



# **ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI**

**LEO SIMANJUNTAK**

Penerbit

**LPPM UHN PRESS**

**Universitas HKBP Nommensen**

Telp. (061) 4522922, Fax. (061) 4571426

Jl. Sutomo No. 4A Medan 20234 Indonesia

2022

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karena pertolongan-Nya kami dapat menyelesaikan penulisan buku ini. Buku kecil ini berjudul “Endokrinologi Reproduksi” dimaksudkan untuk memenuhi kebutuhan bahan bacaan untuk mahasiswa akademi kebidanan, kedokteran ataupun dokter umum yang bertugas di layanan primer.

Topik – topik yang dibahas dalam buku ini adalah dasar-dasar endokrinologi pada reproduksi baik pada kehamilan hingga pada menopause yang merupakan perjalanan hidup yang akan dialami semua wanita. Kiranya buku kecil ini dapat memberi manfaat besar bagi para pembacanya.

Medan, Juli 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

Kata Pengantar .....	i
Daftar Isi.....	ii
Daftar Singkatan .....	iii
Spermatogenesis Dan Oogenesis.....	1
Pertumbuhan Pubertas Normal.....	12
Haid Dan Siklusnya .....	22
Endokrinologi Kehamilan.....	46
Menopause : Tinjauan Fisiologis.....	61
Soal Latihan .....	84
Daftar Pustaka .....	87
Riwayat Penulis.....	88

## DAFTAR SINGKATAN

17 $\beta$ HSD	: 17 $\beta$ hydroxys-teroid dehydrogenase
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone
AFC	: Antral Follicle Count
AMH	: Anti-Mu $\mu$ llerian Hormone
ANP	: Atrial Natriuretic Peptide
APOE	: Apolipoprotein E
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
BMP	: Bone Morphogenetic Proteins
BPA	: Bisphenol A
cAMP	: cyclic Adenosine Monophosphate
CGRP	: calcitonin gene-related peptide
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone
DHEA-S	: Dehydroepiandrosterone-Sulfate
EDC	: Endocrine Disrupting Chemicals
EGF	: Epidermal Growth Factor
FGF21	: Fibroblast Growth Factor 21
FMP	: Final Menstrual Period
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
FTO	: Fat Mass and Obesity Associated Gene
GFR	: Growth hormone-releasing Factor
GH	: Growth Hormone
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
hCG	: human Chorionic Gonadotropin
hPL	: human Placental Lactogen
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1
IL-1	: Interleukin-1
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IU	: International Unit
LH	: Lutenizing Hormone
MMP	: Matrix Metalloproteinases
mRNA	: messenger Ribonucleic Acid
NEGR1	: Neuronal Growth Regulator 1
NO	: Nitric Oxide
PBB	: Polybrominated Biphenyl
PCB	: Polychlorinated Biphenyl
PCOS	: Polycystic Ovary Syndrome
PEPI	: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions
PG	: Prostaglandin
PGC	: Primordial Germ Cells
PGH	: Placental Growth Hormone
PJT	: Pertumbuhan Janin Terhambat
PMDD	: Premenstrual Dysphoric Disorder
PRL	: Prolaktin
SD	: Standar Deviasi
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SHBG	: Sex Hormone-Binding Globulin

SM	: Sebelum Masehi
SNP	: Single Nucleotide Polymorphisms
STRAW	: Stages of Reproductive Aging Workshop
SWAN	: Study of Woman's Health Across the Nation
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Factor
TIMP	: Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	: Thyroid-Stimulating Hormone
USG	: Ultrasonography
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide
VMS	: Vasomotor Symptoms
WHO	: World Health Organization

# SPERMATOGENESIS DAN OOGENESIS

Leo Simanjuntak

Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

---

## PENDAHULUAN

Alasan yang sederhana mengapa belajar embriologi adalah karena embriologi merupakan ilmu yang menakjubkan. Semua manusia pernah menjadi embrio, dengan demikian belajar embriologi adalah berarti belajar mengenai kehidupan dan pengalaman sebelum dilahirkan. Embriologi tidak selalu berjalan normal, sekitar 3%-4% dari semua bayi yang dilahirkan hidup, akhirnya akan didiagnosis menderita malformasi yang biasanya dalam 2 tahun pertama kehidupan.

Kehamilan dibagi-bagi menjadi beberapa tahapan dengan maksud memudahkan pemahaman tentang perubahan-perubahan yang terjadi selama pertumbuhan. Para dokter membuat pembagian menjadi tiga trimester yang dimulai dari hari pertama haid terakhir sampai kelahiran. Sementara para embriologis membuat pembagian menjadi *periode ovum* yang dimulai dari saat fertilisasi sampai akhir minggu ketiga, *periode embrio* yang dimulai dari awal minggu ke-4 sampai akhir minggu ke-8, dan *periode janin* mulai dari awal bulan ke-3 sampai kelahiran.

Para embriologis juga membuat fase-fase embriogenesis manusia, yang pada umumnya dikenal ada 6 fase, yaitu:

1. *Gametogenesis*, yaitu pembentukan gamet yaitu sperma dan ovum.
2. *Fertilisasi*, yaitu pembuahan sel telur oleh sperma sehingga terbentuk zigot.
3. *Pembelahan*, merupakan rangkaian pembelahan sel yang berlangsung cepat sehingga terbentuk pertama adalah morula yaitu kumpulan sel-sel yang solid dan berbentuk seperti bola, selanjutnya terbentuk blastokist yang merupakan kumpulan sel-sel yang ditengahnya terdapat rongga.
4. *Gastrulasi*, yaitu perubahan sel-sel menjadi tiga lapisan germinal primer (*primary germ layer*) yaitu ektoderm, mesoderm dan endoderm.
5. *Pembentukan tabung tubuh (tube-within-a-tube body plan)*, terdiri dari badan embrio berbentuk silinder yang dibentuk dari tabung ektodermal (kemudian menjadi kulit) dan dari tabung endodermal (tabung usus).
6. *Organogenesis*, pembentukan organ-organ dan sistem organ.

Pada masa gastrulasi tiga sumbu utama tubuh sudah terbentuk. Pada masa embrio dan janin ketiga sumbu/aksis ini dikenal dorsal-ventral, kranial-kaudal dan medial-lateral. Sementara pada dewasa dikenal aksis antero-posterior, superior-inferior, dan medial-lateral.

## **PERIODE EMBRIOLOGI MANUSIA**

Dari sudut pandang embriologis dikenal tiga tahapan utama perkembangan dalam masa kehamilan atau masa prenatal yaitu, *periode ovum*, *periode embrio* dan *periode janin*. Periode ovum meliputi dari saat terjadi fertilisasi sampai terbentuk blastokist dan implantasi blastokist pada endometrium yaitu sekitar 1 minggu setelah fertilisasi. Semua hasil konsepsi yang terbentuk dalam periode ini disebut **ovum**. Pada stadium blastokist sudah terjadi diferensiasi menjadi jaringan cikal bakal embrio dan cikal bakal ekstraembrio.

Periode ovum dibagi 3 stadium yaitu stadium:

1. **Zigot** (terbentuk saat fertilisasi sebelum terjadi pembelahan menjadi multiselluler),
2. **Morula** (terbentuk setelah terjadi pembelahan mitosis zigot sehingga terbentuk kelompok sel atau blastomer), dan
3. **Blastokist** (terdapat rongga ditengah-tengah kumpulan blastomer dan berisi cairan). Pada periode ini hasil konsepsi sering juga disebut *embrio preimplantasi* atau lebih tepat *konseptus preimplantasi*. Dengan demikian bisa juga disebut periode ini dengan periode embrio preimplantasi atau periode konseptus preimplantasi.

Kapan waktu yang tepat periode embrio dimulai sulit ditentukan, sebagai konsekuensinya belum ada kesepakatan universal mengenai kapan periode ini dimulai. Sebagian berpendapat morula atau bahkan zigot sudah disebut embrio. Sebagian lagi berpendapat embrio dimulai saat mulainya implantasi yaitu pada akhir minggu pertama atau setelah implantasi lengkap pada akhir minggu kedua. Sebagian lagi menggunakan istilah embrio pada minggu ke-4 usia kehamilan yaitu setelah diskus embrionik menjadi tiga dimensi dan setelah tabung tubuh terbentuk. **Secara umum diterima bahwa periode embrio dimulai pada akhir minggu pertama kehamilan setelah pembuahan yaitu pada saat dimulai implantasi.** Periode embrio berakhir pada akhir minggu ke-8 kehamilan yaitu akhir bulan ke-2

setelah fertilisasi, yang mana juga berarti dimulai periode janin (Gambar 1 dan 2). Periode janin dimulai pada minggu ke-9 dan berakhir setelah janin dilahirkan.

### **FASE-FASE EMBRIOLOGI MANUSIA**

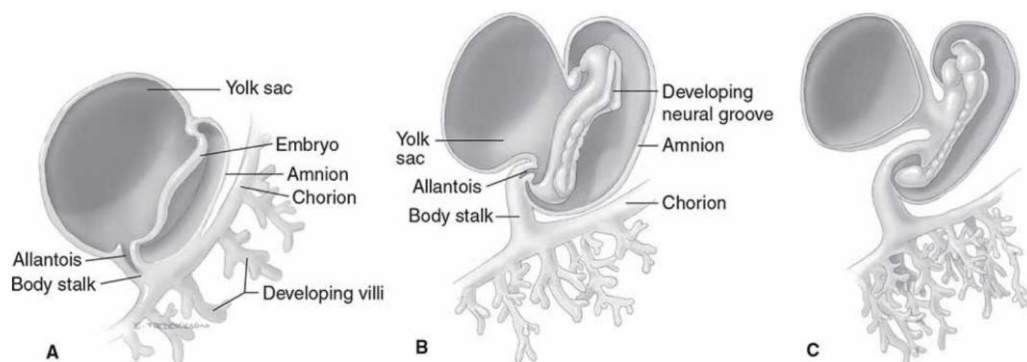
Fase-fase embriologi manusia terdiri dari:

1. Fase Gametogenesis. Proses ini terjadi dalam gonad yaitu ovarium dan testis yang melibatkan pembelahan meiosis. Pada ovarium terjadi oogenesis yang menghasilkan oosit atau ovum, dan pada testis terjadi spermatogenesis yang menghasilkan spermatozoa.
2. Fase Fertilisasi. Terjadi pada tuba yaitu pembuahan sel telur oleh spermatozoa sehingga terbentuk zigot. Salah satu tujuan fertilisasi adalah mengembalikan jumlah kromosom menjadi diploid. Selain itu fertilisasi menghasilkan sel yang baru dengan genom yang baru yang berbeda dengan sel induknya.
3. Fase Pembelahan. Pada fase ini terjadi pembelahan zigot secara mitosis dari satu sel menjadi dua sel, dari dua sel menjadi 4 sel dan seterusnya, sehingga terbentuk morula. Tidak seperti pada pembelahan sel yang biasa, pada fase ini sel anak berukuran kira-kira separuh sel induk, sehingga ukuran sel tidak bertambah. Salah satu tujuan pembelahan adalah meningkatkan rasio nukleositoplasmik, yaitu volume inti sel terhadap sitoplasma. Selain itu pembelahan menjadikan embrio multiseluler, sel-sel morula dan blastokist disebut blastomer.
4. Fase Gastrulasi. Pada fase ini sel-sel mengadakan pergerakan –pergerakan yang ekstensif satu terhadap yang lain sehingga posisinya berpindah. Pergerakan ini menyebabkan sel-sel saling kontak dengan sel yang baru dan terjadi saling bertukar informasi dengan demikian nasib masing-masing sel juga dapat berubah. Tujuan gastrulasi adalah untuk membentuk jaringan primitif atau *germ layers*. Pada fase ini terbentuk lapisan endoderm, mesoderm dan ektoderm. Pada fase ini juga dapat dikenali tiga sumbu utama embrio yaitu sumbu dorsal-ventral, sumbu kranial-kaudal, dan sumbu medial-lateral.
5. Pembentukan tabung tubuh/*body plan*. Sebagian menyebut fase ini dengan morfogenesis.

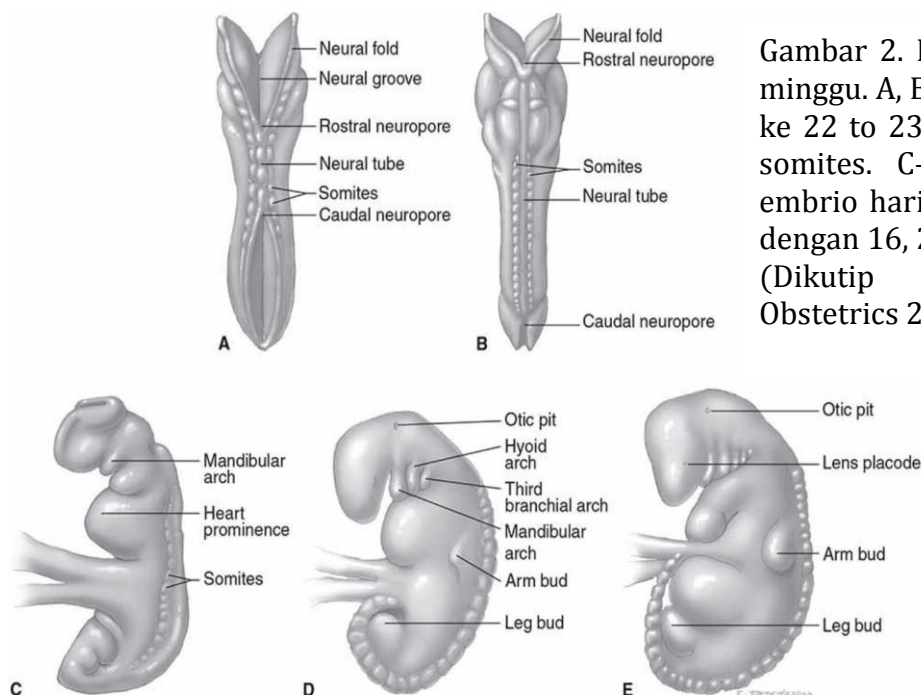


6. Fase organogenesis. Dalam fase ini organ rudimen mengalami pertumbuhan dan diferensiasi membentuk organ dan sistem organ. Seiring dengan pertumbuhan dan diferensiasi organ-organ ini mulai berfungsi selama masih dalam kandungan.

Seperti telah disebutkan diatas bahwa periode ovum dan embrio meliputi periode waktu mulai dari pembuahan sampai 8 minggu kemudian. Dalam periode ini terjadi perubahan yang cepat. Dikenal pula stadium pertumbuhan embrio menurut **Carnegie** yang diterima luas diseluruh dunia terdiri dari 23 stadium pertumbuhan embrio vertebrata.



Gambar 1. Embrio manusia pada tahap awal. A. 19 hari setelah ovulasi (presomite). B. 21 hari (7 somites). C. 22 hari(17 somites) (Dikutip dari Williams Obstetrics 25<sup>th</sup>.ed 2018).



Gambar 2. Embrio usia 3 – 4 minggu. A, B. Posisi dorsal hari ke 22 to 23 dengan 8 dan 12 somites. C–E. Posisi lateral embrio hari ke 24 sampai 28 dengan 16, 27, and 33 somites (Dikutip dari Williams Obstetrics 25<sup>th</sup>.ed 2018).

## **SEL-SEL GERMINAL PRIMORDIAL (*PRIMORDIAL GERM CELLS*)**

Sel-sel yang kemudian tumbuh menjadi gamet baik pada wanita dan pria sudah dapat dikenali pada usia kehamilan 4 minggu yang terdapat pada lapisan endodermal dibagian kaudal *yolk sac*. Sel-sel ini dikenal sebagai *primordial germ cells* (PGCs). Pada usia kehamilan 4 – 6 minggu, PGCs mengalami migrasi dengan gerakan ameboid dari *yolk sac* kedinding tabung usus selanjutnya bergerak dari tabung usus melalui mesenterium kedinding dorsal tubuh pada kedua sisi dari garis tengah tubuh pada level dimana kelak akan terbentuk gonad. Selama migrasi PGCs mengalami pembelahan mitosis. Adakalanya sebagian PGCs ini tertinggal dalam perjalanan migrasi dan berlokasi diluar gonad (*extragonadal*), dan bisa berkembang menjadi tumor yaitu jenis **teratoma**.

Setelah PGCs sampai didinding dorsal tubuh yaitu ditempat dimana gonad akan tumbuh, maka PGCs akan merangsang sel-sel *coelomic* sekitarnya berproliferasi membentuk *somatic support cells* yang berlokasi dimedial masing-masing mesonefros (*embryonic kidney*). Tonjolan yang terbentuk ini disebut **genital ridges** atau gonad primitif. *Somatic support cells* menjadi tempat PGCs dan memelihara pertumbuhan menjadi folikel ovarium pada wanita dan sel-sel sertoli pada tubulus seminiferous pada laki-laki. Apabila *somatic support cells* tidak ada maka PGCs akan mengalami degenerasi. Sebaliknya apabila PGCs tidak sampai ditempat dimana akan terbentuk gonad, maka pembentukan gonad tidak akan terjadi.

Asal-usul PGCs pada manusia tidak diketahui secara pasti. Penelitian pada tikus diketahui bahwa PGCs berasal dari *epiblast* yaitu salah satu lapisan pada stadium blastoderm bilaminar dan trilaminar. Selama gastrulasi sel-sel ini bergerak melalui bagian kaudal *primitive streak* dan masuk ke daerah ekstraembrionik. Selanjutnya bergerak sampai ke *gonadal ridges*.

## **GAMETOGENESIS**

Didalam gonad PGCs mengalami pembelahan mitosis dengan demikian dimulailah gametogenesis yaitu proses pembentukan gamet yang matang yaitu **spermatozoa** pada laki-laki dan **oosit** pada wanita. Tetapi waktu terjadinya gametogenesis berbeda pada wanita dan pada laki-laki. Pada laki-laki PGCs (disebut juga gonosit) tidak mengalami pembelahan lagi sejak usia kehamilan 6 minggu sampai pubertas. Setelah pubertas baru terjadi pembentukan spermatogonia

yang selanjutnya mengalami pembelahan meiosis sehingga akhirnya terbentuk spermatozoa. Pembentukan spermatozoa akan terus terjadi sejak pubertas sampai meninggal dunia.

Berbeda dengan wanita, PGCs (gonosit) masih mengalami mitosis setelah sampai dalam *somatic support cells*. Kemudian terbentuk oogonia, dan pada usia janin 5 bulan, oogonia mengalami pembelahan meiosis dan terbentuk oosit primer. Kemudian memasuki fase istirahat sampai pubertas, kemudian terjadi lagi pembelahan menjadi oosit sekunder dan ovulasi akibat rangsangan hormon gonadotropin. Oosit sekunder kemudian memasuki fase istirahat kedua dan akan terjadi meiosis lengkap setelah terjadi pembuahan. Proses ini akan terus terjadi secara siklik setiap bulan sampai menopause.

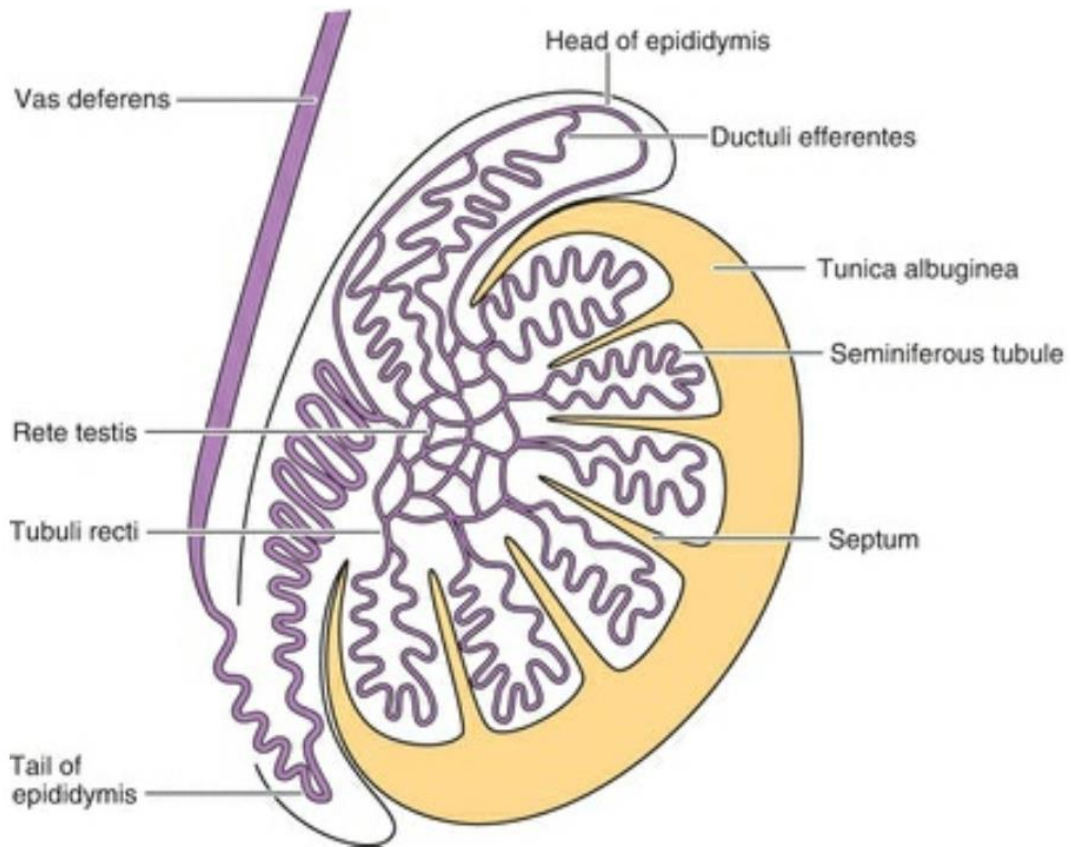
## **SPERMATOGENESIS**

Pada masa pubertas testis mulai mensekresikan hormon **testosteron**. Hormon ini mempunyai fungsi meliputi pematangan tubulus seminiferus, memicu pertumbuhan testis, menstimulasi pertumbuhan tanda-tanda seks sekunder serta memulai spermatogenesis.

Dibawah pengaruh testosteron, sel-sel sertoli berdiferensiasi kedalam sistem tubulus seminiferus. PGCs yang tadinya dorman kembali mengalami pembelahan mitosis beberapa kali kemudian terbentuk spermatogonia. Spermatogonia terdapat dibawah membrana basalis tubulus seminiferus tepatnya didalam kantong-kantong diantara sel-sel sertoli. Setiap spermatogonia terhubung dengan sel sertoli didekatnya oleh suatu membran penghubung khusus. Selain itu masing-masing sel sertoli saling terhubung dengan membran penghubung interseluler yang padat dengan demikian spermatogonia menjadi terisolasi dari lumen tubulus seminiferus.

Spermatogonia yang akan mengalami spermatogenesis, perlahan-lahan mengalami translokasi diantara sel-sel sertoli dari basal naik kelumen tubulus seminiferus. Selama migrasi ini terjadi perubahan spermatogonia menjadi spermatosit primer (diploid) selanjutnya spermatosit primer mengalami meiosis pertama dan menghasilkan dua spermatosit sekunder, kemudian spermatosit sekunder mengalami pembelahan meiosis kedua dan menghasilkan 4 spermatid. Kemudian spermatid akan mengalami perubahan yang dramatis menjadi sperma yang matang sampai akhirnya migrasi berakhir. Proses diferensiasi spermatid menjadi spermatozoa disebut **spermiogenesis**. Kemudian spermatozoa akan

terlepas dari sel-sel sertoli ke dalam lumen tubulus seminiferus. Langkah terakhir ini disebut dengan **spermiasi (spermiation)** (Gambar 3).



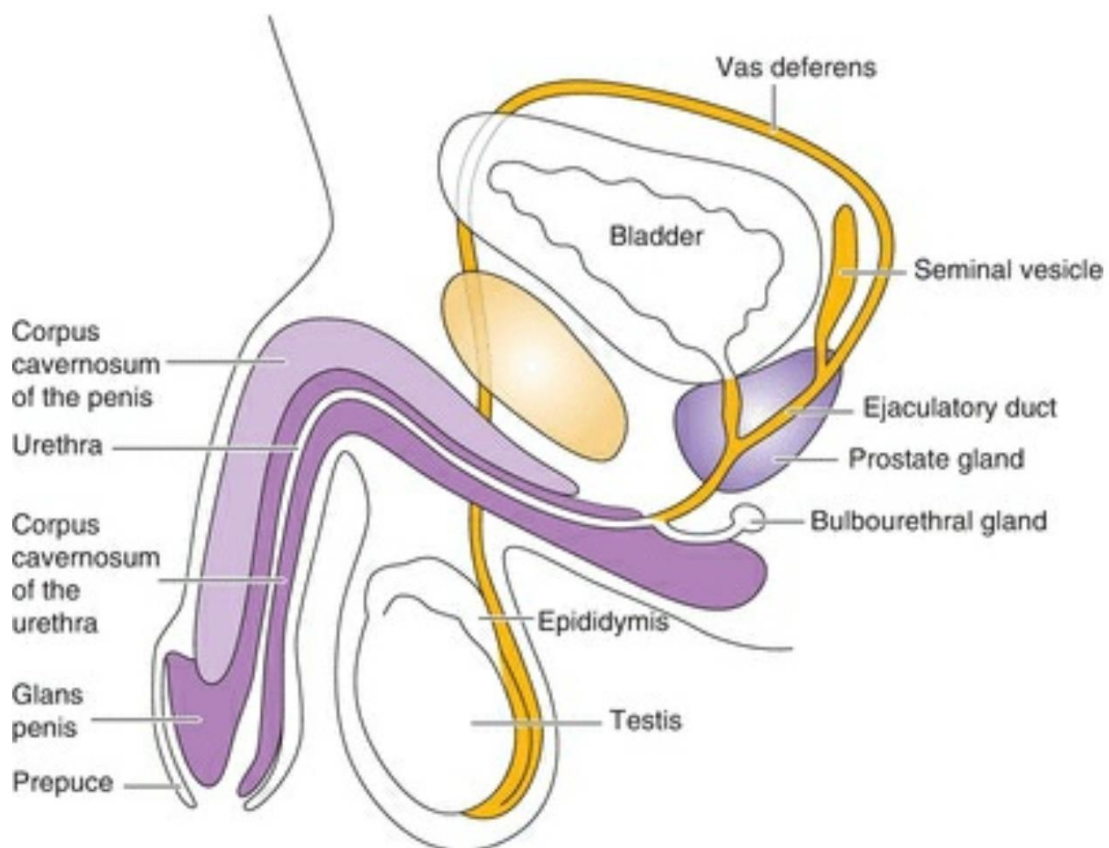
Gambar 3. Tubulus seminiferus tempat spermatogenesis kemudian masuk ke epididymis tempat maturasi sperma. Panjang epididymis pada manusia sekitar 6 m, terdapat tiga bagian yaitu kaput tempat maturasi sperma dimulai, korpus tempat maturasi berlanjut dan ekor tempat akhir maturasi dan penyimpanan sperma. Sperma mencapai bagian kaudal epididymis sekitar 72 hari sejak mulainya proses spermatogenesis (Dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020).

Spermatozoa terdiri dari bagian kepala, badan dan ekor. Pada kepala terdapat inti dan kepala ditutupi vesikel (**akrosom**) yang berisi enzim *hidrolitik* (*seperti akrosin, hyaluronidase, dan neuraminidase*). Akrosom sangat penting dalam fertilisasi. Pada bagian badan terdapat mitokondria yang besar dan berbentuk heliks yang merupakan sumber energi agar sperma dapat berenang. Pada bagian ekor terdapat mikrotubulus yang membentuk sistem propulsi dari spermatozoa.

Spermatogenesis berlangsung terus menerus mulai dari pubertas sampai meninggal. Pada manusia satu siklus spermatogenesis berlangsung kira-kira 64 hari yaitu mitosis spermatogonia sekitar 16 hari, meiosis pertama sekitar 8 hari,

pembelahan meiosis kedua sekitar 16 hari dan spermiogenesis sekitar 24 hari. Sperma yang dihasilkan dalam tubulus seminiferus disimpan dalam **epididimis** yang berhubungan dengan **vas deferens**. Pada saat ejakulasi sperma dikeluarkan melalui vas deferens dan uretra dan bercampur dengan sekresi dari kelenjar **vesikel seminal, kelenjar prostat dan kelenjar bulbouretral** (Gambar 4).

Sekali ejakulasi dapat dikeluarkan sekitar 300 juta sperma ke dalam vagina tetapi hanya beberapa ratus saja yang sampai di ampulla tuba. Di ampulla sperma dapat bertahan hidup selama 1-3 hari dan tetap mampu membuahi. Pematangan terakhir spermatozoa yang disebut kapasitas terjadi dalam genitalia wanita. Pada kapasitas terjadi perubahan pada akrosom yaitu persiapan pelepasan enzim yang ada di dalamnya yang diperlukan untuk penetrasi zona pellusida yang mengelilingi ovum yang akan dibuahi.



Gambar 4. Sperma dari penyimpanan dalam ekor epididymis masuk ke vas deferens dikeluarkan melalui uretra bercampur dengan sekret dari seminal vesikel, kelenjar prostat dan kelenjar bulbouretral (Dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020).

## OOGENESIS

Pada wanita PGCs mengalami serangkaian pembelahan mitosis setelah sampai di *somatic support cells* sehingga terbentuk oogonia. Pada usia pertumbuhan 12 minggu dalam kandungan, oogonia dalam genital ridges memasuki pembelahan **meiosis pertama** tetapi dalam fase profase pembelahan memasuki masa istirahat dan menjadi dormant. Pembelahan meiosis pertama ini menghasilkan **oosit primer** walaupun masih dalam fase profase (Gambar 5).

Oosit primer terbungkus dengan ketat oleh kapsul yang terdiri dari selapis sel skuamus yaitu **sel-sel folikel** yang berasal dari *somatic support cells*. Kapsul beserta oosit primer didalam-nya disebut **folikel primordial**. Pada kehamilan 5 bulan jumlah folikel primordial ini mencapai puncak yaitu sekitar 7 juta. Kebanyakan folikel ini akan mengalami degenerasi, sehingga pada saat lahir berjumlah 700 ribu sampai 2 juta dan pada pubertas hanya tinggal sekitar 400 ribu.

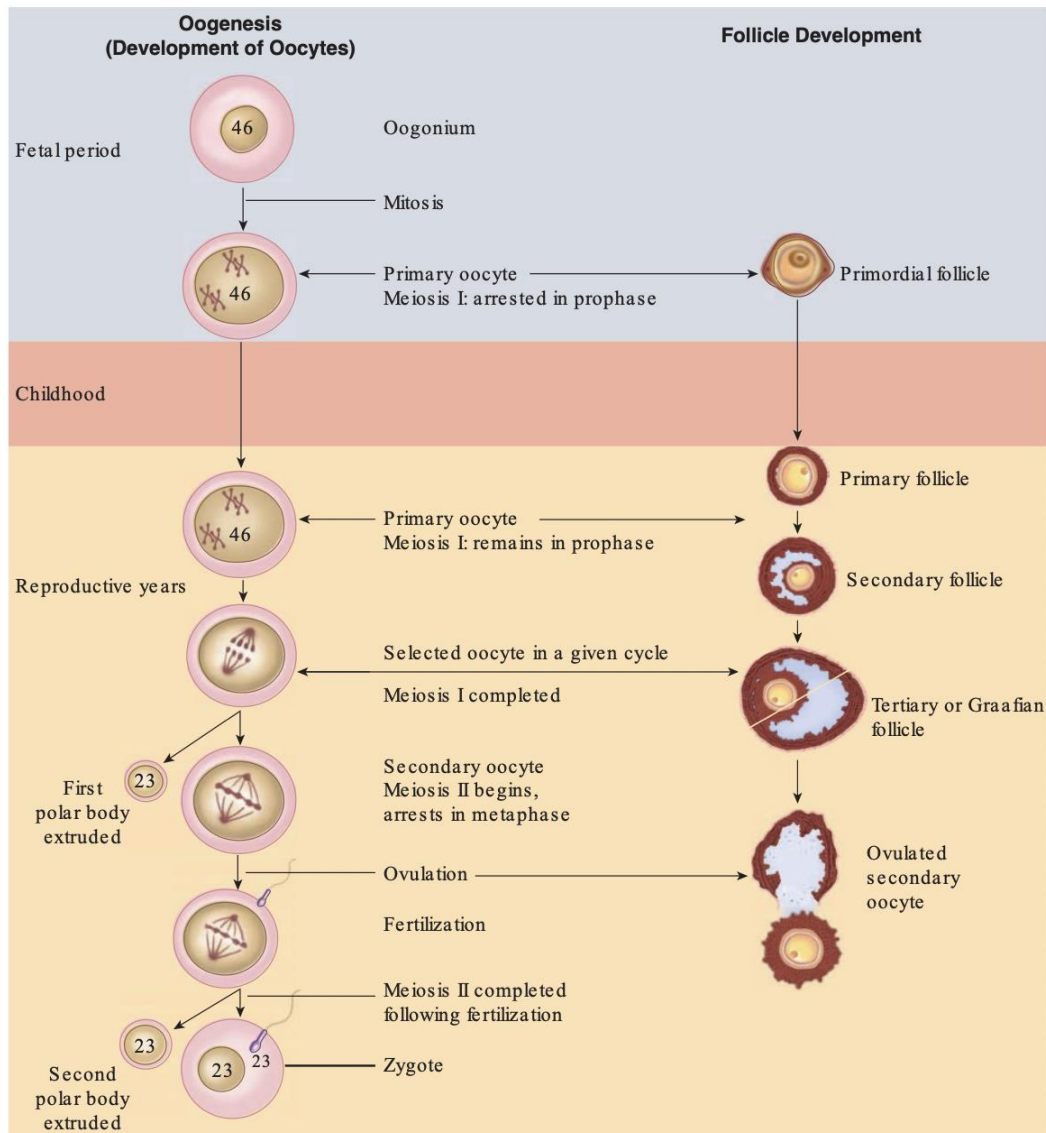
Setelah pubertas atau menars sampai menopause terjadi siklus menstruasi yang diatur oleh hormon dari hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Secara spesifik dalam siklus haid ini terjadi:

- Pematangan oosit (biasanya satu) dan folikel.
- Proliferasi endometrium.
- Ovulasi.
- Pertumbuhan korpus luteum.
- Peluruhan endometrium dan involusi korpus luteum apabila tidak terjadi fertilisasi.

Pada hari kelima haid (dihitung dari hari pertama haid) terjadi peningkatan sekresi **GnRH** dari hipotalamus. GnRH kemudian merangsang hipofisis menghasilkan **FSH (Follicle Stimulating Hormone)** dan **LH (Lutenizing Hormone)**. Selanjutnya hormon-hormon ini akan merangsang folikulogenesis dan proliferasi endometrium. Tanpa dipengaruhi oleh FSH dan LH, epitel skuamous yang terdapat pada folikel primordial mengalami penebalan sehingga mengubah epitel skuamous menjadi sel-sel kuboidal. Folikel ini sekarang disebut **folikel primer**.

Sel-sel folikel bersama-sama dengan oosit menghasilkan suatu lapisan tipis yang aselular yang merupakan glikoprotein dan akan melapisi oosit yang disebut **zona pellusida**. Zona pellusida tidak merupakan barrier yang sama sekali membatasi oosit dengan sekitarnya sebab masih ada tonjolan sel-sel folikel yang

dapat menembus zona pellusida dan berhubungan dengan membran oosit melalui *intercellular junctions*.



Gambar 5. Pematangan oosit dalam hubungannya dengan pertumbuhan folikel. Diawali dengan oogonium kemudian berkembang menjadi oosit primer – oosit sekunder. Pembelahan meiosis kedua baru lengkap setelah terjadi fertilisasi (Dikutip dari Williams Obstetrics 25<sup>th</sup>.ed 2018).

Sebanyak 5 sampai 12 folikel primer akan mengalami pertumbuhan dimana sel-sel folikel berproliferasi membentuk kapsul yang terdiri dari berlapis-lapis sel folikel sekitar oosit. Folikel ini disebut folikel yang sedang bertumbuh. Pada titik ini sebagian folikel ini (*growing follicles*) akan mengalami degenerasi, dan sebagian kecil terus bertumbuh dibawah pengaruh FSH dimana folikel ini banyak mengambil

cairan sehingga didalam folikel ini akan terbentuk rongga yang berisi cairan yang disebut **antrum**. Folikel ini sekarang disebut **folikel antral** atau **folikel vesikular**.

Pada saat yang sama jaringan ikat pada stroma ovarium sekitar folikel akan berdiferensiasi menjadi dua lapis. Lapisan dalam disebut **teka interna (theca interna)** dan lapisan luar disebut **teka eksterna (theca externa)**. Kedua lapisan ini mengalami vaskularisasi kontras dengan sel-sel folikel yang tidak mengalami vaskularisasi.

Pada akhirnya hanya satu folikel yang terus tumbuh dan membesar dengan mengabsorpsi cairan, selebihnya akan mengalami **atresia**. Kemudian oosit dikelilingi oleh sekelompok kecil sel-sel folikel yang disebut **kumulus ooforus (cumulus oophorus)**, yang menonjol kearah antrum yang sedang berkembang. Sel-sel folikel yang melapisi antrum dan sel-sel folikel yang melapisi membrana basalis folikel disebut **membrana granulosa**. Pada saat ini folikel menjadi berukuran besar sehingga disebut **folikel vesikular matang (mature vesicular follicle)** atau **folikel de Graaf**. Pada saat ini meiosis masih belum berlangsung kembali. Pembelahan meiosis akan mulai lagi setelah terjadi fertilisasi.

Mengapa hanya 5-12 folikel primordial yang mengalami folikulogenesis pada setiap siklus dan akhirnya hanya satu yang matang, sampai sekarang belum jelas diketahui. Ada kemungkinan hanya folikel tertentu yang **lebih sensitif terhadap rangsangan FSH** selama pertumbuhan. Kemungkinan lain adalah adanya proses seleksi yang kompleks yang diatur oleh mekanisme umpan balik (**feedback**) antara hipofisis dan ovarium serta hormon-hormon pertumbuhan.



# PERTUMBUHAN PUBERTAS NORMAL

Leo Simanjuntak

Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

---

## PENDAHULUAN

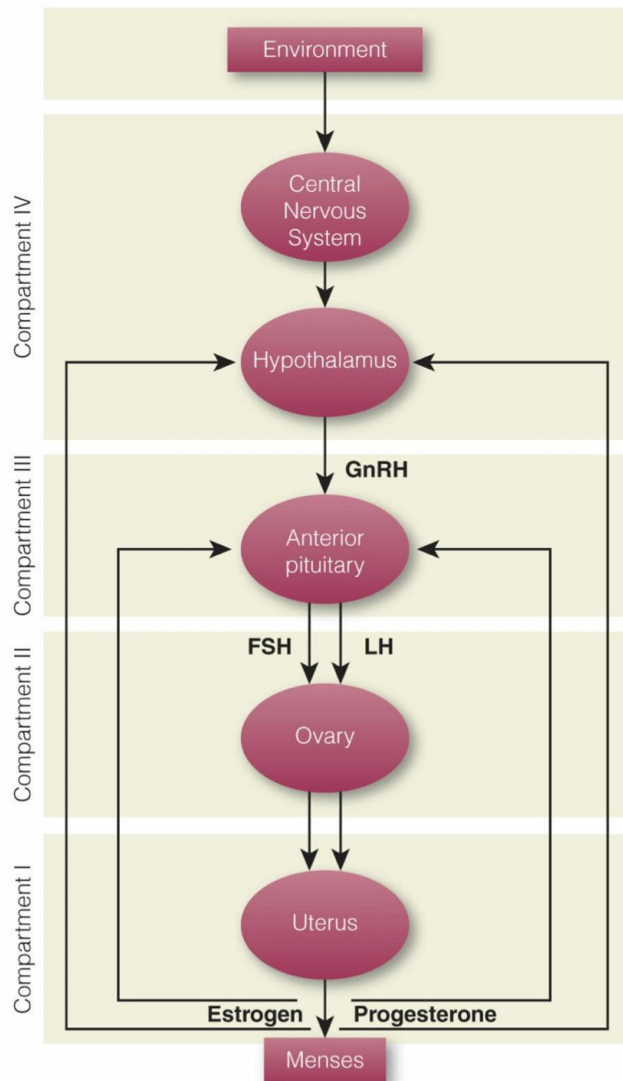
Masa pubertas bagi sebagian besar masyarakat adalah masa yang dinantikan dan disambut dengan gembira. Pubertas merupakan masa transisi dari kanak-kanak menuju dewasa disertai pertumbuhan kesuburan. Pubertas merupakan proses pematangan atau maturasi kognitif, psikososial, dan biologis. Pubertas bisa terjadi lebih awal atau prematur dan bisa juga terjadi lambat.

Perubahan-perubahan neuroendokrin dan fisiologis yang terjadi pada pubertas menyebabkan terjadinya ovulasi dan menstruasi. Pada masa ini terutama terjadi pertumbuhan tanda-tanda seksual sekunder disertai pertumbuhan bentuk tubuh, pertumbuhan kognitif dan kesuburan. Sebelum tampak perubahan-perubahan yang dapat diamati dari luar sesungguhnya sudah terjadi regenerasi zona retikularis korteks adrenal yang menghasilkan hormon androgen yang menyebabkan pertumbuhan rambut pubis, fase ini disebut adrenars. Sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium mulai berfungsi sehingga dihasilkan hormon-hormon yang akhirnya terjadi menstruasi, fase ini disebut gonadars. Pubertas sendiri merupakan serangkaian perubahan yang terjadi mulai dari pertumbuhan yang cepat (*accelerated growth*), pertumbuhan payudara (*thelarche*), pertumbuhan rambut pubis (*pubarche*) dan diakhiri dengan mulainya haid (*menarche*). Lama waktu dari mulai pertumbuhan payudara (*thelarche*) sampai terjadi haid adalah rata-rata 2,5 tahun. Lama waktu yang dibutuhkan agar proses pubertas tuntas adalah sekitar 4,5 tahun atau 1-6 tahun.

## SUMBU HIPOTALAMUS-HIPOFIFIS-OVARIUM

Hipotalamus menghasilkan GnRH secara pulsasif yang merangsang reseptor-reseptor GnRH dalam hipofisis sehingga dihasilkan FSH dan LH secara pulsasif juga. Selanjutnya FSH dan LH akan merangsang pematangan elemen-elemen germinal dalam ovarium dan akhirnya menghasilkan hormone estrogen dan

progesteron. Aktifitas sumbu ini akan terus berlanjut secara siklik sampai menopause terjadi (Gambar 1).



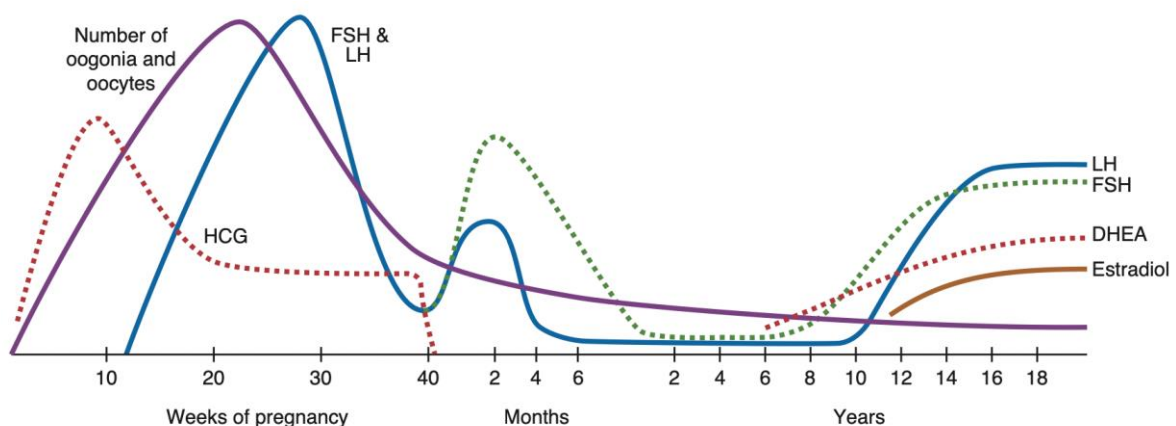
Gambar 1. Sumbu Hipotalamus-Hipofisis-Ovarium yang mendasari proses terjadinya haid, yang dibagi menjadi kompartemen I, II, III dan IV, masing-masing berperan penting (Dikutip dari Fritz & Speroff, 2011).

Sesungguhnya sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium sudah mulai berfungsi sejak dalam kandungan. Pada usia 10 minggu hipotalamus janin sudah mengandung GnRH. Hubungan hipotalamus-hipofisis melalui sistem vena portal sudah terbentuk pada kehamilan 9-10 minggu dan sempurna pada kehamilan 19-20 minggu. Akibatnya konsentrasi FSH dan LH dalam hipofisis meningkat drastis. Sekresi FSH dan LH dari hipofisis ke dalam sirkulasi janin mulai terjadi pada kehamilan 12 minggu, meningkat terus dan mencapai puncak antara minggu ke 20-

24, selanjutnya menurun dalam 10 minggu terakhir kehamilan diduga disebabkan umpan balik negatif estrogen dan progesteron yang dihasilkan plasenta.

Setelah lahir kadar hormon estrogen dan progesteron turun drastis karena hubungan ibu dengan janin melalui plasenta dan tali pusat terputus, dengan demikian umpan balik negatif melalui sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium berhenti. Akibatnya terjadi sekresi GnRH diikuti kenaikan kadar FSH terutama pada bayi wanita dan LH pada bayi laki-laki. Bahkan pada bayi wanita kadar FSH dapat meningkat melebihi kadar pada wanita dewasa normal. Dalam beberapa bulan pertama kehidupan sudah terjadi pertumbuhan folikel disertai sekresi estradiol yang dapat mencapai kadar fase midfolikuler siklus haid normal. Pada bayi laki-laki LH merangsang sekresi testosteron dari testis. Kadar gonadotropin (FSH dan LH) dan steroid (estrogen dan progesteron pada wanita dan testosteron pada laki-laki) pada bayi wanita mencapai puncak pada usia 3-6 bulan, sementara pada bayi laki-laki pada usia 12-18 bulan dan selanjutnya menurun hingga dicapai kadar seperti masa prepubertas pada usia 9-12 bulan pada bayi wanita dan usia 24-36 bulan pada bayi laki-laki, dan selanjutnya akan meningkat kembali mulai masa pubertas. Penurunan ini diduga terjadi akibat pematangan mekanisme umpan balik pada sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium (Gambar 2).

Periode waktu antara masa kanak-kanak dengan pubertas disebut masa "*Juvenile pause*". Pada masa ini dianggap sumbu-hipotalamus-hipofisis-ovarium dalam keadaan dorman. Teori yang dianut sampai saat ini adalah *hypothalamic gonadostat*, yang mengatur sensitifitas hipotalamus terhadap umpan balik negatif hormon-hormon steroid dari ovarium.



Gambar 2. Perubahan hormon-hormon mulai dari janin dalam kandungan sampai dewasa (Dikutip dari Fritz & Speroff, 2011)

## PUBERTAS

Sebagai respon terhadap peningkatan sekresi gonadotropin terjadi peningkatan kadar basal estrogen dengan cepat. Kadar Inhibin B juga meningkat tajam pada pertengahan masa pubertas dari tidak terdeteksi pada masa prepubertas, kemudian menurun pada fase berikutnya. Kadar Inhibin A meningkat perlahan-lahan dari tak terdeteksi pada prepubertas dan mencapai kadar dewasa setelah menars. Menars terjadi pada fase pubertas lanjut, bersamaan dengan peningkatan kadar estradiol dan inhibin B yang menyebabkan umpan balik negatif terhadap sekresi gonadotropin. Pada awal-awal setelah menars siklus haid masih belum teratur sampai sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium sudah berkembang sehingga mekanisme umpan balik sudah matang yang biasanya berlangsung selama 1 tahun atau lebih setelah menars.

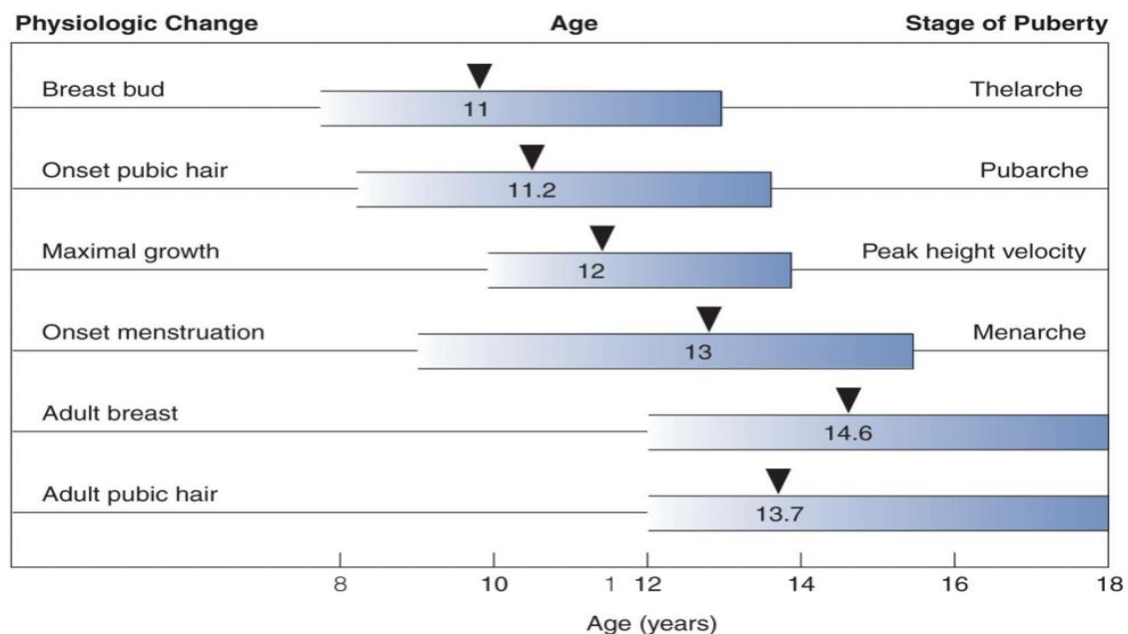
Waktu, urutan dan fase-fase pubertas bervariasi pada setiap individu, tetapi peristiwa-peristiwa penting yang terjadi dapat diperkirakan. Diawali dengan adrenars yaitu terjadi aktivasi sekresi androgen dari adrenal yang menyebabkan fase pubars yaitu pertumbuhan rambut pubis. Fase gonadars yaitu aktivasi sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium akan menyebabkan pertumbuhan tubuh, merangsang terjadinya telars yaitu pertumbuhan payudara dan diakhiri dengan menars yaitu timbulnya haid yang pertama.

Pada adrenars terjadi peningkatan produksi androgen dari adrenal yang ditandai dengan peningkatan kadar DHEA-S (*dehydroepiandrosterone-sulfate*) dalam serum yang dimulai pada usia 6 tahun baik pada pria dan wanita. Indikator yang digunakan menandakan fase adrenars apabila kadar DHEA-S dalam serum > 40 ug/dL. Sekresi hormon adrenal yang menetap akhirnya akan merangsang fase pubars yang ditandai munculnya rambut pubis dan pilosebaceus yang terdiri dari folikel rambut dan kelenjar sebaceus mulai aktif. Fase adrenars tidak dipengaruhi oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium. Fase adrenars terjadi mendahului pematangan sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium (gonadars) kurang lebih 2 – 3 tahun.

Fase gonadars terjadi sekitar usia 8 tahun dimulai ketika terjadi peningkatan sekresi GnRH secara pulsasif dari hipotalamus. Selanjutnya terjadi sekresi FSH dan LH dari hipofisis yang juga secara pulsasif. Pada awalnya sekresi ini hanya terjadi pada waktu tidur dan tidak menimbulkan perubahan fenotip. Pada awal pubertas sekresi FSH dan LH terjadi sepanjang hari yang mampu merangsang ovarium untuk

menghasilkan estrogen. Akibatnya akan terjadi pertumbuhan putting payudara (telars).

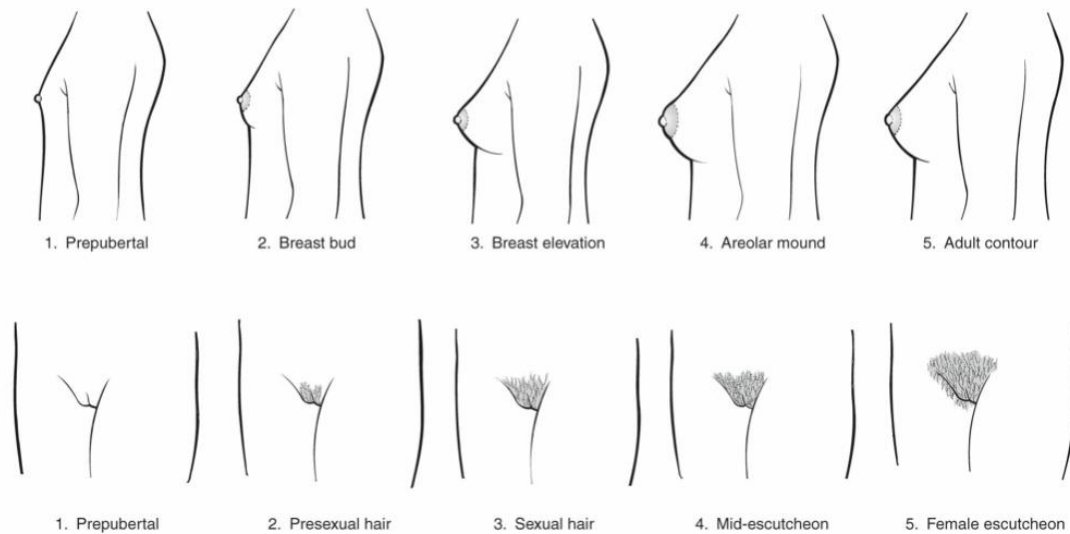
Pertumbuhan yang cepat (*accelerated growth*) mulai terjadi pada usia sekitar 9-10 tahun dan mencapai puncak pada usia 12 tahun dengan kecepatan pertambahan 9 cm/ tahun. Pertumbuhan ini terjadi sebagai akibat efek langsung hormon steroid dan hormon pertumbuhan (GH) terhadap epifisis tulang (Gambar 3).



Gambar 3. Rata-rata usia terjadinya perubahan-perubahan pada pubertas (Dikutip dari Callahan, & Caughey, 2018)

Sekitar 17% - 18% berat badan seorang dewasa bertumbuh pada saat pubertas. Pertumbuhan tungkai terjadi mendahului pertumbuhan batang tubuh. Pertumbuhan badan pada masa pubertas terjadi 2 tahun lebih awal pada wanita dibandingkan pria. Puncak kecepatan pertumbuhan terjadi kira-kira 6 bulan sebelum menars. Kecepatan pertumbuhan pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan wanita yaitu 10,3 cm/tahun pada masa puncak pertumbuhan.

Fase telars atau pertumbuhan payudara mulai terjadi sekitar usia 10 tahun. Pertumbuhan payudara adalah perubahan pertama yang terlihat pada pubertas sebagai respon terhadap peningkatan kadar estrogen. Pada waktu yang bersamaan terjadi pertumbuhan vagina dan uterus. Pertumbuhan payudara terus berlanjut selama pubertas bahkan sampai dewasa seperti yang digambarkan oleh Marshal dan Tanner (Gambar 4).



Gambar 4. Fase telars dan pubars menurut klasifikasi Tanner  
(Dikutip dari Callahan, & Caughey, 2018)

Pertumbuhan rambut pubis biasanya terjadi pada usia sekitar 11 tahun dan disertai pertumbuhan rambut di ketiak (*axillary hair*). Fase pubars terjadi mengikuti telars tetapi kadang-kadang terjadi variasi pubars mendahului telars terutama pada wanita *Afro-americans*. Pertumbuhan rambut pubis dan ketiak adalah akibat peningkatan kadar androgen dalam darah.

Rata-rata usia menars atau haid yang pertama adalah antara 12 dan 13 tahun atau sekitar 2,5 tahun setelah telars. Seiring dengan pematangan sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium maka dimulai siklus haid yang ditandai dengan terjadi haid yang pertama atau menars. Siklus haid masih ireguler dalam 1-2 tahun pertama setelah menars hal ini menandakan siklus yang tidak disertai ovulasi.

### Onset Pubertas

Apa yang memicu onset pubertas atau saat mulainya pubertas belum dipahami sepenuhnya tapi diyakini dipengaruhi oleh banyak faktor meliputi faktor genetik, kondisi kesehatan secara umum, lingkungan sosial dan paparan terhadap lingkungan.

Secara genetik terdapat 10 variasi pada kluster *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) kromosom 6q21 dan 9q31.2 yang berhubungan dengan usia menars. Ditemukan variasi pada gen LIN28B yang terdapat pada kromosom 6q21 yang berkaitan dengan usia menars. Gen-gen lain yang berkaitan adalah gen

*fat mass and obesity associated gene* (FTO) dan *neuronal growth regulator 1* (NEGR1), keduanya berkaitan dengan obesitas pada masa kanak-kanak. Dalam satu keluarga terdapat kecenderungan usia menars dini apabila ada riwayat keluarga dengan usia menars dini.

Anak-anak yang tinggal dekat katulistiwa, pada daerah yang rendah, diperkotaan dan obes akan mengalami menars lebih awal dibandingkan yang tinggal di bumi belahan utara, dataran tinggi, pedesaan dan berat badan yang normal. Diyakini ada toksik dari lingkungan yang bertindak sebagai *endocrine disruptors* yang mempengaruhi perkembangan seksual.

Usia menars di AS terus menurun, pada tahun 1960-an sekitar 12,75 tahun, turun menjadi 12,5 tahun pada tahun 1990-an. Penelitian pada tahun 1997 menemukan usia pubertas yang semakin menurun. Secara umum usia menars pada wanita kulit hitam AS 8-9 tahun dan kulit putih pada usia 10 tahun, telars dan pubars terjadi pada usia 6 tahun pada kulit hitam dan 7 tahun pada kulit putih.

Pubertas lambat (pubertas tarda) merupakan keterlambatan pertumbuhan tanda-tanda seks sekunder lebih dari 2 SD diatas populasi yang normal. Pubertas tarda terjadi akibat fase gonadars yang lambat. Wanita yang belum terjadi pertumbuhan payudara pada usia 13 tahun atau belum menars pada usia 16 tahun dianggap mengalami pubertas lambat.

## **Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Onset Pubertas**

### **1. Gizi**

Gizi yang baik berhubungan dengan onset pubertas karena terbukti gizi yang kurang menyebabkan fase gonadars yang terlambat terutama pada wanita. Sebaliknya pada obesitas pertumbuhan payudara dan menars terjadi lebih awal. Sejalan dengan itu terbukti menars terjadi pada berat badan tertentu dibandingkan dengan usia tertentu. Secara umum dipahami bahwa pengaruh gizi terhadap onset pubertas adalah terletak pada perkembangan fase gonadars yaitu dengan mempengaruhi aktifitas GnRH di hipotalamus.

### **2. Bahan-bahan kimia**

Berbagai bahan-bahan kimia yang dikenal sebagai *Endocrine disrupting chemicals* (EDCs), seperti *polychlorinated biphenyl* (PCB), *polybrominated biphenyl* (PBB), dan *bisphenol A* (BPA), tembakau dan alcohol diduga mempengaruhi onset pubertas meskipun demikian diperlukan pembuktian lebih lanjut. Kebanyakan EDC

mempunyai efek estrogenik dan antiandrogen. EDC dapat merangsang pertumbuhan payudara dan secara sentral mempengaruhi hipotalamus dan hipofisis. Fitoestrogen yang terdapat dalam kacang kedelai, kacang-kacangan dan beberapa sayuran bertindak sebagai *selective estrogen receptor modulators* (SERMS). Secara umum EDC berperan mempercepat onset pubertas dan memperpanjang masa pubertas tergantung usia terpapar dan lamanya terpapar.

### 3. Etnis dan Ras

Latar belakang etnik dan ras tidak mempengaruhi onset pubertas. Onset pubertas lebih awal pada wanita dengan diet protein hewani dibandingkan diet tinggi protein nabati yang bersumber dari biji-bijian meskipun hubungannya tidak signifikan.

### 4. Aktifitas fisik dan Stres

Aktifitas fisik yang sedang tanpa disertai penurunan berat badan tidak mempengaruhi onset pubertas, tetapi pada aktifitas fisik berat pertumbuhan payudara dan menars terlambat. Hubungan yang jelas terlihat pada penari ballet, pelari jarak jauh dan pemain *skateboard* dimana berat badan harus dipertahankan dalam berat tertentu. Wanita ini biasanya juga mengalami amenorea. Proses yang mendasarinya adalah sama dengan pada gizi kurang dimana terjadi penekanan pada aktifitas GnRH di hipotalamus.

Faktor stres juga diyakini mempengaruhi onset pubertas yang dasarnya sama seperti pada latihan fisik yang berlebihan diikuti perlambatan fase gonadars. Stres dan aktifitas fisik berlebihan pada atlet saling berkaitan karena seorang atlet harus tetap menjaga berat badan dan menjaga performa tetap prima.

### 5. Faktor Prenatal

Faktor-faktor prenatal dan faktor lingkungan sangat berpengaruh terhadap perkembangan dikemudian hari. Bayi-bayi dengan pertumbuhan janin terhambat (PJT) atau BBLR memiliki risiko menderita resistensi insulin, hipertensi, DM, sindroma metabolik dan penyakit jantung koroner dikemudian hari. Risiko ini semakin meningkat apabila terjadi kenaikan berat badan yang berlebihan pada tahun-tahun pertama kehidupan.

Pada wanita dan pria yang terlahir dengan PJT terjadi fase adrenars yang lebih cepat. Peningkatan adrenal yang lebih dini menyebabkan sensitifitas umpan balik estrogen dan progesteron berkurang. Apakah hal ini berpengaruh terhadap fungsi GnRH masih belum jelas dipahami. Pada sebagian wanita-wanita ini terjadi



peningkatan risiko menderita *polycystic ovary syndrome* (PCOS) dikemudian hari. Onset pubertas pada wanita yang lahir PJT masih kontroversi sedangkan pada pria onset pubertas tetap normal.

#### 6. Adopsi atau migrasi ke negara maju

Pada wanita yang bermigrasi dari negara-negara sedang berkembang seperti Asia dan Amerika Selatan ke negara-negara maju didapati pertumbuhan fase gonadars yang lebih dini. Fase gonadars terjadi mendahului fase-fase lain. Diduga hal ini disebabkan banyak faktor diantaranya nutrisi yang baik dan kondisi lingkungan sosial

### **RINGKASAN PERISTIWA SELAMA PUBERTAS**

1. Sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium mengalami diferensiasi dan perkembangan sejak dalam kandungan dan sudah berfungsi sepenuhnya sebelum lahir. Selama masa kanak-kanak sumbu ini tidak aktif karena sekresi GnRH dari hipotalamus ditekan oleh mekanisme inhibisi sentral dan ditekan oleh umpan balik negatif hormon steroid meskipun kadarnya sangat rendah (hipotalamus sangat sensitif).
2. Pada usia menjelang remaja (*late childhood*) terjadi peningkatan produksi hormon androgen dari adrenal sehingga terjadi pertumbuhan rambut pubis dan rambut ketiak (Pubars).
3. Terjadi aktivasi sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium yang dimulai terjadinya sekresi pulsasif GnRH (Gonadars). Pada awalnya peningkatan GnRH terjadi pada malam hari sewaktu tidur tetapi kemudian sepanjang hari. Terjadi peningkatan hormone FSH dan LH sebelum usia 10 tahun, yang diikuti peningkatan hormon estrogen sehingga terjadi pertumbuhan payudara (Telars).
4. Terjadi pertumbuhan tulang-tulang (*accelerated growth*) yang mendahului fase telars dan pubars terutama akibat peningkatan hormon GH, selanjutnya GH merangsang sekresi IGF-I dan meningkatkan kadar hormon-hormon steroid. Hormon steroid selanjutnya akan membatasi pertumbuhan tulang pada dewasa dengan merangsang fusi epifisis.

5. Pada midpubertas kadar estrogen sudah cukup tinggi sehingga terjadi proliferasi endometrium dan akhirnya terjadi haid yang pertama (Menars). Pada awal-awal siklus haid masih anovulasi, seiring dengan maturase mekanisme umpan balik positif oleh estrogen akhirnya siklus menjadi berovulasi dan haid menjadi teratur pada akhir masa pubertas.

# Haid dan Siklusnya

Leo Simanjuntak

Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

---

## PENDAHULUAN

Haid adalah perdarahan secara periodik dan siklik dari uterus disertai pelepasan (deskuamasi) endometrium. Endometrium adalah lapisan epitel yang melapisi rongga rahim yang permukaannya terdiri atas selapis sel kolumnar bersilia dengan kelenjar-kelenjar. Endometrium dibagi dua lapis yaitu lapisan fungsional/lapisan superfisial dibagian atas dan lapisan basal dibawah yang merupakan asal dari lapisan fungsional. Lapisan fungsional inilah yang mengalami pelepasan selama haid sedangkan lapisan basal tidak. Regenerasi terjadi dari lapisan basal membentuk lapisan superfisial pada siklus berikut.

Pengaturan siklus haid melibatkan aksis atau sumbu hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Siklus haid yang teratur memerlukan pengaturan yang tepat antara sinyal-sinyal stimulasi dan inhibisi (mekanisme umpan balik) yang berlangsung pada aksis ini yang melibatkan hormon-hormon yaitu GnRH, FSH, LH, estrogen, dan progesteron serta peptida seperti inhibin.

Panjang siklus haid adalah jarak antara tanggal permulaan haid yang lalu dengan permulaan haid berikutnya. Secara konvensi diterima hari mulainya perdarahan disepakati sebagai hari pertama siklus haid dan merupakan permulaan fase folikuler siklus menstruasi. Kapan waktu yang tepat darah keluar dari ostium uteri tidak dapat dipastikan maka panjang siklus haid mengandung kesalahan  $\pm 1$  hari. Penelitian klasik yang dilakukan oleh Treloar dkk menemukan bahwa median panjang siklus haid adalah 28 hari dengan rentang 25 – 35 hari. Secara tipikal diterima panjang siklus haid adalah  $28 \pm 7$  hari. Variasi panjang siklus haid terjadi akibat perubahan pada fase follikular sedangkan fase luteal adalah konstan 14 hari.

Lamanya haid atau lamanya perdarahan haid yang dianggap normal berkisar  $4 \pm 2$  hari dengan volume darah yang hilang berkisar 20-60 ml. Hari pertama keluarnya darah dari vagina dihitung sebagai hari pertama siklus haid. Penelitian terhadap 2700 wanita didapati siklus haid masih belum teratur (ireguler) dalam 2 tahun pertama setelah menars diikuti siklus yang regular dan kemudian kembali ireguler dalam 3 tahun menjelang atau sebelum menopause. panjang siklus haid

terpendek dijumpai pada usia akhir 30-an, dan 2-4 tahun menjelang menopause akan memanjang. Dalam 10-15 tahun menjelang menopause atau pada usia sekitar 37-38 tahun, terjadi atresia folikel yang cepat dimana pada saat ini jumlah folikel berkisar 25.000.

## **REGULASI HAID**

Secara historis berbagai cerita mistis mewarnai pemahaman akan siklus menstruasi. Pemahaman semakin lengkap perlahan-lahan seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi. Siklus haid yang normal membutuhkan kerjasama yang harmonis pada aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium. Haid berlangsung secara siklik dan periodik artinya bahwa terjadi proses yang berulang-ulang yang melibatkan aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium dalam periode waktu yang tertentu. Atas dasar ini setiap gangguan pada siklus haid akan mudah dipahami dengan menilai komponen-komponen pada aksis ini.

Untuk lebih mudah memahami maka siklus haid dibagi dalam tiga fase yaitu fase folikuler, saat ovulasi dan fase luteal. Pada masing-masing fase ini terdapat pola hormonal yang khas baik pada hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Pada saat yang bersamaan terjadi perkembangan endometrium dibawah pengaruh hormon estrogen dan progesteron yang dihasilkan di ovarium. Fase folikuler dan luteal di ovarium secara bersamaan di endometrium berlangsung fase proliferasi dan sekresi.

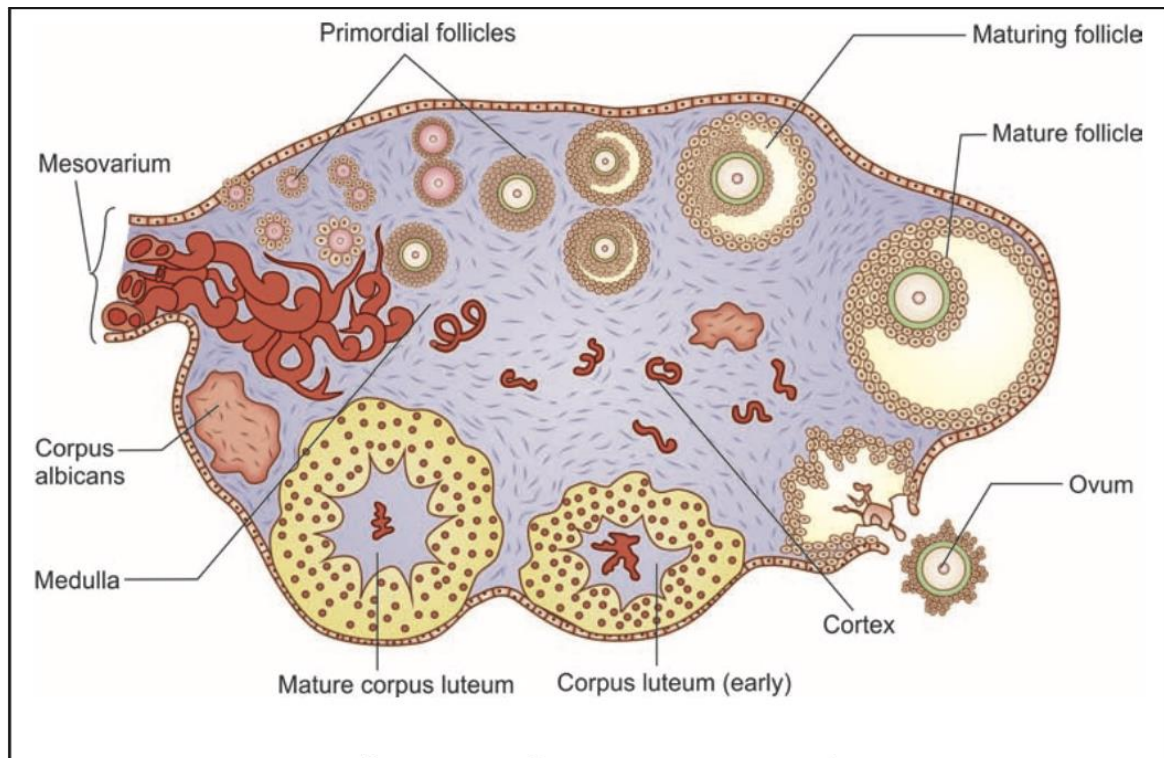
### **1. Fase Folikuler**

Fase ini dikenal sebagai fase pertumbuhan folikel dalam ovarium. Selama fase folikuler berlangsung peristiwa yang teratur dan berurutan sehingga memungkinkan sejumlah tertentu folikel bertumbuh dan pada akhir fase folikuler terdapat satu folikel matang yang siap berovulasi. Fase folikuler berlangsung selama 10-14 hari, ditandai dengan pertumbuhan folikel primordial, folikel pre-antral, antral dan folikel yang matang.

- Folikel Primordial

Pertumbuhan folikel sudah dimulai pada masa embrio dalam kandungan. Pada minggu ke 5-6 usia kehamilan sel-sel germinal primordial dari *yolk sac*, *allantois*, dan *hindgut* bermigrasi ke *genital ridge*. Mulai minggu ke-6-8 terjadi pembelahan mitosis sel-sel germinal dan pada usia kehamilan 16-20 minggu dicapai jumlah oosit maksimal yaitu 6-7 juta pada kedua ovarium. Pada periode ini folikel primordial berisi sebuah oosit yang dikelilingi selapis sel granulosa dan

tidak membelah dan menetap dalam profase meiosis. Folikel kemudian baru mengalami pembelahan dan bertumbuh pada saat pubertas.

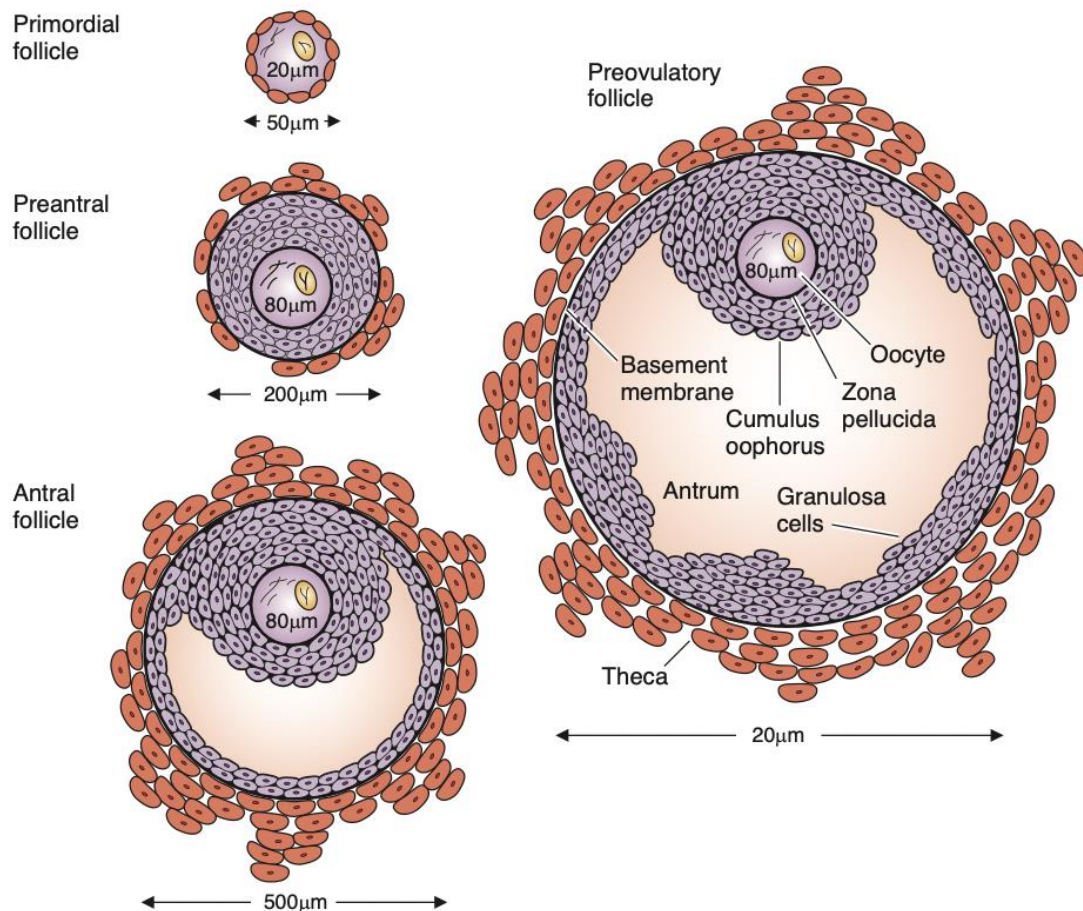


Gambar 1. Pertumbuhan folikel primordial menjadi folikel yang matang dan siap berovulasi. Rekrutmen folikel antral menjadi folikel yang akhirnya berovulasi dibawah rangsangan FSH (Dikutip dari Fritz dan Speroff, 2011)

Secara fisiologis folikel mengalami pertumbuhan dan atresia. Jumlah folikel akan terus menurun karena mengalami atresia mulai dari jumlah maksimal pada kehamilan 16-20 minggu. Pertumbuhan dan atresia folikel tidak dipengaruhi oleh kehamilan, ovulasi atau periode anovulasi. Proses atresia folikel berlangsung selama hidup termasuk pada masa bayi dan seputar menopause. Laju penurunan jumlah folikel paling cepat terjadi pada periode sebelum lahir yaitu dari 6-7 juta menjadi hanya tinggal 2 juta pada saat lahir, menjadi hanya 300.000 pada saat pubertas. Folikel yang berovulasi selama kehidupan usia reproduksi hanya 400 folikel saja.

Berapa jumlah folikel yang akan bertumbuh atau folikel yang mana yang akan mulai tumbuh dalam setiap siklus haid? Mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Jumlah folikel yang akan mulai bertumbuh dalam setiap siklus haid diduga tergantung pada ukuran folikel primordial. Pada akhirnya didapati hanya satu folikel yang matang dan siap berovulasi (Gambar 1 dan 2).

Folikel-folikel primordial yang berukuran 2-5 mm terus-menerus tersedia dalam kohort folikel yang akan bertumbuh apabila direkrut menjadi folikel yang dominan atau akan mengalami atresia. Rekrutmen satu folikel primordial yang akan bertumbuh dan akhirnya berovulasi terjadi pada hari-hari pertama siklus haid bahkan sudah terjadi pada masa transisi antara fase luteal ke fase folikuler. Sebuah folikel primordial memerlukan waktu sekitar 85 hari menjadi folikel yang siap untuk berovulasi (*preovulatory*).



Gambar 2. Struktur folikel primordial, preantral, antral dan preovulatory (matang) (Dikutip dari Fritz dan Speroff, 2011)

Mayoritas waktu pertumbuhan folikel ini tidak tergantung pada hormon-hormon. Hanya ada satu folikel yang direkrut dan respon terhadap rangsangan FSH sementara sisanya mengalami atresia. Folikel ini disebut folikel dominan yang terus bertumbuh dibawah rangsangan FSH dan akhirnya mengalami ovulasi. Dengan demikian peningkatan kadar FSH merupakan syarat utama untuk pertumbuhan folikel. Apabila FSH tidak meningkat dan menetap maka folikel-folikel tidak direkrut

dan tidak bertumbuh dan akhirnya akan mengalami kematian melalui proses apoptosis.

Harus selalu diingat bahwa pada tahap awal pertumbuhan folikel tidak dipengaruhi oleh FSH. Maturasi folikel primordial ditandai dengan ukuran oosit yang membesar disertai perubahan sel-sel granulosa menjadi kuboidal. Terdapat *gap junctions* antara oosit dengan sel granulosa yang menjadi penghubung yang menyalurkan nutrisi, metabolit dan sinyal-sinyal antara keduanya. Pada satu sisi terjadi inhibisi maturasi tahap akhir folikel oleh faktor-faktor yang berasal dari sel-sel granulosa. Sementara itu pada sisi lain pertumbuhan folikel dipengaruhi oleh faktor-faktor regulasi yang berasal dari oosit. Faktor-faktor yang terlibat dalam pertumbuhan folikel ini antara lain *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), *neurotrophins*, *activins*, *inhibins*, *antimüllerian hormone* (AMH) dan *bone morphogenetic proteins* (BMPs).

Activin, BMPs, merangsang pertumbuhan folikel primordial sementara inhibin dan AMH sebaliknya menghambat. AMH merupakan inhibitor pertumbuhan folikel primordial yang penting. Diyakini *activin* dan *inhibin* sangat berperan menentukan jumlah folikel primordial (*follicular pool*) dalam ovarium janin dalam kandungan. Neurotrophins sangat penting dalam diferensiasi dan keberlangsungan hidup neuron baik saraf perifer maupun sentral, diduga berperan juga dalam perkembangan ovarium. Penelitian pada tikus neurotropins merangsang diferensiasi dan sintesis reseptor FSH pada sel-sel granulosa. Bagaimana faktor-faktor ini berperan masih belum sepenuhnya dipahami dan masih terus dipelajari.

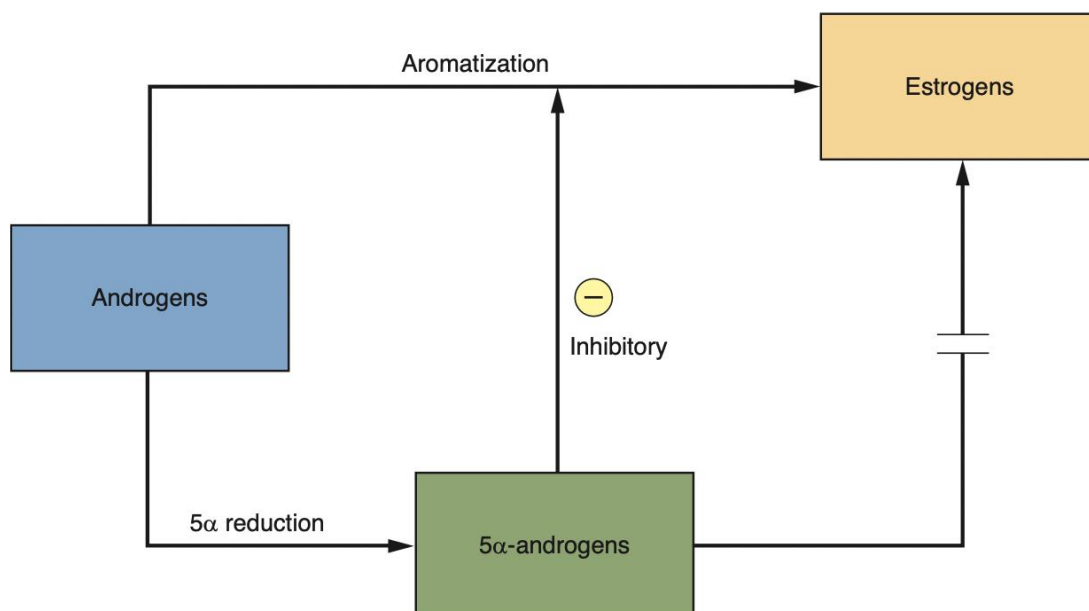
- Folikel Pre-Antral

Pertumbuhan folikel preantral berada dibawah pengaruh FSH (Gambar 2). Sel-sel granulosa mengalami proliferasi dan seiring dengan itu terjadi peningkatan kadar hormon estrogen. Sel-sel granulosa pada folikel preantral mampu mensintesis ketiga jenis hormon steroid yaitu estrogen, androgen dan progesteron, tetapi lebih dominan estrogen. Terjadi juga proses aromatisasi yaitu sintesis estrogen dari androgen oleh enzim aromatase yang dirangsang oleh FSH. Dengan demikian FSH berfungsi merangsang pertumbuhan sel-sel granulosa dan juga merangsang steroidogenesis. Reseptor FSH pada sel-sel granulosa baru ditemukan mulai pada folikel preantral. Jumlah reseptor FSH dapat mencapai 1500 reseptor dalam satu sel granulosa. FSH bersama-sama dengan estrogen merangsang proliferasi sel-sel

granulosa dan juga merangsang akumulasi reseptor FSH dalam sel-sel granulosa. Keberadaan estrogen didalam folikel memungkinkan folikel berespon terhadap FSH meskipun kadar FSH rendah. FSH juga berfungsi menginduksi pembentukan reseptor LH dalam folikel.

Tidak semua sel-sel granulosa memiliki reseptor terhadap gonadotropin (FSH) atau hanya terdapat sedikit reseptor. Oleh karena itu terdapat komunikasi khusus dalam folikel dimana sel-sel granulosa yang memiliki reseptor yang cukup akan memberi sinyal melalui *gap junctions* kepada sel yang sedikit atau tidak ada reseptor gonadotropin sehingga terjadi aktivasi enzim protein kinase. Proses seperti ini juga akan berlangsung sampai ke korpus luteum.

Reseptor androgen juga terdapat didalam sel-sel granulosa. Androgen berfungsi sebagai substrat untuk sintesis estrogen melalui proses aromatisasi dan juga berperan merangsang aktifitas enzim aromatase. Pada lingkungan kadar androgen yang tinggi maka sel-sel granulosa cenderung akan akan merubah androgen menjadi androgen yang poten yaitu *5 $\alpha$ -reduced androgens* daripada menjadi estrogen. *5 $\alpha$ -reduced androgens* ini akan menghambat enzim aromatase sehingga konversi androgen menjadi estrogen akan dihambat. Selain itu *5 $\alpha$ -reduced androgens* juga menghambat sintesis reseptor LH yang diinduksi oleh FSH. *5 $\alpha$ -reduced androgens* tidak dapat mengalami aromatisasi menjadi estrogen.



Gambar 3. Peranan androgen dalam pertumbuhan folikel (Dikutip dari Fritz dan Speroff, 2011)



Pada folikel pre-antral terjadi peristiwa sebagai berikut:

- a. Pada tahap awal pertumbuhan folikel pre-antral tidak dipengaruhi oleh hormon-hormon.
- b. Dibawah pengaruh FSH folikel primordial memasuki tahap pertumbuhan menjadi folikel pre-antral.
- c. FSH merangsang proses aromatisasi androgen didalam sel-sel granulosa sehingga dihasilkan hormon estrogen.
- d. FSH bersama-sama dengan estrogen meningkatkan jumlah reseptor FSH didalam sel-sel granulosa.

- Folikel Antral

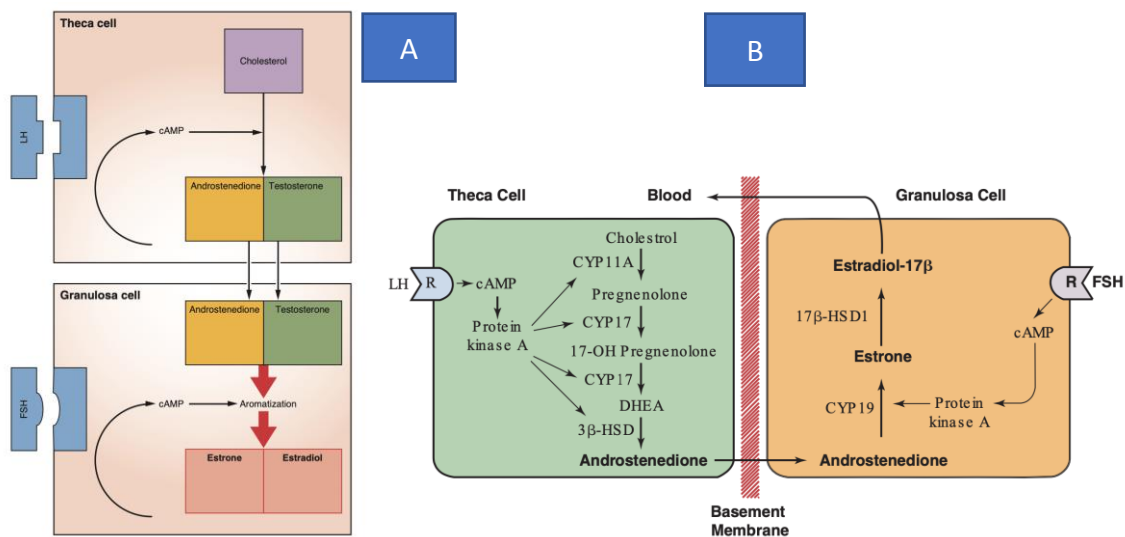
Pada fase ini terbentuk rongga didalam folikel. Rongga terbentuk akibat produksi cairan folikel dibawah rangsangan FSH dan estrogen. Cairan mengisi ruang interseluler sel-sel granulosa sehingga terbentuk rongga, dengan demikian folikel memasuki fase folikel antral. Pada fase ini sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit disebut kumulus ooforus. Cairan folikel sendiri kaya akan hormon-hormon terutama estrogen, faktor pertumbuhan, dan sitokin sehingga memungkinkan pertumbuhan dan maturasi oosit dan sel-sel sekelilingnya.

Dengan adanya FSH didalam folikel maka estrogen menjadi dominan dalam cairan folikel, sebaliknya apabila FSH tidak ada maka androgen menjadi dominan. Hormon LH baru ditemukan dalam cairan folikel pada pertengahan siklus haid. Apabila kadar androgen meningkat dalam plasma dan dalam cairan folikel antral sebelum waktunya akan terjadi penurunan aktifitas mitosis pada sel-sel granulosa, terjadi perubahan degeneratif oosit, dan kadar androgen dalam folikel antral akan meningkat. Dengan demikian dapat dipahami bahwa FSH dan estrogen sangat penting mempertahankan proliferasi sel-sel granulosa sehingga estrogen mencapai kadar puncak dan rasio androgen/estrogen rendah dan pertumbuhan oosit berjalan normal. Kadar androgen yang dominan dalam folikel akan menekan proliferasi sel-sel granulosa dan menyebabkan perubahan degeneratif oosit.

## **SISTEM DUA SEL – DUA GONADOTROPIN**

Aromatisasi androgen menjadi estrogen jauh lebih banyak dalam sel-sel granulosa dibandingkan dalam sel theca (Theca interna). Pada folikel pre-antral dan antral manusia, reseptor FSH hanya terdapat dalam sel granulosa dan reseptor LH hanya ada dalam sel theca. Terdapat sekitar 20.000 reseptor LH pada membrane

sel-sel theca interna dalam folikel. Dibawah rangsangan LH, sel-sel theca akan menghasilkan androgen. Androgen ini akan dibawa kedalam sel-sel granulosa lalu kemudian mengalami aromatisasi menjadi estrogen atas rangsangan FSH (Gambar 4). Sel-sel theca mengekspresikan P450c17 suatu enzim yang berfungsi mengkonversi kolesterol menjadi androgen. Sel granulosa tidak mengekspresikan enzim ini sehingga harus tergantung pada androgen yang berasal dari sel theca untuk menghasilkan estrogen melalui proses aromatisasi. Sel-sel granulosa mengekspresikan P450arom yang merupakan penanda maturasi sel-sel granulosa. Dengan bukti ditemukannya P450c17 hanya dalam sel theca dan P450arom hanya dalam sel granulosa, ini merupakan bukti yang sangat meyakinkan adanya sistem dua sel-dua gonadotropin dalam menghasilkan estrogen.



Gambar 4. Sistem Dua Sel-Dua Gonadotropin (A. Dikutip dari Speroff & Fritzz 2011; B. Dikutip dari Williams Gynecology 2016)

Dengan sistem ini maka terjadi produksi estrogen yang sangat cepat. Sistem ini baru berfungsi maksimal pada fase folikel antral. Hal ini dapat terlihat pada penelitian *in vitro* bahwa sel granulosa folikel antral akan cenderung mengubah androgen menjadi estrogen (aromatisasi), sebaliknya dengan sel granulosa pada folikel pre-antral cenderung mengubah androgen menjadi *5α-reduced androgen* yang jauh lebih poten.

Pertumbuhan folikel (folikulogenesis) sangat tergantung pada FSH dan faktor-faktor internal folikel tetapi maturasi tahap akhir dimana dibutuhkan lingkungan yang estrogenik sangat tergantung pada LH. Aromatisasi androgen menjadi estrogen membutuhkan androgen yang dihasilkan dalam sel theca yang dirangsang oleh LH.

## SELEKSI FOLIKEL DOMINAN

Folikel dominan adalah folikel yang berada dalam kondisi estrogen yang dominan, folikel inilah yang siap untuk berovulasi, dan biasanya hanya satu folikel yang sampai pada tahap ini. Proses untuk menghasilkan folikel yang dominan estrogen disebut proses seleksi. Proses seleksi ini merupakan aksi estrogen dalam dua hal yaitu: 1) interaksi lokal antara estrogen dan FSH didalam folikel, 2) efek estrogen terhadap sekresi FSH dari hipofisis. Didalam folikel estrogen bersama-sama dengan FSH bekerja dalam maturasi folikel, sebaliknya terhadap hipotalamus-hipofisis estrogen memberi umpan balik negatif sehingga produksi FSH berkurang yang selanjutnya berpengaruh terhadap pertumbuhan folikel lain yang tidak dominan. Dengan demikian folikel dominan tetap bertumbuh meskipun produksi FSH berkurang sementara folikel lain yang tidak masuk seleksi menjadi atresia melalui proses apoptosis karena reseptor FSH dalam sel-sel granulosa dan kadar FSH yang berkurang.

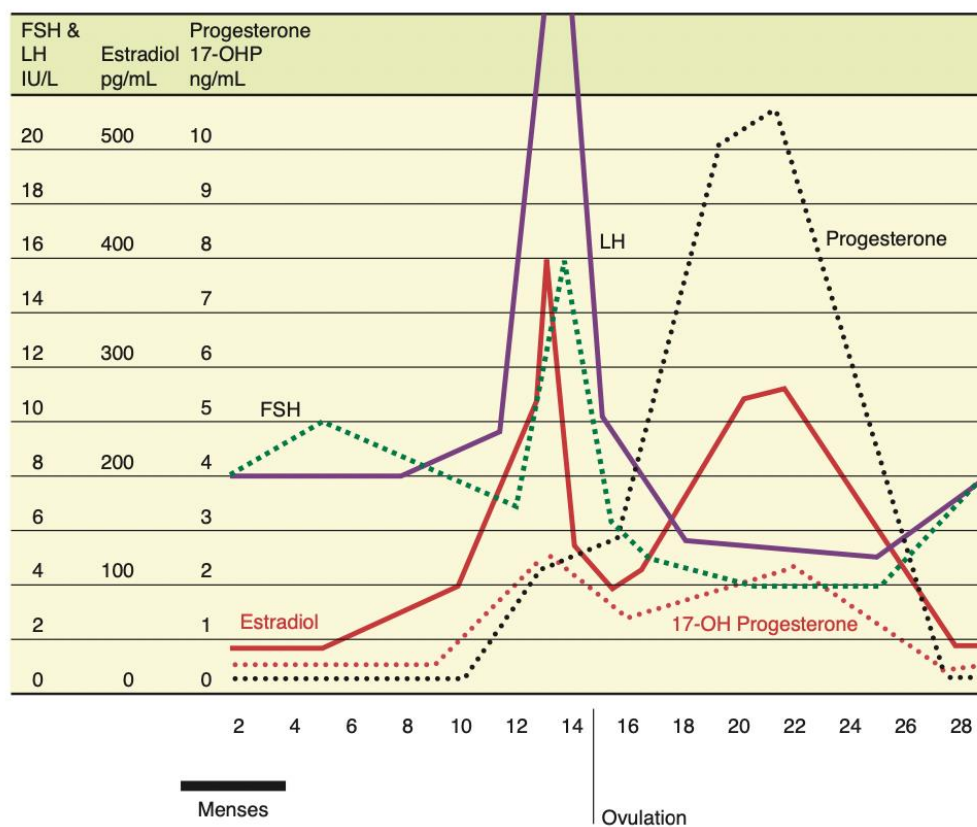
Folikel-folikel yang mengalami apoptosis menghasilkan *Tumor necrosis factor* (TNF) yang menghambat FSH sehingga sekresi estrogen dari sel-sel granulosa folikel tersebut akan berkurang dan akhirnya mengalami atresia atau kematian. Tidak demikian pada folikel dominan dimana TNF rendah sehingga stimulasi produksi estrogen oleh FSH tidak terpengaruh.

Pada tahap awal pertumbuhan folikel primordial terdapat *anti-Müllerian hormone* (AMH) didalam sel-sel granulosa dan mencapai kadar puncak pada fase folikel antral dan akan menurun ketika pertumbuhan folikel mulai dikendalikan oleh stimulasi FSH dan mulai menghasilkan estrogen. Hormon AMH pada dasarnya berfungsi menekan pertumbuhan duktus Muller pada fase diferensiasi seksual pria. AMH berperan menghambat rekrutmen folikel primordial, menghambat pertumbuhan folikel yang dirangsang oleh FSH sehingga memungkinkan hanya folikel dominan yang terus tumbuh. Atas dasar ini maka pengukuran kadar AMH dalam sirkulasi menggambarkan jumlah folikel yang sedang bertumbuh dan dapat memperkirakan penuaan ovarium dan prognosis kesuburan. Kadar AMH tidak dipengaruhi oleh gonadotropin atau hormon steroid (estrogen, androgen, progesteron) maupun pemakaian kontrasepsi hormonal, karena itu pengukuran kadar AMH dapat dipercaya pada setiap saat baik saat menstruasi.

Seiring dengan perkembangan folikel dominan maka produksi estrogen akan lebih besar dari ovarium sebelah tempat folikel dominan tumbuh yang dapat

dideteksi pada vena ovarika pada hari ke-5 siklus haid. Sehubungan dengan itu mulai terjadi penurunan perlahan-lahan kadar FSH pada fase midfolikuler diikuti dengan bertambahnya ukuran folikel. Pemberian preparat estrogen akan menyebabkan pertumbuhan folikel terhenti oleh karena estrogen menghambat produksi FSH sehingga turun sampai dibawah kadar normal (Gambar 5).

Umpan balik negatif estrogen terhadap FSH menyebabkan pertumbuhan folikel terhenti kecuali folikel dominan akan tetap tumbuh meskipun kadar FSH berkurang. Pertumbuhan folikel dominan masih tetap membutuhkan FSH, oleh karena itu sebagai respon terhadap penurunan FSH maka folikel dominan mengatasinya dengan meningkatkan produksi estrogen didalam folikel. Folikel dominan memiliki dua kelebihan disbanding folikel lain dalam kohort yaitu: a) konsentrasi reseptor FSH jauh lebih besar karena sel-sel granulosa berproliferasi lebih aktif, b) aktifitas FSH jauh lebih tinggi karena kadar estrogen lebih tinggi. Dengan demikian folikel dominan lebih sensitif terhadap rangsangan FSH, sebagai akibatnya sintesis estrogen melalui proses aromatisasi akan terus dipertahankan dalam folikel dominan.



Gambar 5. Kadar Hormon Estrogen, Progesteron, FSH, dan LH dalam siklus haid (Dari Speroff & Fritzz 2011).

Seiring dengan perkembangan sel-sel granulosa dalam folikel dominan terjadi juga pertumbuhan vaskularisasi sel-sel theka, sehingga pada hari ke-9 siklus, vaskularisasi sel-sel theka folikel dominan dua kali lebih banyak dibanding pada folikel antral. Dengan vaskularisasi yang semakin berkembang maka transport hormon ke dalam folikel dominan semakin mudah dan pertumbuhan folikel tetap dipertahankan meskipun kadar FSH menurun.

### **MEKANISME UMPAN BALIK (FEEDBACK SYSTEM)**

Siklus menstruasi dikendalikan oleh mekanisme umpan balik (*feedback*) dalam poros hipotalamus-hipofisis-ovarium. Melalui mekanisme umpan balik estrogen terhadap gonadotropin akan tercipta lingkungan yang memungkinkan folikel dominan terus bertumbuh sementara folikel-folikel lain dalam kohort mengalami atresia. Pola gambaran fluktuasi kadar hormon-hormon gonadotropin (FSH dan LH) sepanjang siklus menstruasi ditentukan oleh mekanisme umpan balik yang diperantarai oleh hormon steroid (estrogen, progesteron) dan peptida-peptida yang dihasilkan oleh folikel dominan yang langsung bekerja di hipotalamus dan hipofisis.

Kadar estrogen yang tinggi bersama-sama dengan inhibin menyebabkan umpan balik negatif terhadap FSH sehingga menyebabkan penurunan kadar FSH. Umpan balik dicapai apabila kadar estradiol > 200 pg/ml dan dipertahankan paling tidak selama 50 jam. Kadar ini dapat dicapai ketika diameter folikel dominan mencapai 15 mm. Sementara terhadap LH kadar estrogen yang tinggi menyebabkan peningkatan GnRH dan LH sehingga terjadi *LH surge*. Peningkatan GnRH dan terjadinya *LH-surge* menunjukkan bahwa estrogen menimbulkan umpan balik positif pada hipotalamus dan hipofisis. Pada saat umpan balik negatif estrogen juga bekerja pada hipotalamus dan hipofisis anterior. Progesteron memberikan umpan balik positif langsung bekerja di hipofisis, sementara menimbulkan efek inhibisi di hipotalamus.

Produksi GnRH terjadi secara pulsatif tidak secara terus-menerus dengan frekuensi dan magnitudo yang bervariasi sepanjang siklus haid. Amplitudo dan frekuensi ditentukan oleh mekanisme umpan balik yang terjadi pada hipotalamus dan hipofisis anterior. Pada fase folikuler pulsasi sekresi GnRH lebih sering tetapi

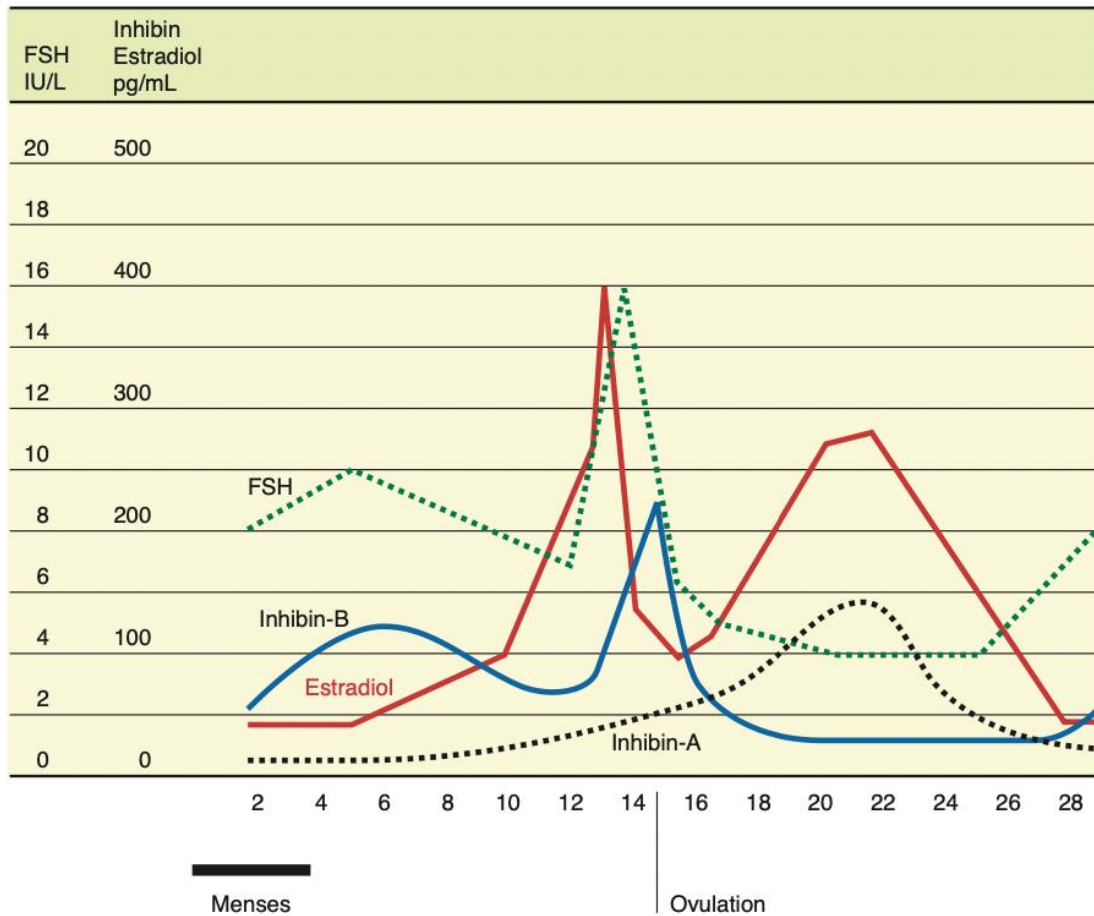
amplitudo lebih kecil dibandingkan fase luteal, dan frekuensinya meningkat menjelang ovulasi. Pola sekresi pulsasif FSH tidak mudah diamati hal ini disebabkan waktu paruh FSH yang relatif lebih panjang dibandingkan LH, namun demikian sekresi FSH dan LH terjadi secara simultan dibawah rangsangan GnRH. Pada masa transisi dari fase luteal ke fase proliferasi berikutnya, umpan balik negatif estrogen, progesteron dan inhibin terhadap GnRH dan gonadotropin (FSH dan LH) mulai menghilang. Hal ini menyebabkan peningkatan sekresi pulsasif GnRH diikuti terutama sekresi FSH daripada LH. pada saat ini terjadi peningkatan kadar FSH 3,5 kali lipat dan kadar LH meningkat 2 kali lipat dalam sirkulasi (Gambar 6).

### **INHIBIN, AKTIVIN, DAN FOLLISTATIN**

Merupakan peptida-peptida yang dihasilkan oleh sel-sel granulosa dan disekresikan kedalam cairan folikel dan kedalam aliran darah ovarium. Peptida ini tidak hanya ditemukan dalam ovarium melainkan dalam seluruh jaringan tubuh dan berfungsi sebagai regulator autokrin-parakrin. Inhibin merupakan inhibitor FSH yang penting, activin merangsang sekresi FSH dari hipofisis dan meningkatkan kerja FSH dalam ovarium. Follistin mengikat activin dengan demikian akan menekan kerja FSH.

Ada dua macam inhibin yang saling berbeda yaitu inhibin-A dan inhibin-B. keduanya memiliki subunit alfa yang identik tetapi subunit beta yang berbeda namun saling berhubungan. Dengan demikian inhibin dapat dibagi menjadi 3 subunit yaitu alfa, beta-A dan beta-B. ketiganya diproduksi oleh masing-masing mRNA yang berbeda.

Terdapat hubungan terbalik antara FSH dan inhibin yaitu FSH merangsang sekresi inhibin dari sel-sel granulosa, sebaliknya inhibin menghambat FSH. Inhibin-B adalah yang terutama dihasilkan sel-sel granulosa pada fase folikuler. GnRH dan *epidermal growth factor* (EGF) menghambat sekresi inhibin dari sel-sel granulosa sementara *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) merangsang produksi inhibin. Efek inhibisi oleh GnRH dan EGF adalah dengan menghambat produksi estrogen dan pembentukan reseptor LH yang mana keduanya dirangsang oleh FSH. Inhibisi terhadap FSH makin besar seiring dengan peningkatan sekresi inhibin kedalam cairan folikel, hal ini semakin memungkinkan hanya folikel dominan yang akan terus bertumbuh.



Gambar 6. Hubungan antara FSH, estradiol dan inhibin dalam siklus menstruasi (Dari Speroff & Fritzz 2011)

Kadar inhibin-B akan meningkat perlahan-lahan tetapi konstan secara pulsasif dalam periode setiap 60-70 menit, dan mencapai puncak pada pertengahan fase folikuler dan mulai menurun pada akhir fase folikuler dan akhirnya mencapai nadir pada pertengahan fase luteal. Pada fase luteal ekspresi inhibin berada dibawah kendali LH dan ekspresinya berubah dari inhibin-B menjadi inhibin-A. Kadar inhibin-A mulai meningkat pada akhir fase folikuler dan mencapai puncak pada pertengahan fase luteal. Inhibin-A berperan menghambat FSH sehingga mencapai nadir pada fase luteal.

Inhibin berperan menghambat kerja GnRH melalui beberapa mekanisme. Inhibin menghambat sintesis dan sekresi FSH, mencegah up-regulation reseptor GnRH, mengurangi jumlah reseptor GnRH, dan pada kadar yang tinggi merangsang penghancuran GnRH.

Activin bekerja merangsang sekresi FSH tetapi menghambat prolactin, ACTH, dan hormone pertumbuhan. Activin meningkatkan respon hipofisis terhadap GnRH

melalui peningkatan pembentukan reseptor GnRH dalam hipofisis. Inhibin dan follistatin menghambat kerja activin. Struktur gen activin homolog dengan TGF-beta, hal ini menunjukkan keduanya berasal dari family yang sama dan juga sama dengan AMH. Ada tiga macam activin yaitu activin A, activin AB dan activin B. Activin meningkatkan ikatan FSH dengan sel-sel granulosa melalui peningkatan jumlah reseptor FSH dan merangsang aromatisasi dan produksi inhibin dalam sel-sel granulosa.

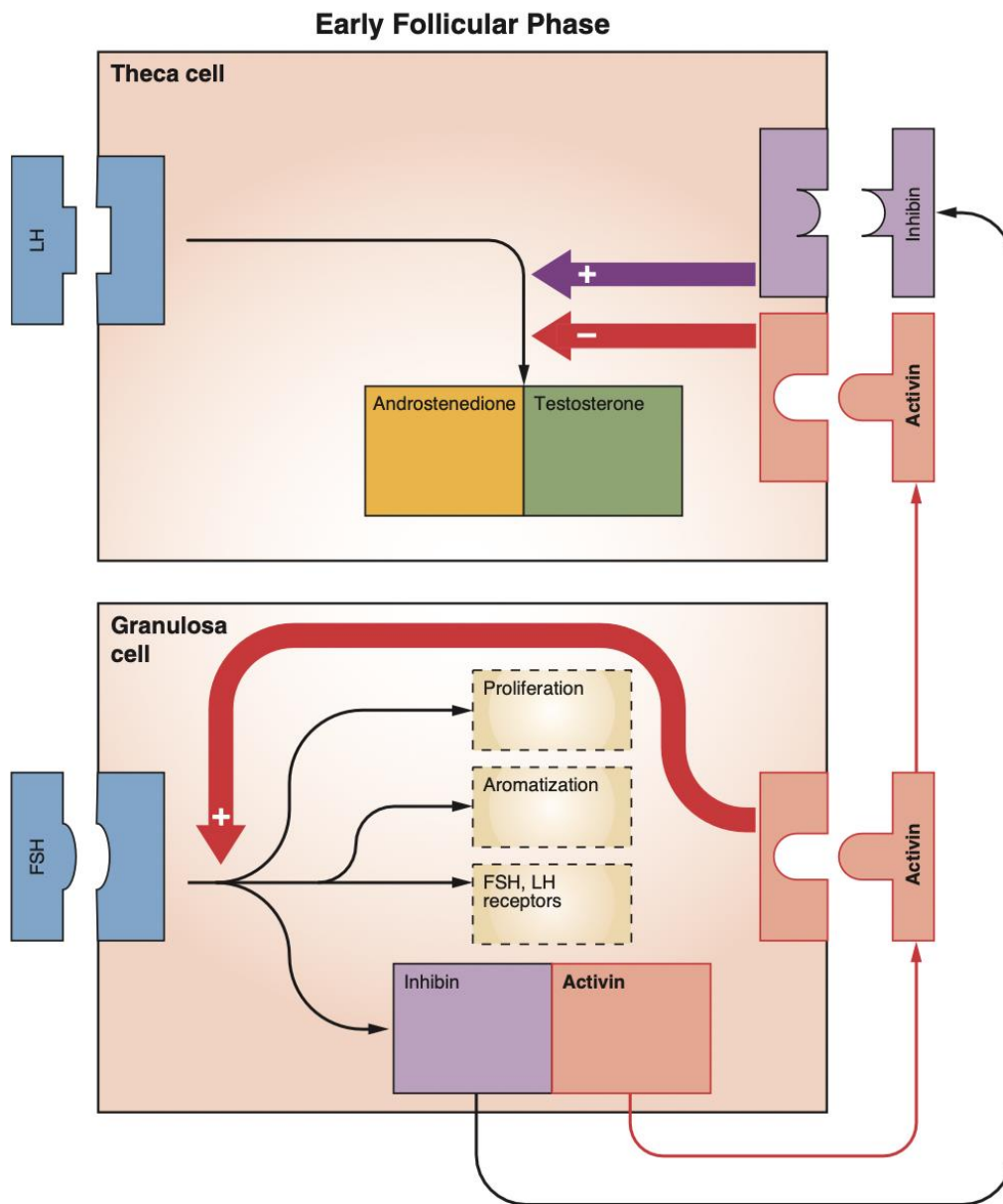
Dengan demikian produksi FSH dari hipofisis sangat dipengaruhi oleh regulasi yang melibatkan activin, inhibin dan follistatin. Didalam folikel activin dan inhibin juga berperan dengan mengadakan perubahan respon sel-sel granulosa dan sel theka terhadap FSH dan LH.

Secara ringkas peristiwa-peristiwa yang terjadi didalam folikel antral adalah:

1. Produksi estrogen pada fase folikuler terjadi mengikuti mekanisma *two-cell, two-gonadotropin*.
2. Seleksi folikel dominan terjadi pada hari ke-5 sampai hari ke-7 siklus menstruasi dan kadar estradiol dalam darah mulai meningkat bermakna pada hari ke-7 siklus.
3. Seiring dengan peningkatan kadar estradiol dari folikel dominan akan terjadi umpan balik negatif oleh estradiol terhadap FSH.
4. Kadar estradiol yang tinggi pada pertengahan fase folikuler akan menimbulkan umpan balik positif terhadap LH.
5. Estrogen menyebabkan modifikasi molekul FSH dan LH sehingga kualitas (aktifitas) dan kuantitas FSH dan LH meningkat pada pertengahan siklus haid.
6. Pada akhir fase folikuler terjadi peningkatan kadar LH yang merangsang produksi androgen dari sel-sel theka.
7. Folikel dominan sangat responsif terhadap FSH yang memungkinkan sintesis estrogen dari androgen sehingga produksi estrogen terjadi dalam jumlah besar didalam folikel dominan.
8. FSH merangsang sintesis reseptor LH didalam sel-sel granulosa.
9. Respons folikel terhadap FSH dan LH juga dipengaruhi oleh peptida-peptida seperti inhibin, activin dan follistatin serta faktor-faktor pertumbuhan.
10. Inhibin-B dihasilkan oleh sel-sel granulosa atas rangsangan FSH, juga menekan sekresi FSH dari hipofisis.



11. Aktivin dihasilkan oleh hipofisis dan sel-sel granulosa berperan meningkatkan sekresi FSH.



Gambar 7. Peranan activin, inhibin pada fase folikuler dalam sel-sel granulosa dan sel-sel theca (dikutip dari Speroff & Fritz 2011)

- Folikel Preovulasi

Pada fase ini sel-sel granulosa membesar dan sel-sel theca kaya akan vaskularisasi sehingga folikel ini tampak hiperemis dan oosit mengalami pembelahan meiosis. Produksi estrogen semakin banyak, meningkat perlahan-lahan kemudian meningkat cepat dan mencapai kadar puncak 24-36 jam sebelum ovulasi.

Puncak kadar estradiol ini akan merangsang terjadinya *LH-surge* yang selanjutnya menyebabkan ovulasi. Selain itu LH menyebabkan luteinisasi sel-sel granulosa sehingga menimbulkan produksi progesteron. Peningkatan kadar progesteron pada folikel dapat dideteksi pada hari ke-10 siklus dalam pembuluh vena ovarika tempat dimana terdapat folikel dominan. Reseptor progesteron mulai terlihat pada sel-sel granulosa folikel dominan pada fase periovulasi. Pembentukan reseptor progesterone dalam sel-sel granulosa dirangsang oleh LH.

Progesteron berperan dalam umpan balik positif oleh estrogen dalam terjadinya *LH surge*. Progesteron langsung bekerja di hipofisis. Progesteron kadar rendah berperan dalam sinkronisasi terjadinya *LH surge*. Tetapi apabila progesteron diberikan sebelum estrogen meningkat maka progesteron akan menghambat *LH surge*. Progesteron pada pertengahan siklus berperan terhadap terjadinya *FSH surge*. Dengan demikian estrogen bersama-sama dengan progesteron sangat berperan dalam folikel preovulasi sampai terjadi ovulasi, tetapi tetap membutuhkan kehadiran GnRH terus-menerus.

Produksi androgen dari ovarium fase periovulasi meningkat yang berasal dari sel-sel theka folikel-folikel yang mengalami atresia yang berubah menjadi jaringan stroma. Jaringan stroma ovarium ini mengandung reseptor LH, dan P450 sehingga mampu menghasilkan androgen. Sebagai akibatnya pada fase folikuler lanjut terjadi peningkatan kadar androstenedion sebesar 15%, dan testosteron 20% dalam sirkulasi. Pada fase ini androgen berperan secara lokal dalam ovarium akan meningkatkan proses atresia folikel, dan efek sistemik meningkatkan libido. Androgen juga berperan mempercepat kematian sel-sel granulosa dan atresia folikel, meskipun mekanismenya belum jelas dipahami.

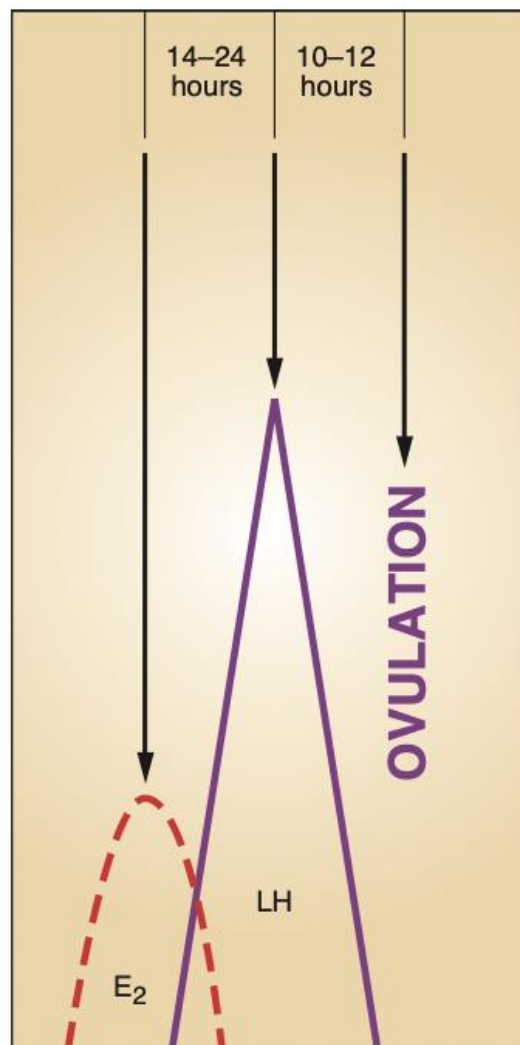
Secara ringkas peristiwa-peristiwa yang terjadi pada folikel preovulasi adalah:

1. Produksi estrogen mencukupi untuk menimbulkan *LH surge*.
2. LH menyebabkan luteinisasi sel-sel granulosa dan merangsang sintesis progesterone dalam sel-sel granulosa.
3. Kadar progesterone yang tinggi pada fase preovulasi berperan membantu efek umpan balik positif estrogen menimbulkan *LH surge*, dan juga berperan menyebabkan *FSH surge*.
4. Terjadi peningkatan kadar androgen yang terutama berasal dari jaringan theka folikel-folikel yang mengalami atresia.

## 2. Ovulasi

Ovulasi adalah peristiwa pecahnya folikel matang sehingga oosit bersama kumulus ooforus yang didalamnya terdapat sel-sel granulosa lepas dari dalam folikel. Kapan waktu terjadinya ovulasi bervariasi bahkan dari satu siklus ke siklus berikutnya pada wanita yang sama. Diperkirakan ovulasi terjadi sekitar 10-12 jam setelah kadar puncak LH dicapai dan 24-36 jam setelah kadar puncak estradiol dicapai. Onset terjadinya *LH surge* menjadi saat yang paling dipercaya untuk menduga kapan terjadi ovulasi yaitu 34-36 jam kemudian setelah *LH surge*.

Banyak penelitian yang memperlihatkan bahwa ovulasi kebanyakan terjadi dari ovarium kanan (55%) dibandingkan ovarium kiri, dan oosit dari ovarium kanan berpotensi hamil lebih tinggi.



Gambar 8. Saat terjadinya ovulasi diperkirakan 14-24 jam setelah puncak estradiol dan 10-12 jam setelah puncak kadar LH, diperkirakan 34-36 jam setelah *LH surge* (Speroff & Fritzz, 2011)

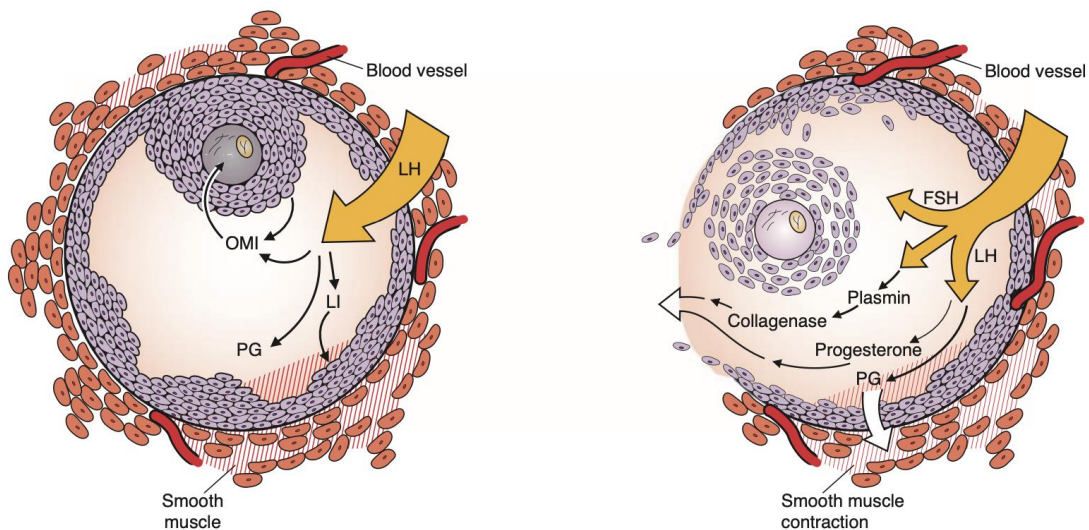
Peristiwa ovulasi didahului proses pematangan tahap akhir oosit dan dekomposisi lapisan kolagen pada dinding folikel. Pada folikel preovulasi *LH surge* berperan:

- a. merangsang kembali meiosis oosit ( meiosis oosit baru berakhir setelah terjadi pembuahan oleh spermatozoa),
- b. merangsang luteinisasi sel-sel granulosa dan menghasilkan progesteron,
- c. menyebabkan perkembangan kumulus ooforus.
- d. merangsang sintesis prostaglandin dan eikosanoid lain yang sangat penting menyebabkan ruptur folikel.

Sesaat menjelang ovulasi terjadi peningkatan cAMP dalam folikel yang dirangsang oleh LH. Transport cAMP dari sel-sel granulosa kedalam oosit terjadi melalui *gap junction*. Seiring dengan *LH surge*, kadar progesteron terus meningkat sampai saat ovulasi. Progesteron meningkatkan elastisitas dinding folikel sehingga memungkinkan penumpukan cairan folikel yang banyak sesaat menjelang ovulasi. Penambahan cairan folikel tidak disertai peningkatan bermakna tekanan intrafolikel. Menjelang ovulasi dinding folikel menipis dan meregang. Aktifitas enzim-enzim proteolitik meningkat akibat rangsangan FSH, LH dan progesteron, yang menyebabkan lapisan kolagen dinding folikel dicerna. Hormon gonadotropin juga meningkatkan produksi histamin yang diduga berperan dalam induksi ovulasi.

Sebagai respon terhadap gonadotropin sel-sel granulosa dan sel-sel theka menghasilkan aktivator plasminogen yaitu *tissue-type plasminogen activator* dan *urokinase-type plasminogen activator*. Aktivator plasminogen dari sel-sel granulosa mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin dalam cairan folikel. Selanjutnya plasmin merangsang enzim kolagenase yang berperan menghancurkan dinding folikel. Didalam folikel terjadi juga sintesis inhibitor plasminogen tetapi menjelang ovulasi sangat berkurang mencapai titik nadir, dan akan meningkat kembali setelah ovulasi. Didalam sel-sel theka dan sel interstitial aktifitas inhibitor plasminogen sangat aktif yang berperan mencegah penghancuran folikel dominan yang sedang bertumbuh. Pergerakan folikel preovulasi kearah permukaan ovarium akan menjauhkan folikel dari jaringan stroma ovarium yang kaya akan inhibitor plasminogen dengan demikian mempermudah ruptur folikel. Ovulasi terjadi akibat proteolisis dinding folikel bagian apeks yang disebut sebagai stigma. Enzim-enzim *matrix metalloproteinase* yang meningkat sebagai respon terhadap LH juga berperan dalam terjadinya ovulasi (Gambar 9).

Kadar prostaglandin (PG) E2 dan E2a terutama PGE2 sangat meningkat dalam cairan folikel preovulasi sebagai respon terhadap *LH surge*, dan mencapai puncak pada saat ovulasi. Sintesis PG dirangsang oleh interleukin-1b. prostaglandin berperan melepaskan enzim-enzim proteolitik didalam dinding folikel, menyebabkan kontraksi otot polos dalam ovarium yang mendorong oosit dan kumulus kearah luar dan akan menyebabkan ovulasi. COX-2 menghambat sintesis PG dari asam arakhidonat sehingga akan menghambat ruptur folikel. Dengan demikian obat-obat yang menghambat sintesis PG jangan diberikan selama proses penanganan infertilitas.



Gambar 9. FSH, LH merangsang plasminogen aktivator dan PG sehingga dihasilkan plasmin dari plasminogen, selanjutnya plasmin merangsang kolagenase yang menyebabkan ruptur folikel (Dikutip dari Speroff & Fritzz, 2011).

Peristiwa-peristiwa yang terjadi selama ovulasi dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. *LH surge* merangsang Kembali meiosis oosit, luteiniasi sel-sel granulosa, sintesis progesteron dan PG dalam folikel preovulasi.
2. Progesteron meningkatkan aktifitas enzim-enzim proteolitik yang diperlukan, yang bersama-sama dengan PG akan menyebabkan penghancuran dinding folikel sehingga terjadi ovulasi.
3. FSH meningkat akibat rangsangan progesteron, selanjutnya FSH menyebabkan lepasnya oosit dari tempatnya, menyebabkan perubahan plasminogen menjadi plasmin, mempertahankan jumlah reseptor LH mencukupi agar fase luteal berjalan normal.

### 3. Fase Luteal

Menjelang ovulasi sel-sel granulosa membesar dan nampak seperti vakuola disertai penumpukan pigmen berwarna kuning yang disebut lutein, dari sini lahir nama korpus luteum. Dalam 3 hari pertama setelah ovulasi, sel-sel granulosa terus membesar. Sel-sel theka juga berdiferensiasi sehingga menjadi bagian dari korpus luteum. Terjadi angiogenesis sebagai respon terhadap LH yang diperantarai oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan angiopoietins yang dihasilkan oleh sel-sel granulosa yang telah mengalami luteinisasi. Kapiler-kapiler masuk kedalam lapisan granulosa sampai mencapai kedalam rongga.

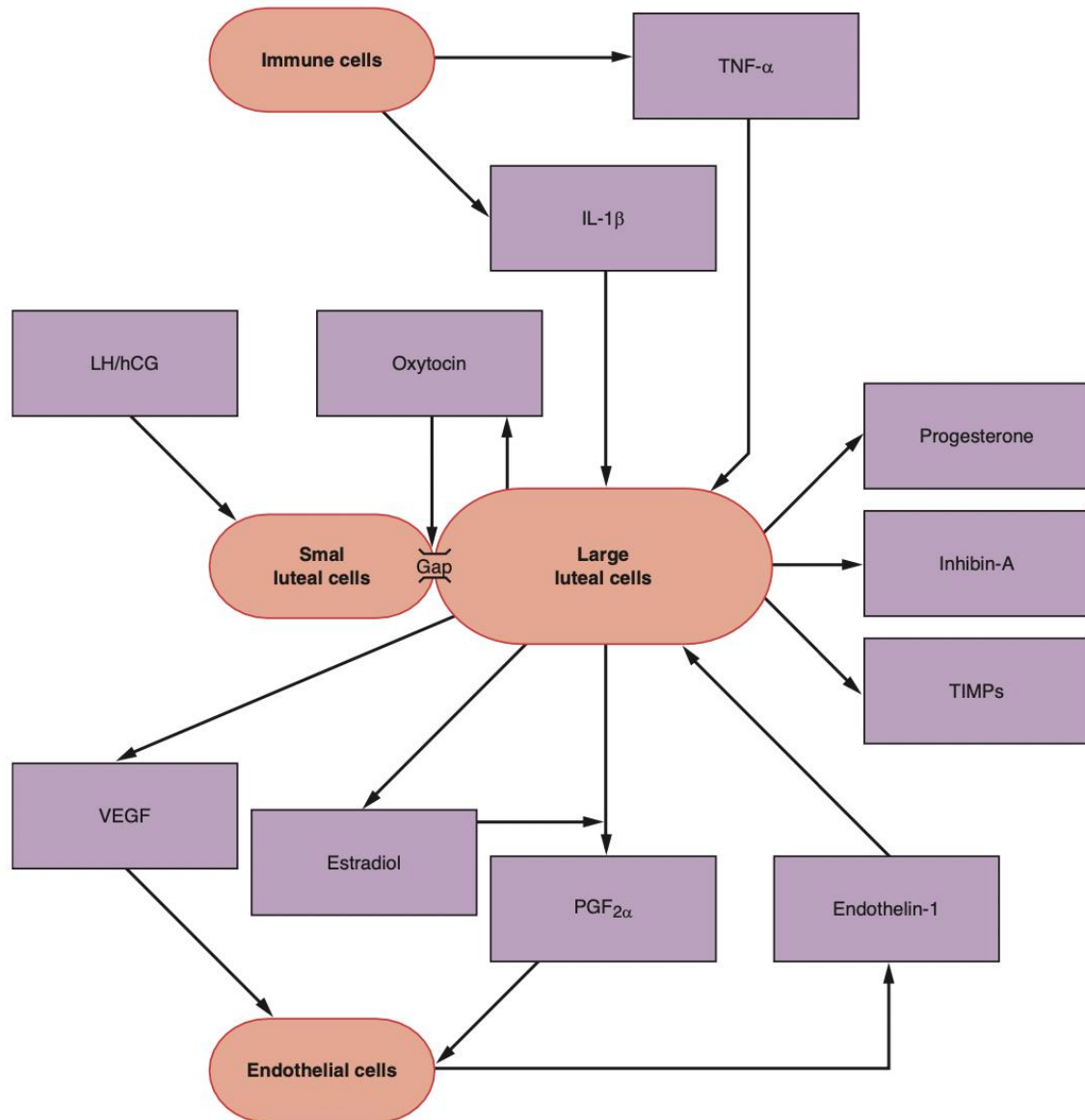
Pada hari ke-8 atau ke-9 setelah ovulasi terjadi puncak terbentuknya vaskularisasi dalam korpus luteum yang bersamaan dengan kadar puncak progesteron dan estradiol dalam darah. Pada saat ini korpus luteum menjadi salah satu organ dalam tubuh dengan vaskularisasi tertinggi. Dengan vaskularisasi yang baik maka transport kolesterol yang merupakan substrat untuk sintesis progesteron kedalam sel-sel theka semakin meningkat.

Fungsi korpus luteum yang normal ditentukan perkembangan folikel preovulasi yang normal juga, sehingga dicapai kadar estradiol dan progesteron yang memadai serta massa korpus luteum yang normal. Didalam korpus luteum juga terdapat sel-sel endotel, lekosit dan fibroblast. Sel-sel lekosit menghasilkan IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan juga menghasilkan enzim-enzim sitolitik, PG, faktor-faktor pertumbuhan sementara sel-sel endotel menghasilkan endotelin-1.

Populasi sel-sel luteal dalam korpus luteum terdiri atas dua yaitu sel-sel luteal besar (large luteal cells) dan sel-sel luteal kecil (small luteal cells). Sel-sel luteal besar berasal dari sel-sel granulosa sedangkan sel-sel luteal kecil berasal dari sel-sel theka. Populasi sel-sel theka kecil jauh lebih banyak. Steroidogenesis terutama terjadi dalam sel-sel theka besar. Namun demikian reseptor LH dan reseptor hCG terdapat dalam sel-sel theka kecil. Sel-sel theka besar menghasilkan peptida-peptida yaitu oksitosin, relaksin, inhibin, GnRH, faktor-faktor pertumbuhan dan PG, serta lebih aktif melaksanakan aromatisasi, dan sintesis progesteron lebih aktif dibandingkan sel-sel theka kecil (Gambar 10).

Setelah ovulasi kadar progesteron meningkat tajam dan mencapai puncak sekitar hari ke-8 setelah *LH surge*. Produksi progesteron dan estradiol selama fase luteal sangat fluktuatif sesuai dengan pulsasi sekresi LH. Produksi inhibin-A

meningkat dalam korpus luteum akibat rangsangan LH mulai pada fase folikuler lanjut dan mencapai puncak pada pertengahan fase luteal. Secara bersama-sama estradiol, progesteron, dan inhibin-A memberikan umpan balik negatif terhadap FSH, dan FSH mencapai titik nadir pada fase luteal, sehingga pada fase ini pertumbuhan folikel baru dihambat dan tidak dijumpai folikel berukuran besar.



Gambar 10. Peranan sel-sel luteal kecil dan besar pada fase luteal (Dikutip dari Speroff & Fritzz, 2011)

Pada siklus haid yang normal periode waktu mulai dari *LH-surge* sampai terjadi haid konsisten selama 14 hari. Variasi Panjang siklus haid ditentukan oleh variasi panjang fase folikuler. Fungsi korpus luteum akan menurun mulai hari ke-9-

11 setelah ovulasi. Regresi dan penurunan fungsi korpus luteum diinduksi oleh estradiol yang dihasilkan oleh korpus luteum sendiri. Peningkatan kadar estradiol pada awal fase luteal menyebabkan penurunan konsentrasi progesteron tiba-tiba. Injeksi estradiol kedalam ovarium yang mengandung korpus luteum menyebabkan luteolisis korpus luteum. Diyakini pengaruh estrogen menyebabkan regresi korpus luteum adalah melalui *nitric oxide* (NO) dimana NO merangsang sintesis PG yaitu PGF<sub>2a</sub> dan menurunkan produksi progesteron. Selain itu juga NO berhubungan dengan apoptosis sel-sel luteal.

Estrogen yang dihasilkan korpus luteum juga berperan dalam sintesis reseptor progesteron dalam endometrium, oleh karena itu estrogen sangat dibutuhkan agar kerja progesteron optimal menyebabkan perubahan pada endometrium setelah ovulasi. Kadar estrogen yang rendah menyebabkan reseptor progesteron dalam endometrium rendah hal ini akan menyebabkan defek fase luteal.

Peristiwa luteolisis atau regresi korpus luteum melibatkan enzim-enzim proteolitik terutama *matrix metalloproteinases* (MMPs). Hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) mempertahankan korpus luteum dari regresi dengan cara mencegah peningkatan kadar MMP. Selain itu hCG juga meningkatkan *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs) yang menghambat kerja MMP dan luteolisis. Sel-sel fibroblast menghasilkan MMP akibat rangsangan dari activin-A. Sel-sel fibroblast tidak mengandung reseptor LH dan hCG. Hormon hCG dihasilkan oleh sel-sel trophoblast mulai hari ke-7 – 8 setelah fertilisasi.

Peristiwa-peristiwa yang terjadi selama fase luteal adalah:

1. Pertumbuhan folikel preovulasi yang optimal sangat dibutuhkan agar fase luteal berjalan dengan baik terutama FSH dan LH yang adekuat.
2. Pada awal fase luteal terjadi angiogenesis yang aktif oleh VEGF. Regresi korpus luteum akan diikuti penurunan kadar VEGF.
3. Progesterone, estradiol dan inhibin-A berperan penting menekan gonadotropin dan pertumbuhan folikel baru.
4. Regresi korpus luteum diakibatkan luteolisis yang merupakan kerja estrogen oleh korpus luteum yang dimediasi oleh perubahan PG, melibatkan NO, endotelin dan lain-lain.
5. Pada awal kehamilan hCG mempertahankan korpus luteum sampai fungsi steroidogenesis korpus luteum diambil alih oleh plasenta.

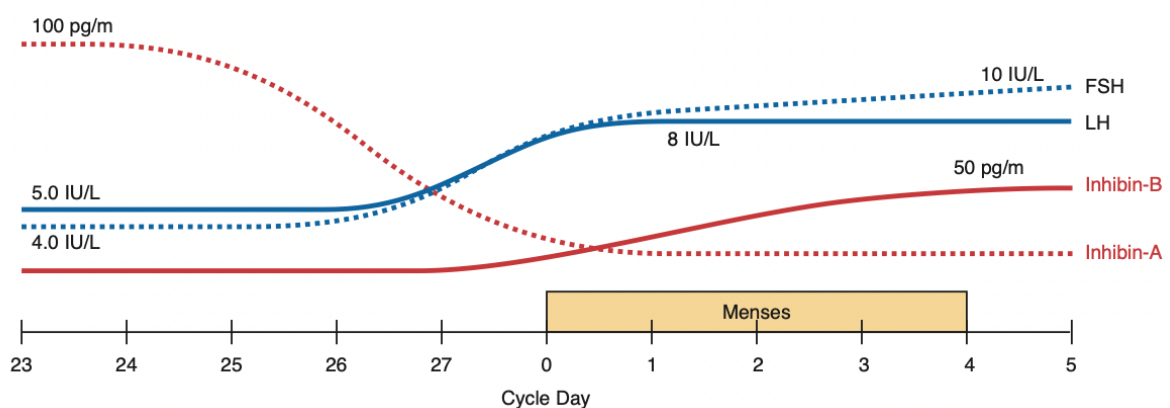


## TRANSISI FASE LUTEAL MENUJU FASE FOLIKULAR

Fase peralihan antara fase luteal lanjut ke fase folikuler berikutnya merupakan fase yang sangat menentukan dimana terjadi seleksi folikel yang akan bertumbuh pada siklus berikutnya. Pada masa transisi ini terjadi penurunan produksi estradiol dan progesteron diikuti timbulnya menstruasi. Perubahan hormon-hormon yang penting yaitu GnRH, FSH, LH, Estradiol, Progesteron dan inhibin pada masa ini memulai dimulainya siklus haid berikutnya (Gambar 11).

Peristiwa-peristiwa yang terjadi pada masa transisi fase luteal ke fase folikuler adalah:

1. Regresi korpus luteum menyebabkan kadar hormone estrogen, progesteron dan inhibin mencapai titik nadir.
2. Penurunan kadar inhibin-A menyebabkan sekresi FSH dari hipofisis meningkat.
3. Penurunan kadar estradiol dan progesteron menyebabkan peningkatan sekresi GnRH dari hipotalamus.
4. Umpan balik negatif terhadap sekresi FSH dan LH dari hipofisi hilang akibat penurunan kadar estradiol dan progesteron.
5. Penurunan inhibin-A dan estradiol disertai peningkatan GnRH menyebabkan sekresi FSH lebih banyak dibandingkan sekresi LH.
6. FSH menyelamatkan folikel-folikel primordial dari atresia dan memulai pertumbuhan folikel dominan.



Gambar 11. Kadar hormon-hormon pada masa transisi fase luteal ke fase folikuler berikutnya (Dikutip dari Speroff & Fritzz, 2011)

# ENDOKRINOLOGI KEHAMILAN

Leo Simanjuntak

Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

---

## PENDAHULUAN

Siapa yang bertanggungjawab atau berperan dalam kelangsungan kehamilan apakah ibu atau janin? Diyakini bahwa adaptasi ibu terhadap kehamilan dikendalikan oleh janin. Disisi lain kelangsungan hidup janin tergantung pada keseimbangan pertukaran nutrisi dan metabolit antara janin dan ibu. Ada mekanisme pada janin yang berperan mengendalikan proses pertukaran zat-zat dan kondisi lingkungannya melalui berbagai cara terutama melalui hormon-hormon.

Sinyal-sinyal hormonal yang berasal dari hasil konsepsi (janin) dapat mempengaruhi proses metabolisme, aliran darah uteroplasenta, dan diferensiasi seluler. Bahkan peristiwa persalinan bermula dari sinyal hormonal dari janin, sinyal berupa pemberitahuan sudah tiba waktunya janin dikeluarkan dari dalam rahim. Interaksi hormonal antara ibu, plasenta dan janin sangat menentukan dalam kehamilan.

Secara umum hormon dibagi atas dua yaitu steroid dan peptida, keduanya memiliki biosintesis dan mekanisme kerja tersendiri. Reseptor kedua hormon ini juga berbeda yaitu, reseptor yang terdapat dipermukaan sel adalah reseptor hormon yang larut dalam air yaitu golongan peptida seperti LH, FSH dan hCG, sedangkan reseptor yang terdapat dalam sel (*intracellular*) merupakan reseptor hormon yang bersifat lipofilik yaitu hormon steroid seperti estrogen, progesteron dan androgen.

Bayi yang lahir sehat ditentukan oleh perkembangan dalam rahim yang berlangsung baik meliputi:

1. Implantasi yang baik.
2. Adaptasi ibu terhadap hasil konsepsi yang semialograft.
3. Pertumbuhan janin yang baik sehingga mampu beradaptasi diluar uterus.
4. Waktu persalinan yang cukup bulan sehingga mampu hidup diluar uterus.

Plasenta menghasilkan banyak hormon-hormon yang berperan dalam adaptasi terhadap kehamilan dan yang memungkinkan janin bertumbuh dengan baik (Gambar 1).

Neuropeptides	Pituitary-like Hormones	Adipokine	Growth Factors	Steroid Hormones	Monoamines and Adrenal-like Peptides
CRH	ACTH	Adiponectin	IGF-I/-II	Progesterone	Epinephrine
TRH	TSH	Leptin	VEGF	Estradiol	Norepinephrine
GnRH	PGH	Resistin	EGF	Estrone	Dopamine
Melatonin	PL	Visfatin		Estriol	Serotonin
Cholecystokinin	CG	Ghrelin		Estetrol	Adrenomedullin
Met-enkephalin	LH	FGF21		2-Methoxyestradiol	
Dynorphin	FSH			Allopregnanolone	
Neurotensin	B-Endorphin			Pregnenolone	
VIP	Prolactin			5 $\alpha$ -Dihydroprogesterone	
Galanin	Oxytocin				
Somatostatin	Activin				
CGRP	Follistatin				
Neuropeptide Y	Inhibin				
Substance P					
Endothelin					
ANP					
Renin					
Angiotensin					
Urocortin					
Kisspeptin					

*ACTH*, Adrenocorticotrophic hormone; *ANP*, atrial natriuretic peptide; *CG*, chorionic gonadotropin; *CGRP*, calcitonin gene-related peptide; *CRH*, corticotrophin-releasing hormone; *EGF*, epidermal growth factor; *FGF21*, fibroblast growth factor 21; *FSH*, follicle stimulating hormone; *GnRH*, gonadotropin-releasing hormone; *IGF-I/-II*, insulin-like growth factor-I/-II; *LH*, luteinizing hormone; *PGH*, placental growth hormone; *TRH*, thyrotropin-releasing hormone; *TSH*, thyroid-stimulating hormone; *VEGF*, vascular endothelial growth factor; *VIP*, vasoactive intestinal peptide. Modified from Reis FM, Petraglia F: The placenta as a neuroendocrine organ. *Front Horm Res* 27:216, 2001. Costa MA: The endocrine function of the human placenta: an overview. *Reprod Bio Med Online*. 32:14-43, 2016.

Gambar 1. Hormon-hormon yang dihasilkan oleh plasenta (Strauss & Barbieri, 2019)

## HORMON-HORMON STEROID PADA KEHAMILAN

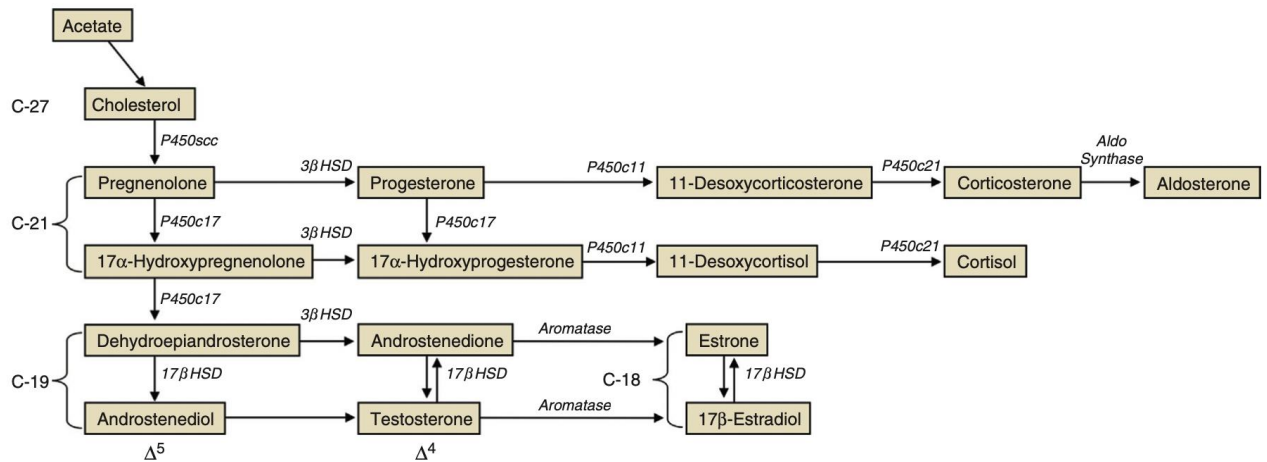
Hormon-hormon steroid dibagi atas tiga kelompok berdasarkan jumlah kandungan atom karbon didalamnya. Kelompok C-21 termasuk progestin, glukokortikoid dan mineralokortikoid, kelompok C-19 adalah androgen dan kelompok C-18 adalah estrogen.

Sintesis hormon-hormon steroid dalam fetoplasenta terjadi dengan cara yang khusus. Janin dan plasenta bekerja sama dan saling melengkapi. Dalam keadaan terpisah baik janin maupun plasenta memiliki keterbatasan dalam sintesis steroid. Plasenta sebagai penghubung antara janin dengan ibu dapat menggunakan zat-zat prekursor yang berasal baik dari janin maupun dari ibu untuk mengatasi kekurangannya. Sebagai contoh konversi asam asetat menjadi kolesterol dalam plasenta sangat terbatas, oleh karena itu plasenta mengambil kolesterol dan pregnenolon dari ibu untuk sintesis progesteron. Sel-sel sinsitiotrofoblast dalam plasenta adalah sel-sel yang berfungsi untuk produksi hormonal dan protein.

- **Progesteron**

Sampai usia kehamilan 10 minggu sintesis progesteron terutama terjadi dalam korpus luteum, karena itu kelangsungan kehamilan sangat tergantung pada

progesteron yang berasal dari korpus luteum. Pada awal kehamilan sampai usia kehamilan 10 minggu apabila diperlukan progesteron eksogen (*luteal support*) maka diberikan dosis 100 mg/hari agar dicapai kadar dalam sirkulasi 10 ng/ml.



Gambar 2. Biosintesis progesteron. Prekursor progesteron adalah kolesterol yang berasal dari maternal, dikonversi menjadi pregnenolon dalam mitokondria sel-sel trofoblast oleh enzim sitokrom P450scc dan selanjutnya menjadi progesteron oleh enzim *type-1 3β-hydroxysteroid dehydrogenase* (3βHSD-I) (Strauss & Barbieri, 2019)

Setelah kehamilan 10 minggu sintesis progesteron diambil alih oleh plasenta yang diikuti peningkatan nyata kadar progesteron. Pada kehamilan aterm kadar progesteron berkisar antara 100 ng/ml – 200 ng/ml dan sekresi dari plasenta berkisar 250 ng/hari. Sebagian besar progesteron dari plasenta masuk kedalam sirkulasi maternal bukan kedalam janin.

Sintesis progesteron dalam plasenta memerlukan kolesterol yang sebagian besar berasal dari maternal, selain itu sebagian kecil diperlukan pregnenolon dari maternal. Sintesis progesteron dalam desidua dan selaput ketuban berasal dari pregnenolon. Progesteron yang dihasilkan oleh desidua dan selaput ketuban terutama berperan dalam proses persalinan. Kolesterol dari sirkulasi maternal masuk kedalam sel-sel trofoblast plasenta dalam bentuk *LDL-cholesterol* melalui proses endositosis dengan adanya reseptor LDL pada membrane sel (Gambar 2 dan 3). Proses endositosis ini dipercepat oleh estrogen. Estrogen meningkatkan produksi progesteron dengan cara:

- Meningkatkan suplai (*uptake*) LDL oleh sel-sel trofoblast
- Meningkatkan produksi kolesterol didalam liver janin sehingga LDL-kolesterol sebagai substrat untuk steroidogenesis meningkat.

- c. Meningkatkan aktifitas enzim P450<sub>scc</sub> yang berperan mengubah kolesterol menjadi pregnenolon yang merupakan prekursor progesteron.

Produksi estrogen tergantung pada prekursor yang berasal dari adrenal janin, dengan demikian memperlihatkan secara endokrinologi produksi progesteron pada plasenta dikendalikan oleh janin.

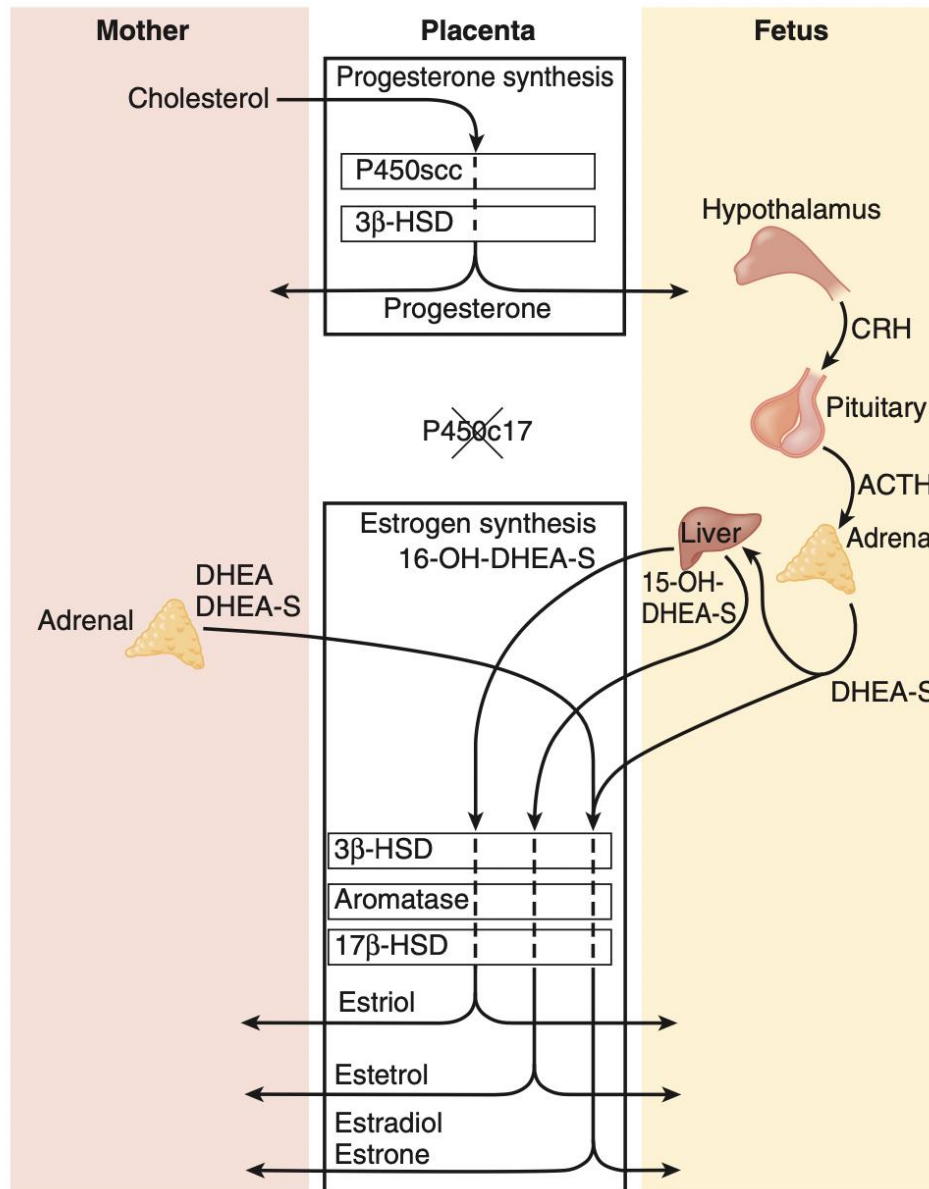
Kadar puncak progesteron dalam cairan amnion dicapai pada kehamilan antara 10-20 minggu selanjutnya menurun perlahan-lahan. Pada awal kehamilan kadar progesteron dalam miometrium 3 kali lebih tinggi dibandingkan kadar dalam plasma maternal, selanjutnya menurun sehingga menjadi sama pada kehamilan aterm.

Pada awal kehamilan terjadi peningkatan kadar *17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone* dalam sirkulasi maternal, hal ini menunjukkan aktifitas korpus luteum. Selanjutnya pada kehamilan 10 minggu kadarnya menurun kembali ke kadar awal yang berarti aktifitas *17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone* dalam plasenta hanya sedikit. Barulah mulai kehamilan 32 minggu terjadi gelombang kedua peningkatan perlahan-lahan kadar *17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone* memperlihatkan peningkatan produksi progesteron oleh plasenta dengan prekursor dari janin.

Pada kehamilan progesteron berperan :

- a. Menekan respon imun terhadap hasil konsepsi sehingga tidak terjadi penolakan.
- b. Mempersiapkan endometrium menerima implantasi hasil konsepsi dan mempertahankannya.
- c. Sebagai substrat untuk pembentukan glukokortikoid dan mineralokortikoid oleh adrenal janin. Meskipun kortisol diproduksi juga dari LDL-kolesterol dari sirkulasi janin yang dibentuk dalam liver janin.

Implantasi biasanya terjadi pada hari ke-5 atau ke-6 setelah ovulasi sehingga hormon hCG sudah dapat dideteksi pada hari ke-10 setelah ovulasi. Hormone hCG berperan mempertahankan kelangsungan hidup korpus luteum sampai fungsinya kemudian diambil alih oleh plasenta. Pada kehamilan 5-6 minggu dibawah rangsangan hCG korpus luteum menghasilkan 25 mg progesteron dan 0,5 mg estradiol.



Gambar 3. Biosintesis progesteron dan estrogen dalam plasenta. Progesteron terutama dibentuk dari kolesterol maternal. P450c17 tidak ditemukan dalam plasenta sehingga progesteron tidak dapat dirobah menjadi C19 androgen. Sebaliknya estrogen dibentuk dari prekursor C19-androgen (terutama DHEA-S) yang berasal dari adrenal maternal (Dikutip dari Strauss & Barbieri, 2019)

- **Estrogen**

Fungsi utama estrogen selama kehamilan adalah merangsang pertumbuhan uterus dan meningkatkan aliran darah ke dalam uterus. Selain itu estrogen juga berfungsi menyebabkan pertumbuhan kelenjar-kelenjar payudara agar siap untuk laktasi. Pada saat persalinan estrogen berfungsi meningkatkan kontraktilitas uterus

dengan cara melawan efek progesteron serta berfungsi membuat serviks menjadi lunak sehingga mudah membuka.

Produksi estrogen selama kehamilan dikendalikan oleh janin. Ini menandakan peranan janin dalam proses fisiologis yang sangat mempengaruhi kesejahteraan janin sendiri. Estrogen sangat berperan dalam produksi progesteron, pengaturan aliran darah uteroplasenta, pertumbuhan kelenjar mammae dan fungsi kelenjar adrenal janin.

Prekursor utama sintesis estrogen adalah C-19 androgen. Enzim yang berperan dalam sintesis estrogen adalah sitokrom P450 yang dibentuk oleh gen CYP19. Didalam plasenta tidak ditemukan enzim P450c17 sehingga C-21 (progesteron dan pregnenolon) tidak dapat diubah menjadi steroid C-19 (androstenedion dan dehidroepiandrosteron). Sehingga produksi estrogen oleh enzim aromatase plasenta (P450 arom) dalam plasenta memerlukan prekursor dari luar plasenta. Pada awal kehamilan berasal dari maternal tetapi selanjutnya prekursor ini terutama berasal dari adrenal janin dalam bentuk *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS). DHEAS diubah menjadi bentuk tidak terkonjugasi DHEA, dan selanjutnya diubah menjadi androstenedion oleh  $3\beta$ HSD-I. Enzim aromatase kemudian mengubah androstenedion menjadi estron, selanjutnya oleh enzim *17 $\beta$  hydroxys-teroid dehydrogenase* ( $17\beta$ HSD) estron diubah menjadi estradiol (Gambar 2).

Metabolisme estrogen terjadi dalam hati ibu dan diekskresi melalui urin kurang lebih dalam 20 jenis produk. Ekskresi estrogen dalam urin 90% adalah dalam bentuk estriol yaitu dalam bentuk terkonjugasi dengan sulfat dan glukoronida. Dalam janin steroid dengan cepat berikatan (berkonjugasi) dengan sulfat agar menjadi tidak aktif, sehingga janin terlindungi dari efek buruk steroid.

Terdapat tiga bentuk estrogen yaitu estron (E1), estradiol (E2) dan estriol (E3). Didalam plasenta DHEAS yang berasal dari adrenal janin digunakan sebagai prekursor untuk pembentukan estron dan estradiol. Sementara prekursor pembentukan estriol adalah *16 $\alpha$ -hydroxydehydroepiandrosterone sulfate* dari adrenal janin dengan bantuan 16 $\alpha$ -hidroksilasi dalam liver janin, karena dalam plasenta aktifitas 16 $\alpha$ -hidroksilasi sangat kurang. Setelah lahir aktifitas 16 $\alpha$ -hidroksilasi dalam liver janin segera menghilang. Adrenal janin menghasilkan DHEAS 200 mg/hari, sehingga produksi estrogen sebagian besar tergantung pada

DHEAS dari adrenal janin. Selama kehamilan estrogen yang dihasilkan terutama dalam bentuk estriol.

Profil estron, estradiol dan estriol selama kehamilan dapat digambarkan sebagai berikut:

- a. Estron mulai meningkat pada usia 6 - 10 minggu, mencapai kadar 2-30 ng/mL pada kehamilan aterm.
- b. Estradiol mulai meningkat pada usia 6 – 8 minggu setelah plasenta mulai berfungsi. Kadarnya bervariasi antara 6 – 40 ng/mL pada kehamilan 36 minggu, selanjutnya meningkat dengan cepat. Pada kehamilan aterm pembentukan estradiol dari prekursor DHEAS maternal dan adrenal janin dalam jumlah yang seimbang. Sehingga pengukuran kadar estradiol untuk memantau kesejahteraan janin pada saat aterm tidak bermanfaat.
- c. Estriol mulai dideteksi pada usia kehamilan 9 minggu yaitu ketika adrenal menghasilkan prekursor. Kadar estriol menetap pada kehamilan 31 – 35 minggu dan meningkat lagi pada kehamilan 35 – 36 minggu. Pada kehamilan aterm kadar estriol dalam darah maternal adalah 8 – 13 ng/dL. Pada wanita tidak hamil estriol tidak dapat dideteksi dalam urin.

Pada kehamilan kadar estron dan estradiol meningkat sampai 100 kali lipat dibanding wanita tidak hamil. Sementara ekskresi estriol selama hamil meningkat 1000 kali lipat dibandingkan tidak hamil. Meskipun aktifitas estriol lebih lemah dibanding estradiol tetapi dalam kadar yang besar akan memberi dampak yang signifikan.

Pengukuran kadar estrogen dalam darah maternal pada kehamilan penting dilakukan karena dapat menggambarkan kondisi plasenta dan kesejahteraan janin terutama mengukur kadar estriol oleh karena 90% estriol maternal berasal dari prekursor dari adrenal janin. Metabolisme dan ekskresi estrogen dalam urin dipengaruhi oleh banyak faktor baik dalam janin, plasenta dan maternal sendiri. Pada keadaan aliran darah uteroplacenta berkurang tiba-tiba akan terjadi hipoksemia pada janin, diikuti peningkatan produksi androgen dari adrenal janin sebagai respon terhadap peningkatan ACTH pada janin selanjutnya diikuti peningkatan kadar estrogen. Sebaliknya pada penurunan aliran darah uteroplacenta kronis atau yang sudah berlangsung lama terjadi penurunan produksi androgen dan estrogen.



Pada mulanya pengukuran kadar estrogen dalam urin 24 jam menjadi metode hormonal standard penilaian kesejahteraan janin. Cara ini digantikan metode *immunoassay* dengan mengukur kadar estriol tidak terkonjugasi dalam plasma. Saat ini penilaian kesejahteraan janin dilakukan dengan monitoring profil biofisik yaitu *nonstress testing* dan *stress testing*. Akhir-akhir ini untuk menilai kelainan kromosom pada janin dilakukan dengan mengukur tiga penanda (marker) yaitu alfa protein, hCG dan estriol tidak terkonjugasi dalam darah maternal.

Beberapa keadaan dapat menyebabkan kadar estriol sangat rendah yaitu janin mati atau menjelang kematian janin, adrenal janin kurang berfungsi, defisiensi sulfat dalam plasenta, defisiensi enzim aromatase dalam plasenta dan pengaruh obat-obatan.

- **Hormon *human Chorionic Gonadotropin* (hCG)**

Hormon hCG merupakan glikoprotein dengan peptida dan rantai karbohidrat disisinya. Aktifitasnya mirip dengan LH dan bekerja melalui reseptor yang sama yaitu reseptor LH-hCG. Berat molekulnya antara 36.000 – 40.000 Da dan merupakan hormon yang memiliki kandungan karbohidrat terbesar yaitu 30 %. Gugus karbohidrat khususnya *sialic acid* berperan melindungi agar hCG tidak mengalami katabolisme. Perubahan pada rantai karbohidrat akan mengubah sifat biologisnya. Sebagai contoh waktu paruh hCG sekitar 36 jam dibandingkan dengan LH hanya 2 jam, ini disebabkan kandungan *sialic acid* hCG lebih besar. Gugus *sialic acid* berperan membuat waktu paruh hCG lebih panjang.

Molekul hCG terdiri dari dua subunit yang tidak sama yaitu alfa yang terdiri dari 92 asam amino dan beta yang terdiri dari 145 asam amino dan gugus karbohidrat lebih besar yang membuat subunit beta memiliki sifat yang khas dan dapat merangsang pembentukan antibodi yang sangat spesifik. Kedua subunit ini berikatan secara nonkovalen yaitu terikat dengan daya elektrostatis dan hidrofobik. Dalam keadaan terpisah masing-masing subunit alfa dan beta tidak dapat berikatan dengan reseptor LH-hCG sehingga aktifitas masing-masing subunit sangat lemah.

1. Biosintesis hCG

Pengaturan sintesis masing-masing subunit berbeda satu sama lain. Gen yang mengkode sintesis subunit beta hCG berada dalam kluster 19q13.3 satu lokasi dengan gen yang mengkode sintesis LH dan TSH. Ada enam gen untuk sintesis

beta hCG tetapi hanya ada satu untuk beta-LH. Sementara gen yang mengkode subunit alfa merupakan gen tunggal yang berlokasi dpada kromosom 6.

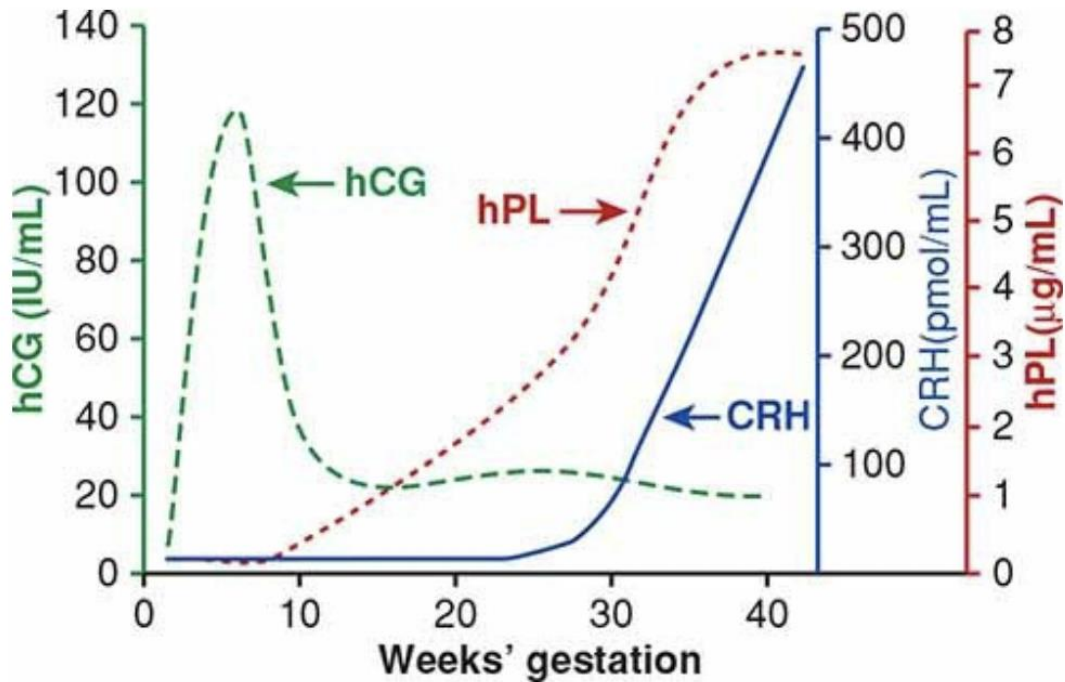
Produksi dan sekresi hCG hampir seluruhnya terjadi dalam plasenta dan melibatkan peran steroid, sitokin, GnRH dan faktor-faktor pertumbuhan. Sangat sedikit hCG juga dihasilkan dalam ginjal janin atau oleh jaringan janin lain. Struktur hCG sangat mirip dengan LH, FSH dan TSH dimana memiliki subunit alfa yang sama, sedangkan subunit beta dibedakan oleh susunan asam-asam amino.

Secara invitro GnRH dapat disintesis oleh plasenta, reseprornya juga ada dalam plasenta serta GnRH terbukti merangsang sekresi hCG dan hormon steroid oleh plasenta. Peranan sitotrofoblast-sinsitiotrofoblast dapat diibaratkan seperti hipotalamus-hipofisis. Sitotrofoblas menghasilkan CRH dan GnRH merangsang sinsitiotrofoblast menghasilkan *pituitary-like hormone* yaitu hCG, hPL dan ACTH. Mekanisme ini sangat kompleks tetapi semuanya bekerja sama mengatur fungsi plasenta sehingga berlangsung dengan baik.

Sel-sel sinsitiotrofoblast dan sitotrofoblas sudah mengekspresikan hCG sebelum kehamilan 5 minggu, selanjutnya pada trimester pertama hCG hanya dihasilkan oleh sel-sel sinsitiotrofoblast dan lebih tinggi disbanding pada hamil cukup bulan. Karena itu pengukuran hCG dapat dipakai untuk menilai pertumbuhan janin yang abnormal. Kadar beta-hCG dalam sirkulasi sangat rendah bahkan tidak terdeteksi sepanjang kehamilan, hal ini disebabkan sintesis yang rendah. Alfa-hCG yang tidak berikatan dengan beta-hCG didapati dalam plasma maternal dan jaringan plasenta. Kadar alfa-hCG meningkat perlahan-lahan sampai akhirnya menetap pada kehamilan 36 minggu. Sekresi alfa-hCG berkorelasi dengan massa plasenta, sementara sekresi molekul hCG yang utuh mencapai puncak pada kehamilan 8 – 10 minggu.

## 2. Konsentrasi hCG dalam Serum dan Urin

Molekul hCG yang utuh sudah dapat dideteksi dalam plasma wanita hamil 7 – 9 hari setelah terjadi lonjakan LH (LH-surge) yang mendahului ovulasi. Dengan demikian hCG memasuki aliran darah kemungkinan pada saat implantasi. Selanjutnya kadar hCG dalam plasma meningkat dengan cepat dua kali lipat setiap 2 hari pada trimester pertama (Gambar 4).



Gambar 4. Kadar hCG, HPL dan CRH sepanjang usia kehamilan normal (dikutip dari Williams Obstetrics 25<sup>th</sup>.Ed, 2018)

Terdapat 20-30 isoform hCG dalam plasma ibu. Kadar hCG dapat bervariasi sesuai dengan alat ukur yang digunakan, oleh karena itu pengukuran harus dilakukan menggunakan alat yang sama. Kadar puncak hCG dicapai antara hari ke-60 sampai hari ke-80 setelah haid. Pada kehamilan 10-12 minggu kadar hCG mulai menurun dan kadar terendah (nadir) dicapai pada kehamilan 16 minggu dan menetap sampai akhir kehamilan. Pada usia kehamilan 8-10 minggu kadar hCG mencapai 100.000 IU/L. selanjutnya akan menurun dan mencapai kadar 10.000-20.000 IU/L pada kehamilan 18-20 minggu dan menetap sampai aterm. Kadar hCG menjelang aterm pada ibu yang mengandung janin wanita lebih tinggi dibandingkan janin laki-laki.

Pola hCG dalam sirkulasi janin sama dengan dalam darah ibu. Kadar dalam plasma janin hanya 3 % dari kadar dalam plasma ibu. Kadar hCG dalam cairan amnion pada awal kehamilan sama dengan kadar dalam plasma ibu. Seiring bertambahnya usia kehamilan kadar hCG dalam cairan amnion semakin berkurang sehingga menjelang aterm kadarnya tinggal 20% dari kadar dalam plasma ibu.

Pengukuran kadar hCG dalam kehamilan bermanfaat:

- a. Menentukan viabilitas janin, peningkatan kadar paling sedikit 50% setiap dua hari menunjukkan perkembangan janin yang normal.

- b. Kadar hCG > 1500-3000 IU/L sudah didapati kantong gestasi yang normal dalam rahim.
- c. Kadar hCG yang terus meningkat menunjukkan jaringan trophoblast yang hidup.

### 3. Regulasi hCG

Hormon GnRH berperan dalam pengaturan hCG, reseptor GnRH ditemukan dalam sel sitotrofoblast maupun dalam sel sinsitiotrofoblast. Pada kultur sel trofoblast terbukti bahwa pemberian GnRH meningkatkan sekresi hCG. Aktivin dan inhibin juga berperan, aktivin merangsang produksi GnRH dan hCG sebaliknya inhibin menghambat.

Ekskresi hasil metabolisme hCG terutama adalah melalui urin, sebagian lagi dimetabolisme dalam hati. Metabolit yang diekskresikan melalui urin adalah dalam bentuk *β-core fragment* dan fragmen alfa serta molekul hCG utuh. Ekskresi fragmen beta 10 kali lebih besar dibandingkan molekul hCG utuh dan ekskresi fragmen alfa 30 kali lebih besar. Ekskresi hCG mengikuti kadar dalam plasma dan mencapai puncak pada kehamilan 10 minggu. Pemeriksaan imunologis untuk menilai hormon hCG dalam urin dapat bereaksi dengan hCG utuh maupun dengan fragmen hCG.

### 4. Fungsi biologis hCG

- a. Fungsi utama hCG yang sudah dipahami sampai saat ini adalah untuk mempertahankan kelangsungan hidup korpus luteum agar tetap berfungsi menghasilkan progesteron. Mulai kira-kira hari kedelapan setelah ovulasi atau 1 hari setelah implantasi hCG mengambil alih fungsi LH mempertahankan korpus luteum. Pada saat ini hCG pertama sekali dapat dideteksi dalam darah ibu. Kelangsungan hidup korpus luteum sepenuhnya tergantung pada hCG dan kelangsungan hidup hasil konsepsi tergantung pada hormone steroid yang dihasilkan oleh korpus luteum sampai usia kehamilan 7 minggu. Sejak usia kehamilan 7 minggu sampai kehamilan 10 minggu fungsi korpus luteum perlahan-lahan diambil alih oleh plasenta, dan pada kehamilan 10 minggu fungsi korpus luteum sepenuhnya diambil alih oleh plasenta. Pada saat ini kehamilan tidak akan terganggu meskipun korpus luteum tidak ada lagi. Fungsi lain hCG dalam kehamilan selain mempertahankan korpus luteum belum jelas dipahami mengingat kadar hCG masih tetap tinggi meskipun sintesis progesteron dalam korpus luteum sudah mulai menurun pada kehamilan 6

minggu. Kedua subunit alfa dan beta hCG berperan dalam berikatan dengan reseptor LH-hCG pada korpus luteum dan testis janin. Reseptor LH-hCG juga terdapat pada jaringan tubuh lain tetapi fungsinya belum jelas dipahami.

- b. Fungsi kedua hCG yang sangat penting adalah merangsang sintesis testosteron dalam testis janin. Pada saat diferensiasi seksual janin laki-laki, hCG dari plasenta masuk ke dalam plasma janin. Dalam janin hCG bekerja menyerupai LH merangsang replikasi sel-sel Leydig dan sintesis testosteron dan selanjutnya merangsang diferensiasi seks janin laki-laki. Dalam hal ini hormon hCG diperlukan karena kadar LH belum cukup sehingga hCG mengambil alih peran LH dalam diferensiasi seks janin laki-laki. Sebelum 110 hari usia kehamilan vaskularisasi antara hipotalamus dan hipofisis janin belum terbentuk sehingga sekresi LH belum mencukupi.
- c. Hormon hCG berperan merangsang kelenjar tiroid. Pada molahidatidosa ada kalanya muncul tanda-tanda hipertiroid, hal ini disebabkan terbentuknya korionik tirotropin oleh sel-sel trofoblas dalam jaringan molahidatidosa. Disamping itu hCG bekerja dengan berikatan dengan reseptor TSH dalam sel-sel tiroid. Pemberian hCG eksogen akan merangsang kelenjar tiroid. Reseptor LH-hCG juga terdapat pada sel-sel tiroid, dengan demikian hCG merangsang tiroid berikatan dengan reseptor TSH dan reseptor LH-hCG.
- d. Hormon hCG berfungsi merangsang sekresi relaksin dari korpus luteum. Reseptor LH-hCG juga terdapat dalam miometrium dan dalam jaringan pembuluh darah uterus, sehingga hCG menyebabkan relaksasi otot polos uterus serta menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah uterus.

- **Hormon Laktogen Plasenta [*human Placental Lactogen* (hPL)]**

1. Biosintesis

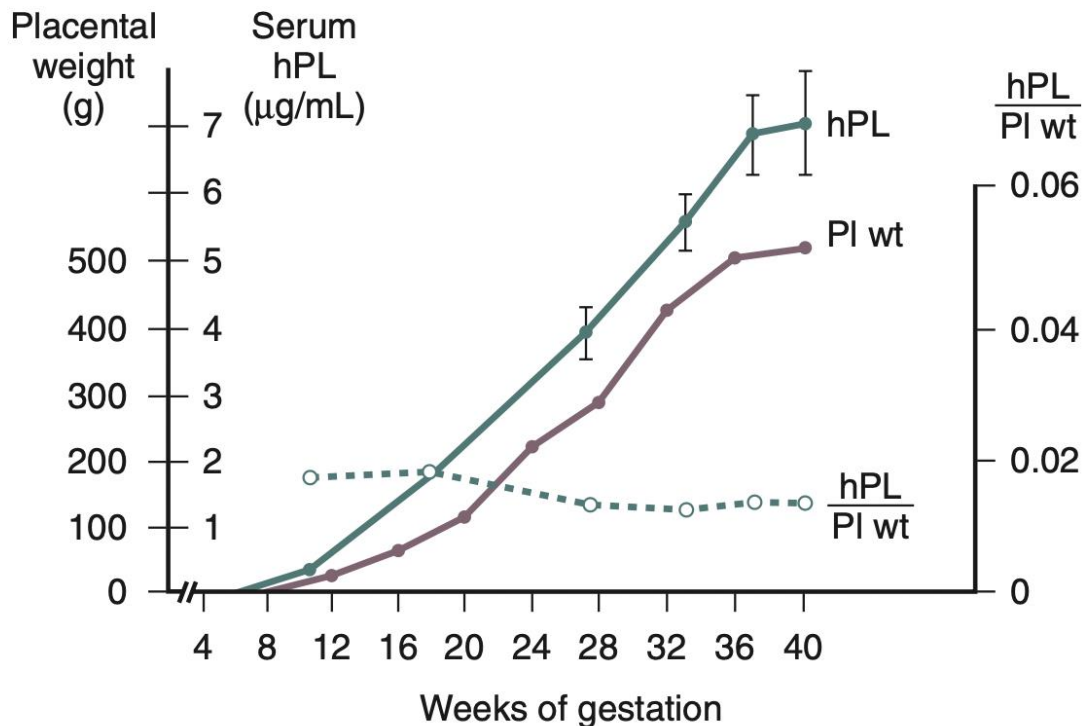
Berat molekul hPL adalah 22.279 Da, merupakan polipeptida nonglikosilasi rantai tunggal yang terdiri dari 191 asam amino. Terdapat 96 % kemiripan antara hPL dengan hormon pertumbuhan (GH), dan terdapat kemiripan 67 % urutan asam-asam amino dengan prolaktin (PRL). Karena kemiripan ini maka disebut *chorionic growth hormone*, tetapi akhir-akhir ini kebanyakan dipakai hPL.

Plasenta mamalia mengandung famili gen *growth hormone* (GH)-PL pada kromosom 17q22-q24 yang meliputi 5 gen yang berhubungan erat yaitu gen GH1,

GH2, CSH1, CSH2 dan CSHL1. Gen GH1 mengkode sintesis GH dalam hipofisis dan hanya ditemukan pada hipofisis. Gen yang empat lainnya hanya ditemukan pada plasenta, GH2 mengkode sintesis GH yang dihasilkan di plasenta (GH plasenta) yang berbeda dengan GH dari hipofisis yaitu pada 13 asam amino. Gen CSH1 dan CSH2 merupakan gen yang identik dan sama-sama mengkode sintesis hPL.

Pada awal kehamilan yaitu selama 6 minggu pertama sintesis hPL terjadi dalam sel-sel sitotrofoblas. Pada periode selanjutnya sintesis hPL sepenuhnya hanya terjadi dalam sinsitiotrofoblas. Dalam 5 hari sampai 10 hari setelah konsepsi (ada yang menemukan usia kehamilan 18 hari) hPL sudah dideteksi dalam plasenta dan 3 minggu setelah konsepsi sudah dideteksi dalam serum ibu. Pada hari ke-20 sampai ke-40 kehamilan kadar hPL dalam darah ibu masih rendah yaitu 7 – 10 ng/mL. Kadar hPL terus meningkat sampai kehamilan 34-36 minggu dan menjelang aterm produksinya sekitar 1gr/hari merupakan produksi hormon tertinggi yang diketahui pada manusia. Produksi hPL berbanding lurus dengan penambahan massa plasenta (Gambar 4). Waktu paruh hPL dalam plasma ibu adalah 10-30 menit. Pada kehamilan lanjut kadarnya mencapai 5-15 ug/mL (Gambar 3). Kadar hPL meningkat tajam pada molahidatidosa, tumor trofoblas dan koriokarsinoma testis.

Insulin dan *Growth hormone-releasing factor* (GFR) merangsang sintesis hPL sedangkan somatostatin (SS) menghambat sekresi hPL. Puasa yang berkepanjangan dan hipoglikemia akibat penggunaan insulin merangsang sintesis hPL. Perubahan metabolisme tubuh yang terjadi normal tidak mempengaruhi sekresi hPL.



Gambar 5. Hubungan antara kadar hPL dalam darah ibu dengan berat plasenta (Dikutip dari Strauss & Barbieri, 2019)

Dalam darah janin dan dalam urin ibu serta neonatus sebaliknya kadar hPL sangat rendah. Dalam darah janin hanya ditemukan 20-30 ng/mL pada hamil aterm. Kadar dalam cairan amnion sedikit lebih rendah dibandingkan dalam plasma ibu. Sebagian besar hPL masuk ke dalam sirkulasi ibu dan hanya sedikit ditemukan dalam darah tali pusat. Dengan demikian hPL lebih berfungsi pada ibu dibandingkan pada janin. Namun demikian kemungkinan peranan hPL dalam pertumbuhan janin terus diteliti.

## 2. Fungsi hPL

Dalam tubuh hPL berikatan dengan reseptor laktogen, sehingga hPL berfungsi sebagai laktogen dalam kehamilan. Bersama-sama dengan estrogen dan progesteron merangsang pertumbuhan kelenjar mammae dan laktasi. Selain itu hPL berfungsi dalam metabolisme lemak dengan merangsang lipolisis sehingga meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah dan menyediakan sumber energi bagi ibu dan janin. Produksi leptin dari sinsitiotrofoblas pada kehamilan aterm dihambat oleh hPL.

Fungsi lain hPL adalah membantu adaptasi maternal dalam hal menyediakan energi. Dalam hal meningkatnya resistensi insulin maka suplai energi ke janin akan tetap terjamin. Pada keadaan resistensi insulin agar tidak terjadi hiperglikemia maka hPL dan prolaktin merangsang proliferasi sel-sel beta pankreas sehingga sekresi insulin meningkat. Hormon hPL juga memiliki aktifitas angiogenik sehingga membantu angiogenesis dalam janin.

- ***Growth Hormone (GH) Hipofisis Janin***

Hormon GH diproduksi dan disekresi dari hipofisis janin mulai usia kehamilan 8-10 minggu. Kadar puncak dalam sirkulasi janin sekitar 6 nmol/L dicapai pada pertengahan kehamilan selanjutnya menurun dan mencapai kadar 1,5 nmol/L pada kehamilan aterm.

Peranan GH hipofisis janin masih belum jelas dipahami. Janin anensefali dapat bertumbuh berukuran normal tanpa ada GH hipofisis janin. Hal ini memperlihatkan peranan faktor-faktor pertumbuhan lain dan pertumbuhan janin dikendalikan oleh faktor-faktor selain GH hipofisis janin. Sudah jelas dipahami GH sangat penting untuk pertumbuhan setelah lahir, oleh karena itu sistem hormonal ini harus sudah matang sebelum lahir.

- ***Hormon Prolaktin Hipofisis Janin***

Hipofisis janin mulai menghasilkan prolaktin pada kehamilan 25-30 minggu dan mencapai kadar puncak pada kehamilan aterm. Pada kultur sel hipofisis estrogen merangsang sekresi prolaktin sementara dopamin menghambat. Peranan prolaktin dalam pertumbuhan janin masih belum jelas.



# MENOPAUSE

## *Tinjauan Fisiologis*

Leo Simanjuntak

Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

---

### **PENDAHULUAN**

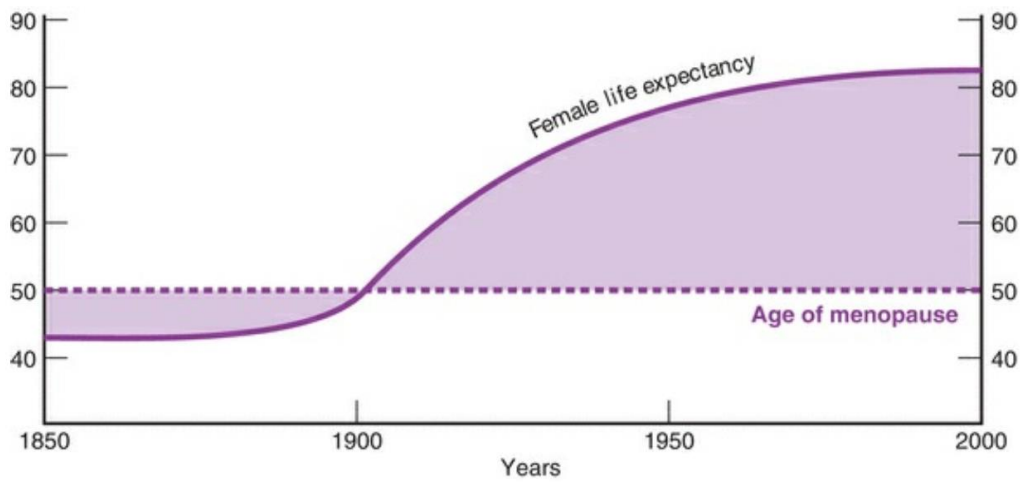
Dalam bahasa Yunani menopause berarti "*pausis*" ("jeda") dan *mēn* ("bulan") yang menggambarkan akhir kesuburan ditandai dengan berhentinya menstruasi bulanan secara permanen. Menopause berarti berhentinya menstruasi secara permanen sebagai akibat dari penurunan fungsi dan aktivitas folikel ovarium. Menopause alami berarti apabila setelah dua belas bulan berturut-turut tidak dapat haid (amenorrhea), yang bukan disebabkan oleh sebab patologis atau fisiologis lainnya. Menopause merupakan tahap akhir kehidupan reproduksi alamiah seorang wanita yang ditandai berhentinya menstruasi. Perubahan-perubahan yang terjadi merupakan gambaran akibat sekresi estrogen dan progesteron dari ovarium berhenti.

Menopause merupakan tahapan normal yang terjadi dalam kehidupan seperti halnya pubertas yang disertai dengan perubahan-perubahan dan tidak boleh dipandang sebagai suatu kelainan. Bagi sebagian wanita masa menopause disambut dengan gembira karena sudah tidak repot lagi menghadapi haid, terhindar dari PMS dan tidak perlu lagi memakai kontrasepsi.

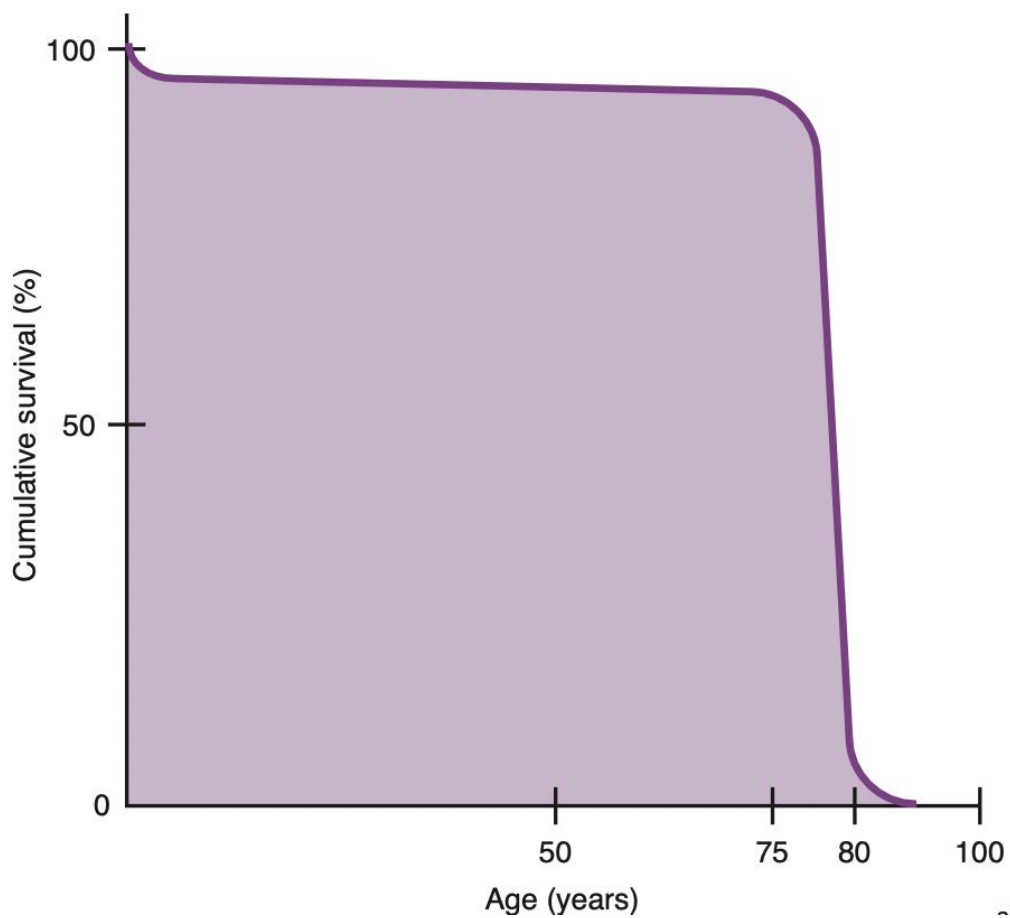
### **POPULASI USIA TUA MAKIN BERTAMBAH**

Dunia menghadapi fenomena baru yaitu usia harapan hidup semakin bertambah dimana setiap individu akan dapat hidup sampai usia sekitar 85 tahun. Pada sekitar tahun 1000 SM usia harapan hidup hanya sekitar 18 tahun, tahun 100 SM yaitu pada zaman Julius Caesar menjadi 25 tahun. Pada tahun 1900 usia harapan hidup di AS adalah 49 tahun, dan pada tahun 2005 rerata harapan hidup wanita 80,7 tahun dan laki-laki 75,4 tahun. Sekarang ini sekali seseorang dapat mencapai umur 65 tahun maka seorang wanita dapat mencapai usia 85 tahun dan laki-laki dapat mencapai 82,2 tahun. Dengan demikian duapertiga populasi dapat

mencapai usia 85 tahun dan lebih 90% dapat hidup 65 tahun atau lebih, sehingga grafiknya mendekati gambaran persegi panjang (Gambar 1 dan 2).



Gambar 1. Usia menopause menetap dari masa ke masa dan usia harapan hidup meningkat di AS (dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020)



Gambar 2. Populasi usia tua makin bertambah sehingga memberikan gambaran menyerupai persegi Panjang (dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020).

Penduduk dunia diperkirakan akan terus bertambah sampai tahun 2100 atau 2150 dimana pada saat itu jumlah penduduk dunia mencapai 11 milyar. Pertumbuhan terutama terjadi di negara-negara sedang berkembang setelah tahun 2020. Pada tahun 2000 sebanyak 87% pertumbuhan penduduk disumbangkan oleh negara-negara miskin yang ada di Afrika dan Asia. Pada tahun 1950 hanya 40% penduduk yang berusia 60 tahun atau lebih yang hidup di negara-negara sedang berkembang, dan diperkirakan pada tahun 2050 jumlah ini akan meningkat menjadi 80%. Pada tabel dibawah dapat dilihat pertumbuhan populasi dunia pada tahun 1998 (Gambar 3).

	<b>Births</b>	<b>Deaths</b>	<b>Growth</b>
<b>Year</b>	140,773,000	51,315,000	89,458,000
<b>Month</b>	11,731,080	4,276,250	7,454,834
<b>Week</b>	2,707,173	140,589	245,090
<b>Hour</b>	16,070	5,858	10,212
<b>Minute</b>	268	96	170
<b>Second</b>	4.5	1.6	2.8

Gambar 3. Profil penduduk dunia tahun 1998 (dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020).

## **NOMENKLATUR**

Pada tahun 1980 kelompok ilmiah WHO mengenai menopause menerbitkan rekomendasi awal pada tahun 1981 tentang nomenklatur untuk istilah-istilah tentang menopause. Beberapa nomenklatur yang dimaksud adalah :

1. **Menopause alami** yaitu berhentinya menstruasi secara permanen akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium yakni setelah amenore selama 12 bulan berturut-turut, tanpa penyebab patologis atau fisiologis yang jelas. Menopause

ditandai dengan berhentinya menstruasi (*Final Menstrual Period*) yang diketahui pasti secara retrospektif 1 tahun setelah haid berhenti.

2. **Perimenopause** atau **klimakterik** (terminologi lama) mencakup periode sebelum menopause (ketika gambaran endokrinologis, biologis, dan klinis menjelang menopause dimulai) sampai tahun pertama setelah menopause.
3. **Transisi menopause** adalah periode waktu sebelum menopause dimana sudah terjadi perubahan pola siklus haid.
4. **Klimakterik** sebaiknya tidak digunakan lagi.
5. **Premenopause** digunakan secara ambigu (mendua) yaitu periode 1 atau 2 tahun sebelum menopause atau pengertian lain premenopause mencakup seluruh waktu masa reproduksi sampai menopause.
6. **Menopause yang diinduksi** berarti penghentian menstruasi setelah kedua ovarium diangkat (dengan atau tanpa histerektomi) atau ablasi iatrogenik fungsi ovarium (misalnya dengan kemoterapi atau radiasi).
7. **Pascamenopause** adalah periode setelah menstruasi terakhir, terlepas dari apakah menopause itu diinduksi atau spontan.
8. **Menopause prematur atau dini** adalah menopause yang terjadi pada usia < 2 SD di bawah perkiraan rata-rata populasi. Usia 40 tahun sering digunakan sebagai titik batas, dimana jika terjadi menopause di bawah usia 40 tahun dikatakan prematur.

Pada tahun 2001 diadakan *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) yang bertujuan untuk mengembangkan sistem yang terstandar dan praktis menentukan status menopause yang dapat digunakan pada penelitian maupun oleh klinisi. Menurut kriteria STRAW kehidupan seorang wanita dibagi tiga periode yaitu periode reproduksi, periode transisi menopause dan periode pascamenopase. Ketiga periode ini dibagi-bagi kedalam tahap-tahap berdasarkan pola siklus menstruasi, gejala-gejala, kadar FSH, kadar AMH dan jumlah folikel antral dengan pemeriksaan USG.

Diagnosis menopause dibuat secara retrospektif berdasarkan riwayat tidak menstruasi selama 12 bulan berturut-turut. Secara hormonal diagnosis menopause dibuat dengan mengukur kadar hormon FSH. Kadar FSH > 10 IU/L merupakan indikasi penurunan fungsi ovarium. Kadar FSH > 20 IU/L merupakan diagnostik kegagalan ovarium pada perimenopause dengan gejala vasomotor (VMS) meskipun menstruasi masih terjadi. Diagnostik menopause ditegakkan apabila kadar FSH > 40

IU/L yang dilakukan dengan selang waktu 2 bulan. Hormon anti-mullerian (*Anti Mullerian hormone/AMH*) tidak terdeteksi, kadar inhibin turun, dan jumlah folikel antral dan volume ovarium menurun saat menopause. Kadar LH juga meningkat sedangkan kadar estrogen menurun.

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
<b>PRINCIPAL CRITERIA</b>										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
<b>SUPPORTIVE CRITERIA</b>										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable Low Low	↑ Variable Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
<b>DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS</b>										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>			Increasing symptoms of urogenital atrophy

\* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

\*\*Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard<sup>67-69</sup>

Gambar 4. *Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 staging system*

(dikutip dari Strauss & Barbieri 2018)

Haid yang terakhir disebut sebagai tahap “0” yang memisahkan antara usia reproduktif dan postreproduktif. Periode reproduktif dibagi menjadi 5 fase yaitu dini (-5), puncak (-4) dan lanjut (-3). Periode transisi menopause dibagi 2 fase yaitu dini (-2) dan lanjut (-1). Periode paskamenopause juga dibagi 2 fase yaitu dini (+1) dan lanjut (+2). Kemudian kriteria ini direvisi pada tahun 2010 menjadi *STRAW +10 staging system* dengan memperhatikan perubahan-perubahan pada fungsi hipotalamus-hipofisis (gambar 4).

1. Fase reproduksi lanjut (STRAW-3). Penurunan fekundabilitas merupakan tanda utama pada fase ini diikuti dengan perubahan-perubahan lain seperti perubahan siklus menstruasi. Pada STRAW+10 fase ini dibagi menjadi

subfase -3b dan -3a. Pada subfase -3b siklus haid masih relative tidak mengalami perubahan, kadar FSH pada fase folikuler dini masih rendah sementara kadar AMH, AFC dan inhibin rendah. Pada subfase -3a siklus haid menjadi memendek, kadar FSH pada fase folikuler dini meningkat, sementara kadar AMH, AFC dan Inhibin B rendah.

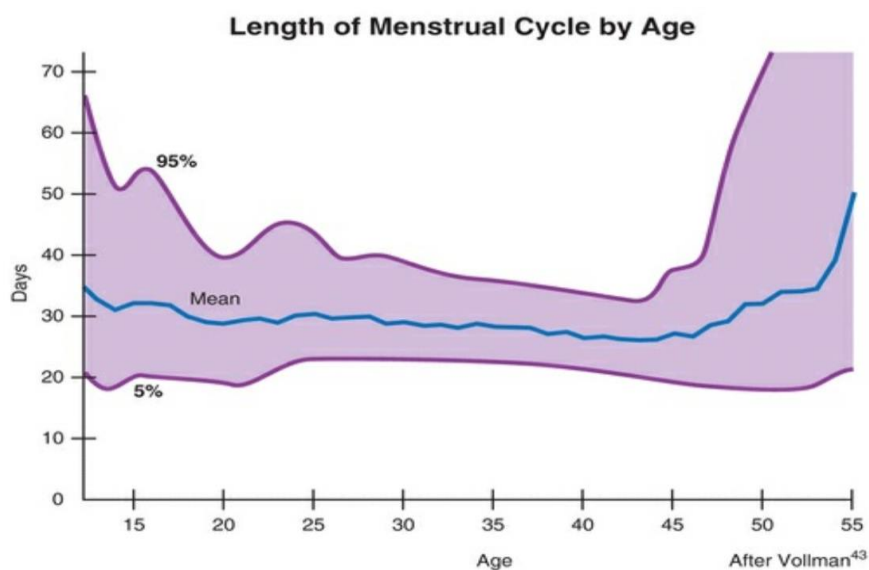
2. Fase Transisi Menopause dini (STRAW -2). Pada fase ini siklus haid semakin tidak teratur (ireguler), dimana selisih panjang antar siklus haid lebih 7 hari dalam lebih 10 siklus haid. Kadar FSH mulai meningkat sementara kadar AMH dan AFC tetap rendah pada fase folikuler dini.
3. Fase Transisi Menopause Lanjut (STRAW -1). Fase ini berlangsung selama 1 – 3 tahun ditandai dengan tidak datang haid (amenorea) selama 60 hari atau lebih. Panjang siklus haid makin ireguler, kadar hormon bervariasi dan siklus anovulasi. Kadar FSH meningkat mencapai kadar menopause atau premenopause dapat melebihi 25 IU/L disertai peningkatan kadar estradiol. Pada fase ini juga mulai terjadi gejala vasomotor seperti *hot flushes*.
4. Fase Paskamenopause dini (STRAW 1, subfase +1a, +1b, +1c). Kadar FSH terus mengalami peningkatan sementara estrogen terus menurun sampai 2 tahun setelah haid terakhir (FMP) dimana kadarnya akan menetap kemudian. Subfase +1a dan +2b pada menopause dini berlangsung masing-masing selama 1 tahun dan berakhir ketika kadar FSH sudah menetap tidak berfluktuasi lagi. Subfase +1a adalah masa 12 bulan setelah haid yang terakhir. Subfase +1a juga menandai akhir dari periode perimenopause yaitu periode mulai dari subfase -2a sampai 12 bulan setelah haid terakhir (FMP). Gejala-gejala vasomotor lebih sering dijumpai pada subfase +1a dan +1b. Pada subfase +1c kadar FSH meningkat dan kadar estradiol menurun menuju kadar normal baru (*new normal*). Fase paskamenopause dini berlangsung antara 5-8 tahun.
5. Fase Paskamenopause lanjut (STRAW +2). Pada fase ini kadar hormon-hormon reproduksi sudah menetap. Gejala-gejala vasomotor tidak ditemukan lagi, tetapi keluhan urogenital menjadi menonjol. Yang menarik kadar FSH dapat menurun seiring dengan pertambahan umur, meskipun masih harus diteliti lebih lanjut.

## TRANSISI MENOPAUSE

Tanda objektif untuk menentukan transisi menopause adalah haid yang tidak teratur (*ireguler*). Haid yang tidak teratur meliputi tidak dapat haid atau periode haid yang lama (40 – 60) hari antara haid yang satu dengan haid berikutnya. Walaupun demikian setiap wanita mengalami perubahan yang berbeda-beda. Menurut studi **Treloar** rerata usia mulai transisi menopause adalah 45,1 tahun (39-51) tahun dan berlangsung selama 5 tahun (2-8) tahun.

**Menopause** adalah titik dimana haid berhenti permanen sebagai akibat dari hilangnya fungsi ovarium. Menopause berasal dari bahasa Yunani, *men* berarti bulan dan *pausis* berarti berhenti. Istilah lama adalah **klimakterik**, bersifat lebih umum tetapi kurang tepat, meliputi periode waktu setelah masa reproduksi, masa transisi menopause, menopause dan postmenopause. Istilah klimakterik berasal dari bahasa Yunani yang berarti tangga. **Perimenopause** istilah ini sekarang dipakai yang meliputi periode waktu beberapa tahun sebelum haid berhenti (FMP) sampai haid berhenti. Pada masa ini terjadi perubahan siklus haid dari siklus yang regular berovulasi menjadi ireguler dan anovulasi dan akhirnya berhenti. *Massachusetts Women's Health Study* melaporkan median usia perimenopause adalah 47,5 tahun.

Panjang siklus haid ditentukan oleh kualitas dan kecepatan pertumbuhan folikel. Panjang siklus haid pada setiap wanita dengan siklus yang normal akan bervariasi. Hal ini dibuktikan penelitian yang dilakukan oleh Vollman pada lebih 30.000 siklus haid dan oleh Treloar pada lebih dari 25 ribu siklus haid (Gambar 5).



Gambar 5. Pada 2-3 tahun pertama menars panjang siklus haid lebih panjang dan kemudian menjadi teratur dan lebih pendek. Setelah usia 40 tahun panjang siklus haid mulai tidak teratur lagi (Dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020).

Siklus haid tidak berovulasi paling sering didapati pada usia dibawah 20 tahun dan diatas 40 tahun. Pada usia 25 tahun lebih 40% panjang siklus haid antara 25 – 28 hari pada usia 25 – 35 tahun lebih 60% antara 25 – 28 hari. Panjang siklus haid yang klasik 28 hari hanya didapati pada 15% siklus haid pada usia reproduksi. Pada sebagian kecil yaitu 0,5% panjang siklus haid kurang dari 21 hari dan hanya pada 0,9% panjang siklus haid lebih dari 35 hari. Pada Sebagian besar wanita Panjang siklus haid adalah 24 – 35 hari tetapi paling tidak 20% wanita mengalami siklus ireguler.

Pada usia 40-an siklus haid menjadi tidak berovulasi sehingga panjang siklus haid bertambah. Menjelang menopause panjang siklus haid dapat lebih dari 40 hari. Pada penelitian longitudinal di Australia didapati apabila panjang siklus haid lebih dari 42 hari, diperkirakan menopause akan terjadi 1 – 2 tahun kemudian. Siklus haid yang memanjang menandakan menopause akan segera terjadi tanpa memandang usia menopause. Panjang siklus haid ditentukan oleh panjangnya fase folikuler atau fase pertumbuhan folikel. Kadar FSH meningkat, inhibin menurun dan LH normal, serta estradiol sedikit meningkat.

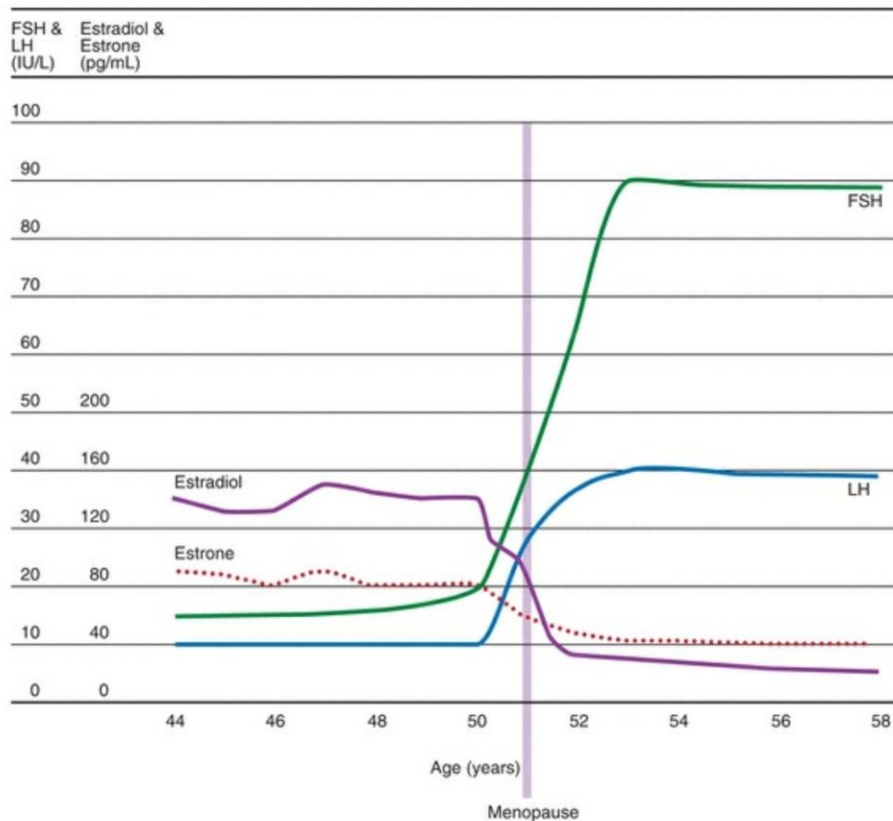
Pada siklus haid yang ireguler dengan interval lebih dari 50-60 hari, dapat terjadi ovulasi sehingga mungkin terjadi kehamilan yang tidak diinginkan. Secara umum fertilitas mulai menurun pada usia 37 – 38 tahun dan menopause terjadi kira-kira 13 tahun kemudian (rerata usia menopause 51 tahun). Namun demikian sekitar 10% mengalami menopause pada usia 45 tahun dengan mekanisme yang belum dipahami sepenuhnya. Diduga salah satu sebabnya adalah jumlah folikel yang lebih sedikit pada saat lahir. Dari segi jumlah folikel, menopause terjadi apabila jumlah folikel lebih kecil dari ambang batas kritis yaitu sekitar 1000 folikel tanpa memandang usia.

## **PERUBAHAN FISILOGIS PADA MENOPAUSE**

Kadar estradiol masih tetap normal bahkan sedikit meningkat pada masa transisi menopause lalu mulai menurun sekitar 1 tahun sebelum menopause. Peningkatan ini terjadi sebagai respon terhadap peningkatan kadar FSH. Variasi kadar estrogen adalah tanda khas masa transisi menopause dan berhubungan dengan variasi panjang siklus haid (Gambar 6).



**Reproductive Hormone Profile From Menopause Transition (or Perimenopause) Into Menopause**  
(mean circulating hormone levels)



Gambar 6. Perubahan kadar estrogen pada masa transisi menopause (perimenopause) sampai menopause (Dikutip dari Taylor, Pal & Seli 2020).

Pada periode reproduksi lanjut sebagai akibat peningkatan kadar FSH maka rekrutmen dan pematangan folikel berlangsung lebih cepat sehingga fase folikuler menjadi lebih pendek. Sebagai akibatnya kadar estradiol meningkat lebih awal pada fase folikuler, ini menandakan pertumbuhan folikel yang lebih cepat akibat rangsangan FSH yang meningkat. Fase folikuler terpendek dan dengan demikian menyebabkan siklus haid terpendek dicapai pada usia sekitar 42 tahun. Kira-kira 8 – 10 tahun sebelum menopause rerata panjang siklus haid semakin meningkat seiring dengan ovulasi yang semakin tidak teratur dan semakin jarang.

Perubahan-perubahan profil hormonal terjadi sebagai akibat penurunan jumlah folikel yang cepat yang ditandai dengan penurunan volume ovarium dan jumlah folikel antral pada pemeriksaan USG transvaginal pada fase folikuler dini.

Terdapat hubungan yang sangat erat antara FSH dan inhibin, dimana inhibin merupakan penanda yang sangat sensitif kualitas pertumbuhan folikel. Inhibin berfungsi memberikan umpan balik negatif terhadap sekresi FSH dari hipofisis. Dengan demikian pengukuran FSH menggambarkan keadaan inhibin. Sekresi

inhibin oleh ovarium mulai menurun pada usia sekitar 35 tahun dan semakin cepat menurun setelah usia 40 tahun sejalan dengan penurunan fekundabilitas.

*The Michigan Bone Health and Metabolism Study* mendapati dalam 7 tahun menjelang menopause kadar FSH hanya sedikit meningkat tetapi 2 tahun menjelang menopause kadar FSH meningkat dengan cepat dan akhirnya menetap dalam satu tahun setelah menopause. Kadar estradiol menurun tajam 2 tahun menjelang menopause. Kadar inhibin B dan AMH menurun dan tidak terdeteksi lagi 5 tahun menjelang menopause. Kadar AMH digunakan sebagai penanda yang baik tentang cadangan ovarium yaitu menandakan cadangan folikel yang masih ada yang siap untuk bertumbuh dibawah rangsangan FSH.

Pada transisi menopause masih mungkin terjadi kehamilan sampai kadar FSH 25 IU/L dan LH 30 IU/L dicapai barulah dipastikan tidak mungkin lagi terjadi kehamilan karena folikel sudah tidak ada lagi. Oleh karena itu dianjurkan tetap memakai metode kontrasepsi sampai menopause dicapai. Catatan *Guinness Book of World Records* wanita dari Inggris adalah yang tertua hamil usia 59 tahun bersalin dengan bedah sesar. Secara umum diterima apabila terjadi amenorea dalam beberapa bulan disertai kadar FSH menetap 40 IU/L atau lebih, menandakan menopause sudah terjadi.

Transisi menopause dan pascamenopause itu sendiri, adalah perubahan alami, bukan kelainan. Penyebab utama transisi ini adalah berkurangnya cadangan folikel primordial dalam ovarium. Proses ini dipercepat oleh kondisi lain dan terjadi lebih awal setelah berbagai prosedur ginekologi seperti histerektomi (dengan dan tanpa ovariectomi), ablasi endometrium, dan embolisasi arteri uterina. Menipisnya cadangan ovarium menyebabkan peningkatan kadar hormon *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH).

Menopause terjadi karena penurunan tajam produksi estradiol dan progesteron oleh ovarium. Setelah menopause, estrogen terus diproduksi sebagian besar oleh aromatase di jaringan lemak dan diproduksi dalam jumlah kecil oleh jaringan lain seperti ovarium, tulang, pembuluh darah, dan otak di mana ia bekerja secara lokal.

Penurunan kadar estradiol saat menopause berdampak pada banyak jaringan, dari otak sampai ke kulit.

## 1. Menstruasi Tidak Teratur

Pada transisi menopause sering terjadi perdarahan uterus abnormal. Treloar (1981) melaporkan separuh wanita mengalami gangguan haid tidak teratur pada periode ini. Paramsothy (2014) mendapati 14 % wanita yang dirawat usia 45 – 54 tahun mengalami haid yang tidak teratur. Anovulasi merupakan penyebab utama haid tidak teratur pada transisi menopause. Pada anovulasi terjadi produksi estrogen yang berlebihan dan produksi progesteron berkurang sehingga terjadi stimulasi endometrium yang terus-menerus oleh estrogen dalam jangka lama tanpa adanya efek progesteron yang memadai. Pada awal transisi menopause siklus haid lebih pendek tetapi selanjutnya menjadi lebih Panjang. Hal ini akan meningkatkan risiko terjadinya kanker endometrium. Ketebalan endometrium pada transisi menopause yang dianggap normal adalah 5 - 12 mm, sehingga apabila tebalnya > 12 mm harus dipertimbangkan melakukan biopsi endometrium. Selain karena anovulasi peningkatan kadar estrogen pada transisi menopause terjadi karena:

- a) Meningkatnya androgen sebagai prekursor estrogen.
- b) Meningkatnya aromatisasi (Obesitas, hipertiroid).
- c) Sekresi estrogen dari ovarium meningkat (tumor ovarium).
- d) Kadar *sex hormone-binding globulin* (SHBG) menurun sehingga kadar estrogen bebas meningkat.

## 2. Hot Flashes

Salah satu gejala menopause yang sangat memengaruhi kualitas hidup adalah gangguan termoregulasi. Gangguan regulasi ini menyebabkan simptom vasomotor yaitu *hot flashes* atau *hot flushes* atau *night sweat*. Istilah hot flashes menggambarkan terjadinya kemerahan kulit kepala, leher dan dada disertai meningkatnya denyut jantung dan tubuh merasa kepanasan.

Kejadian *hot flashes* meningkat dari 10 % pada premenopause menjadi 50 % setelah menopause. *Hot flashes* mulai terjadi sekitar 2 tahun sebelum menopause. Sekitar 85% wanita yang mengalami *hot flashes* pada premenopause akan tetap bertahan sampai 1 tahun setelah menopause, dan 25 – 50% diantaranya akan bertahan sampai 5 tahun, dan >15% diantaranya sampai >15 tahun (Tabel 1). Secara umum *hot flashes* dapat bertahan sampai 5 tahun setelah menopause. Keluhan *hot flashes* cenderung terjadi pada wanita yang kurang berolahraga, merokok, kadar FSH tinggi dan estrogen rendah, BMI tinggi, etnis tertentu, status

sosioekonomi rendah dan ada keluhan *premenstrual dysphoric disorder* (PMDD) atau depresi.

*Hot flashes* berlangsung sekitar 1-5 menit, temperatur kulit meningkat 10-15 °C akibat vasodilatasi perifer. Semburan panas dirasakan seperti gelombang panas pada seluruh tubuh terutama pada bagian atas tubuh dan wajah. Keluhan berkeringat terutama pada tubuh bagian atas dan terjadi pada 90% wanita yang mengalami *hot flashes*. Terjadi peningkatan tekanan darah sistolik dan denyut nadi 7-15 kali per menit pada saat vasodilatasi perifer dan berkeringat dan puncaknya setelah 3 menit *hot flashes* terjadi. Selain itu *hot flashes* juga disertai peningkatan metabolisme, palpitasi, rasa cemas, mudah tersinggung dan panik. Sekitar 5 sampai 9 menit setelah *hot flashes* mulai akan terjadi penurunan temperatur sekitar 0,1 – 0,9 °C akibat kehilangan panas pada saat berkeringat dan vasodilatasi perifer. Kehilangan panas yang berlebihan dapat menyebabkan penderita menggigil. Temperatur berangsur kembali normal dalam 30 menit atau lebih.

Premenopausal	10–25% of women
Perimenopausal	60%
Postmenopausal:	
No flushes	15–25%
Daily flushing	15–25%
Duration	1–2 years average: 15–20% 5 or more years: 25%
Other Causes	Psychosomatic Stress Thyroid disease Subacute, chronic infections Pheochromocytoma Carcinoid Leukemia Cancer

Tabel 1. Kejadian hot flashes pada premenopause, perimenopause dan paska menopause (dikutip dar Taylor, Pal & Sell 2019).

### 3. **Atrofi Genitourinaria**

Penurunan kadar estrogen yang nyata pada paskamenopause atau beberapa tahun setelah pengangkatan ovarium akan diikuti atrofi mukosa vagina dan diikuti oleh vaginitis, pruritus vagina, dispareunia bahkan dapat terjadi stenosis vagina. Perubahan – perubahan ini jelas memengaruhi kualitas hidup. Pada tahap selanjutnya akan terjadi disuria, inkontinensia, keluhan sering-sering berkemih dan infeksi saluran kemih berulang-ulang. Keluhan-keluhan ini dapat diatasi dengan pemberian preparat estrogen topikal. Prolapsus uteri, sistokel, rektokel dan distropi vulva bukan disebabkan oleh kekurangan estrogen.

Lapisan epitel vagina semakin menipis dimana rasio sel superfisial terhadap sel basal berkurang, lapisan kolagen hilang, lapisan lemak berkurang, kadar air berkurang, akhirnya vagina mengkerut dimana rugae-rugae mendatar akhirnya menghilang. Akhirnya permukaan vagina menjadi rapuh dan kaku dan rentan terjadi perdarahan meskipun dengan trauma ringan. Pembuluh-pembuluh darah vagina makin mengecil dan sekresi kelenjar menghilang. Pada tahap selanjutnya vagina menjadi benar-benar kaku dan mengkerut, labia minora lebih pucat dan mengecil. Derajat pH vagina meningkat sehingga pertumbuhan laktobasilus tertekan sehingga infeksi saluran kemih makin mudah terjadi.

Dispareunia yang tidak jarang disertai perdarahan paskasanggama merupakan tanda atrofi dan kurangnya lubrikasi vagina. Atrofi vagina juga menyebabkan keluhan pruritus, iritasi dan rasa terbakar pada vagina. Pengukuran pH vagina merupakan cara yang sederhana mengetahui efek estrogen. Pada defisiensi estrogen pH vagina hampir selalu meningkat >4,5. Ada kengganannya membicarakan keluhan dispareunia sehingga jarang pasien datang dengan keluhan ini. Keluhan-keluhan genitourinaria dapat diatasi dengan pemberian estrogen dan harus disadari hasilnya baru mulai terasa setelah terapi selama 1 bulan.

### 4. **Kesehatan Mental**

Anggapan bahwa terjadi gangguan mental pada menopause tidaklah benar dan pandangan ini tidak dianut lagi. Bahkan menopause tidak berhubungan dengan gangguan psikososial. Studi longitudinal menunjukkan tidak ada hubungan antara gangguan psikososial dengan tindakan histerektomi dengan atau tanpa ooforektomi. Pada *Massachusetts Women's Health Study* tidak menemukan adanya hubungan antara menopause dengan risiko depresi. Meskipun wanita cenderung lebih rentan

mengalami depresi dibandingkan pria tetapi hal ini sudah mulai terjadi sejak dewasa muda bukan pada saat menopause. Studi lain oleh *The U.S. National Health Examination Follow-up Study* tidak menemukan hubungan antara menopause baik alami atau buatan dengan gangguan psikososial baik yang mendapat terapi estrogen maupun yang tidak. Dengan demikian pandangan negatif adanya kecenderungan menopause menderita depresi atau gangguan psikososial tidak dapat dibenarkan tetapi persoalan-persoalan hidup sehari-harilah yang menyebabkannya.

Keluhan-keluhan yang sering ditemukan pada masa transisi menopause dan pada awal menopause seperti mudah lelah, merasa gugup, sakit kepala, insomnia, depresi, palpitasi dan mudah tersinggung tidak disebabkan oleh penurunan estrogen. Diduga faktor-faktor sosiokultural juga berperan dalam timbulnya keluhan-keluhan ini.

Insomnia sering dikeluhkan pada transisi menopause dan awal menopause dan sangat memengaruhi kualitas hidup. Insomnia meliputi lama baru tertidur, waktu tidur hanya sebentar, dan sering-sering terbangun. Memasuki usia pertengahan baik wanita maupun pria sama-sama mengeluh insomnia. Diduga *hot flashes* menjadi salah satu faktor yang menyebabkan insomnia.

*The Penn Ovarian Aging Study* melakukan studi selama 8 tahun terhadap 436 wanita tanpa riwayat depresi. Dilaporkan terdapat 50% mengalami peningkatan perilaku depresi dan 26% didiagnosis menderita depresi. Terdapat kecenderungan 2,5 kali lebih besar mengalami depresi pada perimenopause dibandingkan premenopause. Keluhan ini berhubungan dengan fluktuasi kadar estradiol, dengan demikian estradiol berperan sebagai faktor stabilisasi timbulnya keluhan depresi.

*The Harvard Study of Moods and Cycles* melaporkan risiko depresi meningkat pada transisi menopause dibandingkan premenopause dari 9,5% menjadi 16,6%, dan risiko ini berhubungan erat dengan keluhan *hot flashes*. Akan tetapi penting diingat bahwa peningkatan risiko depresi ini hanya terjadi pada wanita yang memiliki riwayat trauma psikis sebelumnya. Dilaporkan juga bahwa 83% wanita tidak mengalami perubahan *mood* sama sekali. Studi SWAN melaporkan hal yang sama dimana depresi yang terjadi pada perimenopause berhubungan dengan kesehatan fisik yang buruk, adanya gangguan kecemasan, tekanan hidup yang berat dan adanya *hot flashes*.

## KOGNITIF DAN DEMENTIA

Dalam literatur-literatur disebutkan betapa estrogen berperan dalam kognitif terutama dalam memori verbal. Namun demikian pada kenyataannya tidaklah seperti yang dituliskan karena hasilnya masih kontroversi.

Pada pemberian estrogen jangka pendek (3 bulan) dibandingkan dengan plasebo tidak ada perbaikan pada memori meskipun ada sedikit pengaruh pada *mood*.

Pada *Study of Osteoporotic Fractures* suatu penelitian kohort tidak menemukan perbaikan pada penurunan kognitif sehubungan dengan penambahan umur pada kelompok estrogen dibandingkan placebo. *The Melbourne Women's Midlife Health Project* tidak menemukan adanya perubahan memori verbal pada masa transisi menopause. Studi longitudinal di Chicago juga tidak menemukan perubahan memori verbal pada menopause.

Pada wanita yang mengalami ooforektomi bilateral terdapat perbaikan memori tertentu dengan pemberian estrogen segera setelah pembedahan. Wanita paskamenopause yang tidak memiliki masalah kesehatan memiliki skor memori jangka pendek dan panjang lebih baik. Pada berbagai studi lain ditemukan perbaikan pada kemampuan mengingat nama orang-orang tertentu, perbaikan pada memori dan kognitif.

Manfaat pemberian estrogen mencegah penurunan memori hanya ditemukan pada wanita yang tidak memiliki gen Alzheimer yaitu gen APOE- $\epsilon$ 4 yang mengkode sintesis apolipoprotein E yang berfungsi mengangkut lemak selama proses perbaikan saraf.

Estrogen terbukti melindungi terhadap penyakit Alzheimer. Penyakit Alzheimer ditemukan 3 kali lebih banyak pada wanita dibandingkan pria. Hal ini disebabkan estrogen berperan sangat penting melindungi sistem saraf pusat agar tetap berfungsi dengan baik. Estrogen melindungi saraf terhadap efek toksik oksidasi, mengurangi kadar amyloid P, suatu glikoprotein yang ditemukan dalam plak penderita Alzheimer, meningkatkan pertumbuhan sinaps dan neuron. Progesterone tidak memiliki efek yang demikian terhadap saraf pusat. Demikian pula pemberian kombinasi estrogen dan progesteron tidak menurunkan risiko Alzheimer.

Berbagai penelitian membuktikan efek perlindungan estrogen terhadap penyakit Alzheimer pada menopause. Studi kohort dan kasus kontrol mendapati

Alzheimer dan demensia 60% lebih sedikit pada wanita yang mendapat estrogen. Pada *Baltimore Longitudinal Study of Aging* risiko Alzheimer menurun 54%, pada studi kohort di New York risiko menurun 60%, dan studi *Italian Longitudinal Study of Aging* risiko menurun 72% pada wanita yang mendapat estrogen. Semakin lama digunakan efek perlindungan semakin baik. Studi di *Cache County, Utah* menemukan pemberian estrogen selama 10 tahun atau lebih menurunkan risiko Alzheimer 83%. Studi ini juga menyarankan estrogen mulai diberikan pada awal masa transisi menopause agar efeknya maksimal. Namun demikian estrogen tidak bermanfaat dalam pengobatan Alzheimer atau demensia lain yang sudah manifest. Dengan demikian estrogen bermanfaat sebagai pencegahan primer terhadap penyakit Alzheimer.

### **USIA MENOPAUSE DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI**

Usia menopause yang diterima luas adalah 50 – 52 tahun. *Massachusetts Study* melaporkan median usia menopause adalah 51,3 tahun, kebiasaan merokok menyebabkan usia menopause lebih cepat sekitar 1,5 tahun, sementara pil kontrasepsi, status sosioekonomi dan status pernikahan tidak mempengaruhi usia menopause. Studi longitudinal Treloar melaporkan rerata usia menopause adalah 50,7 tahun (44 -56) tahun. Survey di negeri Belanda rerata usia enopause adalah 50,2 tahun dan studi di Italia 50,9 tahun.

*Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)* yang dimulai sejak tahun 1994 melaporkan median usia menopause adalah 51,4 tahun dimana onset dipercepat oleh kebiasaan merokok aktif, tingkat pendidikan rendah, dan sosioekonomi rendah, sementara paritas yang tinggi dan pil kontrasepsi memperlambat usia menopause. Penelitian di Belanda menemukan sebaliknya pil kontrasepsi menyebabkan menopause lebih awal 1 tahun.

Studi kohort di beberapa negara Eropa melaporkan rerata usia menopause adalah 51 tahun dengan variasi sedikit lebih tinggi dinegara-negara Eropa bagian utara dan lebih rendah sedikit di negara-negara Eropa bagian selatan. Ada juga yang melaporkan usia menopause 5 tahun lebih awal seperti di India. Secara umum sekitar 10% wanita sudah menopause pada usia 45 tahun.

Usia menopause jelas terjadi lebih dini pada wanita malnutrisi kronis dan vegetarian. Pada berat badan kurang estrogen dari lemak sangat sedikit dihasilkan sehingga menyebabkan usia menopause sedikit lebih dini. Tinggal ditempat yang



tinggi menyebabkan usia menopause lebih dini. Kebiasaan merokok menyebabkan menopause terjadi lebih dini rata-rata 1,5 tahun dan tergantung pada jumlah batang rokok yang diisap. Konsumsi alkohol menyebabkan usia menopause mundur, hal ini sejalan dengan temuan bahwa pada wanita yang mengkonsumsi alkohol kadar estrogen dalam darah dan urin lebih tinggi.

Tidak ditemukan hubungan antara usia menars dengan usia menopause, kecuali pada satu studi di Swedia yang mendapati semakin dini usia menars diikuti usia menopause yang makin dini pula. Paritas, ras, dan tinggi badan tidak mempengaruhi usia menopause. Haid yang mulai tidak teratur pada usia awal 40-an dapat menduga usia menopause akan terjadi lebih dini. Bayi yang menderita pertumbuhan janin terhambat cenderung mengalami menopause lebih dini. Aktifitas fisik yang berlebihan tidak menyebabkan usia menopause dini (sebelum 45 tahun). Usia menopause terjadi lebih awal pada wanita dengan tangan kiri lebih dominan dibandingkan tangan kanan dominan, meskipun tidak dapat dijelaskan.

Meskipun tidak selalu konsisten, pembedahan seperti histerektomi atau pembedahan yang mengganggu vaskularisasi ovarium menyebabkan usia menopause lebih awal. Meskipun demikian kadar FSH tidak meningkat dalam 2 tahun pertama setelah pembedahan dan cadangan ovarium tidak mengalami penurunan.

Tidak seperti usia menars yang semakin cepat seiring dengan kondisi kesehatan dan pola hidup yang semakin baik, usia menopause tidak mengalami perubahan yang berarti dari masa ke masa sejak zaman dahulu kala dimana usia menopause dilaporkan sekitar 50 tahun. Meskipun demikian pengalaman di Swedia usia menopause mundur 1 tahun dalam rentang waktu 80 tahun.

### **PATOFISIOLOGI HOT FLASHES**

Patofisiologi yang mendasari hot flashes masih belum dipahami sepenuhnya, diduga terjadi gangguan fungsi pusat termoregulasi di hipotalamus. Peristiwa berkeringat dan vasodilatasi merupakan mekanisme utama kehilangan panas dari tubuh yang dikendalikan oleh pusat termoregulasi ini. Pusat termoregulasi akan mengaktifkan mekanisme kehilangan panas apabila terpapar suhu tinggi sehingga temperatur tubuh terjaga dalam batas normal atau tetap berada pada *thermoregulatory zone*. Pada wanita yang mengalami *hot flashes* diduga *thermoregulatory zone* ini lebih sempit dibandingkan dengan wanita yang tidak

mengalami *hot flashes*. Sebagai akibatnya perubahan kecil pada suhu tubuh akan menyebabkan menggigil dan *hot flashes*.

Berbagai hormon dan neurotransmitter berperan dalam terjadinya *hot flashes*. Estrogen berperan sangat vital. Meskipun hubungannya belum jelas dipahami tetapi diyakini penurunan kadar estrogen yang berlangsung tiba-tiba atau berfluktuasi dengan cepat jelas berhubungan dengan *hot flashes* dimana *thermoregulatory zone* menyempit. Penurunan estrogen yang berlangsung perlahan-lahan atau kronis tidak begitu berperan terhadap kejadian *hot flashes*.

Konsentrasi neurotransmitter diduga menyebabkan *thermoregulatory zone* menyempit dan menurunkan ambang berkeringat. Norepinefrin merupakan neurotransmitter utama yang bertanggungjawab menyebabkan penurunan *thermoregulatory setpoint* dan memicu mekanisme pengeluaran panas dari tubuh yang terjadi pada *hot flashes*. Obat-obatan yang menurunkan kadar norepinefrin seperti klonidin akan menyebabkan penurunan gejala *hot flashes*. Estrogen berperan memodulasi reseptor adrenergik pada berbagai jaringan. Penurunan kadar estrogen menyebabkan penurunan konsentrasi reseptor  $\alpha_2$ -adrenergik hipotalamus akibatnya terjadi peningkatan kadar norepinefrin selanjutnya diikuti *hot flashes*.

Serotonin juga berperan dalam *hot flashes*. Penurunan kadar estrogen menyebabkan penurunan kadar serotonin diikuti peningkatan reseptor serotonin dalam hipotalamus. Aktivasi reseptor serotonin menyebabkan peningkatan pengeluaran panas tubuh, tetapi tergantung pada tipe reseptor yang mengalami aktivasi.

Dapat disimpulkan penurunan atau fluktuasi kadar estrogen yang nyata menyebabkan penurunan konsentrasi reseptor  $\alpha_2$ -adrenergik yang menyebabkan meningkatnya konsentrasi norepinefrin dan serotonin. Norepinefrin dan serotonin menyebabkan penurunan *setpoint* termoregulator sehingga terjadi aktivasi mekanisme pengeluaran panas.

Faktor-faktor risiko *hot flashes* adalah menopause dini, menopause akibat pembedahan, etnik, indeks massa tubuh (IMT), merokok dan *selective estrogen-receptor modulators* (SERMs). *Hot flashes* pada menopause akibat pembedahan lebih berat dan lebih sering terjadi dibandingkan pada menopause alamiah. Pada

etnis Afro-Amerika lebih sering dan lebih berat dibandingkan ras kulit putih, tetapi ras kulit putih lebih sering dibandingkan ras Asia.

## **SEKSUALITAS DAN PENUAAN**

Perilaku seksualitas mengalami evolusi sepanjang kehidupan. Bermula saat lahir dan berakhir setelah meninggal dunia. Adalah tidak logis ungkapan yang menyatakan bahwa seksualitas berakhir seiring dengan penuaan. Perasaan saling membutuhkan, saling peduli dan bersahabat adalah kebutuhan sepanjang hayat. Usia harapan hidup usia lanjut makin panjang dan hidup makin lebih sehat, berpendidikan makin tinggi serta memiliki waktu lebih untuk bersenang-senang termasuk kehidupan seksual.

Kehidupan seksual masih tetap aktif meskipun sudah menopause. Pada studi longitudinal *Duke*, sebanyak 70% wanita usia 67 – 77 tahun masih seksual aktif. Sementara studi *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI)* sebanyak 60% wanita usia 55 – 64 tahun masih seksual aktif. Bahkan studi di Amerika melaporkan sebanyak 26% populasi 75 – 85 tahun masih seksual aktif.

Penurunan aktifitas seksual dipengaruhi oleh budaya dan sikap selain oleh kondisi fisiologis atau hormonal. Estrogen berperan mempengaruhi nafsu dan fungsi seksual melalui regulasi fungsi serotonergik. Dilain pihak atrofi mukosa vagina akibat penurunan kadar estradiol menyebabkan vagina kering sehingga koitus terasa sakit. Atrofi vagina lebih lambat pada wanita yang lebih aktif seksual karena vaskularisasi dan lapisan otot-ototnya tetap berfungsi.

Keluhan-keluhan akibat atrofi genitalia meliputi vagina kering dan kesat, iritasi vagina, dan terasa terbakar saat koitus (dyspareunia) serta perdarahan bercak setelah koitus. Keluhan-keluhan ini dapat dicegah dengan pemberian estrogen topikal.

## **PROFIL HORMONAL PADA TRANSISI MENOPAUSE DAN PASKA MENOPAUSE**

Setelah menopause dapat dipastikan folikel tidak terdapat lagi dalam ovarium. Kadar FSH meningkat 10 – 20 kali lipat, LH 3 kali lipat dan mencapai puncak 1 – 3 tahun setelah menopause, setelah itu kadar FSH dan LH akan menurun. Kenaikan kadar FSH dan LH pada saat ini merupakan penanda yang meyakinkan bahwa fungsi ovarium sudah berhenti. Kadar FSH lebih tinggi dibandingkan LH karena waktu paruh LH (20 menit) lebih pendek dibandingkan FSH (3 – 4 jam).

Setelah menopause sekresi utama dari ovarium adalah androstenedion dan testosteron, namun demikian kadarnya hanya separuh dari kadar sebelum menopause. Sumber utama androstenedion pada menopause adalah dari adrenal. *Dehydroepiandrosterone* (DHEA) dan *Dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEA-S) berasal dari kelenjar adrenal, kadarnya menurun seiring dengan proses penuaan. Kadar DHEA menurun 70 % dan kadar DHEAS turun 74% dibandingkan kadar dewasa.

Produksi testosteron setelah menopause menurun 25%. Namun demikian pada sebagian besar wanita produksi testosteron dari ovarium tetap lebih tinggi pada beberapa tahun pertama setelah menopause dibandingkan sebelum menopause. Hal ini disebabkan rangsangan gonadotropin (FSH & LH) yang meningkat terhadap jaringan ovarium (bukan folikel). Apabila dilakukan supresi gonadotropin dengan memberikan GnRH agonis atau antagonis maka kadar testostosterone dalam sirkulasi menurun, hal ini membuktikan bahwa produksi testostosterone tergantung pada rangsangan gonadotropin setelah menopause.

Secara total produksi testosteron setelah menopause menurun disebabkan konversi androstenedion di jaringan perifer sebagai sumber utama testosteron jelas menurun. Kadar androstenedion pada awal menopause adalah 62% dari kadar wanita dewasa. Kadar testosteron dalam darah setelah menopause menurun tetapi tidak terlalu besar yaitu sekitar 15% dari kadar sebelum menopause. Studi di Australia membuktikan kadar testosteron mulai dari 5 tahun sebelum menopause sampai 7 tahun setelah menopause tidak berubah. Bahkan didapati peningkatan kadar androgen bebas disebabkan penurunan kadar *sex hormone-binding globulin* (SHBG). Sehingga periode menopause lanjut dapat dikatakan sebagai periode kelebihan androgen relatif. Hampir semua androgen berasal dari kelenjar adrenal pada periode paska menopause. Hal ini dapat dibuktikan bahwa pada kondisi kegagalan adrenal tidak ditemukan lagi androgen dalam sirkulasi pada paska menopause (rata-rata 12 tahun setelah menopause).

Kadar estradiol setelah menopause adalah 10 – 20 pg/ml dimana Sebagian besar berasal dari konversi estron dan androstenedion di jaringan perifer. Kadar estron paska menopause adalah 30 – 70 pg/ml lebih tinggi dibandingkan estradiol (Tabel 2).

<b>Blood Production Rates of Steroids<sup>168</sup></b>			
	<i>Reproductive Age</i>	<i>Postmenopausal</i>	<i>Oophorectomized</i>
Androstenedione	2–3 mg/day	0.5–1.5 mg/day	0.4–1.2 mg/day
Dehydroepiandrosterone	6–8	1.5–4.0	1.5–4.0
Dehydroepiandrosterone sulfate	8–16	4–9	4–9
Testosterone	0.2–0.25	0.05–0.18	0.02–0.12
Estrogen	0.350	0.045	0.045

<b>Changes in Circulating Hormone Levels at Menopause<sup>59,154,166</sup></b>		
	<i>Premenopause</i>	<i>Postmenopause</i>
Estradiol	40–400 pg/mL	10–20 pg/mL
Estrone	30–200 pg/mL	30–70 pg/mL
Testosterone	20–80 ng/dL	15–70 ng/dL
Androstenedione	60–300 ng/dL	30–150 ng/dL

Tabel 2. Produksi steroid dan perubahan kadar hormone pada menopause (dikutip dari Taylor, Pal & Sell 2019)

Rerata produksi estrogen paska menopause adalah 45 µg/24 jam dimana hampir seluruhnya berasal dari konversi androgen di jaringan perifer. Rasio androgen/estrogen paska menopause meningkat tajam karena penurunan estrogen yang nyata, diikuti mulai muncul hirsutisme ringan yang menandakan peningkatan rasio androgen/estrogen.tingg

Terdapat hubungan positif antara berat badan dengan kadar estron dan estradiol. Konversi androstenedion menjadi estrogen dipengaruhi oleh berat badan. Produksi estrogen lebih besar apabila berat badan lebih besar. Hal ini disebabkan aromatisasi androgen lebih besar dalam jaringan lemak. Hubungan ini sudah dibuktikan pada kejadian kanker endometrium dengan obesitas. Aromatisasi androgen menjadi estrogen tidak terbatas di jaringan lemak tetapi terjadi pada hampir semua jaringan tubuh. Dengan pertambahan umur maka produksi estrogen dari aromatisasi tidak lagi mencukupi untuk mempertahankan fungsi normal seks sekunder seperti epitel genitourinari dll, sehingga muncul keluhan-keluhan.

Secara ringkas dapat disimpulkan penurunan jumlah folikel dan penurunan produksi hormon estrogen akan mengakibatkan timbulnya gejala-gejala sebagai berikut:

1. Perubahan pola haid, anovulasi dan penurunan fertilitas, haid tidak teratur dan akhirnya amenorea.

2. Gejala-gejala vasomotor seperti semburan panas (hot flashes) dan berkeringat.
3. Atropi epitel vagina dan saluran kemih sehingga terjadi dispareunia, sistitis, inkontinensia.
4. Dalam jangka panjang menyebabkan osteoporosis dan penyakit jantung koroner.

## SOAL LATIHAN

1. Seorang wanita usia 8 tahun datang ke RS dibawa oleh orangtuanya dengan keluhan payudaranya membesar dan tumbuh lebih awal dari yang normal. Pada pemeriksaan didapati pertumbuhan payudara menurut Tanner berada pada stadium II. Pertumbuhan puting payudara (breast bud) pada masa pubertas mulai terjadi pada stadium?
  - a. Thelars.
  - b. Adrenars.
  - c. Pubars.
  - d. Menars.
  - e. *Accelerated growth*.
2. Pertumbuhan dalam masa pubertas terjadi menurut urutan tertentu sesuai dengan urutan pertumbuhan yang terjadi secara normal yaitu:
  - a. Menarche, pubarche, thelarche, accelerated growth
  - b. Pubarche, thelarche, accelerated growth, menarche
  - c. Thelarche, pubarche, accelerated growth, menarche
  - d. Accelerated growth, thelarche, pubarche, menarche
  - e. Pubarche, accelerated growth, thelarche, menarche
3. Seorang wanita usia 9 tahun datang dibawa oleh orangtuanya ke RS dengan keluhan terjadi pertumbuhan puting payudara (breast bud) atau berada pada masa telars, maka diperkirakan menstruasi akan terjadi pada usia?
  - a. 14 tahun.
  - b. 12 tahun.
  - c. 10 tahun.
  - d. 13 tahun.
  - e. Tidak dapat diperkirakan.
4. Seorang wanita usia 51 tahun datang ke Puskesmas dengan keluhan tidak haid (amenorea) selama 1 tahun terakhir ini, tetapi tidak merasakan adanya keluhan-keluhan menopause seperti *hot flashes* dan tanda-tanda lain. Pemeriksaan apakah yang dapat menentukan telah terjadi menopause?
  - a. Hormon FSH.
  - b. Hormon estrogen.
  - c. Hormon testosteron.
  - d. Hormon hCG.
  - e. Hormon Prolaktin.
5. Seorang wanita usia 50 tahun datang ke RS merasa khawatir karena sudah tidak haid selama 12 bulan berturut-turut. Dari keluhan-keluhan dibawah ini manakah yang tidak termasuk kedalam keluhan-keluhan menopause?
  - a. Hot flashes.
  - b. Insomnia.
  - c. Gangguan visus.
  - d. Atropi vagina.
  - e. Sering berkeringat malam hari.

6. Siklus menstruasi yang normal dikendalikan oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium. Dalam siklus menstruasi ovarium menghasilkan hormon yaitu:
  - a. FSH
  - b. LH
  - c. Prolaktin
  - d. Estrogen dan Progesteron
  - e. GnRH.
  
7. Seorang wanita datang ke RS dengan keluhan Panjang siklus haid yang tidak teratur. Dari anamnesis diperoleh Panjang siklus haid dalam 3 bulan terakhir adalah 30 hari, 33 hari, 29 hari. Manakah pernyataan yang benar dibawah ini?
  - a. Variasi panjang siklus haid ditentukan oleh variasi panjang fase folikuler.
  - b. Panjang fase luteal berubah-ubah setiap siklus haid.
  - c. Ukuran besar ovarium menentukan panjang siklus haid.
  - d. Kadar hormon progesterone yang tinggi menyebabkan siklus haid menjadi lama.
  - e. Siklus haid tidak dipengaruhi hormon estrogen.

Seorang wanita berusia 28 tahun datang ke poliklinik untuk memeriksakan kemungkinan kehamilan. Pada saat anamnesis didapatkan usia saat menarke adalah 12 tahun. Pada awalnya menstruasi tidak teratur (ireguler) namun sejak usia 14 tahun, menstruasi teratur setiap 30 hari dan berlangsung selama 5 hari. Wanita tersebut menggunakan 5 pembalut/hari selama menstruasi. Riwayat dismenorea disangkal pada pasien.

8. Siklus menstruasi dibagi menjadi dua fase pada endometrium yaitu :
  - a. Fase folikular dan sekretorik
  - b. Fase folikular dan luteal
  - c. Fase Proliferatif dan Luteal
  - d. Fase Proliferatif dan Sekretorik
  - e. Fase Atrofi dan Menstrual
  
9. Mana dari struktur berikut yang tidak menghasilkan progesteron?
  - a. Plasenta
  - b. Endometrium
  - c. Corpus luteum
  - d. Folikel
  - e. Korteks Adrenal
  
10. Pasien kemudian datang kembali ke poliklinik anda dan hamil. Apa hormon yang dihasilkan trofoblas?
  - a. *Human chorionic gonadotropin* (hCG)
  - b. Progesterone
  - c. Androstenedion
  - d. Luteinizing Hormone
  - e. Estrogen



Seorang wanita berusia 51 tahun datang ke poliklinik untuk konseling mengenai terapi hormonal pada menopause (*Menopausal Hormone Therapy*). Pasien tersebut sudah amenorrhea selama 1 tahun. Pasien juga mengeluhkan hot flashes beberapa kali dalam sehari dan keringat malam hari. Keluhan ini mengganggu konsentrasi dan tidur pasien.

11. Manakah di bawah ini yang bukan merupakan kontraindikasi terapi hormonal pada menopause?
  - a. Riwayat kanker payudara
  - b. Sirosis
  - c. Riwayat Thrombosis Vena Dalam (DVT)
  - d. Kebiasaan merokok
  - e. Riwayat emboli paru
  
12. Apakah indikasi terapi hormonal pada menopause?
  - a. Pengobatan osteoporosis
  - b. Pengobatan kekeringan pada vagina
  - c. Hot flashes dan keringat malam hari yang mengganggu kualitas hidup
  - d. Pencegahan penyakit kardiovaskular
  - e. Pencegahan demensia
  
13. Pasien masih memiliki rahim. Jika pasien memulai terapi estrogen, hormon apa yang diberikan sebagai tambahan?
  - a. Progestin
  - b. FSH
  - c. hCG
  - d. Testosteron
  - e. Krim estrogen vagina
  
14. Selama kehamilan, plasenta dan janin secara aktif berperan terhadap kadar hormon maternal dan memengaruhi fisiologi antar-muka maternal-fetal. Apakah hormon yang kadarnya akan menurun setelah trimester pertama kehamilan?
  - a. Progesteron
  - b. Prolaktin
  - c. human chorionic gonadotropin (hCG)
  - d. human Placental Lactogen (hPL)
  - e. Estriol
  
15. Pada anak perempuan, onset pubertas ditandai oleh?
  - a. Akselerasi pertumbuhan
  - b. Telarke
  - c. Pubarke
  - d. Menarke
  - e. Ovulasi

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ambikairajah, A, Walsh, E, Cherbuin, N, A Review of Menopause Nomenclature, *Reproductive Health* (2022) 19:29 <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01336-7>
2. Callahan, TL, Caughey, AB, Editors 2018, Blueprints Obstetrics and Gynecology 7<sup>th</sup>. Ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health.
3. Cunningham, FG, Leveno, KJ, Bloom, SL, Dashe, JS, Hoffman, BL, Casey, BM et al 2018, Williams Obstetrics 25<sup>th</sup>.ed, McGraw Hill-Education.
4. Fritz, MA, Speroff, L, 2011, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 8<sup>th</sup>. Ed, Wolters Kuwer/ Lippincott Williams & Wilkins.
5. Hoffman,BL, Schorge, JO, Bradshaw, KD, Halvorson, LM, Schaffer JI, Corton, MM 2016, Williams Gynecology 3<sup>rd</sup> ed, McGraw Hill Education.
6. Katz, V., Mendiratta, V., Phelan, S. and Smith, R., 2011. *LANGE Q&A OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 9TH EDITION*. 9th ed. NEW YORK: MCGRAW-HILL EDUCATION.
7. Schneider, K. and Patrick, S., 2016. *Obstetrics and Gynecology PreTest Self-Assessment and Review, 14th Edition*. New York: McGraw-Hill Education.
8. Schoenwolf, GC, Bleyl, SB, Brauer, PR, Francis-West, PH 2009, Larsen's Human Embryology 4<sup>th</sup>.ed.Churchill Livingstone Elsevier.
9. Strauss III, JF, Barbieri RL 2019, Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Physiology Pathophysiology and Clinical Management 8<sup>th</sup>. Ed. Elsevier.
10. Taylor, HS, Pal, L, Seli, E, Editors 2020, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 9<sup>th</sup> ed, Wolters Kluwer.

## RIWAYAT PENULIS



Penulis lahir di desa Onan Runggu, Kecamatan Sipahutar, Kabupaten Tapanuli Utara, pada tanggal 25 September 1966. Memulai pendidikan di SD Negeri 1 Onan Runggu, pindah mengikuti orang tua ke Tiga Balata, Kecamatan Jorlang Hataran, Kabupaten Simalungun dan tamat dari SD Inpres Tiga Balata. Melanjutkan Pendidikan di SMP Negeri Tiga Balata tamat pada tahun 1982 dan SMA Negeri 2 Pematang Siantar tamat pada tahun 1985. Melanjutkan pendidikan di Fakultas

Kedokteran Universitas Sumatera Utara pada tahun 1985 dan selesai tahun 1992. Pendidikan spesialis Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara sejak tahun 1999 hingga 2003 dan mengikuti program Doktorat (S-3) di bidang ilmu kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan selesai tahun 2018. Penulis pernah bertugas di Puskesmas Kecamatan Damai, Kabupaten Kutai, Kalimantan Timur, pada tahun 1992 – 1995. Kemudian bertugas di perusahaan *logging company* di Kalimantan Timur pada tahun 1995 -1997. Penulis juga pernah bertugas sebagai dokter *off shore* di Pertamina tahun 1998. Sejak tahun 2009 penulis menjadi dosen tetap di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan dan pada Juli 2020 diangkat menjadi pelaksana dekan Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.

Pada pertemuan ilmiah tahunan (PIT) Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) tahun 2019 di Surabaya, penulis menjadi pemakalah terbaik pertama, dan pada PIT Fetomaternal tahun 2020 di Surabaya menjadi pemakalah terbaik kedua. Penulis juga aktif mengikuti pertemuan-pertemuan ilmiah diluar negeri, seperti *Cntroversies in Obstetrics and Gynecology* (COGI) tahun 2018 di London dan tahun 2019 di Paris, dimana pada acara itu penulis mempresentasikan hasil penelitiannya.

Penulis juga aktif diorganisasi profesi seperti IDI, POGI dan ditingkat internasional terdaftar sebagai anggota ASPIRE. Di HKBP penulis dipercaya menjadi anggota pengurus Yayasan Kesehatan HKBP tahun sejak tahun 2021.