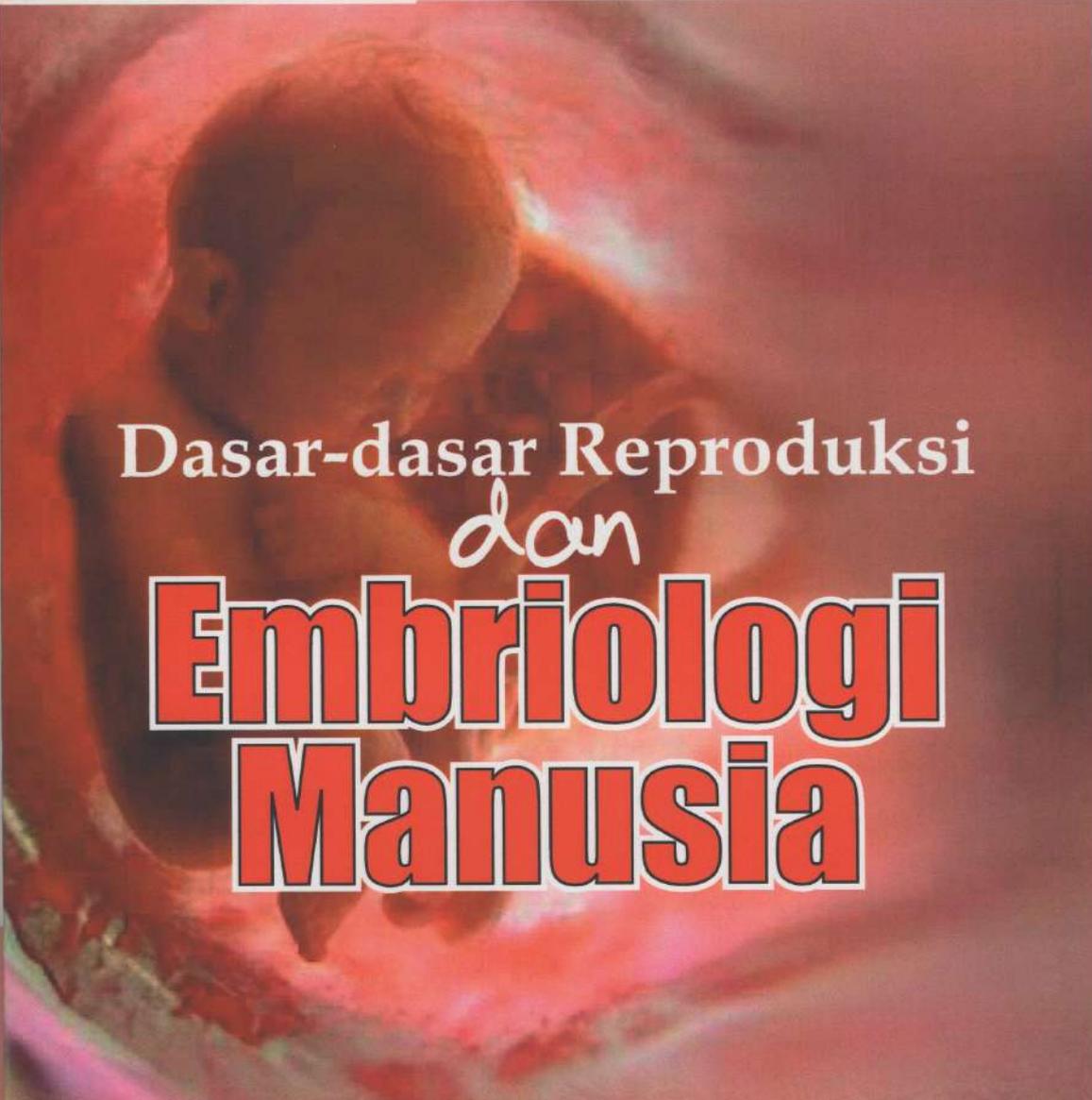




Mashuri Masri, S.Si., M.Kes



Dasar-dasar Reproduksi
dan
**Embriologi
Manusia**



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) ALAUDDIN
MAKASSAR
2014

Penerbit:
Alauddin Univerity Press
Jl. Sultan Alauddin No. 63 Makassar 90221
Tlp. (0411) 864924 - Fax. (0411) 864923



BUKU DARAS

UIN ALAUDDIN

Mashuri Masri, S.Si., M.Kes

**DASAR DASAR REPRODUKSI DAN
EMBRIOLOGI MANUSIA**



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) ALAUDDIN
M A K A S S A R
MAKASSAR

2014

Buku Daras :

DASAR DASAR REPRODUKSI DAN EMBRIOLOGI MANUSIA

Copyright@Penulis 2014

Penulis : Mashuri Masri, S.Si., M.Kes

Editor : Fatmawati Mallafiang

Desain Cover : AU Press

Layout :

vi + 255, 15,5 x 23 cm

Cetakan I : Desember 2014

ISBN:

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak seluruh atau sebagian isi buku ini tanpa izin
tertulis penerbit

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

Alauddin University Press

Jl. Sultan Alauddin No. 63 Makassar 90221

Telp. 0823 4867 1117 – Fax. (0411) 864923

Email : au_press@yahoo.com



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

SAMBUTAN REKTOR
UIN ALAUDDIN MAKASSAR
(Prof. Dr. H.A. Qadir Gassing, H.T.,M.S.)

Salah satu langkah yang dilakukan oleh UIN Alauddin Makassar pasca diresmikannya pada tanggal 4 Desember 2005 adalah melakukan aktivitas konkret dan nyata untuk mewujudkan obsesi UIN sebagai pusat peradaban Islam di Indonesia Bagian Timur. Upaya yang dilakukan untuk mencapai cita-cita ini adalah dengan mengaktifkan sinerjitas antara ilmu pengetahuan umum dan agama agar supaya tidak terjadi dikotomi antara keduanya.

Langkah konkret yang dilakukan untuk tujuan di atas dimulai dengan menggagas sistem pengajaran pendampingan. Pendampingan dilakukan dengan cara mempertemukan silabi umum dan agama, memadukan dan mensenyawakan literatur umum dan agama, serta pendampingan dan persenyawaan yang dilakukan dalam diskusi-diskusi langsung di ruang kelas yang dihadiri oleh pengajar dan dosen bidang umum dan agama.

Buku ini adalah salah satu bentuk nyata dari realisasi dan pengejawantahan ide sinerjitas ilmu. Buku ini diharapkan untuk memberi kontribusi penting yang dapat melahirkan inspirasi-inspirasi serta kesadaran baru dalam rangka pengembangan keberilmuan kita sebagai bagian dari civitas akademika UIN Alauddin yang muaranya diharapkan untuk pencapaian cita-cita UIN Alauddin seperti yang disebutkan di atas. Hal ini sesuai dengan apa yang dikehendaki oleh para tokoh pendidikan muslim pasca Konferensi Pendidikan Mekkah dan pada konferensi-konferensi pendidikan setelahnya di beberapa negara.

Semoga buku ini yang juga merupakan buku dasar di UIN Alauddin dapat memperoleh ridha Allah. Yang tak kalah pentingnya, buku ini juga dapat menjadi rujukan mahasiswa untuk memandu mereka memperoleh gambaran konkret dari ide sinerjitas

pengetahuan agama dan umum yang marak diperbincangkan dewasa ini.

Amin Ya Rabbal-Alamin.

Makassar, September 2014



KATA PENGANTAR

Segala puji hanya milik Allah. Segala keagungan dan kemuliaan hanyalah milik-Nya. Dialah Allah yang menguasai kehidupan makhluk-Nya dan memberikan aneka macam kenikmatan yang tidak terhingga banyaknya. Salawat dan salam di sampaikan kepada Nabi Muhammad saw. yang telah berjasa membimbing umat manusia menemukan jati diri dan mengenal Tuhan-Nya serta membangun masyarakat menjadi masyarakat madani.

Al-Hamdulillah, akhirnya buku ini dapat publikasikan. Di samping sebagai bahan bacaan publik, buku ini juga digunakan sebagai bahan ajar (Buku *Daras*) di Universitas Islam Negeri (UIN) Alauddin Makassar sebagai referensi utama dalam mata kuliah “Dasar-dasar Reproduksi dan Ebiologi Manusia” di perguruan tinggi.

Penulis sangat menyadari, tulisan ini tentu tidak akan pernah ada jika tidak didukung dan dibantu oleh mereka yang banyak terlibat dalam penulisan ini. Karena itu, ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya disampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H.A. Qadir Gassing H.T.,M.S. selaku Rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Alauddin Makassar yang selalu mendorong para dosen untuk senantiasa meningkatkan potensi *inner capacity*.
2. Kepala Perpustakaan Universitas Islam Negeri (UIN) Alauddin Makassar dan Kepala perpustakaan Program Pascasarjana Universitas Islam Negeri (UIN) Alauddin Makassar beserta stafnya yang memberikan fasilitas kepada penulis untuk membaca, menulis dan meminjam buku-buku di perpustakaan.
3. Panitia penyelenggara penyusunan Buku Daras UIN Alauddin tahun 2014 yang dengan sabar senantiasa mendorong dan mengingatkan agar penulisan Buku Daras dapat diselesaikan tepat waktu.

Akhirnya, penulis berharap semoga buku ini bermanfaat.

Makassar, September 2014

Penulis



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

DAFTAR ISI

Sampul	
Kata Pengantar	
Daftar Isi	
Bab 1. Pembelahan sel	
a. Pembelahan Mitosis	1
b. Pembelahan Meiosis	9
c. Spermatogenesis	11
d. Spermatozoa	14
e. Oogenesis	20
f. Ovum	22
g. Ovulasi	24
Bab 2. Organ Reproduksi	
a. Organ Genetalia Eksterna Perempuan	28
b. Organ Genetalia Interna Perempuan	30
c. Organ Genetalia Eksterna laki laki	33
d. Organ Genetalia Interna laki laki	35
Bab 3. Hormon Reproduksi	
a. Hormon pada Perempuan yang terdiri atas Estrogen, Progesteron, androgen dan relaksin, plasenta	38
b. Hormon pada Laki laki yang terdiri atas Dehydroepiandrosteron (DHEA), 17-Estradiol, Androgen	60
Bab 4. Proses Kehamilan	
a. Proses fertilisasi	98
b. Implantasi	100
c. Plasentasi	102
Bab 5. Tumbuh kembang janin	
a. Pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi	104
b. Struktur dan fungsi air ketuban	120
c. Struktur fungsi, dan sirkulasi Tali Pusat	130
d. Struktur fungsi, dan sirkulasi Plasenta	135
e. Sirkulasi darah fetus	149
Bab 6. Menopause	
a. tahap kehidupan perempuan	154
b. patofisiologi	160
c. keluhan pada masa menopause.	171



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

BAB I PEMBELAHAN SEL

SATUAN BAHASAN 1 :

REPRODUKSI SEL,PEMBELAHAN MITOSIS, PEMBELAHAN MEIOSIS, GAMETOGENESIS DAN PEWARISAN SIFAT

A. Gambaran singkat Mengenai Materi Kuliah

Materi kuliah ini membahas mengenai reproduksi sel, pembelahan mitosis, pembelahan meiosis, gametogenesis dan pewarisan sifat.

B. Pedoman Mempelajari Materi

Baca dengan baik uraian mengenai reproduksi sel, pembelahan mitosis, pembelahan meiosis, gametogenesis dan pewarisan sifat. Kemudian buatlah intisari/ringkasan tiap poin pembahasan. Fahami dengan baik intisari/ringkasan tersebut.

C. Tujuan Pembelajaran

1. Mahasiswa dapat menjelaskan reproduksi sel
2. Mahasiswa dapat menjelaskan pembelahan mitosis
3. Mahasiswa dapat menjelaskan pembelahan meiosis
4. Mahasiswa dapat menjelaskan gametogenesis dan pewarisan sifat
5. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang reproduksi sel
6. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang pembelahan mitosis
7. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang pembelahan meiosis
8. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang gametogenesis dan pewarisan sifat
9. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang reproduksi sel
10. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang pembelahan mitosis
11. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang pembelahan meiosis
12. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang gametogenesis dan pewarisan sifat

A. Reproduksi Sel

Iman kepada Allah Swt. merupakan rukun iman yang pertama di dalam akidah Islam. Oleh karena itu, iman kepada-Nya merupakan

tujuan dari tanda-tanda yang ada pada diri manusia yang akan menunjukkannya. Tanda-tanda yang ada pada diri manusia ini terbagi menjadi dua bagian, yaitu bagian yang menunjukkan sifat penciptaan makhluk dan bagian yang menunjukkan hikmah penciptaannya.

Ayat-ayat Al-Qur'an yang berkaitan dengan tanda-tanda yang ada pada diri manusia menunjukkan sifat penciptaan (makhluk) dan hikmahnya dengan dua cara berikut.

Pertama, mengarahkan pandangan manusia ke semua bentuk asalnya (dari satu fase ke fase yang lain), kemudian mengarahkan pandangannya ke asal individu seseorang, dari awal sampai akhir.

Kedua, mengarahkan pandangan manusia kepada dirinya sendiri, kemudian difokuskan pada beberapa anggota tertentu. Hal ini sangat jelas tertera di dalam beberapa ayat Al-Qur'an, seperti penggunaan kata *khalaqakum, khalaga lakum, ja'alakum, ja'ala lakum*.

Dua cara ini menggabungkan antara pandangan lengkap yang mengambil bentuk manusia secara keseluruhan dan pandangan yang difokuskan pada individu seseorang, bahkan yang difokuskan pada bagian-bagian di dalamnya.

Ayat-ayat Al-Qur'an berbeda dalam ijaz dan tafsilnya, sebagiannya lebih jelas dari sebagian yang lain. Dapat dikatakan bahwa kedua ayat berikut telah mencakup ayat-ayat penciptaan dan hikmahnya dengan seluruh pembahasannya.

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ مِمَّ خُلِقَ ﴿٥﴾

Terjemahnya:

Maka hendaklah manusia memerhatikan dari apa ia diciptakan.
(QS Ath-Thariq:5)

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ ﴿٢٤﴾

Terjemahnya:

Maka hendaklah manusia itu memerhatikan makanannya.
(QS Abasa:24)

Ayat pertama meringkas ayat-ayat yang memisahkan dalil-dalil penciptaan, dan hikmah penciptaan manusia, sejak awal sampai akhir. Ayat kedua meringkas ayat-ayat yang memisahkan dalil-dalil penciptaan, hikmah dalam anggota badan, dan tugas-tugasnya.

Ketika Al-Qur'an mengingatkan manusia dengan beberapa tahap penciptaannya, hal ini dimaksudkan untuk mengingatkan *ibrah*-nya yang

besar, yaitu sesuatu yang dilupakan manusia hingga ia mengetahui tahap-tahap dan namanya.

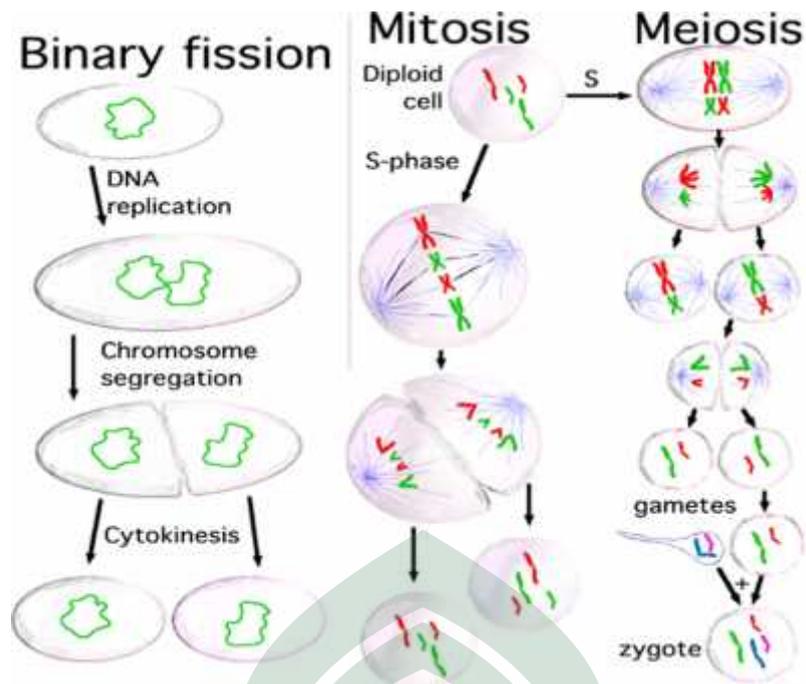
Manusia lupa dengan *ibrah* (pelajaran) tahap-tahap penciptaan ini karena sebagiannya seperti pada fase janin dan kanak-kanak belum hidup bersama. Setiap kali memasuki fase baru ia lupa terhadap fase sebelum. Oleh karena itu, Al-Qur'an menyampaikan fase-fase ini di depan pemikiran dan imajinasinya sehingga fase yang telah lalu, sekarang, dan yang akan datang berada pada satu pita yang terikat.

Jadi maksud Al-Qur'an bukanlah sekedar memberinya bekal pengetahuan untuk mengenal sehingga manusia melihat fase-fase itu pada dirinya sendiri dan yang lainnya. Akan tetapi, Al-Qur'an menghendaki ketika manusia membaca fase-fase penciptaannya, ia dapat kembali mengingatnya dengan diikuti imajinasinya, lalu mengumpulkan antara teori susunan yang jelas yang terdapat pada ayat-ayat dan susunan yang terjadi sesungguhnya, sebagaimana ia melewati fase demi fase.

Pernahkah kita memikirkan proses tumbuhnya badan bayi hingga dewasa? Dari bayi, kita dapat tumbuh menjadi bentuk sekarang ini disebabkan sel-sel di dalam tubuh kita terus-menerus memperbanyak diri melalui pembelahan sel. Oleh karena itu, pembelahan sel merupakan faktor penting dalam hidup kita. Sel merupakan bagian terkecil yang menyusun tubuh kita. Setiap sel dapat memperbanyak diri dengan membentuk sel-sel baru melalui proses yang disebut pembelahan sel atau reproduksi sel. Pada organisme bersel satu (uniseluler), seperti bakteri dan protozoa, proses pembelahan sel merupakan salah satu cara untuk berkembang biak. Protozoa melakukan pembelahan sel dari satu sel menjadi dua, dari dua sel menjadi empat, dan dari empat sel menjadi delapan, dan seterusnya.

Pada makhluk hidup bersel banyak (multiseluler), pembelahan sel mengakibatkan bertambahnya sel-sel tubuh. Oleh karena itu, terjadilah proses pertumbuhan pada makhluk hidup. Pembelahan sel juga berlangsung pada sel kelamin atau sel gamet yang bertanggung jawab dalam proses perkawinan antar individu. Setelah dewasa, sel kelenjar kelamin pada tubuh manusia membelah membentuk sel-sel kelamin.

Seorang laki-laki menghasilkan sperma di dalam testis, sedangkan wanita menghasilkan sel telur atau ovum di dalam ovarium. Pada dasarnya, pembelahan sel dibedakan menjadi dua, yaitu pembelahan secara langsung (amitosis) dan pembelahan secara tidak langsung (mitosis dan meiosis).



Gambar 1. Gambaran Pembelahan Amitosis (*Binary fission*), Pembelahan Mitosis dan Pembelahan Meiosis

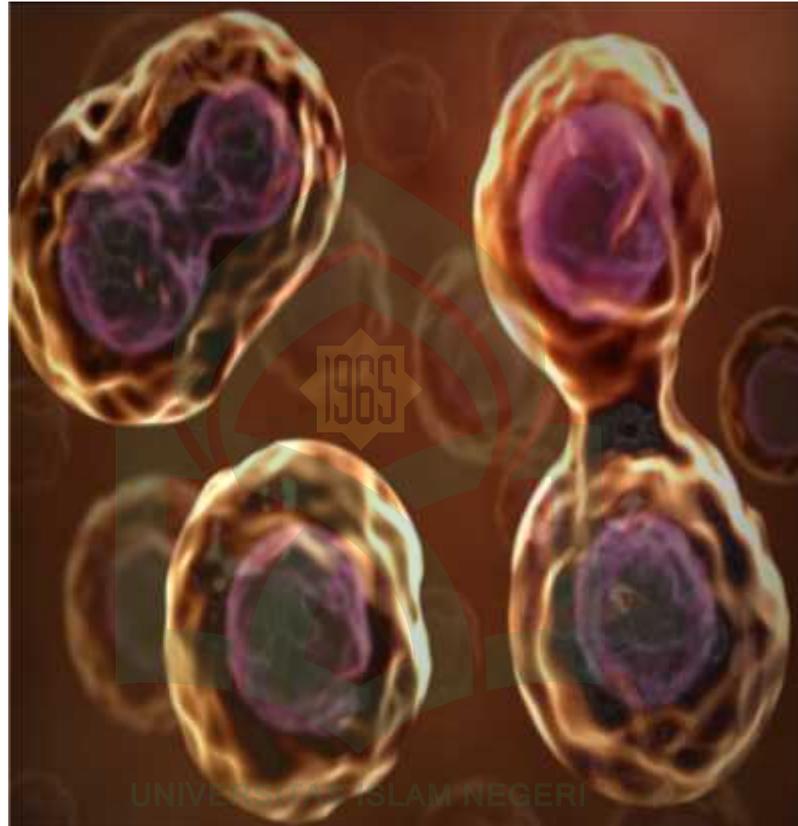
1. Pembelahan Sel secara Langsung

Proses pembelahan secara langsung disebut juga pembelahan amitosis atau pembelahan *biner*. Pembelahan *biner* merupakan proses pembelahan dari 1 sel menjadi 2 sel tanpa melalui fase-fase atau tahap-tahap pembelahan sel. Pembelahan *biner* banyak dilakukan organisme uniseluler (bersel satu), seperti bakteri, protozoa, dan mikroalga (alga bersel satu yang bersifat mikroskopis). Setiap terjadi pembelahan *biner*, satu sel akan membelah menjadi dua sel yang identik (sama satu sama lain). Dua sel ini akan membelah lagi menjadi empat, begitu seterusnya.

Pembelahan *biner* dimulai dengan pembelahan inti sel menjadi dua, kemudian diikuti pembelahan sitoplasma. Akhirnya, sel terbelah menjadi dua sel anakan. Pembelahan *biner* dapat terjadi pada organisme prokariotik atau eukariotik tertentu. Perbedaan antara organisme prokariotik dan eukariotik, terutama berdasarkan pada ada tidaknya membran inti selnya. Membran

inti sel tersebut membatasi cairan pada inti sel (nukleoplasma) dengan cairan di luar inti sel, tempat terdapatnya organel sel (sitoplasma). Organisme prokariotik tidak mempunyai membran inti sel, sedangkan organisme eukariotik mempunyai membran inti sel. Oleh karena itu, eukariotik dikatakan mempunyai inti sel (nukleus) sejati.

Pembelahan biner pada organisme prokariotik terjadi pada bakteri. DNA bakteri terdapat pada daerah yang disebut nukleoid. DNA pada bakteri relatif lebih kecil dibandingkan dengan DNA pada sel eukariotik. DNA pada bakteri berbentuk tunggal, panjang dan sirkuler sehingga tidak perlu dikemas menjadi kromosom sebelum pembelahan.



Gambar 2. Proses pembelahan sel pada Amoeba

Contoh organisme eukariotik yang mengalami pembelahan *biner* adalah Amoeba.

2. Pembelahan Sel secara Tidak Langsung (Mitosis dan Meiosis)

Pembelahan sel secara tidak langsung adalah pembelahan yang melalui tahapan-tahapan tertentu. Setiap tahapan pembelahan ditandai dengan penampakan kromosom yang berbeda-beda telah mengetahui bahwa di dalam inti sel terdapat benang-benang kromatin. Ketika sel akan membelah, benang-benang kromatin ini menebal dan memendek yang kemudian disebut kromosom. Kromosom dapat berikatan dengan warna tertentu sehingga mudah diamati dengan mikroskop. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kromosom merupakan benang pembawa sifat. Di dalam kromosom terdapat gen sebagai faktor pembawa sifat keturunan.

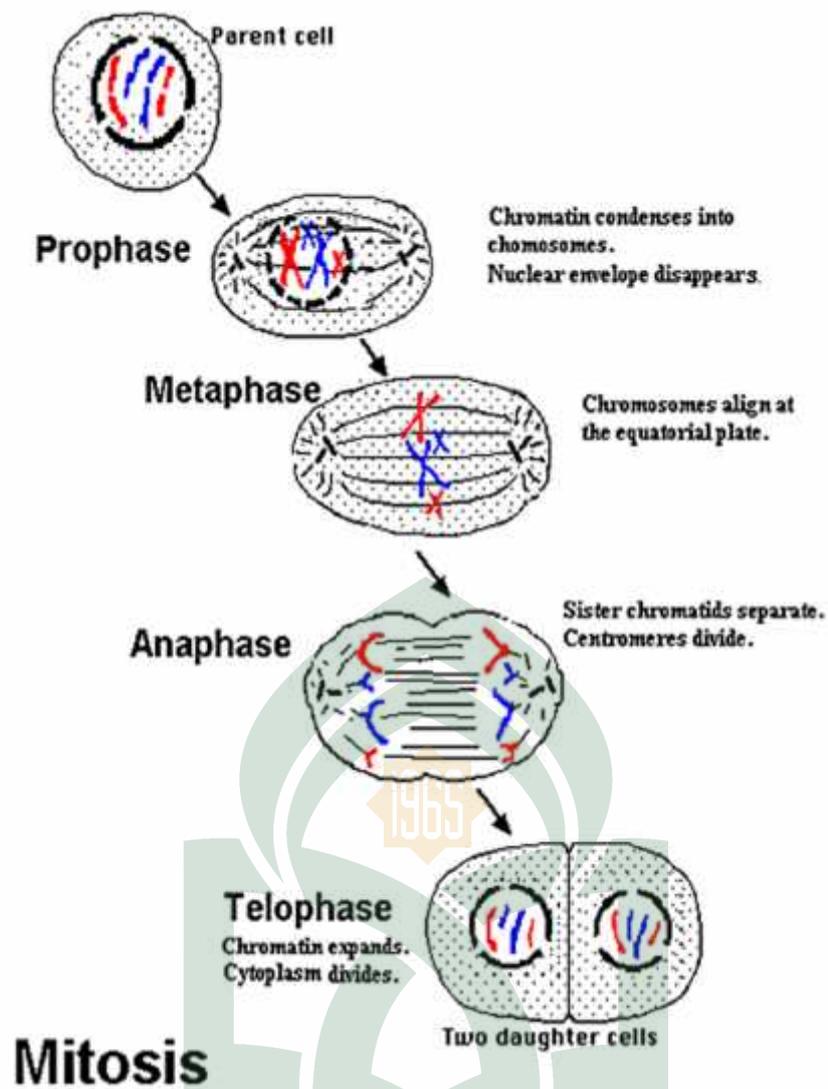
Pada waktu sel sedang membelah, terjadi proses pembagian kromosom di dalamnya. Tingkah laku kromosom selama sel membelah dibedakan menjadi fase-fase atau tahap-tahap pembelahan sel. Pembelahan sel yang terjadi melalui fase-fase itulah yang disebut pembelahan secara tidak langsung.

Pembelahan sel secara tidak langsung dibedakan menjadi dua, yaitu pembelahan mitosis dan meiosis. Sebelum mempelajari lebih jauh tentang pembelahan sel secara tidak langsung.

Proses pertumbuhan dan perkembangan jaringan atau organ tu-buh organisme terjadi melalui proses pembelahan sel secara mitosis. Pembelahan mitosis adalah pembelahan sel yang menghasilkan sel anakan dengan jumlah kromosom sama dengan jumlah kromosom induknya. Proses pembelahan mitosis terjadi pada semua sel tubuh makhluk hidup, kecuali pada jaringan yang menghasilkan gamet (sel kelamin).

Pada pembelahan mitosis, satu sel induk membelah diri menjadi dua sel anakan. Sel anakan ini mewarisi sifat sel induknya dan memiliki jumlah kromosom yang sama dengan induknya. Jika sel induk memiliki $2n$ kromosom, maka setiap sel anakan juga memiliki $2n$ kromosom. Jumlah $2n$ ini disebut juga kromosom diploid .

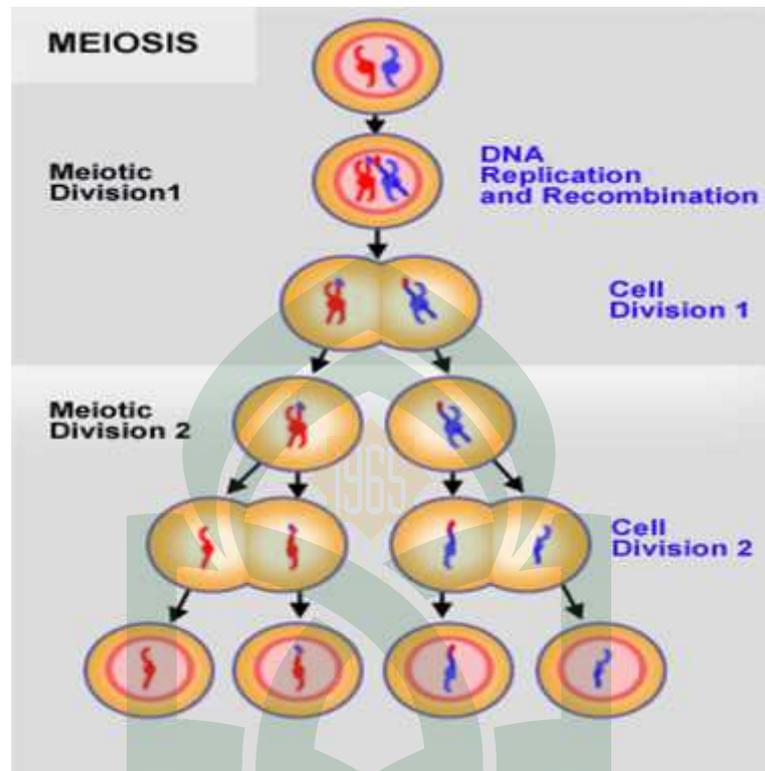
Pembelahan mitosis terjadi selama pertumbuhan dan reproduksi secara aseksual. Pada manusia dan hewan, pembelahan mitosis terjadi pada sel meristem somatik (sel tubuh) muda yang mengalami pertumbuhan dan perkembangan. Sebagai contoh, sel telur yang telah dibuahi sperma akan membelah beberapa kali secara mitosis untuk membentuk embrio. Sel-sel pada embrio ini terus-menerus membelah secara mitosis dan akhirnya terbentuk bayi. Pertumbuhan manusia dari bayi hingga dewasa juga melalui mekanisme pembelahan sel secara mitosis. Inilah salah satu bentuk kekuasaan Tuhan yang harus kita syukuri.



Gambar 3. Pembelahan Mitosis

Pembelahan meiosis yang disebut juga sebagai pembelahan reduksi merupakan pembelahan sel induk dengan jumlah kromosom diploid ($2n$) menghasilkan empat sel anakan. Setiap sel anakan mengandung separuh kromosom sel induk atau disebut haploid (n). Pembelahan meiosis terjadi pada proses pembentukan sel gamet (sel kelamin) pada organ reproduksi (testis atau ovarium). Pada manusia atau hewan, sperma yang

haploid dihasilkan di dalam testis dan sel telur yang juga haploid dihasilkan di dalam ovarium. Pada tumbuhan berbunga, sel gamet dihasilkan di dalam putik dan benang sari. Pembentukan gamet jantan dan gamet betina terjadi melalui tahapan gametogenesis (dibahas pada sub bab tersendiri). Penyatuan kedua gamet akan menghasilkan zigot dengan variasi genetik. Ini disebabkan karena sel anakan merupakan hasil penyatuan dua sel yang berbeda materi genetiknya. Perpaduan ini menyebabkan adanya variasi genetik.



Gambar 4. Pembelahan Meiosis

B. Pembelahan Mitosis

Pembelahan sel secara mitosis meliputi sejumlah tahapan tertentu. Sebenarnya, pembelahan mitosis hanyalah sebagian kecil dari siklus sel. Siklus sel terdiri dari fase pembelahan mitosis (M) dan periode pertumbuhan yang disebut interfase. Interfase merupakan bagian terbesar dari siklus sel. Interfase terdiri dari tiga

sub fase, yaitu fase G1 (pertumbuhan primer), fase S (sintesis), dan fase G2 (pertumbuhan sekunder).

Pembelahan mitosis merupakan pembelahan yang menghasilkan sel-sel tubuh (sel somatik). Secara garis besar, pembelahan sel secara mitosis terdiri dari fase istirahat (interfase), fase pembelahan inti sel (kariokinesis), dan fase pembelahan sitoplasma (sitokinesis). Bagaimanakah ciri-ciri setiap fase pembelahan tersebut? Untuk mengetahuinya, simaklah penjelasan berikut.

1. Interfase (Fase Istirahat)

Pada tahap ini, sel dianggap sedang istirahat dan tidak melakukan pembelahan. Namun, interfase merupakan tahap yang penting untuk mempersiapkan pembelahan atau melakukan metabolisme sel. Pada interfase, tingkah laku kromosom tidak tampak karena berbentuk benang-benang kromatin yang halus. Walaupun begitu, sel anak yang baru terbentuk sudah melakukan metabolisme. Sel perlu tumbuh dan melakukan berbagai sintesis sebelum memasuki proses pembelahan berikutnya. Apa saja kegiatan sel pada saat interfase? Pada saat interfase, sel mengalami subfase berikut.

a. Fase Pertumbuhan Primer (*Growth* 1 disingkat G1)

Sel yang baru terbentuk mengalami pertumbuhan tahap pertama. Pada subfase ini, sel-sel belum mengadakan replikasi DNA yang masih bersifat 2n (diploid). Sementara organel-organel yang ada di dalam sel, seperti mitokondria, retikulum endoplasma, kompleks golgi, dan organel lainnya memperbanyak diri guna menunjang kehidupan sel.

b. Fase Sintesis (S)

Pada subfase ini, sel melakukan sintesis materi genetik. Materi genetik adalah bahan-bahan yang akan diwariskan kepada keturunannya, yaitu DNA. DNA dalam inti sel mengalami replikasi (penggandaan jumlah salinan). Jadi, subfase sintesis (penyusunan) menghasilkan 2 salinan DNA.

c. Fase Pertumbuhan Sekunder (*Growth* 2 disingkat G2)

Setelah DNA mengalami replikasi, subfase berikutnya adalah pertumbuhan sekunder (G2). Pada subfase ini, sel memperbanyak organel-organel yang dimilikinya. Ini bertujuan agar organel-organel tersebut dapat diwariskan kepada setiap sel turunannya. Pada

subfase ini, replikasi DNA telah selesai dan sel bersiap-siap mengadakan pembelahan secara mitosis. Selain itu, inti sel (nukleus) telah terbentuk dengan jelas dan terbungkus membran inti.

Pada subfase ini, inti sel mempunyai satu atau lebih nukleolus (membran inti sel). Di luar inti terdapat dua sentrosom yang terbentuk oleh replikasi sentrosom pada tahap sebelumnya. Sentrosom mengalami perpanjangan menyebar secara radial yang disebut aster (bintang). Pada sentrosom terdapat sepasang sentriol yang berfungsi menentukan orientasi pembelahan sel. Walaupun kromosom telah diduplikasi pada fase S, namun pada fase G₂, kromosom belum dapat dibedakan secara individual karena masih berupa benang-benang kromatin.

Setelah ketiga tahapan interfase dilalui, sel telah siap menjalani pembelahan secara mitosis. Seperti fase interfase, pembelahan mitosis juga terdiri dari beberapa fase. Untuk mengetahui lebih jauh tentang fase-fase pada pembelahan mitosis, simaklah penjelasan berikut.

2. Pembelahan Mitosis

Telah diketahui bahwa pembelahan mitosis menghasilkan sel anakan yang identik dengan induknya. Secara garis besar, fase pembelahan mitosis terbagi menjadi dua fase, yaitu fase pembelahan inti (kariokinesis) dan fase pembelahan sitoplasma (sitokinesis). Kariokinesis adalah fase pembelahan inti sel. Secara rinci, fase kariokinesis dibagi menjadi empat subfase, yaitu profase, metafase, anafase, dan telofase. Sekarang, marilah kita bahas keempat subfase tersebut.

a. Profase

Pada permulaan profase, di dalam nukleus mulai terbentuk kromosom, yaitu benang-benang rapat dan padat yang terbentuk akibat menggulungnya kromatin. Pada fase ini, kromosom dapat dilihat menggunakan mikroskop. Selanjutnya, nukleolus menghilang dan terjadi duplikasi kromosom (kromosom membelah dan memanjang) menghasilkan 2 kromosom anakan yang disebut kromatid. Kedua kromatid tersebut bersifat identik sehingga disebut kromatid kembar (*sister chromatid*), yang bersatu atau dihubungkan oleh sentromer pada lekukan kromosom. Perhatikan Gambar 4.6. Sentromer merupakan bagian kromosom yang menyempit, tampak lebih terang dan membagi kromosom menjadi 2 lengan.

Pada akhir profase, di dalam sitoplasma mulai terbentuk gelendong pembelahan (spindel) yang berasal dari mikrotubulus. Mikrotubulus tersebut memanjang, seolah-olah mendorong dua sentrosom disepanjang permukaan inti sel (nukleus). Akibatnya, sentrosom saling menjauh. Proses ini kemudian berlanjut ke fase berikutnya, yaitu metafase.

b Metafase

Tahap awal metafase (prometafase) ditandai dengan semakin memadatnya kromosom (kromosom ini terdiri dari 2 kromatid) dan terpecahnya membran inti (membran nukleus). Hal ini menyebabkan mikrotubulus dapat menembus inti sel dan melekat pada struktur khusus di daerah sentromer setiap kromatid, disebut kinetokor. Oleh karena itu, kinetokor ini berfungsi sebagai tempat bergantung bagi kromosom. Sebagian mikrotubulus yang melekat pada kinetokor disebut mikrotubulus kinetokor, sedangkan mikrotubulus yang tidak memperoleh kinetokor disebut mikrotubulus *non* kinetokor. Sementara itu, mikrotubulus non-kinetokor berinteraksi dengan mikrotubulus lain dari kutub sel yang berlawanan. Pada metafase, kromosom tampak jelas.

Pada tahap metafase sesungguhnya, sentrosom telah berada pada kutub sel. Dinding inti sel menghilang. Sementara itu, kromosom menempatkan diri pada bidang pembelahan yang disebut bidang metafase. Bidang ini merupakan bidang khayal yang terletak tepat di tengah sel, seperti garis katulistiwa bumi sehingga disebut juga bidang ekuator. Pada bidang ini, sentromer dari seluruh kromosom terletak pada satu baris yang tegak lurus dengan gelendong pembelahan. Kinetokor pada setiap kromatid menghadap pada kutub yang berlainan (perhatikan Gambar 4.7). Dengan letak kromosom berada di bidang pembelahan, maka pembagian jumlah informasi DNA yang akan diberikan kepada sel anakan yang baru, benar-benar rata dan sama jumlahnya. Tahapan ini merupakan akhir dari metafase.

c Anafase

Setelah berakhirnya tahap metafase, pembelahan sel berlanjut pada tahap anafase. Tahap anafase ditandai dengan berpisahannya kromatid saudara pada bagian sentromer kromosom. Gerak kromatid ini disebabkan tarikan benang mikrotubulus yang berasal dari sentriol

pada kutub sel. telah mengetahui bahwa mikrotubulus melekat pada sentromer. Hal ini menyebabkan sentromer tertarik terlebih dahulu. Akibatnya, sentromer berada di depan dan bagian lengan kromatid berada di belakang. Struktur ini seperti huruf V. Gerakan ini menempuh jarak sekitar $1\mu\text{m}$ (10^{-6} meter) tiap menit. Pada saat bersamaan, mikrotubulus non-kinetokor semakin memanjang sehingga jarak kedua kutub sel semakin jauh. Selanjutnya, masing-masing kromatid bergerak ke arah kutub yang berlawanan dan berfungsi sebagai kromosom lengkap, dengan sifat keturunan yang sama (identik). Untuk menjalankan tugasnya ini, mikrotubulus telah mengalami peruraian pada bagian kinetokornya. Lalu bagaimanakah bidang pembelahan sel pada hewan dan tumbuhan?

Salah satu perbedaan sel tumbuhan dan sel hewan adalah ada tidaknya sentriol. Pada sel tumbuhan, peran sentriol digantikan oleh kromosom sehingga arah pembelahan tetap menuju ke kutub sel. Pada sel hewan, sentriol pada kutub sel merupakan arah yang dituju oleh gerakan kromatid saat pembelahan.

d. Telofase

Pada tahap telofase ini, inti sel anakan terbentuk kembali dari fragmen-fragmen nukleus. Bentuk selnya memanjang akibat peran mikrotubulus non-kinetokor. Benang-benang kromatin mulai longgar. Dengan demikian, fase kariokinesis yang menghasilkan dua inti sel anak yang identik secara genetik telah berakhir, namun dua inti sel masih berada dalam satu sel. Perhatikan Gambar 4.9.

Agar kedua inti terpisah menjadi sel baru, perlu adanya pembelahan sitoplasma yang disebut sitokinesis. Sitokinesis terjadi, segera setelah telofase selesai. Pada fase sitokinesis terjadi pembelahan sitoplasma diikuti pembentukan sekat sel baru, sehingga terbentuk dua sel anakan.

Pada sel hewan, sitokinesis ditandai dengan pembentukan alur pembelahan melalui pelebaran permukaan sel di sekitar bekas bidang ekuator. Disepanjang alur melingkar, terdapat mikrofilamen yang terdiri dari protein aktin dan miosin. Protein tersebut berperan dalam kontraksi otot atau pergerakan sel yang lain. Kontraksi ini semakin ke dalam sehingga menjepit sel dan membagi isi sel menjadi 2 bagian yang sama.

Berbeda dengan sel hewan, sel tumbuhan mempunyai dinding sel yang keras. Oleh karena itu, pada sitokinensis tidak terbentuk alur pembelahan. Sitokinesis terjadi dengan pembentukan pelat sel (*cell plate*) yang terbentuk oleh vesikula di sekitar bidang ekuator. Vesikula-vesikula yang dibentuk oleh badan golgi tersebut saling bergabung. Penggabungan juga terjadi dengan membran plasma diikuti terbentuknya dinding sel yang baru oleh materi dinding sel yang dibawa oleh vesikula.

C. Pembelahan Meiosis

Pernahkah kita berpikir mengapa seekor kambing hanya melahirkan kambing, manusia melahirkan manusia, atau sapi melahirkan sapi? Secara kodrati, makhluk hidup tertentu hanya melahirkan makhluk yang sejenis. Ini dikarenakan adanya mekanisme tertentu pada saat awal perkembangbiakan. Bahkan, sebelum terbentuk calon anak di dalam rahim, mekanisme ini sudah dimulai. Mekanisme ini dimulai pada sel-sel kelamin (sel reproduksi) calon bapak dan calon ibu. Mekanisme tersebut adalah pembelahan sel secara meiosis. Makhluk hidup yang sejenis mempunyai jumlah kromosom yang sama pada setiap sel. Misalnya, manusia mempunyai 46 kromosom, kecuali pada sel reproduksi atau sel kelaminnya. Sel kelamin pada manusia hanya mempunyai setengah jumlah kromosom sel tubuh lainnya, yaitu 23 kromosom. Jumlah setengah kromosom (haploid) ini diperlukan untuk menjaga agar jumlah kromosom anak tetap 46. telah diketahui bahwa anak terbentuk dari perpaduan antara sel kelamin betina (sel telur) dan sel kelamin jantan (sperma). Perpaduan kedua sel kelamin yang masing-masing memiliki 23 kromosom ini akan menghasilkan sel anak (calon janin) yang mempunyai 46 kromosom. Oleh sebab itu, pembelahan meiosis sangat berpengaruh dalam perkembangan makhluk hidup.

Pembelahan meiosis disebut juga pembelahan reduksi, yaitu pengurangan jumlah kromosom pada sel-sel kelamin (sel gamet jantan dan sel gamet betina). Sel gamet jantan pada hewan (mamalia) dibentuk di dalam testis dan gamet betinanya dibentuk di dalam ovarium. Gamet jantan pada tumbuhan dibentuk di dalam organ reproduktif berupa benang sari, sedangkan gamet betinanya dibentuk di dalam putik. Sel kelamin betina pada hewan berupa sel telur, sedangkan pada tumbuhan berupa putik. Pada dasarnya, tahap pembelahan meiosis serupa dengan pembelahan mitosis. Hanya saja, pada meiosis terjadi dua kali pembelahan, yaitu meiosis I dan meiosis II. Masing-masing pembelahan meiosis terdiri dari tahap-tahap yang sama, yaitu profase,

metafase, anafase, dan telofase. Bagaimanakah ciri-ciri setiap tahap pembelahan meiosis tersebut? Kita akan mengetahuinya setelah mempelajari uraian berikut.

1. Tahap Meiosis I

Seperti halnya pembelahan mitosis, sebelum mengalami pembelahan meiosis, sel kelamin perlu mempersiapkan diri. Fase persiapan ini disebut tahap interfase. Pada tahap ini, sel melakukan persiapan berupa penggandaan DNA dari satu salinan menjadi dua salinan (seperti interfase pada mitosis). Tingkah laku kromosom masih belum jelas terlihat karena masih berbentuk benang-benang halus (kromatin) sebagaimana interfase pada mitosis. Selain itu, sentrosom juga bereplikasi menjadi dua (masing-masing dengan 2 sentriol), seperti tampak pada gambar di samping. Sentriol berperan dalam menentukan arah pembelahan sel.

Setelah terbentuk salinan DNA, barulah sel mengalami tahap pembelahan meiosis I yang diikuti tahap meiosis II. Tahap meiosis I terdiri atas profase I, metafase I, anafase I, dan telofase I, serta sitokinesis I. Bagaimanakah ciri-ciri setiap fase pembelahan tersebut? Berikut akan dibahas fase-fase meiosis I pada sel hewan dengan 4 kromosom diploid ($2n=4$). Untuk lebih jelasnya, kita menyimak penjelasan di bawah ini.

a. Profase I

Pada tahap meiosis I, profase I merupakan fase terpanjang atau terlama dibandingkan fase lainnya bahkan lebih lama daripada tahap profase pada pembelahan mitosis. Profase I dapat berlangsung dalam beberapa hari. Biasanya, profase I membutuhkan waktu sekitar 90% dari keseluruhan waktu yang dibutuhkan dalam pembelahan meiosis. Tahapan ini terdiri dari lima subfase, yaitu leptoten, zigoten, pakiten, iploten, dan diakinesis.

1) Leptoten

Subfase leptoten ditandai adanya benang-benang kromatin yang memendek dan menebal. Pada subfase ini mulai terbentuk sebagai kromosom homolog. Perlu membedakan kromosom homolog dengan kromatid saudara. Gambar 4.13 memperlihatkan perbedaan pasangan kromosom homolog dengan kromatid saudara.

2) Zigoten

Kromosom homolog saling berdekatan

atau berpasangan menurut panjangnya. Peristiwa ini disebut sinapsis. Kromosom homolog yang berpasangan ini disebut bivalen (terdiri dari 2 kromosom homolog).

3) Pakiten

Kromatid antara kromosom homolog satu dengan kromosom homolog yang lain disebut sebagai kromatid bukan saudara (*non sister chromatids*). Dengan demikian, pada setiap kelompok sinapsis terdapat 4 kromatid (1 pasang kromatid saudara dan 1 pasang kromatid bukan saudara). Empat kromatid yang membentuk pasangan sinapsis ini disebut tetrad (Gambar 4.14).

4) Diploten

Setiap bivalen mengandung empat kromatid yang tetap berkaitan atau berpasangan di suatu titik yang disebut kiasma (tunggal). Apabila titik-titik perlekatan tersebut lebih dari satu disebut kiasmata. Proses perlekatan atau persilangan kromatid-kromatid disebut pindah silang (*crossing over*). Pada proses pindah silang, dimungkinkan terjadinya pertukaran materi genetik (DNA) dari homolog satu ke homolog lainnya. Pindah silang inilah yang memengaruhi variasi genetik sel anakan.

5) Diakinesis

Pada subfase ini terbentuk benang-benang spindel pembelahan (gelendong mikrotubulus). Sementara itu, membran inti sel atau karioteka dan nukleolus mulai lenyap. Profase I diakhiri dengan terbentuknya tetrad yang membentuk dua pasang kromosom homolog. Perhatikan lagi setelah profase I berakhir, kromosom mulai bergerak ke bidang metafase.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

b. Metafase I

Pada metafase I, kromatid hasil duplikasi kromosom homolog berjajar berhadap-hadapan disepanjang daerah ekuatorial inti (bidang metafase I). Membran inti mulai menghilang. Mikrotubulus kinetokor dari salah satu kutub melekat pada satu kromosom

disetiap pasangan. Sementara mikrotubulus dari kutub berlawanan melekat pada pasangan homolognya. Dalam hal ini, kromosom masih bersifat diploid.

c. Anafase I

Setelah tahap metafase I selesai, gelendong mikrotubulus mulai menarik kromosom homolog sehingga pasangan kromosom homolog terpisah dan masing-masing menuju ke kutub yang berlawanan (Gambar 4.16). Peristiwa ini mengawali tahap anafase I. Namun, kromatid saudara masih terikat pada sentromernya dan bergerak sebagai satu unit tunggal. Inilah perbedaan antara anafase pada mitosis dan meiosis. Pada mitosis, mikrotubulus memisahkan kromatid yang bergerak ke arah berlawanan. Coba pelajari lagi tahap anafase pada mitosis.

d. Telofase I

Pada telofase, setiap kromosom homolog telah mencapai kutub-kutub yang berlawanan. Ini berarti setiap kutub mempunyai satu set kromosom haploid. Akan tetapi, setiap kromosom tetap mempunyai dua kromatid kembar. Pada fase ini, membran inti muncul kembali. Peristiwa ini kemudian diikuti tahap selanjutnya, yaitu sitokinesis.

e. Sitokinesis

Masih ingat pengertian sitokinesis pada sel hewan maupun tumbuhan bukan? Ya, sitokinesis merupakan proses pembelahan sitoplasma. Tahap sitokinesis terjadi secara simultan dengan telofase. Artinya, terjadi secara bersama-sama. Tahap ini merupakan tahap diantara dua pembelahan meiosis. Alur pembelahan atau pelat sel mulai terbentuk (Gambar 4.17). Pada tahap ini tidak terjadi perbanyakan (replikasi) DNA. Hasil pembelahan meiosis I menghasilkan dua sel haploid yang mengandung setengah jumlah kromosom homolog. Meskipun demikian, kromosom tersebut masih berupa kromatid saudara (kandungan DNA-nya masih rangkap). Untuk menghasilkan sel anakan yang mempunyai kromosom haploid diperlukan proses pembelahan selanjutnya, yaitu meiosis II. Jarak waktu antara meiosis I dengan meiosis II disebut dengan interkinesis.

Jadi, tujuan meiosis II adalah membagi kedua salinan DNA pada sel anakan yang baru hasil dari meiosis

I. Meiosis II terjadi pada tahap-tahap yang serupa seperti meiosis I. Nah, untuk mengetahui lebih lanjut tentang tahap meiosis II, perhatikan uraian selanjutnya.

2. Tahap Meiosis II

Tahap meiosis II juga terdiri dari profase, metafase, anafase, dan telofase. Tahap ini merupakan kelanjutan dari tahap meiosis I. Masing-masing sel anakan hasil pembelahan meiosis I akan membelah lagi menjadi dua. Sehingga, ketika pembelahan meiosis telah sempurna, dihasilkan empat sel anakan. Hal yang perlu diingat adalah bahwa jumlah kromosom keempat sel anakan ini tidak lagi diploid ($2n$) tetapi sudah haploid (n). Proses pengurangan jumlah kromosom ini terjadi pada tahap meiosis II. Bagaimanakah proses pengurangan jumlah kromosom ini terjadi? Kita akan mengetahuinya setelah kita uraikan proses di bawah ini.

a. Profase II

Fase pertama pada tahap pembelahan meiosis II adalah profase II (Gambar 4.18a). Pada fase ini, kromatid saudara pada setiap sel anakan masih melekat pada sentromer kromosom. Sementara itu, benang mikrotubulus mulai terbentuk dan kromosom mulai bergerak ke arah bidang metafase. Tahap ini terjadi dalam waktu yang singkat karena diikuti tahap berikutnya.

b. Metafase II

Pada metafase II, setiap kromosom yang berisi dua kromatid, merentang atau berjajar pada bidang metafase II (Gambar 4.18b). Pada tahap ini, benang-benang spindel (benang mikrotubulus) melekat pada kinetokor masing-masing kromatid.

c. Anafase II

Fase ini mudah dikenali karena benang spindel mulai menarik kromatid menuju ke kutub pembelahan yang berlawanan. Akibatnya, kromosom memisahkan kedua kromatidnya untuk bergerak menuju kutub yang berbeda (Gambar 4.18c). Kromatid yang terpisah ini selanjutnya berfungsi sebagai kromosom individual.

d. Telofase II

Pada telofase II, kromatid yang telah menjadi kromosom mencapai kutub pembelahan. Hasil akhir

telofase II adalah terbentuknya 4 sel haploid, lengkap dengan satu salinan DNA pada inti selnya (nukleus).

e. Sitokinesis II

Selama telofase II, terjadi pula sitokinesis II, ditandai adanya sekat sel yang memisahkan tiap inti sel. Akhirnya terbentuk 4 sel kembar yang haploid. Berdasarkan uraian di depan, sel-sel anakan sebagai hasil pembelahan meiosis mempunyai sifat genetis yang bervariasi satu sama lain. Variasi genetis yang dibawa sel kelamin orang tua menyebabkan munculnya keturunan yang bervariasi juga.

D. Gametogenesis dan Pewarisan Sifat

Sebelum menjadi individu baru, baik pada tumbuhan maupun hewan, tentunya diperlukan bahan baku atau cikal bakal pembentuk individu baru tersebut. Pada proses perkembangbiakan generatif (seksual) hewan maupun tumbuhan, bahan baku tersebut berupa sel kelamin yang disebut gamet. Gamet jantan dan betina diperlukan untuk membentuk zigot, embrio, kemudian individu baru. Nah, pada materi berikut ini akan dibahas tentang proses pembentukan gamet, baik jantan maupun betina yang disebut gametogenesis (genesis=pembentukan). Gametogenesis melibatkan pembelahan meiosis dan terjadi pada organ reproduktif. Pada hewan dan manusia, gametogenesis terjadi pada testis dan ovarium, Hasil gametogenesis adalah sel-sel kelamin, yaitu gamet jantan (sperma) dan gamet betina (ovum atau sel telur).

1. Gametogenesis

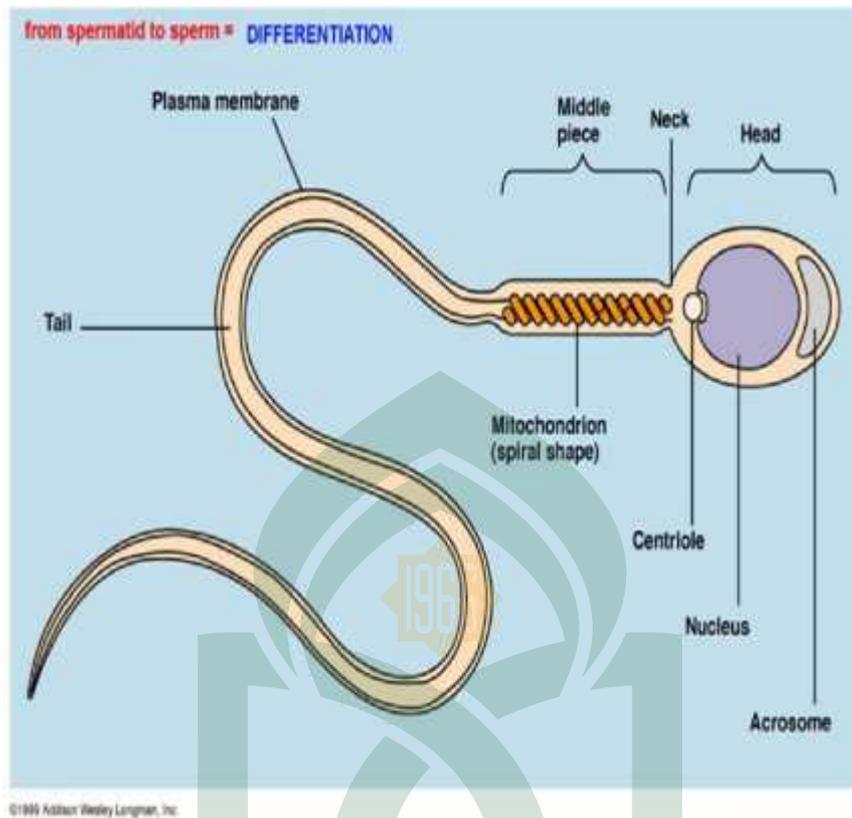
Gametogenesis memegang peranan yang sangat penting dalam perkembangbiakan. Seperti yang sudah kita ketahui bersama bahwa mitosis menghasilkan sel baru yang jumlah kromosomnya sama persis dengan sel induk yang bersifat diploid ($2n$) yaitu 23 pasang/46 kromosom, sedangkan pada meiosis jumlah kromosom pada sel baru hanya bersifat haploid (n) yaitu 23 kromosom. Gametogenesis yang akan kita pelajari dibagi menjadi dua, yaitu spermatogenesis dan oogenesis. Spermatogenesis merupakan proses pembentukan gamet jantan (sperma). Sementara oogenesis adalah proses pembentukan gamet betina (ovum atau sel telur).

a. Spermatogenesis

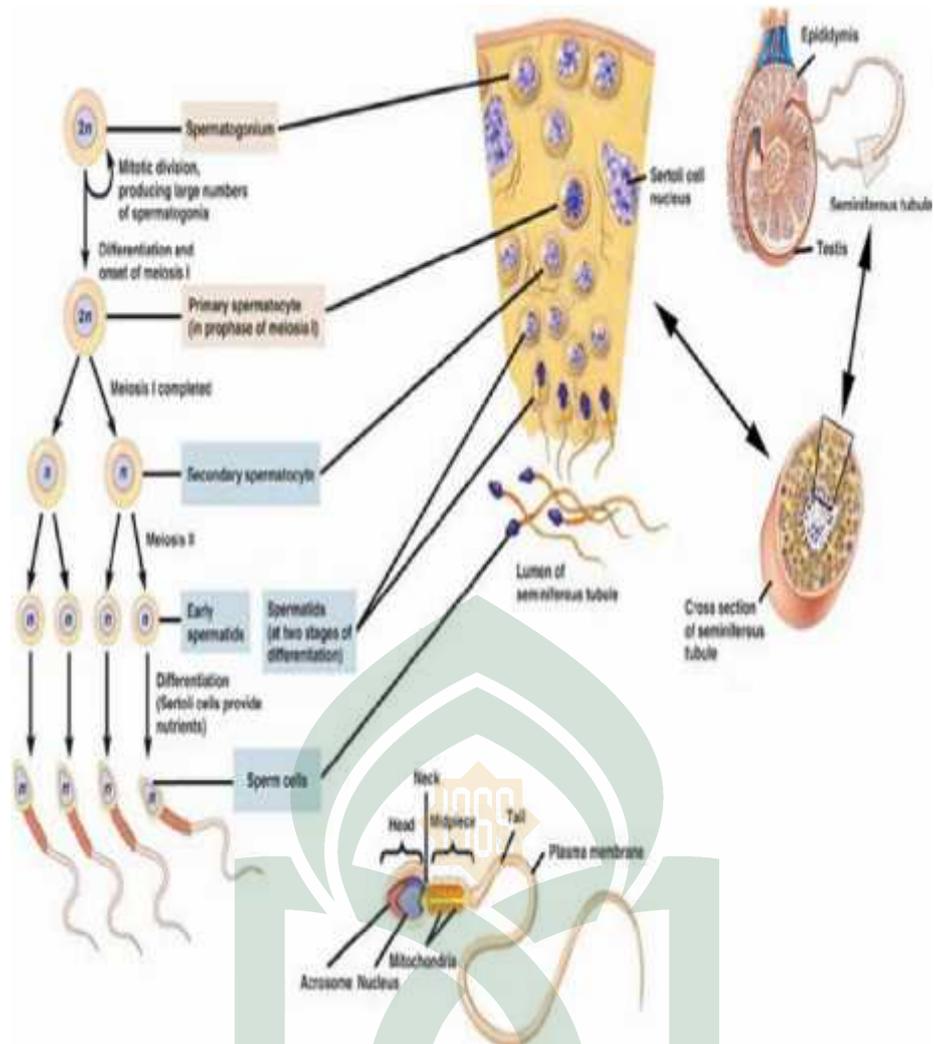
Sperma berbentuk kecil, lonjong, berflagela, dan secara keseluruhan bentuknya menyerupai kecebong (berudu). Flagela pada sperma digunakan sebagai alat gerak di dalam medium cair. Sperma

dihasilkan pada testis. Pada mamalia, testis terdapat pada hewan jantan sebagai buah pelir atau buah zakar. Buah pelir pada manusia berjumlah sepasang.

Di dalam testis terdapat saluran-saluran kecil yang disebut tubulus seminiferus. pada dinding sebelah dalam saluran inilah terjadi proses spermatogenesis.



Gambar 5. Struktur Spermatozoa



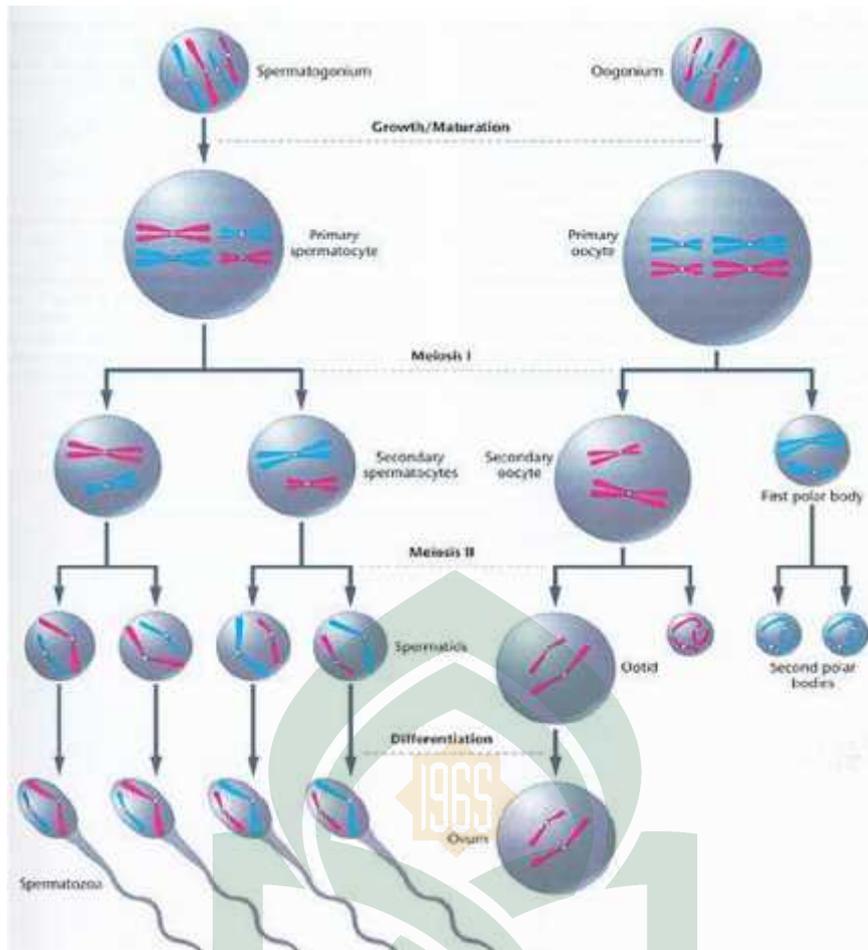
Gambar 6. Proses Pematangan Spermatozoa

Secara simultan proses ini memproduksi sperma matang di dalam tubulus seminiferus melalui langkah-langkah berikut ini:

1. Ketika seorang anak laki-laki mencapai pubertas pada usia 11 sampai 14 tahun, sel kelamin jantan primitif yang belum terspesialisasi dan disebut dengan spermatogonium menjadi diaktifkan oleh sekresi hormon testosteron.
2. Masing-masing spermatogonium membelah secara mitosis untuk menghasilkan dua sel anak yang masing-masing berisi 46 kromosom lengkap.

3. Dua sel anak yang dihasilkan tersebut masing-masing disebut spermatogonium yang kembali melakukan pembelahan mitosis untuk menghasilkan sel anak, dan satunya lagi disebut spermatosit primer yang berukuran lebih besar dan bergerak ke dalam lumen tubulus seminiferus.
4. Spermatosit primer melakukan meiosis untuk menghasilkan dua spermatosit sekunder yang berukuran lebih kecil dari spermatosit primer. Spermatosit sekunder ini masing-masing memiliki 23 kromosom yang terdiri atas 22 kromosom tubuh dan satu kromosom kelamin (Y atau X).
5. Kedua spermatosit sekunder tersebut melakukan mitosis untuk menghasilkan empat sel lagi yang disebut spermatid yang tetap memiliki 23 kromosom.
6. Spermatid kemudian berubah menjadi spermatozoa matang tanpa mengalami pembelahan dan bersifat haploid (n) 23 kromosom. Keseluruhan proses spermatogenesis ini menghabiskan waktu sekitar 64 hari.





Gambar 7. Spermatogenesis

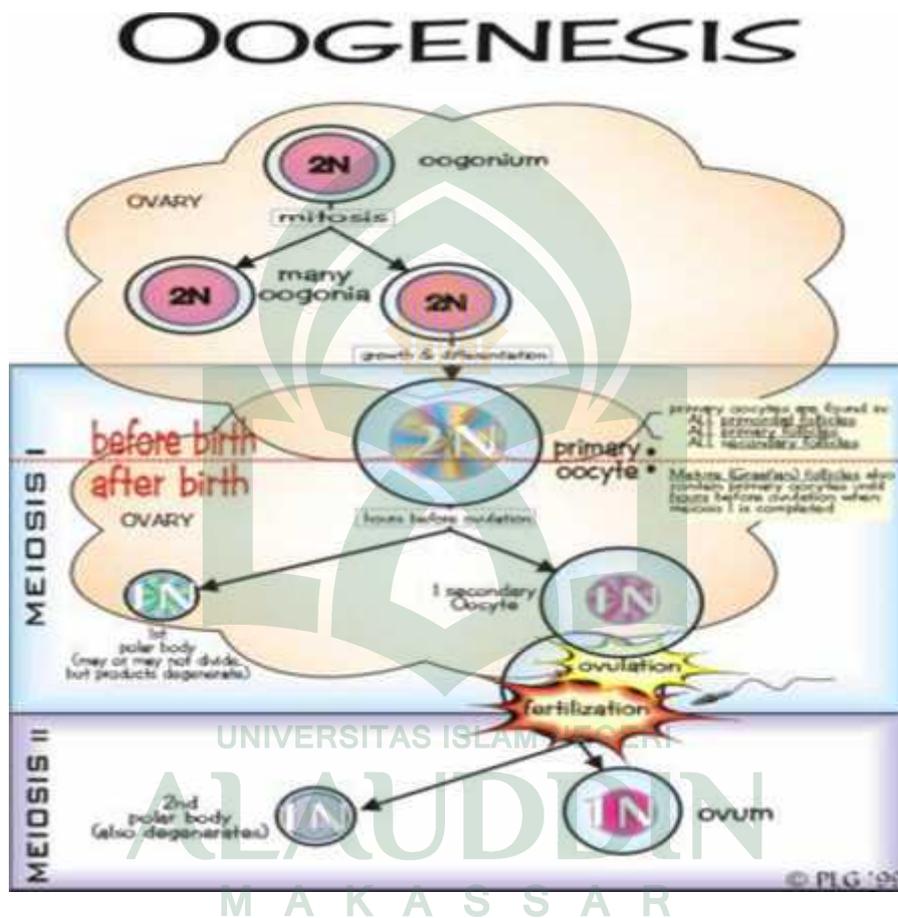
Berarti, satu spermatosit primer menghasilkan dua spermatosit sekunder dan akhirnya terbentuk 4 sel spermatozoa (jamak=*spermatozoon*) yang masing-masing bersifat haploid dan fungsional (dapat hidup).

b. Oogenesis

Oogenesis merupakan proses pembentukan sel kelamin betina atau gamet betina yang disebut sel telur atau ovum. Oogenesis terjadi di dalam ovarium. Di dalam ovarium, sel induk telur yang disebut

oogonium tumbuh besar sebagai oosit primer sebelum membelah secara meiosis. Berbeda dengan meiosis I pada spermatogenesis yang menghasilkan 2 spermatisit sekunder yang sama besar. Meiosis I pada oosit primer menghasilkan 2 sel dengan komponen sitoplasmik yang berbeda, yaitu 1 sel besar dan 1 sel kecil. Sel yang besar disebut oosit sekunder, sedangkan sel yang kecil disebut badan kutub primer (*polar body*).

Oosit sekunder dan badan kutub primer mengalami pembelahan meiosis tahap II. Oosit sekunder menghasilkan dua sel yang berbeda. Satu sel yang besar disebut ootid yang akan berkembang menjadi ovum. Sedangkan sel yang kecil disebut badan kutub. Sementara itu, badan kutub hasil meiosis I juga membelah menjadi dua badan kutub sekunder. Jadi, hasil akhir oogenesis adalah satu ovum (sel telur) yang fungsional dan tiga badan kutub yang mengalami degenerasi (mati).



Gambar 8. Oogenesis

2. Pewarisan Sifat dan Variasi Genetis

Secara garis besar, ada tiga mekanisme yang menyebabkan terjadinya variasi genetik pada suatu populasi. Ketiga mekanisme ini dapat dijelaskan sebagai berikut.

a. Pindah silang

Telah dijelaskan di depan bahwa sel kelamin membelah secara meiosis. Pada profase I, kromosom homolog muncul pertama kali sebagai pasangan. Kromosom-kromosom homolog ini saling bersilangan pada kiasmata. Pada kiasmata inilah terjadi pindah silang (*crossing over*) materi genetik dari kromosom satu ke kromosom lainnya. Pindah silang ini terjadi ketika dua kromatid dari kromosom yang berbeda bertukar tempat. Kromatid yang sudah tidak identik lagi dengan kromatid saudaranya karena terjadi pindah silang disebut *dyad*. Terjadinya pindah silang ini dapat dilihat pada Gambar 4.24. Pada manusia, dua atau tiga kasus kejadian pindah silang dapat terjadi untuk setiap pasangan kromosom.

b. Pemilahan kromosom secara bebas

Telah diketahui bahwa pembelahan sel selalu diikuti pembagian kromosom pada sel anakan yang dihasilkan. Begitu pula dengan pembelahan meiosis. Pada metafase I, pasangan kromosom homolog terletak pada bidang metafase. Orientasi pasangan homolog yang menghadap kutub-kutub sel bersifat acak. Setiap pasangan mempunyai dua kemungkinan dalam penyusunan ini. Kita ambil contoh organisme yang mempunyai empat kromosom diploid ($2n=4$). Organisme ini mempunyai 2 kromosom dalam sel gametnya. Dua kromosom ini dapat menghasilkan empat kemungkinan sel anakan dengan kombinasi kromosom berbeda satu sama lain. Bagaimanakah dengan manusia? Manusia mempunyai 46 kromosom diploid. Ini berarti pada sperma atau sel telur terdapat 23 kromosom haploid. Dari 23 kromosom ini mempunyai sekitar 8 juta kemungkinan penyusunan homolog pada metafase. Kandungan kromosom pada sel sperma atau sel telur ini akan diwariskan pada anak keturunannya. Jadi, setiap manusia sebenarnya merupakan 1 dari 8 juta kemungkinan pemilahan kromosom yang diwariskan oleh bapak atau ibu kandungnya.

c. Fertilisasi random

Di dalam sebuah keluarga, seorang anak mempunyai sifat yang berbeda dengan saudara-saudaranya. Seorang anak tidak ada yang memiliki sifat yang sama persis dengan ibu atau ayahnya. Akan tetapi, sifatnya kemungkinan besar merupakan perpaduan sifat kedua orang tuanya. Ini jelas sangat masuk akal, sebab seorang anak dihasilkan dari pembuahan 1 sel telur ibu oleh 1 sel sperma bapak. Sel telur yang dibuahi

sperma akan menjadi zigot sebagai cikal bakal manusia. Jadi, genetik seorang anak sangat dipengaruhi kromosom yang terkandung dalam sel telur atau sperma tersebut. Mengetahui bahwa setiap sel kelamin (sperma dan sel telur) yang menentukan kromosom anak merupakan 1 dari 8 juta kemungkinan. Hal ini berarti, seorang manusia merupakan salah satu dari 64 trilyun ($8 \text{ juta} \times 8 \text{ juta}$) kombinasi kromosom diploid. Dengan kata lain, kita telah memenangkan pertandingan melawan 64 trilyun calon anak yang mungkin dilahirkan. Inilah tanda kebesaran Tuhan Yang Maha Esa.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman anda mengenai materi pada Satuan Bahasan I dipersilahkan mengerjakan latihan berikut :

1. Buat rumusan tentang reproduksi Sel!
2. Buat rumusan tentang Pembelahan Mitosis dan Meiosis!
3. Buat uraian tentang Gametogenesis!

Rangkuman

1. Reproduksi sel atau pembelahan sel merupakan proses perbanyak diri dengan membentuk sel-sel baru. Pada organisme bersel satu, proses pembelahan sel merupakan salah satu cara untuk berkembang biak sedang pada makhluk hidup bersel banyak (multiseluler), pembelahan sel mengakibatkan bertambahnya sel-sel tubuh, oleh karena itu, terjadilah proses pertumbuhan pada makhluk hidup. Reproduksi sel juga berlangsung pada sel kelamin atau sel gamet yang bertanggung jawab dalam proses perkawinan antar individu. Setelah dewasa, sel kelenjar kelamin pada tubuh manusia membelah membentuk sel-sel kelamin.
2. Pembelahan mitosis merupakan pembelahan yang menghasilkan sel-sel tubuh (sel somatik). Secara garis besar, pembelahan sel secara mitosis terdiri dari fase istirahat (interfase), fase pembelahan inti sel (kariokinesis), dan fase pembelahan sitoplasma (sitokinesis).
3. Pembelahan meiosis disebut juga pembelahan reduksi, yaitu pengurangan jumlah kromosom pada sel-sel kelamin (sel gamet jantan dan sel gamet betina). Sel gamet laki laki pada manusia dibentuk di dalam testis dan gamet perempuan dibentuk di dalam ovarium.
4. Gametogenesis merupakan pembelahan meiosis dan terjadi pada organ reproduktif baik pada laki laki maupun perempuan
5. Pewarisan sifat merupakan mekanisme yang menyebabkan terjadinya variasi genetik pada suatu populasi.

M A K A S S A R

Tes Formatif

1. Jelaskan fungsi reproduksi sel!
2. Bagaimanakah perbedaan Pembelahan Mitosis dan Meiosis?
3. Jelaskan Proses Pematangan Spermatozoa?

Kunci Jawaban Tes Formatif

1. Reproduksi sel berfungsi menjaga kelestarian makhluk hidup.
2. Perbedaan Pembelahan Mitosis dan Meiosis :
 - a. Pembelahan mitosis merupakan pembelahan yang menghasilkan sel-sel tubuh (sel somatik).
 - b. Pembelahan meiosis merupakan pembelahan yang mengurangi jumlah kromosom pada sel-sel kelamin
3. Proses Pematangan Spermatozoa :
 - a. Ketika seorang anak laki-laki mencapai pubertas pada usia 11 sampai 14 tahun, sel kelamin jantan primitif yang belum terspesialisasi dan disebut dengan spermatogonium menjadi diaktifkan oleh sekresi hormon testosteron.
 - b. Masing-masing spermatogonium membelah secara mitosis untuk menghasilkan dua sel anak yang masing-masing berisi 46 kromosom lengkap.
 - c. Dua sel anak yang dihasilkan tersebut masing-masing disebut spermatogonium yang kembali melakukan pembelahan mitosis untuk menghasilkan sel anak, dan satunya lagi disebut spermatosit primer yang berukuran lebih besar dan bergerak ke dalam lumen tubulus seminiferus.
 - d. Spermatosit primer melakukan meiosis untuk menghasilkan dua spermatosit sekunder yang berukuran lebih kecil dari spermatosit primer. Spermatosit sekunder ini masing-masing memiliki 23 kromosom yang terdiri atas 22 kromosom tubuh dan satu kromosom kelamin (Y atau X).
 - e. Kedua spermatosit sekunder tersebut melakukan mitosis untuk menghasilkan empat sel lagi yang disebut spermatid yang tetap memiliki 23 kromosom.
 - f. Spermatid kemudian berubah menjadi spermatozoa matang tanpa mengalami pembelahan dan bersifat haploid (n) 23 kromosom. Keseluruhan proses spermatogenesis ini menghabiskan waktu sekitar 64 hari.

BAB II

ORGAN REPRODUKSI

SATUAN BAHASAN 2 :

ORGAN REPRODUKSI LAKI-LAKI, ORGAN REPRODUKSI PEREMPUAN.

A. Gambaran singkat Mengenai Materi Kuliah

Materi kuliah ini membahas mengenai organ reproduksi laki-laki, organ reproduksi perempuan.

B. Pedoman Mempelajari Materi

Baca dengan baik uraian mengenai organ reproduksi laki-laki, organ reproduksi perempuan. Kemudian buatlah intisari/ringkasan tiap poin pembahasan. Fahami dengan baik intisari/ringkasan tersebut.

C. Tujuan Pembelajaran

1. Mahasiswa dapat menjelaskan organ reproduksi laki-laki
2. Mahasiswa dapat menjelaskan organ reproduksi perempuan
3. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang organ reproduksi laki-laki
4. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang organ reproduksi perempuan
5. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang organ reproduksi laki-laki
6. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang organ reproduksi perempuan

A. ORGAN REPRODUKSI LAKI-LAKI

Genetika Eksterna

1. Penis
 -) Penis tergantung lungkai antara dua paha, tergantung ke bawah di depan skrotum.
 -) Penis memanjang pada ujung distalnya membentuk struktur seperti buah jati belanda (*Gland Penis*)
 -) Penis tersusun atas tiga batang antara lain : *spons* bersifat erektil dan kaya pembuluh darah
 -) Batang spongiosa ini dilapisi oleh selubung jaringan fibrosa yang kuat dan di luarnya ditutupi kulit yang merupakan lanjutan dari kulit skrotum dan inguinal (selangkangan)
 -) Kulit yang menutupi *galand penis* melipat ke belakang mebuat *prepusium*
 -) Penis dilalui oleh sebahagian dari uretra yang bekerja sebagai jalannya sperma maupun oleh sekresi *urine*.
 -) Ada suatu otot *spinter* kecil yang mencegah masuknya sperma dan *urine* secara bersamaan
2. Skrotum
 -) Skrotum adalah stuktur yang tertutup oleh kulit dan tempat bergantungnya penis
 -) Skrotum terbagi oleh septum yang terdiri dari jaringan fibrosa menjadi dua ruang masing-masing berisi testis dan suatu epididimis dan bagian permulaan vas deferen
 -) Skrotum tidak mengandung lemak subkutan, tetapi mengandung jaringan otot yang dapat mengadakan retraksi (penarikan ke atas)
3. Testis
 -) Ukuran, bentuk, dan penampilan : testis merupakan struktur yang berbentuk oval warna putih, panjang kira-kira 4 cm, lebar 2,5 cm, dan tebal 3 cm. Masing-masing beratnya antara 10 sampai 14 gram.
 -) Struktur makroskopik : testis diselubungi oleh kapsul pelindung fibrosa yang disebut *Tunika Albuginea* dan ditutupi lagi oleh *membrane* sekrosa yang disebut *Tunika Vaginalis* yang memungkinkan masing-masing testis dapat bergerak secara bebas dalam skrotum.

-) Struktur mikroskopik : jaringan glanduler (kelenjar) menyusun testis dibagi menjadi 200 – 300 lobus, setiap lobus berisi *Tubulus Semineferus*) yang berkelok-kelok bermuara dalam Vas deferens. *Tubulus Semineferus* mulai berkembang dari sel-sel sinsitium pada anak laki-laki umur 7 tahun dan berkembang cepat sampai dengan umur 16 tahun, testis mencapai ukuran dewasa.
-) Fungsi testis ada dua, yaitu untuk produksi testosteron (*hormone* yang mengendalikan sifat-sifat sekunder kejantanan), dan untuk memproduksi spermatozoa

Genetalia Interna

1. Tubulus Seminiferus
 -) Tubulus semineferus merupakan lobus-lobus tempat penghasil sperma
 -) Kelak tubulus semineferus akan dimatangkan pada bagian epididimis
2. Epididimis
 -) Epididimis merupakan pipa halus yang berkelok-kelok, panjangnya 6 meter
 -) Epididimis menghubungkan testis dengan vas deferens
 -) Tubulus mempunyai epitel bersilia yang melapisi bagian dalam yang berguna untuk membentuk spermatozoa bergerak menuju vas deferens
3. Vas Deferens
 -) Vas deferens berbentuk tabung yang masing-masing panjangnya 45 cm
 -) Vas deferens berfungsi untuk mengangkut spermatozoa dari epididimis ke *uretrapars prostatica*
 -) Vas deferens tidak seperti epididimis (tidak punya epitel bersilia karena sekresi *Vesicula Seminalis* dan postat merupakan medium untuk pengangkutan spermatozoa)
 -) Vas deferens ini merupakan saluran yang dapat diikat dan dipotong saat *Vasektomi*
4. Ductus Seminalis
 -) Panjang ductus seminalis kira-kira 18 inci atau kira-kira 27 cm
 -) Duktus seminalis merupakan tempat mengalirnya sperma dari epididimis dan vas deferens yang melewati ductus seminalis

5. Vesika seminalis

-) Vesika seminalis merupakan kantong-kantong kecil yang berbentuk tidak teratur panjangnya 5 cm
-) Vesika seminalis terletak diantara vasica urinaria dan *rectum*
-) Vesika seminalis mengandung banyak fruktosa, asam sitrat, dan bahan nutrisi lainnya (*Prostaglandin* dan *fibrinogen*)
-) *Prostaglandin* diperkirakan membantu proses pembuahan dengan cara :
 - a. Bereaksi dengan muscus serviks untuk membuat serviks lebih respektif terhadap gerakan sperma
 - b. Mungkin menyebabkan kontraksi peristaltik, baik dalam uterus maupun tuba falopii untuk menggerakkan sperma mencapai ovum (beberapa sperma mencapai ujung atas tuba falopii dalam waktu 5 menit)
-) Vesika seminalis berfungsi untuk mensekresi cairan yang kental berwarna kekuning-kuningan yang ditambah pada sperma untuk membentuk cairan seminal
-) Cairan tersebut mengandung glukosa dan bahan lain untuk memberi makanan/nutrien kepada sperma
-) Masing-masing vesika bermuara pada ductus seminalis yang bergabung dengan vas deferens pada sisi yang sesuai untuk membentuk *ductus ejaculatorius*

6. *Ductus Ejaculatorius*

-) Masing-masing *ductus* ejaculatorius ini dibentuk dari persatuan vas deferens dengan *ductus* seminalis
-) *Ductus* ini berjalan melewati prostat dan bertemu dengan uretra

7. Kelenjar Prostat

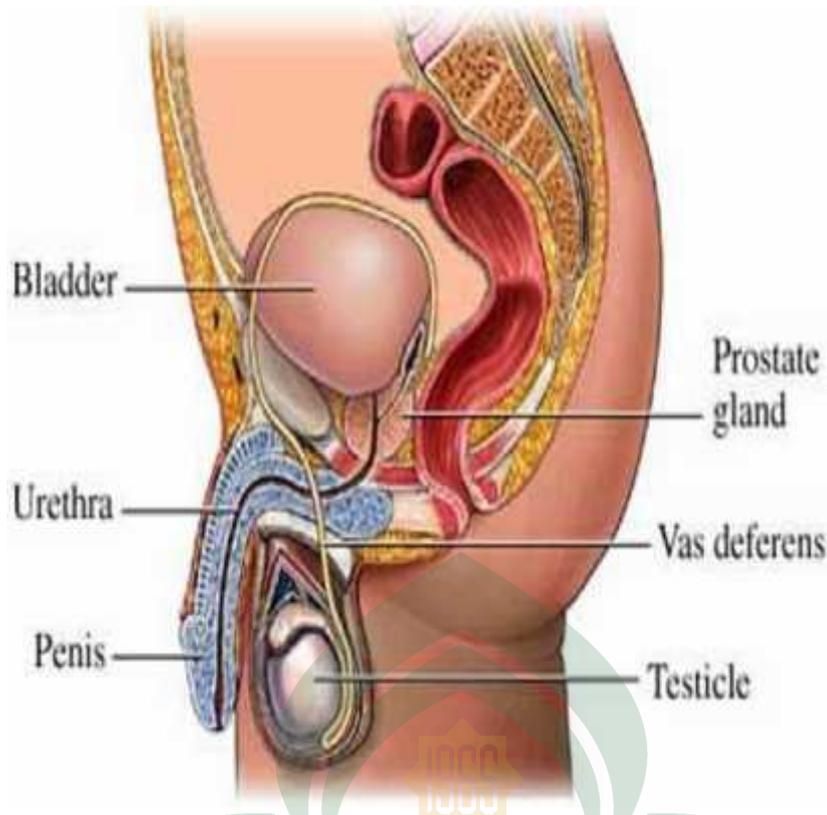
-) Kelenjar prostat merupakan struktur yang berbentuk kerucut yang panjangnya 4 cm, lebar 3 cm, tebal 2 cm, dan berat 8 gram.
-) Prostat mengelilingi bagian atas uretra dan terletak dalam menghubungkan langsung dengan serviks, visika urinaria

-) Beberapa fungsi kelenjar prostat :
- a. Mensekresi cairan encer seperti susu yang mengandung ion sitrat, kalsium, ion fosfat, enzim pembeku, dan fibrinolisin
 - b. Kelenjar prostat ini menambah jumlah semen
 - c. Sifat yang sedikit basa dari cairan prostat mungkin penting untuk suatu keberhasilan fertilisasi ovum karena cairan vas deferens relative asam akibat adanya asam sitrat
 - d. *Secret* vagina bersifat asam (pH 3,5 – 4)
 - e. Sperma tidak dapat bergerak optimal sampai dengan pH 6-6,5. Penyebabnya adalah suatu kemungkinan bahwa cairan prostat menetralkan sifat asam dari cairan lainnya setelah ejakulasi dan menetralkan fertilitas sperma.
8. Glandula bulbourethralis (*comper*)
-) Glandula bulbourethralis merupakan kelenjar kecil sebesar kacang kapri, berwarna kuning, terletak di bawah prostat.
-) Saluran kelenjar ini panjangnya 3 cm, bermuara dalam uretra sebelum mencapai bagian penis.
-) Glandula ini mengeluarkan sedikit cairan sebelum ejakulasi dengan tujuan melumasi penis sehingga mempermudah masuk ke vagina.
9. Cairan Seminalis
-) Cairan seminalis adalah cairan tempat berenang spermatozoa
-) Cairan ini memberi makanan pada spermatozoa dan membantu motilitas spermatozoa
-) Setelah berjalan dari vesika seminalis dan *Ductus seminalis*, cairan ini berjalan melalui *ductus ejaculatorius* ke uretra, di sini ditambahkan sekresi prostat dan glandula bulbourethralis, maka terjadilah ejakulasi.
-) Sekresi prostat ini merupakan komponen paling besar dari cairan seminal
-) Cairan semen yang diejakulasikan selama aktivitas seksual pria terdiri atas cairan dan sperma yang berasal dari :
- a. Vas deferens (\pm 10% dari keseluruhan semen) merupakan cairan terbesar semen
 - b. Cairan dari kelenjar prostat (\pm 30%)
 - c. Sejumlah kecil cairan dari kelenjar mukosa (terutama kelenjar bulbourethralis).
-) Rata-rata campuran pH semen mendekati 7,5. Cairan prostat bersifat basa yang akan

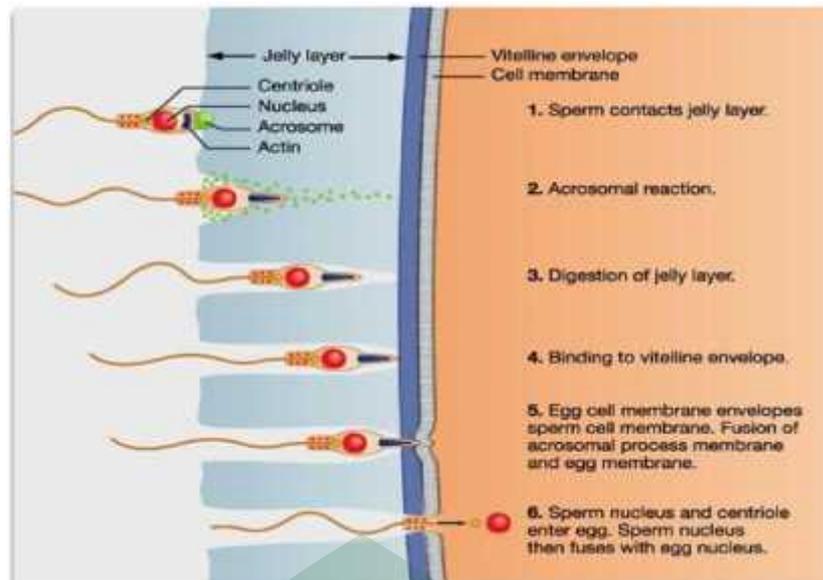
- menetralkan keasaman yang ringan dari bagian semen yang lain.
-) Cairan prostat membuat semen terlihat seperti susu
 -) Cairan yang berasal dari vesika seminalis dan dari kelenjar mukosa membuat semen menjadi agak kental
 -) Sekali sperma diejakulasikan ke dalam semen, jangka waktu tidur selama maksimal 24-48 jam pada suhu tubuh.
 -) Pada suhu menurun, semen dapat disimpan untuk beberapa minggu dan ketika dibekukan pada suhu kurang dari 100°C, sperma dapat disimpan sampai dengan bertahun-tahun.

Jenis Sperma ada dua :

1. Androsperma
 -) Mengandung kromosom Y
 -) Sifat alkali
 -) Umur 24 jam
 -) Kepala bulat kecil
2. Ginosperma
 -) Mengandung Kromosom X
 -) Sifat basa
 -) Umur 24-48 jam
 -) Kepala *oval*



Gambar 1. Alat Kelamin Laki- laki



Gambar 2. Penetrasi *Spermatozoa* ke sel ovum

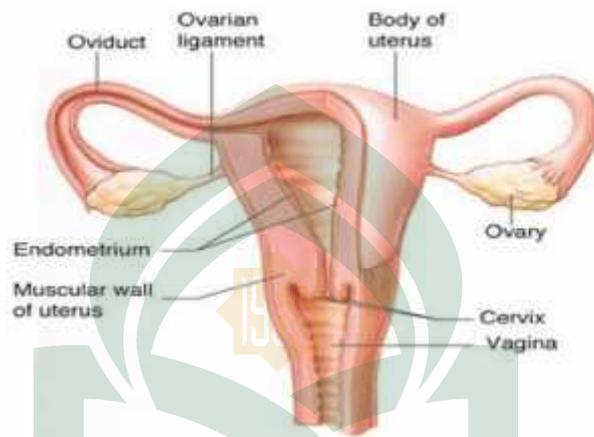
A. ALAT REPRODUKSI PEREMPUAN

1. Alat Kelamin Luar

-) **Labia mayora**, bibir luar vagina dan berlapis lemak.
-) **Mons veneris**, pertemuan antara bibir vagina dengan bagian atas yang tampak membulat.
-) **Labia minora**, bibir kecil berupa lipatan halus, tidak dilapis lemak.
-) **Klitoris**, tonjolan kecil pada labia mayora.
-) **Selaput dara (himen)**, di bawah saluran vagina mengelilingi tempat masuk ke vagina.
-) **Vagina**, suatu struktur seperti tabung berotot.

2. Alat Kelamin Dalam

-) **Ovarium**, untuk menghasilkan sel telur (ovum) dan hormon estrogen dan progesteron.
-) **Tuba Fallopii (oviduct)**, saluran yang menghubungkan ovarium dan uterus (rahim).
-) **Uterus (rahim)**, ruang untuk pertumbuhan dan perkembangan janin



Gambar 3. Alat reproduksi Perempuan

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman anda mengenai materi pada satuan bahasan II dipersilahkan mengerjakan latihan berikut :

1. Buat rumusan tentang organ reproduksi laki-laki!
2. Buat rumusan tentang organ reproduksi perempuan!

Rangkuman

1. Organ reproduksi laki-laki terdiri atas genetalia eksterna (alat kelamin bagian luar) yang terdiri atas penis, testis dan *scrotum*. Sedangkan Genetalia Interna (alat kelamin bagian dalam) yang terdiri atas *Tubulus Seminiferus*, *epididimis*, *vas deferens*, *ductus seminalis* dll.
2. Organ reproduksi perempuan terdiri atas Alat Kelamin Luar, yakni Labia mayora, Mons veneris, Labia minora, Klitoris, Selaput dara (himen), vagina. Sedang Alat Kelamin dalam, yakni Ovarium, tuba fallopi, uterus.

Tes Formatif

1. Bagaimanakah morfologi testis?
2. Jelaskan perbedaan labia mayora dan labia minora?

Kunci Jawaban Tes Formatif

1. Morfologi testis yakni : Ukuran, bentuk, dan penampilan : testis merupakan struktur yang berbentuk oval warna putih, panjang kira-kira 4 cm, lebar 2,5 cm, dan tebal 3 cm. Masing-masing beratnya antara 10 sampai 14 gram.
2. Labia mayora merupakan bibir luar vagina dan berlapis lemak, sedang Labia minora merupakan bibir kecil berupa lipatan halus, tidak dilapisi lemak

BAB III

ENDOKRINOLOGI KEHAMILAN DAN PERSALINAN

SATUAN BAHASAN 3 :

PEMANJANGAN FUNGSI KORPUS LUTEUM, DESIDUA DAN HORMON DESIDUA, HORMON-HORMON POLIPEPTIDA PLASENTA, HORMON-HORMON STEROID PLASENTA, KOMPARTEMEN MATERNAL ADAPTASI IBU TERHADAP KEHAMILAN, KOMPARTEMEN ENDOKRINOLOGI JANIN, KONTROL ENDOKRIN PADA PERSALINAN, ENDOKRINOLOGI MASA NIFAS, GANGGUAN ENDOKRIN DAN KEHAMILAN.

A. Gambaran singkat Mengenai Materi Kuliah

Materi kuliah ini membahas mengenai pemanjangan fungsi korpus luteum, desidua dan hormon desidua, hormon-hormon polipeptida plasenta, hormon-hormon steroid plasenta, kompartemen maternal adaptasi ibu terhadap kehamilan, kompartemen endokrinologi janin, kontrol endokrin pada persalinan, endokrinologi masa nifas, gangguan endokrin dan kehamilan.

B. Pedoman Mempelajari Materi

Baca dengan baik uraian mengenai pemanjangan fungsi korpus luteum, desidua dan hormon desidua, hormon-hormon polipeptida plasenta, hormon-hormon steroid plasenta, kompartemen maternal adaptasi ibu terhadap kehamilan, kompartemen endokrinologi janin, kontrol endokrin pada persalinan, endokrinologi masa nifas, gangguan endokrin dan kehamilan. Kemudian buatlah intisari/ringkasan tiap poin pembahasan. Fahami dengan baik intisari/ringkasan tersebut.

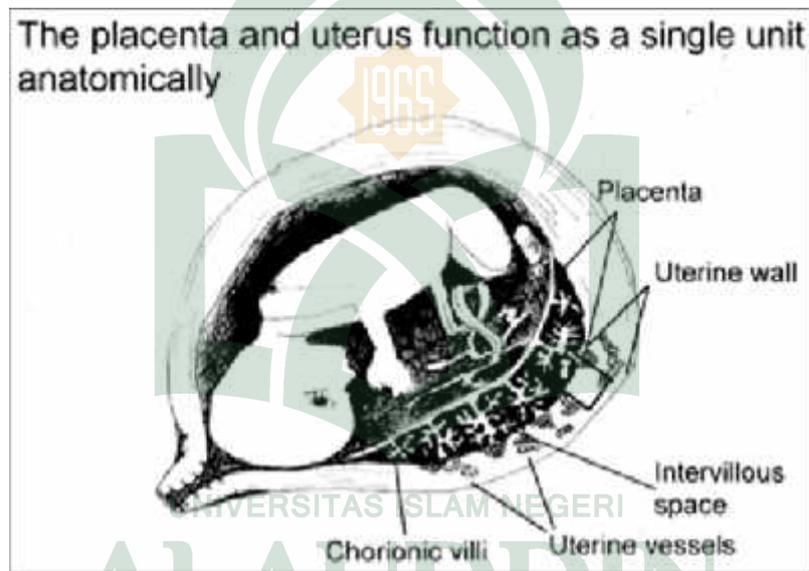
C. Tujuan Pembelajaran

1. Mahasiswa dapat menjelaskan pemanjangan fungsi korpus luteum
2. Mahasiswa dapat menjelaskan desidua dan hormon desidua
3. Mahasiswa dapat menjelaskan prinsip hormon-hormon polipeptida plasenta
4. Mahasiswa dapat menjelaskan hormon-hormon steroid plasenta
5. Mahasiswa dapat menjelaskan kompartemen maternal adaptasi ibu terhadap kehamilan
6. Mahasiswa dapat menjelaskan kompartemen endokrinologi janin
7. Mahasiswa dapat menjelaskan kontrol endokrin pada persalinan
8. Mahasiswa dapat menjelaskan endokrinologi masa nifas
9. Mahasiswa dapat menjelaskan gangguan endokrin dan kehamilan
10. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang pemanjangan fungsi korpus luteum
11. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang desidua dan hormon desidua

12. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang hormon-hormon polipeptida plasenta
13. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang hormon-hormon steroid plasenta
14. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang kompartemen maternal adaptasi ibu terhadap kehamilan
15. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang kompartemen endokrinologi janin
16. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang kontrol endokrin pada persalinan
17. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang endokrinologi masa nifas
18. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang gangguan endokrin dan kehamilan.
19. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang pemanjangan fungsi korpus luteum.
20. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang desidua dan hormon desidua
21. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang hormon-hormon polipeptida plasenta.
22. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang hormon-hormon steroid plasenta.
23. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang kompartemen maternal adaptasi ibu terhadap kehamilan.
24. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang kompartemen endokrinologi janin.
25. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang kontrol endokrin pada persalinan.
26. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang endokrinologi masa nifas.
27. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang gangguan endokrin dan kehamilan.

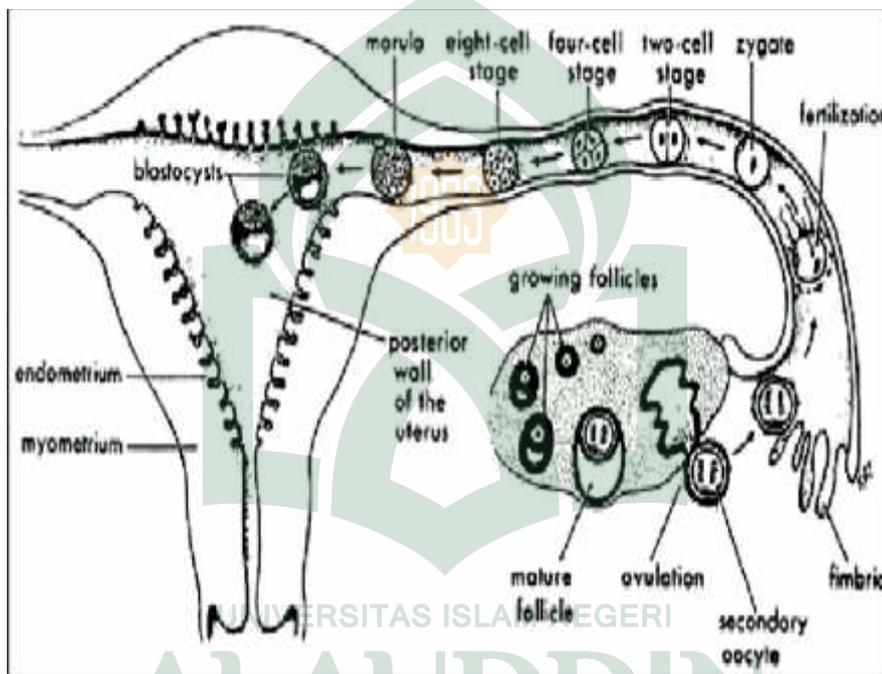
ENDOKRINOLOGI KEHAMILAN DAN PERSALINAN

Endokrinologi kehamilan manusia melibatkan perubahan baik endokrin maupun metabolik yang terjadi pada batas antara ibu dan janin yang dikenal sebagai unit plasenta-janin. Struktur ini adalah merupakan tempat utama produksi dan sekresi hormon steroid dan protein (Gambar 1). Perubahan endokrin dan metabolik yang terjadi selama kehamilan merupakan akibat langsung dari sinyal hormon yang dihasilkan unit plasenta-janin. Permulaan dan perkembangan kehamilan tergantung dari interaksi neuronal dan faktor hormonal. Pengaturan neuro endokrin di dalam plasenta, pada janin dan kompartemen ibu sangat penting dalam mengarahkan pertumbuhan janin dan perkembangannya sebagaimana juga dalam mengkoordinasi awal suatu persalinan. Adaptasi maternal terhadap perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan secara langsung menggambarkan perkembangan plasenta dan janin. Adaptasi gestasional yang terjadi selama kehamilan meliputi implantasi dan perawatan kehamilan dini, modifikasi sistem maternal dalam rangka mempersiapkan dukungan nutrisi perkembangan janin; dan persiapan persalinan dan menyusui.



Gambar. Interaksi antara ibu dan janin, dikenal sebagai fetoplasental unit, tempat utama untuk produksi dan sekresi hormon protein dan steroid.

Protein-protein yang berhubungan dengan kehamilan dapat ditemukan dalam sirkulasi maternal segera setelah konsepsi. Sebagai contoh, suatu *platelet activating (PAF)-like substance*, yang dihasilkan oleh ovum yang dibuahi dapat terdeteksi segera (1-4). Setelah ovulasi dan fertilisasi, embrio masih berada dalam ampulla tuba sampai hari ke tiga. Konsepsi yang sedang berkembang mengarah pada uterus, melalui bagian istmus tuba, selama 10 jam, dan kemudian memasuki uterus sebagai suatu embrio 2-8 sel (5-6). Pada perkembangan selanjutnya, antara 3-6 hari setelah konsepsi, embrio menjadi blastokist mengambang dalam rongga endometrium (6). Skema fase preimplantasi digambarkan pada gambar 2. Sebelum implantasi, blastokist juga mensekresikan substansi spesifik yang meningkatkan penerimaan endometrium. Implantasi yang berhasil memerlukan sinkronisasi yang tepat antara perkembangan blastokist dan pematangan endometrium.



Gambar 2. Siklus ovarium, fertilisasi dan perkembangan embrio yang terjadi selama minggu pertama setelah konsepsi. (Dari ref 7)

MAKASSAR

Sampai saat ini, sedikit informasi yang diketahui mengenai peranan pengaturan produksi hormon steroid pada janin. Embrio awal dan sel kumulus yang mengelilinginya menghasilkan estradiol dan progesteron sebelum implantasi (8,9). Pengambilan secara mekanis sel-sel ini menyebabkan terhentinya sekresi hormon steroid, sementara pengembalian sel melalui *co-culture* menghasilkan sekresi steroid seperti semula (8). Berdasarkan penemuan ini, produksi steroid oleh konseptus diduga tidak berarti pada saat mencapai rongga endometrium, yang pada akhirnya sel kumulus akan makin berkurang pada saat melintasi tuba fallopi.

Progesteron yang dihasilkan konseptus berpengaruh pada motilitas tuba pada saat konseptus dibawa ke arah uterus (10). Progesteron, dengan pengaruh katekolamin dan prostaglandin, dipercaya melemaskan otot utero-tuba. Lebih jauh lagi, progesteron diduga memegang peranan penting pada saat transportasi embrio tuba uterus ke rongga uterus karena ditemukan adanya reseptor progesteron dalam kadar yang tinggi pada mukosa 1/3 distal tuba fallopi. Estradiol, juga dihasilkan oleh struktur ini, bisa menyeimbangkan pengaruh progesteron pada keadaan motilitasi dan tonus tuba tertentu yang diharapkan (10). Progesteron mengantagonis estrogen meningkatkan aliran darah pada uterus melalui penurunan reseptor estrogen dalam sitoplasma (11). Seperti juga estrogen dan progesteron juga berada dalam keseimbangan dalam pengaturan aliran darah pada tempat implantasi.

FASE IMPLANTASI

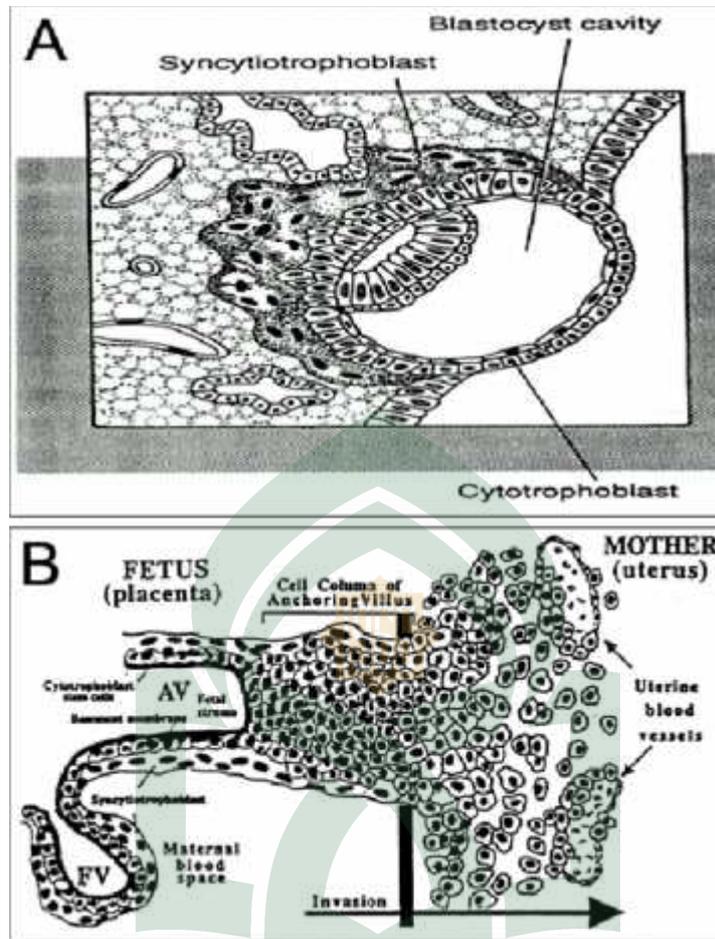
Messenger RNA hCG dapat dideteksi pada blastomer 6-8 sel embrio; dilain pihak, hal tersebut tidak terdeteksi pada media kultur blastokist sampai hari ke 6 (12-14). Segera setelah implantasi dimulai, hCG dapat dideteksi pada serum ibu. Akan tetapi karena masih terbatasnya aliran darah langsung, sekresi hCG ke dalam sirkulasi ibu masih terbatas (15). Jadi, selama proses implantasi, embrio aktif menghasilkan hCG, yang dapat dideteksi pada serum ibu pada saat hari ke-8 setelah ovulasi. Peranan utama hCG adalah memperlama aktifitas biosintesis korpus luteum, yang memungkinkan produksi progesteron dan mempertahankan endometrium gestasional. Sebagaimana proses implantasi berlangsung, konseptus berkelanjutan mensekresi hCG dan protein-protein kehamilan yang memungkinkan deteksi produksi steroid (16).

Blastomer melapisi blastokist dibagian luar dan akhirnya akan membentuk plasenta yang dapat diidentifikasi pada hari ke-5 setelah konsepsi. Fase ini dikenal sebagai fase *trofektoderm*. Struktur dan unit fungsional dari plasenta ini dibentuk oleh villi khorionik, yang jumlahnya makin bertambah pada trimester pertama kehamilan. Gambar 3 menggambarkan villi khorionik ini. Struktur villi khorionik memungkinkan luas permukaan resapan yang besar yang memungkinkan pertukaran sirkulasi antara ibu dan janin. Darah ibu berasal dari arteri spiralis dan bersirkulasi di dalam rongga intervulus, sehingga darah janin dan ibu tidak pernah tercampur dalam sistem ini. Sel kunci utama di dalam villi khorionik adalah sitotrofoblas. Mereka mempunyai kemampuan mengadakan proliferasi, invasi dan migrasi atau untuk berdiferensiasi, melalui agregasi dan fusi, membentuk lapisan sinsisial dari lapisan sel villi plasenta berinti banyak, dikenal sebagai sinsitiotrofoblas.

Pada hari ke-10 *pasca*-konsepsi, 2 lapis sel berbeda dari *trofoblast* telah terbentuk. lapisan dalam, sitotrofoblast, terdiri dari sel-sel *individual* nyata yang cepat membelah. Lapisan luar, sinsitiotrofoblast, adalah lapisan tebal yang terdiri dari gabungan sel yang sulit dibedakan batas-batasnya. Sinsitiotrofoblast membatasi ruang intervulus dengan endometrium ibu. Secara imunohistokimia, sitotrofoblas terwarnai untuk protein *hypothalamus*: gonadotropin releasing hormone (GnRH), *corticotrophin releasing hormone* (CRH), dan *thyrotropin releasing hormone* (TRH) (17). Sambungan sinsitiotrofoblast terwarnai mengandung hormon yang berhubungan dengan hormon-hormon hipofise : seperti *human chorionic gonadotropin* (hCG; analog dengan *pituitary luteinizing hormone*, LH), *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) and *human chorionic thyrotropin* (hCT). Secara anatomis, susunan ini menunjukkan 2 lapis hubungan parakrin dari aksis *hypothalamus*-hipofise.

Sinsitiotrofoblas , tempat utama biosintesis hormon steroid dan protein plasenta, mempunyai luas permukaan yang besar dan membatasi ruang intervulus yang memaparkannya langsung dengan aliran darah utama ibu tanpa endotel vaskuler dan membran basal yang memisahkannya dari sirkulasi janin (gambar 3). Susunan anatomis ini menjelaskan mengapa protein plasenta disekresikan secara eksklusif kedalam sirkulasi maternal dengan konsentrasi yang lebih tinggi dibanding pada janin (18). Lapisan sinsitiotrofoblas mengandung sejumlah besar sel yang bersifat menghasilkan sintesis hormon. Asam amino yang berasal dari ibu disusun kedalam bentuk pro-hormon. Pro-hormon kemudian disusun ke dalam bentuk granul sekretoris dini dan diangkut melintasi membran sel trofoblas

sebagai granul yang matang. Granul matang dapat larut sebagai hormon sirkulasi dalam darah ibu pada saat mereka menembus ruang intervillus .

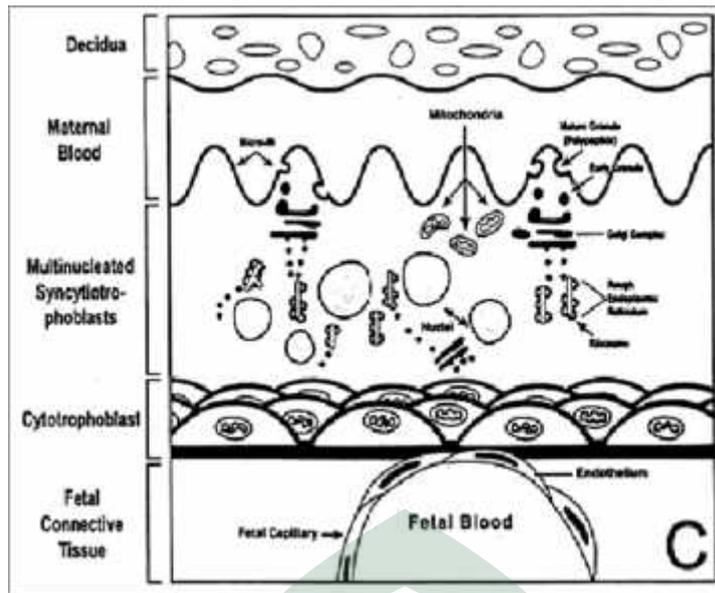


Gambar.

A. Gambaran implantasi blastokist kedalam uterus.

B. Potongan longitudinal vilus khorionik pada hubungan fetomaternal umur 10 minggu kehamilan. Vilus membentuk jembatan antara kompartemen ibu dan janin.

ALAUDDIN
M A K A S S A R



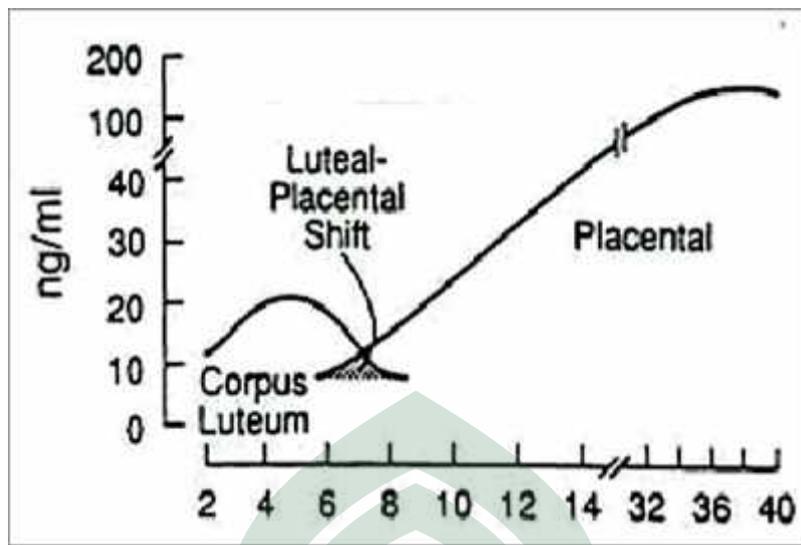
Gambar. Potongan plasenta manusia.

Sinsitiotrofoblas membatasi permukaan fetal rongga intervulus dan berintegrasi kedalam darah ibu untuk mensekresikan hormon plasenta ke dalam sirkulasi. Desidua membatasi permukaan maternal terhadap ruang intervulus dan mensekresikan hormon protein.

PEMANJANGAN FUNGSI KORPUS LUTEUM

Produksi steroid primer korpus luteum adalah progesteron, 17β - progesteron, estradiol and androstenedion. *Low-density* lipoprotein (LDL) kolesterol adalah prekursor utama yang bertanggung jawab terhadap produksi korpus luteum (19). Antara 6 dan 7 minggu kehamilan, fungsi korpus luteum mulai menurun. Selama fase transisi luteal-plasental ini, produksi progesteron bergeser kearah plasenta (Gambar 4). Pengambilan korpus luteum sebelum kehamilan 6 minggu meningkatkan resiko abortus. Jadi, pada tahap awal kehamilan, progesteron merupakan produk steroid yang paling utama karena progesteron sendiri dapat mempertahankan kehamilan. Untuk alasan ini, pada pasien dengan disfungsi korpus luteum atau pada orang yang telah mengalami pengangkatan korpus luteum, suplementasi

dengan progesteron dari luar segera dimulai dan dipertahankan sampai 10 minggu kehamilan yang merupakan periode kritis pergeseran luteal-plasenta.



Gambar 4. Pergeseran produksi progesteron dari korpus luteum ke plasenta terjadi pada saat minggu ke 7-9 kehamilan. Daerah abu-abu menggambarkan perkiraan fungsi transisi ini.

Pada wanita dengan ancaman abortus trimester pertama, konsentrasi progesteron pada saat awal evaluasi mempunyai nilai prediktif atas hasil akhir (20). Abortus akan terjadi sekitar 80% pada mereka dengan kadar progesteron dibawah 10 ng/ml; kehamilan yang viable tidak pernah terjadi pada konsentrasi kurang dari 5,0 ng/ml (21).

DESIDUA DAN HORMON DESIDUA

Desidua adalah endometrium dalam kehamilan. Desidua endometrium adalah tempat biosintesis hormon steroid dan protein maternal yang berhubungan langsung dengan kelangsungan dan proteksi kehamilan dari penolakan secara imunologis. Sebagai contoh jaringan desidua mensekresikan kortisol, dan dengan kombinasi dengan hCG dan progesteron yang dihasilkan konseptus, kortisol yang dihasilkan desidua bekerja menekan respon imun maternal membuahakan keadaan imunologis khas yang diperlukan untuk implantasi konseptus (22).

Prolactin Desidua

Prolaktin desidua adalah hormon peptida yang mempunyai aktifitas kimia dan biologis identik dengan prolaktin hipofise (23). Prolaktin, dihasilkan oleh desidua endometrium, pertama dideteksi dalam endometrium pada hari ke 23 setelah implantasi. Progesteron diketahui menginduksi sekresi prolaktin desidua (24). Prolaktin desidua masuk kedalam sirkulasi janin atau maternal setelah mengalami transportasi melintasi membran fetal dari desidua dan dilepaskan kedalam cairan amnion(25). Tanpa dipengaruhi oleh pemberian bromokriptin, produksi prolaktin desidua terjadi secara *independent*, juga terhadap kontrol dopaminergik (23).

Sekresi prolaktin desidua meningkat secara paralel sejalan dengan peningkatan bertahap prolaktin serum ibu yang terlihat sampai minggu ke 10 kehamilan, yang kemudian meningkat secara cepat sampai minggu ke 20, dan kemudian turun sampai mendekati kehamilan aterm. Prolaktin desidua bekerja mengatur cairan dan elektrolit yang melalui membran fetal dengan mengurangi permeabilitas amnion dalam arah fetal-maternal (23,25). Tidak seperti prolaktin desidua, prolaktin dalam sirkulasi, pada janin, disekresikan oleh kelenjar hipofise janin, sementara prolaktin dalam sirkulasi maternal disekresikan oleh hipofise maternal dibawah pengaruh estrogen. Kedua prolaktin dalam sirkulasi ini keduanya ditekan oleh bromokriptin yang dimakan ibu.

Decidual Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)

IGF *binding* protein-1 (IGFBP-1) adalah hormon peptida yang berasal dari sel stroma desidua. Pada wanita yang tidak hamil, *circulating IGFBP-1* tidak berubah selama siklus endometrium. Selama kehamilan, terjadi peningkatan beberapa kali lipat kadar IGFBP-1 yang dimulai selama trimester pertama, meningkat pada trimester kedua, dan akhirnya turun sebelum aterm. IGFBP-1 menghambat ikatan *insulin-like growth factor* (IGF) pada reseptor di desidua.

Decidual Pregnancy Protein-14 (PP14)

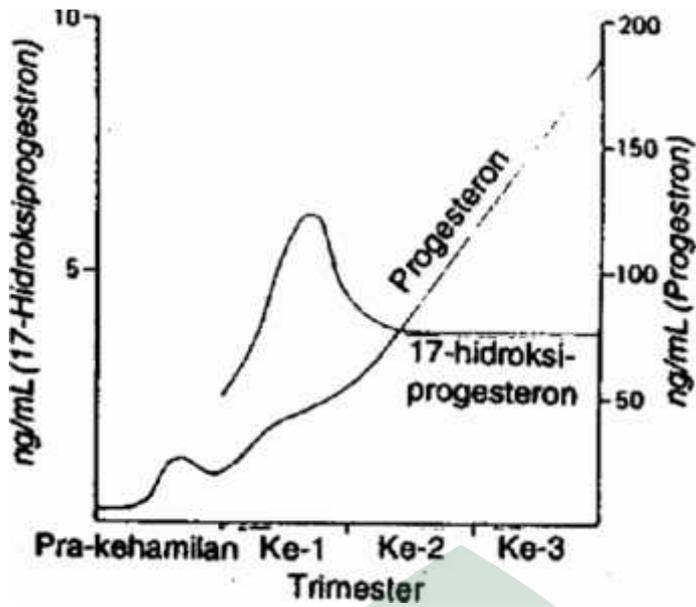
Pregnancy protein-14 adalah hormon glikoprotein yang disintesis oleh endometrium sekretori dan desidua yang terdeteksi sekitar siklus

hari ke 24 (26). Pada serum, kadarnya meningkat sekitar hari 22-24, mencapai puncak pada saat mulainya menstruasi; jika kehamilan terjadi, kadarnya tetap tinggi. Dalam kehamilan, PP14 meningkat secara paralel dengan hCG. Seperti juga hCG, PP14 diduga mempunyai aktifitas immunosupresan dalam kehamilan (26). Kadar PP14 yang rendah ditemukan pada pasien dengan kehamilan ektopik, yang mempunyai sedikit jaringan desidua.

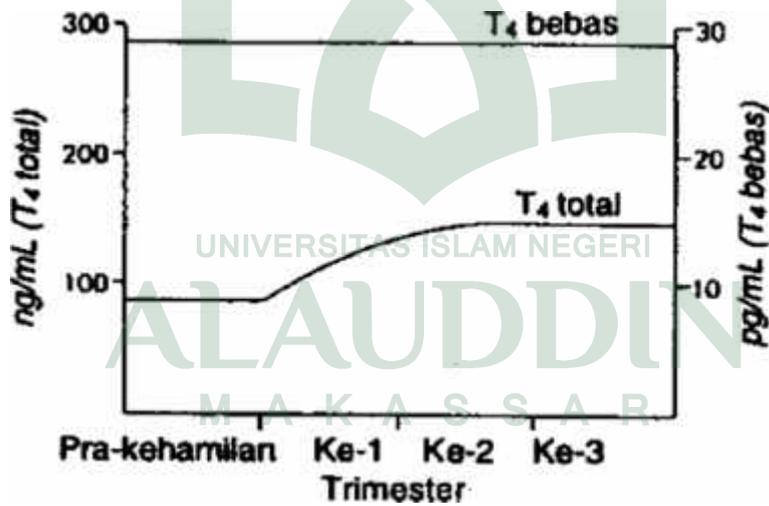
KOMPARTEMEN PLASENTA

Fungsi plasenta adalah memastikan komunikasi efektif antara ibu dengan janin yang tengah berkembang sementara tetap memelihara keutuhan imun dan genetik dari kedua individu. Pada awalnya plasenta berfungsi secara otonom. Namun pada akhir kehamilan, sistem endokrin janin telah cukup berkembang untuk memengaruhi fungsi plasenta dan menyediakan prekursor-prekursor hormon untuk plasenta.

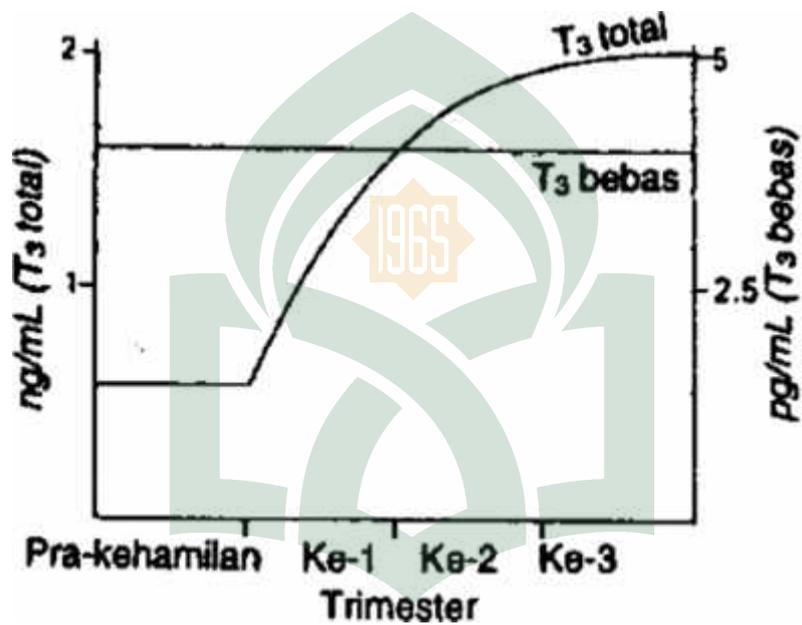
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Plasenta dan korpus luteum	Progesteron	Meningkat hingga aterm	190 ng/mL (552 nmol/L) (aterm)
	1 7-Hidroksi-progesterone	Puncak pada 5 minggu kemudian menurun	6 ng/mL (19 nmol/L) (5 minggu)



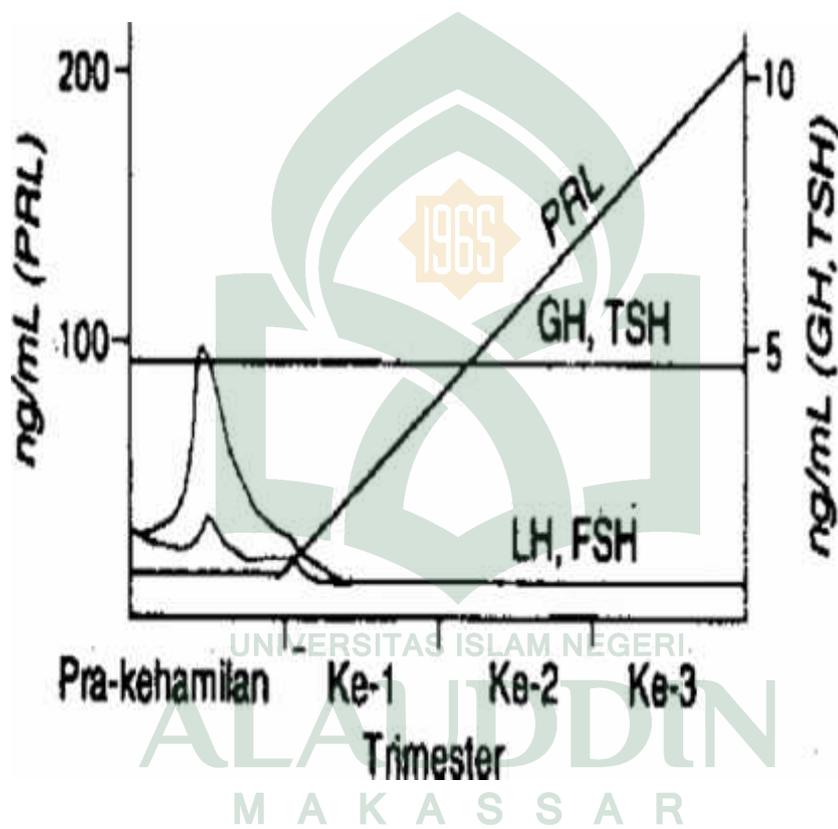
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR RATA-RATA (WAKTU)	PUNCAK
Adrenal	Kortisol	Meningkat hingga 3 kali angka pra-kehamilan pada aterm	300 ng/mL (0,83 μmol/L) (aterm)	
	Aldosteron	Plateau pada 34 minggu dengan sedikit peningkatan menjelang	100 ng/mL (277 nmoVL)	
	DOC	Meningkat hingga 10 kali angka pra-kehamilan pada	1200 pg/mL (3,48 nmol/L) (aterm)	



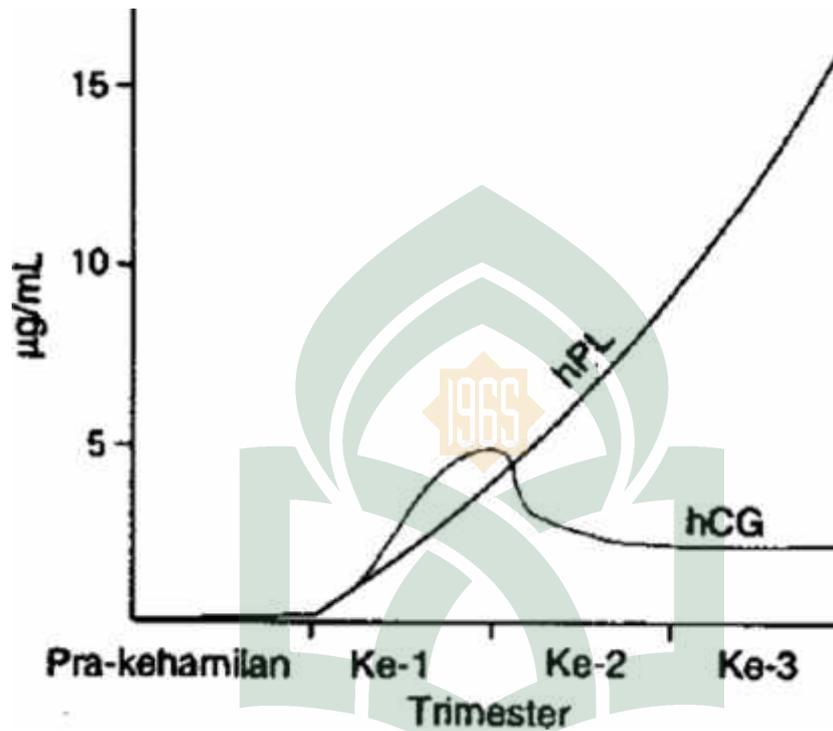
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Tiroid	T4 total	Meningkat pada trimester pertama, kemudian melandai	150 ng/mL (193 pmol/L)
	T4 bebas	Tidak berubah	30 pg/mL (38,8 pmol/L)
	T3 total	Meningkat pada trimester pertama kemudian	2 ng/mL (3,1 nmo/IL)
	T3 bebas	Tidak berubah	4 pg/mL (5,1 pmoUI)



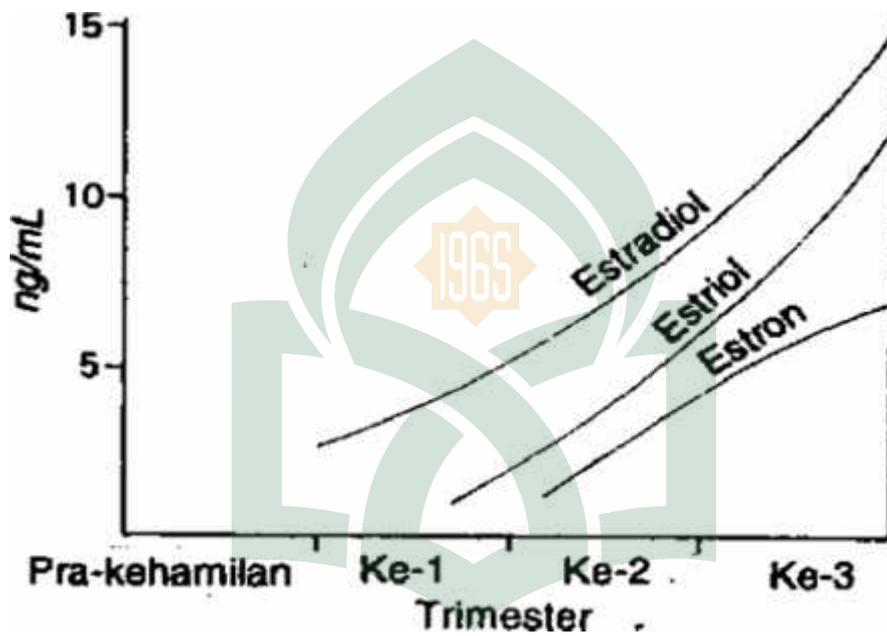
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Hipofisis anterior	GH	Tidak berubah	
	LH, FSH	Rendah, kadar basal	
	ACTH	Tidak berubah	
	TSH	Tidak berubah	
	PRL	Meningkat hingga aterm	~ 200 ng/mL (200 ~g/L) (aterm)



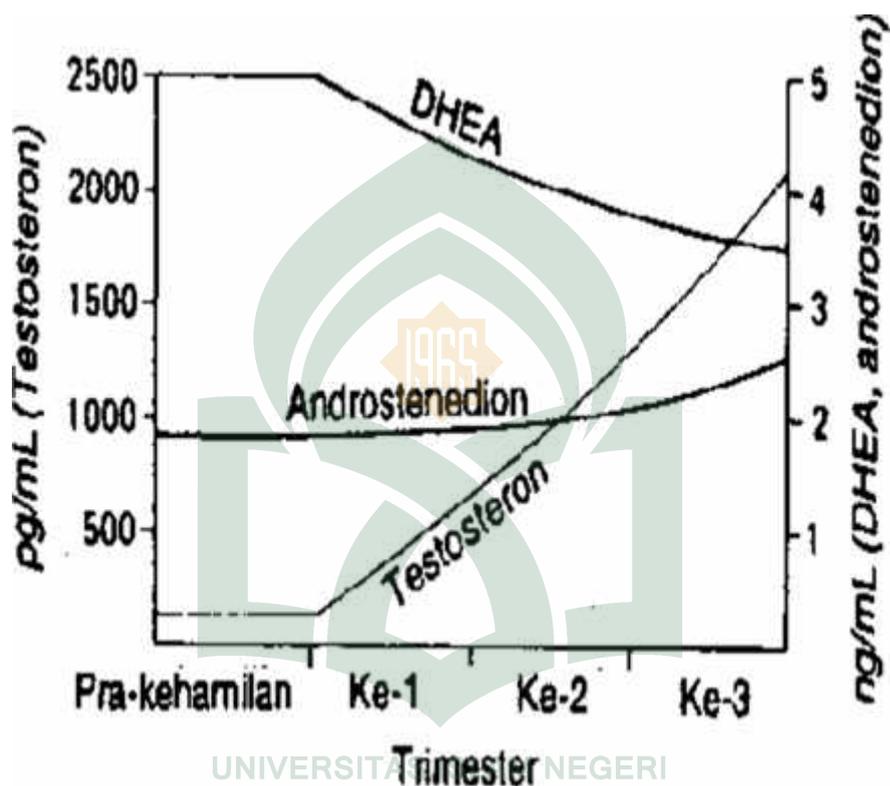
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA
Protein-protein plasenta	hCG	Mencapai puncak pada minggu kesepuluh kemudian menurun mencapai suatu	5 pg/mL (5 ~g/L (akhir trimester pertama))
	hPL	Meningkat dengan penambahan berat	5-25 ~g/mL (5-25 ~g/L) (aterm)



SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Estrogen fetoplasenta	Estradiol	Meningkat hingga aterm	15-17 ng/mL (55-62 nmol/L) (aterm)
	Estriol	Meningkat hingga aterm	12-15 ng/mL (42-52 nmol/L) (aterm)
	Estron	Meningkat hingga aterm	5-7 ng/mL (18,5-26 nmol/L) (aterm)



SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Androgen fetoplasent	Testosteron	Meningkat hingga 10 kali nilai pra-	~ 2000 pg/mL (6,9 nmol/L) (aterm)
	DHEA	Turun selama kehamilan	5 ng/mL (17,3 nmol/L) (prakehamilan)
	Androtenedion	Sedikit meningkat	2,6 ng/mL (9,0 nmol/L) (aterm)



Gambar. Perubahan Hormon Serum Ibu Selama Kehamilan

HORMON-HORMON POLIPEPTIDA PLASENTA

Gonadotropin Korion Manusia

Penanda pertama diferensiasi trofoblas dan produk plasenta pertama yang dapat terukur adalah gonadotropin korion (hCG). hCG adalah suatu glikoprotein yang terdiri dari 237 asam amino. Strukturnya hampir serupa dengan glikoproteinglikoprotein hipofisis yaitu terdiri dari dua rantai; suatu rantai alfa yang bersifat spesifik spesies; dan suatu rantai beta yang menentukan interaksi reseptor dan efek biologik akhir. Rangkaian rantai alfa hampir identik dengan rangkaian rantai alfa hormon glikoprotein TSH, FSH dan LH. Rantai beta memiliki homologi rangkaian dengan LH tetapi tidak identik; dari 145 asam amino β -hCG, 97 (67%) adalah identik dengan asam amino β -LH. Di samping itu hormon plasenta memiliki suatu segmen karboksil terminal yang terdiri dari 30 asam amino, yang tidak dijumpai dalam molekul LH hipofisis. Karbohidrat menyusun 30% dari berat masing-masing subunit. Asam sialat saja merupakan 10% dari berat molekul dan memiliki resistensi yang tinggi terhadap degradasi.

Pada minggu-minggu pertama kehamilan, kadar hCG meningkat dua kali lipat setiap 1,7-2 hari, dan pengukuran serial akan memberikan suatu indeks yang peka untuk fungsi trofoblas. Kadar hCG plasma ibu akan memuncak sekitar 100.000 mIU/mL pada kehamilan sepuluh minggu dan kemudian lahan-lahan menurun hingga 10.000 mIU/mL pada trimester ketiga.

Semua sifat-sifat khas hCG ini memungkinkan diagnosis kehamilan beberapa hari sebelum gejala pertama muncul atau menstruasi terlambat. Kadar hCG plasma yang serendah 5 mIU/mL (1 ng/mL) dapat terdeteksi tanpa terganggu kadar LH, FSH, dan TSH yang lebih tinggi.

Seperti juga LH, maka hCG bersifat luteotropik, dan korpus luteum memiliki reseptor afinitas tinggi untuk hCG. Stimulasi produksi *progesteron* dalam jumlah besar oleh sel-sel korpus luteum dipacu oleh kadar hCG yang makin meningkat. hCG telah dibuktikan dapat meningkatkan konversi kolesterol lipid densitas rendah ibu menjadi *pregnenolon* dan *progesteron*.

Kadar hCG dalam sirkulasi janin kurang dari 1%, yang dijumpai dalam kompartemen ibu. Namun demikian, terdapat bukti bahwa kadar hCG janin merupakan suatu *regulator* penting perkembangan adrenal dan gonad janin selama trimester pertama.

hCG juga diproduksi oleh neoplasma trofoblastik seperti mola hidatidosa dan koriokarsinoma, dan kadar hCG ataupun subunit betanya dimanfaatkan sebagai pertanda tumor untuk diagnosis dan pemantauan berhasil tidaknya kemoterapi. Wanita-wanita dengan kadar hCG yang sangat tinggi akibat penyakit trofoblastik dapat mengalami hipertiroid klinis namun kembali eutiroid bila hCG berkurang selama kemoterapi.

Laktogen Plasenta Manusia

Hormon polipeptida plasenta kedua, yang juga homolog dengan suatu protein hipofisis, disebut laktogen plasenta (hPL) atau somatomotropin korion (hCS). hPL terdeteksi pada trofoblas muda, namun kadar serum yang dapat dideteksi belum tercapai hingga minggu kehamilan ke-4-5. hPL adalah suatu protein yang tersusun dari sekitar 190 asam amino di mana struktur primer, sekunder dan tersier serupa dengan hormon pertumbuhan (GH). Seperti GH, maka hPL bersifat diabetogenik. hPL juga memiliki ciri-ciri struktural yang mirip dengan prolaktin (PRL).

Meskipun tidak jelas terbukti sebagai agen mamotropik, hPL ikut berperan dalam perubahan metabolisme glukosa dan mobilisasi asam lemak bebas; menyebabkan *respons* hiperinsulinemik terhadap beban glukosa; dan berperan dalam terjadinya resistensi insulin perifer yang khas pada kehamilan. Produksi hPL secara kasar sebanding dengan massa plasenta. Laju produksi sesungguhnya dapat mencapai 1-1,5 g/hari dengan waktu paruh serum sekitar 15-30 menit. Pengukuran hPL untuk menilai kesejahteraan janin telah banyak digantikan oleh profil biofisik yang merupakan indikator yang lebih peka, akan adanya bahaya pada janin.

HORMON-HORMON STEROID PLASENTA

Sangat berbeda dengan kemampuan sintesis yang mengagumkan dalam produksi protein plasenta, maka plasenta tidak terlihat memiliki kemampuan mensintesis steroid secara mandiri. Semua steroid yang dihasilkan plasenta berasal dari prekursor steroid ibu atau janin.

Namun begitu, tidak ada jaringan yang dapat menyerupai sinsitiotrofoblas dalam kapasitasnya mengubah steroid secara efisien. Aktivitas ini dapat terlihat bahkan pada blastokista muda, dan pada minggu ketujuh kehamilan, yaitu saat korpus luteum mengalami penuaan relatif, maka plasenta menjadi sumber hormon-hormon steroid yang dominan.

Progesteron

Plasenta bergantung pada kolesterol ibu sebagai substratnya untuk produksi progesteron. Enzim-enzim plasenta memisahkan rantai samping kolesterol, menghasilkan pregnenolon yang selanjutnya mengalami isomerisasi parsial menjadi progesteron; 250-3 50 mg progesteron diproduksi setiap harinya sebelum trimester ketiga dan sebagian besar akan masuk ke dalam sirkulasi ibu. Kadar progesteron plasma ibu meningkat progresif selama kehamilan dan tampaknya tidak tergantung pada faktor-faktor yang normalnya mengatur sintesis dan sekresi steroid. Jika hCG eksogen meningkatkan produksi progesteron pada kehamilan, maka hipofisektomi tidak memiliki efek. Pemberian ACTH atau kortisol tidak memengaruhi kadar progesteron, demikian juga adrenalectomi atau ooforektomi setelah minggu ketujuh.

Progesteron perlu untuk pemeliharaan kehamilan. Produksi progesteron dari korpus luteum yang tidak mencukupi turut berperan dalam kegagalan implantasi, dan defisiensi fase luteal telah dikaitkan dengan beberapa kasus infertilitas dan keguguran berulang. Lebih jauh, progesteron juga berperanan dalam mempertahankan keadaan miometrium yang relatif tenang. Progesteron juga dapat berperan sebagai obat immunosupresif pada beberapa sistem dan menghambat penolakan jaringan perantara sel T. Jadi kadar progesteron lokal yang tinggi dapat membantu toleransi imunologik uterus terhadap jaringan trofoblas embrio yang menginvasinya.

Estrogen

Produksi estrogen oleh plasenta juga bergantung pada prekursor-prekursor dalam sirkulasi, namun pada keadaan ini baik steroid janin ataupun ibu merupakan sumber-sumber yang penting. Kebanyakan estrogen berasal dari androgen janin, terutama dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA sulfat). DHEA sulfat janin terutama dihasilkan oleh adrenal janin, kemudian diubah oleh sulfatase plasenta menjadi dehidroepiandrosteron bebas (DHEA), dan selanjutnya melalui jalur-jalur enzimatik yang lazim untuk jaringan-jaringan penghasil steroid, menjadi androstenedion dan testosteron. Androgen-androgen ini akhirnya mengalami aromatisasi dalam plasenta menjadi berturut-turut estron dan estradiol.

Sebagian besar DHEA sulfat janin dimetabolisir membentuk suatu estrogen ketiga:estriol. Langkah kunci dalam sintesis estriol adalah reaksi 16-ahidroksilasi molekul steroid. Bahan untuk reaksi ini terutama DHEA sulfat janin dan sebagian besar produksi 16-ct-hidroksi-DHEA sulfat terjadi dalam hati dan adrenal janin, tidak pada plasenta ataupun jaringan ibu. Langkah-langkah akhir yaitu desulfasi dan aromatisasi menjadi estriol berlangsung di plasenta. Tidak seperti pengukuran kadar progesteron ataupun hPL, maka pengukuran kadar estriol serum atau kemih mencerminkan tidak saja fungsi plasenta, namun juga fungsi janin. Dengan demikian, produksi estriol normal mencerminkan keutuhan sirkulasi dan metabolisme janin serta plasenta. Kadar estriol serum atau kemih yang meninggi merupakan petunjuk biokimia terbaik dari kesejahteraan janin. Jika assay estriol dilakukan setiap hari, maka suatu penurunan bermakna ($> 50\%$) dapat menjadi suatu petunjuk dini yang peka adanya gangguan pada janin.

Terdapat keadaan-keadaan dimana perubahan produksi estriol tidak menandai gangguan pada janin, tetapi merupakan akibat kecacatan kongenital ataupun intervensi iatrogenik. Estriol ibu tetap rendah pada kehamilan dengan defisiensi sulfatase dan pada kasus-kasus janin anensefali. Pada kasus pertama, DHEA sulfat tak dapat dihidrolisis; pada yang kedua, hanya sedikit DHEA yang diproduksi janin karena tidak adanya rangsang adrenal janin oleh ACTH.

KOMPARTEMEN MATERNAL

ADAPTASI IBU TERHADAP KEHAMILAN

Sebagai suatu "parasit" yang berhasil, unit janin-plasenta mampu memanipulasi "pejamu" ibu untuk kepentingannya sendiri dan dapat menghindari terjadinya stres yang berlebihan yang dapat mengganggu "pejamu", dan dengan itu mengganggu "parasit" itu sendiri. Produksi polipeptida dan hormon-hormon steroid yang sangat banyak oleh unit janin-plasenta secara langsung atau tidak langsung berakibat adaptasi fisiologis dari hampir setiap sistem organ ibu.

Kelenjar Hipofisis Ibu

Hormon-hormon kelenjar hipofisis anterior ibu hanya sedikit berpengaruh terhadap kehamilan setelah implantasi. Kelenjar ini sendiri bertambah besar kira-kira sepertiga dimana unsur utama pertambahan besar ini adalah hiperplasia laktotrof sebagai respons terhadap kadar estrogen plasma yang tinggi. PRL yaitu produk dari laktotrof, merupakan satu-satunya hormon hipofisis anterior yang meningkat progresif selama kehamilan, yaitu dengan kontribusi dari hipofisis anterior dan desidua. Tampaknya mekanisme pengatur neuroendokrin normal tetap utuh. Sekresi ACTH dan TSH tidak berubah. Kadar FSH dan LH turun hingga batas bawah kadar yang terdeteksi dan tidak responsif terhadap stimulasi GnRH. Kadar GH tidak berbeda bermakna dengan kadar tak hamil, tetapi *respons* hipofisis terhadap hipoglikemia meningkat pada awal kehamilan. Pada kasus-kasus hiperfungsi hipofisis primer, janin tidak terserang.

Kelenjar Tiroid Ibu

Tiroid teraba membesar selama trimester pertama dan dapat didengarkan adanya *bruit*. Bersihan iodida dari tiroid dan ambilan ^{131}I (secara klinis merupakan kontra indikasi pada kehamilan) meningkat. Perubahan-perubahan ini sebagian besar disebabkan oleh meningkatnya bersihan iodida ginjal yang menyebabkan suatu defisiensi iodium relatif. Sementara kadar tiroksin total dalam serum meningkat akibat peningkatan globulin pengikat hormon tiroid (TBG), kadar tiroksin bebas dan tri-iodotironin adalah normal.

Kelenjar Paratiroid Ibu

Kebutuhan akan kalsium untuk perkembangan kerangka janin diperkirakan sekitar 30 gr menjelang *aterrm*. Kebutuhan ini dapat dipenuhi melalui hiperplasia kelenjar paratiroid dan peningkatan kadar serum hormon paratiroid. Kadar kalsium serum ibu menurun mencapai nadir pada kehamilan 28-32 minggu, terutama karena hipoalbuminemia kehamilan. Kalsium ion dipertahankan dalam kadar normal selama kehamilan.

Pankreas Ibu

Kebutuhan nutrisi janin memerlukan beberapa perubahan dari kontrol homeostatik metabolik ibu, dengan akibat perubahan-perubahan baik struktural maupun fungsional dari pankreas ibu. Ukuran pulau-pulau pankreas bertambah, dan sel-sel J3 penghasil insulin mengalami hiperplasia. Kadar insulin basal lebih rendah atau tidak berubah pada awal kehamilan, namun meningkat pada trimester kedua. Sesudahnya kehamilan merupakan keadaan hiperinsulinemik yang resisten terhadap efek metabolik perifer dari insulin. Peningkatan kadar insulin telah dibuktikan sebagai akibat dari peningkatan sekresi dan bukan karena berkurangnya bersihan.

Produksi glukagon pankreas tetap responsif terhadap rangsang yang umum dan dapat ditekan oleh beban glukosa, meskipun tingkat responsivitas belum sungguh-sungguh dinilai.

Peranan utama insulin dan glukagon adalah transpor zat-zat gizi intraselular, khususnya glukosa, asam amino, dan asam lemak. Insulin tidak dapat menembus plasenta namun lebih memperlihatkan pengaruhnya terhadap metabolit-metabolit yang ditranspor. Kadar glukosa puasa dipertahankan pada tingkat rendah normal. Karbohidrat yang berlebih diubahkan menjadi lemak, dan lemak akan segera dimobilisasi bila asupan kalori dikurangi.

Jadi pada kehamilan normal, kadar glukosa dikurangi secukupnya namun mempertahankan glukosa untuk kebutuhan janin sementara kebutuhan energi ibu dipenuhi dengan meningkatkan metabolisme asam lemak perifer. Perubahan-perubahan metabolisme energi ini menguntungkan janin dan tidak berbahaya bagi ibu dengan diet yang adekuat.

Tabel 1. Dampak Kehamilan terhadap Berbagai Uji Fungsi Endokrin

	Uji	Hasil
Hipofisis FSH, LH	Stimulasi GnRH	Tidak berespons mulai minggu ketiga kehamilan hingga nifas.
GH	Uji toleransi insulin	Respons meningkat selama paruh pertama kehamilan dan kemudian menjadi tumpul hingga masa nifas.
	Stimulasi arginin	Stimulasi berlebihan selama trimester pertama dan kedua, kemudian ditekan.
TSH	Stimulasi TRH	Respons tidak berubah.
Insulin pankreas	Toleransi glukosa	Glukosa puncak meningkat dan kadar glukosa tetap tinggi lebih lama.
	<i>Glucose challenge</i>	Kadar insulin meningkat mencapai kadar puncak yang lebih tinggi.
	Infusi arginin	Respons insulin menjadi tumpul pada tengah kehamilan hingga kehamilan lanjut:
Adrenal Kortisol	Infusi ACTH	Respons kortisol dan 17-hidroksi kortikosteron yang berlebihan.
	Metirapon	Respons berkurang.
Mineralo- kortikoid	Infusi ACTH	Tidak ada respons DOC.
	Supresi deksa metason	Tidak ada respons DOC.

Korteks Adrenal Ibu

A. Glukokortikoid : Kadar kortisol plasma meningkat hingga tiga kali kadar tidak-hamil saat menjelang trimester ketiga. Peningkatan terutama akibat pertambahan globulin pengikat kortikosteroid (CBG) hingga dua kali lipat. Peningkatan kadar estrogen pada kehamilan adalah yang bertanggung jawab atas peningkatan CBG, yang pada gilirannya mampu mengurangi katabolisme kortisol di hati.

Akibatnya adalah peningkatan waktu paruh kortisol plasma hingga dua kalinya. Produksi kortisol oleh zona fasikulata juga meningkat pada kehamilan. Dampak akhir dari perubahan-perubahan ini adalah peningkatan kadar kortisol bebas dalam plasma, menjadi dua kali lipat pada kehamilan lanjut. Kortisol plasma yang tinggi berperan dalam terjadinya resistensi insulin pada kehamilan dan juga terhadap timbulnya striae, namun tanda-tanda hiperkortisolisme lainnya tidak ditemukan pada kehamilan adalah mungkin bahwa kadar progesteron yang tinggi berperan sebagai suatu antagonis glukokortikoid dan mencegah efek-efek kortisol ini.

B. Mineralokortikoid dan Sistem Renin Angiotensin

Aldosteron serum jelas meningkat pada kehamilan. Peningkatan disebabkan oleh peningkatan delapan hingga sepuluh kali lipat dari produksi aldosteron zona glomerulosa dan bukan karena meningkatnya pengikatan ataupun berkurangnya bersihan. Substrat renin meningkat karena pengaruh estrogen terhadap sintesisnya di hati, dan renin sendiri juga meningkat.

Peningkatan substrat renin dan renin sendiri akan menyebabkan peningkatan aktivitas renin dan angiotensin. Akan tetapi di balik perubahan-perubahan dramatis ini, wanita hamil hanya memperlihatkan sedikit tanda-tanda hiperaldosteronisme. Tidak ada kecenderungan mengalami hipokalemia ataupun hipernatremia dan tekanan darah pada pertengahan kehamilan dimana perubahan sistem aldosteronrenin-angiotensin paling maksimal dan cenderung lebih rendah dibandingkan keadaan tidak hamil. Edema pada kehamilan lanjut mungkin merupakan akibat dari perubahan-perubahan ini, tetapi hiperaldosteronisme pada wanita-wanita tak hamil menyebabkan hipertensi dan bukan edema.

Meskipun secara kuantitatif paradoks yang nyata ini tidak sepenuhnya dimengerti, namun suatu penjelasan kualitatif masih dimungkinkan. Progesteron merupakan suatu penghambat kompetitif efektif mineralokortikoid pada tubulus distalis ginjal. Progesteron eksogen (tetapi tidak progestin sintetis) bersifat natriuretik dan hemat kalium pada manusia, namun tidak akan berefek pada orang yang telah menjalani adrenaektomi yang tidak mendapat mineralokortikoid. Progesteron juga menyebabkan respons ginjal terhadap aldosteron eksogen menjadi tumpul; jadi, peningkatan renin dan aldosteron dapat merupakan respons terhadap kadar progesteron kehamilan yang tinggi. Akibat aktivitas renin plasma yang meningkat, pada saat yang sama terjadi peningkatan angiotensin II yang tampaknya tidak lazim menyebabkan hipertensi karena terjadi penurunan kepekaan sistem vaskular ibu terhadap angiotensin.

Bahkan pada trimester pertama, angiotensin eksogen hanya akan mencetuskan peningkatan tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan pada keadaan tidak hamil.

Adalah jelas bahwa kadar renin, angiotensin, dan aldosteron yang tinggi pada wanita hamil merupakan subjek dari kontrol umpan balik normal karena dapat mengalami perubahan sesuai posisi tubuh, konsumsi natrium, dan beban air serta pembatasan kualitatif seperti halnya pada wanita tak hamil. Pasien-pasien dengan preeklamsia memperlihatkan bahwa kadar renin, aldosteron, dan angiotensin serum lebih rendah dari kehamilan normal, dengan demikian menyingkirkan peran utama sistem renin-angiotensin pada gangguan ini.

C. Androgen : Pada kehamilan normal, produksi androgen ibu sedikit meningkat. Namun demikian penentu paling penting dari kadar androgen plasma spesifik tampaknya adalah apakah androgen terikat pada globulin pengikat hormon seks (SHBG). Testosteron yang terikat kuat pada SHBG meningkat kadarnya mencapai batas-batas kadar pria normal menjelang akhir trimester pertama, namun kadar testosteron bebas sebenarnya lebih rendah daripada keadaan tidak hamil. Ikatan dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA sulfat) tidak begitu bermakna, dan kadar plasma DHEA sulfat sesungguhnya menurun selama kehamilan. Desulfasi dari DHEA sulfat oleh plasenta dan pengubahan DHEA sulfat menjadi estrogen oleh unit janin-plasenta juga merupakan faktor-faktor penting dalam peningkatan bersihan metaboliknya.

KOMPARTEMEN ENDOKRINOLOGI JANIN

Karena janin tak dapat dinilai langsung, maka banyak penelitian-penelitian awal mengenai endokrinologi janin mengandalkan pengamatan pada bayi-bayi dengan cacat kongenital ataupun kesimpulan dari penelitian-penelitian ablasio ataupun percobaan akut pada mamalia.

Penelitian mengenai sistem endokrin janin semakin dipersulit oleh kemajemukan sumber-sumber hormon. Janin terpajan hormon-hormon ibu ataupun plasenta maupun hormon yang dihasilkannya sendiri. Cairan amnion mengandung sejumlah hormon yang berasal dari ibu maupun janin, dan hormon-hormon ini tidak jelas kepentingannya. Jadi penelitian pada janin yang diisolasi bila mungkin sekalipun, hanya akan sedikit mempunyai relevansi fisiologis.

Kelemahan lain dalam penelitian sistem endokrin janin berkaitan dengan proses perkembangan itu sendiri. Kesimpulan yang didapat dari perilaku sistem endokrin dewasa tidak dapat dialihkan begitu saja pada janin, karena organ sasaran, reseptor, modulator dan *regulator* berkembang pada waktu-waktu yang berbeda. Jadi, peranan suatu hormon tertentu dalam janin pada satu waktu dalam kehamilan hanya sedikit berkaitan ataupun tidak ada hubungannya sama sekali dengan peranannya pada kehidupan *post-natal*.

Penentuan waktu dalam perkembangan janin biasanya dalam "minggu janin", yang dimulai pada saat ovulasi dan fertilisasi. Jadi, usia janin selalu kurang 2 minggu dibandingkan usia kehamilan.

Hormon-hormon Hipofisis Anterior Janin

Tipe-tipe sel hipofisis anterior yang khas telah dapat dibedakan pada usia janin 8-10 minggu, dan semua hormon hipofisis anterior dewasa telah dapat diekstraksi dari adenohipofisis janin pada usia 12 minggu. Demikian juga hormon-hormon hipotalamus seperti *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), dan somatostatin telah ditemukan pada minggu ke-8-10. Hubungan sirkulasi langsung antara hipotalamus dan hipofisis berkembang lebih lambat di mana invasi kapiler mula-mula terlihat pada sekitar minggu ke-16.

Peranan hipofisis janin dalam organogenesis dari berbagai organ sasaran selama trimester pertama kehamilan tampaknya dapat diabaikan. Tidak satupun dari hormon hipofisis dilepaskan ke dalam sirkulasi janin dalam jumlah besar sebelum usia janin 20 minggu. Bahkan *growth hormone* (GH) tampaknya tidak berpengaruh, dan bahkan tidak adanya GH konsisten dengan perkembangan normal pada saat lahir. Perkembangan gonad dan adrenal pada trimester pertama tampaknya diarahkan oleh hCG dan bukan oleh hormon-hormon hipofisis janin.

Pada trimester kedua terjadi peningkatan sekresi dari semua hormon hipofisis anterior yang bersamaan dengan pematangan sistem portal hipofisis. Produksi gonadotropin juga meningkat, di mana janin wanita mencapai kadar FSH hipofisis dan serum yang lebih tinggi dibandingkan janin pria. Gonadotropin janin sangat penting untuk perkembangan normal dari gonad yang telah berdiferensiasi dan genitalia eksterna. ACTH meningkat bermakna selama trimester kedua dan mengambil peran yang semakin penting dalam pematangan adrenal yang berdiferensiasi, seperti dibuktikan pada janin anensefalik dimana zona adrenal janin mengalami atrofi setelah 20 minggu.

Pada trimester ketiga, pematangan sistem umpan balik yang mengatur pelepasan sinyal-sinyal hipotalamus menyebabkan kadar serum dari semua hormon hipofisis kecuali PRL menjadi menurun.

Hormon-hormon Hipofisis Posterior Janin

Vasopresin dan oksitosin dapat terdeteksi pada minggu 12-18 dalam kelenjar hipofisis posterior janin, dan berhubungan dengan perkembangan tempat produksinya, yaitu nukleisupraoptikus dan paraventrikular. Kandungan hormon kelenjar hipofisis makin meningkat menjelang *aterm*, tanpa bukti-bukti adanya kontrol umpan balik.

Selama persalinan, oksitosin arteria umbilikalis lebih tinggi daripada oksitosin dalam vena umbilikalis. Terdapat dugaan bahwa hipofisis posterior janin agaknya berperan dalam perjalanan proses persalinan.

Kelenjar Tiroid Janin

Kelenjar tiroid berkembang tanpa TSH yang terdeteksi. Menjelang minggu ke-12 tiroid telah mampu menjalankan aktivitas pemekatan iodium dan sintesis hormon tiroid.

Pada trimester kedua, TRH, TSH, dan T4 bebas semuanya meningkat. Pematangan mekanisme umpan balik diisyaratkan oleh plateau TSH sekitar usia janin 20 minggu. T3 dan reverse T3 janin tidak terdeteksi sebelum trimester ketiga. Hormon yang produksi dalam jumlah besar semasa kehidupan janin adalah T4, sementara T3 yang aktif secara metabolik dan derivat tak aktifnya yaitu *reverse* T3, juga meningkat paralel dengan T4 selama trimester ketiga. Pada kelahiran, konversi T4 menjadi T3 menjadi nyata.

Perkembangan hormon-hormon tiroid ini tidak bergantung pada sistem ibu, dan hanya ada sedikit transfer hormon tiroid melalui plasenta dalam kadar fisiologis. Ini mencegah gangguan tiroid pada ibu memengaruhi kompartemen janin, tetapi juga mencegah terapi efektif hipotiroidisme janin melalui ibu. Obat-obat goitrogenik seperti propiltiourasil dapat menembus plasenta dan dapat mencetuskan hipotiroidisme dan *goiter* pada janin.

Fungsi hormon-hormon tiroid janin tampaknya penting sekali untuk pertumbuhan somatik dan adaptasi neonatus yang berhasil.

Kelenjar Paratiroid Janin

Paratiroid janin mampu mensintesis hormon paratiroid menjelang akhir trimester pertama. Namun begitu, plasenta secara aktif mengangkut kalsium ke kompartemen janin, dan janin tetap dalam keadaan hiperkalsemia relatif selama kehamilan. Kadar kalsitonin serum janin meningkat, menambah massa tulang. Kadar vitamin D janin mencerminkan kadarnya pada ibu tetapi tampaknya tidak bermakna dalam metabolisme kalsium janin.

Korteks Adrenal Janin

Secara anatomis dan fungsional adrenal janin berbeda dengan adrenal dewasa. Korteks dapat diidentifikasi sedini usia janin 4 minggu, dan menjelang minggu ke-7 telah dapat dideteksi aktivitas steroidogenik pada lapisan zona dalam.

Menjelang minggu ke-20, korteks adrenal telah membesar dimana massanya relatif lebih besar dibandingkan ukuran *post*-natal. Zona interna janin bertanggung jawab atas produksi steroid selama kehidupan janin dan menyusun kira-kira 80% dari massa adrenal. Selama trimester kedua zona interna janin ini terus bertumbuh, sementara zona eksterna relatif tidak berdiferensiasi. Pada sekitar minggu ke-25, zona definitif (dewasa) berkembang lebih cepat, dan akhirnya mengambil peran utama dalam sintesis steroid selama minggu-minggu pertama setelah kelahiran. Peralihan fungsi ini disertai involusi dari zona janin yang menjadi lengkap dalam bulan-bulan pertama masa neonatus.

Gonad Janin

Testis merupakan struktur yang telah terdeteksi pada sekitar usia janin 6 minggu. Pada tahap perkembangan yang sama, sel-sel interstitial atau sel *Leydig* yang mensintesis testosteron janin menjadi berfungsi. Produksi testosteron maksimal bersamaan dengan produksi hCG maksimal oleh plasenta. Dihidrotestosteron bertanggung jawab atas perkembangan struktur-struktur genitalia eksterna, sementara substansi penghambat mullerian menghambat perkembangan struktur-struktur internal wanita.

Hanya sedikit yang diketahui mengenai fungsi ovarium janin. Menjelang usia intrauterin 7-8 minggu, ovarium telah dapat dikenali tetapi kepentingannya dalam fisiologi janin masih belum dapat

dipastikan, dan makna steroid-steroid yang diproduksi ovarium tetap belum jelas.

KONTROL ENDOKRIN PADA PERSALINAN

Dalam minggu-minggu terakhir kehamilan, dua proses menandai mendekatnya persalinan. Kontraksi uterus yang biasanya tidak nyeri dan menjadi semakin sering, dan segmen bawah uterus dan serviks menjadi lebih lunak dan tipis, suatu proses yang dikenal sebagai penipisan atau "pematangan". Meskipun tanda-tanda ini tidak jarang palsu, permulaan persalinan biasanya akan segera terjadi bila kontraksi menjadi teratur setiap 2-5 menit, dan persalinan dalam waktu kurang dari 24 jam. Kesulitan mengidentifikasi peristiwa inisiasi tunggal pada persalinan manusia mengesankan bahwa terdapat lebih dari satu faktor yang berperan.

Steroid-steroid Seks

Progesteron sangat penting untuk pemeliharaan kehamilan dini, dan hilangnya progesteron akan mengakibatkan berakhirnya kehamilan. Progesteron menyebabkan hiperpolarisasi miometrium, mengurangi amplitudo potensial aksi dan mencegah kontraksi efektif. Progesteron mengurangi reseptor-reseptor adrenergik alfa, menstimulasi produksi cAMP, dan menghambat sintesis reseptor oksitosin. Progesteron juga menghambat sintesis reseptor estrogen, membantu penyimpanan prekursor prostaglandin di desidua dan membran janin, dan menstabilkan lisosom-lisosom yang mengandung enzim-enzim pembentuk prostaglandin. Estrogen merupakan lawan progesteron untuk efek-efek ini dan mungkin memiliki peran independen dalam pematangan serviks uteri dan membantu kontraktilitas uterus. Jadi rasio estrogen: progesteron mungkin merupakan suatu parameter penting. Pada sejumlah kecil pasien, suatu peningkatan rasio estrogen : progesteron telah dibuktikan mendahului persalinan. Jadi untuk sebagian individu, suatu penurunan kadar progesteron ataupun peningkatan estrogen dapat memulai persalinan. Telah dibuktikan bahwa suatu peningkatan rasio estrogen : progesteron meningkatkan jumlah reseptor oksitosin dan celah batas miometrium; temuan ini dapat menjelaskan kontraksi efektif terkoordinasi yang mencirikan persalinan sejati.

M A K A S S A R

Oksitosin

Infus oksitosin sering diberikan untuk menginduksi ataupun membantu persalinan. Kadar oksitosin ibu maupun janin keduanya meningkat spontan selama persalinan, namun tidak satupun yang dengan yakin dapat dibuktikan meningkat sebelum persalinan dimulai. Data-data pada hewan mengesankan bahwa peran oksitosin dalam mengawali persalinan adalah akibat meningkatnya kepekaan uterus terhadap oksitosin dan bukan karena peningkatan kadar hormon dalam plasma. Bahkan wanita dengan diabetes insipidus masih sanggup melahirkan tanpa penambahan oksitosin: jadi hormon yang berasal dari ibu bukan yang paling penting disini.

Prostaglandin

Prostaglandin F_{2a} yang diberikan intra-amnion ataupun intravena merupakan suatu abortifum yang efektif pada kehamilan sedini 14 minggu. Pemberian prostaglandin E₂ pervagina akan merangsang persalinan pada kebanyakan wanita hami trimester ketiga. Amnion dan korion mengandung asam arakidonat dalam kadar tinggi, dan desidua mengandung sintetase prostaglandin yang aktif. Prostaglandin hampir pasti terlibat dalam pemeliharaan proses setelah persalinan dimulai. Prostaglandin agaknya juga penting dalam memulai persalinan pada beberapa keadaan, misalnya pada amnionitis atau bila selaput ketuban "dipecahkan" oleh dokter. Prostaglandin agaknya merupakan bagian dari jaras akhir bersama" dari persalinan.

Katekolamin

Katekolamin dengan aktivitas adrenergik CT₂ menyebabkan kontraksi uterus, sementara adrenergik J₃₂ menghambat persalinan. Progesteron meningkatkan rasio reseptor beta terhadap *reseptor* alfa di miometrium, dengan demikian memudahkan berlanjutnya kehamilan. Tidak ada bukti bahwa perubahan-perubahan katekolamin ataupun reseptornya mengawali persalinan, namun tampaknya perubahan-perubahan seperti ini membantu mempertahankan persalinan bila sudah dimulai. Obat adrenergik beta ritodrin telah dibuktikan bermanfaat dalam penatalaksanaan persalinan prematur. Obat-obat adrenergik alfa tidak bermanfaat untuk induksi persalinan dikarenakan efek samping kardiovaskular yang ditimbulkannya.

ENDOKRINOLOGI MASA NIFAS

Kelahiran bayi dan plasenta mengharuskan adanya penyesuaian segera ataupun jangka panjang terhadap kehilangan hormon-hormon kehamilan. Terhentinya tiba-tiba hormon-hormon dari unit plasenta-janin pada persalinan memungkinkan kita menentukan waktu paruh dari hormon-hormon tersebut dan juga evaluasi dari sebagian fungsinya selama kehamilan.

Perubahan-perubahan Endokrin

A. Steroid : Dengan ekspulsi plasenta, kadar steroid akan turun mendadak dan waktu paruh dapat terukur beberapa menit atau jam. Akibat produksi kontinyu progesteron dalam kadar rendah oleh korpus luteum, maka kadarnya dalam darah tidak segera mencapai kadar basal pranatal, seperti halnya estradiol. Progesteron plasma menurun mencapai kadar fase luteal dalam 24 jam setelah persalinan, namun baru mencapai kadar folikular setelah beberapa hari. Pengangkatan korpus luteum berakibat penurunan mencapai kadar fase folikular dalam 24 jam. Estradio mencapai kadar fase folikular dalam 1-3 hari setelah persalinan.

B. Hormon-hormon Hipofisis : Kelenjar hipofisis yang mengalami pembesaran selama kehamilan terutama akibat peningkatan laktotrof, tidak akan mengecil sampai selesai menyusui. Sekresi FSH dan LH terus ditekan pada minggu-minggu pertama nifas, dan stimulus dengan bolus GnRH menyebabkan pelepasan FSH dan LH subnormal. Dalam minggu-minggu berikutnya, kepekaan terhadap GnRH kembali pulih dan banyak wanita memperlihatkan kadar LH, dan FSH serum fase folikular pada minggu ketiga atau keempat postpartum.

C. Prolaktin : Prolaktin (PRL) serum yang meningkat selama kehamilan akan menurun pada saat persalinan dimulai dan kemudian memperlihatkan pola sekresi yang bervariasi tergantung apakah ibu menyusui atau tidak. Persalinan dikaitkan dengan suatu lonjakan PRL yang diikuti suatu penurunan cepat kadar serum dalam 7-14 hari pada ibu-ibu yang tidak menyusui.

Pada wanita yang tidak menyusui, kembalinya fungsi dan ovulasi siklik normal dapat diharapkan sesegera timbul pada bulan kedua *postpartum*, dimana ovulasi pertama rata-rata terjadi 9-10 minggu *postpartum*. Pada wanita menyusui, PRL biasanya, menyebabkan anovulasi yang menetap. Lonjakan PRL dipercaya bekerja pada hipotalamus untuk menekan sekresi GnRH. Pemberian GnRH

eksogen pada saat ini menginduksi respons normal dari hipofisis, dan terkadang ovulasi dapat timbul spontan bahkan pada masa laktasi. Waktu rata-rata terjadinya ovulasi pada wanita yang menyusui sedikitnya 3 bulan adalah sekitar 17 minggu. Persentase wanita tak menyusui kembali mengalami menstruasi meningkat linear hingga minggu ke-12, pada saat ini 70%-nya sudah akan kembali mengalami menstruasi. Sangat berbeda pada wanita menyusui, dimana peningkatan linear ini jauh lebih landai dan 70% wanita menyusui baru akan kembali mengalami menstruasi setelah sekitar 36 minggu.

Laktasi

Lobulus-lobulus alveolar payudara berkembang selama kehamilan. Periode mamogenesis memerlukan partisipasi terpadu dari estrogen, progesteron, PRL, GH dan glukokortikoid. hPL mungkin pula berperan tetapi tidak mutlak. Sekresi ASI pada masa nifas telah dihubungkan dengan pembesaran lobulus lebih lanjut, diikuti sintesis unsur-unsur ASI seperti laktosa dan kasein.

Laktasi memerlukan PRL, insulin dan steroid-steroid adrenal. Laktasi tidak akan terjadi sampai kadar estrogen tak terkonjugasi jatuh di bawah kadar tak hamil sekitar 3-6-48 jam postpartum.

PRL sangat penting untuk produksi ASI. Kerjanya melibatkan sintesis reseptor PRL dalam jumlah besar; sintesis ini tampaknya berjalan di bawah otoregulasi PRL karena PRL meningkatkan jumlah reseptor pada biakan sel, dan karena bromokriptin (suatu penghambat PRL) dapat menyebabkan penurunan kadar PRL maupun reseptornya. Jika tidak ada PRL, sekresi ASI tidak terjadi; tetapi bahkan pada trimester ketiga dimana kadar PRL tinggi; sekresi ASI juga tidak terjadi sampai setelah persalinan karena terhambat oleh estrogen dalam kadar tinggi.

Sekresi ASI memerlukan rangsangan tambahan untuk mengosongkan payudara. Suatu busur saraf perlu diaktifkan agar sekresi ASI dapat kontinyu. Ejeksi ASI terjadi sebagai respons terhadap suatu lonjakan oksitosin yang merangsang suatu respons kontraktile otot polos yang mengelilingi duktuli kelenjar. Pelepasan oksitosin terkadang timbul dari rangsang yang bersifat visual, psikologis, atau alamiah yang menyiapkan ibu untuk dihisap.

Kehamilan dan Adenoma Hipofisis

Pada wanita dalam usia reproduktif, tumor-tumor kecil pada hipofisis anterior bukannya tidak sering dijumpai. Meskipun kebanyakan tumor bersifat asimtomatik dan non-fungsional, gejala yang sering dikeluhkan pada kasus mikroadenoma hipofisis adalah amenore yang seringkali disertai galaktore. Di masa lampau, hanya sedikit wanita penderita yang dapat menjadi hamil, namun kini dengan banyak penderita dapat dibuat mengalami ovulasi dan konsepsi dengan bantuan klomifen sitrat, menotropin, dan hCG, atau bromokriptin. Sebelum induksi ovulasi dilakukan, kadar PRL serum pasien perlu ditentukan. Jika kadar meninggi, selanjutnya perlu dievaluasi dengan teknik pencitraan resonansi magnetik (MRI) atau dengan *CTscan* resolusi tinggi dengan kontras. Sekitar 10% wanita dengan amenore sekunder didapatkan dengan adenoma, sementara pada 20-50% wanita dengan amenore dan galaktore akan terdeteksi tumor.

Pengaruh kehamilan terhadap adenoma hipofisis bergantung pada ukuran adenoma. Di antara 215 wanita dengan mikroadenoma (diameter < 10 mm), kurang dari 1% akan mengalami penyempitan lapangan pandang yang progresif, 5% akan mengalami nyeri kepala, namun tidak ada sekuele neurologis yang serius. Dari 60 pasien dengan makroadenoma yang menjadi hamil, 20% akan mengalami perubahan abnormal dalam lapangan pandang atau tanda-tanda neurologik lain biasanya pada paruh pertama kehamilan. Kebanyakan kasus memerlukan terapi. Pemantauan pasien-pasien dengan adenoma pensекреksi PRL selama kehamilan terutama mengandalkan pemeriksaan klinis. Peningkatan normal PRL selama kehamilan dapat menyamarkan peningkatan yang berkaitan dengan adenomanya, dan prosedur radiografik tidak dianjurkan untuk dilakukan selama kehamilan.

Gangguan penglihatan biasanya dirasakan sebagai "kekikukan" dan secara objektif didapatkan sebagai akibat perubahan lapangan pandang. Temuan yang paling sering dijumpai adalah hemianopia bitemporal, tetapi pada kasus-kasus lanjut penyempitan lapangan pandang ini dapat berkembang menjadi kontraksi konsentris dan pelebaran bintik buta.

Karena biasanya hipofisis meningkat ukurannya selama kehamilan, maka nyeri kepala dan hemianopia bitemporal tidak jarang pada pasien-pasien dengan adenoma. Perubahan-perubahan ini hampir selalu kembali normal setelah melahirkan, sehingga terapi agresif pada kasus-kasus adenoma hipofisis tidak diindikasikan

kecuali pada keadaan-keadaan di mana kehilangan pandangan bersifat progresif cepat.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan wanita hamil dengan suatu adenoma kecil termasuk konsultasi dini ke dokter mata untuk menentukan peta lapangan pandang dan pemeriksaan diulangi sekali sebulan atau dua bulan selama kehamilan.

Jika penyempitan lapangan pandang adalah minimal, maka kehamilan dibolehkan berlanjut hingga *aterm*. Jika gejala-gejala bertambah berat secara progresif dan janin telah cukup bulan, maka dapat dilakukan induksi persalinan. Jika gejala-gejala adalah berat dan bayi belum cukup bulan, maka penatalaksanaan dapat berupa reseksi adenoma transfenoid ataupun pengobatan dengan bromokriptin. Meskipun bromokriptin menghambat sekresi PRL hipofisis ibu maupun janin. Namun tidak memengaruhi sekresi PRL desidua. Saat ini bromokriptin tampaknya tidak teratogenik dan tidak ada laporan mengenai efek buruk pada janin. Namun tentu saja pemakaian selama kehamilan perlu berhati-hati meskipun pada kebanyakan kasus tampaknya terapi ini lebih disukai daripada pembedahan. Terapi radiasi tidak diperbolehkan pada kehamilan.

Penatalaksanaan tumor-tumor pensекреksi PRL pada wanita yang ingin menjadi hamil bersifat kontroversial. Reseksi oleh ahli bedah yang berpengalaman dalam prosedur transfenoid menyebabkan penurunan kadar PRL dan kembalinya ovulasi normal pada 60-80% wanita dengan mikroadenoma, dan 30-50% wanita dengan makroadenoma. Insidensi kekambuhan sedikitnya 10-15% dan agaknya akan meningkat pada pengamatan lebih lanjut. Bromokriptin biasanya ditoleransi dengan baik dan berhasil dalam mencapai siklus menstruasi normal dan menurunkan kadar PRL pada 40-80% pasien. Bromokriptin juga dapat mengecilkan ukuran tumor tetapi tumor akan kembali ke ukuran semula dalam beberapa hari atau minggu setelah terapi dihentikan. Kasus tumor yang besar seringkali lebih tepat ditangani dengan pembedahan dan pemberian obat-obatan. Terapi radiasi memiliki peran penting dalam menghentikan pertumbuhan tumor yang resisten terhadap cara penatalaksanaan lain, khususnya tumor besar yang melibatkan sinus kaverosus dan tumor yang mensekresi baik GH maupun PRL.

M A K A S S A R

Prognosis dan Tindak Lanjut

Tampaknya tidak ada peningkatan dalam komplikasi obstetrik yang berkaitan dengan adenoma hipofisis, dan tidak ada ancaman pada janin. Angka prematuritas meningkat pada wanita-wanita dengan tumor yang memerlukan terapi, tetapi ini agaknya lebih disebabkan intervensi yang agresif dan bukannya persalinan prematur spontan.

Masa *postpartum* ditandai oleh pulihnya gejala-gejala secara cepat bahkan gejala-gejala yang berat, dimana kurang dari 4% tumor yang tidak diterapi akan menimbulkan sekuele permanen. Pada sebagian kasus, tumor akan menjadi lebih baik setelah kehamilan yaitu dengan normalisasi ataupun pengurangan relatif kadar PRL terhadap nilai-nilai prakehamilan. Penatalaksanaan perlu menyertakan radiografi dan penentuan kadar PRL 4-6 minggu setelah persalinan. Tidak ada kontraindikasi untuk menyusui.

KEHAMILAN DAN KANKER PAYUDARA

Kanker payudara menjadi penyulit pada satu dari 1500-5000 kehamilan. Hanya seperenam dari kasus-kasus kanker payudara terjadi pada wanita usia reproduktif, namun dari angka ini satu dari tujuh kasus terdiagnosis selama kehamilan ataupun nifas. Kehamilan dan kanker payudara telah lama dianggap sebagai suatu kombinasi yang mengancam dan bahwa hanya satu dari 20 wanita muda dengan kanker payudara kelak dapat menjadi hamil. Namun begitu, kini tampaknya kehamilan hanya sedikit berpengaruh terhadap pertumbuhan kanker payudara kendatipun kehamilan menimbulkan permasalahan dalam deteksi dan penatalaksanaan kanker.

Pengaruh Kehamilan terhadap Kanker Payudara

Kehamilan bukan suatu faktor etiologik kanker payudara. Konsep-konsep mutakhir mengenai laju pertumbuhan tumor mengesankan bahwa suatu tumor hanya menjadi nyata secara klinis setelah 8-10 tahun setelah insepsinya. Jadi, suatu tumor tidak dapat tumbuh dan ditemukan pada satu kehamilan yang sama. Berdasarkan proliferasi glandular, aliran darah dan limfe yang meningkat selama kehamilan, dapat diperdebatkan bahwa kehamilan mempercepat timbulnya tumor yang sebelumnya subklinis, tetapi pendapat ini belum terbukti.

Agaknya pengaruh paling penting terhadap kanker payudara adalah kehamilan dapat menunda penegakan diagnosis dan awal terapi. Pada beberapa kasus, selang waktu antara gejala-gejala awal dengan pengobatan adalah 6-7 bulan lebih panjang dibandingkan bila tidak ada kehamilan. Pertambahan densitas payudara pada kehamilan membuat massa-massa tumor yang kecil kurang jelas; dan bahkan bila ditemukan massa, baik pasien maupun dokter segera menghubungkannya dengan perubahan-perubahan fisiologik yang terjadi selama kehamilan. Tumor-tumor yang lebih besar dapat salah didiagnosis sebagai galaktokel, dan karsinoma inflamatorik pada masa nifas dapat salah didiagnosis sebagai mastitis.

Pada waktu diagnosis ditegakkan, 60% kanker payudara terkait kehamilan telah bermetastasis ke kelenjar limfe regional, dan 20% lainnya telah mengalami metastasis jauh. Namun demikian jika dibandingkan menurut stadium perkembangannya, maka angka keselamatan setelah terapi yang sesuai adalah sebanding dengan yang dapat dicapai pada pasien-pasien tak hamil. Penghentian kehamilan baik melalui aborsi ataupun persalinan tidak memengaruhi kelangsungan hidup ibu.

Kehamilan Setelah Pengobatan Kanker

Kehamilan setelah pengobatan kanker payudara tidak berpengaruh buruk terhadap kelangsungan hidup. Malahan kenyataannya wanita-wanita yang menjadi hamil setelah kanker payudara stadium I atau II memiliki angka kelangsungan hidup 5 tahun yang agak lebih baik dibandingkan kontrol yang sepadan yang tidak menjadi hamil tetapi yang mampu bertahan hidup selama padanannya tersebut sebelum hamil.

Wanita yang pernah menderita kanker payudara seringkali dianjurkan untuk menghindari kehamilan selama 5 tahun. Karena kebanyakan wanita subur dengan kanker payudara berusia pertengahan tiga puluhan, maka anjuran tersebut sesungguhnya meniadakan kehamilan. Karena kehamilan tidak diketahui dapat memengaruhi laju rekurensi kanker, maka satu-satunya alasan untuk meniadakan kehamilan adalah untuk menghindari kemungkinan kehamilan mempersulit penatalaksanaan suatu kekambuhan atau untuk menghindari masalah melahirkan anak-anak tanpa ibu. Untuk pasangan yang sangat merindukan anak, maka risiko ini menjadi dapat diterima dalam waktu yang jauh lebih singkat dari 5 tahun, khususnya jika lesi awal kecil dan penyebaran penyakit minimal.

Estrogen dan Kanker

Penentuan reseptor-reseptor estrogen dan progesteron yang larut seringkali dipakai pada kasus kasus kanker payudara untuk meramalkan apakah tumor dapat berespons terhadap terapi endokrin. Terdapat pula bukti bahwa adanya tumor dengan *reseptor* estrogen positif berkorelasi dengan rendahnya risiko rekurensi dini. Namun pada pasien-pasien yang hamil, kadar progesteron yang tinggi menghambat sintesis *reseptor* estrogen dan progesteron, dan kadar tinggi dari kedua hormon menyebabkan *reseptor* menjadi berikatan erat dengan fraksi inti. Jadi bila reseptor yang larut dihitung maka semua kasus kanker payudara yang timbul pada kehamilan terlihat menjadi *reseptor*-negatif, sehingga pengukuran yang dilakukan pada kehamilan seperti ini sesungguhnya tidak ada manfaatnya bahkan dapat salah mengarahkan yang berbahaya. Penemuan *assay* imunohisto-kimiawi yang memungkinkan identifikasi *reseptor-reseptor* inti yang terisi mungkin dapat menjadi penilaian yang dapat diandalkan.

Diagnosis Dini

Adalah jelas bahwa diagnosis dini kanker payudara pada kehamilan memberikan kesempatan terbaik untuk kelangsungan hidup. Pemeriksaan sendiri perlu didorong meskipun dapat menimbulkan kecemasan, dan pemeriksaan payudara yang menyeluruh perlu dilakukan secara berkala selama kehamilan, tidak hanya pada pemeriksaan awal. Bahkan lesi-lesi yang dicurigai ringan perlu diselidiki jika menetap lebih dari 1-2 minggu; menunggu lesi tumbuh tanpa penyelidikan lebih lanjut bukanlah suatu praktek yang dapat diterima. Jika seorang wanita menemukan suatu massa kecil, penilaiannya tersebut perlu diterima meskipun dokter tidak dapat merasakan massa tersebut melalui teknikteknik yang lazim. Lesi-lesi kecil yang seringkali terlupakan dapat dirasakan jika menggunakan sabun ataupun minyak sebagai pelumas. Pemeriksaan sitologik aspirat jarum halus mungkin merupakan teknik penyelidikan lesi diskret yang terbaik. Jika lesi masih tetap dipertanyakan, maka ultrasonografi ataupun mamografi dosis rendah perlu dilakukan. Jika klinisi tidak sangat berpengalaman dalam karsinoma payudara dini, konsultasi dengan onkologi bedah mutlak diperlukan.

Pengobatan Kanker Payudara pada Kehamilan

Setelah diagnosis kanker dibuat, pasien perlu segera ditangani dengan pembedahan. Mempertimbangkan besarnya persentase pasien dengan kelenjar yang positif, maka prosedur pembedahan harus memungkinkan pengambilan sampel kelenjar aksilaris yang memadai, misalnya mastektomi radikal yang telah dimodifikasi. Mastektomi sederhana dengan radiasi aksila perlu dihindari. Aborsi terapeutik tidak rutin diindikasikan. Jika berdasarkan stadium pembedahan pemberian terapi penunjang dipertimbangkan perlu, maka keputusan perlu dibuat apakah akan mengakhiri kehamilan melalui aborsi ataupun persalinan dini, atau menunda terapi. Karena penundaan terapi merupakan alasan utama yang telah diketahui untuk suatu prognosis kanker payudara pada kehamilan yang lebih buruk, maka persalinan perlu dilangsungkan sesegera ada kemungkinan kelahiran janin yang baik yaitu biasanya minggu 32-34. Banyak obat yang digunakan pada terapi sitotoksik kanker payudara merupakan kontraindikasi pada kehamilan. Radiasi dapat diberikan asalkan dengan pelindung yang tepat, akan tetapi dosis terhadap janin tidak dapat diabaikan begitu saja.

HIPERTIROIDISME PADA KEHAMILAN

Kehamilan menyerupai hipertiroidisme. Tiroid tampak membesar, curah jantung meningkat, dan terjadi vasodilatasi perifer. Akibat peningkatan globulin pengikat hormon tiroid (TBG), maka tiroksin serum total berada dalam rentang yang diharapkan untuk hipertiroidisme. Namun begitu, tiroksin bebas, indeks tiroksin bebas, dan kadar TSH, tetap dalam rentang normal.

Hipertiroidisme sejati menjadi penyulit pada satu atau dua dari 1000 kehamilan. Bentuk hipertiroidisme yang paling sering ditemukan selama kehamilan adalah penyakit Graves. Hipertiroidisme disertai risiko persalinan prematur yang lebih tinggi (11-25%) dan dapat cukup meningkatkan risiko abortus dini. Pada penyakit Graves, imunoglobulin perangsang tiroid (TSI), yaitu suatu globulin gama imun 7S, mampu menembus plasenta dan menyebabkan goiter janin dan hipertiroidisme neonatal yang bersifat sementara; tetapi efek-efek ini jarang sungguh-sungguh mengganggu janin.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan hipertiroidisme ibu menjadi sulit oleh kehamilan. Iodium radioaktif sangat dikontraindikasikan. Terapi dengan iodium dapat menyebabkan goiter yang sangat besar pada janin, dan merupakan kontraindikasi kecuali sebagai terapi akut guna mencegah badai tiroid sebelum pembedahan. Semua obat antitiroid dapat menembus plasenta dan dapat menimbulkan hipotiroidisme, goiter ataupun kretinisme pada janin. Akan tetapi propiltiourasil dalam dosis 300 mg/hari atau lebih rendah telah terbukti aman, meskipun pada dosis rendah sekitar 10% neonatus akan mengalami goiter yang dapat terdeteksi. Propranolol telah digunakan untuk mengatasi gejala-gejala kardiovaskuler pada ibu, namun dapat berakibat bradikardia janin, keterlambatan pertumbuhan, persalinan prematur, dan depresi pernapasan neonatus. Tiroidektomi parsial ataupun total khususnya pada trimester kedua, merupakan suatu prosedur yang relatif aman di luar risiko persalinan *premature*.

A. Propiltiourasil : Suatu rencana penatalaksanaan yang logis adalah memulai terapi dengan propiltiourasil dalam dosis yang cukup tinggi untuk meningkatkan indeks T4 bebas dalam rentang hipertiroid ringan dan kemudian menurunkan dosis secara bertahap. Pemberian tiroksin bersama propiltiourasil dengan harapan dapat menembus plasenta dalam jumlah cukup untuk mencegah hipotiroidisme janin tidaklah efektif, dan hanya akan meningkatkan dosis propiltiourasil yang diperlukan. Jika dosis rumatan propiltiourasil di atas 300 mg/hari, maka tiroidektomi parsial perlu dipertimbangkan dengan serius.

B. Propranolol : Propranolol dapat digunakan untuk sementara waktu guna meringankan gejala-gejala kardiovaskuler selama kontrol gejala belum tercapai.

Penatalaksanaan Neonatus

Neonatus perlu diamati secara cermat. Pada bayi-bayi dari ibu yang mendapat propiltiourasil, bahkan bukti-bukti hipotiroidisme yang meragukan merupakan suatu indikasi untuk terapi penggantian tiroksin. Penyakit Graves pada neonatus yang dapat terlambat bermanifestasi hingga 2 minggu setelah persalinan, memerlukan terapi yang intensif.

HIPOTIROIDISME PADA KEHAMILAN

Hipotiroidisme tidak biasa dijumpai pada kehamilan oleh karena kebanyakan wanita dengan penyakit yang tidak diobati mengalami oligo-ovulatorik. Pada prakteknya, wanita yang mendapat pengobatan tiroid pada saat konsepsi perlu terus mendapatkan dosis yang sama atau sedikit lebih besar selama kehamilan tanpa memandang apakah ahli kebidanan meyakini terapi penggantian tiroid memang merupakan indikasi sejak awal. Dosis tiroid fisiologis tidak berbahaya tetapi hipotiroidisme ibu dapat menjadi ancaman untuk janin yang sedang berkembang. Korelasi antara status tiroid ibu dan janin adalah buruk; dan ibu-ibu hipotiroid seringkali melahirkan janin eutiroid. Korelasi paling erat antara hipotiroidisme ibu dan bayi terjadi di daerah-daerah dimana banyak goiter endemik akibat defisiensi iodium. Di daerah-daerah ini suplementasi iodium dalam diet sebagai pelengkap terapi hormon tiroid mungkin merupakan hal yang paling penting dalam mencegah kretinisme.

DIABETES MELITUS DAN KEHAMILAN

Keseimbangan Hormon dan Bahan Bakar Selama Kehamilan Normal

Kehamilan menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan besar dalam homeostasis semua bahan bakar metabolik dan dengan cara ini memengaruhi penatalaksanaan diabetes. Kadar glukosa plasma dalam fase *post-absorptif* menurun dengan bertambahnya usia kehamilan oleh karena semakin meningkatnya ambilan glukosa plasenta dan agaknya juga meningkatnya suatu pembatasan dalam produksi glukosa hati. Oleh sebab itu, hipoglikemia puasa lebih sering dijumpai pada kehamilan. Glukoneogenesis dapat menjadi terbatas akibat kekurangan relatif suatu bahan utama yaitu alanin. Telah terbukti dari beberapa penelitian bahwa kadar alanin plasma menjadi lebih rendah selama kehamilan, agaknya akibat ambilan oleh plasenta dan suatu pembatasan proteolisis. Kendatipun deposisi lemak menjadi lebih hebat pada kehamilan awal, namun pada usia kehamilan selanjutnya lipolisis akan meningkat oleh laktogen plasenta manusia (hPL), dan lebih banyak gliserol dan asam lemak akan dilepaskan pada fase *post-absorptif*. Jadi, ketogenesis akan menonjol pada fase *post-absorptif* selama kehamilan yang agaknya akibat sekunder dari adanya pasokan substrat asam lemak bebas dan efek-efek hormonal pada sel-sel hati ibu.

Keseimbangan bahan bakar metabolik juga berbeda pada fase makan selama kehamilan. Pemakaian glukosa menjadi terganggu meskipun terdapat hiperinsulinemia selama kehamilan normal, sehingga kadar glukosa darah ibu agak meningkat. Efek kontra-insulin dari kehamilan telah dikaitkan dengan hPL, progesteron, dan kortisol. Eliminasi insulin yang disuntikkan dari plasma tidak lebih besar selama kehamilan, meskipun terdapat tambahan *reseptor-reseptor* insulin plasenta dan enzim-enzim pemecah. Glukagon juga ditekan oleh glukosa selama kehamilan, dan respons sekretorik glukagon terhadap asam-asam amino tidak meningkat di atas kadar tak hamil. Setelah makan akan lebih banyak glukosa akan diubah menjadi trigliserida pada binatang yang hamil dibandingkan yang tidak hamil, yang cenderung menyimpan kalori dan meningkatkan deposisi lemak. Resistensi insulin selama kehamilan tampaknya tidak meluas hingga ke efek lipogenik dan antilipolitik dari hormon.

Tinjauan Diabetes Selama Kehamilan

Wanita diabetik yang hamil telah digolongkan berdasarkan lama dan keparahan diabetes yang dideritanya (Tabel 2). Suatu sistem klasifikasi (*White*) mula-mula digunakan untuk meramalkan prognosis perinatal dan menentukan penatalaksanaan obstetrik. Namun karena kematian perinatal telah menurun dramatis untuk berbagai alasan dan wanita berbagai kelas, maka sistem ini kini terutama dimanfaatkan untuk menjelaskan dan membandingkan populasi-populasi wanita diabetik yang hamil. Namun demikian, beberapa karakteristik pasien masih relevan. Risiko komplikasi akan minimal jika diabetes gestasional dapat dikontrol hanya dengan diet, dan pasien-pasien ini dapat ditangani seperti halnya wanita hamil yang normal. Pasien kelas B yang ketergantungan insulinnya baru-baru ini terjadi, agaknya masih memiliki residu fungsi pulau sel B, dan kontrol hiperglikemia akan lebih mudah dibandingkan pasien kelas C ataupun D. Akhirnya, kehamilan yang paling sulit dan rumit terjadi pada wanita dengan penyulit pada ginjal, retina, atau kardiovaskular.

Efek-efek hormonal dan metabolik dari kehamilan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko reaksi hipoglikemik maupun ketoasidosis. Biasanya diperlukan insulin dalam jumlah yang makin besar untuk mengontrol hiperglikemia selama kehamilan.

Jika kontrol diabetes dalam minggu-minggu pertama kehamilan buruk, maka risiko abortus spontan dan malformasi kongenital meningkat pula. Pada usia kehamilan selanjutnya, polihidramnion juga sering ditemukan pada wanita dengan kontrol diabetes yang buruk dan dapat menyebabkan persalinan prematur. Distres janin dapat terjadi

pada trimester ketiga jika kontrol diabetes tidak memadai. Pemantauan janin secara cermat perlu dilakukan untuk mencegah lahir mati. Tingginya insidensi makrosomia janin (berat lahir > lahir mati). Tingginya insidensi makrosomia janin (berat lahir > persentil ke-90 untuk usia kehamilan) meningkatkan kemungkinan trauma persalinan pervaginam; persalinan dengan bedah sesar primer lebih sering dilakukan pada kasus-kasus ini. Keterlambatan pertumbuhan intrauterin (IUGR) dapat terjadi pada wanita diabetes dengan penyakit vaskular.

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Selama Kehamilan (*Priscilia White*)

Kelas	Karakteristik	Implikasi
Diabetes gestasional	Toleransi glukosa abnormal selama kehamilan; hiperglikemia postprandial selama kehamilan.	Diagnosis sebelum minggu ke-30 kehamilan adalah penting untuk mencegah makrosomia. Atasi dengan diet cukup kalori untuk mencegah kehilangan berat badan pada ibu. Tujuan terapi adalah glukosa darah <i>post</i> -prandial < 730 mg/dL (7,2 mmol/L) pada 1 jam atau < 105 mg/dL (5,8 mmol/L) pada 2 jam. Jika insulin diperlukan, maka ditangani seperti kelas B; C dan D.
A	Diabetes kimiawi yang didiagnosis sebelum kehamilan; diatasi hanya dengan diet; awitan pada	Penatalaksanaan seperti diabetes gestasional.
B	Pengobatan dengan insulin ataupun obat hipoglikemik oral sebelum kehamilan; usia awitan 20 atau lebih tua; lama menderita diabetes < 10 tahun.	Sebagian fungsi sekresi insulin mungkin masih bertahan. Risiko janin dan neonatus sama seperti kelas C dari D, demikian pula penatalaksanaannya; dapat tipe I atau tipe II.
C	Usia awitan 10-20, atau lama menderita diabetes 10-20	Diabetes defisiensi insulin awitan usia remaja; tipe 1.

D	Awitan sebelum usia 10 tahun, atau lama menderita diabetes > 20 tahun, atau hipertensi kronik (tidak preeklamsia), atau retinopati latar belakang (perdarahan-perdarahan kecil).	Dapat terjadi makrosomia janin atau keterlambatan pertumbuhan intrauterin (IUGR). Mikroaneurisme retina, perdarahan berbintik, dan eksudat yang dapat berkembang selama kehamilan dan kemudian mengalami regresi setelah persalinan.
F	Nefropati diabetik dengan proteinuria.	Sering anemia dan hipertensi; proteinuria meningkat pada trimester ketiga dan menurun setelah persalinan. Sering terjadi keterlambatan pertumbuhan intrauterin; kelangsungan hidup perinatal sekitar 90% pada kondisi optimal; istirahat baring mutlak.
H	Penyakit arteria koroner.	Risiko ibu serius.
R	Retinopati proliferaatif.	Neovaskularisasi dengan risiko perdarahan ke dalam badan kaca atau terlepasnya retina; fotokoagulasi laser dapat bermanfaat; abortus biasanya tidak diperlukan. Bila ada proses neovaskularisasi aktif, hindari usaha-

Risiko-risiko neonatus lainnya antara lain sindroma distress pernapasan, hipoglikemia, hiperbilirubinemia, hipokalsemia, dan gangguan menyusui; akan tetapi masalah-masalah ini biasanya hanya terjadi pada beberapa hari pertama, dan perkembangan masa anak biasanya normal. Meskipun ada komplikasi-komplikasi seperti ini, wanita diabetik kini memiliki kemungkinan 97-98% akan melahirkan anak yang sehat jika mereka menjalankan program penatalaksanaan dan pengawasan dengan cermat.

Pada bagian-bagian selanjutnya, perjanjian yang digunakan untuk menyebut minggu kehamilan adalah jumlah minggu sejak periode menstruasi yang terakhir.

Diabetes Gestasional

Perubahan-perubahan hormonal dan metabolik pada kehamilan yang berakibat tegaknya diagnosis gangguan toleransi glukosa pada paruh kedua kehamilan dialami 2-3% wanita hamil. **Kriteria diagnosis diberikan dalam Tabel 3.** Diabetes gestasional dapat terjadi akibat respons insulin yang tidak memadai terhadap beban karbohidrat, atau akibat resistensi berlebihan terhadap kerja insulin, atau akibat keduanya. Setelah diagnosis

ditegaskan, pasien perlu menjalani diet diabetik yang telah dimodifikasi untuk kehamilan: 25-35 kkal/kg berat badan ideal, 40-55% karbohidrat, 20% protein, dan 25-40% lemak. Kalori total terbagi menjadi tiga makanan utama dan tiga makanan ringan (**Tabel 4**). Tujuan terapi bukanlah menurunkan berat badan, tetapi mencegah hiperglikemia puasa maupun postprandial. Jika kadar glukosa 1 atau 2 jam postprandial secara konsisten lebih besar dari (berturut-turut) 130 atau 105 mg/dL (7,2 atau 5,8 mmol/L); terapi dimulai dengan insulin manusia, dan pasien ditangani sebagai kasus tergantung insulin.

Tabel 3. Diagnosis Diabetes Gestasional

Skrining dengan uji beban glukosa :

Indikasi : (1) Lakukan pemeriksaan penyaring pada semua wanita hamil atau (2) semua wanita hamil yang kelebihan berat badan¹ atau berusia di atas 25 tahun (luput 10% kasus) ditambah semua wanita hamil dengan glikosuria, riwayat diabetes pada orang tua, saudara sekandung, bibi ataupun paman), atau riwayat lahir mati ataupun bayi makrosomia (luput 40% kasus).

Prosedur : Berikan 50 gr glukosa per oral pada minggu kehamilan ke-24-26.² Ukur glukosa plasma 1 jam setelahnya. Jika nilainya melampaui 130 mg/dL (7,2 mmol/L), lakukan tes toleransi glukosa oral.

Tes toleransi glukosa oral :

Prosedur : Berikan 100 gr glukosa per oral. Nilai normal glukosa

P		
1		
	asma vena adalah sebagai berikut :	
	N	
	D	
	DG³	C dan C,S⁴
	Puasa 105 mg/dL (5,8 mmol/L)	95 mg/dL (5,3 mmol/L)
1	190 mg/dL (10,5 mmol/L)	180 mg/dL (10,0 mmol/L)
2	165 mg/dL (9,2 mmol/L)	155 mg/dL (8,6 mmol/L)
3		
	145 mg/dL (8,0 mmol/L)	140 mg/dL (7,7 mmol/L)

¹ Berat badan berlebih = tinggi badan di bawah 165 cm dengan berat badan di atas 68 kg (< 5 kaki 5 inci, > 150 lb) pada trimester pertama; tinggi di atas 165 cm dengan berat badan di atas 81 kg (> 5 kaki 5 inci, > 180 lb) pada trimester pertama.

² Penyaringan pada minggu 12-14 pada wanita dengan risiko tinggi diabetes gestasional; jika negatif, ulangi pada minggu 24-26. Jika dilakukan tes beban glukosa puasa, gunakan angka ambang 140 mg/dl (7,7 mmol/L).

³ National Diabetes Data Group, modifikasi dari kriteria orisinal O'Sullivan.

⁴ Criteria O'Sullivan diadaptasi untuk metodologi pengukuran mutakhir oleh Carpenter dan Coustan, disahihkan melalui percobaan ofeh Sacks.

Risiko terjadinya diabetes nyata kelak dikemudian hari dipengaruhi oleh berat badan dan kebutuhan terapi insulin pada kehamilan. Studi-studi pengamatan lanjut menunjukkan bahwa 5-15% penderita diabetes gestasional *non-obese* akan membutuhkan pengobatan dalam 15-20 tahun, dibandingkan dengan hanya 35-50% wanita diabetes gestasional dengan berat badan lebih dari 120% berat ideal. Ini mengisyaratkan adanya manfaat pencegahan dari pengurangan berat badan setelah kehamilan dan laktasi. Semua pasien dengan diabetes melitus gestasional perlu menjalani tes toleransi glukosa 75 gr 6-10 minggu setelah persalinan untuk panduan penatalaksanaan medis di masa akan datang. Kriteria diagnostik untuk keadaan tak hamil disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 4. Perencanaan Makanan pada Pasien-pasien

dengan Diabetes Gestasional

1. Nilailah pola konsumsi makanan saat ini.
2. Imbangi kalori dengan penambahan berat yang optimal.
 - a) Asupan kalori: 25-35 kkal/kg berat badan ideal.
 - b) Pertambahan berat: 0,45 kg (1 lb) per bulan selama trimester pertama; 0,2- 0,35 kg (0,5-0,75 lb) per minggu selama trimester kedua dan ketiga.
3. Bagi kalori total menjadi tiga makanan utama dan tiga makanan ringan; kudapan ringan malam hari menyertakan karbohidrat kompleks dan setidaknya satu macam daging.
4. Gunakan penukar-penukar makanan untuk menilai jumlah karbohidrat, protein, dan lemak :
 - a) Karbohidrat : 40-55% dari kalori atau > 150 gr/hari
 - b) Protein : 20% dari kalori atau > 74 gr/hari.
 - c) Lemak : 25-40% dari kalori.
5. Anjurkan lebih banyak makanan berserat tinggi, atau makanan dengan karbohidrat kompleks.
6. Kenali respons glikemik individual terhadap makanan-makanan tertentu.
7. Sesuaikan perencanaan makanan ini dengan kebutuhan pribadi pasien.

Tabel 5. Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus pada Wanita Tak Hamil menurut *National Diabetes Data Group*.¹

Diagnosis	Puasa	Dua Jam
Normal	<115 mg/dL (< 6,4 mmol/L)	<140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)
Gangguan toleransi glukosa	>115 mg/dL dan <140 mg/dL	>140 mg/dL dan < 200 mg/dL
Diabetes	> 140 mg/dL (27,8 mmol/L)	> 200 mg/dL (> 11,1 mmol/L)

¹Pengujian dilakukan dengan memberikan beban glukosa 75 gr dan kemudian dilakukan pengukuran glukosa plasma vena.

² National Diabetes Data Group juga mengharuskan satu angka² 200 mg/dL di antara kadar puasa dan 2 jam untuk menegakkan diagnosis diabetes setelah kehamilan.

Penatalaksanaan dengan Insulin

Tujuan terapi insulin selama kehamilan adalah mencegah hiperglikemia baik puasa maupun postprandial dan untuk menghindari reaksi hipoglikemik yang sangat merugikan. Hiperglikemia pada ibu telah dikaitkan dengan makrosomia janin dan tertundanya pematangan paru-paru. Kebanyakan ahli percaya bahwa terapi ditujukan pada pencapaian kadar glukosa plasma puasa di bawah 105 mg/dL (5,8 mmol/L) dan kadar postprandial di bawah 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Pemantauan sendiri kadar glukosa kapiler di rumah dengan carik glukosa oksidase dan kalorimeter pemantul yang dapat dibawa-bawa telah terbukti sebagai suatu sarana yang dapat diandalkan dalam membantu pasien memantau perjalanan terapi. Karena hemoglobin glikosilasi berkorelasi dengan rata-rata glukosa darah kapiler dalam beberapa minggu, maka pengukuran sekuensial akan memberikan suatu indikator kontrol jangka panjang yang lain. Karena dosis insulin perlu sering disesuaikan selama status metabolis yang dinamik pada kehamilan, maka glukosa, darah kapiler perlu diukur beberapa kali setiap harinya untuk membantu dalam "menghaluskan" terapi insulin.

M A K A S S A R

Tabel 6. Ilustrasi Pemanfaatan-Pemantauan Glukosa Darah Sendiri dalam Menentukan Dosis Insulin Selama Kehamilan

Glukosa Darah Kapiler Pantauan Sendiri		Dosis Insulin
Kadar glukosa puasa	148 mg/dL (8,2 mmol/L)	14 unit regular, 28 unit intermediate
1 jam setelah makan pagi	206 mg/dL (11,4 mmol/L)	
1 jam setelah makan	152 mg/dL (8,4 mmol/L)	
1 jam setelah makan malam	198 mg/dL (11,0 mmol/L)	9 unit regular, 10 unit intermediate
02.00-04.00 dini hari	142 mg/dL (7,9 mmol/L)	

Perubahan yang dianjurkan berdasarkan pola nilai-nilai glukosa darah dalam 2-3 hari: sedikit peningkatan kadar insulin intermediat sebelum makan malam untuk mengontrol kadar glukosa puasa esok harinya, sedikit peningkatan kadar insulin regular pagi hari untuk mengontrol glukosa setelah makan pagi, dan insulin regular sebelum makan malam untuk mengontrol hiperglikemia setelahnya. Dosis insulin intermediat pagi hari memadai untuk mengontrol glukosa darah sore hari. Jika dosis insulin intermediat sebelum makan malam ditingkatkan, pasien harus diperiksa untuk mendeteksi dan mencegah hipoglikemia nokturnal. Uji 1 jam *post*-prandial dianjurkan untuk mendeteksi lonjakan-lonjakan glikemik. Pasien juga perlu diperiksa jika timbul gejala-gejala hipoglikemia.

Kebanyakan pasien-pasien hamil yang tergantung insulin akan memerlukan setidaknya dua injeksi campuran 1:2 insulin regular dan intermediat setiap harinya untuk dapat mencegah hiperglikemia puasa dan postprandial. Praktek yang lazim adalah pemberian dua per tiga insulin sebelum sarapan dan sepertiganya sebelum makan malam (Tabel 6). Pada sebagian pasien, maka regimen-regimen yang lebih ketat seperti pemberian insulin regular subkutan tiga kali sehari sebelum makan dan NPH menjelang tidur, atau kontinu dengan pompa insulin portabel mungkin diperlukan untuk mencapai normoglikemia.

Reaksi hipoglikemik lebih sering dan terkadang lebih berat pada kehamilan awal. Oleh sebab itu, pasien perlu selalu membawa glukagon, dan anggota keluarga diajarkan teknik menyuntikkannya. Reaksi hipoglikemik belum pernah dikaitkan dengan kematian janin ataupun anomali kongenital.



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

Perkembangan dan Pertumbuhan Janin

Anomali kongenital utama adalah anomali-anomali yang dapat sangat memengaruhi hidup individu ataupun memerlukan pembedahan mayor untuk koreksinya. Insidensi anomali kongenital utama pada bayi-bayi yang dilahirkan ibu diabetik adalah 6-12%, dibandingkan dengan angka 2% pada bayi dari populasi non-diabetik. Jika kematian perinatal akibat lahir mati dan sindroma distress pernapasan telah menurun pada kehamilan-kehamilan dengan diabetes sebagai penyulitnya, maka proporsi kematian janin dan neonatus akibat anomali kongenital justru meningkat menjadi 50-80%. Tipe-tipe anomali yang paling sering dijumpai pada bayi-bayi yang dilahirkan ibu diabetik dan dugaan terjadinya selama perkembangan embrionik diberikan dalam Tabel 7. Jelas bahwa tiap intervensi yang bertujuan menurunkan insidensi anomali kongenital utama perlu dilaksanakan sedini mungkin dalam kehamilan. Penemuan lain yaitu tingginya risiko anomali yang menyertai kelompok wanita diabetes dengan hemoglobin glikosilasi yang tinggi mengisyaratkan bahwa kontrol diabetes yang buruk berkaitan dengan risiko anomali kongenital utama pada bayi-bayi dari ibu diabetik. Protokol penatalaksanaan diabetes intensif yang dimulai sebelum konsepsi dan berlanjut hingga awal kehamilan telah berakibat penurunan bermakna dalam frekuensi anomali. Hal ini berarti bahwa dokter Puskesmas yang merawat wanita diabetik usia reproduktif perlu mengevaluasi pasien-pasien ini terhadap kemungkinan hamil dan menginformasikan risiko-risiko yang berkaitan dengan kadar hiperglikemia.

Ultrasonografi pada paruh pertama kehamilan dapat mendeteksi cacat tabung saraf (anensefali, meningomielokel) yang terjadi dalam angka insidensi yang lebih tinggi dari normal pada bayi-bayi ibu diabetik. Dokter juga perlu melakukan pemeriksaan penyaring pada wanita-wanita hamil tergantung insulin yaitu adanya peningkatan kadar alfafetoprotein serum pada kehamilan 14-16 minggu untuk mendeteksi kasus-kasus cacat tabung saraf lainnya. Pada kehamilan lebih lanjut, pemeriksaan ultrasonografi yang canggih dapat mendeteksi cacat jantung kongenital dan anomali lainnya.

Tabel 7. Malformasi Kongenital pada Bayi-bayi Ibu Diabetik.¹

	Rasio Insidensi Pada Diabetik vs Kelompok Kontrol	Usia Kehamilan Tertua untuk Terjadi
Regresi kaudal	252	5
Anensefali	3	6
Spina bifida, hidrocefalus, atau cacat sistem saraf pusat lainnya	2	6
Anomali jantung	4	
Transposisi pembuluh-pembuluh besar		7
Cacat septum ventrikel		8
Cacat septum atrium		8
Atresia ani/rekti	3	8
Anomali ginjal	5	
Agenesis	6	7
Ginjal kistik	4	7
Ureter dupleks	23	7
Situs inversus	84	6

¹ Dimodifikasi dan diperbanyak atas ijin dari Kucera J: *Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. J Reprod Med 1971; 7:61*; dan Mills JL, Baker L, Goldman AS: *Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: Implications for treatment. Diabetes 1979; 28:292.*

Pemeriksaan ultrasonografi awal pada minggu 18-20 memastikan usia kehamilan, dan pemeriksaan selanjutnya pada minggu ke-26 dan ke-36 menentukan pertumbuhan janin. Kebanyakan bayi-bayi ini berukuran besar untuk usianya, yaitu bayi-bayi makrosomia dengan cadangan lemak, panjang badan, dan rasio abdomen-kepala serta dada-kepala yang lebih besar. Hipotesis bahwa janin makrosomia berasal dari rantai penyebab hiperglikemia ibu-hiperglikemia janin-hiperinsulinemia janin-janin makrosomia telah lama diperdebatkan. Bayi-bayi makrosomia dari wanita diabetik memiliki kadar peptida C dalam serum umbilikus ataupun cairan amnion yang secara bermakna lebih tinggi (mewakili sekresi insulin endogen) dibandingkan bayi-bayi dari ibu diabetik yang

memiliki berat lahir sesuai dengan usia kehamilan. Namun demikian penentu adanya hiperinsulinemia janin selama kehamilan mungkin tidak hanya hiperglikemia ibu semata. Substrat-substrat metabolik lain yang dapat menembus plasenta dan bersifat insulinogenik (misal, asam amino rantai cabang) juga dapat berperan untuk terjadinya makrosomia janin, dan lipid transplasenta juga dapat berperan dalam penimbunan lemak.

Derajat glikemia ibu berkaitan dengan berat lahir dari bayi ibu diabetik, seperti yang telah disesuaikan dengan usia kehamilan. Ini mengisyaratkan bahwa pencegahan hiperglikemia ibu selama kehamilan dapat mengurangi insidensi makrosomia. Ambang glikemik untuk makrosomia janin tampaknya adalah kadar puncak *postprandial* di atas 130-140 mg/dL. Di pihak lain, kadar puncak gula darah *postprandial* di bawah 110 mg/dL dikaitkan dengan pertumbuhan janin yang tidak memadai dan bayi-bayi yang kecil untuk usianya yang juga dapat mencetuskan komplikasi selama masa neonatus. Penentu metabolik dan nutrisi dari berat lahir bayi ibu diabetik di luar glukosa ibu masih tengah dipelajari.

Polihidramnion adalah cairan amnion dalam volume yang berlebihan (> 1000 mL, sering kali > 3000 mL). Keadaan ini sangat tidak nyaman dan dapat menyebabkan persalinan prematur dan seringkali disertai makrosomia janin. Cairan amnion dalam volume yang berlebihan tidak berhubungan dengan kadar glukosa ataupun solut lainnya dalam cairan amnion, ataupun dengan keluaran kemih janin berlebihan seperti yang diukur dari perubahan ukuran kandung kemih pada ultrasonografi. Faktor-faktor tambahan yang mungkin adalah penelanan oleh janin, PRL cairan amnion dan desidua, dan penentu-penentu transfer air multikompartemental intrauterin yang rumit yang sampai sekarang belum diketahui. Namun demikian, diuretik hanya sedikit membantu dalam mobilisasi cairan amnion yang berlebihan. Polihidramnion jarang pada wanita dengan diabetes yang terkontrol baik.

Berbeda dengan makrosomia janin, maka janin dari wanita dengan diabetes jangka panjang dan penyakit vaskuler dapat mengalami keterlambatan pertumbuhan intrauterin. Masalah ini tampaknya berkaitan dengan perfusi uteroplasenta yang tidak memadai. Pada pemeriksaan ultrasonografi, semua diameter tubuh mungkin di bawah normal; oligohidramnion sering dijumpai; dan setelah minggu kehamilan ke-30, kadar estriol plasma dan kemih ibu biasanya di bawah 95% batas kepercayaan untuk usia kehamilan.

Penatalaksanaan Obstetrik

Belum terlalu lama saat angka insidensi kematian janin mendadak dalam trimester ketiga kehamilan diabetik sedikitnya 5%. Karena risiko meningkat dengan semakin dekatnya kehamilan aterm, maka persalinan prematur perlu dilakukan namun insidensi kematian neonatus akibat sindroma distres pernapasan justru meningkat. Yang mengherankan adalah penyebab dari lahir mati ini biasanya tidak jelas. Risiko akan lebih besar pada kontrol diabetes yang buruk, dan insidensi kematian janin melampaui 50% pada ketoasidosis. Beberapa kasus kematian janin dikaitkan dengan preeklamsia yang merupakan suatu komplikasi umum dari kehamilan diabetik. Kematian janin juga telah dihubungkan dengan pielonefritis yang kini telah banyak dicegah melalui pemeriksaan penyaring dan pengobatan bakteriuria asimtomatik. Di luar faktor-faktor risiko yang telah diketahui ini, dapat diperhitungkan bahwa distres janin disebabkan oleh (1) suatu kombinasi hipoksia relatif pada janin dan hiperglikemia atau (2) gangguan fungsi miokardium janin.

Kemajuan-kemajuan dalam dasawarsa terakhir ini telah mengarahkan pada teknik-teknik deteksi distres janin dan pencegahan lahir mati. Jarangnya gerakan janin seperti yang diamati pada penentuan aktivitas janin (<4/jam) dapat menunjukkan adanya ancaman pada janin. Kini telah semakin banyak studi-studi kuantitatif mengenai pola aktivitas janin dengan USG yang dapat dimanfaatkan.

Peneraan estriol ibu juga dipakai untuk evaluasi janin, yaitu berdasarkan pengetahuan bahwa produksi estriol plasenta bergantung pada prekursor yang berasal dari adrenal janin. Telah dibuktikan bahwa kadar estriol kemih ibu 24 jam berkorelasi dengan massa unit fetal-plasenta dan bahwa suatu penurunan sebesar 40% atau lebih dari kadar estriol plasma atau kemih ibu biasanya mendahului kematian janin pada kehamilan dengan penyulit diabetes. Meskipun demikian, pemantauan estriol agaknya tidak spesifik dan pada kebanyakan sentra telah diganti dengan penilaian biofisik.

Teknik utama penilaian kesejahteraan janin adalah pemantauan denyut jantung janin antepartum. Adanya percepatan denyut jantung dan variabilitas uji non-stres (NST) yang lebar serta tidak adanya deselerasi lambat (denyut yang lebih lambat menetap setelah kontraksi melemah) pada uji stres kontraksi (CST) hampir selalu mengisyaratkan bahwa janin mendapat oksigenasi yang cukup dan memiliki risiko rendah untuk meninggal dalam beberapa hari. Namun demikian, nilai prediktif dari hasil tes yang normal hanya sah untuk jangka waktu pendek pada wanita diabetik dengan kontrol metabolik yang tidak stabil atau dengan hipertensi. Secara umum, NST dan CST merupakan

pemeriksaan penyaring yang cukup peka, dan hasil-hasil yang abnormal dari uji-uji pemantauan jantung janin ini akan melampaui perkiraan diagnosis stres janin. Oleh sebab itu, beberapa ahli memerlukan bukti-bukti tambahan adanya distress janin (dengan penilaian ultrasonografik biofisik) sebelum menganjurkan intervensi pada kehamilan yang belum aterm.

Pasien-pasien diabetes tergantung insulin biasanya masuk ke rumah sakit pada kehamilan 36 minggu atau lebih awal untuk pemantauan janin dan kontrol diabetes yang cermat. Akan tetapi wanita-wanita normotensi yang dapat mencapai kontrol yang sangat baik (kadar glukosa puasa sekitar 100 mg/dL, glukosa darah post-prandial 1 jam < 140 mg/dL) dengan pemantauan kadar glukosa darah sendiri tidak memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya distress janin dan tidak memerlukan perawatan di rumah sakit yang lebih dini.

Kecuali jika timbul komplikasi pada ibu maupun janin, maka penghentian kehamilan setidaknya setelah 38 minggu atau lebih agar morbiditas neonatus akibat persalinan prematur dapat dikurangi. Di sisi lain, ahli kebidanan dibolehkan mengakhiri persalinan sebelum 38 minggu jika ada kekhawatiran menyangkut berat janin yang semakin bertambah. Sebelum keputusan persalinan dibuat, kematangan paru janin perlu ditentukan. Tes standar untuk kematangan paru janin adalah rasio lesitin/ sfingomielin (L/S), dimana suatu angka di atas 2 menunjukkan suatu risiko sindroma distress pernapasan yang rendah. Akan tetapi pada kehamilan dengan penyulit diabetes, banyak ahli melaporkan suatu angka insidensi positif palsu sebesar 6-12% untuk rasio L/S diantara 2 dan 3. Alasan kesenjangan ini mungkin berkaitan dengan rendahnya produksi apoprotein surfaktan akibat hiperinsulinemia pada janin. Risiko sindroma distress pernapasan yang paling rendah didapat dengan menunda persalinan (jika mungkin) sampai rasio L/S menjadi abnormal tingginya (> 3,5). Angka negatif palsu untuk rasio L/S 1,5-2,0 sedikitnya 50% pada kehamilan non-diabetik (persalinan terjadi dalam 72 jam, tetapi sindroma distress pernapasan tidak terjadi). Assay cairan amnion lainnya (misal, pengukuran fosfatidilgliserol) dapat dipakai untuk menilai risiko sindroma distress pernapasan. Jika fosfatidilgliserol dapat ditemukan dalam cairan amnion, maka risiko adalah rendah kendatipun rasio L/S di bawah 3,3.

Setelah paru diperkirakan matang, maka cara persalinan perlu dipilih berdasarkan indikasi obstetrik yang lazim. Jika janin pada pemeriksaan klinis dan ultrasonografi atau pelvimetri CT tampaknya besar (>4200 g), maka bedah sesar agaknya diperlukan karena kemungkinan distosia bahu dan cacat permanen akibat trauma lahir. Jika

tidak, maka induksi persalinan dapat diterima karena risiko ibu dan peripartum lebih sedikit setelah persalinan pervaginam. Saat proses persalinan berlangsung, perlu dilakukan pemantauan denyut jantung janin kontinyu (dengan pengukuran pH kulit kepala). Kadar glukosa darah ibu > 150 mg/dL telah dikaitkan dengan problem-problem distres janin intrapartum.

Penatalaksanaan dengan Insulin pada Persalinan dan Kelahiran

Parturien diabetik dapat menjadi peka yang tidak biasa terhadap insulin selama persalinan dan kelahiran, dan syok insulin adalah mungkin jika persalinan terjadi lebih cepat dari yang diharapkan. Protokol pemberian insulin intravena dosis rendah kontinu selama persalinan ataupun sebelum pembedahan sesar kini dijalankan untuk mengurangi insidensi distres janin intrapartum dan problem-- problem metabolik neonatus (Tabel 8). Kadar glukosa darah umbilikus pada persalinan berkorelasi positif dengan kadar gula darah ibu yang lebih tinggi, dan tampaknya tidak ada batas atas untuk transfer glukosa melalui plasenta. Selama persalinan, kadar glukosa plasma ibu biasanya dipertahankan di bawah 100 mg/dL ($5,6$ mmol/L) dengan insulin regular $1-2$ unit dan $7,5$ g dekstrosa diberikan intravena setiap jamnya. Jika pembedahan sesar perlu dilakukan, maka pemberian insulin adalah serupa, dan bayi akan tetap dalam keadaan baik dengan anestesia umum, spinal ataupun epidural. Walaupun demikian, ahli anestesi tetap perlu berhati-hati untuk tidak berlebihan dalam pemberian cairan intravena yang mengandung glukosa.

Morbiditas Neonatus

Perencanaan perawatan bayi-bayi dari ibu diabetik perlu dilakukan sebelum persalinan, yaitu dengan partisipasi seorang ahli neonatologi dalam pembuatan keputusan mengenai waktu dan penatalaksanaan persalinan. Dokter anak juga harus hadir untuk mengenali masalah-masalah antenatal, menilai perlu tidaknya resusitasi, dan menentukan anomali kongenital utama.

Bayi-bayi dari ibu diabetik memiliki risiko untuk mengalami sindrom distres pernapasan yang lebih tinggi dibandingkan bayi-bayi dari ibu-ibu non-diabetik. Alasan yang mungkin adalah produksi surfaktan paru-paru yang abnormal ataupun perubahan-perubahan jaringan ikat yang menyebabkan berkurangnya daya kembang paru. Namun demikian, pada tahun-tahun terakhir ini insidensi sindroma distres pernapasan telah menurun dari 24% menjadi 5% yang agaknya berkaitan dengan kemampuan memanfaatkan rasio L/S serta persalinan *aterm*

(lihat atas). Diagnosis sindroma distres pernapasan didasarkan pada tanda-tanda klinis (napas berbunyi, retraksi, frekuensi pernapasan >60/menit), temuan-temuan khas pada radiogram dada (pola retikulogranular difus dan bronkogram, udara), dan peningkatan kebutuhan oksigen (untuk mempertahankan PaO₂ antara 50-70 mmHg) selama lebih dari 48 jam tanpa adanya penyebab kesulitan pernapasan lain (penyakit jantung, infeksi). Kelangsungan hidup bayi dengan sindroma distres pernapasan telah berubah dramatis dengan kemajuan-kemajuan dalam terapi ventilasi.

Tabel 8. Infusi Insulin Intrapartum

Glukosa Kapiler (mg/dL)	Laju Insulin (unit/jam)
< 70	0,0
71-90	0,5
91-110	1,0
111-130	2,0
130-150	3,0
151-170	4,0
171-190	5,0
>190	Panggil dokter

1 Bila glukosa darah < 130 mg/dL, maka infusi sebaiknya dekstrosa 5% dalam larutan Ringer laktat dengan kecepatan 125 mL/jam; jika kadar glukosa > 130 mg/dL, gunakan larutan Ringer laktat tanpa dekstrosa sampai glukosa darah menurun.

Hipoglikemia sering terjadi dalam 48 jam pertama setelah persalinan dan diberi batasan kadar glukosa darah di bawah 30 mg/dL (1,7 mmol/L) tanpa memandang usia kehamilan. Bayi simtomatik dapat tampak lesu dan bukannya mudah terkejut, dan hipoglikemia dapat disertai apnea, takipnea, sianosis, ataupun kejang. Hipoglikemia telah dihubungkan dengan kadar insulin janin yang tinggi pada dan setelah kelahiran. Meskipun begitu, bayi-bayi dari ibu diabetik juga dapat mengalami kekurangan sekresi katekolamin dan glukagon, dan hipoglikemia mungkin berkaitan dengan berkurangnya produksi glukosa hati dan oksidasi asam-asam lemak bebas. Usaha-usaha ahli neonatologi untuk mencegah hipoglikemia pada bayi-bayi "sehat" adalah dengan pemberian nutrisi dini yaitu 10% dekstrosa

dalam air memakai botol sebelum usia 1 jam. Jika usaha-usaha ini tidak berhasil, maka ada indikasi pemberian cairan dekstrosa intravena. Kontrol diabetes yang ketat untuk mencegah hiperglikemia janin dapat mengurangi insidensi hipoglikemia neonatal. Episode-episode hipoglikemia neonatal biasanya tidak meninggalkan sekuele jangka panjang. Masalah lain yang sering dijumpai pada bayi-bayi ibu diabetik termasuk hipokalsemia (<7 mg/dL [1,75 mmol/L]), hiperbilirubinemia (>15 mg/dL [256 μ mol/L]), polisitemia (hematokrit sentral $>70\%$), dan nafsu makan yang buruk. Penyelidikan lebih lanjut adalah perlu untuk menentukan penyebab dari masalah-masalah ini. Kontrol status diabetik ibu yang lebih baik di masa datang seharusnya dapat mengurangi insidensi permasalahan ini.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman anda mengenai materi pada Satuan Bahasan III dipersilahkan mengerjakan latihan berikut :

1. Buat rumusan tentang pemanjangan fungsi korpus luteum !
2. Buat rumusan tentang desidua dan hormon desidua!
3. Buat uraian tentang prinsip kompartemen plasenta!
4. Buat uraian tentang kompartemen maternal adaptasi ibu terhadap kehamilan!
5. Buat uraian tentang kompartemen endokrinologi janin!
6. Buat uraian tentang kontrol endokrin pada persalinan!

Rangkuman

1. Perubahan endokrin dan metabolik yang terjadi selama kehamilan merupakan akibat langsung dari sinyal hormon yang dihasilkan unit plasenta-janin. Permulaan dan perkembangan kehamilan tergantung dari interaksi neuronal dan faktor hormonal. Pengaturan neuro endokrin di dalam plasenta, pada janin dan kompartemen ibu sangat penting dalam mengarahkan pertumbuhan janin dan perkembangannya sebagaimana juga dalam mengkoordinasi awal suatu persalinan. Adaptasi maternal terhadap perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan secara langsung menggambarkan perkembangan plasenta dan janin. Adaptasi gestasional yang terjadi selama kehamilan meliputi implantasi dan perawatan kehamilan dini, modifikasi sistem maternal dalam rangka mempersiapkan dukungan nutrisi perkembangan janin; dan persiapan persalinan dan menyusui.
2. Desidua adalah endometrium dalam kehamilan. Desidua endometrium adalah tempat biosintesis hormon steroid dan protein maternal yang berhubungan langsung dengan

- kelangsungan dan proteksi kehamilan dari penolakan secara imunologis. Sebagai contoh jaringan desidua mensekresikan kortisol, dan dengan kombinasi dengan hCG dan progesteron yang dihasilkan konseptus, kortisol yang dihasilkan desidua bekerja menekan respon imun maternal membuahakan keadaan imunologis khas yang diperlukan untuk implantasi konseptus
3. Fungsi plasenta adalah memastikan komunikasi efektif antara ibu dengan janin yang tengah berkembang sementara tetap memelihara keutuhan imun dan genetik dari kedua individu. Pada awalnya plasenta berfungsi secara otonom. Namun pada akhir kehamilan, sistem endokrin janin telah cukup berkembang untuk memengaruhi fungsi plasenta dan menyediakan prekursor-prekursor hormon untuk plasenta.
 4. Hormon-hormon polipeptida plasenta terdiri atas Gonadotropin korion manusia dan Laktogen Plasenta Manusia
 5. Hormon-Hormon Steroid Plasenta terdiri atas progesteron dan estrogen.
 6. Endokrinologi Masa Nifas berawal dari Kelahiran bayi dan plasenta yang mengharuskan adanya penyesuaian segera ataupun jangka panjang terhadap kehilangan hormon-hormon kehamilan. Terhentinya tiba-tiba hormon-hormon dari unit plasenta-janin pada persalinan memungkinkan kita menentukan waktu paruh dari hormon-hormon tersebut dan juga evaluasi dari sebagian fungsinya selama kehamilan.

Tes Formatif

1. Bagaimanakah Laktogen Plasenta Manusia ?
2. Jelaskan perbedaan produksi progesteron dan estrogen?

Kunci Jawaban Tes Formatif

1. Hormon polipeptida plasenta kedua, yang juga homolog dengan suatu protein hipofisis, disebut laktogen plasenta (hPL) atau somatomotropin korion (hCS). hPL terdeteksi pada trofoblas muda, namun kadar serum yang dapat dideteksi belum tercapai hingga minggu kehamilan ke-4-5. hPL adalah suatu protein yang tersusun dari sekitar 190 asam amino dimana struktur primer, sekunder dan tersier serupa dengan hormon pertumbuhan (GH). Seperti GH, maka hPL bersifat diabetogenik. hPL juga memiliki ciri-ciri struktural yang mirip dengan prolaktin (PRL).
2. Produksi progesteron bergantung pada kolesterol ibu sebagai substratnya untuk enzim-enzim plasenta memisahkan rantai samping kolesterol, menghasilkan pregnenolon yang selanjutnya mengalami isomerisasi parsial menjadi progesteron;

250-350 mg progesteron diproduksi setiap harinya sebelum trimester ketiga dan sebagian besar akan masuk ke dalam sirkulasi ibu. Kadar progesteron plasma ibu meningkat progresif selama kehamilan dan tampaknya tidak tergantung pada faktor-faktor yang normalnya mengatur sintesis dan sekresi steroid. Jika hCG eksogen meningkatkan produksi progesteron pada kehamilan, maka hipofisektomi tidak memiliki efek. Pemberian ACTH atau kortisol tidak memengaruhi kadar progesteron, demikian juga adrenalectomi atau ooforektomi setelah minggu ketujuh. Sedangkan produksi estrogen oleh plasenta juga bergantung pada prekursor-prekursor dalam sirkulasi, namun pada keadaan ini baik steroid janin ataupun ibu merupakan sumber-sumber yang penting. Kebanyakan estrogen berasal dari androgen janin, terutama dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA sulfat). DHEA sulfat janin terutama dihasilkan oleh adrenal janin, kemudian diubah oleh sulfatase plasenta menjadi dehidroepiandrosteron bebas (DHEA), dan selanjutnya melalui jalur-jalur enzimatik yang lazim untuk jaringan-jaringan penghasil steroid, menjadi androstenedion dan testosteron. Androgen-androgen ini akhirnya mengalami aromatisasi dalam plasenta menjadi berturut-turut estron dan estradiol.



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

BAB IV

PROSES KEHAMILAN

SATUAN BAHASAN 4 :

OVUM (SEL TELUR), SPERMATOZOA (SEL MANI), KONSEPSI (PEMBUHAAN/FERTILISASI), NIDASI, PLASENTASI

A. Gambaran singkat Mengenai Materi Kuliah

Materi kuliah ini membahas mengenai ovum (sel telur), spermatozoa (sel mani), konsepsi (pembuahan/fertilisasi), nidasi, plasentasi

B. Pedoman Mempelajari Materi

Baca dengan baik uraian mengenai ovum (sel telur), spermatozoa (sel mani), konsepsi (pembuahan/fertilisasi), nidasi, plasentasi. Kemudian buatlah intisari/ringkasan tiap poin pembahasan. Fahami dengan baik intisari/ringkasan tersebut.

C. Tujuan Pembelajaran

1. Mahasiswa dapat menjelaskan ovum (sel telur)
2. Mahasiswa dapat menjelaskan spermatozoa (sel mani)
3. Mahasiswa dapat menjelaskan konsepsi (pembuahan/fertilisasi)
4. Mahasiswa dapat menjelaskan nidasi
5. Mahasiswa dapat menjelaskan plasentasi
6. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang ovum (sel telur)
7. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang spermatozoa (sel mani)
8. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang konsepsi (pembuahan/fertilisasi)
9. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang nidasi
10. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang plasentasi.
11. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang ovum (sel telur)
12. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang spermatozoa (sel mani)
13. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang konsepsi (pembuahan/fertilisasi)
14. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang nidasi
15. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang plasentasi

Agar suatu kehamilan dapat terjadi, harus ada :

1. Ovum (sel telur)
 2. Spermatozoa (sel mani)
 3. Konsepsi (pembuahan/fertilisasi)
 4. Nidasi
 5. Plasentasi
- A. Ovum (sel Telur)
-) Oogenesis proses pembentukan telur (ovum) dimulai pada masa kehidupan janin wanita
 -) Saat dilahirkan, ovarium seorang bayi wanita berisi sel-sel yang dapat menjalani proses meiosis seumur hidupnya
 -) Sekitar 2.000.000 oosit primer (sel-sel yang mengalami pembelahan meiosis pertama) berdegenerasi secara spontan
 -) Hanya 400-500 ovum yang akan matang selama masa reproduksi wanita yang berlangsung sekitar 35 tahun
 -) Oosit primer mulai membelah meiosis pertama (yaitu proses mereplikasi DNA-nya) pada masa kehidupan janin, namun tahap ini akan tertahan sampai masa pubertas
 -) Umumnya, tiap bulan 1 oosit primer yang menjadi matang dan menyelesaikan pembelahan meiosis pertamanya menghasilkan dua sel berbeda, yaitu oosit sekunder dan 1 badan polar kecil
 -) Keduanya mempunyai 22 otosom dan 1 kromosom X
 -) Saat ovulasi pembelahan meiosis yang kedua dimulai, namun ovum, tidak akan menyelesaikan pembelahan meiosis kedua jika terjadi fertilisasi
 -) Jika terjadi fertilisasi, dihasilkan badan polar yang kedua dan satu zigot (persatuan ovum dan sperma)
 -) Apabila tidak terjadi fertilisasi, ovum akan berdegenerasi
- B. Spermatozoa (Sel Mani)
-) Saat mencapai pubertas testis pria mulai mengalami proses spermatogenesis
 -) Pada pria, sel-sel yang menjalani meiosis disebut "spermatosit"
 -) Spermatosit primer yang menjalani pembelahan meiosis pertama berisi kromosom-kromosom dalam jumlah diploid (dua pasang)
 -) Perlu diingat bahwa sel tersebut telah membuat salinan DNA-nya sebelum membelah sehingga ada 4 alel untuk setiap gen

-) Pada pembelahan meiosis yang pertama, dihasilkan 2 spermatosit sekunder yang haploid
 -) Tiap spermatosit sekunder mempunyai 22 otosom dan satu kromosom seks. Satu kromosom berisi kromosom X (ditambah salinannya) dan satu kromosom Y (ditambah salinannya)
 -) Pada pembelahan meiosis yang kedua, seorang pria menghasilkan 2 gamet yang masing-masing mengandung satu kromosom X dan dua gamet yang masing-masing mengandung kromosom Y. Semua kromosom itu akan berkembang menjadi sperma yang hidup (spermatozoa)
- C. Konsepsi (Pembuahan/Fertilisasi)
 1. Pengertian Konsepsi
 -) Secara formal, konsepsi didefinisikan sebagai persatuan antara sebuah ovum dan sebuah sperma yang menandai awal suatu kehamilan
 -) Konsepsi merupakan suatu rangkaian kejadian pembentukan gamet (telur dan sperma), ovulasi (pelepasan telur), penggabungan gamet, dan implantasi embrio di dalam uterus
 -) Jika semua rangkaian peristiwa tersebut berlangsung baik, proses perkembangan embrio dan janin dapat dimulai
 -) Proses penghasil telur terjadi di dalam ovarium, khususnya folikel ovarium
 -) Setiap bulan 1 ovum matang menjadi matur, dengan semua penjamu yang mengelilingi sel pendukung
 -) Saat ovulasi, ovum keluar dari folikel ovarium yang pecah karena kadar estrogen yang tinggi. Hal ini mengakibatkan peningkatan gerakan sila tuba tersebut untuk dapat menangkap ovum dan menggerakkannya sepanjang tuba menuju rongga rahim (kavum uteri)
 -) Ada dua lapisan pelindung yang mengelilingi ovum, yaitu lapisan pertama yang berupa *membrane* tebal tidak berbentuk disebut zona pelusida, lingkaran luar tersebut corona radiata, yang terdiri dari sel-sel *oval* yang disatukan oleh asam hialuronat
 -) Ovum dianggap subur selama 24 jam setelah ovulasi. Apabila tidak difertilisasi oleh sperma, ovum berdegenerasi dan direabsorpsi
 2. Persiapan Sperma untuk Konsepsi
 -) Ejakulasi pada hubungan seksual dalam kondisi normal mengakibatkan pengeluaran semen yang mengandung 200-500 juta sperma ke dalam vagina
 -) Sperma bergerak dengan gerakan flagel pada ekornya

-) Beberapa sperma dapat mencapai tempat fertilisasi dalam lima menit, tetapi rata-rata waktu yang dibutuhkan ialah 4-6 jam
-) Sperma akan tetap hidup dalam sistem reproduksi wanita selama 2-3 hari
-) Kebanyakan sperma akan hilang di vagina, di dalam dinding serviks, di endometrium, atau sperma memasuki saluran yang tidak memiliki ovum
-) Sewaktu sperma berjalan melalui tuba *uterine*, enzim-enzim yang dihasilkan di sana akan membantu kapasitas sperma
-) Kapasitas adalah perubahan fisiologis yang membuat lapisan pelindung lepas dari kepala sperma (akrosom) sehingga terbentuk lubang kecil di akrosom, yang memungkinkan enzim seperti hialuronidase keluar
-) Enzim hialuronidase dibutuhkan agar sperma dapat menembus lapisan pelindung ovum (corona radiata) sebelum fertilisasi

D. Proses fertilisasi

-) Fertilisasi berlangsung di ampulla tuba
-) Apabila sebuah sperma berhasil menembus membrane yang mengelilingi ovum, baik sperma maupun ovum, akan berada dalam membran dan *membrane* tidak lagi dapat ditembus oleh sperma lain. Peristiwa ini disebut “reaksi zona”
-) Pembelahan meiosis kedua oosit selesai dan *nucleus* ovum menjadi pronukleus ovum, kemudian kepala sperma membesar menjadi pronukleus pria, sedangkan ekornya berdegenerasi
-) Nukleus-nukleus akan menyatu dan kromosom bergabung sehingga dicapai jumlah yang diploid (46). Dengan demikian konsepsi berlangsung dan terbentuklah zigot (ovum dibuahi sperma/sel pertama individu baru)
-) Replikasi sel mitosis yang disebut pembelahan dimulai saat zigot berjalan sepanjang tuba *uterine* menuju uterus. Perjalanan membutuhkan waktu 3-4 hari karena telur yang difertilisasi membelah dengan sangat cepat, sedangkan ukurannya tidak bertambah, terbentuk sel-sel kecil yang dinamakan “blastomer”
-) Blastomer terbentuk pada setiap pembelahan
-) Morula terdiri atas 16 sel, berupa bola sel padat yang dihasilkan dalam 3 hari. Morula masih dikelilingi oleh lapisan pelindung zona pelusida

-) Perkembangan selanjutnya terjadi sewaktu morula mengapung bebas di dalam uterus. Cairan masuk ke dalam zona pelusida dan menyusup ke dalam ruang interseluler di antara blastomer. Selanjutnya, terbentuk di dalam masa sel. Karena ruang interseluler itu menyatu, terbentuklah struktur yang disebut "blastosis"
-) Pembentukan blastosis menandai diferensiasi utama pertama embrio
-) Masa sel padat sel bagian dalam berkembang menjadi embrio dan membrane embrio, disebut "amnion"
-) Lapisan sel luar yang mengelilingi rongga, disebut "tropoblas" akan berkembang menjadi *membrane* embrio lain, yaitu korion bagian embrionik plasenta

E. Nidasi/Implantasi

-) Zona pelusida berdegenerasi dan tropoblas melekatkan dirinya pada endometrium rahim, biasanya pada daerah fundus anterior atau posterior
-) Antara 7-10 hari setelah konsepsi, tropoblas mensekresi enzim yang membantunya membenamkan diri ke dalam endometrium sampai seluruh bagian blastosis tertutup. Proses ini dikenal sebagai "nidasi"
-) Pembuluh darah endometrium pecah dan sebahagian wanita akan mengalami perdarahan ringan akibat nidasi (bercak darah)
-) Villi korion berbentuk seperti jari terbentuk di luar tropoblas dan menyusup masuk ke dalam daerah yang mengandung darah pada endometrium
-) Villi ini adalah yang mengandung banyak pembuluh darah dan mendapat oksigen dan gizi dari aliran darah ibu serta membuang karbondioksida dan produk sisa ke dalam darah ibu

F. Plasentasi

-) Setelah implantasi, endometrium disebut "desidua"
-) Desidua terbagi atas :
 - @ Desidua basalis adalah bagian yang langsung berada di bawah blastosis tempat villi korion mengetuk pembuluh darah, disebut juga sebagai tempat plasentasi. Atau, terletak antara hasil konsepsi dan dinding rahim
 - @ Desidua kapsularis adalah bagian yang menutupi blastosis atau meliputi hasil konsepsi ke arah rongga rahim, lama kelamaan bersatu dengan desidua vera
 - @ Desidua vera meliputi lapisan dalam dinding rahim lainnya atau bagian yang melapisi sisa uterus

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman anda mengenai materi pada Satuan Bahasan I dipersilahkan mengerjakan latihan berikut :

1. Buat rumusan tentang ovum dan spermatozoa!
2. Buat rumusan nidasi!
3. Buat uraian tentang prinsip plasentasi!

Rangkuman

1. Kehamilan melalui berbagai tahapan yakni : Konsepsi (pembuahan/fertilisasi), Nidasi, Plasentasi
2. Konsepsi didefinisikan sebagai persatuan antara sebuah ovum dan sebuah sperma yang menandai awal suatu kehamilan
3. Proses Fertilisasi berlangsung di ampulla tuba
4. Plasentasi terdiri atas desidua basalis, desidua kapsularis, dan desidua vera.

Tes Formatif

1. Bagaimanakah persamaan oosit primer dan spermatis primer?
2. Jelaskan pembagian desidua?

Kunci Jawaban Tes Formatif

1. oosit primer dan spermatis primer, keduanya mempunyai 22 otosom dan 1 kromosom kelamin.
2. Desidua terbagi atas :
 - @ Desidua basalis adalah bagian yang langsung berada di bawah blastosis tempat villi korion mengetuk pembuluh darah, disebut juga sebagai tempat plasentasi. Atau, terletak antara hasil konsepsi dan dinding rahim
 - @ Desidua kapsularis adalah bagian yang menutupi blastosis atau meliputi hasil konsepsi kearah rongga rahim, lama kelamaan bersatu dengan desidua vera
 - @ Desidua vera meliputi lapisan dalam dinding rahim lainnya atau bagian yang melapisi sisa uterus

BAB V

TUMBUH KEMBANG JANIN

SATUAN BAHASAN 5 :

PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN HASIL KONSEPSI, STUKTUR DAN FUNGSI AIR KETUBAN, STUKTUR DAN FUNGSI SERTA SIRKULASI TALI PUSAT, STUKTUR DAN FUNGSI SERTA SIRKULASI PLASENTA, SIRKULASI DARAH FETUS, PENENTUAN USIA KEHAMILAN DAN PERIODE KEHAMILAN

A. Gambaran singkat Mengenai Materi Kuliah

Materi kuliah ini membahas mengenai pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi, stuktur dan fungsi air ketuban, stuktur dan fungsi serta sirkulasi tali pusat, stuktur dan fungsi serta sirkulasi plasenta, sirkulasi darah fetus, penentuan usia kehamilan dan periode kehamilan

B. Pedoman Mempelajari Materi

Baca dengan baik uraian mengenai pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi, stuktur dan fungsi air ketuban, stuktur dan fungsi serta sirkulasi tali pusat, stuktur dan fungsi serta sirkulasi plasenta, sirkulasi darah fetus, penentuan usia kehamilan dan periode kehamilan. Kemudian buatlah intisari/ringkasan tiap poin pembahasan. Fahami dengan baik intisari/ringkasan tersebut.

C. Tujuan Pembelajaran

1. Mahasiswa dapat menjelaskan pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi
2. Mahasiswa dapat menjelaskan stuktur dan fungsi air ketuban
3. Mahasiswa dapat menjelaskan stuktur dan fungsi serta sirkulasi tali pusat
4. Mahasiswa dapat menjelaskan stuktur dan fungsi serta sirkulasi plasenta
5. Mahasiswa dapat menjelaskan sirkulasi darah fetus
6. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang penentuan usia kehamilan dan periode kehamilan
7. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi
8. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang stuktur dan fungsi air ketuban
9. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang stuktur dan fungsi serta sirkulasi tali pusat

10. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang stuktur dan fungsi serta sirkulasi plasenta.
11. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang sirkulasi darah fetus
12. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang penentuan usia kehamilan dan periode kehamilan
13. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi
14. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang stuktur dan fungsi air ketuban
15. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang stuktur dan fungsi serta sirkulasi tali pusat
16. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang stuktur dan fungsi serta sirkulasi plasenta
17. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang sirkulasi darah fetus
18. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang penentuan usia kehamilan dan periode kehamilan



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN HASIL KONSEPSI, STUKTUR DAN FUNGSI AIR KETUBAN, STUKTUR DAN FUNGSI SERTA SIRKULASI TALI PUSAT, STUKTUR DAN FUNGSI SERTA SIRKULASI PLASENTA, SIRKULASI DARAH FETUS, PENENTUAN USIA KEHAMILAN DAN PERIODE KEHAMILAN

Allah Swt telah mengaruniakan `Bukti-Bukti Nyata` kepada setiap Utusan dari para Rasul-Nya, sebagai peneguh Risalah yang dibawanya dalam memikul beban Dakwah dan menyeru kepada umat manusia menuju penyembahan Allah Swt semata.

بِالْبَيِّنَاتِ.....

Sesungguhnya Kami telah mengutus rasul-rasul Kami dengan membawa bukti-bukti yang nyata....(Al-Hadiid: 25)

Para Ulama menamakan `Bukti-Bukti Nyata` itu dengan istilah Mukjizat`, dan sudan menjadi sunnahtullah bahwa Mukjizat-mukjizat yang dikaruniakan pada setiap Rasul harus sesuai dengan kondisi umat yang diserukan, sesuai dengan wawasan dan pemikiran mereka agar memberi pengaruh kuat dalam mengajak mereka ke jalan yang benar. Seperti pada Zaman Firaun, ketika kaum paganis Mesir Kuno dahulu sangat mengagungkan kekuatan Sihir, maka dengan Mukjizat-Mukjizat nyata Nabi Musa A.s dapat mengalahkan Ilusi-ilusi para penyihir untuk membebaskan Bani Israel dari cengkraman Firaun, dan tatkala Nabi akhir zaman Muhammad Saw diurus untuk seluruh Manusia, Allah Swt mengaruniakannya dengan beraneka ragam Mukjizat yang sesuai dengan Kondisi, wawasan dan pemikiran Ummat manusia dari setiap generasi-generasi hingga hari Kiamat. Seperti Pada zaman Arab Jahiliah, ketika kefasihan tutur kata tertuang dalam bait-bait Syair yang sangat dibanggakan oleh bangsa Arab, maka Al-Quran tampil dengan gaya literatur yang karismatik dan tak tertandingi yang seketika melumpuhkan lidah-lidah para pujangga besar Arab dalam menentang dan mengingkari keajaiban kesastraan Mukjizat Nabi Muhammad Saw. Tidak berhenti sampai di sini, setelah Beliau wafat bukti-bukti kebenarannya masih terus bermunculan dari generasi ke generasi, betapa banyak kejadian yang membuktikan kebenaran Nubuwaat-Nubuwaat Baginda Rasulullah ?, Bukti kebenaran tersebut akan terus bermunculan bahkan pada era modern saat ini, ketika kejayaan sains melahirkan teknologi dan penemuan-penemuan yang menakjubkan Allah Swt kembali memperlihatkan kebesaran-Nya lewat Mukjizat Nabi Akhir Zaman ini yang terdapat dalam Al-Quran dan As-sunnah. Diantara Mukjizat paling spektakuler yang menyikap keterlambatan Ilmu pengetahuan dan banyak mengislamkan para

Ilmuwan Besar adalah Mukjizat tentang tahapan-tahapan penciptaan manusia dalam janin (Embriologi).

Ketika manusia mengamati ayat-ayat ini, ia akan merasakan bahwa ayat-ayat ini langsung ditujukan kepadanya. Fase-fase ini disebutkan dalam beberapa ayat dan secara jelas ada dua surat yang menyebutkannya secara rinci, yaitu Surat Al-Mu'minun dan Al-Mu'min (Ghafir).

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِّنْ طِينٍ ﴿١٢﴾

ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ ﴿١٣﴾

ثُمَّ خَلَقْنَا النَّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا

الْمُضْغَةَ عِظْمًا فَكَسَوْنَا الْعِظْمَ لَحْمًا ثُمَّ أَنشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ

فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ ﴿١٤﴾

ثُمَّ إِنَّكُمْ بَعْدَ ذَلِكَ لَمَيِّتُونَ ﴿١٥﴾

ثُمَّ إِنَّكُمْ يَوْمَ الْقِيَامَةِ تُبْعَثُونَ ﴿١٦﴾

“Dan sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari suatu saripati (berasal) dari tanah (12) Kemudian Kami jadikan saripati itu air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim) (13) Kemudian air mani itu Kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha sucilah Allah, Pencipta Yang Paling Baik (14)” Kemudian, sesudah itu, sesungguhnya kamu sekalian benar-benar akan mati (15) Kemudian, sesungguhnya kamu sekalian akan dibangkitkan (dari kuburmu) di hari kiamat (16). (Al-Muminun: 12-16)

Dari ayat ini, Fase penciptaan Manusia terbagi dalam beberapa tahapan yaitu: **Fase pertama** : Tanah, **Fase kedua** : sperma (Air mani), **Fase ketiga** : Segumpal darah dan daging, **Fase kelima**: pembentukan tulang belulang dan pembungkusan (dengan) daging, **Fase Ke enam**: pembentukan Manusia.

Fase pertama – Tanah

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلالَةٍ مِنْ طِينٍ ﴿١٢﴾

Dan Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari suatu saripati (berasal) dari tanah (QS Al-Mu'minun: 12)

Pengertian ayat ini mempunyai dua pendapat. *Pertama*, kata insan pada ayat tersebut berarti Adam a.s., dan dikatakan *sulalah* karena ia berasal dari tanah. Pendapat ini berdasarkan mazhab Salman Al-Farisi dan Ibnu Abbas dalam riwayat Qatadah. *Kedua*, kata insan berarti anak Adam, sedangkan *sulalah* berarti *nutfah* yang berasal dari tanah, dan yang berasal dari tanah adalah Adam a.s. pendapat ini didasarkan pada pendapat Abu Shaleh dari Ibnu Abbas.

Pemilik pendapat pertama mengatakan bahwa kata *thin* dalam Al-Qur'an kebanyakan digunakan untuk Adam a.s., sedangkan pemilik pendapat kedua mengatakan bahwa lafal *insane* dimaksudkan untuk menunjukkan jenis. Jadi, ketika bermakna anak Adam, kalimat itu memakai *athaf* (*Kemudian Kami jadikan saripati itu air mani*) sehingga berbeda kalau lafal itu bermakna Adam karena *taqdimnya* tidak disebutkan, seperti dikatakan (*Kemudian Kami jadikan ia*). Oleh karena itu, kedua pendapat ini sama-sama kuat, dan inilah yang dipilih oleh Ibnu Jarir.

Ada pendapat lain (ketiga) yang menyatakan bahwa (*sulalah min thin*) menunjukkan sperma laki-laki dan ovum wanita. Keduanya berasal dari makanan berasal dari tanah. Inilah makna yang benar dan menunjukkan pada kenyataan.

Dengan ketiga makna ini, ayat tersebut menunjukkan pada asal manusia pertama dan asal manusia secara langsung (setelah Adam). Keduanya berasal dari tanah. Adam dari tanah, sedangkan sperma (pertama) berasal dari Adam, dan sperma merupakan sari dari makanan, sedangkan makanan berasal dari tanah. Jadi, yang dikatakan dalam ayat Surat Al-Mu'minun dikatakan pula dalam ayat Surat Al-Mu'min.

Fase Kedua – Sperma

ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَكِينٍ ﴿١٣﴾

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

ALAUDDIN
MAKASSAR

Kemudian Kami jadikan saripati itu air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim). (QS Al-Mu'minun: 13)

Fase pertama merupakan awal penciptaan manusia dan awal penciptaan masing-masing individu manusia. Ayat ini diawali dengan kata pendek *tsumma* (kemudian) yang hanya membutuhkan beberapa detik saja untuk mengucapkannya. Akan tetapi, sudah berapa banyak *nutfah* yang ada sejak penciptaan Adam sampai awal penciptaan diri kita?

Kata itu sangat pendek, tetapi maknanya sangat dalam menembus batas waktu, mulai dari setiap manusia sampai ke masa penciptaan manusia pertama, Adam a.s. dan kembali dari Adam a.s. sampai ke semua keturunannya.

Kata *tsumma* pada ayat di atas menghubungkan antara awal penciptaan manusia dan awal penciptaan setiap individu manusia. Kata itu mencakup masa yang sangat panjang yang memisahkan individu manusia dari moyangnya-Adam-dan generasi yang ada di antara itu selama ratusan tahun.

Proses penciptaan manusia tidak hanya berhenti pada fase *nutfah*, tetapi terus memanjang sampai ke masa anak cucu Adam hingga generasi seterusnya. Seseorang tidak akan tercantum dalam salah satu urutan anak cucu Adam jika tidak mempunyai ketersambungan dengan nama-nama sebelumnya.

Allah berfirman, *“Dan sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari sulalah dari tanah. Kemudian Kami menjadikannya nutfah di dalam tempat yang kukuh.” (QS Al-Mu'minun: 12-13)*

Nutfah yang dimaksud di sini adalah *nutfah amsyaj* yang terdiri atas unsur *nutfah* laki-laki dan perempuan. Laki-laki mengeluarkan sebagai *nutfah* dari tubuhnya agar keturunannya berlanjut setelah ia tiada, demikian juga perempuan. Mereka berperan dalam pembentukan *nutfah amsyaj* itu dengan kadar yang seimbang.

Di antara permasalahan yang sukar dan kompleks sepanjang perjalanan sejarah embriologi adalah Penemuan mengenai urutan dan tahapan-tahapan pembentukan Embrio, dianggap rumit dikarenakan keterbatasan sarana dalam meneliti eksistensi embrio yang berukuran sangat kecil terkhusus pada minggu-minggu pertama kehamilan, hingga ditemukannya Mikroskop pada abad ke tujuh belas yang mendorong para Ilmuwan untuk menyimpulkan bahwa sel sperma pada lelaki dan sel telur pada perempuan memiliki peranan mendasar dalam pembentukan embrio.

Namun pada hakekatnya, Al-Quran (yang kembali ke abad ketujuh silam) adalah referensi pertama yang menjelaskan secara detail tahapan-tahapan eksternal embrio, dan proses-proses internal penting yang terjadi dalam setiap tahapannya. Dengan pengistilahan Komprehensif yang sangat fleksibel Al-Quran telah menguraikan fakta Ilmiah tersebut.

Ada pun Fase pertama yang akan kita bahas pada bagian tulisan kali ini adalah Tahapan Sperma (air mani) atau Spermatozoid (النطفة)

Definisi istilah

Kata نطفة Sperma dalam bahasa Arab dapat diartikan dalam beberapa makna, diantaranya: Sedikit atau

setetes air. Dan Ibnu Manzur menafsirkan bahwa: Sperma disamakan dengan setetes air.

Seperti yang diisyaratkan dalam Hadist riwayat Imam Ahmad dari Abdullah bin Masud ra bahwa: seorang yahudi pernah berlalu sementara Rasulullah Saw tengah berbincang dengan para sahabatnya, lalu berkatalah Kafir Qurais kepadanya: “Wahai Yahudi, sesungguhnya orang ini (Nabi Muhammad) mengaku dirinya sebagai Nabi”, Yahudi berkata: “akan kutanyakan kepadanya tentang sesuatu yang tidak diketahui kecuali para Nabi”, maka ia pun datang dan duduk di hadapan Beliau kemudian bertanya: “ wahai Muahmmad, dari manakah Manusia diciptakan?, Rasulullah Saw menjawab: “*Wahai yahudi, (diciptakan) dari setiap Air mani Laki-laki dan Perempuan*”

Dari hadist ini dapat dikatakan bahwa istilah air mani mencakup Sel sperma dan ovum, yang akan berakhir pada proses implantasi (penanaman) dan ada pun proses-proses yang akan dilalui sperma sebagai berikut:

1. Air yang terpancarkan ()

Sperma pada Pria keluar dengan terpancarkan, seperti yang diisyaratkan dalam Al-Quran:

(6) خُلِقَ مِنْ مَّاءٍ دَافِقٍ (5) فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ مِمَّ خُلِقَ

“Maka hendaklah manusia memperhatikan dari apakah dia diciptakan? (5) Dia diciptakan dari air yang dipancarkan (6) (Ath Thariq: 5-6)

Yang perlu diperhatikan dari ayat ini bahwa kata `Pancar` disandingkan dengan `Air` yang menunjukkan makna: sifat pancaran yang kuat pada Air.

Di era Modern ini, ilmu pengetahuan menemukan bahwa sel-sel sperma yang terdapat pada air mani pria harus berkriteria organisme yang aktif dan bergerak memancar, karena hal itu merupakan syarat terpenuhinya proses inseminasi (pembuahan). Juga ilmu pengetahuan berkesimpulan bahwa Air mani perempuan yang mengandung ovum (sel telur) bergerak memancar sewaktu keluar menuju saluran rahim (Tuba Fallopi) dan karakteristik ovum harus berjenis organisme aktif dan bergerak merambat untuk mencapai proses pembuahan.

Maka makna dari `Air yang dipancarkan` yang dijelaskan dalam Al-Quran telah mewakili sifat cairan dari sperma dan ovum sebelum proses pembuahan.

M A K A S S A R



Gambar : sperma atau Air Mani yang diperbesar 450 kali, setiap sel sperma memiliki kepala berbentuk Oval dengan sedikit menonjol, dengan tubuh pendek dan ekor bergerak membantu membawanya mencapai tempat pembuahan.



Gambar : ovum yang diperbesar (100) kali, proses penarikan sel telur ke bagian dalam saluran. Nilsson et al, *A Child is Born*, New York, Delacorte Press, 1982

2. Saripati ()

Lafaz سلالة Saripati dalam bahas Arab digunakan dalam beberapa makna, diantaranya:

Sesuatu yang tercabut atau terlepas secara perlahan-lahan

Juga bisa bermakna: ikan panjang

Salah satu Ahli tafsir mengatakan bahwa Kata المهين (yang hina) yang dimaksud dalam Ayat adalah cairan lelaki

ketika kita memperhatikan dengan seksama bentuk sel-sel Sperma maka bisa kita simpulkan bahwa sel Sperma adalah: Saripati yang berasal dari sperma laki-laki berbentuk ikan panjang dari cairan yang hina (Air mani) (Lihat Gambar 1), semua hal itu telah tercantum dalam firman-Nya:

ثُمَّ جَعَلَ نَسْلَهُ مِنْ سُلَالَةٍ مِنْ مَاءٍ مَهِينٍ

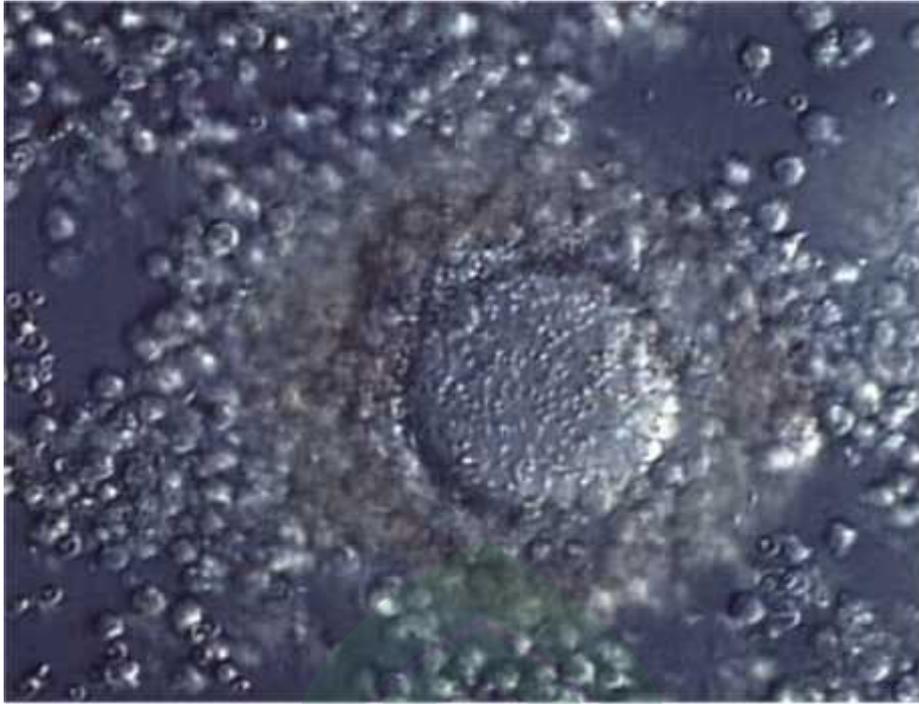
Kemudian Dia menjadikan keturunannya dari saripati air yang hina (As-Sajadah: 8)

Dengan masuknya sel sperma pada sel telur, maka keduanya akan membentuk الأمشاج نطفة atau setetes mani yang bercampur (antara benih lelaki dengan perempuan) (Lihat gambar 4). Dalam salah satu Hadist Nabawi menjelaskan bahwa proses pembuahan tidak akan terjadi dari semua sel-sel sperma yang terdapat pada Air mani lelaki, Rasulullah Saw Bersabda:

ما من كل الماء يكون الولد

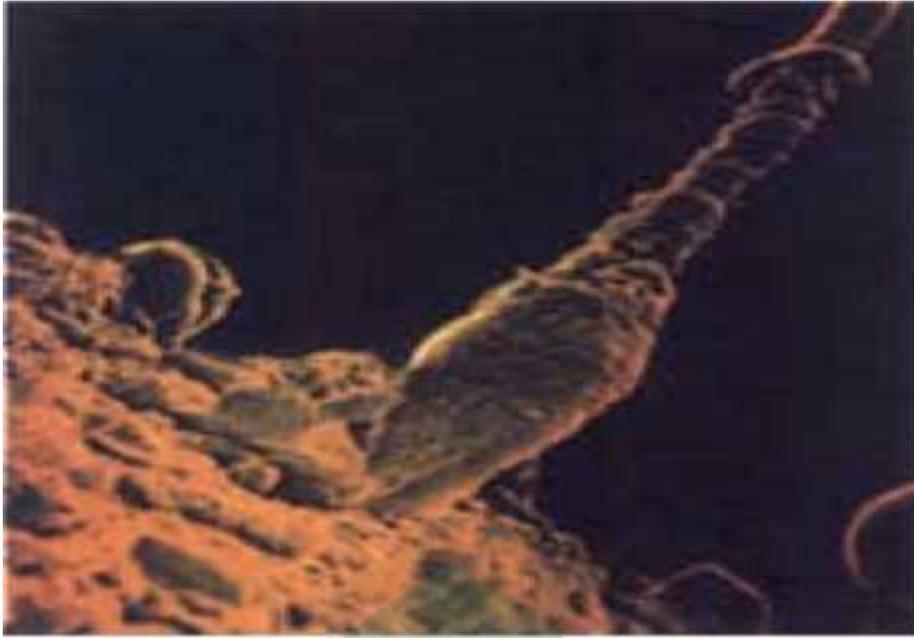
“Tidaklah dari setiap Air (akan) menjadi Anak” (HR. Muslim)

Uraian Hadis Nabawi di atas sangat tepat dengan apa yang diungkapkan oleh ilmu pengetahuan saat ini bahwa proses penyeleksian yang dialami sel-sel sperma terjadi sebelum tahapan penciptaan.



Gambar : Ovum yang dikelilingi oleh sel-sel Sperma yang aktif menuju ke aranya, Dan ketika salah satu dari sel-sel itu berhasil mencapainya (pembuahan) maka tahapan Saripati akan membuahkan atau setetes mani yang bercampur.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R



Gambar :Diperoleh dari Mikroskop Elektronik, Gambar dari proses pembuahan Sel telur dan sel sperma yang selanjutnya akan membentuk atau Zigot. **Permission from Nilsson et al, A Child is Born, New York, Delacorte Press, 1982**

3. Setetes mani yang tercampur ()

Bentuk ovum yang telah terbuahi mensimulasikan bentuk `Setetes Air`, wujud ini persis dengan makna نطفة (sedikit atau setetes air) seperti yang telah dijelaskan.

Adapun makna dari الأمشاج نطفة adalah: setetes cairan yang telah tercampuri, dan setetes campuran ini dapat diketahui pada awal proses pembentukannya (Zigot).



Gambar . Bentuk Ovum yang telah dibuahi

Mengenai tetesan cairan ini Al-Quran telah menyinggungnya dengan istilah `Setetes Mani` dalam Ayat:

بصِيرًا سَمِيْعًا نَبْتِيَةً

Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari setetes mani yang bercampur yang Kami hendak mengujinya (dengan perintah dan larangan), karena itu Kami jadikan dia mendengar dan melibat. (Al-Insan: 2)

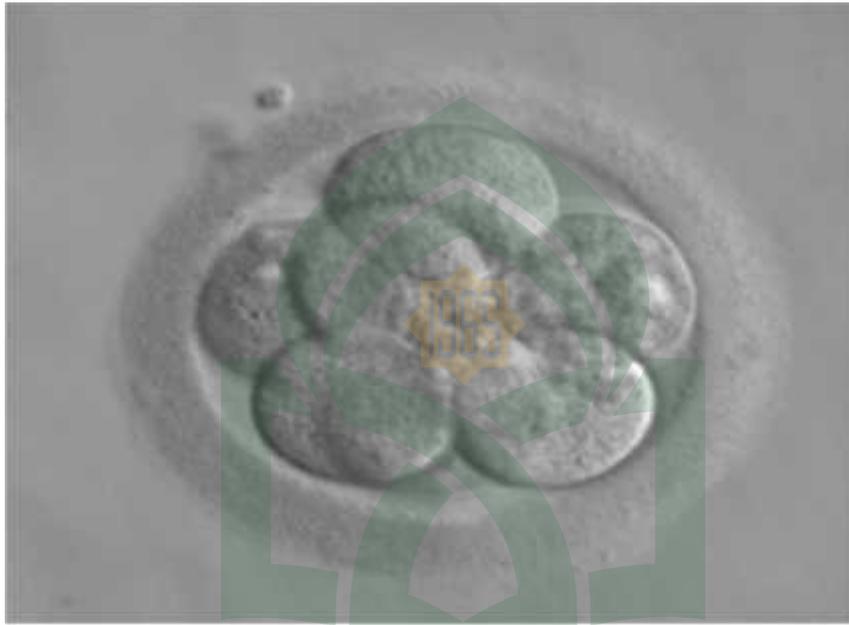
Adapun uraian penting yang terdapat dengan ayat ini, yaitu kata `Setetes` yang merupakan kata tunggal bersandingan dengan kata أمشاج (kata

jamak) yang berfungsi sebagai sifat dari kata `Setetes`, dalam qaidah bahasa Arab menjelaskan bahwa kedudukan sifat harus mengikut dengan yang disifati baik itu dalam keadaan Tunggal, rangkap, atau jamak (lebih dari satu).

Dan pengistilahan **الأمشاج نطفة** sebagai mana yang dipahami oleh para Ulama Tafsir bahwa : **نطفة** bermakna tunggal, tetapi dalam arti Jamak .

Dan kata **أمشاج** dalam perspektif Ilmiah memiliki signifikansi yang sangat mendetail yaitu : ibarat Organisme tunggal yang terdiri dari berbagai campuran dan membawah unsur karakteristik leluhur dan cucu-cucu pada setiap Janin.

Dalam tahapan ini pertumbuhannya akan terus berkembang dalam wujud `Setetes Air` yang terdiri dari berbagai sel kecil yang disebut Blastomer, dan setelah Empat hari akan terdiri dari bulatan-bulatan sel yang dinamakan Morula yang kemudian menjadi *Blastocyst*.



Gambar. Melalui Mikroskop, tampak gambar pada berwujud Morula

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

AL AUDDIN

Selama tahapan ini, istilah **الأمشاج نطفة** sangat cocok untuk menggambarkan perkembangan yang dilalui sel sperma dan ovum hingga menjadi Zigot.

Demikianlah spesifikasi Al-Quran yang begitu menakjubkan, dengan menggunakan pengistilahan yang menyeluruh dan penggambaran yang mendetail, Al-Quran telah menguraikan fase pertama tentang penciptaan

manusia (yang masih berlanjut pada tiga tahapan dalam zigot dibagian tulisan selanjutnya) , jika tanpa dilengkapi dengan alat pendeteksi yang mutakhir mustahil Ilmu pengetahuan bisa mengungkapkan misteri embrio yang telah terkubur selama berabad-abad, dan dengan kemajuan teknologi dan Ilmu pengetahuan hal itu justru menjadi saksi atas kebenaran Mukjizat Al-Quran dan As-sunnah. Dengan seiring berjalannya waktu Allah Swt. akan terus memperlihatkan kebesarannya lewat penemuan-penemuan Umat Manusia itu sendiri.

حين

“Dan sesungguhnya kamu akan mengetahui (kebenaran) berita Al Quran setelah beberapa waktu lagi” (Shaad: 88)

Para Pendusta berkali-kali mengingkari Hadist Rasulullah Saw. seperti dalam sabdanya:

: (إذا مر بالنطفة ثنتان وأربعون ليلة بعث الله إليها ملكاً فصورها وخلق سمعها وبصرها وجلدها ولحمها وعظماها) [رواه مسلم]

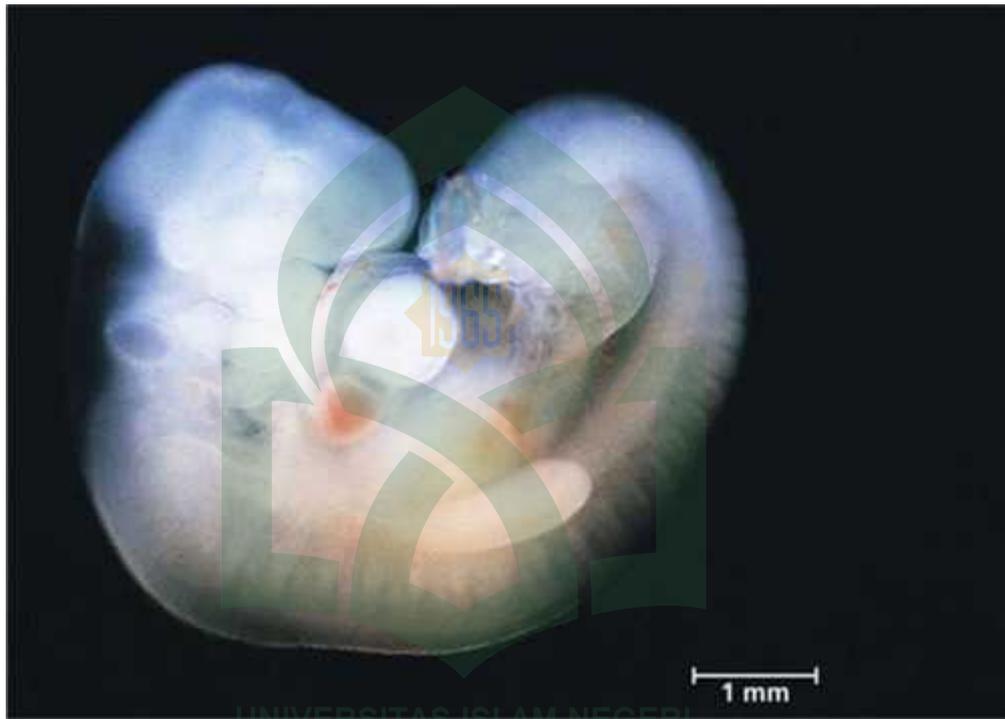
“ Jika Sperma (Air Mani) telah berumur 42 malam, Allah Swt mengutus Malaikat untuk membentuknya kemudian memberikannya pendengaran, penglihatan, kulit, daging ,dan Tulang-belulang” (H.R Muslim), dan mereka berkata bahwa Hadis ini sama sekali tidak ada kaitannya dengan pengetahuan Moderen dan tahapan-tahapan perkembangan Embrio.

Akan tetapi Ilmu pengetahuan terus-menerus berkembang hingga akhirnya memperlihatkan kepada kita fakta-fakta mutakhir. Dan jika kita merenungkan hasil dari penelitian terbaru dalam embriologi, serta mengkaji lagi tahapan-tahapan yang telah disampaikan oleh Rasulullah Saw dalam Sabdanya, tentang Embrio ketika berumur 42 hari, mungkin kesimpulan apa yang kita peroleh? Dan mengapa Nabi Muhammad Saw yang lebih mengkhususkan angka 42 sebagai umur embrio? Makna apakah yang terdapat dari perkembangan embrio pada kandungan ibu?

Kami akan memperlihatkan serangkaian ilustrasi berserta uraiannya yang memperlihatkan proses tahapan perkembangan embrio dan lebih terfokus lagi pada minggu kelima, keenam, dan ketujuh, kemudian kembali meninjau ulang agar kita bisa menyaksikan kesesuaian yang utuh antara keagungan teks hadist dan perkataan para Ilmuwan-ilmuwan *Modern*.

Setelah melalui berbagai proses tahapan sejak masih berbentuk sperma hingga berevolusi menjadi Embrio pada minggu keenam (42 Hari), maka kami menyimpulkan bahwa embrio tidak akan terbentuk (wujud manusia) setelah melalui 42 malam, dan Rasulullah Saw telah menerangkan secara gamblang lewat Sabda agungnya mengenai hal ini!

Coba kita perhatikan, bagaimana proses perkembangan sperma hingga menjadi embrio yang belum berbentuk manusia, kemudian berubah menjadi segumpal darah, lalu berbentuk gumpalan daging yang juga belum memperlihatkan kejelasan bentuk manusia. Dan, pada umur 42 harilah tahapan evolusi ini akan membuahkan bentuk struktur tubuh manusia yang jelas dan terus berkesinambungan hingga memasuki tahapan persalinan, Maka Segala puji bagi Allah Swt!



Gambar Asli dari embrio yang berumur lima minggu dan kita tidak melihat adanya bentuk struktur manusia, dan para ilmuwan mengatakan bahwa mayoritas dari spesies-spesies hewan juga berbentuk serupa (dengan gambar di atas) dengan umur yang sama pula. Dan dengan keterangan tadi dapat mengindikasikan bahwa pada umur ini embrio

belum mencapai kesempurnaan bentuk manusia, dan kita tidak menemukan bentuk telinga, mata, kulit, dan tulang.

Gambar embrio ketika berumur 47 Hari, dan kami berkesimpulan bahwa bentuk ini telah mensimulasikan wujud manusia dan semakin jelas lagi ketika mata, telinga telah memperlihatkan bentuknya, dan juga kita melihat dua telinga dan mata, serta lapisan kulit, semua itu telah membentuk wujud manusia sejak akhir minggu keenam. Indikator-indikator ini sangat tampak jelas pada minggu ketujuh, dan jantung embrio mulai berdenyut jelas sejak minggu keenam..



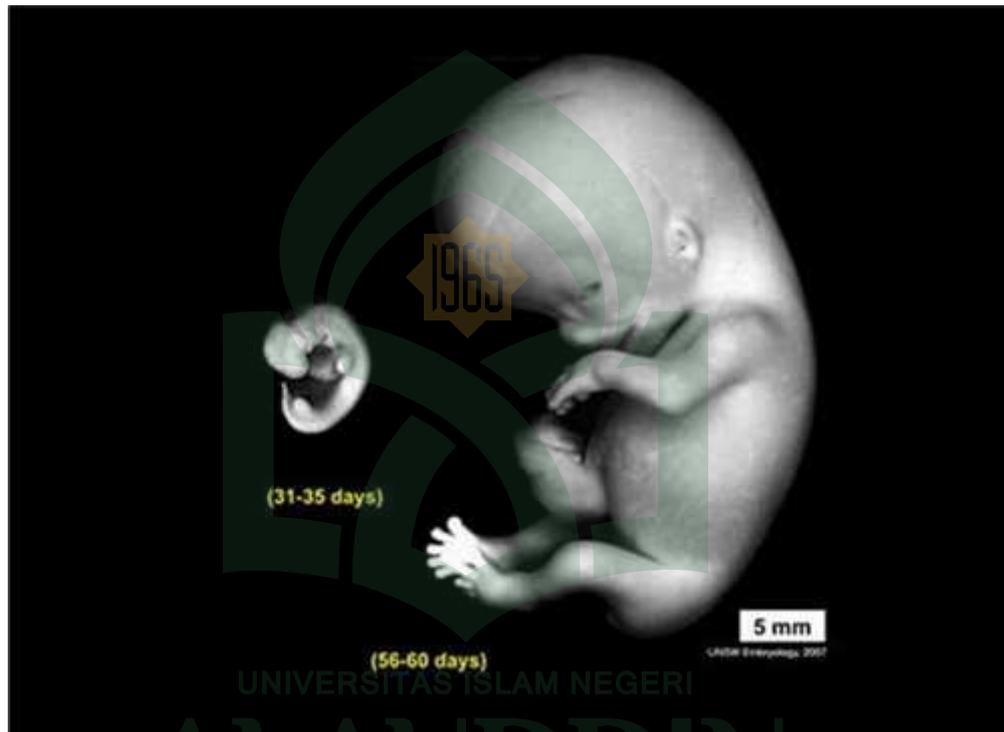
Gambar perbandingan antara Embrio berumur lima minggu dan embrio yang berumur tujuh minggu. Lihatlah perbedaan paras, ukuran, dan bentuk tubuh ke dua embrio ini, dan bagaimana bisa sebiji embrio dapat membuahkan struktur rupa manusia hingga sejelas ini.

M A K A S S A R

Para Ilmuwan memaparkan tentang embrio yang memasuki minggu keenam atau berumur 42 hari, yang pada waktu ini embrio mulai merespon berbagai suara disekitarnya dan bereaksi atasnya.

Para Ilmuwan lebih menekankan lagi bahwa umur 42 hari dan setelahnya adalah tahapan pemisah antara fase embrio tatkala belum berwujud sempurna dan fase embrio ketika telah berwujud manusia. Maka dari itu kita mendapati salah satu situs web yang khusus mengulas masalah perkembangan *Embriology* berbicara mengenai hal serupa, seperti dalam artikelnya:

During the sixth week after fertilization the unborn child can respond to local tactile stimulation by reflex movements. At the end of the sixth week, the unborn child is clearly recognizable as a human being by gross morphological observation

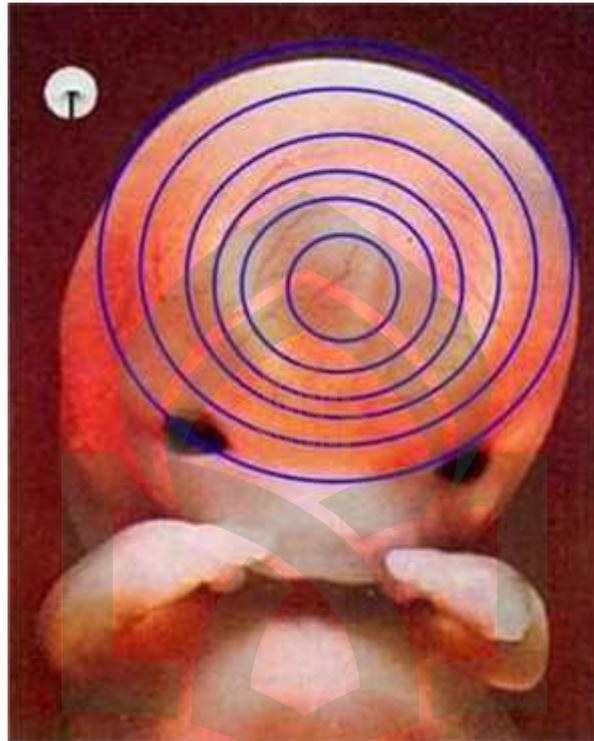


(pada minggu keenam setelah pembuahan, embrio mulai mampu merespon sensasi sentuhan melalui pergerakan refleks. Pada akhir-akhir minggu keenam, Embrio sudah bisa dikatakan telah berwujud manusia, dan demikianlah yang tampak sejak dalam penelitian)

Juga kita lihat perkataan mereka di situs yang berbeda:

The brainwaves have been noted at 43 days. Dr. Stiff has noted that electroencephalographic waves have been obtained in forty-three to forty-five day old fetuses, and so conscious experience is possible after this date.

(Gelombang otak telah terdeteksi ketika embrio berumur 43 Hari, dan Dr. stiff juga telah mengedeteksi gelombang yang timbul dari otak ketika embrio berumur sekitar 43-45 Hari. Maka keterangan dari perihal ini sangat memungkinkan untuk diperhitungkan setelah Umur ini



Embrio berumur Enam Minggu ketika mulai berbentuk manusia dan memancarkan gelombang dari otaknya menyerupai prinsip kerja pada sebuah Mekanisme. Dan dari prinsip kerja inilah banyak kajian-kajian penelitian terinspirasi pada metode kerja sel-sel dalam otak dan memungkinkan hal ini (gelombang otak) juga berkaitan dengan peniupan Roh Manusia pada tahapan ini, Wallahu 'Alam.

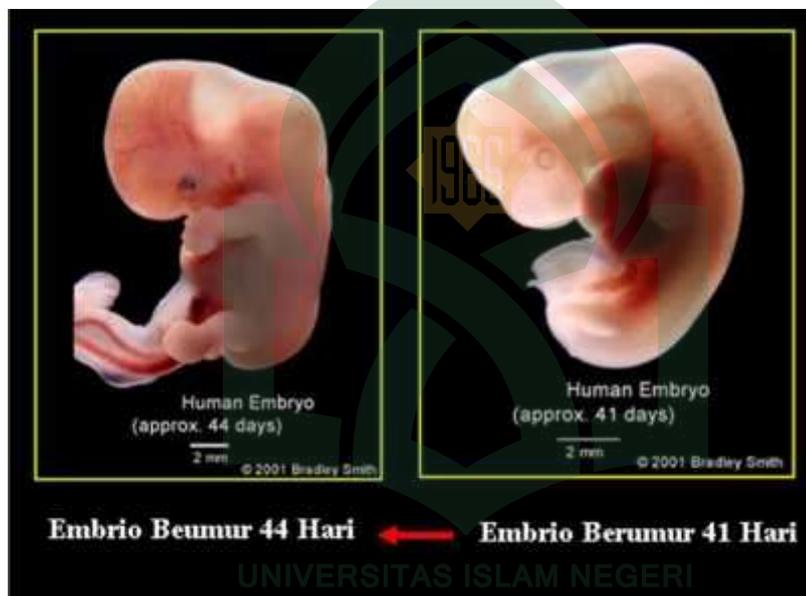
Cobalah amati sejenak proses terbentuknya kedua mata, Ilmuwan menegaskan bahwa minggu keenam adalah Umur dimana kedua mata mulai terbuka pada Embrio, maka tersingkaplah kebenaran Sabda Rasulullah Saw: “..membentuknya kemudian memberikannya pendengaran, penglihatan..”

Adapun Mata Embrio mulai tampak pada Hari ke-42 dan kita menemukan perkataan Keith Moore Ilmuwan *embriology* yang terkenal:

The eye is obvious, About day 42 after fertilization (Moore, p 99).

(Mata Embrio mulai tampak jelas kurang lebih setelah 42 hari setelah pembuahan)

setelah berlalunya 42 hari dengan mulus dan sempurna maka muncullah fenomena perkembangan Kedua mata dan telinga dengan kecepatan perubahan yang fantastik, Mereka (Ilmuwan *Embriology*) berkata:



The eyes are developing rapidly, The ears are developing rapidly, 7th week after conception (Rugh, p 52). http://www.sfu.ca/~kennedy/embryology/embryology_1_sixth_week.htm

(Mata dan telinga akan berkembang pesat pada minggu ketujuh (setelah sperma berlalu selama 42 malam) yang menunjukkan pada Akhir minggu

ke tujuh, di mana embrio berevolusi membentuk wujud Manusia tepat pada waktu itu)

Sangat persisi dengan ulasan Hadist Rasulullah secara sangat rinci tatkala bersabda: “Jika Sperma (Air Mani) telah berumur 42 malam, Allah Swt mengutus Malaikat untuk membentuknya kemudian memberikannya pendengaran, penglihatan, kulit, daging, dan Tulang-belulang” (H.R Muslim)

Cobalah renungkan gambar hakekat embrio (kanan) yang berumur 41 hari, pada gambar ini kita hampir tidak bisa melihat indikator bahwa embrio ini adalah manusia, tetapi tatkala memasuki hari ke-44 embrio secara langsung akan berevolusi membentuk struktur tubuh manusia. Maka dari itu pada gambar (kiri) kita telah melihat wujud manusia pada Embrio sekaligus kedua mata dan telinga dengan jelas serta kedua kaki, tangan dan jari-jemari. Maka Segala puji bagi Allah Swt!

Setelah jumlah angka aborsi melambung pesat di Negeri *Non-Muslim*. Terjadilah gejolak penolakan terhadap sistem Aborsi hingga hari ini, melihat hal itu Para Ilmuwan dan peneliti berinisiatif menentukan batas umur (embrio) supaya tidak terjadi pengguguran kandungan setelah Embrio terbentuk, maka pada akhirnya mereka menemukan bahwa akhir minggu keenam dan awal minggu ketujuh (ketika embrio berumur 42 hari) adalah waktu dimana timbulnya gelombang otak pada embrio sekaligus menjadi waktu permulaan kehidupan manusia.

Beberapa perkataan para Fuqaha kita (ulama islam) yang berdalilkan dari Hadist Nabi Muhammad Saw tadi, bahwasanya terdapat larangan keras Aborsi terlebih pada waktu setelah 42 malam berlalu, dan terdapat kemungkinan dibolehkannya melakukan Aborsi sebelum memasuki umur ini jika terdapat tuntutan keharusan melakukan Aborsi untuk kemaslahatan pengobatan yang sangat diutamakan, dan hal ini menunjukkan kebenaran Nubuwwat bahwa meniupkan roh ke dalam tubuh embrio pada umur ini, dan semakin jelas ketika gelombang otak tersebut timbul pada umur ini (42 hari), begitu juga dengan detak jantung, seakan-akan terdapat keterkaitan antara roh dan prinsip kerja otak dan jantung, Wallahu ‘Alam!

Gambar asli sebuah embrio ketika berumur 42 hari, pada umur ini embrio mulai berbentuk manusia, mari kita perhatikan ukurannya yang kecil ini, walau

demikian ukuran itu telah dianggap sebagai manusia sepenuhnya, dan berikut kesimpulan para peneliti tentang larangan Abrosi setelah Umur ini karena Embrio telah dianggap sebagai manusia seutuhnya.



Embrio (berbentuk bayi) melatih diri dengan mengisap jarinya sebagai persiapan memasuki Alam Dunia sehingga dapat langsung menetek ke ibunya, Maha suci Allah yang mengajarkan Bayi ini apa yang tidak diketahuinya seperti dalam FirmanNya:

(وَاللَّهُ أَخْرَجَكُمْ مِنْ بُطُونِ أُمَّهَاتِكُمْ لَا تَعْلَمُونَ شَيْئًا وَجَعَلَ لَكُمُ السَّمْعَ وَالْأَبْصَارَ وَالْأَفْئِدَةَ) [78 : 1]

Dan Allah mengeluarkan kamu dari perut ibumu dalam keadaan tidak mengetahui sesuatupun, dan Dia memberi kamu pendengaran, penglihatan dan hati, agar kamu bersyukur. (An-Nabl: 78)

Kemudian timbul pertanyaan, apa maksud dari ayat ini ? Jawabannya Adalah: bahwa sesungguhnya ayat ini menjelaskan perubahan-perubahan dasar (embrio) yang terjadi setelah berlalunya 42 hari secara utuh dan sempurna, dan pada hari ke-43 otak mulai melepaskan gelombang yang bisa merespon pergerakan disekitarnya melalui sensasi dan perasaan. Sesungguhnya Firman ini mengisyaratkan tentang roh yang sedang menyesuaikan pergerakannya dalam tubuh embrio, dan juga membuktikan bahwa Nabi Muhammad Saw telah mendahului Para Ilmuwan Barat mengenai perkara yang sangat mendetail sekali, yang mustahil manusia biasa mampu meramalkan hal ini jauh sebelum 14 abad berlalu.

Sesungguhnya Wahyu ini berpesan bahwa tidak seorang pun dapat mengemukakan segala pengetahuan yang berhubungan dengan Tahapan-tahapan ini kecuali jika orang itu adalah dokter spesialis yang disertai aparatur-aparatur yang memadai, dan apakah Rasulullah Saw adalah seorang dokter spesialis yang dilengkapi oleh perangkat-perangkat *modern*? Terdapat hal baru yang harus kita sepakati untuk meyakinkan kepada para penyangkal (kebenaran) seraya menayakan: Bagaimana bisa Nabi Muhammad Saw mengetahui secara pasti bahwa setelah 42 hari embrio akan berubah bentuk ke Wujud manusia yang memiliki pendengaran, penglihatan, kulit, dan tulang?!



TUMBUH KEMBANG JANIN

A. Pertumbuhan dan Perkembangan Hasil Konsepsi

1. Umur 0-4 Minggu
 - Pertumbuhan cepat
 - Pembentukan system syaraf pusat *primitive*
 - Pembentukan jantung dan mulai berdenyut
 - Pembentukan pucuk/tonjolan ekstremitas
2. Umur 4-8 Minggu
 - Pembelahan sel sangat cepat
 - Pembentukan kepala dan roman muka
 - Semua organ utama terbentuk dalam bentuk primitif
 - Genetalia eksterna telah ada, tetapi seks belum dapat dibedakan
 - Pergerakan awal nampak dalam USG dari 6 minggu
3. Umur 8-12 Minggu
 - Fusi kelopak mata
 - Ginjal mulai berfungsi
 - Fetus mengeluarkan urine dari usia 10 minggu
 - Sirkulasi fetal berfungsi sebagaimana mestinya
 - Mulai mengisap dan menelan
 - Seks mulai nampak
 - Bergerak secara bebas, tetapi tidak dirasakan oleh ibu
 - Terdapat beberapa *reflex* primitif
4. Umur 12-16 Minggu
 - Perkembangan skeletal cepat nampak pada sinar X
 - Tampak mekonium dalam usus
 - Tampak lanugo
 - Fusi septum nasal dan palatum
5. Umur 16-20 Minggu
 - Quickening*/gerakan fetal pertama dirasakan ibu
 - Jantung fetal terden pada auskultasi
 - Tampak vernik caseosa

- Kuku jari dapat terlipat
- Sel kulit mulai diperbaharui
- 6. Umur 20-24 Minggu
 - Sebahagian besar organ mulai dapat berfungsi
 - Periode tidur dan aktivitas
 - Berespons terhadap suara
 - Kulit berwarna merah dan berkerut
- 7. Umur 24-28 Minggu
 - Dapat hidup jika lahir
 - Kelopak mata kembali terbuka
 - Pergerakan pernapasan
- 8. Umur 28-32 Minggu
 - Mulai menyimpan lemak dan zat besi
 - Testis mulai turun dalam skrotum
 - Lanugo menghilang dari wajah
 - Kulit menjadi lebih pucat dan berkurang kerutannya
- 9. Umur 32-36 Minggu
 - Lemak meningkat membuat tubuh lebih bulat
 - Lanugo menghilang dari tubuh
 - Rambut kepala memanjang
 - Kuku mencapai ujung jari
 - Kartilago telinga melunak
 - Lekukan plantar tampak
- B. Struktur dan Fungsi Air Ketuban

Ruang yang dilapisi oleh selaput janin (amniom dan korion) berisi air ketuban (*Liquor amnii*)

 1. Ciri-ciri Kimiawi :
 - Volume air ketuban pada kehamilan cukup bulan kira-kira 1.000-1.500 cc
 - Bila volume air ketuban < 500 cc disebut "oligohidramnion"
 - Bila volume air ketuban > 2000 cc disebut "polihidramnion"

-) Air ketuban berwarna putih keruh, berbau amis, dan berasa manis
-) Reaksinya agak alkalis/netral dengan berat jenis 1,0008
-) Komposisi terdiri atas :
 1. 98 % air
 2. Sisanya di albumin, urea, vernik caseosa, rambut lanugo, asam uric, keratin sel-sel epitel, dan garam anorganik
 3. Kadar protein kira-kira 2,6% g/liter, terutama albumin

2. Faal Air Ketuban

-) Untuk proteksi janin
-) Mencegah perlekatan janin dengan amnion
-) Agar janin dapat bergerak bebas
-) Regulasi terhadap panas dan perubahan suhu
-) Meratakan tekanan intra uterin
-) Membersihkan jalan lahir bila ketuban pecah
-) Peredaran air ketuban dengan darah ibu cukup lancar dan perputarannya cepat kira-kira 350-500 cc

3. Asal Air Ketuban

-) Kencing janin (*fetal urine*)
-) Transudasi dari darah ibu
-) Sekresi dan epitel amnion
-) Asal campuran (*Mixed Origin*)

4. Cara Mengenai Air Ketuban

-) Dengan lakmus, ketuban berwarna biru
-) Makroskopis :
 1. Bau amis
 2. Adanya lanugo
 3. Vernik caseosa
-) Ketuban yang bercampur mekonium :
 1. Mikroskopis

2. Lanugo

3. Rambut

) Laboratorium : kadar urea rendah dibandingkan dengan air kemih

C. Struktur, Fungsi, dan Sirkulasi Tali Pusat

1. Struktur Tali Pusat

) Tali pusat merentang dari pusat janin ke urin bagian permukaan fetal janin

) Warnanya dari luar putih, merupakan tali yang terpilin

) Panjangnya rata-rata 50-55 cm, diameter 1-2,5 cm

) Tali pusat diliputi zat seperti agar-agar yang disebut *jelly wbarton* yang mencegah kompresi pembuluh darah sehingga pemberian makanan yang konton untuk embrio/janin

) Pernah dijumpai tali pusat terpendek $\frac{1}{2}$ cm dan terpanjang 200 cm

) Struktur terdiri atas 2 arteri umbilikalis 1 vena umbilikalis (menghubungkan sistem kardiovaskuler janin dengan plasenta, sistem kardiovaskular terbentuk kira-kira minggu ke sepuluh) serta *jelly warton* (jaringan lembek yang berfungsi untuk melindungi pembuluh darah)

2. Jenis Inseri Tali Pusat

) Inseri sentralis (di tengah)

) Inseri marginal

) Inseri velamentosa

) Inseri lateralis

D. Struktur, Fungsi, dan Sirkulasi Plasenta

1. Bentuk dan Ukuran

) Uri berbentuk bundar atau oval

) Ukuran diameter 25-20 cm, tebal 2-3 cm, berat 500-600 gram

-) Biasanya, plasenta atau uri berbentuk lengkap pada kehamilan kira-kira 16 minggu, ketika ruang amnion telah mengisi seluruh rongga rahim
- 2. Letak Uri dalam Rahim
 -) Letak uri normal umumnya pada korpus uteri bagian depan atau belakang agak ke arah fundus uteri
 -) Bila telaknya pada bagian bawah, dikatakan plasenta previa parsial, marginal, dan totalis
- 3. Pembagian Uri

Uri dibagi menjadi dua bagian

 - a. Bagian fetal (janin)
 -) Terdiri dari korion frondosum dan vili
 -) Bagian permukaan janin diliputi oleh amnion yang kelihatan licin
 -) Di bawah bagian amnion ini berjalan bercabang-cabang pembuluh darah tali pusat
 -) Tali pusat akan berinsersi pada uri bagian permukaan janin
 - b. Bagian Maternal (Bagian Ibu)
 -) Terdiri atas desidua kompakta yang terbentuk dari beberapa lobus dan kontiledon (15-20 buah)
 -) Desidua basalis pada uri matang disebut lempeng korion tempat sirkulasi utero-plasenta berjalan ke ruang-ruang intervillimelalui tali pusat
 -) Jadi, sebenarnya peredaran darah ibu dan janin terpisah
- 4. Faal Uri
 -) Nutrisi, yaitu alat pemberi makanan pada janin
 -) Respirasi, yaitu alat penyalur zat asam dan pembuangan CO₂
 -) Ekskresi, yaitu pengeluaran sampah metabolisme
 -) Produksi, yaitu alat penghasil hormon-hormon
 -) Imunisasi, yaitu alat penyalur bermacam-macam antibodi kejanin

Pertahanan (sawar), yaitu alat penyaring obat-obatan dan kuman-kuman yang bisa melewati urin.

5. Hormon-Hormon yang Dihasilkan Uri

- HCG (*human chorionic gonadotropin*)
- Placenta laktogen (*chorionic somatomamotropin*)
- Estrogen
- Progesteron
- Hormon-hormon lain

6. Tipe Uri

Menurut bentuknya

- Plasenta normal
- Plasenta membranosa (tipis)
- Plasenta Suksenturiata (1 lobus)
- Plasenta Spuria
- Plasenta Bilobus (2 lobus)
- Plasenta Trilobus (3 lobus)

Menurut perlekatannya

- Plasenta adhesive (melekar)
- Plasenta Akreta (lebih melekat)
- Plasenta Ankreta (lekat sampai ke otot polos)
- Plasenta Perkreta (sampai serosa)

E. Sirkulasi Darah Fetus

Sistem sirkulasi darah janin, yaitu melalui :

- Vena umbilical
- Ductus venosus*
- Foramen ovale*
- Ductus arteriosus*
- Arteri hipogastrik

1. Vena umbilical

- Berasal dari korda umbilica ke sisi bawah hati dan membawa darah kaya akan oksigen dan nutrisi

-) Vena ini mempunyai satu cabang yang menghubungkan vena porta dan menyerupai hati
- 2. Ductus VENOSUS (Dari vena ke vena)
 -) Menghubungkan vena umbilical ke vena cava inferior
 -) Pada titik ini, daerah tercampur dengan darah deoksigenasi yang kembali dari bagian bawah tubuh. Jadi, darah teroksigenasi dengan baik
- 3. *Foramen Ovale*
 -) Foramen ovale adalah lubang sementara antara atrium yang merupakan jalan masuk mayoritas darah dari vena cava inferior menyebrang ke dalam atrium kiri
 -) Alasan mengalih ini adalah darah tidak perlu melalui paru-paru untuk mengumpulkan oksigen
- 4. Ductus Arteriosus (Dari arteri ke arteri)
 -) Ductus dari arah dua bercabang arteri pulmoner ke aorta desenden, masuk ke titik di bawah tempat terdapat arteri subklavia dan arteri carotid
- 5. Arteri hipogastrik
 -) Percabangan dari arteri illika interna dan menjadi arteri umbilical saat percabangan ini mengembalikan darah ke plasenta
 -) Darah perlu waktu 1,5 menit untuk bersirkulasi dan melalui perjalanan berikutnya

Adaptasi ke Kehidupan Ekstra Uterin

-) Setelah anak lahir, anak bernafas untuk pertama kalinya. Maka, terjadilah penurunan tekanan dalam arteri pulmonalis sehingga banyak darah yang mengalir ke paru-paru
-) Ductus arteriosus tertutup 1-2 menit setelah anak bernafas
-) Dengan tergantungnya tali pusat, darah dalam vena cava inferior berkurang. Dengan demikian, tekanan dalam atrium (serambi) kanan berkurang

-) Sebaliknya, tekanan dalam atrium kiri bertambah sehingga menyebabkan penutupan *foramen ovale*
-) Sisa *ductus* arteri menjadi ligamentum arteriosus
-) Sisa *ductus* venosus menjadi ligamentum tesres hepatic
-) Arteri umbical menjadi ligamentum vesiko umbical lateral kiri dan kanan



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

PERTUMBUHAN FISIK MASA PRENATAL

2.1 Pertumbuhan Janin

Kehidupan janin di dalam rahim ibu (*intrauterus*) dibagi menjadi tiga fase pertumbuhan yaitu fase germinal, embrional dan fetus (janin) :

1. Fase Germinal

Berlangsung pada waktu 10 -14 hari setelah pembuahan. Zigot (hasil pembuahan) berkembang cepat 72 jam setelah pembuahan, membelah diri menjadi 32 sel dan sehari kemudian sudah 72 sel. Pembelahan ini berlangsung terus sampai menjadi 800 milyar sel atau lebih, dan dari sinilah manusia tumbuh berkembang.

Dalam fase germinal ini terbentuklah saluran yang menempel pada uterus yang dicapai selama 3-4 hari yang kemudian berubah bentuk menjadi "*blastocyst*" yang terapung bebas dalam uterus selama satu atau dua hari. Beberapa sel sekitar pinggiran *blastocyst* membentuk piringan embrionik (*embryonic disk*) merupakan massa sel yang tebal dan dari sinilah bayi akan tumbuh. Massa ini mengalami diferensiasi menjadi tiga lapisan, bagian atas yaitu ektoderm, bagian bawah *endoderm* dan lapisan tengah *mesoderm*.

a. Ektoderm

Lapisan ini nantinya akan membentuk lapisan kulit luar, kuku, rambut gigi, organ perasa dan system syaraf termasuk otak dan sumsum tulang belakang.

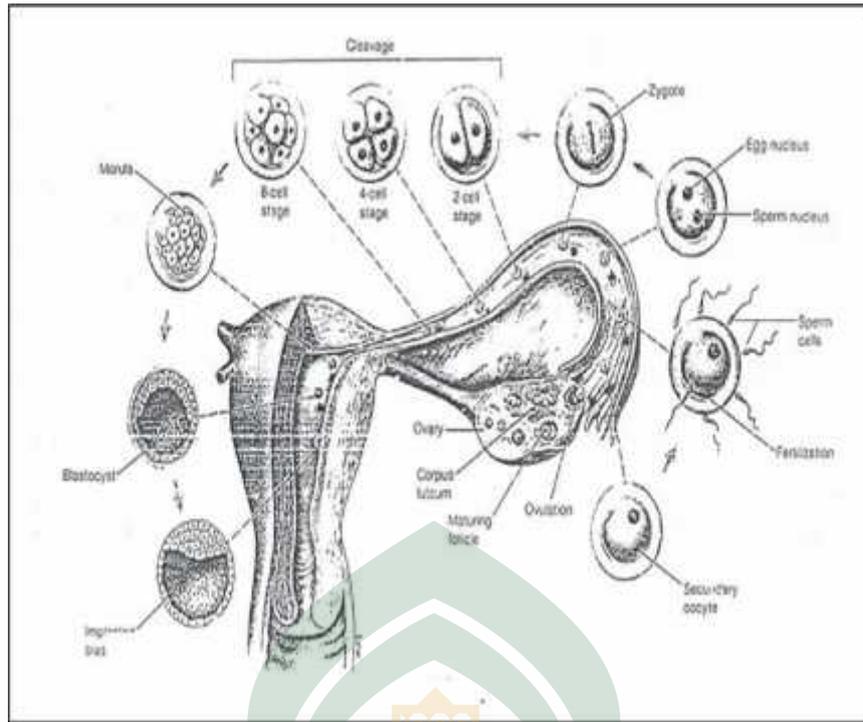
b. Endoderm

Lapisan bagian bawah ini akan membentuk sistem pencernaan, hati, pankreas, kelenjar ludah, sistem pernafasan.

c. Mesoderm

Lapisan tengah (*mesoderm*) merupakan lapisan yang akan berkembang dan berdeferensiasi menjadi lapisan kulit bagian dalam, urat daging, kerangka, sistem ekskresi dan sistem sirkulasi.

Gambar 2.1 berikut menunjukkan proses pembuahan sampai terjadi implantasi di dalam rahim ibu.



Sumber: Fox, SI (1984)

Gambar. Representasi diagramatis siklus ovarium; mulai dari pembuahan sampai implantasi

Bagian lain dari *blastocyst* tumbuh menjadi plasenta, tali pusat dan kantong empedu. Pada masa ini pula yaitu pada usia embrio 4 minggu, embrio mengeluarkan *hormone* yang menyebabkan berhentinya siklus haid ibu.

2. Fase Embrional

Berkembang mulai pada 2–8 minggu setelah pembuahan. Selama fase ini sistem pernafasan, pencernaan, sistem syaraf dan tubuh tumbuh dan berkembang cepat. Pada periode pertumbuhan embrional ini sangatlah peka terhadap pengaruh lingkungannya. Keadaan tidak normal atau cacat pada waktu lahir dapat terjadi karena

adanya gangguan pada masa kandungan tiga bulan pertama.

Selama periode pertumbuhan embrio terjadi pembelahan sel, dan relatif lebih cepat dari periode lainnya. Pertumbuhan embrio yang cepat tersebut menunjukkan kebutuhan oksigen dan zat gizi tinggi untuk setiap unit massa embrio. Hal ini menyebabkan embrio sensitif terhadap perubahan suplai gizi dan oksigen. Pada saat ketersediaan oksigen menurun atau kekurangan zat gizi tertentu dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan yang permanen (Rosso, 1990)

3. Fase Fetus (Janin)

Berkembang delapan minggu setelah pembuahan. Sel tulang pertama mulai tumbuh dan embrio menjadi janin. Dari periode ini sampai saat kelahiran bentuk tubuh makin sempurna, bagian-bagian tubuh tumbuh dengan laju yang berbeda-beda dan janin sendiri tumbuh memanjang sampai kira-kira 20 kalinya.

Selama janin tumbuh dan berkembang, total cairan tubuh menurun dari 92 menjadi 72 persen. Perubahan ini diikuti oleh peningkatan protein dan lemak terutama selama dua bulan terakhir kehamilan, dimana peningkatan protein lebih banyak dari pada lemak. Selain itu pada janin terjadi pula penambahan yang nyata pada natrium, kalsium dan besi. Natrium terutama terdapat dalam cairan ekstraseluler dan dalam tulang, sedang kalium terdapat dalam cairan intraseluler berkaitan dengan massa sel.

Kegiatan janin selama dalam kandungan selain menghisap zat gizi dan bernafas, janin juga bergerak aktif seperti menyepak, berputar, melengkung dan menggenggam. Selain itu janin mampu melakukan respon terhadap rangsangan suara atau getaran. Janin juga peka terhadap kondisi kejiwaan ibunya, misalnya ibu yang mengandung merasa takut, sedih atau cemas maka janin akan melakukan gerakan-gerakan yang lebih cepat. Demikian pula apabila si ibu kelelahan. Respon tersebut diduga karena adanya perubahan sekresi kelenjar yang terjadi dalam tubuh ibunya.

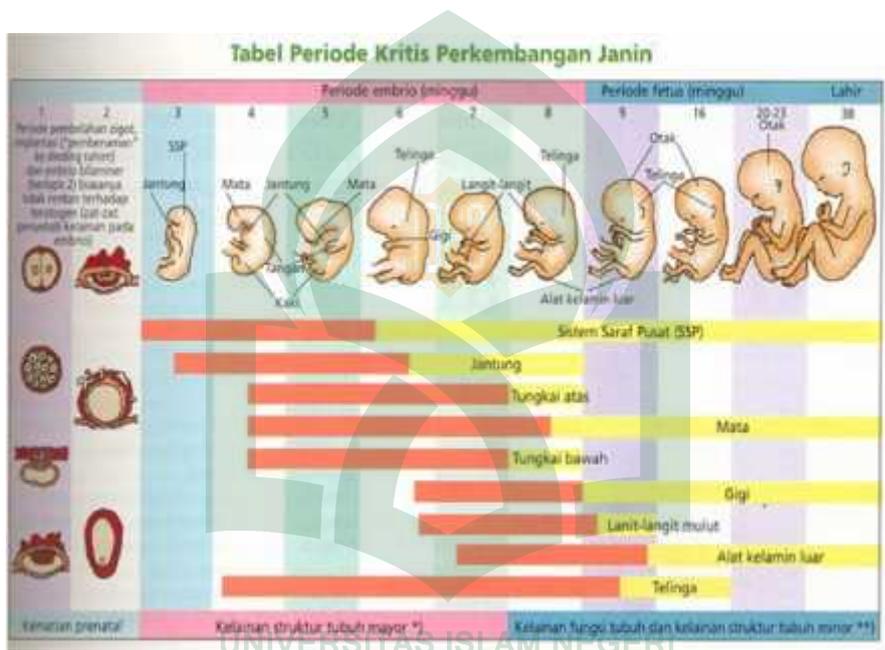
Pertumbuhan dan perkembangan janin dapat dibagi berdasarkan trimester : **1. Trimester pertama**

Pada trimester pertama atau tiga bulan pertama masa kehamilan merupakan masa dimana system organ prenatal dibentuk dan mulai berfungsi. Pada minggu ke 3 sel-sel mulai membentuk organ-organ spesifik dan bagianbagian tubuh. Minggu ke 13, jantung telah lengkap dibentuk dan mulai berdenyut, sebagian besar organ telah dibentuk,

dan janin mulai dapat bergerak (Gambar 2.2)

Bagi wanita hamil tentu saja masa trimester pertama ini merupakan masa penyesuaian yang baik secara fisik maupun emosi dengan segala perubahan yang terjadi dalam rahimnya. Pada trimester pertama ini ibu sering mengalami mual atau, ingin muntah, tidak selera makan yang sering dikenal dengan “*morning sickness*”, yang dapat menyebabkan berkurangnya intak makanan ibu (Michio and Kushi, A, 1985).

Defisiensi gizi dan pengaruh-pengaruh lain yang membahayakan janin seperti penggunaan obat, vitamin A dosis tinggi, radiasi atau trauma dapat merusak atau menghambat perkembangan janin selanjutnya. Sebagian besar keguguran terjadi pada masa ini, bahkan sekitar sepertiga dari kejadian keguguran terjadi karena wanita tidak menyadari bahwa dia sedang benar-benar hamil. Masa trimester pertama merupakan masa yang kritis, sehingga harus dihindari hal-hal yang memungkinkan kegagalan pertumbuhan dan perkembangan janin (Wardlaw, G.M., et al, 1992).



Sumber: <http://www.w-cpc.org/pictures/adam/mo8.jpg>. *Time Life Fetus*.

Gambar 2.2 Periode kritis perkembangan janin selama kehamilan

2. Trimester kedua

Pada awal trimester kedua, berat janin sudah sekitar 100 g. Gerakan-gerakan janin sudah mulai dapat dirasakan ibu. Tangan, jari, kaki dan jari kaki sudah terbentuk, janin sudah dapat mendengar dan mulai terbentuk gusi, dan tulang rahang. Organ-organ tersebut terus tumbuh menjadi bentuk yang sempurna, dan pada saat ini denyut jantung janin sudah dapat dideteksi dengan stetoskop. Bentuk tubuh janin saat ini sudah menyerupai bayi (Gambar 2.2).

3. Trimester ketiga

Memasuki trimester ketiga, berat janin sekitar 1-1,5 kg. Pada periode ini uterus semakin membesar sampai berada di bawah tulang susu. Uterus menekan keatas kearah diafragma dan tulang panggul. Hal ini sering membuat ibu hamil merasa jantung sesak dan kesulitan pencernaan. Seringkali ibu juga mengalami varises pada pembuluh darah sekitar kaki, wasir, dan lutut keram karena meningkatnya tekanan kepada perut, rendahnya laju darah balik dari *limbs*, dan efek dari progesterone, yang menyebabkan kendurnya saluran darah.

Setelah usia kehamilan mencapai sekitar 28 –30 minggu, bayi yang lahir disebut prematur (sebelum minggu ke 37 kehamilan), mempunyai kesempatan untuk hidup baik bila dirawat dalam suatu perawatan “bayi baru lahir risiko tinggi”. Namun, mineral dan cadangan lemak pada bayi tidak normal, yang seharusnya dibentuk pada bulan terakhir kehamilan. Masalah medis lain pada bayi prematur adalah masih belum mampu mengisap dan menelan dengan baik, sehingga perawatan bayi ini sangat sulit (Wardlaw, G.M., et al, 1992).

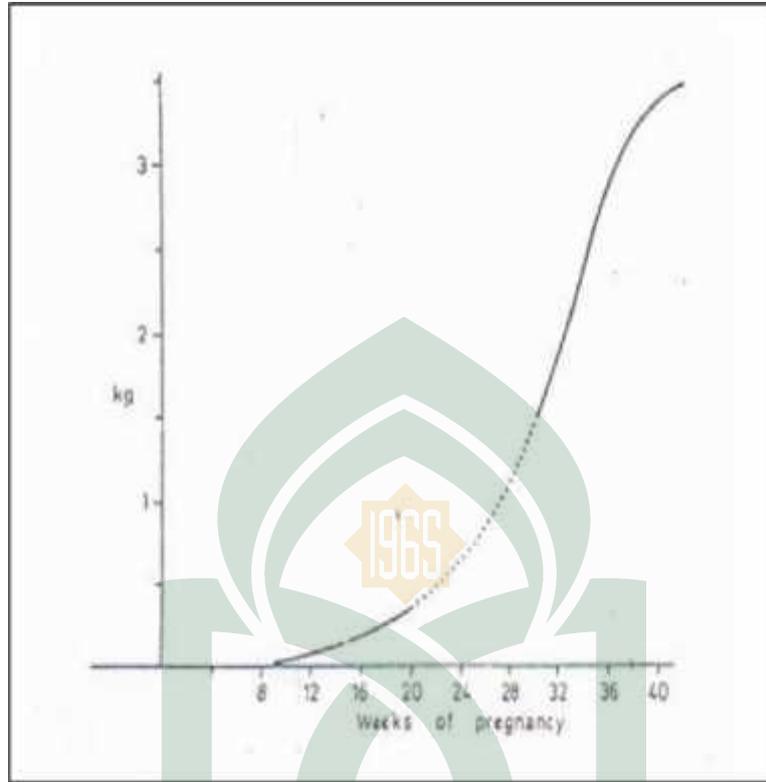
2.1.1 Kurva Pertumbuhan janin

Beberapa kurva pertumbuhan janin mempunyai bentuk yang sama. Ketika data berat janin sebelum dan sesudah minggu ke 24 kehamilan dikombinasikan, pola pertumbuhan janin menjadi bentuk baku mengikuti bentuk “kurva elongated sigmoid”. (Gambar 2.3). Sampai 14-16 minggu kehamilan kenaikan absolut berat janin relatif kecil. Periode selanjutnya terjadi peningkatan yang lebih besar, sampai usia 3 3-34 minggu kehamilan. Pada minggu menjelang kelahiran kenaikan kembali melambat (Rosso, 1990).

Pertambahan panjang juga relatif kecil sampai usia 14-16 minggu kehamilan, kemudian meningkat cepat sampai minggu ke 35-37 kehamilan. Seperti halnya kurva berat, kurva panjang janin menjelang kelahiran juga melambat. Perbedaan kemiringan kurva berat

dan panjang terjadi pada minggu ke 33-34 dan 37-38 menunjukkan secara proporsional penambahan berat lebih besar

dari pada penambahan panjang. Hal ini menggambarkan bahwa pada masa tersebut terjadi akumulasi/penimbunan lemak tubuh yang sangat cepat.



Sumber: Rosso (1990)

Gambar. Rata-rata Pertumbuhan Janin menurut Usia Kehamilan

Kurva perubahan lingkaran kepala mengikuti pola yang sama dengan pertumbuhan linier (panjang badan). Hasil scanning ultrasound menunjukkan bentuk kemiringan yang sama antara pertumbuhan linier dengan kurva diameter biparietal. Kurva ini sangat penting memberi kontribusi untuk kepentingan perawatan neonatal dan untuk mengenali kemungkinan terjadinya retardasi pertumbuhan janin (Rosso, 1990).

2.1. 2 Mekanisme Pertumbuhan Janin

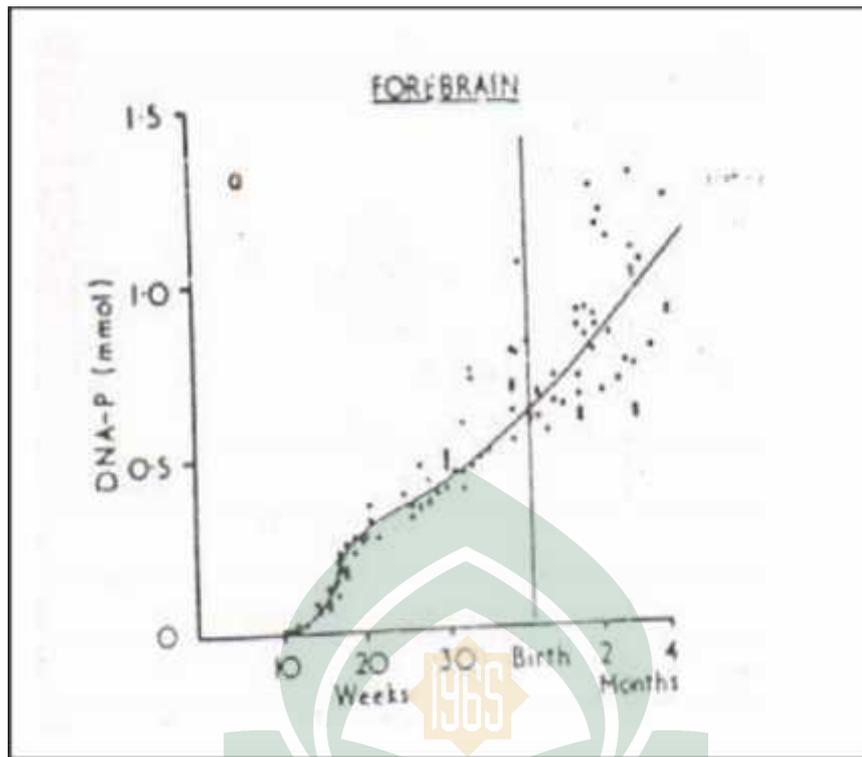
Pertumbuhan janin dikontrol secara genetik dan diatur sangat kompleks, masih banyak yang tidak diketahui tentang interaksi beberapa hormon dan “faktor pertumbuhan”. Namun secara sederhana digambarkan bahwa pertumbuhan terdiri dari dua kejadian/phenomena : yaitu penambahan jumlah sel (*hyperplasia*), dan penambahan ukuran sel (*hypertrophy*). Proses pertumbuhan berlangsung kontinu yang dimulai dengan *hyperplasia* dan berakhir dengan *hypertrophy*. Studi pada hewan percobaan menunjukkan bahwa pertumbuhan pada berbagai organ dan jaringan berbeda rentang waktunya. Hal ini telah dipelajari bahwa penggunaan perubahan kandungan DNA sebagai suatu indeks jumlah sel. Pada sebagian besar organ dan jaringan kandungan DNA meningkat secara linier hingga mencapai kondisi stabil. Untuk beberapa jaringan yang tidak berkembang lagi ditandai dengan berhentinya penambahan sel; atau di bagian lain digambarkan bahwa populasi sel, walaupun masih terjadi pembelahan sel, telah dicapai suatu keseimbangan diantara pembentukan sel dan kehilangan sel. Pada titik pertumbuhan ini diikuti secara kontinyu peningkatan/pertambahan ukuran sel digambarkan pada rasio berat/DNA atau protein/DNA yang lebih besar.

Studi terhadap mekanisme pertumbuhan janin telah ditunjukkan bahwa diperkirakan usia 25 minggu kehamilan menggambarkan pertumbuhan janin yang cepat dalam pembelahan sel. Pada 10 minggu terakhir terjadi peningkatan yang sangat cepat pada ukuran sel atau pertumbuhan “*hyper-trophic*”. Pada saat ini pembelahan sel terus terjadi tetapi sangat lambat.

Organ yang dalam pertumbuhan prenatal telah banyak dan secara luas dipelajari adalah otak. Hasil studi menunjukkan bahwa kandungan DNA otak secara keseluruhan meningkat secara linier sampai lahir dan berlanjut terus meningkat lebih lambat sampai usia 18-24 bulan (Gambar 2.4).

Beberapa organ mempunyai ciri pola pertumbuhan selluler. Sebagai contoh, ginjal dan jantung rasio protein/DNA meningkat

lambat sampai minggu ke 30 kehamilan, setelah itu meningkat lebih cepat. Rasio protein/DNA pada jantung meningkat secara linier selama kehamilan.



Sumber: Rosso (1990)

Gambar. Pertumbuhan otak yang digambarkan oleh kandungan DNA

Karena peran pertambahan sel yang sangat penting pada pertumbuhan janin, periode perkembangan intrauterin disebut sebagai "*critical periode*" (periode kritis). Otak adalah organ yang lebih berisiko, sejak awal sampai akhir pertumbuhan hiperplasia. Secara teoritis, bila terjadi retardasi pertumbuhan janin dapat menyebabkan penurunan jumlah sel otak secara *irreversibel* (tidak dapat diperbaiki). Studi lain juga menunjukkan bahwa ada korelasi yang erat antara lingkaran kepala saat baru lahir dengan kandungan DNA otak. Ukuran kandungan DNA organ lain pada janin ditunjukkan lebih rendah pada janin yang pertumbuhannya terhambat (*growth-retarded fetuses*) (Rosso, 1990)

2 Komposisi Tubuh Janin

Beberapa studi tentang komposisi tubuh janin, ditentukan secara

langsung dengan analisis kimia, dan telah dipublikasikan (Camerer, 1902; Givens and Mary, 1933; Iob and swanson, 1934; Widdowson and Spray, 1951; Widdowson. 1981, *dalam* Rosso, 1990) Beberapa informasi tersebut digunakan untuk mengembangkan “referensi” model komposisi janin oleh Ziegler *et.al*, 1976. Persamaan regresi digunakan untuk menghitung jumlah absolut dari setiap unsur yang dihubungkan dengan umur. Dari perkiraan komposisi tubuh dan peningkatan berat badan pada berbagai usia kehamilan, komposisi penambahan berat dan peningkatan komponen tubuh setiap hari dapat ditentukan.

Perubahan total air dan kadar protein dalam pertumbuhan janin berubah paralel terhadap berat badan. Rata-rata bayi lahir diperkirakan mengandung 2400 g air dan 400 g protein. Perubahan kandungan lemak tubuh mengikuti pola kandungan air dan protein. Hingga minggu ke 30 kehamilan diperkirakan sebagian besar lemak berada pada berbagai lokasi membran sel. Setelah minggu ke 30 kehamilan, lemak disimpan dalam jaringan adiposa dan meningkat dengan cepat (lihat Tabel 2.1). Secara umum selama kehamilan terjadi penurunan proporsi air dan sebaliknya peningkatan pada protein, lemak dan mineral tubuh.

Tabel 2.1 Komposisi Tubuh Janin dari minggu ke 24 – 40 kehamilan Sumber : Ziegler *et.al*, 1976, *dalam* Rosso (1990)

Usia kehamilan (minggu)	Berat janin (g)	Per 100 g berat janin			
		Air (%)	Protein (g)	Lipid (g)	Lainnya (g)
24	690	88,6	8,8	0,1	2,5
25	770	87,8	9,0	0,7	2,5
26	880	86,8	9,2	1,5	2,5
27	1.010	85,7	9,4	2,4	2,5
28	1.160	84,6	9,6	3,3	2,4
29	1.318	83,6	9,9	4,1	2,4
30	1.480	82,6	10,1	4,9	2,4
31	1.650	81,7	10,3	5,6	2,4
32	1.830	80,7	10,6	6,3	2,4
33	2.020	79,8	10,8	6,9	2,5
34	2.230	79,0	11,0	7,5	2,5
35	2.450	78,1	11,2	8,1	2,6
36	2.690	77,3	11,4	8,7	2,6
37	2.940	76,4	11,6	9,3	2,7
38	3.160	75,6	11,8	9,9	2,7
39	3.330	74,8	11,9	10,5	2,8
40	3.450	74,0	12,0	11,2	2,8

2.3 Kebutuhan Gizi untuk Janin

Untuk pertumbuhan janin yang memadai diperlukan zat-zat makanan yang cukup, dimana peranan plasenta besar artinya dalam transfer zat-zat makanan tersebut. Pertumbuhan janin yang paling pesat terutama terjadi pada stadium akhir kehamilan. Misalnya pada akhir bulan ketiga kehamilan berat janin hanya sekitar 30 gram dan kecepatan maksimum pertumbuhan janin terjadi pada minggu ke 32-38. sehingga dibutuhkan lebih banyak zat-zat makanan pada stadium akhir tersebut (Suryani, 2002).

Kebutuhan gizi janin diperkirakan dengan berbagai cara antara lain :
1) perkiraan konsumsi oksigen dan produksi karbondioksida; 2) transfer zat gizi dari ibu ke janin; 3) perubahan perkembangan komposisi tubuh janin (Rosso, 1990)

2.3.1 Kebutuhan Zat Gizi Makro

a. Kebutuhan energi

Kebutuhan energi janin digunakan untuk proses metabolisme, pertumbuhan fisik, dan kebutuhan minimal aktifitas fisik. Janin tidak memerlukan energi untuk pemeliharaan temperatur tubuh, karena ibu telah memberikan janin suhu lingkungan 37 °C. Energi yang dibutuhkan janin menjelang kelahiran diperkirakan sekitar 96 kkal/kg/hr atau 336 kkal/hr dengan berat janin 3,5 kg.

b. Protein

Transpor protein melalui plasenta terutama asam amino yang kemudian disintesis oleh fetus menjadi protein jaringan. Pada akhir kehamilan, diperkirakan kebutuhan protein sekitar 1,8 g/kg/hr.

c. Lemak

Sebagian besar dari 500 gram lemak tubuh janin ditimbun antara minggu ke 35-40 kehamilan. Pada stadium awal kehamilan tidak ada lemak yang ditimbun kecuali lipid esensial dan fosfolipid untuk pertumbuhan susunan syaraf pusat dan dinding sel syaraf. Sampai pertengahan kehamilan hanya sekitar 0,5 % lemak dalam tubuh janin, setelah itu jumlahnya meningkat mencapai 7,8 % pada minggu ke 34 dan 16 % pada saat sebelum lahir. Pada bulan terakhir kehamilan sekitar 14 gram lemak perhari ditimbun.

Transport asam lemak melalui plasenta sekitar 40 % dari lemak ibu, sisanya disintesa oleh janin.

Baik lemak maupun protein meningkat dengan cepat pada bulan terakhir kehamilan bersamaan dengan meningkatnya berat janin. Sebagian besar lemak ditimbun pada daerah subkutan, oleh karena itu pada bayi "aturn" 80 % jaringan lemak tubuh terdapat pada jaringan subkutan.

d. Karbohidrat

Janin mempunyai sekitar 9 gram karbohidrat pada minggu ke-33, dan pada waktu lahir meningkat menjadi 34 gram. Konsentrasi glukogen pada hati dan otot-otot skelet meningkat pada akhir kehamilan.

2.3.2 Kebutuhan Zat Gizi Mikro

a. Vitamin

Kebutuhan vitamin dan mineral janin tidak diketahui secara pasti. Namun para ahli ada yang memperkirakannya berdasarkan vitamin yang terakumulasi pada janin. Misalnya vitamin E, dari berbagai studi yang dipublikasikan Filer (1968) dalam Rosso (1990), kandungan vitamin E pada janin meningkat secara proporsional dengan peningkatan berat tubuh berdasarkan kebutuhan energi janin. Selain itu kebutuhan vitamin dapat juga diperkirakan berdasarkan konsumsi energi pada janin, misalnya thiamin diperlukan sekitar 0,04 mg, niasin 1,2 mg, dan riboflavin 0,075 mg.

b. Mineral

Kebutuhan mineral juga diperkirakan melalui informasi kandungan mineral pada janin. Selama 2 minggu terakhir kehamilan, rata-rata janin memerlukan 3,1 mg/hr, angka ini lebih besar dibandingkan dengan kebutuhan bayi pada tahun pertama kehidupan yang hanya sekitar 0,6 mg/hr. Rata-rata kandungan zinc dalam tubuh janin sekitar 2,0 mg/hr atau 0,6 mg/kg/hr. Sedangkan kalsium sekitar 300 mg/hr (Rosso, 1990)

2.3.3 Peranan Plasenta

Plasenta bukan sekedar organ untuk transport makanan, tetapi juga mampu menyeleksi zat-zat makanan yang masuk dan proses lain

(resintesis) sebelum mencapai janin. Suplai zat-zat makanan ke janin yang sedang tumbuh tergantung pada jumlah darah ibu yang mengalir melalui plasenta dan zat-zat makanan yang diangkutnya. Efisiensi plasenta dalam mengkonsentrasikan, mensintesis dan transport zat-zat makanan yang menentukan suplai makanan ke janin.

Janin yang malnutrisi pada umumnya disebabkan oleh gangguan suplai makan dari ibu, misalnya pada kelainan pembuluh darah plasenta, ibu dengan KEP (Kurang Energi Protein) atau akibat berkurangnya transport zat-zat makanan melalui plasenta. Diperkirakan $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ bayi yang BBLR (Berat Bayi Lahir Rendah) dilahirkan pada usia kehamilan diatas 37 minggu, yang berarti kejadian BBLR tersebut disebabkan gangguan pertumbuhan sejak dalam kandungan, bukan karena usia kehamilan yang kurang.

Berbagai bagian dari plasenta ikut aktif dalam mentransfer, memproses dan mensintesis zat-zat makanan dalam pengaruh hormon ibu, janin dan plasenta. Udara dan air berdifusi bebas menembus plasenta, tetapi bagaimana mekanismenya belum diketahui. Zat-zat makanan tidak langsung dari darah ibu ke darah janin, tetapi dari darah ibu ke plasenta pada sisi ibu, dimana protein, enzim dan asam nukleat disintesis. Konversi dan sintesis selanjutnya terjadi pada plasenta di sisi janin.

Karbohidrat merupakan sumber utama bagi janin dan ini diperoleh secara kontinu dari transfer glukosa darah ibu melalui plasenta. Sedangkan lemak bukan sumber energi utama, hanya ditransfer secara terbatas dalam bentuk asam lemak melalui plasenta. Pertumbuhan sel janin adalah hasil dari sintesis protein yang berasal dari asam amino yang ditransfer melalui plasenta.

Ibu yang malnutrisi atau berasal dari golongan sosial ekonomi rendah, mempunyai plasenta yang beratnya lebih rendah dibandingkan dengan ibu yang tidak malnutrisi. Dari berbagai penelitian, penurunan berat plasenta berkisar 14-50%, jumlah DNA juga menurun, rasio protein/DNA menurun, permukaan villous berkurang, akibat pertukaran darah janin-ibu yang menurun. Berat badan lahir mempunyai korelasi yang bermakna dengan berat plasenta. Infeksi berat pada plasenta karena malaria dapat memengaruhi pertumbuhan janin.

F. Menentukan Usia Kehamilan dan Periode Kehamilan

-) Penentuan usia kehamilan dilakukan dengan berbagai macam cara, diantaranya :

- a. Rumus *Neagle*
 - b. Berdasarkan tinggi fundus uteri
 - c. Berdasarkan palpasi abdomen
 - d. *Quickening* (persepsi gerakan pertama janin)
 - e. Ultrasonografi (USG)
- a. Rumus *Neagle*
-) Untuk menentukan hari perkiraan lahir
 -) Rumus ini terutama berlaku untuk wanita yang siklus 28 hari sehingga ovulasi sering terjadi pada hari ke 14
 -) Caranya :
 1. Bila HPHT berada pada bulan 1, 2, 3, gunakan rumus
 Hari pertama haid +7
 Bulan saat haid +9
 Tidak perlu di +1 untuk tahun
 2. Bila HPHT berada pada bulan 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 gunakan rumus :
 Hari pertama haid +7
 Bulan saat haid -3
 Untuk tahun +1
- Contoh
1. Seorang ibu yang dating berkunjung ke bidan memberitahukan bahwa hari pertama haid terakhirnya adalah tanggal 13-2-2008. Hitung HPL-nya
 2. Seorang ibu yang dating berkunjung ke bidan memberitahukan bahwa hari pertama haid terakhirnya adalah tanggal 13-7-2008. Hitung HPL-nya
 3. Seorang ibu yang dating berkunjung ke bidan tanggal 11-2-2008 memberitahukan bahwa hari pertama haid terakhirnya adalah tanggal 14-8-2008. Hitung usia kehamilan ibu saat ini
- Jawab :
 13-2-2008

+7+9

20-11-2008

13-7-2008

+7-3+1

20-4-2009

Minggu	Hari	
14-8-2008		2
3	30-14 = 17	
9		4
2		
10		4
3		
11		4
2		
12		4
3		
1		4
3		
1-2-2008		1
4	11 hari	
	23 20	25 minggu
6 hari		

b. Berdasarkan Tinggi Fundus Uteri

-) Penting untuk diketahui bahwa pita ukur yang digunakan hendaknya terbuat dari bahan yang tidak bias mengendur
-) Saat pemeriksaan kandungan kemih ibu harus kosong
-) Pengukuran dengan menempatkan ujung pita ukur di atas simpisis dengan tetap mempertahankan pita ukur tetap

menempel pada dinding abdomen diukur jaraknya ke bagian atas simpisis

-) Pengukuran ini biasanya dilakukan pada usia kehamilan 24 minggu
-) Sebelum bulan ke -3, fundus uteri belum dapat diraba dari luar
 - o 12 minggu TFU Teraba 1-2 jari di atas simpisis
 - o 16 minggu TFU Teraba Pertengahan simpisis-pusat
 - o 20 minggu TFU Teraba 3 jari di bawah pusat
 - o 24 minggu TFU Teraba Setinggi pusat
 - o 28 minggu TFU Teraba 3 jari di atas pusat
 - o 32 minggu TFU Teraba Pertengahan px-pusat
 - o 36 minggu TFU Teraba Se-px/2-3 jari di bawah px
 - o 40 minggu TFU Teraba Pertengahan px-pusat

c. Berdasarkan Palpasi Abdomen

Menggunakan rumus Mc Donald

-) Tentukan tinggi fundus uteri (TFU)
-) Hasil pengukuran TFU dikalikan 2 lalu dibagi 7 untuk mengetahui gambaran umur kehamilan dalam satuan bulan
(TFU dalam cm x 2)
-) Untuk mengukur tafsiran berat janin dalam gram perlu mengetahui kepala janin sudah masuk pintu atas panggul atau belum. Rumusnya :
(TFU dalam cm – n) x 155 = ..gram
N = posisi kepala masih di atas spina ischiadika atau bawah. Bila di atas, dikurangi 12. Bila sudah di bawah, dikurangi 11

- d. *Quickening* (Persepsi Gerakan Pertama Janin)
-) Gerakan janin pertama biasanya dirasakan usia kehamilan 18 minggu (pada primigravida) dan 16 minggu (pada multi gravida)
- e. Ultrasonografi (USG)
- Penentuan umur kehamilan dengan USG menggunakan tiga cara :
-) Dengan mengukur diameter kantong gestasi kehamilan (GS = gestasional sac) untuk kehamilan 6-12 minggu
 -) Dengan mengukur jarak kepala – bokong (GRI = *grown Rump Length*) untuk umur kehamilan 7-14 minggu
 -) Dengan mengukur diameter biparietal (BPD) untuk kehamilan lebih dari 12 minggu
-) Menentukan Periode kehamilan
-) Periode atepartum mencakup waktu kehamilan, mulai dari HPHT sampai dimulainya persalinan yang ditandai dengan mulainya periode internal
 -) Periode antepartum dibagi tiga trimester, yaitu :
 - o Trimester I dimulai minggu ke-1 sampai dengan 12 minggu
 - o Trimester II dimulai minggu ke-13 sampai dengan 24 minggu
 - o Trimester III dimulai minggu ke-25 sampai dengan 40 minggu
 -) Pembagian setiap trimester ini tidak boleh dipakai untuk menunjukkan umur kehamilan, tetapi hanya untuk menunjukkan keadaan-keadaan atau penyulit-penyulit yang umumnya terjadi dalam periode tertentu. Misalkan, trimester I sering terjadi abortus, trimester III sering terjadi pre-eklamasi dan lain-lain.

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman anda mengenai materi pada Satuan Bahasan I dipersilahkan mengerjakan latihan berikut :

1. Buat rumusan tentang pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi!
2. Buat rumusan stuktur dan fungsi air ketuban!
3. Buat rumusan stuktur dan fungsi serta sirkulasi tali pusat!
4. Buat rumusan stuktur dan fungsi serta sirkulasi plasenta!

Rangkuman

1. Pertumbuhan dan Perkembangan Hasil Konsepsi secara noral dimulai dari 0 – 36 minggu
2. Ruang yang dilapisi oleh selaput janin (amniom dan korion) berisi air ketuban (*Liquor amnii*)
3. Tali pusat merentang dari pusat janin ke uri bagian permukaan fetal janin
4. Sistem sirkulasi darah janin, yaitu melalui : *Vena umbilical*, *Ductus venosus*, *Foramen ovale*, *Ductus arteriosus*
5. Penentuan usia kehamilan dilakukan dengan berbagai macam cara, diantaranya : Rumus Neagle, Berdasarkan tinggi fundus uteri, Berdasarkan palpasi abdomen, *Quickening* (persepsi gerakan pertama janin), Ultrasonografi (USG)

Tes Formatif

1. Jelaskan pembagian uri?
2. Jelaskan pembagian Periode antepartum?

Kunci Jawaban Tes Formatif

1. Uri dibagi menjadi dua bagian
 - a. Bagian fetal (janin)
 -) Terdiri dari korin frondosum dan vili
 -) Bagian permukaan janin diliputi oleh amnion yang kelihatan licin
 -) Di bawah bagian amnion ini berjalan bercabang-cabang pembuluh darah tali pusat
 -) Tali pusat akan berinsersi pada uri bagian

- permukaan janin
- b. Bagian Maternal (Bagian Ibu)
 -) Terdiri atas desidua kompakta yang terbentuk dari beberapa lobus dan kontiledon (15-20 buah)
 -) Desidua basalis pada uri matang disebut lempeng korion tempat sirkulasi utero-plasenta berjalan ke ruang-ruang intervili melalui tali pusat
2. Periode antepartum dibagi tiga trimester, yaitu :
- a. Trimester I dimulai minggu ke-1 sampai dengan 12 minggu
 - b. Trimester II dimulai minggu ke-13 sampai dengan 24 minggu
 - c. Trimester III dimulai minggu ke-25 sampai dengan 40 minggu



UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

BAB VI MENOPAUSE

SATUAN BAHASAN 6 :

TAHAP KEHIDUPAN PEREMPUAN, PATOFISIOLOGI, KELUHAN PADA MASA MENOPAUSE.

A. Gambaran singkat Mengenai Materi Kuliah

Materi kuliah ini membahas mengenai tahap kehidupan perempuan, patofisiologi menopause, keluhan pada masa menopause

B. Pedoman Mempelajari Materi

Baca dengan baik uraian mengenai tahap kehidupan perempuan, patofisiologi, keluhan pada masa menopause. Kemudian buatlah intisari/ringkasan tiap poin pembahasan. Fahami dengan baik intisari/ringkasan tersebut.

C. Tujuan Pembelajaran

1. Mahasiswa dapat menjelaskan tahap kehidupan perempuan
2. Mahasiswa dapat menjelaskan patofisiologi menopause
3. Mahasiswa dapat menjelaskan keluhan pada masa menopause
4. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang tahap kehidupan perempuan
5. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang patofisiologi menopause
6. Mahasiswa dapat membuat uraian sendiri tentang keluhan pada masa menopause
7. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang tahap kehidupan perempuan
8. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang patofisiologi menopause
9. Mahasiswa memahami manfaat pengetahuan tentang keluhan pada masa menopause

PENDAHULUAN

Sudah merupakan hukum alam bahwa setiap manusia akan menjadi tua. Proses penuaan itu sebenarnya terjadi sejak manusia dilahirkan dan berlangsung terus-menerus sepanjang kehidupannya.¹

Menopause adalah masa transisi yang terjadi pada wanita dimana terjadi perubahan fase usia subur ke usia tidak subur (First International Congress on the Menopause, 1976). Masa menopause ini sesungguhnya adalah masa normal (fisiologis) yang terjadi pada seorang wanita sebagai masa penyesuaiannya terhadap penurunan fungsi kelenjar endokrin reproduksi dalam hal ini ovarium, dimana pada masa ini terjadi perubahan-perubahan tertentu yang dapat menimbulkan gangguan-gangguan ringan sampai berat.¹

Memasuki tahun 2000 masalah menopause ini makin membebani kita karena dengan makin majunya tingkat kesehatan masyarakat dimana usia harapan hidup wanita semakin meningkat yang mana pada :

- Sebelum Maschi usia harapan hidup 25 tahun
- Sampai tahun 1000 mencapai 30 tahun
- Pada jaman pertengahan mencapai 40 tahun
- Pada tahun 1990 mencapai menopause
- Menjelang tahun 2000 mencapai 80 tahun

Dengan demikian wanita yang berusia lanjut, dalam arti kata dapat menikmati kehidupan setelah menopause atau setelah masa reproduksinya berlalu, akan semakin bertambah.¹

Usia harapan hidup waktu lahir (life expectancy at birth) laki-laki dan wanita akan terus meningkat pada masa datang, seiring dengan kemajuan pesat ilmu pengetahuan dan teknologi, perubahan lingkungan hidup yang lebih nyaman dan aman, perbaikan taraf ekonomi dan derajat kesehatan. Dalam 3 dekade mendatang, penduduk berusia 60 tahun atau lebih yang disebut manusia lanjut usia (Lansia), meningkat sebanyak 159% di negara berkembang dan 59% di negara maju.²

Pada tahun 2020 diperkirakan penduduk lansia di seluruh dunia akan melebihi 1 milyar jiwa, dimana wanita lebih banyak dari laki-laki. WHO memperkirakan pada tahun 2030 jumlah wanita yang berusia 50 tahun atau lebih menjadi sekitar 1,2 milyar, padahal pada tahun 1990 baru berjumlah 467 juta jiwa. Dengan demikian makin banyak wanita yang akan mengalami menopause dengan berbagai masalahnya, baik fisik, mental maupun psikososial.²

Usia harapan hidup bangsa-bangsa di dunia bervariasi lebar; di negara berkembang dewasa ini berkisar antara 50-60 tahun, sedangkan di negara-negara maju antara 70-80 tahun.²

Menurut Biro Pusat Statistik (BPS) pada tahun 1997 jumlah penduduk Indonesia 201,4 juta dengan 100,9 juta wanita, 14,3 juta

diantaranya berusia 50 tahun atau lebih. Pada tahun 2000 jumlah wanita berusia 50 tahun keatas diperkirakan 15,5 juta orang.²

Pada permulaan kemerdekaan usia harapan hidup wanita Indonesia 45 tahun, sehingga hanya sedikit yang mengenali menopause. Pada awal Pelita I, usia harapan hidup menjadi 48,05 tahun, pada tahun 1980 meningkat menjadi 50,9 tahun, 1985 menjadi 61,7 tahun, 1995 menjadi 66,7 tahun dan pada tahun 1998 menjadi 69,9 tahun. Ini berarti bahwa jika usia rata-rata menopause wanita Indonesia 50 tahun, maka mereka masih akan hidup sekitar 20 tahun lagi pasca menopause.²

KRONOLOGI MASA KEHIDUPAN WANITA

Pada perkembangan kehidupan seorang wanita akan mengalami perubahan-perubahan pada alat kandungannya, baik perubahan anatomik maupun perubahan fisiologisnya. Secara kronologis seorang wanita normal dalam kehidupannya akan mengalami berbagai fase yang merupakan suatu proses alamiah yang wajar.¹

Tahap Kehidupan Wanita¹

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| a. Masa kanak – kanak | : 00 - 08 tahun |
| b. Masa prepubertas | : 08 – 11 tahun |
| c. Masa pubertas | : 11 – (12 – 13) tahun |
| d. Masa reproduksi | : (12 – 13) – 40 tahun |
| e. Masa klimakterium | : 40 – 65 tahun |
| Premenopause | : 40 – 49 tahun |
| Post-menopause | : 49 – 52 tahun |
| Pre-senium | : 52 – 65 tahun |
| f. Masa senium | : 65 tahun ke atas |



- a. Masa kanak-kanak
- b. Belasan tahun : Energi fisik mencapai puncak pada usia 12 tahun
Mulai kehilangan kemampuan untuk mengubah fokus

- c. Dewasa muda dan sum- : Sel-sel saraf mulai menghilang dari otak dan sum-
sum tulang belakang
- d. Setengah umur : Kekuatan otot dan kecakapan mental telah melalui
puncaknya, produksi hormon
kewanitaannya mulai
menurun
- e. Masa menopause tertimbun : Kesuburan hilang, lemak tubuh mulai
dibeberapa tempat
- f. Mulainya masa tua tubuh menjadi : Lemahnya otot-otot yang membuat
bongkok, pendengaran pada frekwensi
tinggi
menurun sampai 75%, gangguan sendi
mulai timbul,
berat badan berkurang
- g. Masa tua terus, : Penurunan daya guna tubuh berlangsung
kekuatan otot menjadi setengah dari saat
usia 20
tahun. Kemampuan intelektual mulai
menurun sifat-
sifat berubah dan mungkin terjadi
gangguan otak
secara organik

PATOFISIOLOGI

Dalam bidang ilmu endokrinologi reproduksi, poros hipotalamus-hipofisis-ovarium sangatlah penting. Hipotalamus mengeluarkan hormon pelepas Gn-RH. Gn-RH ini sampai ke hipofisis untuk mengeluarkan FSH dan LH. Hipotalamus memproduksi Gn-RH. Hipofisis mensintesis dan memproduksi FSH dan LH. Gn-RH tidak dikeluarkan secara kontinyu namun secara bertahap (pulsatif). Gn-RH sangat berperan dalam pengeluaran LH. FSH memicu pematangan folikel di ovarium sehingga terjadi peningkatan hormon estrogen. Selama peningkatan folikel terjadi pembentukan inhibin. Estrogen menghambat pengeluaran LH dan FSH, namun inhibin menekan pengeluaran FSH lebih kuat lagi.³

Estrogen memicu pertumbuhan endometrium. LH memicu ovulasi dan sintesis progesteron di korpus luteum. Progesteron melepaskan endometrium yang telah menebal tersebut sehingga terjadilah darah haid.³

Haid adalah perdarahan secara periodik dan siklik dari uterus, disertai pelepasan (deskuamasi) endometrium.

Panjang siklus haid yang normal atau dianggap sebagai siklus yang klasik ialah 28 hari, tetapi variasinya cukup luas, bukan saja antara beberapa wanita tetapi juga pada wanita yang sama.

Panjang siklus haid yang biasa pada manusia ialah 25-32 hari dan kira-kira 97% wanita yang berovulasi siklus haidnya berkisar antara 18-42 hari.

Jika siklusnya kurang dari 18 hari atau lebih dari 42 hari dan tidak teratur, biasanya siklusnya anovulatoar.¹

Lama haid biasanya 3-5 hari, ada yang 1-2 hari diikuti darah sedikit-sedikit kemudian, dan ada yang 7-8 hari. Jumlah darah yang keluar rata-rata $33,2 \pm 16$ cc. Pada wanita yang lebih tua biasanya darah yang keluar lebih banyak. Jumlah darah haid lebih dari 80 cc dianggap patologik. Darah haid tidak membeku, mungkin disebabkan fibrinolisin.¹

Siklus haid terdiri dari tiga fase yaitu :¹

- a. Fase haid
Mulai pada saat timbulnya perdarahan haid sampai bersih, lamanya kurang lebih 2 sampai 6 hari
- b. Fase proliferasi atau fase folikuler
Fase ini dimulai sesudah haid yaitu pada hari ke-5 sampai hari ke-14. Pada fase ini endometrium akan mengadakan proliferasi sebagai persiapan untuk menerima ovum yang telah dibuahi. Pada fase ini estrogen dibentuk dalam jumlah yang cukup banyak. Lonjakan LH yang cukup dengan folikel yang matang mengakibatkan terjadinya ovulasi dimana folikel yang pecah 16-24 jam setelah lonjakan LH.
- c. Fase sekresi atau fase luteal
Fase ini mempunyai ciri khas yaitu terbentuknya korpus luteum. Korpus ini akan menghasilkan progesteron. Bila tidak terjadi kehamilan, estradiol dan progesteron akan menghambat FSH dan LH sehingga korpus luteum tidak tumbuh lagi. Akibat pengaruh dari estradiol dan progesteron akan terjadi penyempitan pembuluh darah endometrium yang berlanjut dengan rusaknya jaringan endometrium sehingga endometrium terlepas dan timbul perdarahan yang dikenal dengan haid (menstruasi).

Secara alami suatu ketika seorang wanita akan mengalami menopause dimana folikel akan habis. Karena tidak ada lagi folikel yang matang, maka produksi inhibin berhenti. FSH akan keluar dalam jumlah besar. Oleh karena itu, pada wanita menopause, FSH harus selalu lebih tinggi dari LH dan estrogen rendah. Namun perlu disadari bahwa bisa saja estrogen rendah, tetapi kadar FSH dan LH rendah. Rendahnya FSH dan LH ini diakibatkan oleh adanya kerusakan hipotalamus (tumor, infeksi).³

MENOPAUSE

Asal kata menopause dari bahasa Latin dan Greek yaitu mensis = bulan dan poresis = berhenti. Menopause adalah suatu titik dimana menstruasi berhenti untuk selamanya karena menghilangnya fungsi ovarium.¹

Pada saat kelahiran bayi wanita ia mempunyai 733.000 – 750.000 premordial folikel. Sedang pada usia 40-44 tahun rata-rata jumlah premordial sel menurun sampai 8.300 (350-28.000). Hal ini disebabkan selain telah terjadinya ovulasi pada setiap haid juga terjadi proses atresia yaitu proses awal pertumbuhan premordial folikel yang segera terhenti dalam beberapa hari. Proses ini berlangsung terus-menerus selama masa kehidupan reproduksi wanita, sehingga jelaslah premordial sel ini mulai berkurang.¹

Efek dari usia terhadap jumlah premordial folikel ¹

Jumlah wanita Batasan	Usia (tahun)	Rata-rata jumlah premordial sel pada ke-2 ovarium
5 28.500-750.000	06-09	486.600
5 85.000- 591.000	12-16	382.000
7 39.000-290.000	18-24	150.000
11 81.000-228.000	25-31	59.000
8 15.000-208.000	32-38	74.000
7 350 - 28.000	40-44	8.300

Pada saat menopause telah terjadi perubahan-perubahan pada ovarium seperti sklerosis pembuluh darah, berkurangnya sel telur dan

menurunnya sintesis steroid seks. Menurunnya fungsi ovarium, ini menyebabkan berkurangnya kemampuan ovarium untuk menjawab rangsangan gonadotropin. Hal ini mengakibatkan interaksi antara hipotalamus – hipofisis terganggu.¹

Yang pertama mengalami kegagalan adalah fungsi korpus luteum berarti rendahnya kadar estrogen dan tidak terbentuknya hormon progesteron menyebabkan berkurang sampai hilangnya umpan balik negatif terhadap hipotalamus. Keadaan ini mengakibatkan peningkatan produksi/pengeluaran FSH dan LH. Peningkatan kadar FSH merupakan petunjuk hormonal yang paling baik untuk mendiagnosis sindrom menopause. Secara endokrinologik masa menopause ditandai dengan turunnya estrogen dan meningkatnya gonotropin.¹

Pada umumnya menopause terjadi antara usia 40-50 tahun tetapi kadang-kadang tidak demikian halnya dimana :¹

- a. Menopause bisa terjadi lebih dini disebut sebagai **menopause prekoks** (prematuur) yang bisa disebabkan oleh karena faktor hereditas, penyakit menahun (anemia berat, tuberkulosis), radiasi, tindakan pembedahan dan pengangkatan kedua ovarium, gangguan peredaran darah ovarium dan gangguan gizi yang sangat berat.
- b. Menopause yang terlambat dimana seorang wanita masih mendapat haid diatas usia 52 tahun, hal ini merupakan alasan untuk memeriksakan diri lebih lanjut pada dokter, oleh karena hal ini biasa disebabkan fibroma, mioma uteri, tumor ovarium, kanker pada lapisan endometrium (dimana hal ini terjadi 95,5% pada usia 45-59 tahun).

KELUHAN PADA MASA MENOPAUSE

Keluhan pada masa menopause dibagi dalam 3 fase yaitu:

- a. Fase premenopause¹
Keluhan yang paling menonjol adalah gangguan haid yang dapat bersifat oligomenorea (siklus yang panjang) atau polimenorea (siklus yang pendek), sering juga banyaknya darah waktu haid berubah, sehingga terjadi hipomenorea (darah haid sedikit) atau hipermenorea (darah haid yang banyak). Yang paling mengganggu adalah metroragia (perdarahan yang tidak teratur).
- b. Fase perimenopause¹
Fase ini terjadi menjelang dan setelah menopause sekitar usia 50 tahun. Gejala yang paling menonjol adalah sindrom menopause berupa panas(hot flushes), keringat banyak, rasa takut, tegang, depresi, lekas marah, mudah tersinggung, gugup, sakit kepala, susah tidur, berdebar-debar, rasa semutan di tangan dan kaki serta nyeri tulang dan otot.

Gejala-gejala sementara yang umum pada fase premenopause dan perimenopause⁵

Gejala Vasomotor		Simptom Psikologi
<ul style="list-style-type: none">) Hot flushes) Keringat malam) Palpitasi 	<ul style="list-style-type: none">) Susah tidur) Daya ingat menurun) Hilangnya percaya diri) Perubahan perasaan) Cemas) Hilangnya libido 	<ul style="list-style-type: none">) Kesulitan dalam konsentrasi) Kesulitan membuat Keputusan) Hilangnya tenaga dan Kemauan) Mudah tersinggung) Berteriak

c. Pasca menopause ⁵

Beberapa wanita mengalami beragam gejala-gejala berat, sedangkan yang lainnya menunjukkan tidak ada reaksi atau reaksi minimal yang tidak dapat dikenal. Lebih dari 50% wanita perimenopause dan pascamenopause dini dinegara-negara industri (barat) mengeluhkan gejala-gejala akut yang bersifat sementara. Gejala ini biasanya tidak menetap sampai senium dan jelas berhubungan dengan klimakterik karena angka kejadiannya meningkat dengan tajam pada wanita-wanita dalam rentang umur yang relevan. Penurunan seks steroid mengakibatkan gejala-gejala vasomotor dan hal ini hampir tidak terjadi oleh karena kondisi lain; karena itu gejala ini khas dan spesifik pada masa klimakterik. Sedangkan gejala psikologis secara relatif juga sering dan khas tetapi gejala ini tidak spesifik karena juga dapat ditemukan pada usia-usia lain, walaupun angkanya lebih rendah dan mungkin tidak ada hubungannya dengan hilangnya estrogen.

Gejala yang berkaitan dengan tahun-tahun klimakterik dan pascamenopause ⁵

Konsekuensi akut kekurangan estrogen		
Gejala-gejala vasomotor © Hot flushes © Berkeringat © Susah tidur (insomnia) © Jantung berdebar (palpitasi)	Gejala-gejala saluran reproduksi © Vagina kering © Hilangnya libido © Dispareunia Gejala-gejala buang air kecil dan sindroma urethra	Gejala-gejala psikologis © Perubahan keadaan jiwa © Cemas © Hilangnya memori © Hilangnya konsentrasi © Mudah tersinggung
Konsekuensi kronis dari kekurangan estrogen		

- | |
|---|
| © Penyakit tulang kerangka : osteoporosis
© Penyakit kardiovaskuler dan stroke |
|---|

PERUBAHAN ORGANIK PADA MENOPAUSE

Hilangnya estrogen mempunyai efek pada jaringan reproduksi. Tanpa peranan hormon, jaringan yang tergantung pada estrogen mundur menjadi atrofi, yang ditandai dengan gejala-gejala sebagai berikut: vaskularisasi menurun, yaitu suplai darah lokal mengurang; serat-serat elastis terbelah-belah, volume sel berkurang. Jaringan atrofi tipis, kaku dan kurang resisten terhadap pengaruh dari luar. Hilangnya estrogen menyebabkan semua organ-organ dari seluruh genitalia interna atrofi.⁵

*Sistem Reproduksi*¹

- ☞ Saluran telur tuba mengalami penipisan pada selaput lendir dan akhirnya rambut getar yang berfungsi menyalurkan sel telur atau hasil pembuahan akan menghilang
- ☞ Uterus mengecil dan endometrium atrofi
- ☞ Serviks atrofi, memendek dan berkerut, setelah beberapa tahun dan tidak menonjol lagi ke dalam vagina dan bersatu dengan dinding vagina
- ☞ Vagina akan berkurang elastisitasnya, lipatan-lipatan menghilang, dinding menipis, mengalami kekeringan sehingga mudah mengalami vaginitis, dispareunia, lecet dan perdarahan vagina
- ☞ Vulva akan kehilangan jaringan lemak dan hilangnya rambut pubis mengakibatkan vulvitis atrofi yang kronis.
- ☞ Jaringan dasar panggul mengalami atrofi. Hilangnya tonus ketegangan otot dalam keadaan istirahat dan elastisitasnya dapat menyebabkan prolapsus uterovaginal
- ☞ Perineum dan anus menjadi atrofi, lemak sekitarnya menghilang. Tonus otot lingkat anus hilang pula sehingga terjadi inkontinensia alvi
- ☞ Dinding urethra mengalami atrofi, aktifitas ototnya hilang sehingga mudah terjadi infeksi. Keluhan dapat berupa sering berkemih, susah berkemih atau tidak dapat menahan untuk berkemih.
- ☞ Payudara menjadi datar dan kendur. Ligamen-ligamen yang merupakan bagian dari alat penggantung kehilangan elastisitasnya, papilla mammae mengecil dan kehilangan sifat erektalnya, pigmentasiipun berkurang.

Perubahan Organ Lainnya

1. Osteoporosis (Tulang keropos)¹

Kekurangan hormon estrogen akan dapat menyebabkan hilangnya massa tulang. Akibatnya dapat terjadi osteoporosis yang akhirnya akan

membuat tulang mudah patah. Definisi osteoporosis belum seragam digunakan oleh para ahli, sangat dianjurkan untuk tetap menggunakan definisi osteoporosis yang telah disepakati oleh “ Consensus Development Conference : Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis” yang berbunyi : osteoporosis adalah penyakit metabolisme tulang yang disirikan oleh pengurangan massa tulang dan kemunduran mikroarsitektur tulang sehingga risiko fraktur menjadi lebih besar karena fragilitas skelet meningkat.

Menurut Baziad A. osteoporosis adalah penyakit rapuh tulang usia 50 tahun atau lebih yang diatandai dengan berkurangnya densitas tulang. Sebenarnya baik pada laki-laki maupun wanita sudah merupakan kodrat kalau jaringan tulang suatu saat akan menyusut. Hanya saja pada wanita proses penyusutannya lebih besar, karena tulang wanita sangat dipengaruhi oleh hormon estrogen. Pada wanita, penyusutan terjadi sekitar 3% pertahun dan akan berlangsung terus hingga 5-10 tahun pasca menopause. Sepanjang hidup seorang wanita total jaringan tulang yang menyusut sekitar 40-50%, sedangkan pada laki-laki seumur hidupnya hanya mengalami penyusutan 20-30%.

Patofisiologi

Tulang adalah organ tubuh yang dinamis karena mempunyai kemampuan regenerasi secara terus menerus. Secara normal proses osteoporosis dan resorpsi tulang berjalan seimbang (osteoblas berfungsi dalam pembentukan tulang sedangkan osteoklas berperan dalam resorpsi tulang), sehingga kekuatan tulang tetap dipertahankan. Proses yang berlangsung berkesinambungan ini disebut remodelling yang berlangsung cepat pada usia muda dan melambat pada usia tua. Bila kecepatan resorpsi tulang meningkat melebihi kecepatan pembentukan tulang maka terjadilah osteoporosis. Akibatnya massa tulang berkurang sehingga menjadi lebih mudah patah. Osteoporosis ditentukan oleh puncak massa tulang setelah tulang dewasa dan kehilangan tulang setelah menopause. Massa tulang meningkat secara kontinyu sampai mencapai puncak pada usia 30-35 tahun. Pada wanita puncak massa tulang terjadi pada usia yang lebih muda dibandingkan laki-laki. Beberapa tahun setelah puncak densitas tercapai, terjadi pengurangan massa tulang sesuai dengan bertambahnya usia. Dengan meningkatnya usia terjadi penurunan fungsi osteoblas, gangguan penyerapan kalsium, kekeurangan vitamin D dan estrogen. Kekurangan estrogen pada menopause meningkatkan *bone turn over* dimana lebih banyak terjadi resorpsi tulang daripada pembentukan tulang. Fase remodelling ditingkatkan oleh hormon paratiroid, tiroksin, hormon pertumbuhan dan $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D dan berkurang oleh kalsitonin, estrogen dan glukokortikoid. Faktor lain yang berperan seperti kalsium, fosfat serta hidrokspirolin. Kalsium adalah komponen mineral terpenting dalam tulang dan berperan sebagai pengatur fungsi seluler serta *second messenger* intra seluler. Hormon paratiroid, kalsitonin dan vitamin D berperan untuk mempertahankan keseimbangan kalsium.

Hormon paratiroid tergantung pada dosis secara tidak langsung merangsang resorpsi tulang osteoklas, hormon paratiroid juga dapat meangsang proliferasi atau secara bersamaan menghambat aktifitas osteoblas.

Kalsitonin secara langsung bekerja pada osteoklas yang mempunyai reseptor kalsitonin sehingga menghambat resorpsi tulang. Bila konsentrasi kalsium meningkat, sekresi kalsitonin akan distimulasi.

Efek utama metabolit vitamin D3 $1,25(\text{OH})_2$ adalah untuk meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfor melalui usus dan menyediakan ion yang dibutuhkan untuk mineralisasi tulang.

Klasifikasi

Osteoporosis dibagi menjadi dua yaitu : osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer terjadi pada wanita pasca menopause, pada pria lanjut usia dan sering terjadi pada usia 53-75 tahun. Osteoporosis primer dihubungkan dengan kekurangan estrogen, absorpsi kalsium yang rendah dan penurunan fungsi paratiroid. Osteoporosis sekunder berkaitan dengan penyakit tertentu misalnya hiperparatiroidism, hipertiroidism, hiperaktifitas kelenjar adrenal, penyakit ginjal kronis, gastrektomi, diabetes melitus dan imobilisasi.

Dalam populasi kurang lebih 30% wanita masuk dalam kategori *high bone loser*. Mereka dapat dikenali dengan sistem skoring yang dikembangkan oleh Wren dkk.

Ciri-ciri berisiko menderita osteoporosis seperti:

1. Suku bangsa misalnya wanita kulit putih, oriental
2. Postur badan ramping/kurus
3. Mengalami menopause prekoks atau iatrogenik
4. Mereka yang berkebiasaan diet dengan komposisi:
rendah kalsium
tinggi alkohol
protein hewani yang berlebihan
tinggi fosfat
5. Terdapat riwayat osteoporosis dalam keluarga
6. Perokok aktif
7. Nulipara
8. Gaya hidup dengan aktifitas ringan
9. Mengidap penyakit dngan gangguan metabolisme mineral
10. Penyakit Cushing
11. Menggunakan pengobatan steroid jangka panjang

Gejala

Wanita pasca menopause yang menderita osteoporosis pada umumnya tidak menunjukkan gejala khas, dan pasien baru mengetahuinya setelah terjadi patah tulang. Tiga tempat yang sering mengalami patah tulang pada wanita pasca menopause yaitu : distal radius, vertebra, leher

femur. Kejadian patah tulang vertebra 3 kali lebih banyak pada wanita dibanding laki-laki sedangkan patah tulang leher femur 4 : 1 lebih banyak pada wanita. Pengukuran geometri pada leher femur telah berubah, dimana leher femur menjadi lebih panjang sementara lebarnya tetap. Penelitian di Selandia baru terhadap gambaran sinar X yang diambil dengan peralatan yang sama diantara tahun 1950an sampai dengan tahun 1990an dari 2 kelompok wanita yang berusia lebih dari 60 tahun. Pada tahun 1950an panjang rata-rata dari leher femur adalah 79,4 mm, pada tahun 1990an panjang leher femur sedikit meningkat menjadi 84,9 mm. Leher femur yang lebih panjang adalah lebih rapuh dan mudah terjadi patah tulang.

Osteoporosis pada vertebra dapat menyebabkan berkurangnya tinggi badan (2-4 cm) dan vertebra bungkuk kedepan (kifosis toraks, lordosis lumbalis hilang). Komplikasi akut neurologik yang dapat terjadi pada penderita osteoporosis torakolumbal adalah nyeri punggung bawah dengan atau tanpa spasme otot paraspinial, refleks simpatetik distrofi. Akibat kompresi radiks menimbulkan iskialgia, akibat kompresi *spinal cord* menimbulkan gangguan sensibilitas.

Perbedaan osteoporosis pada bangsa Asia dan barat menyebutkan bahwa bangsa Asia walaupun tinggi badan, berat badan dan asupan kalsium relatif rendah ternyata insidens patah tulang osteoporosis terutama koxa lebih rendah, hal ini disebabkan kebiasaan duduk jongkok pada orang Asia dibandingkan dengan kebiasaan duduk diatas kursi pada orang Barat. Dengan duduk jongkok maka kelompok otot sekitar koxa menjadi kuat dan membuat orang tersebut tidak mudah jatuh. Hal ini terbukti dengan orang Hongkong yang pindah ke Barat dan terbiasa duduk diatas kursi, maka ternyata insidens patah tulang meningkat.

Diagnosis dapat dilakukan dengan cara mulai dengan anamnesis sampai pemeriksaan seperti sinar X, pengukuran kuantitatif densitas mineral tulang, USG kulit dan pencacah terkomputerisasi (CT scan), biopsi tulang, pemeriksaan radioisotop, petanda *bone remodelling* yaitu petanda biokimia proses reabsorpsi dan pembentukan tulang.

2. Kekuatan Otot⁵

Produksi estrogen yang rendah dalam umur pascamenopause lambat atau bertahun-tahun mengakibatkan penurunan kekuatan otot.

3. Kulit dan Rambut⁵

Penuaan kulit ditandai dengan penipisan perlahan-lahan dan atrofi epidermal terutama di daerah yang terkena sinar matahari. Elastisitas dan kolagen dengan kelenjar sebacea dan keringat menjadi kurang aktif dan pembuluh darah menunjukkan tanda sklerosis. Ditandai dengan pembentukan kerut-kerut dan tampak bergaris-garis, kulit yang kering, gatal dan mudah terkena trauma.

Distribusi rambut pada kulit berubah dibagian yang berbeda dari tubuh; jumlah rambut meningkat pada muka dan menurun didaerah pubis, ketiak dan daerah kepala. Distribusi rambut laki-laki (hirsutisme) mungkin disebabkan oleh penurunan rasio androgen/estrogen.

4. Penyakit Jantung Koroner

Selama usia reproduksi, wanita dilindungi dari penyakit jantung koroner. Wanita tertunda sepuluh tahun dari laki-laki dalam kejadian penyakit jantung koroner, suatu kontribusi yang bermakna terhadap perlindungan ini ditujukan oleh tingginya kadar HDL (High Density Lipoprotein) pada waktu yang lebih muda, tampaknya sebagai efek estrogen.

Profil lipid pada wanita premenopause berbeda dengan laki-laki dimana wanita mempunyai kadar kolesterol total dan LDL (Low Density Lipoprotein) yang lebih rendah dan kadar HDL serta rasio HDL / total kolesterol yang lebih tinggi. Setelah menopause didapatkan perubahan berupa peningkatan LDL dan kolesterol total, menurunnya HDL dan rasio HDL/kolesterol total. Peninggian kolesterol plasma dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit jantung koroner.

Penelitian pada binatang percobaan telah menunjukkan bahwa estrogen menghambat perkembangan kelainan aterosklerosis melalui satu atau beberapa mekanisme. Hal ini disokong oleh adanya reseptor-reseptor estrogen dan progesteron dalam endotelium dan otot polos dari pembuluh darah arteri manusia.

Beberapa mekanisme kerja estrogen dalam mencegah terjadinya penyakit jantung koroner adalah:

- ♦ Estrogen memicu produksi zat anti agregasi, prostasiklin dan endotelin dari sel-sel endotel pembuluh darah. Prostatiklin sebagai vasodilator sedangkan endotelin sebagai zat relaksasi otot pembuluh darah. Pada waktu pasca menopause dijumpai penurunan produksi prostasiklin oleh arteri uterina sebanyak 70%.
- ♦ Estrogen dapat meningkatkan aliran darah arteri, dengan kata lain estrogen memiliki khasiat inotropik dengan meningkatkan kardiak output.
- ♦ Peningkatan kejadian penyakit jantung koroner dihubungkan pula dengan kadar lipoprotein HDL dan LDL dalam serum. Kadar HDL yang tinggi ternyata dapat mencegah risiko terkena penyakit jantung koroner, sehingga HDL dilihat sebagai lipoprotein yang kardioprotektif. Estrogen dapat meningkatkan kadar HDL serum dan menurunkan kadar LDL serum.
- ♦ Estrogen memiliki sifat sebagai kalsium antagonis seperti halnya nifedipin dan nicardipin.
- ♦ Perbaikan metabolisme glukosa perifer sehingga terjadi penurunan kadar insulin sirkulasi.

- ♦ Menghambat oksidasi lipoprotein.

Dapat dimengerti bahwa estrogen mempunyai peranan perlindungan terhadap penyakit jantung koroner. Waktu terjadinya menopause wanita tidak lagi menghasilkan estrogen oleh karena itu wanita berada dalam status kekurangan estrogen, risiko penyakit jantung koroner pada wanita pasca menopause dua kali lipat.

Pada pemberian estrogen lokal seperti vaginal krem atau secara transdermal akan dijumpai kadar estradiol yang tinggi dalam serum. Hal ini disebabkan absorpsi yang cepat oleh mukosa vagina atau melalui kulit dan pula karena estrogen tidak melalui usus dan hati sehingga tidak terjadi metabolisme pada kedua organ tersebut. Karena pemberian cara ini tidak melewati hati maka tidak terjadi pembentukan HDL dan somatomedin. HDL merupakan lipoprotein yang memiliki sifat kardioprotektif, sedangkan somatomedin diperlukan untuk membantu absorpsi kalsium. Oleh karena itu hanya pemberian secara oral sajalah yang dapat digunakan untuk pencegahan penyakit jantung koroner.

5. Susunan Saraf Pusat (SSP) ⁵

Kekurangan estrogen menurunkan sintesis serotonin dalam otak yang dapat menyebabkan susah tidur (insomnia). Keluhan ini tidak berdiri sendiri tetapi diikuti dengan gejala lain : kencing malam, hot flushes dan melemahnya status psikis- dianggap secara primer memengaruhi gangguan tidur.

6. Demensia Tipe Alzheimer (DTA)

DTA termasuk salah satu penyakit yang banyak ditemukan pada wanita pasca menopause. Kalau sudah terkena penyakit ini maka akan sulit untuk disembuhkan oleh karena sel-sel otak yang sudah rusak sulit untuk beregenerasi kembali dan pengobatan apapun yang akan diberikan sudah terlambat. Oleh karena itu satu-satunya cara yang dapat dilakukan tindakan pencegahan. Untunglah pada wanita pasca menopause dengan pemberian estrogen sejak awal menopause dapat memperlambat timbulnya DTA.

DTA adalah suatu bentuk demensia dengan deteorisasi fungsi mental yang khas dimana kehilangan fungsi memori dan gangguan tingkah laku seperti disorientasi. Pada wanita dengan DTA bagian-bagian tertentu dari otaknya seperti korteks serebri, hipokampus dan amigdale yang bertanggung jawab untuk fungsi memori dan kognitif terjadi perubahan-perubahan akibat menumpuknya protein-protein yang abnormal (neurotoksik). Dasar patologik dari DTA adalah terjadi penumpukan-penumpukan protein yang toksik yang dikenal dengan plak senil (plak amiloid) yaitu amiloid beta 4 peptid yang terdiri dari 40 asam amino membentuk ikatan yang tebal. Protein-protein yang toksik ini selain banyuak dijumpai pada ekstra seluler, juga banyak dijumpai

intraseluler. Penumpukan plak senil ini dijumpai sekitar pembuluh darah kecil dari cabang neuron disekitar sel astrosit. Lama kelamaan penumpukan ini mengakibatkan kerusakan pada neuron. Yang pertama kali rusak adalah sinaps sehingga terjadi gangguan sistem transformasi dan barulah kemudian diikuti dengan kerusakan yang berat pada neuron sampai tidak berfungsi lagi. Gejala klinis pertama DTA adalah gangguan neuron yang kemudian diikuti dengan gangguan intelektual dengan akibatnya ketidakmampuan pasien untuk melakukan aktifitas sehari-hari sehingga memerlukan perawatan khusus. Pemberian terapi hormon pengganti dengan estrogen ternyata dapat meningkatkan fungsi memori wanita pre dan pasca menopause. Penelitian telah membuktikan bahwa pemberian estradiol dapat meningkatkan aliran darah keotak, memicu regulasi pertumbuhan sel-sel neuron dan khasiat sinaptogenesis. Dan telah ditemukan reseptor estrogen untuk pertumbuhan syaraf yang DNA nyapun ternyata memiliki elemen estrogen.

Ohkura dalam penelitiannya mengenai efek estrogen pada DTA menyimpulkan bahwa ada 3 perbaikan pada fungsi kognitif, aliran darah dan aktifitas gelombang otak. Penelitian epidemiologi terhadap 8881 wanita di California menyimpulkan wanita yang mendapat terapi hormon pengganti dengan estrogen mempunyai risiko yang lebih rendah dibandingkan wanita yang tidak mendapatkan terapi hormon pengganti dengan estrogen, hal ini dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme yaitu adanya efek neurotransmitter melalui reseptor estrogen pada otak, efek pertumbuhan sel-sel saraf dan efek vaskuler. Penelitian lain oleh Hideo Honjo menyimpulkan ada 4 efek estrogen terhadap perbaikan gejala-gejala DTA yaitu : perbaikan status depresi, meningkatkan aliran darah otak, memengaruhi mekanisme antikolinergik pada susunan saraf pusat dan supresi apolipoprotein E yang menyebabkan plak senil.

7. Mata Kering⁵

Salah satu efek ekstragenital penurunan kadar estrogen adalah mata menjadi kering. Sindroma mata kering adalah suatu kumpulan dari gejala-gejala yang membuat air mata terbenyung akibat ketidakseimbangan dalam kuantitas atau kualitas air mata. Gejala-gejala ini meliputi rasa panas pada mata, merah, berkedip, mata dengan rasa berpasir dan mata berair.

8. Kanker Kolon⁵

Peningkatan risiko kanker kolon terutama erat kaitannya dengan bertambahnya usia dan adanya riwayat keluarga. Kanker kolon adalah sebab kematian karena kanker yang paling sering pada wanita.

Pencegahan kanker kolon dengan uji deteksi dini, minum aspirin, terapi estrogen pengganti, olah raga dan kontrol berat badan, kebiasaan makan, menghindari rokok.

Kalsium, vitamin D, asam folat membuat insidens kanker kolon menurun. Cara-cara diet untuk anti kanker kolon termasuk membatasi gula dan minuman beralkohol.

Masalah kejiwaan pada klimakterium¹

Selama ini terdapat berbagai pendapat dari para ahli tentang sejauh mana masa klimakterium memengaruhi masalah kejiwaan dan sebaliknya tetapi mereka sepakat bahwa pada masa ini keluhan kejiwaan memang akan sering dialami seorang wanita yang tergantung pada prinsipnya tentang menopause.

Usia klimakterium tidak mengakibatkan timbulnya penyakit kejiwaan tetapi diketahui bahwa pada usia ini terjadi peningkatan keluhan kejiwaan :

- a. rasa lelah dan semangat yang menurun
- b. pusing dan sakit kepala
- c. sukar tidur
- d. apatis dan merasa hidup tidak berarti lagi
- e. kehilangan kemampuan untuk berkonsentrasi
- f. rasa hidup tertekan dan depresi
- g. rasa tegang dan cemas
- h. perubahan nafsu seksual
- i. sesak napas
- j. suasana kejiwaan yang berubah-ubah

Secara psikologik banyak perubahan yang terjadi pada masa menopause ini seperti :

- a. Berhentinya haid dan berhentinya masa subur yang dapat diartikan berhentinya fungsi sebagai wanita.
- b. Pada masa ini biasanya keluarga telah mapan, anak-anak telah dewasa dan mulai sendiri mengakibatkan tersisanya banyak waktu bagi wanita untuk memperhatikan diri sendiri. Keadaan ini dapat menimbulkan rasa tidak dibutuhkan lagi oleh keluarganya. Tetapi dapat terjadi suami sakit-sakitan atau meninggal dunia dan sang wanita dihadapkan pada masalah tekanan jiwa atau stres baru.
- c. Pada wanita menjadi tua dinilai oleh sebagian kelompok dengan kehilangan penampilan dan daya tarik sehingga masa ini tidak dikehendaki kehadirannya.
- d. Perubahan fisik akibat perubahan hormon kewanitaannya mengakibatkan secara fisik menjadi kurang menarik dibandingkan saat masih muda. Hal ini dapat mengurangi rasa percaya diri serta hubungan seksual dengan suami.

Beberapa ahli psikologi mempunyai kesimpulan sementara yang dikemukakan berdasarkan data mengenai siklus menstruasi dan menopause, bahwa kadar estrogen yang tinggi mempunyai hubungan dengan suasana hati yang positif. Sedangkan kadar estrogen yang rendah berhubungan dengan suasana hati negatif. Secara psikologis wanita dalam usia klimakterik berada dalam suatu tahap mental yang bisa disebut sebagai tantangan untuk mengadakan reorganisasi dari kepribadiannya.

Tanggapan atau reaksi seorang wanita terhadap datangnya masa klimakterik ini dapat dibagi atas beberapa cara yaitu :¹

- a. Reaksi pasif : secara pasrah sang wanita menerima hal yang tak dapat dielakkan lagi. Biasanya ditemukan pada wanita yang berpendidikan rendah dan tinggal dipedesaan.
- b. Reaksi neurosis : reaksi yang ditimbulkan oleh penolakan yang keras akan datangnya masa klimakterik, ini ditandai dengan timbulnya keluhan-keluhan seperti rasa cemas, rasa tertekan/depresi dan mudah tersinggung.
- c. Reaksi hiperaktif : reaksi penolakan dengan seolah-olah mengabaikan datangnya masa klimakterik ini dengan cara meningkatkan perhatian pada pekerjaan dan hobi serta tak setuju pada keluhan wanita lain.
- d. Reaksi adekuat : reaksi wajar yang diberikan wanita yang memasuki masa klimakterik ini dialami sebagian besar wanita. Hal ini dapat terjadi secara efektif pada wanita yang emosionalnya sehat. Keluhan psikologik berupa sifat mudah tersinggung, rasa depresi atau rendah diri, rasa takut, gugup dan gangguan emosional lainnya lebih mudah terjadi pada wanita dengan emosi yang labil. Apabila pengendalian diri pada masa ini tidak dapat diatasi, akan mudah terjadi gangguan kepribadian (psikologik) yang lebih berat sampai terjadi gangguan kejiwaan dan memerlukan pengobatan.

SEKSUALITAS¹

Banyak wanita yang berpendapat bahwa hubungan seks tidak mungkin dilakukan lagi pada masa klimakterium. Pendapat seperti ini tidak dapat dibenarkan lagi, hubungan seks tetap dapat dilakukan meskipun usia telah lanjut.

Akibat kekurangan estrogen, vagina menjadi kering dan mudah cedera sehingga rasa sakit sewaktu bersenggama. Rasa sakit ini hanya dengan pemberian hormon berupa tablet estrogen maupun berupa krem vagina.

Konsultasi dan meminta nasehat dokter merupakan cara terbaik. Masalah utama yang menyebabkan wanita tidak mau melakukan hubungan seks adalah faktor psikis wanita tersebut. Para wanita ini timbul rasa takut, gelisah, tegang sehingga sulit melakukannya. Keadaan yang

serupa kadang-kadang juga ditemukan pada suami. Istri dan suami mengeluh bahwa mereka sudah tua, kulit sudah keriput dan badan lemah untuk melakukan hubungan seks lagi.

Hubungan seks sangat memegang peranan dalam hubungan sebagai suami istri. Setiap masalah yang timbul akan menyebabkan keretakan dalam rumah tangga. Dalam memecahkan masalah-masalah seperti ini carilah orang ketiga dan cobalah mengemukakan semua masalah yang ada.

UPAYA MENGHADAPI MENOPAUSE¹

Sejak awal tahun 1986 di Jakarta telah didirikan suatu perkumpulan Perkumpulan Penyantun Kesejahteraan Wanita (PPKW) yang merupakan wadah kegiatan klinis maupun sosial untuk mengelola masalah perubahan alamiah pada wanita, khususnya menopause serta pengaruhnya terhadap kesejahteraan keluarga dan lingkungan.

Organisasi ini menjadi anggota "International Menopause Society" yang telah mengadakan kongresnya yang ke-5 pada tanggal 6-10 April 1987 di Sorrento Italy, salah satu kegiatannya adalah membuka klinik-klinik menopause yang secara multidisiplin mengelola kasus-kasus menopause.

Seorang ahli jiwa dapat membantu para wanita menyesuaikan diri dengan perubahan-perubahan yang terjadi pada menopause. Kelainan pada alat kandungan dan payudara tentunya perlu dikonsultasikan kepada dokter ahli kandungan. Bagaimanapun pengobatan yang dilakukan secara dini akan jauh lebih berhasil dari pada pengobatan pada kelainan yang sudah lanjut.

PENATALAKSANAAN MENOPAUSE SECARA MEDIK¹

Walaupun sindroma menopause ini disebabkan oleh berkurangnya estrogen namun bukan berarti bahwa pemberian estrogen saja sudah dapat menjawab semua permasalahan tersebut tetapi diperlukan suatu tim disiplin keahlian yang lain untuk mengatasi secara terpadu.

Sebelum mulai terapi sulih hormon (TSH) sebaiknya jelaskan tujuan pemberian TSH seperti: kegunaannya, apa yang dimaksud TSH, lama pemberian, kemungkinan efek samping, risiko kanker payudara, penambahan berat badan dan pemeriksaan dasar seperti:

- ❖ Anamnesis
- ❖ Pemeriksaan fisik: tekanan darah, berat badan, pem. Ginekologik, payudara
- ❖ Apusan Pap
- ❖ USG genitalia interna
- ❖ Laboratorium:
 1. Fungsi hati: SGOT SGPT
 2. Fungsi ginjal: ureum, kreatinin

3. Gula darah: puasa, post prandial

4. Lipid: HDL, LDL, kolesterol

❖ Mamografi

❖ Densitometri

Ada beberapa prinsip dasar yang perlu diketahui untuk TSH:

1. Bila estrogen digunakan sebagai TSH maka harus diberikan secara kontinu
2. Estrogen harus selalu dikombinasikan dengan progesteron kecuali bila uterus telah diangkat
3. Lama pemberian progesteron 12-14 hari
4. Pemberian secara sekuensial lebih diutamakan
5. Pada wanita pre menopause lebih dianjurkan pemberian secara sekuensial
6. Dosis progesteron harus dimulai dengan dosis yang paling rendah, tetapi dosis tersebut harus dapat mencegah kelainan endometrium
7. Yang lebih diutamakan progesteron dan estrogen alamiah
8. Pada wanita yang masih ingin haid atau perdarahan yang akan terjadi bukan merupakan masalah, maka diutamakan pemberian secara sekuensial
9. Pada wanita yang tidak ingin haid lagi dan perdarahan yang akan terjadi merupakan suatu gangguan maka dianjurkan pemberian secara kontinu
10. Mulailah dengan dosis estrogen yang paling rendah, namun cukup untuk pencegahan osteoporosis dan penyakit jantung koroner
11. Estrogen dapat dikombinasikan dengan androgen seperti dehidroepiandrosteron sulfat terutama pada wanita dengan keluhan gangguan libido.

Beberapa prinsip yang perlu diketahui dalam penggunaan TSH, yaitu tergantung beberapa hal:

- ❖ Pasien sudah histerektomi atau belum
- ❖ Perdarahan lucut diharapkan atau tidak
- ❖ Tujuan pengobatan
- ❖ Keluhan-keluhan yang menonjol

Beberapa prinsip tersebut adalah:

- θ Pre menopause dengan keluhan-keluhan klimakterium dan uterus yang masih utuh diberikan estrogen dan progesteron secara siklik
- θ Pre menopause dengan keluhan-keluhan klimakterium dan telah di histerektomi hanya diberikan estrogen
- θ Pasca menopause dengan telah dihisterektomi hanya diberikan estrogen
- θ Pasca menopause dengan uterus masih utuh beberapa alternatif yang dapat dipilih :
 1. Estrogen dan progesteron secara siklik

2. Estrogen dan progesteron secara kontinu
- ⊖ Pasca menopause dengan keluhan-keluhan vaginal dan tidak menghendaki TSH jangka panjang diberikan estrogen lokal untuk vagina secara intermitten
- ⊖ Pre atau pasca menopause dengan keluhan-keluhan vasomotor dan kontraindikasi untuk pemberian estrogen diberikan depoprovera atau klonidin

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Secara garis besar pemberian TSH bukan untuk mencegah supaya tidak menjadi tua melainkan agar memasuki usia tua lebih menyenangkan dan terhindar dari berbagai penyakit.

Keadaan yang merupakan indikasi pemberian TSH seperti:

- ❖ Penderita dengan keluhan yang berhubungan dengan kekurangan estrogen
- ❖ Pencegahan dan terapi osteoporosis
- ❖ Pencegahan penyakit kardiovaskuler dan kematian akibat kelainan kardiovaskuler

Beberapa keuntungan pemberian TSH adalah:

1. Menghilangkan berbagai macam keluhan klimakterium
2. Estrogen meningkatkan absorpsi kalsium di usus dan memicu sintesis kolagen tubuh sehingga tulang, kulit dan vagina menjadi elastis
3. Estrogen memicu sintesis HDL, prostasiklin, meningkatkan aliran darah ke jantung
4. Estrogen memicu kalsitonin yang kadarnya dapat mencapai kadar wanita normal. Estrogen memicu sintesis samatomedin di hati, sehingga terjadi peningkatan absorpsi kalsium di hati.

Beberapa keadaan merupakan kontraindikasi pemakaian estrogen:

- ❖ Perdarahan pervaginam yang belum jelas penyebabnya
- ❖ Kerusakan hati yang berat/penyakit hati akut
- ❖ Deep trombosis vena akut
- ❖ Tromboemboli akut
- ❖ Sedang menderita kanker payudara
- ❖ Sedang menderita kanker endometrium
- ❖ Hiperlipidemia karena kelainan hereditas
- ❖ Porfiri

Kontraindikasi untuk terapi progesteron adalah meningioma

Dasar penatalaksanaan meliputi:

1. *Penatalaksanaan Umum*

Meliputi wawancara dan pendidikan. Langkah pertama perlu ditekankan bahwa melintasnya masa ini dalam kehidupan tidaklah berarti berakhirnya kehidupan. Melainkan hanya bermula suatu

tingkat kehidupan yang baru. Hubungan antara penderita dengan dokter yang saling percaya akan dapat memberikan sokongan yang besar dalam mencegah terjadinya salah paham sehubungan dengan masalah yang peka ini.

2. *Pengobatan Gejala Non Hormonal*

Gejala yang cukup berat harus diobati secara aktif dengan medikamentosa yang sesuai dengan keadaan perorangan. Dalam prakteknya, pengobatan akan sangat ditunjang oleh latihan-latihan jasmani yang teratur, istirahat yang cukup serta diet yang sesuai.

3. *Pengobatan Hormonal*

Pengobatan hormonal bukanlah tanpa risiko, karena itu sebelum pemberian hormonal perlu diketahui syarat-syarat pemberian estrogen, seperti :

- a. Apakah tekanan darah normal ?
- b. Apakah ada kelainan pada serviks dan payudara (keganasan)?
- c. Apakah uterus membesar?
- d. Apakah hati dan kelenjar tiroid normal?
- e. Apakah terdapat varises?

Bila terdapat kelainan seperti tersebut diatas maka estrogen tidak dapat diberikan. Estrogen yang dipakai sebagai substitusi adalah estrogen alamiah (konjugasi estrogen, estriol) dan estrogen sintetik etinilestradiol yang merupakan estrogen kuat . Salah satu contoh : Progynova (2 mg estriol valerat). Diberikan 1x1 tab/hari → selama 20 hari istirahat 8 hari kemudian dinilai, kalau sedikit perubahan diteruskan 1x1 tab/hari, bila ada perbaikan diteruskan 1x1 tab/hari.

Estrogen alamiah ini berupa estrogen lemah dan mempunyai waktu paruh yang lebih singkat dari estrogen kuat, karena itu maka estrogen ini tidak merangsang terjadinya hiperplasia endometrium. Walaupun demikian efek terhadap serviks, vulva, vagina, uretra, kandung kemih dan kulit sama dengan estrogen lainnya, sedangkan efek estrogen lemah dalam merangsang kondisi mastipatia pada mammae masih dipertanyakan apakah hal ini merupakan efek profilaktik terhadap keganasan mammae.

Penggunaan estrogen kuat (sintetik) lebih cepat mengurangi keluhan-keluhan klimakterium tetapi dapat meningkatkan kadar renin dan faktor pembekuan darah yang mana hal ini dapat menyebabkan hipertensi dan risiko tromboemboli selain itu lebih sulit dimetabolisme dihati.

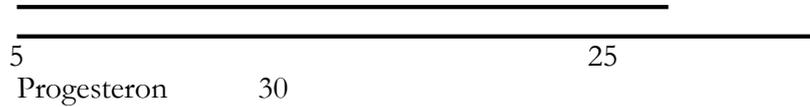
Penggunaan estrogen kuat sebaiknya dikombinasikan dengan progesteron untuk mengurangi risiko timbulnya keganasan pada endometrium dan kelenjar mammae.

Progesteron yang digunakan adalah progesteron alamiah seperti medroksi progesteron, tidak mengganggu metabolisme lipid (HDL) sehingga mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler.

Pemberian kombinasi dapat dilakukan dengan oral siklik sebagai berikut:

1. Pemberian estrogen dari hari ke 5 hingga ke 25 diikuti progesteron dari hari ke 26 hingga ke 30 siklus haid.

Estrogen



2. Pemberian estrogen saja, terutama estrogen lemah seperti estriol, selama 21 hari berturut-turut disusul dengan masa istirahat selama 7 hari.

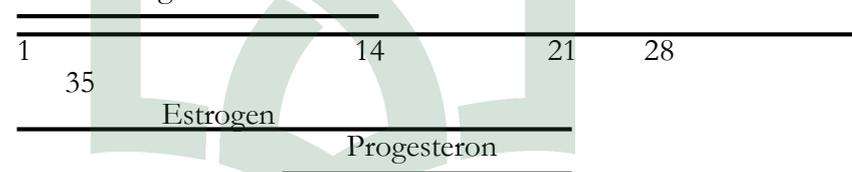
Estrogen



3. Pemberian estrogen selama 35 hari diselingi pemberian progesteron pada hari 1 – 14.

Estrogen

Progesteron



Perdarahan lutut

Jenis-jenis estrogen dan progesteron serta dosis yang dapat dipergunakan adalah:

Hormon	Dosis (mg)
--------	------------

	Estrogen :
	- Estrogen konjugasi
0,625 – 1,25	
	- Estradiol valerat
2 – 4	
	- Etinilestradiol
0,01 – 0,02	
	- Estriol
2 – 8	
	Progesteron :
	- Medroksi progesteron asetat
5 – 10	
	- Dydrogesteron
10 – 10	
	- Noretisteron
1,25 – 5	
	- Levonorgestrel
0,03	

Pengobatan diberikan selama 18-24 bulan dan bila perlu dapat diberikan 8-10 tahun. Selama pengobatan jangka panjang penderita diharuskan memeriksakan diri pada dokter secara teratur. Tindakan ini merupakan jamina yang terbaik bagi wanita tersebut. Perdarahan yang tidak teratur, jumlahnya banyak, buang air besar/kecil bercampur darah merupakan hal perlu dicurigai terhadap keganasan. Hal-hal seperti ini tidak perlu menimbulkan kekhawatiran yang berlebih-lebihan tetapi merupakan alasan untuk mau berkonsultasi dengan dokter. Setiap wanita diatas 40 tahun diharuskan memeriksakan diri ke dokter paling sedikit 2 kali setahun. Dengan pemeriksaan sederhana saja seperti pap smear dan perabaan payudara, dokter telah mengetahui adanya keganasan atau paling tidak dapat mengenal keganasan pada stadium dini.

- I. Para ahli menganjurkan cukup melakukan pap smear setiap 6 bulan dan mamografi setiap 2 tahun bagi pasien yang dikeluarganya ada menderita kanker payudara maka mamografi dikerjakan setiap tahun. Pemeriksaan jenis lain seperti laboratorium kimia darah hanya atas indikasi saja. Penghentian pemeberian TSH baru dilakukan bila ditemukan perubahan hasil laboratorium yang menyolok.
- II. Macam-macam preparat TSH :
 - Preparat estrogen
 1. Estrogen sintetik : etinil estradiol 10-15 mcg (Lynoral)
 2. Estrogen alamiah
 - ❖ Estrogen konyugasi : 0,625-1,25 mg (Premarin, Presomen, Clamirest)

❖ Estradiol valerat : 1-2 mg (Progynova)

❖ Estropiate : 0,625-1,25 mg (Ogen)

Preparat kombinasi

a. *Cyclo progynova*

Terdiri dari 11 tablet Estradiol valerat 2 mg + 10 tablet Estradiol valerat dengan 0,5 mg Norgestrel

EV 2 mg = 11 hari EV 2 mg + Norgestrel 0,5 mg

1	11
21	

b. Climen

Terdiri dari 11 tablet Estradiol valerat+10 tablet dengan MPA 1 mg

EV 2 mg = 11 hari EV 2 mg + 1 mg MPA

1	11
21	

c. Dilena

Terdiri dari Premarin (CEE) 0,625 mg 11 tablet + 10 tablet dengan MPA 5 mg

CEE 0,625 mg = 11 hari CEE 0,625 mg + 5 mg MPA

1	11
21	

Preparat kombinasi lain

Contoh : Tibolon mengandung estrogen progestin dan androgen

like (Livial 28 tablet)

Latihan

Untuk memperdalam pemahaman anda mengenai materi pada Satuan Bahasan I dipersilahkan mengerjakan latihan berikut :

1. Buat rumusan tentang tahap kehidupan perempuan!
2. Buat rumusan patofisiologi menopause!
3. Buat rumusan keluhan pada masa menopause pertumbuhan!

Rangkuman

1. Dalam bidang ilmu endokrinologi reproduksi, poros hipotalamus-hipofisis-ovarium sangatlah penting. Hipotalamus mengeluarkan hormon pelepas Gn-RH. Gn-RH ini sampai ke hipofisis untuk mengeluarkan FSH dan LH. Hipotalamus memproduksi Gn-RH. Hipofisis mensintesis dan memproduksi FSH dan LH. Gn-RH tidak dikeluarkan secara kontinyu namun secara bertahap (pulsatif). Gn-RH sangat berperan dalam pengeluaran LH. FSH memicu pematangan folikel di ovarium sehingga terjadi peningkatan hormon estrogen. Selama peningkatan folikel terjadi pembentukan inhibin. Estrogen menghambat pengeluaran LH dan FSH, namun inhibin menekan pengeluaran FSH lebih kuat lagi
2. Gejala menopause dapat berupa osteoporosis, menurunnya kekuatan otot, rambut dll

Tes Formatif

1. Jelaskan pembagian keluhan pada masa menopauseuri?

Kunci Jawaban Tes Formatif

1. Keluhan pada masa menopause dibagi dalam 3 fase yaitu:

a. Fase premenopause

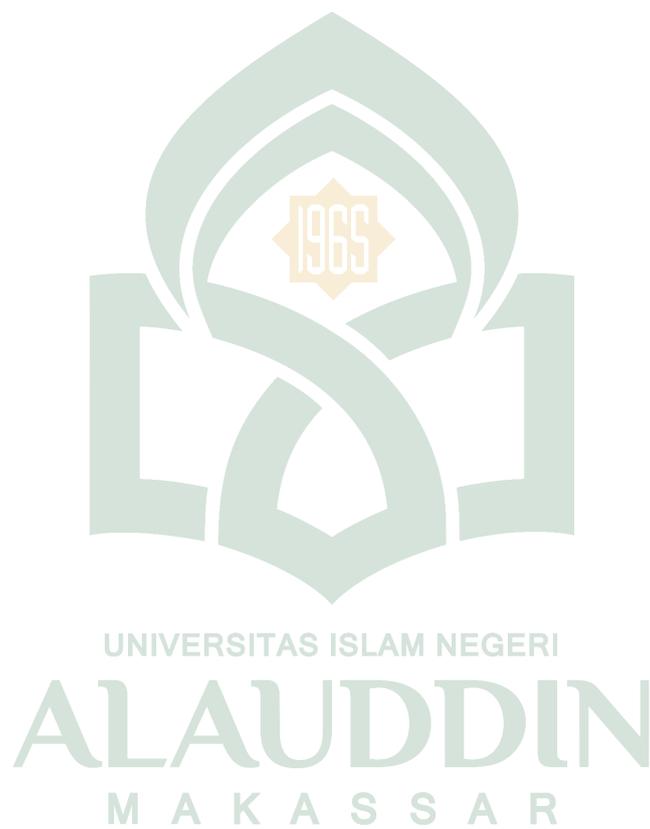
Keluhan yang paling menonjol adalah gangguan haid yang dapat bersifat oligomenorea (siklus yang panjang) atau polimenorea (siklus yang pendek), sering juga banyaknya darah waktu haid berubah, sehingga terjadi hipomenorea (darah haid sedikit) atau hipermenorea (darah haid yang banyak). Yang paling mengganggu adalah metroragia (perdarahan yang tidak teratur).

b. Fase perimenopause

Fase ini terjadi menjelang dan setelah menopause sekitar usia 50 tahun. Gejala yang paling menonjol adalah sindrom menopause berupa panas(hot flushes), keringat banyak, rasa takut, tegang, depresi, lekas marah, mudah tersinggung, gugup, sakit kepala, susah tidur, berdebar-debar, rasa semutan di tangan dan kaki serta nyeri tulang dan otot.

c. Pasca menopause

Beberapa wanita mengalami beragam gejala-gejala berat, sedangkan yang lainnya menunjukkan tidak ada reaksi atau reaksi minimal yang tidak dapat dikenal. Lebih dari 50% wanita perimenopause dan pascamenopause di negara-negara industri (barat) mengeluhkan gejala-gejala akut yang bersifat sementara. Gejala ini biasanya tidak menetap sampai senium dan jelas berhubungan dengan klimakterik karena angka kejadiannya meningkat dengan tajam pada wanita-wanita dalam rentang umur yang relevan.



KEPUSTAKAAN

1. Achyar Y. Permasalahannya pada kulit diusia klimakterium dan penanggulangannya. Pada seminar sehari klimakterium serta permasalahannya. Jakarta, 5 Agustus 1989
2. Agoestina T. Kondisi patofisiologi menopause. Pada kursus dasar menopause. Malang, 28-29 Juni 2002
3. Baziad A. Siklus menstruasi (poros hipotalamus-hipofise-ovarium, aktivitas reseptor) perimenopause (perubahan fisik, endokrin dan potensial reproduktif), menopause dan pasca menopause (perubahan fisik dan endokrin). Pada kursus dasar menopause. Malang, 28-29 Juni 2002
4. Baziad A. Sejauh mana terapi sulih hormon (TSH) aman?. Disampaikan pada PIT XI POGI Semarang 1999. Sub bagian ilmu endokrinologi reproduksi. Bagian obstetri dan ginekologi FK-UI
5. Baziad A, Surjana EJ. Pemeriksaan dan penanganan amenorea. Dalam :Baziad A, Jacoeb TZ, Surjana EJ, Alkaff Z, editor. Endokrinologi ginekologi, edisi I. Jakarta: Kelompok studi endokrinologi reproduksi indonesia (KSERI) bekerja sama dengan media aesculapius, 1993; 36
6. Hanafiah J. Gambaran umum menopause, definisi, demografi dan epidemiologi. Pada kursus dasar menopause. Malang, 28-29 Juni 2002
7. Hidayat A. Bila tidak ada kontraindikasi haruskah semua perempuan menopause diberi TSH?. Disampaikan pada simposium menopause PIT XII POGI Palembang 2 Juli 2001. Bagian obstetri dan ginekologi FK UNIBRAW Malang.
8. Iskandar FR. Perubahan system urogenital pada masa klimakterium. Pada seminar sehari klimakterium serta permasalahannya. Jakarta, 5 Agustus 1989
9. Karsan S. Menopause dan permasalahannya. Pada seminar sehari klimakterium serta permasalahannya. Jakarta, 5 Agustus 1989
10. La Rose. Menjelang hidup baru. Pada seminar sehari klimakterium serta permasalahannya. Jakarta, 5 Agustus 1989
11. Paul SP, Sopacua A. Beberapa aspek usia lanjut dalam bidang obstetric dan ginekologi. Ceramah ilmiah. Ujung pandang, 24 September 1982
12. Rachman IA. Perubahan dan pengobatan hormonal pada masa klimakterium. Pada seminar sehari klimakterium serta permasalahannya. Jakarta, 5 Agustus 1989
13. Rambulangi J. Klimakterium dan penanganannya. Makassar, 2001
14. Samil RS. Lingkup permasalahan wanita klimakterium. Pada seminar sehari klimakterium serta permasalahannya. Jakarta, 5 Agustus 1989
15. Samil RS. Klimakterium dan menopause gejala-gejalanya dan pengobatannya. Simposium klimakterium. Jakarta, Juli 1979

16. Samsulhadi. Pengobatan hormon pengganti. Dalam majalah obstetri dan ginekologi. 1997. Juli, 6 (2); p. 15-21
17. Sastrawinata S. Wanita dalam berbagai masa kehidupan. Dalam : Prawirohardjo S, Wiknyosastro H, Sumaprajan S, Saifuddin AB, ed. Ilmu kandungan, edisi kedua cetakan kedua. Jakarta: Yayasan bina pustaka, 1999; 41-131
18. Sastrawinata S. Gangguan pada masa bayi, kanak-kanak, pubertas, klimakterium dan senium. Dalam Prawirohardjo S, Wiknyosastro H, Sumaprajan S, Saifuddin AB, ed. Ilmu kandungan, edisi pertama cetakan ketiga. Jakarta : Yayasan bina pustaka, 1987; 184-90
19. Susan LH. Menopause. In: Ransom SB editor. Practical strategies in obstetric and gynecology. Philadelphia: WB.Saunders Company; 2000; p: 593-608
20. 1- Carlson, Bruce M. Human Embryology and Developmental Biology, 2nd ed. New York: Mosby, 1999.
21. 2- Gilbert, Scott F. Developmental Biology, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 1991.
22. 3- Moore, Keith L., and T. V. N. Persaud. Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects, 5th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, Co., 1998.
23. 4- Embryo, Wikipedia.
24. 5- The Biology of Prenatal Development, www.ehd.org.
25. 6- Vaughn, C. How Life Begins: the science of life in the womb. New York: Times Books, 1996.
26. 7- The Visible Embryo, www.visembryo.com
27. 8- Larsen, W. Human Embryology. New York: Churchill Livingstone Co. 1993.
28. 9- Horder, T.J. and others. A History of Embryology, Cambridge University Press, 1986.
29. 10- Balinsky, B.I. An Introduction to Embryology, SCP, 1981.
30. 11- Moore, P.D. Embryology, Mosby, 1986.
31. 12- Gilbert, Stephen. Pictorial Anatomy of the Human Embryo, University, of Wash. Press, 1988.
32. 13- <http://embryology.med.unsw.edu.au/Medicine/BGDFace/BGDFace.htm>
33. 14- http://www.deathroe.com/Baby_Development/index.cfm
34. 15- <http://www.100abortionpictures.com/>
35. 16- The Chronological Development of The Unborn Child, www.sfuhl.org
36. 17- <http://embryo.soad.umich.edu/carnStages/carnStages.html>
37. (saifalbattar/kahel/arrahmah/Eramuslim.com