah dilampaui, maka makin tinggi dosisnya, respons imunnya akan meningkat secara sebanding. Akan tetapi pada dosis tertentu akan terjadi sebaliknya yaitu menurunnya respons imun atau bahkan dapat menghilangkan respons imun. Keadaan ini disebut dengan toleransi imunogenik.

Walaupun imunogen umumnya merupakan makromolekul, tetapi hanya bagian-bagian tertentu saja dari molekulnya yang dapat berikatan dengan antigen binding site antibodi. Daerah tersebut disamping menentukan spesifisitas reaksi antigen- antibody juga sebagai penentu timbulnya respon imun. Daerah molekul itu disebut dengan determinan antigen atau epitop. Jumlah epitop dari sebuah molekul antigen tergantung pada ukuran dan kerumitan struktur molekulnya. Dengan menentukan jumlah spesifisitas antibody yang bersenyawa dengan setiap molekul antigen, orang dapat mengira-ngira jumlah epitop dari antigen yang bersangkutan. Dengan cara pendekatan ini, dapat diperkirakan bahwa albumin telur yang berat molekulnya 42.000 memiliki lima epitop pada setiap molekulnya, sedangkan thyroglobulin yang berat molekulnya 700.000, memiliki sekitar 40 buah epitop pada setiap molekulnya.

2.2 Jenis Imunogen

a. Protein

Protein merupakan sebuah antigen atau imunogen, apabila disuntikkan kepada spesies yang bukan merupakan sumber protein tersebut. Apabila imunogen tersebut merupakan imunogen yang dihasilkan oleh hewan berdasarkan alele yang dimiliki oleh spesies bersangkutan, maka antigen tersebut dinamakan alloantigen. Beberapa contoh dari alloantigen adalah : antigen golongan darah yang terdapat pada permukaan eritrosit, antigen system HLA yang terdapat pada permukaan leukosit, dan epitop yang terdapat pada molekul immunoglobulin disebut dengan alotipe.

b. Polisakarida

Polisakarida dalam bentuk murni umumnya hanya dapat menimbulkan respons imun pada spesies tertentu saja. Kelinci dan marmot yang mempunyai respons imun sangat baik bila disuntik dengan protein, tidak akan menimbulkan respons imun sama sekali apabila hewan tersebut disuntik dengan polisakarida murni. Sebaliknya mencit dan manusia sangat baik responnya terhadap polisakarida, sehingga sangat diperlukan dalam penelitian imunokimiawi. Antigen polisakarida sederhana adalah dextran dan levan.

Dextran merupakan polimer yang hanya terdiri atas glukosa, sedangkan levan tersusun dari fructose. Jenis lain dari antigen polisakarida, yaitu yang terdapat sebagai kapsel pneumokokus yang sangat penting sebagai bahan vaksin terhadap mikroorganisme tersebut.

Glikoprotein dan glikopeptida merupakan protein yang mengandung karbohidrat yang dalam keadaan tertentu spesifisitasnya ditentukan oleh gugus

karbohidratnya. Contoh jenis ini adalah antigen golongan darah yang larut dan antigen dari tumor (carcinoembryonic antigen = CEA).

c. Polipeptida Sintetik

Bentuk dari polipeptida sintetik tergantung dari yang kita kehendaki.

Ada beberapa jenis polipeptida sintetik seperti :

- a. Homopolimer, merupakan polimer yang hanya terdiri dari satu jenis asam amino.
- b. Kopolimer penggal, terdiri atas peptida pendek yang tersusun dari beberapa asam amino yang dirangkai beberapa kali.
- c. Kopolimer acak, terdiri dari asam amino yang dirangkaikan secara acak.
- d. Kopolimer rantai ganda, tersusun dari rantai utama, dengan rantai cabang yang terdiri dari tiga jenis polimer lainnya.
- e. Polimer dengan rantai-rantai yang merupakan peptida yang berulang secara periodic

d. Asam Nukleat

Asam nukleat murni, sangat sukar menginduksi respons imun, kecuali dilakukan denaturasi terlebih dahulu. Pada manusia, antibodi terhadap asam nukleat terbentuk secara spontan, pada beberapa kejadian penyakit seperti pada Lupus Erythematosus.

2.3 HAPTEN

Beberapa substansi dapat berikatan dengan antibodi spesifik, walaupun substansi itu sendiri tidak mampu merangsang timbulnya respons imun. Substansi itu umumnya merupakan molekul berukuran kecil yang disebut dengan hapten. Hapten berasal dari kata Yunani yang berarti mempererat. Beberapa contoh hapten : Sulfonat,

Arsonat dan Carboxylate. Hapten baru akan bersifat imunogenik apabila ia berikatan dengan protein carrier. Beberapa jenis hapten yang berasal disenyawakan dengan protein sebagai pengemban sehingga dapat diperoleh antibodi terhadapnya antara lain : gugusan yang berbentuk cincin aromatik, gugus gula, steroid, peptide, purin, pirimidin, nukleosid, nukleotida dan obat-obatan seperti penisilin dan zat-zat fluoresens.

Ciri terpenting dari suatu imunogen adalah kemampuan untuk menyulut respons imun dengan bantuan dari limfosit T. berbagai penelitian telah membuktikan bahwa imunogen sedikitnya harus memiliki dua determinan untuk merangsang pembentukan antibody, dan sedikitnya satu determinan harus mampu merangsang limfosit T. selain itu ada indikasi bahwa dalam beberapa hal, determinan antigen yang berbeda pada satu molekul protein dapat menyulut respons subpopulasi limfosit T yang berlainan, misalnya salah satu determinan mungkin menyulut respons limfosit T penolong, akan tetapi determinan yang lain mungkin memicu respons limfosit T penekan.

2.4 CARA KERA IMUNOGEN

Adakalanya suatu imunogen merangsang respons imun tanpa melibatkan limfosit T tetapi langsung merangsang limfosit B. Imunogen-imunogen itu disebut dengan antigen T-independent. Antigen semacam ini mungkin terdiri atas beberapa unit, yang masing-masing mempunyai susunan molekul yang sama. Misalnya ; polisakarida pada pneumokokus, beberapa jenis polimer protein dan PVP. Respons imun yang ditimbulkan oleh antigen T-independent, terutama antibody Ig M atau mungkin hanya Ig M saja.

2.5 PENGELOMPOKKAN ANTIGEN

Secara umum antigen dapat digolongkan menjadi antigen eksogen dan antigen endogen. Antigen eksogen adalah antigen yang berasal dari luar tubuh individu, misalnya berbagai jenis bakteri, virus dan obat-obatan. Sedangkan antigen endogen adalah antigen yang berasal dari dalam tubuh sendiri, misalnya; antigen xenogenic atau heterolog yang terdapat dalam spesies yang berlainan. Antigen autolog atau idiotipik yang merupakan komponen dari tubuh sendiri, dan antigen allogenic atau homolog yang membedakan satu individu dari individu yang lain dalam satu spesies. Contoh determinant antigen homolog adalah antigen yang terdapat pada eritrosit, leukosit, trombosit, protein serum dan major histocompatibility complex (MHC).

BAB VIII

SISTEM LIMFORETIKULER

4.1 UNSUR SELULER

Terdiri dari limfosit T, limfosit B dan subset limfosit yang terutama berfungsi dalam respons imun spesifik, serta sel-sel lain yang berfungsi dalam respons imun nonspesifik. Semua sel yang berfungsi dalam respons imun, berasal dari sel induk pluripoten yang kemudian berdiferensiasi melalui dua jalur, yaitu: jalur limfoid yang akan membentuk limfosit dan subsetnya, dan jalur myeloid yang membentuk sel-sel fagosit dan sel-sel lain.

Sel-sel imunokompeten yang utama, adalah limfosit T (sel T) dengan berbagai subsetnya dan limfosit B (sel B). Sel T berdiferensiasi dalam kelenjar timus, sedangkan sel B berdiferensiasi dalam bursa fabricius yang hanya terdapat dalam bangsa unggas. Disamping populasi limfosit masih ada sel-sel lain yang berfungsi dalam respons imun seperti : sel null, fagosit mononuclear (monosit dan makrofag), sel-sel polimorfonuklear (neutrofil, eosinofil dan basofil), mastosit dan trombosit. Terdapat juga limfosit T, limfosit B dan subset limfosit yang terutama berfungsi dalam respons imun spesifik, serta sel-sel lain yang berfungsi dalam respons imun nonspesifik.

Semua sel yang berfungsi dalam respons imun, berasal dari sel induk pluripoten yang kemudian berdiferensiasi melalui dua jalur, yaitu: jalur limfoid yang akan membentuk limfosit dan subsetnya, dan jalur myeloid yang membentuk sel-sel fagosit dan sel-sel lain. Sel-sel imunokompeten yang utama, adalah limfosit T (sel T) dengan berbagai subsetnya dan limfosit B (sel B). Sel T berdiferensiasi dalam kelenjar timus,

sedangkan sel B berdiferensiasi dalam bursa fabricius yang hanya terdapat dalam bangsa unggas. Disamping populasi limfosit masih ada sel-sel lain yang berfungsi dalam respons imun seperti : sel null, fagosit mononuclear (monosit dan makrofag), sel-sel polimorfonuklear (neutrofil, eosinofil dan basofil), mastosit dan trombosit.

f. Limfosit T

Limfosit T berperan pada berbagai fungsi imunologi, yaitu sebagai efektor pada respons imun seluler dan sebagai regulator yang akan mengatur respons imun seluler dan respons imun humoral. Untuk membedakan limfosit T dengan limfosit B, dapat dilakukan dengan mereaksikan limfosit dengan eritrosit domba. Limfosit T dapat membentuk roset dengan eritrosit domba secara spontan, sedangkan limfosit B tidak.

Berkat adanya antibodi monoklonal, kemudian terungkap bahwa molekul pada permukaan limfosit T yang dapat mengikat eritrosit Domba tersebut terdiri atas molekul glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor. Molekul ini sekarang dikenal dengan sebutan CD2 (CD = clusters of differentiation).

Dari jumlah limfosit yang ada dalam sirkulasi, 65 – 80% merupakan limfosit T. Dalam perkembangannya di Timus, sel T mengekspresikan bermacam-macam antigen permukaan diantaranya CD4, CD5 dan CD8. Namun dalam perkembangan selanjutnya sebagian antigen itu menghilang dan sebagian lagi menetap, yang akan menandai subset limfosit T. Pada fase pematangan sel T lebih lanjut, antigen CD5 menghilang, kemudian sel T berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi salah satu subset sel T. Sel yang kehilangan antigen CD4, tetapi tetap menunjukkan antigen CD8, akan menjadi sel T penekan (T suppressor = Ts) dan sel T sitotoksik (T cytotoxic = Tc). Sedangkan sel yang kehilangan CD8, tetapi tetap menunjukkan CD4, akan menjadi sel T penolong (T helper = Th).

Berdasarkan antigen permukaannya maka Ts dan Tc dikenal sebagai CD8 +, sedangkan Th dikenal sebagai CD4+. berkat adanya antibody monoclonal yang dapat digunakan untuk mendeteksi berbagai antigen permukaan, maka limfosit CD4+ dapat dikelompokkan lagi kedalam dua subset yang ternyata mempunyai fungsi yang berbeda yaitu T helper inducer yang berproliferasi atas rangsangan antigen larut dan memicu sel B untuk memproduksi antibodi, dan subset lain yaitu suppressor-inducer yang berproliferasi atas rangsangan concanavalin A dan sel autolog, serta berfungsi menyulut sel CD8+ untuk menghambat atau menekan sel B untuk memproduksi antibodi. Sel T suppresoor-inducer ini, tidak bereaksi terhadap antigen yang larut.

g. Limfosit B

Limfosit B, adalah sel-sel dalam sistem imun yang mengkhususkan diri dalam pembentukan antibodi. Hematopoetik sebagai pendahulu sel pra-B dalam sumsum tulang membelah diri dengan cepat dan akan menjadi jenis sel berukuran besar yang mengandung rantai u, sel prekursor mengatur kembali gena variabel (V) dengan gena D dan gena J. Tingkat pematangan sel B dapat diketahui dengan menentukan ciri-ciri sel B, sesuai dengan stadium pematangannya, yaitu: ada tidaknya imunoglobulin intrasitoplasmik, imunoglobulin permukaan (surface immunoglobulin = sIg), dan antigen permukaan lainnya.

Sel B primitif (pra-B) ditandai dengan adanya: rantai u sitoplasma, tanpa rantai ringan, tidak memiliki rantai ringan dalam sitoplasmanya, dapat mengekspresikan Hla-DR dan reseptor untuk C3b, tetapi tidak memiliki reseptor Fc. Sel-sel pra-B membelah diri dengan cepatan menjadi sel dengan ukuran yang lebih kecil. Apabila sel-sel para-B telah memiliki molekul Ig sebagai molekul integral membran selnya, maka sel tersebut telah berkembang menjadi sel muda. sel muda dengan cepat memiliki reseptor untuk virus Epstein barr, C3B dan untuk Fc dari Ig G.

Semakin dewasa selnya, akan dijumpai pula Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas I yang juga semakin bertambah jumlahnya Sel B perawan (virgin) yang terdapat didalam sumsum tulang, dan belum pernah terpapar oleh antigen, umumnya menunjukkan respons yang lebih lambat dibandingkan dengan sel B yang terdapat dalam jaringan limfoid perifer.

Apabila sel B mendapat rangsangan dari antigen atau imunogen, maka limfosit B akan mengalami dua proses perkembangan yaitu : pertama, akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang membentuk imunoglobulin (Ig), dan kedua akan membelah dan kemudian kembali dalam keadaan istirahat sebagai limfosit B memory. Apabila kemudian ada rangsangan antigen pada sel memori ini, maka akan timbul reaksi yang lebih cepat dari reaksi pertama tadi dan menyebabkan sel B berproliferasi menjadi sel plasma yang akan mensekresikan Ig spesifik.

Sel B dapat mengenali antigen yang berkadar sangat rendah. hal ini disebabkan oleh karena sel B mempunyai sIg yang berfungsi sebagai reseptor untuk antigen. Melalui proses endositosis antigen yang ditangkap oleh sIg tersebut masuk kedalam sitoplasma hanya dalam beberapa menit saja, untuk kemudian diproses menjadi fragmen-fragmen. Melalui proses eksositosis fragmen antigen ini bersama-sama dengan MHC kelas II disajikan pada limfosit T, sehingga dengan demikian sel B juga berfungsi sebagai antigen presenting cell (APC).

h. Sel Plasma

Sel Plasma merupakan fase diferensiasi terminal dari perkembangan sel B dalam upaya memproduksi dan mensekresi antibodi. Sel plasma tidak dapat membelah lagi dan pada permukaannya tidak dijumpai adanya s Ig maupun reseptor-reseptor seperti yang dimiliki sel B. sel plasma berukuran lebih besar dari limfosit dan

ditandai dengan inti bulat yang letaknya eksentris dan berkromatin kasar seperti roda. satu sel plasma dapat melepaskan beribu-ribu molekul antibodi setiap detik.

i. Antigen Presenting Sel (APC)

Sel-sel ini, berfungsi untuk menyajikan antigen kepada sel limfoid yang tersensitisasi. Supaya antigen dapat dikenal oleh sel limfoid, penyajian antigen yang telah diproses, dilakukan bersama ekspresi MHC kelas II pada permukaan sel. Makrofag, disamping berfungsi sebagai fagosit yang profesional, juga merupakan APC yang pertama diketahui. Dalam garis besarnya, semua sel yang menampilkan MHC kelas II dapat bertindak sebagai APC, misalnya: sel-sel dendritik, kupfer, langerhans, endotel, fibroblast dan sel B. Diantara sel-sel diatas, sel dendritik, makrofag dan sel B merupakan APC yang terpenting.

8.2 Unsur Organ dan Jaringan

Organ dan jaringan limfoid dibagi dalam dua kelompok utama, yaitu organ limfoid primer seperti timus, ekivalen bursa fabricius dan sumsum tulang. yang berfungsi sebagai embriogenesis dari sel-sel imunologik, dan organ limfoid sekunder seperti, kelenjar limfe, limfa dan jaringan limfoid lainnya, yang bereaksi aktif terhadap stimulasi antigen. Kelenjar timus, dianggap sebagai organ limfoid utama dalam imunogenesis dan menjadi pusat pengendalian aktivitas organ serta jaringan limfoid yang lainnya.

Menurut fungsinya, sistem limfoid dibagi dalam dua kompartemen yaitu :

a. Kompartemen sentral

Merupakan tempat terjadinya diferensiasi sel-sel yang mampu beraksi dengan antigen.

b. Kompartemen perifer

Sebagai tempat terjadinya reaksi sel-sel limfoid dengan antigen. Rangsangan untuk maturasi sel pada kompartemen sentral tidak diketahui secara pasti, namun diduga proliferasinya dipengaruhi oleh hormon timus dan dapat terjadi tanpa stimulasi antigen. Sebaliknya, maturasi sel pada kompartemen perifer terjadi atas stimulasi antigen.

8.2.1 Organ Limfoid Primer

a. Kelenjar Timus

Kelenjar timus terletak dibagian depan mediastinum, terbagi dalam dua lobus dan banyak lobulus yang masing-masing terdiri atas korteks dan medula. Sel induk pluripoten yang merupakan cikal bakal sel T, masuk kedalam timus lalu berproliferasi menjadi sel yang disebut dengan timosit. Proses diferensiasi limfosit didalam timus, dipengaruhi oleh epitel timus dan sel dendritik yang berasal dari sumsum tulang (interdigitating cells). Sel dendritik ini mengekspresikan MHC kelas II dalam jumlah banyak dan diduga berperan dalam mendidik limfosit T untuk mengenal antigen diri (self). Dalam proses maturasi ini sel T menjadi imunokompeten. Dua sampai tiga hari, setelah sel induk masuk kedalam timus, limfosit meninggalkan timus lalu masuk kedalam sirkulasi dan selanjutnya menetap didalam organ limfoid perifer.

b. Sum-sum tulang dan ekuivalen bursafabrisius

Spesies unggas, mempunyai organ limfoid primer yang berasal dari epitel usus janin yang disebut dengan bursa fabrisius. Sel induk pluripoten yang memasuki bursa fabrisius berdiferensiasi menjadi sel B yang mampu membentuk antibodi. Organ semacam ini tidak dijumpai pada mamalia, akan

tetapi diketahui bahwa sel B pada mamalia berdiferensiasi dalam sumsum tulang dan dalam organ limfoid perifer. Selain tempat pematangan sel B, sumsum tulang juga mengandung sel T matang dan plasmosit. Dengan demikian, sumsum tulang disamping sebagai organ limfoid primer, juga berfungsi sebagai organ limfoid sekunder.

8.2.2 Organ Limfoid Sekunder

Pembentukan limfosit dalam organ limfoid primer diikuti dengan migrasi sel-sel tersebut kedalam organ-organ limfoid perifer atau limfoid sekunder. Migrasi ini merupakan salah satu proses sirkulasi limfosit didalam tubuh. Adapun tahap-tahap surveillence imunologik dari limfosit di dalam tubuh adalah sebagai berikut :

1. Migrasi sel induk pluripoten dari hati janin atau sumsum tulang kedalam organ limfoid primer serta diferensiasi dan distribusi limfosit kedalam organ limfoid perifer.
2. Resirkulasi limfosit dari peredaran darah kedalam limfa atau kelenjar limfe kembali ke peredaran darah lagi.
3. Distribusi sel efektor ketempat-tempat tertentu bila diperlukan untuk melakukan reaksi imunologik.
4. Limfosit T cenderung bermigrasi ke kelenjar limfe perifer, sedangkan limfosit B lebih banyak bermigrasi ke jaringan limfoid yang terdapat pada sepanjang mukosa (mukosa associated lymphoid tissue = MALT).

Adapun jenis-jenis dari organ limfoid sekunder adalah sebagai berikut :

a. Kelenjar Limfe

Dalam bagian sinus dari kelenjar limfe terdapat banyak makrofag, sedangkan dalam bagian korteksnya terdapat banyak sel T yang berasal dari darah, serta sel B yang menyusun diri membentuk nodul. Dibagian tengah dari nodul, terdapat pusat germinal dimana kelompok-kelompok sel B membelah diri secara aktif. Bila kelenjar dirangsang oleh antigen, maka pusat-pusat germinal itu membesar dan berisi banyak limfoblast. Pusat-pusat germinal diatas juga dihuni oleh banyak sel dendritik yang mempunyai reseptor untuk C3 dan fragmen Fc dari IgG. Dengan demikian antigen yang tidak diproses dapat dipertahankan pada permukaan sel ini dalam bentuk kompleks antigen antibodi-C3 selama beberapa bulan. Antigen yang tertangkap ini diduga memberikan rangsangan secara periodik dengan sewaktu-waktu melepaskan iccomes yang kemudian ditangkap dan diproses oleh APC dan disajikan kepada sel T. Hal ini akan mengakibatkan sel T secara terus menerus akan merangsang sel B memory untuk berproliferasi dan membentuk pusat-pusat germinal.

b. Limfa

Limfa terdiri atas pulpa merah sebagai tempat penghancuran eritrosit dan pulpa putih yang terdiri atas jaringan limfoid. Didalam limfa limfosit T menumpuk dibagian tengah lapisan limfoid periarteriolar, sedangkan sel B terdapat didalam pusat-pusat germinal dibagian perifer. Sel B dapat dijumpai dalam bentuk tidak teraktivasi maupun teraktivasi. Dalam pusat-pusat germinal juga dijumpai sel dendritik dan makrofag. Makrofag spesifik umumnya terdapat didaerah marginal

dan sel ini bersama-sama dengan sel dendritik berfungsi sebagai APC yang menyajikan antigen kepada sel B

c. Jaringan Limfoid lain

Jaringan limfoid lain tersebar dalam jaringan submukosa saluran nafas, saluran cerna dan saluran urogenital. Contoh jaringan limfoid yang tersusun baik dan mengandung banyak pusat-pusat germinal adalah tonsil yang merupakan garis pertahanan pada pintu masuk saluran cerna dan saluran nafas, dan Peyer,s patch yang tersebar dalam mukosa saluran cerna. Peyer,s patch dan apendiks termasuk kedalam gut-associated lymphoid tissue (GALT).

Dalam jaringan limfoid ini terdapat bagian yang dipengaruhi oleh timus. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT), yang terdapat pada saluran nafas, saluran cerna dan urogenital berfungsi untuk memberikan respons imunologik lokal pada permukaan mukosa. Jaringan limfoid ini selain berisi limfosit juga berisi fagosit sehingga mampu memberikan respons imun nonspesifik maupun respons imun spesifik. Didalam jaringan limfoid sepanjang saluran cerna dan saluran nafas akan terbentuk IgA sekretorik dan Ig E yang disekresikan untuk mempertahankan tubuh terhadap antigen yang masuk melalui mukosa.

DAFTAR PUSTAKA

- Albert B Bray D, Lewis. J dan Raff M, 1994. *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing, New York, London,
- Ayu Febri Wulandari. (2011). *Biologi Reproduksi*. Jakarta : Salemba Medika
- Baety, AN. 2011. *Biologi Reproduksi Kehamilan dan Persalinan*. Jogjakarta : Graha Ilmu
- Baratawidjaja KG, 1998. *Imunologi Dasar*. Edisi Ketiga. Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Deborah JB dan Patricia MS, 1992. *Molecular Mechanisms of Fertilization and Action of Development*. *Animal Reproduction Science*. Hiroaki S, Yoshiyuki T, Koji Y, 1996. Production of Human Sperm Immobilizing Antibodies in Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice Reconstituted with Human Peripheral Bloodlymphocytes from Infertile Women. *American Journal of Reproductive Immunology*.
- EvelyC, Pearce. (2009). *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama
- Guyton, AC. 2013. *Fisiologi Kedokteran*. Bagian 2. Edisi 5, EGC, Jakarta
- Hanum Marimbi. (2010). *Biologi Reproduksi*. Yogyakarta : Nusa Medika
- Hasyimi, M, 2010, *Mikrobiologi*, Trans Info Media, Jakarta
- Hill JA, 1993. Production and Effect of Cytokines on Local Immuno Endocrine Reproductive event in Female Reproductive Tract. In *Local Immunity in Reproductive Tract Tissue*. Edited by PD Griffin and PM Johnson Oxford University Press.
- Manuaba, 2012, *Pengantar Kuliah Obstetri*, EGC, Jakarta
- Maryunani, Anik. 2010. *Biologi reproduksi dalam kebidanan*. Jakarta: Trans Info Media
- Maslich D, 1992. Peranan Antibodispennatozoa terhadap Timbulnya Infertilitas pada Pria. Laporan Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Mach SR, Zaneveld LJD, De Jounge CJ dan Anderson RA, 1991. Human Sperm Capacitation and the Acrosom Reactiono *Journal Human Reproduction*
- Nabet P, Brigitte D, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliquet B, 1997. Parameters and Blood Hormonal Status in Yale. *Infertility Human Reproduction*
- Santoso S dan Fandy T, 200 1. *Riset Pemasaran Konsep dan Aplikasi dengan SPSS*. PT Gramedia Jakarta. Zhengwei Y, Nigel GW dan David MK, 1990. A Quantitative Study of Spermatogenesis in the Developing Rat Testis. *journal Biology Reproduction*.