

# Buku Ajar

# BIOLOGI REPRODUKSI



Herlina Puji Angesti • Maratusholikhah Nurtyas  
Nina Hidayatunnikmah • Sitawati

# **BUKU AJAR**

## **BIOLOGI REPRODUKSI**

### **Penulis:**

Herlina Puji Angesti S.Tr.Keb., M.Kes.  
Maratusholikhah Nurtyas, S.ST., M. Kes.  
Nina Hidayatunnikmah., S.Keb., Bd., M.Kes.  
Sitawati, S.ST., M.Keb.



# **BUKU AJAR BIOLOGI REPRODUKSI**

## **Penulis:**

Herlina Puji Angesti S.Tr.Keb., M.Kes.  
Maratusholikhah Nurtyas, S.ST., M. Kes.  
Nina Hidayatunnikmah., S.Keb., Bd., M.Kes.  
Sitawati, S.ST., M.Keb.

**Desain Sampul:** Ivan Zumarano

**Penata Letak:** Muhammad Ilham

**ISBN:** 978-623-8775-64-4

**Cetakan Pertama:** Oktober 2024

Hak Cipta 2024

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

**Copyright © 2024**

**by Penerbit PT Nuansa Fajar Cemerlang Jakarta**

*All Right Reserved*

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

website: [www.nuansafajarcemerlang.com](http://www.nuansafajarcemerlang.com)

instagram: @bimbel.optimal

## **PENERBIT:**

**PT Nuansa Fajar Cemerlang**  
**Grand Slipi Tower, Lantai 5 Unit F**  
**Jl. S. Parman Kav 22-24, Palmerah**  
**Jakarta Barat, 11480**  
**Anggota IKAPI (624/DKI/2022)**

## **PRAKATA**

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur kami panjatkan ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat-Nya, Kami dapat menyelesaikan penyusunan buku ajar Kami yang berjudul "Biologi Reproduksi". Buku ajar ini hadir sebagai upaya untuk memberikan pemahaman mendasar mengenai proses reproduksi pada manusia. Dalam dunia yang semakin kompleks ini, pemahaman tentang biologi reproduksi sangat krusial, tidak hanya dari aspek ilmiah tetapi juga berkaitan dengan kesehatan, etika, dan sosial.

Kami ucapan juga rasa terima kasih kami kepada pihak-pihak yang mendukung lancarnya penyusunan buku ini selama proses penulisan, yaitu rekan-rekan Kami dan penerbit. Ucapan terima kasih juga Kami sampaikan kepada keluarga yang selalu memberikan dukungan moral tanpa henti.

Adapun buku ajar Kami yang berjudul "Biologi Reproduksi" ini telah selesai kami tulis secara maksimal dan sebaik mungkin agar menjadi manfaat bagi pembaca yang membutuhkan informasi dan pengetahuan mengenai Biologi Reproduksi. Buku ini disusun untuk membantu mahasiswa, pendidik, praktisi, peneliti bahkan masyarakat umum dalam memahami yang diantaranya: genetika dasar, biologi reproduksi dan imunologi dasar.

Dalam era globalisasi dan perkembangan teknologi yang pesat, pengetahuan tentang Biologi Reproduksi menjadi sangat penting. Melalui buku ini, Kami berharap dapat membekali para pembaca dengan pengetahuan yang termuat dalam buku ajar ini. Kami ingin memotivasi pembaca untuk tidak hanya memahami teori, tetapi juga siap menerapkan pengetahuan tersebut dalam kehidupan nyata.

Buku ajar ini ditulis dengan pendekatan yang sistematis dan berbasis ilmiah, menggabungkan teori-teori dan penemuan-penemuan terkini di bidang biologi reproduksi. Setiap bab dirancang agar mudah dipahami, dilengkapi dengan ilustrasi dan contoh nyata yang relevan.

Kehadiran buku ajar ini juga tidak terlepas dari kerja keras dan kerjasama tim yang luar biasa dari para penulis, penyunting, dan penerbit. Dengan rasa hormat dan rasa bangga, penulis menyajikan buku ini sebagai bentuk komitmen dalam meningkatkan kualitas pengembangan di bidang ilmu Kesehatan Reproduksi dan Kebidanan.

Kami berharap buku ajar ini tidak hanya menjadi sumber informasi, tetapi juga menjadi panduan bagi mahasiswa, pendidik, praktisi, peneliti dan masyarakat umum dalam memahami dan menghargai pentingnya biologi reproduksi. Kami juga mengundang kritik dan saran dari pembaca demi perbaikan edisi yang akan datang. Semoga buku ini bermanfaat dan dapat memenuhi kebutuhan pembelajaran anda dalam memahami kompleksitas biologi reproduksi.

Demikian buku ajar ini kami buat, kami berharap para pembaca dapat memahami informasi dan mendapatkan wawasan dalam lingkup bidang ilmu Kesehatan Reproduksi dan Kebidanan yang dapat bermanfaat bagi masyarakat dalam arti luas. Terima kasih.

Selamat membaca dan semoga bermanfaat!

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Malang, 14 Oktober 2024

Tim Penulis

## DAFTAR ISI

<b>PRAKATA .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>v</b>

<b>BAB 1 GENETIKA DASAR.....</b>	<b>1</b>
A. Genetika Manusia, Penurunan Sifat dan Kelainan Genetik.....	3
1. Genetika Manusia.....	4
2. Penurunan Sifat.....	11
3. Kelainan Genetik.....	18
B. Imunologi dan Endokrinologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia.....	35
1. Imunologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia .....	35
2. Endokrinologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia .....	40
C. Penurunan Sifat (Mendelisme) .....	51
1. Hukum Mendel .....	52
2. Pola pewarisan pada manusia .....	54
D. Analisis Kromosom (Dorman) dan Sitogenetika.....	59
1. Kromosom .....	60
2. Peran Kromosom .....	61
3. Nomenklatur dan Morfologi Kromosom.....	62
4. Fungsi analisis kromosom.....	64
5. Ciri dasar analisis kromosom.....	64
6. Kriteria umum analisis kromosom.....	65
E. Imunologi Reproduksi: Antibodi Anti Sperma.....	66
1. Konsep Dasar ASA.....	66
2. Etiologi ASA .....	67
3. Patofisiologi ASA.....	72
4. Jenis ASA dan relevansi klinisnya .....	73
5. Pengujian ASA .....	74
6. Efek ASA Pada Kesuburan .....	75
7. Perawatan Pasien ASA.....	75
F. Latihan .....	76
G. Rangkuman Materi .....	86

H. Glosarium.....	89
Daftar Pustaka .....	90

## **BAB 2 IMUNOLOGI DASAR..... 93**

A. Konsep Antigen (Ag).....	96
1. Pengertian Antigen.....	96
2. Faktor Penentu antigenesitas.....	96
3. Ukuran Molekul Antigen.....	96
4. Keasingan Antigen .....	96
5. Stabilitas Antigen.....	97
6. Sistem Biologis .....	97
7. Dosis dan Rute antigen .....	97
8. Adjuvan .....	98
9. Spesifisitas Antigen.....	99
10. Hapten .....	101
11. Superantigen.....	102
B. Konsep Antibodi (Ab) .....	103
1. Struktur Antibodi .....	103
2. Kelas Antibodi.....	106
3. Fungsi Antibodi.....	109
4. Dasar Seluler Pada Respons Antibodi .....	110
C. Interaksi Antigen – Antibodi.....	113
1. Ikatan Kimia yang Bertanggung Jawab atas Reaksi Antigen–Antibodi .....	113
2. Kekuatan interaksi Ag-Ab.....	114
3. Tahapan Reaksi Antigen-Antibodi.....	114
4. Faktor yang Mempengaruhi reaksi antigen-antibodi.....	115
D. Inflamasi / Radang .....	117
1. Definisi Inflamasi .....	117
2. Mekanisme Inflamasi .....	119
3. Penyebab Inflamasi.....	120
4. Pengenalan Mikroba dan Sel Yang Rusak.....	121
5. Inflamasi Akut .....	121
6. Inflamasi Kronis.....	135
E. Imunoprofilaksis dan Imunitas .....	140
1. Aktif dan Pasif Imunisasi .....	140

2. Tipe Vaksin, sifat-sifatnya dan mekanisme kerjanya.....	144
F. Latihan .....	149
G. Rangkuman Materi .....	150
H. Glosarium .....	155
Daftar Pustaka .....	157

### **BAB 3 BIOLOGI REPRODUKSI 1 ..... 159**

A. Perkembangan Organ Reproduksi Manusia (Laki-Laki dan Perempuan).....	161
B. Fungsi Organ Reproduksi.....	161
1. Organ Reproduksi Laki-laki dan Fungsinya.....	161
2. Organ Reproduksi Perempuan dan Fungsinya.....	166
C. Hormon-Hormon Reproduksi.....	171
1. Defenisi Hormon.....	171
2. Prinsip Kerja Hormon.....	172
3. Hormon-Hormon Reproduksi.....	173
D. Siklus Menstruasi Dan Konsepsi.....	178
1. Siklus Menstruasi .....	178
2. Konsepsi.....	181
E. Embriologi .....	183
F. Latihan .....	189
G. Rangkuman Materi .....	192
H. Glosarium.....	194
Daftar Pustaka .....	194

### **BAB 4 BIOLOGI REPRODUKSI 2 ..... 197**

A. Pertumbuhan dan Perkembangan Janin dan Plasenta .....	198
1. Pertumbuhan dan Perkembangan Janin.....	198
2. Pertumbuhan dan Perkembangan Plasenta.....	205
B. Adaptasi Janin di Ekstra Uterin.....	210
C. Fertilitas dan Infertilitas .....	211
1. Gangguan Hormonal.....	212
2. Penyebab Fisik.....	212
3. Gangguan Seksual.....	212
4. Lingkungan.....	212
5. Gaya Hidup.....	213

6. Faktor Genetik .....	213
D. Diferensiasi Seksual .....	216
E. Latihan .....	218
F. Rangkuman Materi .....	222
G. Glosarium.....	222
Daftar Pustaka .....	222
<b>PROFIL PENULIS.....</b>	<b>225</b>

# BAB 1

## GENETIKA DASAR

### Pendahuluan

Genetika adalah cabang ilmu biologi yang mempelajari sifat-sifat genetik dan warisannya dari generasi ke generasi. Dalam konteks kesehatan reproduksi, genetika memiliki peranan penting dalam memahami bagaimana faktor-faktor genetik dapat memengaruhi kemampuan reproduksi seseorang, serta kesehatan dan perkembangan janin. Dalam era modern ini, pemahaman tentang genetika dalam kesehatan reproduksi menjadi semakin relevan, terutama seiring meningkatnya kesadaran akan pentingnya menjaga kesehatan serta pemahaman terkait risiko-risiko genetik yang dapat mempengaruhi generasi mendatang. Melalui pendekatan yang tepat, individu dapat diberdayakan untuk mengambil keputusan yang lebih baik terkait kesehatan reproduksi mereka.

Setelah membaca buku ini, diharapkan pembaca memahami konsep genetika dasar yang meliputi: genetika manusia, penurunan sifat dan kelainan genetic; imunologi dan endokrinologi dalam proses reproduksi manusia dan tumbuh kembang manusia; penurunan sifat (mendelisme); analisis kromosom (dorman) dan sitogenetika; serta imunologi reproduksi : antibodi anti sperma.

Materi ini ditujukan untuk: Mahasiswa di bidang pendidikan kesehatan, biologi, atau ilmu kedokteran; profesional di bidang kesehatan yang ingin memperdalam pemahaman tentang dampak genetika pada kesehatan reproduksi dan masyarakat umum yang memiliki kepedulian terhadap isu kesehatan reproduksi dan genetika.

Buku ini dirancang untuk membantu pembaca belajar melalui teks tulisan, gambar, dan latihan. Pembelajaran akan menggunakan metode interaktif melalui latihan soal yang mengedukasi dan mendorong eksplorasi lebih dalam tentang tema yang dipelajari.

Melalui pendekatan yang sistematis dan interaktif, diharapkan pemahaman peserta didik mengenai genetika dasar dapat meningkat, sehingga dapat memberikan kontribusi positif terhadap kesehatan individu dan masyarakat.

Pedoman dalam mempelajari materi ini adalah dengan memahami setiap bagian yang disajikan, terutama konsep-konsep kunci genetika dasar, dan mengikuti

semua kegiatan pembelajaran yang telah disusun, baik diskusi maupun latihan soal.

**Tujuan Intruksional:**

Memahami Konsep Genetika Dasar

**Capaian Pembelajaran:**

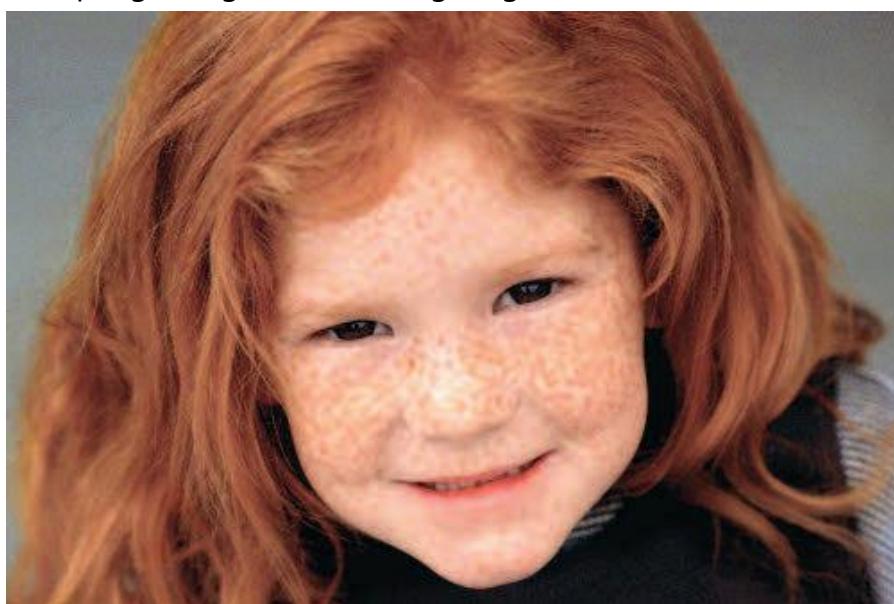
1. Mampu menjelaskan genetika manusia, penurunan sifat dan kelainan genetic,
2. Mampu menjelaskan imunologi dan endokrinologi dalam proses reproduksi manusia dan tumbuh kembang manusia,
3. Mampu menjelaskan penurunan sifat (mendelisme),
4. Mampu menjelaskan analisis kromosom (dorman) dan sitogenetika,
5. Mampu menjelaskan imunologi reproduksi : antibodi anti sperma

## **Uraian Materi**

### **A. Genetika Manusia, Penurunan Sifat dan Kelainan Genetik**

Genetika adalah ilmu yang mempelajari sifat-sifat yang diwariskan dan variasinya. Terkadang orang mencampuradukkan genetika dengan silsilah, yang mempertimbangkan hubungan tetapi bukan sifat. Dengan munculnya tes yang dapat memprediksi penyakit genetik, genetika bahkan telah dianggap mampu meramal kehidupan seseorang. Namun, genetika bukanlah silsilah atau meramal nasib, melainkan ilmu hayat (Lewis, 2010).

Ciri-ciri yang diwariskan berkisar dari karakteristik fisik yang jelas, seperti bintik-bintik dan rambut merah gadis pada gambar 1 hingga banyak aspek kesehatan, termasuk penyakit. Bakat, kebiasaan, perilaku, dan karakteristik lain yang sulit didefinisikan mungkin tampak diwariskan jika memengaruhi beberapa anggota keluarga, tetapi dapat mencerminkan kombinasi pengaruh genetik dan lingkungan (Lewis, 2010).



**Gambar 1.1: varian gen yang mengkode protein (reseptor melanokortin 1) yang mengendalikan keseimbangan pigmen di kulit (Lewis, 2010).**

Sifat yang diwariskan. Anak ini memiliki rambut merah, kulit putih, dan bintik-bintik pada wajahnya akibat varian gen yang mengkode protein (reseptor melanokortin 1) yang mengendalikan keseimbangan pigmen di kulit (Lewis, 2010).

Seperangkat lengkap instruksi genetik yang menjadi ciri suatu organisme, termasuk gen penyandi protein dan urutan deoxyribonucleic acid

(DNA) lainnya, membentuk genom. Hampir semua sel kita mengandung dua salinan genom. Para peneliti masih menganalisis apa yang dilakukan semua gen kita, dan bagaimana gen berinteraksi dan merespons stimuli lingkungan. Hanya sebagian kecil dari 3,2 miliar blok penyusun instruksi genetik kita yang menentukan bagian paling menarik dari diri kita. Membandingkan dan menganalisis genom, yang membentuk bidang genomik, mengungkapkan seberapa dekat hubungan kita satu sama lain dan dengan spesies lain (Lewis, 2010).

Genetika dasar pada reproduksi menjadi bagian penting dalam studi biologi modern, karena melibatkan pengamatan dan analisis tentang transfer sifat genetik dari induk kepada keturunannya. Pada dasarnya, genetika reproduksi mempelajari tentang cara-caranya agar pewarisan sifat genetik terjadi saat kelahiran, pembuahan, dan perkembangan embrio. Pengetahuan ini dapat mengelaborasi bagaimana ciri-ciri genetik yang hanya terekspresi pada satu atau kedua kelamin dapat diwariskan dari generasi ke generasi.

Di dalam reproduksi, genetika dasar memiliki peran yang sangat penting, terutama dalam memahami interaksi antara kromosom seks, perbedaan genetik pada kelamin, dan pengaruh lingkungan terhadap pengembangan embrio pada keturunan. Oleh karena itu, ilmu genetika reproduksi dapat memberikan penjelasan lebih detail tentang formasi mengenai keturunan peculiar serta sifat individu-individu tertentu yang membentuk spesies ini.

Bab genetika dasar pada reproduksi akan memperkenalkan konsep tentang sifat genetik yang ditentukan oleh kromosom seks, interaksi genotip serta fenotip, dan cara pewarisan sifat-sifat genetik dari induk kepada keturunan yang dipengaruhi oleh lingkungan maupun faktor genetik lainnya. Dengan pemahaman yang mendalam tentang konsep genetika pada reproduksi, ditargetkan dapat memberikan sumbangan besar pada pengembangan ilmu dan teknologi sanitasi manusia, kesehatan, serta rekayasa genetika.

## **1. Genetika Manusia**

### **a. Fungsi DNA.**

Sebagai bahan genetik, DNA memiliki dua fungsi penting. Pertama, bahan ini mengandung "instruksi" untuk membentuk protein-protein struktural dan enzimatik sel. Enzim-enzim sel pada gilirannya mengontrol pembentukan struktur sel lain dan juga menerunkan

aktivitas fungsional sel dengan mengatur laju reaksi metabolisme. Inti sel berfungsi sebagai pusat kontrol sel dengan secara langsung atau tidak langsung yang mengontrol hampir semua aktivitas sel melalui peran yang dimainkan oleh DNA-nya dalam mengatur sintesis protein. Karena tubuh dibentuk oleh sel-sel maka kode DNA menentukan struktur dan fungsi tubuh sebagai keseluruhan. DNA suatu organisme tidak saja menentukan apakah organisme yang bersangkutan adalah manusia, kodok, atau kacang tetapi juga menurunkan karakteristik fisik dan fungsi individu yang bersangkutan, yang kesemuanya akhirnya bergantung pada protein-protein yang diproduksi di bawah control DNA (Sherwood, 2010).

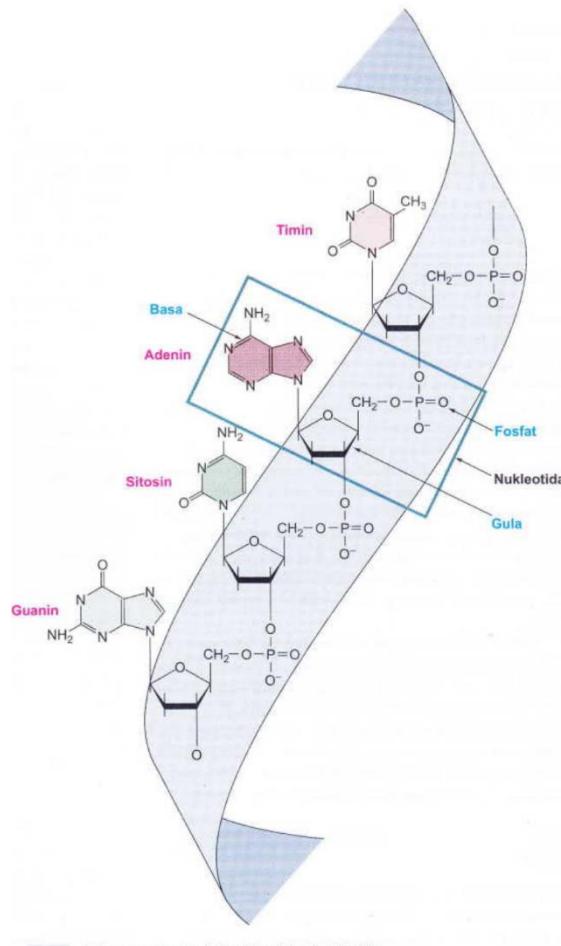
**b. Struktur DNA.**

Asam deoksiribonukleat adalah suatu molekul besar, pada manusia terdiri dari jutaan nukleotida yang tersusun menjadi dua untai panjang berpasangan yang mengulir mengelilingi satu sama lain untuk membentuk heliks ganda. Setiap nukleotida memiliki tiga komponen:

- 1) satu basa nitrogen, suatu molekul organik berbentuk cincin yang mengandung nitrogen
- 2) sebuah molekul gula berbentuk cincin 5 karbon, yang pada DNA adalah deoksiribosa dan
- 3) gugus fosfat.

Nukleotida-nukleotida disatukan ujung ke ujung oleh ikatan antara gula satu nukleotida dan gugus fosfat nukleotida di dekatnya untuk membentuk suatu untai polinukleotida ("banyak nukleotida") yang panjang dengan tulang punggung gula-fosfat dan basa-basa menonjol di satusisi (Sherwood, 2010).

Kedua untai DNA dihubungkan bersama oleh ikatan hidrogen yang terbentuk di antara basa, yang berada di bagian dalam molekul. Tulang punggung gula-fosfat ada di bagian luar molekul. Setiap kali A muncul pada satu helai, itu selalu berpasangan dengan T pada untai lainnya, dan A dan T dihubungkan oleh dua ikatan hidrogen. Jika ada C pada satu untai, itu selalu dipasangkan dengan G pada untai yang berlawanan, dan C dan G dihubungkan oleh tiga ikatan hidrogen. Fitur DNA ini, di mana A selalu berpasangan dengan T dan C selalu berpasangan dengan G, dikenal sebagai pasangan basa komplementer (Dorman et al., 2017).



**Gambar 1.2: Untai polinukleotida.**

Ikatan gula-fosfat menyatukan nukleotida-nukleotida untuk membentuk suatu untai polinukleotida dengan basa-basa menonjol ke satu sisi. Tulang punggung gula-fosfat identik di semua polinukleotida, tetapi rangkaian basanya bervariasi (Sherwood, 2010).

Setiap sel berinti dalam tubuh kita, kecuali sel telur dan sperma, memiliki genom lengkap dalam nukleusnya. Setiap kali sel membelah dengan proses mitosis, semua DNA dalam sel itu direplikasi, sehingga masing-masing dari dua sel anak baru memiliki salinan sendiri dari seluruh genom. Mitokondria, yang menghasilkan energi yang dibutuhkan untuk semua fungsi sel, mengandung molekul DNA melingkar kecil yang juga merupakan bagian dari genom. Setiap organisme hidup memiliki genom lengkap di setiap selnya. Dan struktur semua DNA adalah sama. DNA dalam sel manusia memiliki

struktur yang sama dengan DNA dalam sel kupu-kupu, paus, bunga, atau cacing. Yang berbeda hanyalah jumlah DNA yang dibawa oleh setiap organisme dan urutan nukleotida di setiap untai (Dorman et al., 2017).

**c. Gen**

Komposisi tulang punggung (rangka) gula-fosfat yang repetitive yang membentuk "bagian sisi" dari 'tangga' DNA identic untuk setiap molekul DNA, tetapi rangkaian basa-basa terkait yang membentuk "anak tangga' bervariasi di antara molekul-molekul DNA. Rangkaian tersebut basa-basa dalam sebuah molekul DNA berfungsi sebagai "instruksi", atau "kode/sandi" yang mendiktekan susunan asam amino ke dalam urutan tertentu untuk sintesis rantai polipeptida (rangkaian asam-asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Sebuah gen adalah sepotong DNA yang menyandi pembentukan polipeptida tertentu. Polipeptida, sebaliknya, mengalami pelipatan membentuk konfigurasi tiga dimensi agar menjadi protein fungsional. Tidak semua bagian dari suatu molekul DNA menyandi protein struktural atau enzimatik. Beberapa bagian DNA menyandi protein yang mengatur gen. Segmen lain tampaknya penting dalam menyusun dan mengemas DNA di dalam nukleus. Juga terdapat segmen-semen yang merupakan rangkaian basa "non-sense,, karena tidak memiliki fungsi yang jelas (Sherwood, 2010).

**d. Pengemasan DNA menjadi kromosom.**

Molekul-molekul DNA di dalam setiap sel manusia, jika dijajarkan dari ujung-ke ujung, akan memanjang lebih dari 2m (2.000.000 pm), namun molekul-molekul ini terkemas ke dalam sebuah nukleus yang garis tengahnya hanya 5 cm. Molekul-molekul tersebut tidak secara acak dijejerkan ke dalam nukleus tetapi disusun secara rapi menjadi kromosom. Setiap kromosom terdiri dari molekul DNA yang berbeda dan mengandung rangkaian gen tertentu (Sherwood, 2010).

Sel somatik (tubuh) mengandung 46 kromosom (jumlah diploid), yang dapat disortir menjadi 23 pasang berdasarkan berbagai gambaran pembeda. Kromosom-kromosom yang membentuk pasangan dinamai kromosom homolog dengan satu anggota dari tiap-tiap pasangan berasal dari pihak ibu dan yang lain dari pihak ayah. Sel germinativum (reproduktif; yaitu, sperma dan sel telur) mengandung

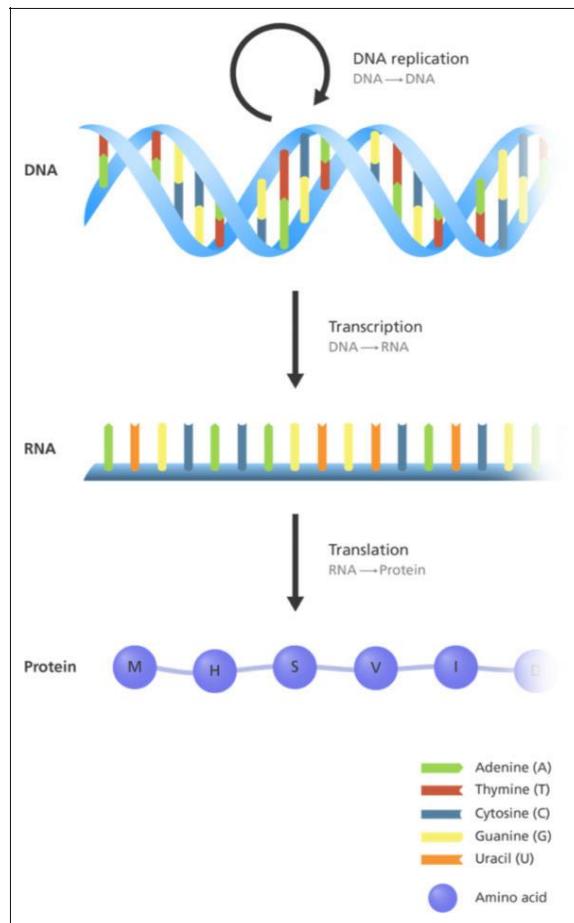
hanya satu anggota dari masing-masing pasangan homolog untuk total 23 kromosom (jumlah haploid)" Penyatuan satu sperma dan satu sel telur menghasilkan sel diploid baru dengan 46 kromosom, yang terdiri dari suatu sel 23 kromosom dari ibu dan set 23 kromosom lainnya dari ayah (Sherwood, 2010).

Molekul DNA terkemas ke dalam unit-unit kromosom oleh protein-protein nukleus yang berikatan dengan DNA. Dua kelas protein-protein histon dan nonhiston-berikatan dengan DNA. Histon membentuk badan-badan berbentuk manik-manik yang berperan kunci dalam pengemasan DNA menjadi struktur kromosom. Nonhiston penting dalam regulasi gen. Kompleks yang terbentuk antara DNA dan protein-protein terkaitnya dikenal sebagai kromatin. Untai panjang DNA di dalam suatu kromosom bergulung mengelilingi histon secara reguler sehingga sebuah molekul DNA dapat memamparkan menjadi sekitar seperenam dari panjangnya jika diluruskan. Struktur "manikmanik pada benang" ini kembali membentuk lipatan dan kumparan dalam kumparan (supercoil) menuju tingkat organisasi yang semakin tinggi sehingga DNA semakin memadat menjadi kromosom yang berbentuk batang dan dapat dilihat dengan mikroskop cahaya sewaktu pembelahan sel. Ketika sel tidak sedang membelah, kromosom mengalami "penguraian" parsial ke bentuk yang kurang kompak (kromatin) dan sulit dilihat dengan mikroskop cahaya tetapi terlihat sebagai gumpalan dan untai tipis di bawah mikroskop elektron. Bentuk DNA dekondensasi ini adalah bentuk kerjanya; yaitu bentuk yang digunakan sebagai cetakan untuk membentuk protein (Sherwood, 2010).

#### e. Transkripsi DNA ke mRNA dan Terjemahan mRNA Menjadi Protein

Selama waktu Watson dan Crick membuat penemuan mereka, konsep gen dikenal sebagai dogma sentral genetika yang juga disebut dogma sentral biologi molekuler (Gambar 3). Para ilmuwan menganggap gen sebagai sepotong DNA yang membawa instruksi untuk membuat protein tunggal. Instruksi ini disimpan dalam DNA tetapi ditransmisikan oleh molekul pembawa yang dikenal sebagai mRNA. mRNA dibuat dalam nukleus menggunakan DNA sebagai templat dalam proses yang disebut transkripsi, dan mRNA yang

dihasilkan disebut sebagai transkrip. Setelah dihasilkan, mRNA meninggalkan nukleus dan memasuki sitoplasma, di mana mesin pembuat protein yang dikenal sebagai ribosom berada. Di sana, ia berfungsi sebagai templat untuk protein yang sesuai melalui proses terjemahan *ribonucleic acid* (RNA) dengan *ribonucleic acid* (DNA)

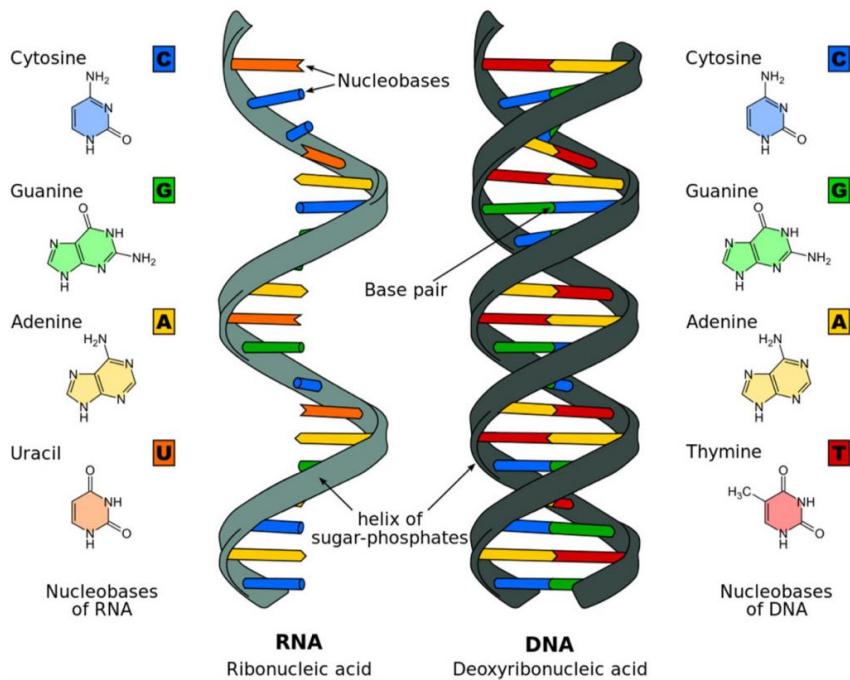


(Dorman et al., 2017).

**Gambar 1.3: Dogma sentral genetika. DNA ditranskripsi menjadi (RNA), yang kemudian diterjemahkan menjadi protein (Sherwood, 2010).**

DNA adalah heliks ganda, mRNA selalu beruntai tunggal (Gambar 4). Perbedaan ini disebabkan oleh fakta bahwa, pada waktu tertentu, hanya satu dari dua untai DNA yang berfungsi sebagai templat; yang lainnya adalah untai nontemplate, yang mewakili urutan gen. Awal setiap untai DNA memiliki gugus fosfat bebas yang melekat pada 50 karbon gula dan ujungnya memiliki gugus hidroksil bebas yang melekat pada 30 karbon. Ujung 50 dari satu untai heliks ganda dipasangkan dengan ujung 30 dari yang lain. Kedua untai itu dikatakan antiparalel. Menurut konvensi, gen dimulai pada ujung 50 dan berakhir

pada ujung 30. mRNA memiliki orientasi 50-30 yang sama. Namun, ada dua perbedaan lain antara DNA dan RNA. Gula dalam RNA adalah ribosa, bukan deoksiribosa. Dan urasil (U) menggantikan timin dalam RNA (Gambar 4). Untuk gen tertentu, di mana T hadir dalam DNA, itu



akan muncul sebagai U dalam mRNA (Dorman et al., 2017).

**Gambar 1.4: DNA versus RNA.**

DNA selalu beruntai ganda; RNA beruntai tunggal. Gula dalam DNA adalah deoksiribosa; gula dalam RNA adalah ribosa. Timin dalam DNA digantikan oleh urasil dalam RNA (Dorman et al., 2017).

Langkah terakhir yang dijelaskan oleh dogma utama genetika adalah sintesis protein menggunakan mRNA sebagai templat. Blok bangunan protein adalah asam amino, yang semuanya memiliki struktur serupa: atom karbon pusat yang dengannya atom hidrogen, gugus amino ( $\text{NH}_3^+$ ), gugus karboksil ( $\text{COO}^-$ ), dan gugus R terikat secara kovalen. Ini adalah gugus R yang berbeda di antara 20 asam amino. Asam amino terkecil adalah glisin karena gugus R-nya adalah atom hidrogen lain. Asam amino lainnya memiliki gugus R yang lebih rumit, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4 (Dorman et al., 2017).

Asam amino dalam protein dihubungkan secara kovalen bersama oleh ikatan peptida, yang terbentuk selama proses translasi. Korespondensi antara urutan nukleotida dalam mRNA dan urutan asam amino dalam protein disebut kode genetik. Karena ada 20 asam

amino, yang masing-masing ditentukan hanya dengan menggunakan empat basa yang berbeda (yaitu, A, G, T, C), para ilmuwan menentukan bahwa kode genetik harus berupa kode triplet. Setiap tiga nukleo-tides, pengelompokan yang disebut kodon dalam mRNA, mewakili satu dan hanya satu asam amino. Jadi, jika kodon adalah UUU, misalnya, maka asam amino yang akan menjadi bagian dari protein adalah fenilalanin. Beberapa asam amino dapat ditentukan oleh lebih dari satu kodon, yang merupakan perlindungan terhadap mutasi. Jika mutasi terjadi, terutama pada nukleotida ketiga kodon, kodon mungkin masih mewakili asam amino yang sama dengan kodon asli, sehingga mungkin tidak menyebabkan perubahan urutan asam amino protein. Karena semua organisme hidup menggunakan kode genetik yang sama, itu dianggap universal (Dorman et al., 2017).

## 2. Penurunan Sifat

Setelah membaca uraian sebelumnya yaitu hubungan DNA , gen dan kromosom, bisa diketahui bahwa fungsi utama gen ialah meyimpan resep untuk pembuatan protein. Oleh karena itu seringkali kita mendengar Gen adalah pusat informasi herediter. Protein melangsungkan banyak proses kimia, pembentukanstruktur dan fungsi pengaturan banyak hal dalam tubuh kita: protein membentuk rambut, warna dan tipe rambutnya, dan wujud resep gen tadi akan terekspresi setelah protein itu diterjemahkan dari sandi genetic (Mustami & Muthiadin, 2021).

Selanjutnya, bagaimana pelaksanaan mewariskan sifat dari gen tersebut? Jawabannya adalah dengan melaksanakan pembelahan sel, meiosis dan mitosis; dimana meiosis berlangsung pada saat peristiwa gametogenesis (pembentukan sel gamet), sedangkan mitosis berlangsung pada peristiwa fertilisasi. Perludiketahui bahwa mitosis berkaitan dengan sel somatik (sel tubuh) dimana satu anakan akan memperoleh satu set kromosom haploid ( $n$ ) menjadi diploid ( $2n$ ) yaitu sepasang kromosom yang diterima dari kedua orang tuanya. Sedangkan sel kelamin (gamet) hanya mengandung separuh dari jumlah kromosom yang terdapat dalam sel somatik, yaitu haploid ( $n$ ) kromosom. Oleh karena itu gen yang terdapat pada kromosom juga ikut diturunkan pada waktu kromosom mengalami pembelahan sel. Oleh karenanya ketika sel sperma dari ayah membawa haploid kromosom dan sel telur dari ibu juga membawa

haploid kromosom kemudian akan menghasilkan anakan atau individu baru yang membawa satu set kromosom haploid, set kromosom manusia kembali utuh menjadi 46 jumlah kromosomnya. Namun sebelum pembelahan sel, dilakukan replikasi materi genetik. Setelah itu maka materi genetik selanjutnya diwariskan kepada keturunannya melalui suatu pola pewarisan tertentu. Banyak yang beranggapan bahwa waktu replikasi selama meiosis bertepatan dengan waktu profase atau awal metafase (Mustami & Muthiadin, 2021).

Konsep yang benar adalah bahwa DNA bereplikasi selama interfase pra-meiosis I. DNA tidak bereplikasi dalam profase I atau metafase I selama meiosis I. Demikian pula, DNA tidak bereplikasi antara telofase I dan profase II atau selama metafase II meiosis I (Mustami & Muthiadin, 2021).

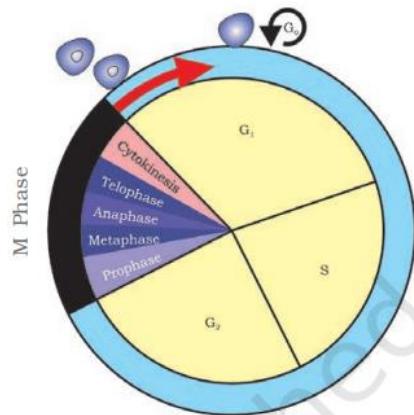
Siklus pembelahan sel adalah serangkaian peristiwa yang terjadi pada sel saat tumbuh dan membelah. Siklus pembelahan sel terdiri dari beberapa fase yaitu interfase dan mitosis (Hunter & Verma, 2021).

#### a. Interfase

Interfase: Sel menghabiskan sebagian besar waktunya dalam interfase, di mana sel tumbuh, mereplikasi kromosom, dan bersiap untuk pembelahan sel (Hunter & Verma, 2021).

Interfase terdiri dari tiga fase, yaitu:

- 1) Fase G<sub>1</sub> (celah pertama), yaitu interval antara mitosis dan permulaan replikasi DNA
- 2) Fase S (sintetik), yaitu waktu ketika DNA direplikasi
- 3) Fase G<sub>2</sub> (celah kedua), yaitu interval antara penghentian replikasi DNA dan permulaan mitosis



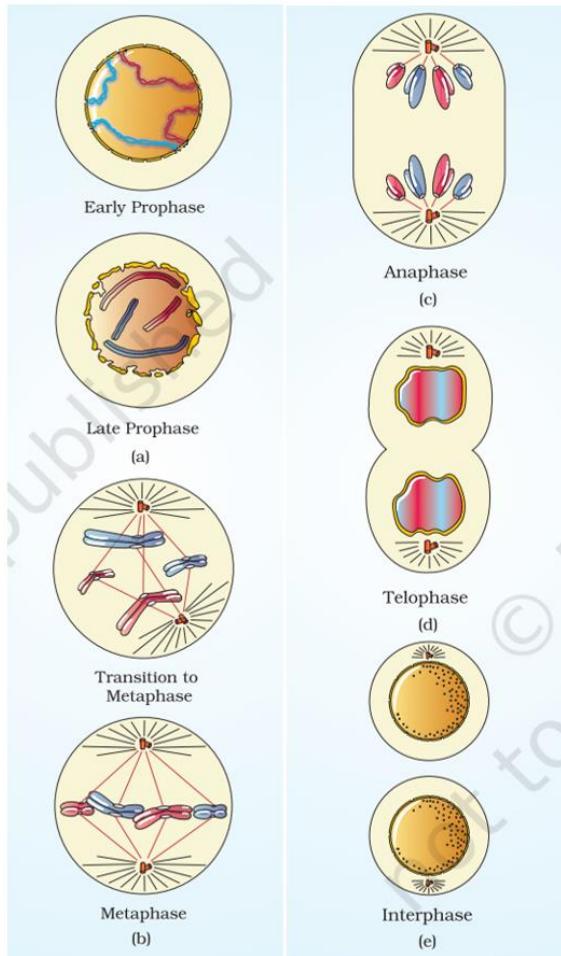
**Gambar 1.5: Diagram siklus sel yang menunjukkan pembentukan dua sel dari satu sel (Hunter & Verma, 2021).**

Meskipun interfase disebut sebagai fase istirahat, namun sel tidak hanya beristirahat. Interfase merupakan fase "kehidupan sehari-hari" sel, di mana sel melakukan metabolisme, tumbuh, dan membaca DNA-nya. Setelah interfase, sel akan menjalani mitosis dan menyelesaikan pembelahannya (Hunter & Verma, 2021).

### b. Mitosis

Mitosis: sel meninggalkan interfase, menjalani mitosis, dan menyelesaikan pembelahannya. Mitosis terdiri dari empat tahap, yaitu profase, metaphase, anafase, dan telophase (Hunter & Verma, 2021). Berikut adalah serangkaian peristiwa mitosis (Mustami & Muthiadin, 2021).

- 1) Profase. Benang-benang kromatin makin menjadi pendek, sehingga menjadi tebal. Terbentuklah kromosom-kromosom. Tiap kromosom lalu membelah memanjang dan anakan kromosom ini dinamakan kromatid. Dinding inti mulai menghilang. Sentriol (bentuk seperti bintang dalam sitoplasma) juga membelah.
- 2) Metaphase. Kromosom-kromosom menempatkan diri di bidang tengah dari sel.
- 3) Anafase. Sentromer membelah dan kedua buah kromatid memisahkan diri dan bergerak menuju ke kutub berlawanan. Tiap kromatid hasil pembelahan itu memiliki sifat keturunan yang sama. Mulai saat ini kromatid-kromatid itu berlaku sebagai kromosom baru.
- 4) Telofase. Di tiap kutub sel terbentuk stel kromosom yang identik. Serabut gelendong inti lenyap dan dinding inti terbentuk lagi. Kemudian plasma sel terbagi menjadi dua bagian, proses mana disebut sitokinese. Pada sel hewan sitokinese ditandai dengan terbentuknya dinding pemisah di tengah-tengah sel. Jelaslah bahwa pada mitosis, tiap sel induk yang diploid ( $2n$ ) menghasilkan dua buah sel anakan yang masing-masing tetap diploid serta memiliki sifat keturunan yang sama dengan sel induknya.



**Gambar 1.6: Diagram tahapan dalam Mitosis**

### c. Sitokinesis

**Sitokinesis:** Pembelahan sel setelah mitosis. Mitosis tidak hanya menghasilkan pemisahan kromosom yang diduplikasi menjadi inti sel anak (kariokinesis), tetapi sel itu sendiri terbagi menjadi dua sel anak melalui pemisahan sitoplasma yang disebut sitokinesis, yang pada akhirnya pembelahan sel selesai. Pada sel hewan, hal ini dicapai dengan munculnya alur pada membran plasma. Alur tersebut secara bertahap semakin dalam dan akhirnya menyatu di bagian tengah yang membagi sitoplasma sel menjadi dua. Namun, sel tumbuhan dikelilingi oleh dinding sel yang relatif tidak dapat diperpanjang, oleh karena itu mereka mengalami sitokinesis melalui mekanisme yang berbeda. Pada sel tumbuhan, pembentukan dinding dimulai di bagian tengah sel dan tumbuh ke luar untuk bertemu dengan dinding lateral yang ada. Pembentukan dinding sel baru dimulai dengan pembentukan prekursor sederhana, yang disebut pelat sel yang mewakili lamela tengah di antara dinding dua sel yang berdekatan. Pada saat

pembelahan sitoplasma, organel seperti mitokondria dan plastida didistribusikan di antara dua sel anak. Pada beberapa organisme, kariokinesis tidak diikuti oleh sitokinesis sehingga terjadi kondisi multinukleat yang mengarah pada pembentukan sinsitium (misalnya, endosperma cair pada kelapa) (Sherwood, 2010).

Pembelahan nukleus khusus pada sel germinativum berlangsung melalui meiosis, di mana hanya separuh dari set informasi genetik (yaitu, jumlah haploid kromosom) terdistribusi ke masing-masing sel anak. Meiosis berbeda dari mitosis dalam beberapa aspek penting. Sel-sel germinativum diploid khusus mengalami satu replikasi kromosom diikuti oleh dua pembelahan nukleus untuk menghasilkan empat sel germinativum haploid (Sherwood, 2010).

#### d. Meiosis

Sebelum meiosis, kromosom dalam inti sel bereplikasi untuk menghasilkan dua kali lipat jumlah materi kromosom. Setelah replikasi kromosom, kromosom terpisah menjadi kromatid saudara. Ini dikenal sebagai interfase. Interfase dapat dipecah lebih lanjut menjadi dua fase dalam siklus meiosis: Pertumbuhan (G), dan Sintesis (S). Selama fase G protein dan enzim yang diperlukan untuk pertumbuhan disintesis. Sementara itu, selama fase S, materi kromosom menjadi dua kali lipat (Lewis, 2010).

Meiosis kemudian terbagi menjadi dua fase: meiosis I dan meiosis II. Pada masing-masing fase ini, terdapat profase, metafase, anafase, dan telofase. Pada meiosis I, fase-fase ini dikenal sebagai profase I, metafase I, anafase I, dan telofase I. Di sisi lain, pada meiosis II, fase-fase ini dikenal sebagai profase II, metafase II, anafase II, dan telofase II. Produk yang berbeda dibentuk oleh fase-fase ini, meskipun prinsip dasar masing-masing fase adalah sama. Meiosis I didahului dalam interfase oleh fase G dan fase S, sedangkan meiosis II hanya didahului oleh fase S; replikasi kromosom tidak diperlukan lagi (Lewis, 2010).

##### 1) Meiosis I

Meiosis I terjadi setelah Interfase I, di mana protein tumbuh pada fase G dan kromosom direplikasi pada fase S. Setelah ini, terjadi empat fase. Meiosis I dikenal sebagai pembelahan reduktif,

karena sel-sel direduksi dari sel diploid menjadi sel haploid (Lewis, 2010).

- a) Profase I adalah fase terpanjang dari meiosis, dengan tiga peristiwa utama yang terjadi. Pertama, kromatin memadat dalam kromosom. Kedua, sinapsis atau kontak fisik antara kromosom homolog; dan perpindahan materi genetik antara kromosom yang bersinapsis ini. Peristiwa ini terjadi dalam lima sub-fase:
  - Leptonema – Peristiwa profase pertama terjadi: kromatin memadat untuk membentuk kromosom yang terlihat. Terjadi kondensasi dan penggulungan kromosom.
  - Zygona – Kromosom berbaris untuk membentuk pasangan homolog, dalam proses yang dikenal sebagai pencarian homologi. Pasangan ini juga dikenal sebagai bivalen. Sinapsis terjadi ketika pasangan homolog bergabung. Kompleks sinaptonemal terbentuk.
  - Pachynema – Peristiwa utama ketiga dari profase I terjadi: pindah silang. Kromatid non-saudara dari pasangan kromosom homolog bertukar bagian atau segmen. Chiasmata terbentuk di tempat terjadinya pertukaran ini. Setiap kromosom sekarang berbeda dengan kromosom induknya tetapi mengandung jumlah materi genetik yang sama.
  - Diplonema – Kompleks sinaptonemal larut dan pasangan kromosom mulai terpisah. Kromosom sedikit terurai untuk memungkinkan transkripsi DNA .
  - Diakinesis – Kondensasi kromosom semakin parah. Kromosom homolog terpisah lebih jauh tetapi masih disatukan oleh kiasmata, yang bergerak ke arah ujung kromatid dalam proses yang disebut terminalisasi. Selubung nukleus dan nukleolus hancur, dan spindel meiosis mulai terbentuk. Mikrotubulus menempel pada kromosom di kinetokor setiap kromatid saudara.
- b) Metafase I

Pasangan kromosom homolog sejajar pada bidang ekuator di bagian tengah sel. Penggabungan independen

menentukan orientasi setiap bivalen tetapi memastikan bahwa setengah dari setiap pasangan kromosom berorientasi ke setiap kutub. Hal ini untuk memastikan bahwa kromosom homolog tidak berakhir di sel yang sama. Lengan kromatid saudara bersifat konvergen.

c) Anafase I

Mikrotubulus mulai memendek, menarik satu kromosom dari setiap pasangan homolog ke kutub yang berlawanan dalam proses yang dikenal sebagai disjungsi. Kromatid saudara dari setiap kromosom tetap terhubung. Sel mulai memanjang sebagai persiapan untuk sitokinesis .

d) Telofase I

Meiosis I berakhir saat kromosom dari setiap pasangan homolog tiba di kutub sel yang berlawanan. Mikrotubulus hancur, dan membran inti baru terbentuk di sekitar setiap set kromosom haploid. Kromosom terurai, membentuk kromatin lagi, dan sitokinesis terjadi, membentuk dua sel anak yang tidak identik. Fase istirahat yang dikenal sebagai interkinesis atau interfase II terjadi pada beberapa organisme.

2) Meiosis II

Meiosis II dapat dimulai dengan interkinesis atau interfase II. Hal ini berbeda dari interfase I karena tidak terjadi fase S, karena DNA telah direplikasi. Jadi, hanya terjadi fase G. Meiosis II adalah pembelahan yang setara, karena sel-sel dimulai sebagai sel haploid dan berakhir sebagai sel haploid. Ada lagi empat fase dalam meiosis II: fase-fase ini sedikit berbeda dari fase-fase dalam meiosis I (Lewis, 2010)

a) Profase II

Kromatin memadat untuk membentuk kromosom yang terlihat lagi. Selubung nukleus dan nukleolus hancur, dan serat spindel mulai muncul. Tidak terjadi persilangan.

b) Metafase II

Serat spindel terhubung ke kinetokor dari setiap kromatid saudara. Kromosom sejajar pada bidang ekuator, yang diputar 90° dibandingkan dengan bidang ekuator pada meiosis I. Satu

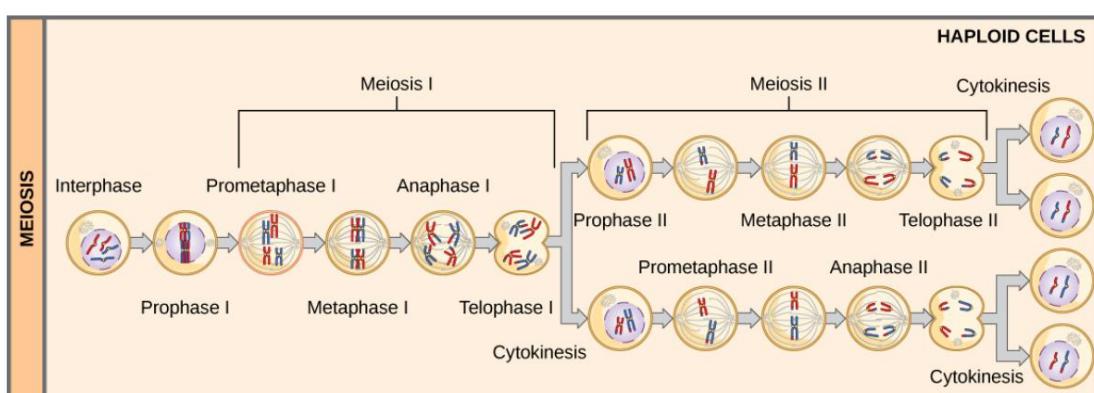
kromatid saudara menghadap ke setiap kutub, dengan lengan yang menyimpang.

c) Anafase II

Serat-serat spindel yang terhubung ke setiap kromatid saudara memendek, menarik satu kromatid saudara ke setiap kutub. Kromatid saudara dikenal sebagai kromosom saudara dari titik ini.

d) Telofase II dan Sitokinesis

Kromosom tiba di kutub yang berlawanan dan mulai terurai. Selubung nukleus terbentuk di sekeliling kromosom. Sitokinesis memisahkan kedua sel menjadi empat sel haploid yang unik. Pada titik ini, nukleus yang baru terbentuk keduanya haploid. Sel-sel yang dihasilkan bersifat unik secara genetik karena pemilihan homolog paternal dan maternal yang acak dan karena rekombinasi segmen kromosom maternal dan paternal (dengan set gennya) yang terjadi selama persilangan.



Gambar 1.7: Fase meiosis I dan meiosis II (Lewis, 2010).

### 3. Kelainan Genetik

DNA menyediakan kode genetik untuk membuat protein (yaitu molekul yang menampilkan fungsi terbanyak dalam tubuh manusia). Saat bagian DNA berubah pada satu waktu, protein itu kodennya juga ikut terpengaruh dan kemungkinan tidak akan mampu melangsungkan fungsi normal (Mustami & Muthiadin, 2021).

Kelainan genetik adalah penyakit yang disebabkan seluruhnya atau sebagian disebabkan oleh perubahan DNA seseorang yaitu perbedaan urutan DNA dengan orang normal. Penyebabnya antara lain: mutasi pada

gen tunggal, gen ganda, kombinasi mutasi gen dan faktor lingkungan atau karena kerusakan kromosom. Mutasi dapat disebabkan oleh kesalahan pada replikasi DNA atau oleh faktor lingkungan (asap rokok, cahaya UV) yang akan memicu perubahan urutan DNA (Mustami & Muthiadin, 2021).

#### a. Kelainan kromosom

Kelainan ini disebabkan oleh hilangnya, bertambahnya, atau susunan abnormal dari satu atau lebih kromosom. Frekuensi mereka dalam populasi adalah sekitar 0,2%.

Mutasi kromosom adalah variasi dari kondisi tipe liar dalam struktur kromosom atau jumlah kromosom. Variasi dalam jumlah kromosom termasuk aneuploid, yang tidak melibatkan seluruh set kromosom (genom) tetapi hanya bagian dari satu set (genom) (aneu-uneven; ploid-unit= tidak genap) (Mustami & Muthiadin, 2021).

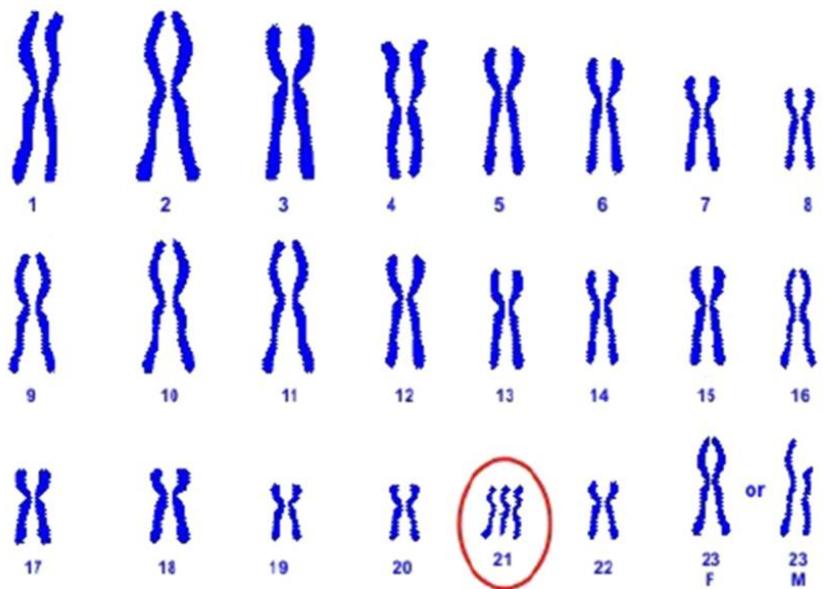
Kromosom, struktur berbeda yang terdiri dari DNA dan protein, terletak di inti setiap sel. Karena kromosom adalah pembawa materi genetik, kelainan jumlah atau struktur kromosom dapat mengakibatkan penyakit. Kelainan pada kromosom biasanya terjadi karena masalah dengan pembelahan sel. Kelainan jumlah salinan atau struktur kromosom yang menyebabkan perolehan atau hilangnya materi genetik menyebabkan beberapa kelainan genetik manusia. Kelainan genetik yang disebabkan oleh jumlah kromosom yang tidak normal dikenal sebagai aneuploidy. Dalam kasus monosomi, ada hilangnya satu kromosom (sindrom Turners) sedangkan penambahan satu kromosom menyebabkan trisomi (sindrom Down). Tetrasomi disebabkan oleh penambahan dua kromosom. Sebagian besar aneuploidi terjadi karena pemisahan kromosom yang tidak tepat selama meiosis. Nomor salinan yang salah dari wilayah tertentu dari kromosom atau gen dapat timbul dari penyimpangan struktural kromosom (Rasool & Shrivastava, 2022).

Terdapat empat tipe aneuploidi pada organisme diploid yaitu: Nulisomi yaitu hilangnya sepasang kromosom homolog sehingga menghasilkan organisme  $2n-2$ ; Monosomi yaitu hilangnya salah satu kromosom ~ hingga men"ghasil- kan organisme  $2n-1$ ; Trisomi yaitu bertambahnya satu kromosom sehingga salah satu kromosom akan berjumlah 3 pasang dan menghasilkan organisme  $2n+1$ ; Tetrasomi

terdapat 4 pasang kromosom pada salah satu kromosom dengan menghasilkan organsime  $2n + 2$ .

Berikut adalah macam-macam kelainan kromosom:

- 1) Sindrom Down (DS) merupakan salah satu kelainan kromosom yang paling dikenal pada manusia. Sindrom ini merupakan penyakit genetik yang paling umum, terjadi pada hampir 1 dari 400–1500 bayi baru lahir. DS, yang sering disebut sebagai trisomi 21, terjadi karena nondisjunction kromosom 21 (baik pada sperma maupun sel telur), yang menghasilkan sel dengan tiga salinan kromosom 21. Dengan demikian, kariotipe untuk trisomi 21 pada wanita adalah 47, XX,+21, sedangkan pada pria adalah 47, XY,+21. DS juga dapat terjadi ketika bagian tambahan atau kromosom 21 lengkap hadir, tetapi terikat atau ditranslokasi ke kromosom lain (biasanya kromosom 14 atau 15), daripada menjadi kromosom 21 yang terpisah. Translokasi ini dapat berupa kromosom Robertsonian, isokromosomal, atau cincin. Karena translokasi ini dapat ditularkan, bentuk DS ini terkadang disebut DS familial. Bentuk ketiga DS adalah mosaikisme, yang disebabkan oleh kesalahan dalam pembelahan sel setelah pembuahan. Mosaikisme menghasilkan dua garis sel pada yang terpengaruh di mana beberapa sel memiliki 3 salinan kromosom 21, sementara sel lain tidak terpengaruh. Sekitar 95% orang yang mengalami DS memiliki trisomi 21, sekitar 3% mengalami DS translokasi, dan sekitar 2% mengalami DS mosaik. Sebagian besar bayi yang menunjukkan DS dilahirkan oleh wanita berusia kurang dari 35 tahun karena wanita yang lebih muda lebih sering melahirkan. Janin trisomik memiliki risiko keguguran, spermatogenesis yang cacat pada pria, dan menopause dini pada wanita. Individu dengan DS biasanya menunjukkan tingkat kecerdasan dan gangguan bicara yang cukup rendah (Yahaya et al., 2021).



**Gambar 1.8: Kariotipe Sindrom Down (Yahaya et al., 2021).**

Berikut adalah sifat-sifat penderita Sindrom down:

- Individu dapat laki-laki maupun perempuan, karena terdapat kelainan pada autosom, bukan pada kromosom kelamin.
- Biasanya tubuhnya kelihatan pendek dan puntung.
- Muka seringkali lebih ke arah bentuk dan bulat.
- Kelopak mata yang atas mempunyai lipatan epikantus sehingga mirip dengan orang Oriental.
- Iris dari mata kadang-kadang berbintik-bintik, yang disebut bintik-bintik "Brushfield".
- Mulut biasanya selalu terbuka dan ujung lidah yang membesar keluar dari lubang mulut. Lidah kerap kali besar dan berulur. Gigi kotor dan tidak teratur.
- Hidung biasanya lebar dan datar.
- Pada telapak tangan (dari salah satu atau kedua tangan) hanya terdapat sebuah garis horizontal, sedangkan pada orang normal terdapat beberapa garis



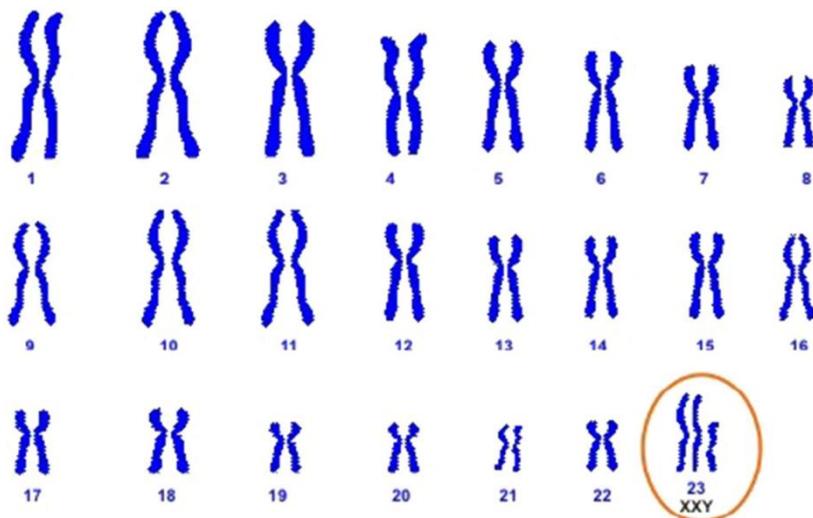
**Gambar 1.9: Penderita Sindrom Down.**

Trisomi juga dapat memengaruhi kromosom autosomal lainnya, seperti trisomi 13 (sindrom Patau), trisomi 18 (sindrom Edwards), trisomi 15, trisomi 16, dan trisomi 22. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Merete B et al (8), yang melibatkan 82 pasien yang terkena trisomi 13, melaporkan bahwa asal usul orangtua ditentukan dalam setiap kasus dan dalam 89% kromosom ekstra 13 berasal dari ibu dengan jumlah kesalahan MI dan MII ibu yang hampir sama. Ada bukti peningkatan usia ibu dalam kasus dengan asal meiosis ibu untuk bayi yang lahir hidup. Usia ibu dan ayah meningkat dalam kasus dengan asal meiosis ayah. Hal ini berbeda dengan hasil dari penelitian serupa tentang non-disjungsi trisomi 21, di mana usia ayah meningkat tetapi bukan usia ibu (6). Bukti nyata untuk rekombinasi yang berkurang ditemukan pada kesalahan MI dan MII maternal di mana penyebabnya dikaitkan dengan jumlah tetrad yang signifikan (33%) yang merupakan nullichiasmate, yang tampaknya bukan merupakan ciri meiosis normal kromosom 13 (Ahmad & Hamdan Rodríguez, 2010).

2) Sindrom Klinefelter

Sindrom Klinefelter (KS) disebabkan oleh adanya 2 atau lebih kromosom X pada pria fenotip. Fenotip klinis KS pertama kali dijelaskan oleh dokter Amerika Dr. Harry Klinefelter pada tahun 1942. Sindrom ini menggambarkan pria dengan perawakan tinggi, testis kecil, ginekomastia, dan azoospermia. Etiologi genetik pasti dari kromosom X supernumerary (47,XXY) diidentifikasi pada tahun 1959. Kromosom X ekstra menyebabkan hialiniasi testis, fibrosis,

dan hipofungsi, yang mengakibatkan kelainan genital, biasanya hipogonadisme, dan infertilitas (Los et al., 2023).



**Gambar 1.10: Kariotipe Sindrom Klinefelter (Yahaya et al., 2021).**

Perbedaan neurokognitif yang berhubungan dengan KS mulai dikenali pada pertengahan dan akhir abad ke-20. Seringkali, terapi penggantian androgen dan terapi neuropsikologis dan adaptif bermanfaat dalam manajemen medis KS. Namun, defisit dalam perawatan klinis memang ada karena adanya kesenjangan dalam diagnosis, kurangnya standarisasi perawatan, dan akses terhadap perawatan yang terbatas atau tidak terjangkau (Los et al., 2023).



**Gambar 1.11: Penderita Sindrom Klinefelter.**

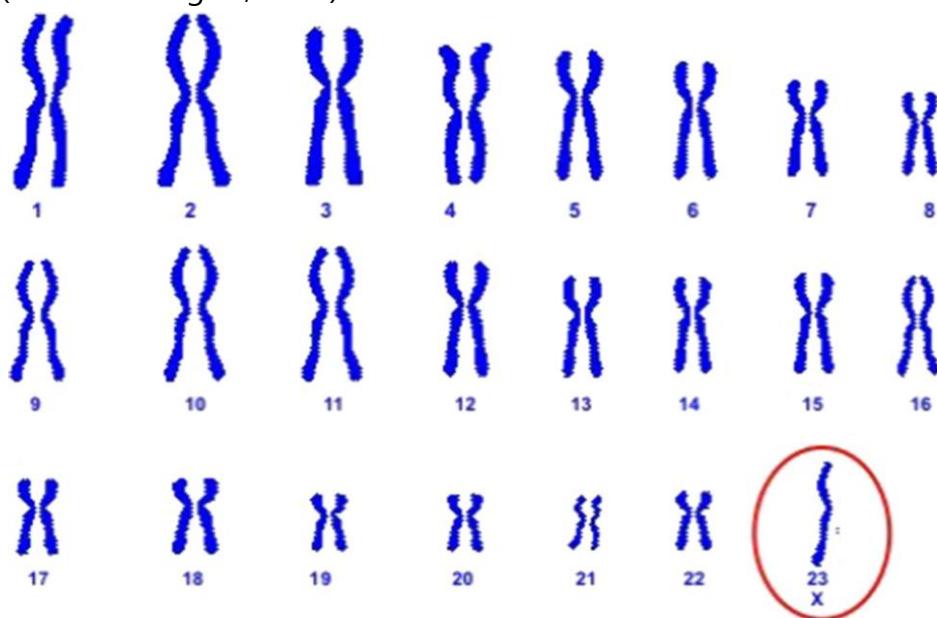
Kondisi serupa tetapi jauh lebih jarang, sindrom Jacobs, memiliki genotipe 47,XYY. Individu yang terkena dampaknya adalah laki-laki.

Sindrom ini dikaitkan dengan kecenderungan antisosial, asma, autisme, kejang, beberapa infertilitas, perawakan tinggi, makrosefali, dan hipertelorisme (Los et al., 2023).

### 3) Sindrom Turner

Sindrom Turner, juga disebut sebagai sindrom hipoplasia ovarium kongenital, pertama kali dijelaskan oleh Henri Turner, seorang dokter dari Oklahoma pada tahun 1938. Sindrom ini merupakan kelainan kromosom seks yang paling umum ditemukan pada wanita. Sindrom ini terjadi ketika salah satu kromosom X hilang, sebagian atau seluruhnya (Kikkeri & Nagalli, 2023).

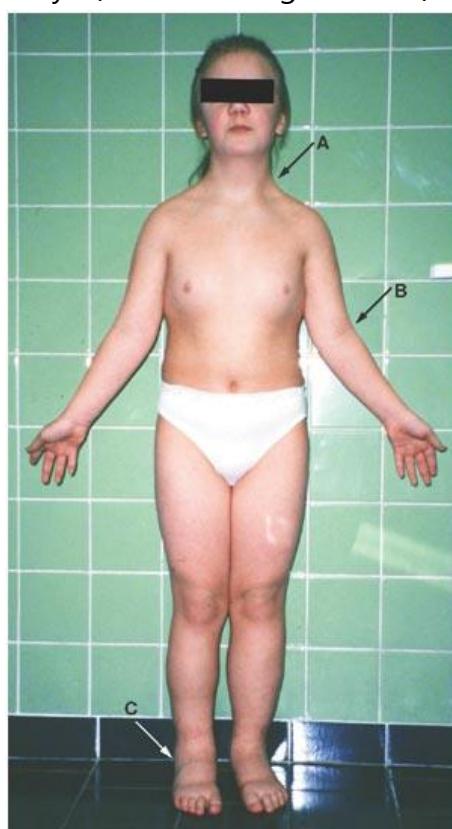
Sebagian besar kasus sindrom Turner tidak diwariskan. Jika penyebabnya adalah monosomi X, kelainan kromosom adalah peristiwa acak selama pembentukan sel reproduksi pada orang tua. Kesalahan dalam pembelahan sel disebut nondisjunction dan dapat mengakibatkan sel reproduksi dengan jumlah kromosom yang tidak normal. Misalnya, kromosom seks dapat hilang dari sel telur atau sel sperma karena nondisjunction. Jika sel reproduksi atipikal berkontribusi pada susunan genetik seorang anak, setiap sel akan memiliki satu kromosom X, dan kromosom seks lainnya akan hilang (Kikkeri & Nagalli, 2023).



Gambar 1.12: Kariotipe Sindrom Turner (Yahaya et al., 2021)

Sindrom Turner mosaik juga bukan kondisi yang diwariskan. Sindrom ini terjadi karena peristiwa acak selama tahap pembelahan

sel pada perkembangan awal janin pada individu yang terkena. Akibatnya, beberapa sel seseorang memiliki dua kromosom seks yang biasa, sementara sel-sel lain hanya mengandung satu salinan kromosom X. Kelainan kromosom seks lainnya mungkin terjadi pada wanita dengan mosaikisme kromosom X. Dalam kasus yang jarang terjadi, sindrom Turner dapat disebabkan oleh penghapusan sebagian kromosom X, dan ini dapat diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya (Kikkeri & Nagalli, 2023).

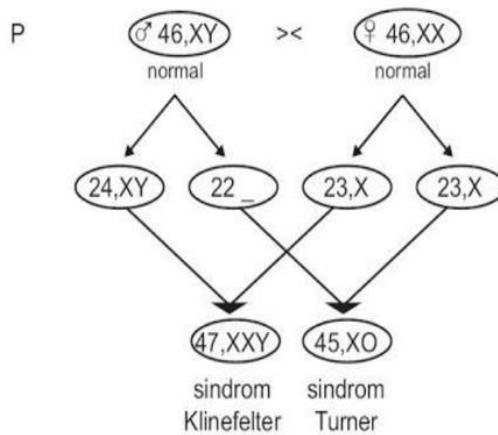


**Gambar 1.13: Penderita Sindrom Turner.**

Sifat-sifat penderitanya:

- Individunya yaitu perempuan. Ia kehilangan sebuah kromosom-X, sehingga hanya memiliki 45 kromosom, dengan formula kromosom 22AAXO. Wanita demikian biasanya dengan singkat disebut wanita XO. Nampak seperti orang normal saja..
- Tubuhnya pendek (kira-kira 120-130 cm), tidak sesuai dengan umurnya, lehernya pendek dan di samping leher terdapat suatu lipatan yang mudah ditarik ke samping. Rambut kepala di bagian tenguk meruncing ke bawah.
- Dada lebar, pinggul lebih sempit.

- d) Sifat seksual sekunder tidak tumbuh sempurna (payudara dan rambut kelamin tidak tumbuh).
- e) Tidak mengalami haid, karena itu mandul (steril)..
- f) Intelegensinya kurang, demikian pula inisiatipnya. Mungkin disebabkan karena kurangnya hormon. Libido (kemauan hubungan seksual) juga kurang, tetapi dapat ditingkatkan dengan penambahan estrogen.
- g) Tidak memiliki kromatin kelamin (sesuai dengan hipotesa Lyon).
- h) Kemungkinan terjadi karena ada nondisjunction selama orang tuanya membentuk gamet-gamet (Gambar 5.4)



**Gambar 1.14: Peristiwa non disjungsi pada pembelahan sel menghasilkan laki-laki Sindrom Klinefelter dan perempuan sindrom turner.**

### b. Kelainan Mendelism

Gangguan ini adalah cacat gen tunggal yang disebabkan oleh alel mutan pada lokus genetik tunggal. Pola pewarisan dibagi lagi menjadi autosomal dominan, autosomal resesif, X-linked dominan, dan X-linked resesif. Frekuensi mereka sekitar 0,35%.

Kira-kira apa yang dapat disampaikan oleh hasil riset tanaman kacang polong oleh Gregor Mendel tentang penyakit manusia? Gangguan gen tunggal, seperti penyakit Huntington dan cystic fibrosis sebenarnya juga mengikuti pola pewarisan Mendel. Studi Mendel tentang pola pewarisan pada tanaman kacang polong adalah dasar yang kuat untuk pemahaman kita saat ini tentang penyakit gen tunggal pada manusia. Disebut juga penyakit Mendel atau penyakit monogenik, jenis penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada satu gen, dan terkadang diturunkan dalam keluarga. Analisis silsilah keluarga

besar dengan banyak individu yang terkena dapat digunakan untuk menentukan apakah gen terkait penyakit terletak pada autosom atau pada kromosom seks, dan apakah fenotipe penyakit terkait dominan atau resesif. Di bab ini juga akan diberi penjelasan terkait analisis silsilah (pedigree) beserta contoh kasusnya (Mustami & Muthiadin, 2021)

Ada lima tipe dasar pewarisan penyakit gen tunggal: autosomal dominan, autosomal resesif, Gen dominan terkait pada kromosom-X, gen resesif terkait-X, dan mitokondria (Mustami & Muthiadin, 2021).

### 1) Autosomal Resesif

Penyakit gen tunggal resesif autosomal hanya terjadi pada individu dengan dua alel mutan dari gen terkait penyakit. Ingat, untuk gen tertentu, seseorang mewarisi satu alel dari ibunya dan satu alel dari ayahnya. Oleh karena itu, individu dengan penyakit gen tunggal resesif autosomal mewarisi satu alel mutan dari gen terkait penyakit dari masing-masing orang tua mereka. Dalam silsilah keluarga dengan beberapa generasi yang terkena, penyakit gen tunggal resesif autosomal sering menunjukkan pola yang jelas di mana penyakit "melewati" satu atau lebih generasi (Mustami & Muthiadin, 2021).

Fenilketonuria (PKU) adalah contoh yang menonjol dari penyakit gen tunggal dengan pola pewarisan autosomal resesif. PKU dikaitkan dengan mutasi pada gen yang mengkode enzim fenilalanin hidroksilase (PAH); ketika seseorang memiliki mutasi ini, dia tidak dapat memproduksi PAH dengan baik, sehingga dia kemudian tidak dapat memecah asam amino fenilalanin, yang merupakan bahan penyusun protein makanan yang penting (Mustami & Muthiadin, 2021)

Beberapa penyakit manusia lainnya, termasuk cystic fibrosis, anemia sel sabit, dan albinisme okulokutaneus, juga menunjukkan pola pewarisan autosomal resesif. Cystic fibrosis dikaitkan dengan mutasi resesif pada gen CFTR, sedangkan anemia sel sabit dikaitkan dengan mutasi resesif pada gen beta hemoglobin (HBB). Menariknya, meskipun individu homozigot untuk gen HBB mutan menderita anemia sel sabit, pembawa heterozigot resisten terhadap malaria. Fakta ini menjelaskan frekuensi anemia sel sabit yang lebih tinggi pada orang Afrika-Amerika saat ini, yang merupakan

keturunan dari kelompok yang memiliki keuntungan melawan malaria endemik jika mereka membawa mutasi HBB. Akhirnya, albinisme okulokutaneus dikaitkan dengan mutasi resesif autosomal pada gen OCA2. Gen ini terlibat dalam biosintesis pigmen melanin, yang memberi warna pada rambut, kulit, dan mata seseorang (Mustami & Muthiadin, 2021)

## 2) Autosomal Dominan

Penyakit gen tunggal dominan autosomal terjadi pada individu yang memiliki salinan mutan tunggal dari gen terkait penyakit. Dalam kasus ini, keberadaan satu salinan gen nonmutan atau "tipe liar" tidak cukup untuk mencegah penyakit. Individu dapat mewarisi salinan mutan dari gen terkait penyakit baik dari ibu yang terkena atau ayah yang terkena (Mustami & Muthiadin, 2021).

Penyakit Huntington, gangguan neurodegeneratif progresif, adalah contoh terkenal dari penyakit gen tunggal dominan autosomal; kebanyakan individu dengan satu salinan gen huntingtin mutan (HTT) akan memiliki penyakit Huntington di kemudian hari. Biasanya, penyakit dominan autosomal mempengaruhi individu di tahun-tahun awal mereka dan mencegah mereka hidup melewati masa bayi atau kanak-kanak, yang pada gilirannya menghalangi individu-individu ini untuk bereproduksi dan berpotensi meneruskan mutasi ke keturunan mereka. Namun, dalam kasus penyakit Huntington, onset yang terlambat dari gangguan tersebut berarti bahwa banyak individu yang terkena telah memiliki anak bahkan sebelum mereka menyadari bahwa mereka membawa mutasi tersebut (Mustami & Muthiadin, 2021).

Distrofi miotonik, hipercolesterolemia familial, neurofibromatosis, dan penyakit ginjal polikistik berfungsi sebagai contoh tambahan penyakit gen tunggal dominan autosomal. Distrofi miotonik dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen distrofi myotonica protein kinase (DMPK); hipercolesterolemia familial dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen reseptor lipoprotein densitas rendah (LDLR) dan gen apolipoprotein B (APOB); dan neurofibromatosis dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen neurofibromin (NF1). Penyakit ginjal polikistik autosomal dominan dapat disebabkan oleh mutasi pada gen penyakit ginjal polikistik 1

(PKD1) atau gen penyakit ginjal polikistik 2 (PKD2); gen PKD1 terletak pada kromosom 16 manusia, sedangkan gen PKD2 terletak pada kromosom 4 manusia (Mustami & Muthiadin, 2021)

**Tabel 1.1: Contoh Beberapa Penyakit Manusia, Cara Pewarisan, dan Gen Terkait**

Tipe pewarisan	Contoh	Gen yang bertanggung jawab
Autosomal Resesif	Phenylketonuria Cystic fibrosis Anemia sel sabit	Phenylalanine hydroxylase (PAH) Cystic fibrosis conductanceregulator (CFTR) Beta hemoglobin (HBB)

3) Gen Resesif berangkai pada kromosom-X

Penyakit gen tunggal yang melibatkan gen yang ditemukan pada kromosom seks memiliki pola pewarisan yang agak berbeda dari penyakit yang melibatkan gen yang ditemukan pada autosom seseorang. Alasan perbedaan ini terletak pada perbedaan genetik antara pria dan wanita. Ingatlah bahwa betina memiliki dua salinan kromosom X, dan mereka menerima satu salinan dari setiap orang tua. Oleh karena itu, wanita dengan penyakit resesif terkait kromosom X mewarisi satu salinan gen mutan dari ayah yang terkena dan salinan kedua gen mutan dari ibu mereka, yang paling sering merupakan pembawa (heterozigot) tetapi yang mungkin terpengaruh (homozigot). Laki-laki, di sisi lain, hanya memiliki satu salinan kromosom X, yang selalu mereka terima dari ibu mereka. Oleh karena itu, laki-laki dengan penyakit terkait kromosom X selalu menerima salinan gen mutan dari ibu mereka. Selain itu, karena pria tidak memiliki salinan kedua dari kromosom X yang berpotensi "membatalkan" efek negatif dari mutasi terkait- X, mereka jauh lebih mungkin terkena penyakit resesif terkait kromosom X daripada wanita (Mustami & Muthiadin, 2021)

a) Gangguan pembekuan darah hemofilia A

Hemofilia A adalah salah satu dari beberapa penyakit gen tunggal yang menunjukkan pola pewarisan resesif terkait kromosom X. Laki-laki yang memiliki salinan mutan dari gen faktor VIII (F8) akan selalu menderita hemofilia. Sebaliknya,

wanita jarang terkena penyakit ini, meskipun mereka paling sering membawa gen yang bermutasi. Distrofi otot Duchenne adalah contoh lain dari penyakit gen tunggal yang menunjukkan pola pewarisan resesif terkait kromosom X. Kondisi ini dikaitkan dengan mutasi pada gen distrofin (DMD). Penyakit gen tunggal yang melibatkan gen yang ditemukan pada kromosom seks memiliki pola pewarisan yang agak berbeda dari penyakit yang melibatkan gen yang ditemukan pada autosom seseorang. Alasan perbedaan ini terletak pada perbedaan genetik antara pria dan wanita. Ingatlah bahwa betina memiliki dua salinan kromosom X, dan mereka menerima satu salinan dari setiap orang tua. Oleh karena itu, wanita dengan penyakit resesif terkait kromosom X mewarisi satu salinan gen mutan dari ayah yang terkena dan salinan kedua gen mutan dari ibu mereka, yang paling sering merupakan pembawa (heterozigot) tetapi yang mungkin terpengaruh (homozigot). Laki-laki, di sisi lain, hanya memiliki satu salinan kromosom X, yang selalu mereka terima dari ibu mereka. Oleh karena itu, laki-laki dengan penyakit terkait kromosom X selalu menerima salinan gen mutan dari ibu mereka. Selain itu, karena pria tidak memiliki salinan kedua dari kromosom X yang berpotensi "membatalkan" efek negatif dari mutasi terkait-X, mereka jauh lebih mungkin terkena penyakit resesif terkait kromosom X daripada wanita (Mustami & Muthiadin, 2021)

b) Buta Warna

Pada kasus buta warna, Penderita tidak dapat membedakan warna merah dan hijau. Penyakit ini herediter dan disebabkan oleh gen resesip c (berasal dari perkataan Inggris: "colorblind") yang terdapat pada kromosom-X. Alelnya dominan C menentukan orang tidak butawarna (normal). Jika orang perempuan normal (homozigotik) kawin dengan seorang laki-laki buatawarna, maka semua anaknya akan normal. Ini disebabkan karena ginospermium yang membawa gen dominan C, sehingga zigot mempunyai genotip Cc. berhubung C dominan terhadap c, maka individu Cc adalah normal.

Keturunan yang menerima kromosom-Y menjadi anak laki-laki (Mustami & Muthiadin, 2021).

Disini nampak bahwa sifat dari ayah (yaitu normal) diwariskan kepada semua anak perempuan, sedangkan sifat dari ibu (yaitu butawarna) diwariskan kepada semua anak laki-laki. Cara mewariskan sifat keturunan demikian itu dinamakan cara mewariskan bersilang (dalam bahasa Inggris: "criss-cross inheritance") dan ini merupakan ciri khas bagi pewarisan gen-gen yang terdapat pada kromosom-X (Mustami & Muthiadin, 2021).

Jika diagram perkawinan tersebut diperhatikan, maka semua anak perempuan normal, namun heterozigotik Cc. Andaikan gadis ini di kemudian hari mendapatkan suami normal, maka semua anak perempuan akan normal, tetapi separoh dari jumlah anak laki-laki kemungkinan butawarna (Gambar 5.5). Anak laki-laki ini butawarna, disebabkan karena ia menerima kromosom-X yang membawa c berasal dari ibunya. Jadi ibunya merupakan "carrier" (pembawa) gen untuk butawarna (Mustami & Muthiadin, 2021)

**Tabel 1.2: Diagram perkawinan pria normal dan wanita pembawa buta warna**

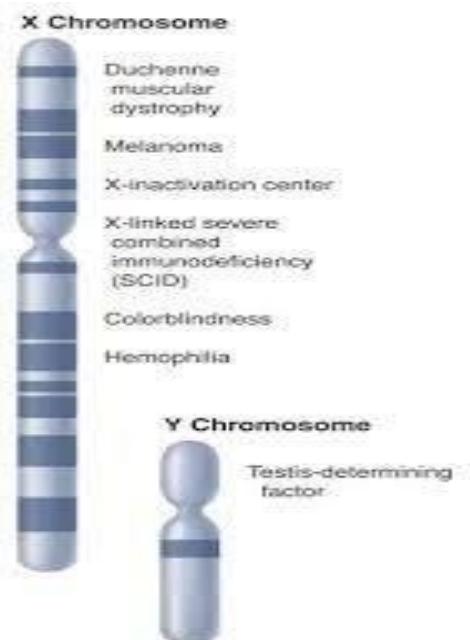
P	pria normal	><	wanita pembawa
	XY	><	XXcb
F	XX, XY, XXcb, XcbY		
Fenotip F1 :	Wanita normal ( XX )		
	Pria normal		( XY )
	Wanita normal		( XXcb )
	Pria buta warna		( XcbY )

Akan tetapi andaikata gadis tersebut menikah dengan laki-laki butawarna, maka separoh dari jumlah anak perempuan akan normal, dan separoh lainnya butawarna. Demikian pula keadaannya pada anak laki-laki (Mustami & Muthiadin, 2021).

- 4) Gen dominan berangkai pada kromosom-X

Beberapa bentuk penyakit manusia yang diturunkan secara dominan terkait dengan kromosom X. Wanita dengan penyakit dominan terkait kromosom X dapat mewarisi gen mutan dari ibu yang terkena atau ayah yang terkena, sedangkan pria selalu mewarisi penyakit tersebut dari ibu yang terkena (Mustami & Muthiadin, 2021)

Contoh penyakit dominan terkait kromosom X jarang terjadi, tetapi beberapa memang ada. Misalnya, mutasi dominan pada gen endopeptidase pengatur fosfat (PHEX), yang berada pada kromosom X, terkait dengan rakhitis hipofosfatemia dominan terkait-X. Demikian pula, sindrom Rett, penyakit perkembangan saraf, dikaitkan dengan mutasi dominan pada gen protein 2 pengikat metil-CpG (MECP2). Sindrom Rett hampir secara eksklusif mempengaruhi perempuan, karena embrio laki-laki dengan mutasi dominan pada gen MECP2 jarang bertahan (Mustami & Muthiadin, 2021)



**Gambar 1.15: Gen-gen yang terangkai pada kromosom X dan Y (Ahmad & Hamdan Rodríguez, 2010).**

Seperti penyakit dominan terkait-X, penyakit terkait kromosom Y juga sangat jarang. Karena hanya laki-laki yang memiliki kromosom Y dan mereka selalu menerima kromosom Y dari ayah mereka, penyakit gen tunggal terkait-Y selalu diturunkan dari ayah yang terkena kepada anak laki-laki mereka. Tidak ada bedanya apakah mutasi terkait kromosom Y itu dominan atau resesif, karena hanya satu salinan gen yang bermutasi yang pernah ada; dengan demikian, fenotipe terkait penyakit selalu muncul. Salah satu contoh gangguan terkait Y adalah kegagalan spermatogenik nonobstruktif, suatu kondisi yang menyebabkan masalah infertilitas pada pria. Gangguan ini dikaitkan dengan mutasi pada gen 9Y protease spesifik ubiquitin (USP9Y) pada kromosom Y (Ahmad & Hamdan Rodríguez, 2010).

### c. Kelainan multifaktorial

Gangguan ini melibatkan interaksi antara gen dan faktor lingkungan. Sifat interaksi ini kurang dipahami. Ini termasuk kanker, diabetes, dan sebagian besar penyakit lain yang berkembang selama hidup pasien. Risiko penularan dapat diperkirakan secara empiris, dan frekuensinya diperkirakan dalam populasi sekitar 5%.

Pewarisan multifaktorial juga disebut pewarisan rumit atau poligenik. Gangguan pewarisan multifaktorial disebabkan oleh permutasi faktor lingkungan dan mutasi pada beberapa gen. Misalnya, gen yang tidak biasa yang mengontrol kerentanan kanker payudara telah ditemukan pada kromosom 6, 11, 13, 14, 15, 17, dan 22. Beberapa penyakit kronis yang umum adalah gangguan multifaktorial. Gangguan multifaktorial juga dikenal sebagai kelainan genetik kompleks yang disebabkan oleh variasi genom pada satu atau lebih gen. Faktor lingkungan dapat meningkatkan atau mengurangi risiko gangguan tersebut. Misalnya, penyakit arteri koroner, di mana beberapa faktor seperti tekanan darah tinggi, obesitas, kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah yang tinggi, diabetes tipe II dan penyakit gusi

meningkatkan risiko penyakit. Gangguan tersebut terjadi secara terpisah dan mungkin tidak mengikuti warisan Mendel. Anak-anak yang terkena dampak lahir dari orang tua yang tidak terpengaruh. Meskipun mungkin ada beberapa anggota keluarga yang terpengaruh, warisan tidak mengikuti pola warisan Mendel. Penyakit ini dapat terjadi pada satu sifat tertentu tetapi bukan sifat terbatas jenis kelamin. Jenis kelamin yang kurang terpengaruh akan menjadi pembawa penyakit. Meskipun gangguan arteri koroner berjalan dalam sebuah keluarga, itu terjadi dalam isolasi dan tidak mengikuti pola pewarisan Mendel. Pewarisan multifaktorial juga dikaitkan dengan sifat-sifat yang dapat diwariskan seperti pola sidik jari, tinggi badan, warna mata, dan warna kulit (Rasool & Shrivastava, 2022)

Gangguan tipe ini disebabkan oleh kelainan pada gel ganda, seringkali disebabkan oleh intekasi kompleks dengan lingkungan dan faktor gaya hidup (diet), juga diketahui sebagai gangguan kompleks atau poligenik. Beberapa contoh kelainan yang termasuk ke tipe ini yaitu: kanker, penyakit jantung, diabetes, Alzheimer, tekanan darah tinggi, arthritis dan obesitas. Tidak jarang sebutan untuk kelainan disebut pleiotropi (Mustami & Muthiadin, 2021)

#### **d. Kelainan genetik somatik**

Mutasi muncul pada sel somatik dan tidak diturunkan. Mereka sering menimbulkan keganasan. Meskipun mutasi tidak diwariskan, sering kali membutuhkan kecenderungan genetik. Tipe kelainan ini tidak akan dibahas terperinci disini.

#### **e. Kelainan mitokondria**

Jenis kelainan genetik ini disebabkan oleh mutasi pada DNA non-nuklir mitokondria. Mitokondria adalah organel bulat atau seperti batang kecil yang terlibat dalam respiration seluler dan ditemukan di sitoplasma sel tumbuhan dan hewan. Setiap mitokondria mungkin mengandung 5 hingga 10 potongan DNA melingkar. Karena sel telur, tetapi bukan sel sperma, menyimpan mitokondria mereka selama pembuahan, DNA mitokondria selalu diwarisi dari induk wanita (Rasool & Shrivastava, 2022).

Gangguan ini disebabkan oleh mutasi yang terjadi pada DNA diluar inti , yaitu mitokondria. Tiap mitokondria mengandung 5-10 potongan DNA melingkar. Seperti sel telur, menjaga mitokondria ini

selama fertilisasi. Sehingga, tipe gangguan ini selalu diwariskan dari ibu. Contoh kelainan yang termasuk ke tipe ini diantaranya; ensefalopati mitokondria, asidosis laktat mirip stroke (MELAS), bentuk langka dari dementia, Leber's hereditary atrofi (LHON), penyakit mata; dan epilepsi mioklonik dengan merah kasar b (MERRF) (Mustami & Muthiadin, 2021)

## **B. Imunologi dan Endokrinologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia**

### **1. Imunologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia**

Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yang terdiri dari berbagai struktur dan proses biologis untuk mempertahankan tubuh manusia terhadap zat-zat yang berpotensi membahayakan dan patogen yang menyerang. Sistem ini berfungsi melalui serangkaian mekanisme yang terkoordinasi, termasuk imunitas bawaan dan adaptif. Respons imun bawaan terdiri dari i) fagositosis oleh makrofag, neutrofil, monosit, dan sel dendritik, dan ii) sitotoksitas oleh sel pembunuh alami, yang memberikan pertahanan langsung dan nonspesifik terhadap berbagai macam penyerang dengan mengenali pola umum yang dimiliki oleh banyak patogen (Yavropoulou et al., 2023).

Kekebalan adaptif, di sisi lain, adalah sistem pertahanan yang didapat dan dirancang khusus; ia berkembang dari waktu ke waktu dan menggunakan sel-sel imun yang sangat terspesialisasi yang melibatkan komplemen yang bergantung pada antibodi atau sitotoksitas yang dimediasi sel yang diproduksi oleh sel-sel T yang mengenali agen-agen yang merugikan, seperti protein syok panas atau antigen mikroba. Selama kekebalan adaptif, antigen yang diambil oleh *antigen-presenting cell* (APC) disajikan kepada sel-sel T melalui pengikatan dengan molekul-molekul *major histocompatibility complex* (MHC) pada permukaan sel-sel ini. Sel-sel T pembantu CD4 yang diaktifkan merangsang pelepasan sitokin, seperti interleukin (IL)-2, yang i) menginduksi proliferasi dan aktivasi sel T, ii) merangsang aktivitas sel pembunuh oleh sel-sel T penekan CD8, dan iii)

mengaktifkan sel-sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel plasma dan menghasilkan antibodi. Sel-sel T naif berdiferensiasi terutama menjadi dua subset utama yang menghasilkan serangkaian sitokin yang berbeda dan mengatur fungsi-fungsi imun yang berbeda. Sel T-helper 1 (Th1) memproduksi terutama interferon- $\gamma$  (IFN)- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF)-, dan IL-12 untuk mengatur respons yang diperantarai sel, sementara sel T-helper 2 (Th2) mengeluarkan IL-4, IL-5, dan IL-13, untuk merangsang produksi antibodi. Selain itu, tiga subset sel T helper lainnya telah diidentifikasi: Th22, yang mengeluarkan IL-22, Th17, yang mengeluarkan IL-17, dan Treg, yang mengeluarkan *transforming growth factor* (TGF)-b, yang semuanya juga berperan dalam patogenesis penyakit autoimun (Yavropoulou et al., 2023)

Imunologi reproduksi mencakup bidang imunologi yang berkaitan dengan semua tahap proses reproduksi: pembuahan gamet, implantasi embrio di dalam rahim, invasi dan perkembangan plasenta pada awal dan akhir kehamilan dan persalinan (Christiansen, 2013).

Berdasarkan pernyataan Medawar dalam Mor (2022), terdapat tiga landasan tentang mekanisme janin dalam menghindari pengenalan kekebalan ibu yang diantaranya:

- Isolasi janin dari sistem kekebalan ibu (penghalang mekanis)
- Penekanan imunologi dari sistem kekebalan ibu
- Janin secara antigenik belum matur sehingga tidak dapat merangsang respon imun dengan cara yang sama seperti antigen pada jaringan orang dewasa.

#### a. Sistem imun Bawaan dan Adaptif

Sistem kekebalan manusia memiliki dua respons mendasar yaitu bawaan dan adaptif (Hacker et al., 2016).

##### 1) Imunitas Bawaan

Imunitas bawaan (alami) adalah lini pertama pertahanan host terhadap infeksi dan bekerja paling cepat sekali dalam mengenali patogen (Dutta & Konar, 2015). Sistem imun ini tidak menunjukkan spesifitas antigen, dan kurang memori (Hanna et al., 2019).

Menurut (Dutta & Konar (2015), sistem kekebalan melibatkan sistem komplemen yang diantaranya adalah:

- a) Sel fagosit (neutrofil, monosit dan makrofag),

- b) *Natural Killer Cells* (NK cells), eosinofil, dan basofil. NK cells dapat mengenali dan membedakan antara sel normal dan sel yang terinfeksi virus atau tumor melalui ekspresi antigen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) Kelas I. Sel NK menghancurkan sel-sel yang kekurangan molekul HLA Kelas I.
- c) Respon imun ditandai juga dengan pelepasan sitokin (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) dan kemokin (IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1).
- d) Sel fagosit mencerna mikroorganisme dengan enzim lisosom.

2) Imunitas Adaptif

Imunitas adaptif bekerja sebagai pertahanan lini kedua melawan infeksi dan memiliki respons yang tertunda (Dutta & Konar, 2015). Sistem imun adaptif adalah antigen spesifik dan mencakup respons primer dan respons sekunder yang digerakkan oleh memori (Hanna et al., 2019).

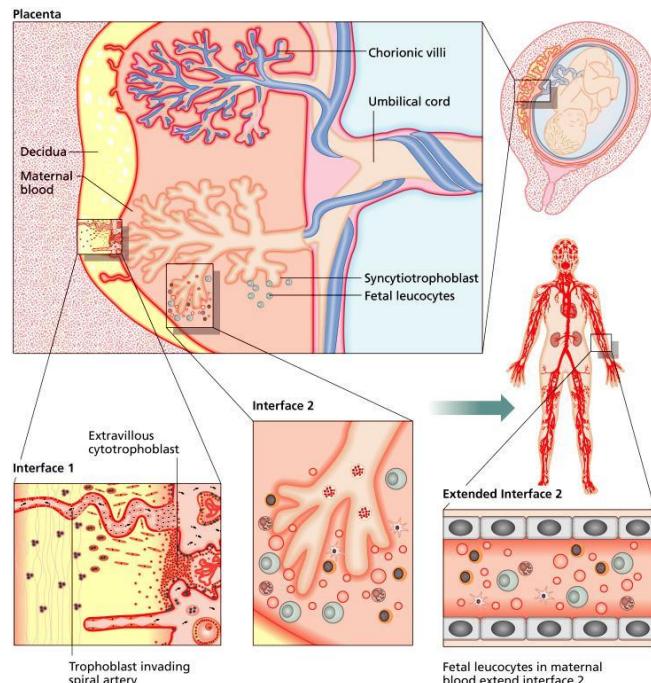
Sistem kekebalan ini disumbang oleh dua jenis sel yaitu Limfosit (limfosit B dan T) dan *antigen presenting cells* (APC) atau sel penyaji antigen. Limfosit diklasifikasikan menjadi *T helper*(Th) dan *cytotoxic* (Tc). Sel Th memiliki dua subtipe Th 1 dan Th 2. Sel Th 1 mengaktifkan makrofag dan terlibat dalam imunitas yang diperantara sel. Th 2 sel mengaktifkan diferensiasi sel B dan terlibat dalam imunitas humoral. Ketika patogen bereplikasi di dalam sel dan tidak dapat diakses untuk antibodi maka akan dihancurkan oleh sel T (Dutta & Konar, 2015).

**b. Antarmuka Plasenta**

Menurut Sargent (2013), sistem kekebalan tubuh ibu tidak memiliki kontak langsung dengan janin. Tidak ada pemisahan anatomis dari trofoblas plasenta dan sel ibu, melainkan plasenta yang membentuk antarmuka dengan jaringan ibu.

1) Antarmuka 1

- a) Antarmuka 1 terbentuk pada awal trimester I, yang terbentuk antara trofektoderm embrio dengan tempat implantasi. Plasenta terdiri dari vili korionik yang berfungsi menambatkan plasenta ke desidua.



**Gambar 1.16: Dua antarmuka imunologis dalam kehamilan (Sargent, 2013).**

- b) Sitotrofoblas ekstravili masuk ke dalam stroma desidua. Sitotrofoblas endovaskular menembus endothelium arteri spiralis untuk mengalirkan darah desidua guna mensuplai darah ibu ke plasenta. (Sargent, 2013).
- 2) Antarmuka 2
- Antarmuka 2 adalah antara sinsitiotrofoblas dan darah ibu, yang terbentuk menjelang akhir trimester pertama kehamilan. Antarmuka ini memiliki peranan besar dalam trimester kedua kehamilan karena plasenta tumbuh membentuk area permukaan yang luas yang berfungsi dalam menutrisi janin (Sargent, 2013).

### c. Imunitas pada Feto-maternal

Komposisi sel imun dalam rahim dan ekspresi antigen (khususnya antigen HLA) pada trofoblas berfungsi dalam melindungi janin dan trofoblas pada kehamilan normal. Pada akhir siklus menstruasi (fase luteal) dimana embrio berimplantasi dan pada awal kehamilan, tipe limfosit yang dominan (70% limfosit) pada jaringan

desidua adalah sel NK yang mayoritas dengan fenotipe CD56<sup>bright</sup> yang dianggap sebagai penghasil sitokin yang tinggi tetapi menunjukkan sitotoksitas NK yang rendah. Ini berbeda dengan subset NK dominan dalam darah perifer, yang menunjukkan fenotipe CD16+CD56<sup>dim</sup> dan merupakan penghasil sitokin yang rendah. Pada vili trofoblas yang merupakan bagian utama dari plasenta, tidak ada ekspresi HLA sama sekali. Sebaliknya, pada ekstravili trofoblas, terdapat ekspresi HLA-C, -E dan -G. Sel NK desidua memiliki reseptor untuk HLA-C dan -G. HLA-G yang terikat membran memodifikasi sitotoksitas sel NK dan produksi sitokin. Plasenta memungkinkan transfer sel-sel yang berkompeten imun dari ibu ke janin dan sebaliknya yang memainkan peran untuk pemeliharaan imunologis ibu untuk menoleransi janin (Christiansen, 2013).

Pengenalan antigen janin oleh sistem imun adaptif ibu terjadi pada kehamilan normal yang menunjukkan bahwa antibodi ibu dan antigen HLA klasik ayah sering ditemukan pada kehamilan normal (Christiansen, 2013).

#### d. Imunologis Fertilitas

Menurut Dutta & Konar (2015), sistem imunologis juga berperan dalam fertilitas yang dijelasakan di bawah ini:

- 1) *Human chorionic gonadotropin* (hCG) yang bereaksi silang dengan *luteinizing hormone* (LH), *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH) memiliki subunit yang nonimunogenik sehingga digabungkan dengan produksi antibodi. Antigen anti-plasenta telah digunakan pada vaksin anti-hCG. Antibodi ini tidak bereaksi silang dengan LH dan dianggap efektif hingga 12 bulan.
- 2) Pada sperma terdapat antigen sperma yaitu antibodi *Antibodi lactate dehydrogenase* (LDH-X). LDH-X berkontribusi dalam mengurangi jumlah sperma matur secara signifikan serta dapat menggagalkan implantasi ovum
- 3) Zona pelusida (ZP) adalah antigen target oosit. Antiserum ZP memblokir penetrasi sperma. Oosit memiliki antibodi anti-ZP yang dapat memblokir fertilisasi in vitro.
- 4) Antibodi antisperma (IgG, IgM atau IgA) terdapat pada serum dan saluran reproduksi. Antibodi yang ada dalam saluran reproduksi

wanita yang mengikat antigen permukaan sperma yang mempengaruhi motilitas sperma dan dapat menyebabkan kemandulan.

## **2. Endokrinologi dalam Proses Reproduksi Manusia dan Tumbuh Kembang Manusia**

Endokrinologi kehamilan manusia melibatkan perubahan endokrin dan metabolismik yang diakibatkan oleh perubahan fisiologis pada batas antara ibu dan janin. Dikenal sebagai *feto-placental unit* (FPU), antarmuka ini adalah tempat utama produksi dan sekresi protein dan hormon steroid. Selain itu, ia berfungsi sebagai organ endokrin, pernapasan, pencernaan, dan ekskresi, yang memfasilitasi pertukaran nutrisi dan produk metabolismik antara ibu dan janin. Janin bergantung pada pertukaran yang efektif ini untuk pertumbuhan dan perkembangan intrauterin. Dengan demikian, tidak mengherankan bahwa janin memengaruhi adaptasi ibu melalui mekanisme hormonal yang kompleks. Banyak perubahan endokrin dan metabolismik yang terjadi selama kehamilan dapat secara langsung dikaitkan dengan sinyal hormonal yang berasal dari FPU. Inisiasi dan pemeliharaan kehamilan terutama bergantung pada interaksi faktor neuronal dan hormonal.

Adaptasi ibu terhadap perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan secara langsung memengaruhi perkembangan janin dan plasenta. Adaptasi gestasional yang terjadi selama kehamilan meliputi pembentukan endometrium reseptif; implantasi dan pemeliharaan kehamilan dini; modifikasi sistem ibu untuk memberikan dukungan nutrisi yang memadai bagi janin yang sedang berkembang; dan persiapan untuk persalinan dan laktasi berikutnya (Tal & Taylor, 2021).

Kelahiran bayi yang sehat bergantung pada urutan kejadian biologis yang teratur selama kehamilan. Yang penting di antaranya adalah:

- Implantasi embrio yang sedang berkembang dengan sukses
- Adaptasi fisiologi ibu untuk menerima alograf janin dan memenuhi kebutuhan nutrisi, metabolisme, dan fisiknya
- Pertumbuhan dan perkembangan fungsional yang tepat dari organ utama dan sistem kontrol homeostatis pada janin sebagai persiapan untuk kehidupan di luar rahim

- Waktu kelahiran yang tepat sehingga terjadi saat janin cukup matang untuk bertahan hidup di luar rahim
- Interaksi hormonal antara janin, plasenta, dan ibu

Setelah kehamilan terbentuk, janin, plasenta, dan ibu memulai dan menjaga komunikasi melalui sistem endokrin. Lingkungan endokrin kehamilan manusia didominasi oleh hormon plasenta, yang fungsi utamanya adalah memodifikasi fisiologi ibu untuk memenuhi kebutuhan nutrisi, metabolisme, dan fisik janin yang sedang tumbuh. Dalam konteks ini, peran fisiologis hormon plasenta utama dibahas. Sistem neuroendokrin janin harus kompeten secara fungsional sejak lahir sehingga neonatus dapat mempertahankan homeostasis setelah lahir. Sistem ini juga penting untuk kesehatan janin di masa mendatang. Hipotesis pemrograman janin menyatakan bahwa adaptasi sistem neuroendokrin janin utama terhadap lingkungan intrauterin memengaruhi fungsinya selama kehidupan pascanatal, dan dalam beberapa kasus, adaptasi ini dapat menjadi asal mula timbulnya penyakit pada masa dewasa seperti sindrom metabolik dan obesitas.

#### a. Penerimaan Endometrium

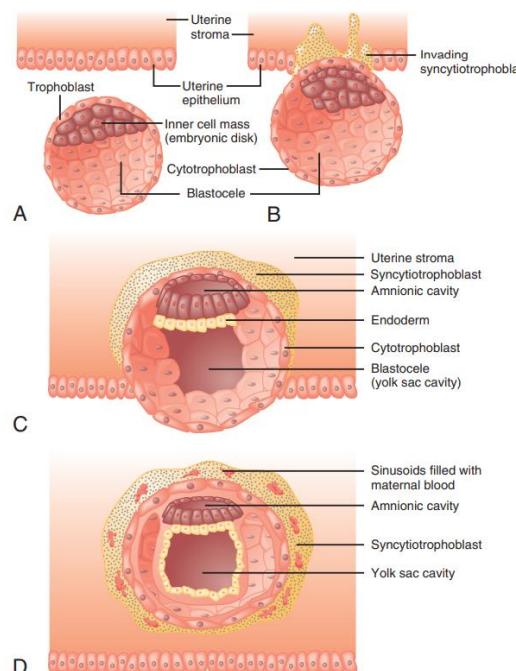
Selama siklus menstruasi, hormon steroid ovarium, estradiol dan progesteron, menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada endometrium yang penting untuk implantasi dan pembentukan kehamilan. Selama fase luteal dan di bawah pengaruh progesteron, endometrium yang berproliferatif diubah menjadi fenotipe sekretori. Endometrium menjadi tebal (5 hingga 6 mm), seperti spons, dan sangat tervasikularisasi. Sekresi dari epitel kelenjar membentuk lingkungan intrauterin yang mendukung kelangsungan hidup embrio, dan sel epitel menghasilkan berbagai kemokin, faktor pertumbuhan, dan *cell adhesion molecules* (CAM) yang menarik blastokista ke tempat dok tertentu untuk implantasi. Peningkatan vaskularisasi dan perkembangan arteriol spiral di dalam stroma endometrium memberikan substrat optimal untuk invasi dan plasentasi. Penerimaan endometrium terhadap adhesi dan implantasi blastokista memiliki karakteristik temporal dan spasial (Mesiano, 2019).

Pada manusia, implantasi antara hari ke-21 dan ke-24 siklus menstruasi dikaitkan dengan tingkat keberhasilan yang tinggi (~85%)

untuk melanjutkan kehamilan, sedangkan implantasi setelah hari ke-25 memiliki tingkat keberhasilan yang rendah (~11%) (Mesiano, 2019).

Fase reseptif perkembangan endometrium disebut jendela implantasi, yang terbuka 5 hingga 6 hari setelah ovulasi dan menutup 3 hingga 4 hari kemudian. Selama jendela implantasi, epitel endometrium mengembangkan struktur seperti kubah yang dikenal sebagai pinopoda, yang berkorelasi dengan lokasi implantasi (Tal & Taylor, 2021).

Ujung pinopoda mengekspresikan kemokin dan CAM yang menarik embrio dan tampaknya menjadi lokasi yang disukai untuk perlekatan embrio. Menariknya, area di antara pinopoda menghasilkan molekul penolak, MUC-1, yang mencegah perlekatan embrio. Analisis transkriptom endometrium manusia selama jendela implantasi telah mengungkap banyak gen yang mengalami peningkatan dan penurunan regulasi dibandingkan dengan endometrium fase proliferatif akhir yang menunjukkan kompleksitas interaksi molekuler yang luar biasa yang mendasari diferensiasi endometrium. Implantasi Setelah pembuahan, embrio menjalani program perkembangan intrinsik.



**Gambar 1.17: Implantasi embrio manusia.**

(A) Blastokista yang mengapung. (B) Perlekatan pada epitel uterus dan invasi awal sel sinsititrotrofoblas. (C) Blastokista menembus lebih dalam ke stroma uterus dan mengembangkan rongga amnion. (D) Embrio yang telah tertanam sepenuhnya menginvasi pembuluh darah ibu dan epitel uterus tumbuh di atas lokasi implantasi dan stroma uterus mengalami desidualisasi (Hanna et al., 2019).

Urutan pembelahan sel dan diferensiasi tidak bergantung pada lingkungan hormonal tuba fallopi atau rahim, karena pembuahan dan perkembangan embrio awal terjadi secara *in vitro*. Pada hari ketiga hingga keempat setelah pembuahan, embrio terdiri dari bola sel padat yang dienkapsulasi oleh sisa zona pelusida yang tembus cahaya. Sekitar hari kelima setelah pembuahan, rongga berisi cairan, blastokel, terbentuk di dalam embrio. Pada tahap ini embrio disebut sebagai blastokista. Lapisan luar sel blastokista yang berdekatan dengan zona pelusida dikenal sebagai trofektoderm. Sel-sel ini akhirnya menghasilkan plasenta dan korion. Janin, amnion, dan komponen mesenkimal dan vaskular plasenta berasal dari massa sel bagian dalam, sekelompok sel yang terletak di bawah trofektoderm di salah satu ujung blastokel. Meskipun ada variasi yang cukup besar dalam proses implantasi antara mamalia eutheria, hasil akhirnya sama: blastokista menjadi tetap pada posisinya dan membentuk kontak fisik dan fungsional dengan rahim. Pada manusia, blastokista memasuki rahim sekitar hari kelima setelah pembuahan dan mengapung bebas selama 2 hingga 3 hari. Pada tahap ini, blastokista lolos dari batas zona pelusida (yaitu, menetas) dan berada dalam kondisi optimal untuk implantasi. Blastokista yang sedang berkembang berinteraksi secara parakrin dengan epitel endometrium dengan menghasilkan berbagai sitokin, kemokin, dan CAM yang memfasilitasi perlekatan (Mesiano, 2019).

### b. Desidualisasi Endometrium

Pada akhir fase luteal, stroma endometrium mengalami serangkaian perubahan morfologi dan fungsional yang secara kolektif disebut sebagai desidualisasi. Proses desidualisasi bergantung pada progesteron dan terjadi secara independen dari konsepsi dan implantasi. Proses ini dimulai di sekitar pembuluh darah selama fase midsekretori dan secara progresif meliputi seluruh stroma

endometrium selama bagian akhir fase sekresi. Stroma endometrium yang mengalami desidualisasi sepenuhnya terdiri dari sel-sel polihedral besar, yang mengandung kadar glikogen dan lipid yang tinggi, yang mengeluarkan kapsul periseluler yang kuat yang terdiri dari kolagen, laminin, fibronektin, dan proteoglikan heparan sulfat. Sel imun yang berasal dari sumsum tulang, terutama large granular lymphocyte (LGL), juga terakumulasi, dan kontak antarsel yang luas antara limfosit dan sel stroma terbentuk, terutama di sekitar pembuluh darah (Mesiano, 2019)

Endometrium yang mengalami desidua bersifat antiimplantasi. Oleh karena itu, blastokista memiliki peluang terbatas untuk melakukan implantasi yang berhasil sebelum penghalang desidua terbentuk. Perlekatan blastokista pada epitel uterus mempercepat proses desidualisasi, yang selanjutnya membatasi peluang implantasi. Dalam siklus infertil, menstruasi terjadi untuk menghilangkan endometrium desidualisasi yang tidak reseptif. Endometrium diperbarui ke keadaan reseptif dalam siklus berikutnya. Istilah desidua sangat tepat, karena jaringan ini dilepaskan saat menstruasi, keguguran, dan melahirkan. Desidua dianggap membentuk penghalang kritis antara ibu dan konseptus dan merupakan upaya ibu untuk membatasi invasi blastokista. Komponen besar sel imun (terutama LGL) dalam jaringan desidua juga dapat membatasi masuknya antigen janin ke kompartemen ibu. Menariknya, desidualisasi endometrium tampaknya terbatas pada spesies dengan implantasi interstisial, di mana blastokista sepenuhnya tertanam dalam stroma endometrium, yang selanjutnya mendukung argumen bahwa hal itu membatasi invasi blastokista selama implantasi. Setelah kehamilan terjadi, desidua dapat dibagi menjadi tiga jenis, tergantung pada lokasi anatomi: (1) desidua basalis, yang mendasari tempat implantasi dan membentuk komponen ibu dari plasenta; (2) desidua kapsularis, yang melapisi kantung kehamilan (bagian ini menghilang pada tahap akhir kehamilan); dan (3) desidua vera, yang melapisi sisa rongga rahim dan menjadi sangat dekat dengan korion. Desidua kehamilan, yang berkaitan dengan selaput janin, dianggap sebagai organ endokrin. Hormon yang diproduksi oleh desidua dapat bekerja pada jaringan yang berdekatan (korion dan miometrium) atau berkomunikasi dengan janin melalui cairan ketuban. Desidua menghasilkan prolaktin, relaksin, dan

prostaglandin (PG) yang dianggap terlibat dalam proses persalinan. Kedekatannya dengan miometrium sangat ideal dalam hal ini (Mesiano, 2019).

### c. Plasentasi

Pada awal proses implantasi, beberapa sel sitotrofoblas berkumpul dan membentuk kolom migrasi yang menembus sepertiga bagian dalam miometrium. Sitotrofoblas yang menyerang menargetkan pembuluh darah ibu dan, melalui rute interstisial dan endovaskular, sepenuhnya mengelilingi dan menyumbat arteriol spiral. Mereka kemudian menggantikan sel endotel ibu dan jaringan muskuloelastis dan secara efektif menciptakan sistem arteriol resistansi rendah dengan meningkatkan diameter pembuluh. Darah yang mengalir dari pembuluh darah tersebut mengisi ruang yang disebut lacunae di antara kolom sel sitotrofoblas yang menyerang, dan keluar melalui koneksi vena. Akhirnya sinsititrotrofoblas bersentuhan dengan darah ibu dan membentuk vili korionik yang bermandikan darah ibu di dalam lacuna (Mesiano, 2019).

Menurut hukum dinamika fluida Poiseuille, aliran melalui silinder sebanding dengan radius dikalikan dengan pangkat empat. Radius rata-rata arteriol di rahim manusia yang hamil sekitar 10 kali lipat lebih besar daripada di keadaan tidak hamil. Perubahan seperti itu akan meningkatkan aliran 10.000 kali lipat, yang cukup untuk memenuhi kebutuhan masa depan janin yang sedang tumbuh. Sitotrofoblas di dalam arteriol spiral tidak hanya memfasilitasi pengalihan besar aliran darah ibu ke konseptus, tetapi juga mencegah kontrol vasomotor ibu. Melalui proses ini, pasokan sumber daya ke konseptus dioptimalkan, dan kapasitas pembatasan aliran darah rahim oleh ibu ditiadakan (Mesiano, 2019).

Plasentasi di semua mamalia eutheria dicirikan oleh aktivitas angiogenik dan pertumbuhan pembuluh darah yang tinggi. Hal ini terutama terjadi pada tempat perlekatan plasenta. Plasenta manusia menghasilkan beberapa faktor angiogenik yang diketahui, termasuk faktor pertumbuhan sel endotel yang berasal dari trombosit, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan angiopoietin-1 dan angiopoietin-2. Selain itu, dua penghambat angiogenesis yang kuat telah diisolasi dari plasenta tikus. Interaksi spesifik antara faktor

angiogenik dan penghambatnya di plasenta belum dipahami dengan baik. Namun, ada kemungkinan bahwa keberadaan faktor antiangiogenik di dalam plasenta mencegah sel endotel ibu menutup kembali ujung arteriol spiral yang telah ditempati oleh trofoblas. Selain itu, faktor antiangiogenik dapat mencegah pertumbuhan berlebih pembuluh darah ibu dan janin, sehingga mencegah pembuluh darah ibu memasuki kompartemen janin dan pembuluh darah janin meluas ke luar rahim. Peristiwa angiogenik yang terjadi selama implantasi dan plasentasi kemungkinan merupakan faktor penting dalam etiologi gangguan hemodinamik pada kehamilan. Luas dan kedalaman invasi plasenta tampaknya merupakan jumlah karakteristik proinvasif intrinsik trofoblas dan penghalang fisik dan biokimia yang dipasang oleh jaringan ibu. Ketidakseimbangan dalam persamaan ini dapat menyebabkan kegagalan implantasi dan kondisi patologis. Proses remodeling arteriol bersifat kompleks dan mengharuskan sel sitotrofoblas untuk mengekspresikan molekul adhesi spesifik dan mengadopsi fenotipe endotel. Jika proses ini terganggu, kedalaman invasi dan remodeling mungkin terbatas, yang menyebabkan perfusi intermiten dan iskemia plasenta. Remodeling arteri spiral abnormal dikaitkan dengan pembatasan pertumbuhan janin dan gangguan hipertensi pada kehamilan (Mesiano, 2019).

#### d. Hormon Kehamilan

*Human chorionic gonadotropin* (hCG) adalah hormon yang diproduksi oleh plasenta saat seorang wanita hamil. Hormon ini memiliki berbagai fungsi, di antaranya:

- Merangsang korpus luteum untuk memproduksi progesteron yang mempertahankan kehamilan
- Membantu menentukan usia janin
- Digunakan dalam kombinasi dengan obat kesuburan lainnya untuk meningkatkan peluang kehamilan pada wanita (Betz & Fane, 2023)

Kadar hCG dapat dideteksi melalui tes darah sekitar 11 hari setelah pembuahan dan melalui tes urine sekitar 12-14 hari setelah pembuahan. Kadar hCG akan meningkat pada trimester pertama, mencapai puncaknya sekitar 12 minggu setelah pembuahan, kemudian menurun dan stabil selama sisa kehamilan.

Kadar hCG yang terlalu rendah atau tinggi dapat membahayakan kesehatan janin. Kadar hCG yang rendah dapat mengindikasikan kegagalan kehamilan, kehamilan ektopik, atau keguguran (Betz & Fane, 2023)

1) Progesteron

Progesteron membantu pembentukan plasenta. Progesteron merangsang pertumbuhan pembuluh darah yang memasok rahim, dan menghambat kontraksi rahim sehingga rahim tumbuh seiring dengan pertumbuhan bayi. Progesteron juga memperkuat otot dinding panggul untuk persalinan (Sigma XI, 2024).

Progesteron memainkan peran penting dalam pemeliharaan rahim selama kehamilan. Dengan demikian, masalah penting yang perlu diperhatikan mengenai hilangnya hormon steroid ini berkorelasi dengan keguguran dan persalinan prematur. Salah satu tanggung jawab utama progesteron selama kehamilan adalah mempertahankan tingkat tonus vaskular yang menurun di miometrium. Progesteron juga memengaruhi produksi mediator inflamasi, seperti sel T manusia di dalam rongga rahim. Dengan demikian, hilangnya progesteron menyebabkan peningkatan kontraktilitas miometrium yang disertai dengan penurunan dalam melawan ancaman imunologis, yang pada akhirnya menyebabkan risiko keguguran dan persalinan dini janin yang lebih tinggi (Cable & Grider, 2023)

2) Estrogen

Estrogen membantu pertumbuhan rahim, menjaga lapisan rahim, dan membantu perkembangan organ janin. Estrogen mengaktifkan dan mengatur produksi hormon lainnya. Bersama progesteron, estrogen merangsang pertumbuhan payudara dan perkembangan saluran susu (Sigma XI, 2024).

Estrogen sangat penting selama kehamilan dan pentingnya estrogen berasal dari perannya dalam perkembangan dan pematangan sel trofoblas dan perombakan arteri uterus, melalui penyebaran dan migrasi sitotrofoblas invasif, angiogenesis, dan penurunan resistensi pembuluh darah uterus. Disregulasi sintesis estrogen dapat menyebabkan kondisi patologis seperti preeklamsia atau persalinan premature (Berkane et al., 2022).

### 3) Prolaktin

Prolaktin adalah hormon utama yang dibutuhkan untuk memproduksi ASI. Hormon ini berperan dalam pembesaran kelenjar susu dan mempersiapkannya untuk produksi ASI. Progesteron menghambat laktasi selama kehamilan (Sigma XI, 2024).

Prolaktin adalah hormon polipeptida yang bertanggung jawab atas laktasi, perkembangan payudara, dan ratusan tindakan lain yang diperlukan untuk mempertahankan homeostasis. Struktur kimia prolaktin mirip dengan struktur hormon pertumbuhan dan laktogen plasenta. Bersama-sama, keduanya membentuk keluarga "prolaktin/hormon pertumbuhan/laktogen plasenta", yang dicirikan oleh komposisi protein bundel heliks yang dilestarikan. Semua hormon dalam keluarga ini berasal dari gen leluhur yang sama (Al-Chalabi et al., 2023).

Selama kehamilan, estrogen dan progesteron ditemukan pada tingkat yang tinggi, dan keduanya berfungsi untuk meningkatkan pertumbuhan jaringan payudara. Stimulator paling ampuh untuk sintesis prolaktin adalah rangsangan saat mengisap atau puting susu. Proses mekanis ini merangsang saraf sensorik di puting susu yang membawa sinyal melalui sumsum tulang belakang ke nukleus arkuata, yang menghambat pelepasan dopamin, sehingga menghilangkan aksi penghambatan dopamin pada prolaktin. Pada saat yang sama, sinyal aferen dari puting susu mengaktifkan nukleus supraoptik dan paraventrikular untuk meningkatkan produksi oksitosin, yang memungkinkan "pengeluaran" ASI. Oksitosin dan peptida intestinal vasoaktif (VIP) keduanya meningkatkan penghambatan dopamin, yang memungkinkan sintesis prolaktin. Selama periode stres, sekresi prolaktin berkontribusi pada modulasi sensitivitas ACTH adrenal dan hipertrofi kelenjar (Al-Chalabi et al., 2023).

Prolaktin berkontribusi pada ratusan fungsi fisiologis, tetapi dua tanggung jawab utamanya adalah produksi susu dan perkembangan kelenjar susu dalam jaringan payudara. Prolaktin mendorong pertumbuhan alveoli susu, yang merupakan komponen kelenjar susu, tempat produksi susu yang sebenarnya terjadi.

Prolaktin merangsang sel epitel alveolar payudara untuk mensintesis komponen susu, termasuk laktosa (yaitu, karbohidrat susu), kasein (yaitu, protein susu), dan lipid. Reseptor prolaktin mengalami penurunan regulasi pada jaringan kelenjar susu selama periode kadar progesteron yang tinggi (yaitu, selama kehamilan) (Al-Chalabi et al., 2023).

4) Relaxin

Relaksin merupakan faktor endometrium yang signifikan pada wanita yang penting dalam mempersiapkan endometrium untuk kehamilan dini. Pemeliharaan kehamilan dini memerlukan transformasi endometrium menjadi desidua. Desidualisasi mengacu pada perubahan struktural dan fisiologis kolektif yang dialami endometrium untuk memastikan pemeliharaan kehamilan dini dan kelanjutannya. Hasil akhirnya adalah pembentukan jaringan yang secara fungsional berbeda yang berkembang dari diferensiasi sel endometrium dan masuknya sel limfoid. Perubahan morfologi yang terjadi tidak bergantung pada trofoblas dan tidak memerlukan estrogen. Perubahan ini mencakup peningkatan vaskularisasi, dan perubahan karakteristik dalam penampilan morfologi dan produk sekresi sel. Data berlimpah yang mendukung peran relaksin dalam desidualisasi endometrium manusia telah dihasilkan dalam model *in vitro*.

Relaksin merupakan stimulator yang sangat kuat dari sekresi berbagai hormon/faktor pertumbuhan termasuk protein pengikat faktor pertumbuhan mirip insulin dan prolaktin, ciri khas desidualisasi, dalam sel stroma endometrium manusia yang disiapkan dengan progesterone (Goldsmith & Weiss, 2009).

Pada wanita, kehamilan dapat terbentuk dan dipertahankan tanpa adanya relaksin yang bersirkulasi. Dengan demikian, sintesis lokal diperlukan jika relaksin memainkan peran fisiologis dalam fungsi endometrium manusia. Protein relaksin dan peptida prorelaksin C telah terlokalisasi pada endometrium manusia. Namun, hal ini dapat terjadi karena sekuestrasi dari kadar yang bersirkulasi. Bukti definitif untuk sintesis relaksin pada endometrium manusia memerlukan demonstrasi mRNA spesifik relaksin dan protein relaksin matang dalam sel yang sama. Kami menilai mRNA spesifik relaksin dalam

sel endometrium manusia yang telah ditentukan menggunakan RT-PCR dan menentukan protein relaksin dalam media bekas dari sel-sel yang dikultur ini dengan radioimunoassay spesifik relaksin manusia yang sensitif. mRNA spesifik relaksin dan protein relaksin dideteksi dalam sel-sel yang dikultur (baik tipe sel epitel stroma maupun glandular) dan media masing-masing, menunjukkan sintesis relaksin yang definitif dalam sel-sel endometrium manusia (Goldsmith & Weiss, 2009).

Relaksin menghambat kontraksi rahim untuk mencegah kelahiran prematur. Relaksin merelaksasikan pembuluh darah, meningkatkan aliran darah ke plasenta dan ginjal. Relaksin merelaksasikan sendi panggul dan melembutkan serta memanjangkan serviks saat melahirkan (Sigma XI, 2024).

##### 5) Oksitosin

Oksitosin merupakan hormon penting dalam proses persalinan dan kelahiran, yang membantu rahim wanita yang sedang bersalin untuk berkontraksi dan melahirkan bayinya. Kami meneliti semua penelitian yang mengukur kadar oksitosin dalam darah wanita selama proses persalinan dan kelahiran normal (fisiologis) (Uvnäs-Moberg et al., 2019).

Kadar oksitosin dalam darah meningkat secara bertahap selama kehamilan dan menjadi lebih tinggi selama persalinan, ketika denyut oksitosin menjadi semakin besar dan lebih sering. Oksitosin mengontraksikan rahim dan mempercepat kemajuan persalinan. Denyut oksitosin yang besar terjadi saat persalinan, dan denyut terus berlanjut setelahnya, yang membantu ibu baru melahirkan plasenta, mencegah pendarahan, dan menghangatkan dadanya untuk kontak kulit ke kulit dengan bayi (Uvnäs-Moberg et al., 2019). Selama persalinan, oksitosin dilepaskan ke dalam darah dan otak, dengan kadar oksitosin yang tinggi dalam cairan otak (cairan serebrospinal, CSF). Oksitosin memiliki banyak efek positif pada otak ibu selama persalinan, dan mempersiapkannya untuk menjadi ibu. Oksitosin mengurangi kecemasan, stres, dan rasa sakit selama persalinan dan mengaktifkan pusat kesenangan dan penghargaan di otak, membuat ibu baru rileks, dan bahagia saat bertemu bayinya untuk pertama kalinya (Uvnäs-Moberg et al., 2019).

### C. Penurunan Sifat (Mendelisme)

Gregor Johan Mendel (1822-1844) merupakan seorang biarawan berkebangsaan Austria di wilayah Brunn, sekarang wilayah ini dikenal dengan Brno, Republik Ceko (Gambar 25). Eksperimen yang sangat penting dilakukan oleh Mendel pada kacang ercis (*Pisum sativum*) dilakukan pada tahun 1856 sampai 1863 di sebuah kebun kecil yang terletak di sudut biara halaman (Sukri & Hajiriah, 2020).



**Gambar 1.18: Gregor Johann Mendel**

Pada tahun 1843, Mendel masuk biara Augustinian dan setelah 3 tahun belajar teologi (secara harfiah berarti teori atau studi tentang Tuhan), Mendel ditugaskan ke sebuah sekolah sebagai guru sementara tetapi Mendel gagal melewati ujian guru. Pada tahun 1851-1853 Mendel masuk ke Universitas Wina. Tahun-tahun tersebut merupakan tahun terpenting Mendel sebagai seorang saintis. Ada dua orang profesor yang memberikan pengaruh besar kepada Mendel, yang pertama adalah seorang fisikawan bernama Doppler yang mendorong mahasiswanya untuk mempelajari sains melalui percobaan dan melatih Mendel menggunakan matematika untuk membantu menjelaskan fenomena alam. Profesor yang kedua adalah seorang ahli tumbuh-tumbuhan bernama Unger, yang membangkitkan minat Mendel untuk meneliti penyebab variasi pada tumbuhan. Keduanya sama-sama

memberikan pengaruh pada percobaan kacang ercis yang dilakukan Mendel kemudian (Sukri & Hajiriah, 2020).

Didalam eksperimennya, Mendel menggunakan kacang ercis yang dijadikan objek percobaan. Dia memilih kacang ercis karena tiga alasan yaitu: 1. Kacang ercis (*Pisum sativum*) mudah untuk ditanam dan memiliki siklus hidup yang relatif pendek<sup>46</sup> 2. polen dari tanaman lain ke atas bunga yang telah "dikebiri" tersebut Kacang ercis memiliki banyak variasi dengan karakteristik- karakteristik tertentu seperti warna bunga, dan tekstur biji 3. Polinasi (penyerbukan) tanaman kacang ercis dapat dikontrol dengan mudah. Penyerbukan silang dapat dilakukan dengan buatan (Sukri & Hajiriah, 2020).

## 1. Hukum Mendel

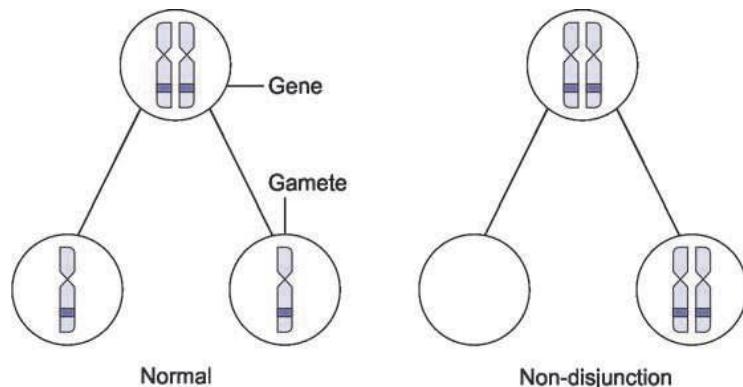
Pada analisis keturunan generasi dalam kacang polong, Mendel mengemukakan konsepnya yang kemudian dikenal sebagai Hukum Mendel:

### a. Hukum Pewarisan Unit

Dalam pengajaran genetika modern, konsep ini hampir tidak ditekankan. Pada era pra-Mendel, konsep tentang pewarisan adalah bahwa karakteristik orang tua bercampur pada keturunannya. Mendel, untuk pertama kalinya, menawarkan konsep baru bahwa karakter tidak bercampur; jika mereka tidak muncul pada generasi pertama, mereka dapat muncul kembali tanpa perubahan pada generasi berikutnya. Misalnya, kita telah melihat bahwa persilangan antara tanaman tinggi dan kerdil menyebabkan generasi F1 memiliki semua tanaman tinggi. Kekerdilan muncul kembali pada generasi F2. Tidak ada pencampuran karakter seperti tinggi 1 kerdil 5 tanaman berukuran sedang (Gangane, 2017).

### b. Hukum Segregasi

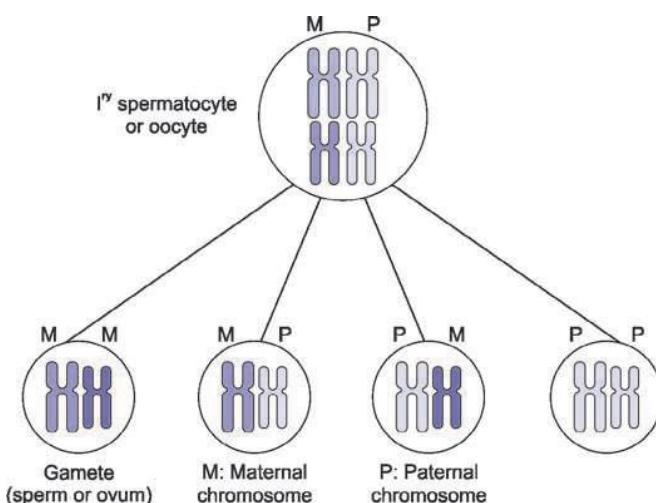
Hukum ini menyatakan bahwa anggota pasangan gen terpisah dan diturunkan ke gamet yang berbeda. Mereka tidak pernah ditemukan dalam gamet yang sama, kecuali dalam kasus non-disjungsi, yaitu ketika anggota pasangan kromosom gagal berpisah. Hukum ini berlaku untuk gen pada kromosom homolog, dan disjungsi kromosom homolog yang berpasangan membentuk dasar hukum segregasi (Gangane, 2017).



**Gambar 1.19: Hukum Segregasi (Gangane, 2017)**

### c. Hukum Asortasi Independen

Hukum ini menyatakan bahwa anggota pasangan gen yang berbeda saling memisah secara independen selama gametogenesis. Hukum asortasi independen berlaku untuk perilaku kromosom nonhomolog dalam meiosis. Gen yang terletak pada kromosom nonhomolog ini (yaitu gen yang tidak terkait) mengalami asortasi independen. Asortasi acak kromosom ibu dan ayah membentuk dasar fisik hukum asortasi independent (Gangane, 2017).



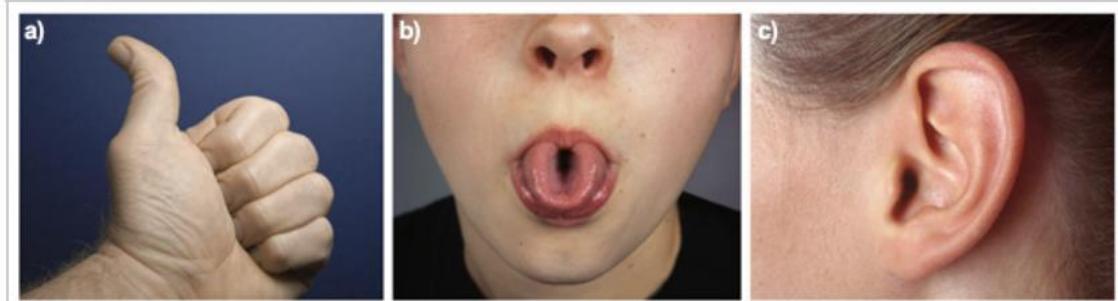
**Gambar 1.20: Hukum asortasi independen (Gangane, 2017).**

Mendel mempresentasikan hasil karyanya pada tahun 1865 di hadapan Natural History Society of Brunn. Pada tahun berikutnya, karya tersebut dipublikasikan dalam *Transactions of the Society*, yang tidak banyak dibaca. Bahkan, karya Mendel tetap terkubur di halaman sejarah hingga pergantian abad, selama hampir 35 tahun. Pada tahun 1900, Mendelisme ditemukan kembali oleh tiga ahli botani secara terpisah, yaitu Profesor Hugo de Vries dari Amsterdam, C Correns dari Tübingen,

dan Erich von Tschermak, asisten pertanian dari Esslingen dekat Wina. Sangat disayangkan bahwa karya Mendel baru terbit 16 tahun setelah kematianya. Mendel meninggal karena penyakit Bright pada tahun 1884 (Gangane, 2017).

## 2. Pola pewarisan pada manusia

Selama lebih dari 100 tahun, para ilmuwan telah menerapkan prinsip-prinsip dasar pewarisan yang dijelaskan Gregor Mendel pada tanaman kacang polong ke sejumlah besar sifat manusia, mulai dari sifat-sifat yang tampaknya tidak penting seperti apakah rambut seseorang membentuk segitiga rambut di dahi (widow's peak) hingga kelainan genetik yang dapat menyebabkan kelemahan, penyakit dan kematian. Banyak dari sifat-sifat ini mudah diamati selama beberapa dekade. Misalnya, warna mata, kemampuan untuk menekuk ibu jari hampir 90 derajat (dikenal sebagai ibu jari hitchhiker), kemampuan untuk menggulung lidah menjadi bentuk U, atau apakah daun telinga seseorang menempel atau bebas, semuanya dianggap memiliki Mendelian sederhana pola pewarisan (Mustami & Muthiadin, 2021).



**Gambar 1.21: Contoh Sifat Manusia Dianggap Mengikuti Pola Pewarisan Mendel.**

a) ibu jari melengkung b). lidah menggulung c). telinga melekat atau bebas (Mustami & Muthiadin, 2021)

Meskipun selama ini yang berlaku masih menggambarkan sifatsifat umum dari karakteristik pewarisan Mendelian sederhana seperti alel dominan dan resesif dari satu gen, namun nyataannya pola pewarisan sebagian besar sifat-sifat ini sebenarnya jauh lebih kompleks. Bahkan beberapa sifat yang dianggap memiliki pewarisan yang agak lebih rumit tetapi masih dapat diprediksi, seperti pola kebotakan pria (awalnya dianggap sebagai sifat terkait pada kromosom seks yang diturunkan dari

ayah-ibu kepada putranya), ternyata ditentukan oleh interaksi yang jauh lebih kompleks dari banyak gen dan lingkungan, yaitu sifat yang dibatasi oleh jenis kelamin, sehingga kebotakan lebih dominan dijumpai pada laki-laki (Mustami & Muthiadin, 2021).

Meskipun pewarisan sifat-sifat fisik ini tidak sesederhana yang kita pikirkan, prinsip dasar genetika Mendel masih dapat memberikan panduan untuk memahami pola pewarisan banyak sifat. Genetika Mendel sangat berguna ketika memahami peran pewarisan dalam penyakit genetik, beberapa di antaranya sebagian besar sesuai dengan pewarisan Mendelian sederhana dari alel dominan dan resesif, seperti penyakit sel sabit dan penyakit Huntington. Penyakit genetik lainnya agak lebih kompleks tetapi masih mengikuti aturan probabilitas dasar. Misalnya, hemofilia A dipengaruhi oleh gen pada kromosom X. Karena laki-laki hanya memiliki satu salinan kromosom ini (yang lainnya adalah Kromosom Y yang diwarisi dari ayah mereka), mereka akan mengekspresikan fenotipe penyakit jika mereka mewarisi alel pada kromosom X dari ibu mereka. Perempuan, yang memiliki dua salinan X (satu dari setiap orang tua) perlu mewarisi alel penyakit dari kedua orang tua untuk mengekspresikan fenotipe penyakit. Pada tahun 1896, Archibald E. Garrod, seorang dokter di rumah sakit London, mengamati kelainan bawaan langka yang disebut alkaptonuria. Dia menyarankan bahwa kejadian gangguan ini mengikuti pola pewarisan resesif yang dijelaskan oleh Mendel (Mustami & Muthiadin, 2021).

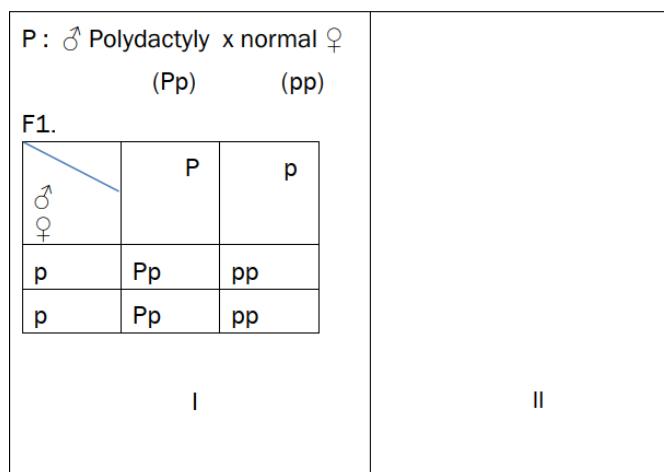
#### a. Pewarisan monohibrid pada manusia

Pada manusia telah diketahui cukup banyak sifat herediter (turun temurun), misalnya albino/bulai, jari lebih (polydactili), kemampuan merasakan rasa pahit atau tidak diwaktu tes Phenylthiocarbamide (PTC), mata biru, rambut ikal, celah langit-langit dan celah bibir, penyakit ayan (epilepsy), kencing manis (diabetes) dan masih banyak contoh lainnya (Mustami & Muthiadin, 2021).

Berikut ini digambarkan pola pewarisan tersebut dalam beberapa contoh:

- 1) Jari lebih (polydactyli) ditentukan oleh gen dominan P, sedang alel resesifnya p menentukan jari normal. Seorang ibu normal, suaminya polydactyly mempunyai 3 orang anak. Anak pertama dan kedua adalah laki-laki polydactyli dan anak ketiga adalah perempuan normal. Bagaimanakah kira-kira genotip dari individu-individu

tersebut? Ibunya normal, berarti mempunyai genotip  $pp$ . Ayahnya polydactyli tetapi mempunyai seorang anak perempuan normal. Jadi bisa dipastikan bahwa ayah tersebut memiliki alel gen resesif  $p$  dalam genotipnya, sehingga ayah itu heterozigot  $Pp$ . dengan demikian gen  $p$  dari ayah bertemu dengan gen  $p$  dari ibu memperoleh anak perempuan bergenotip  $pp$  (normal). Sedangkan anak laki-laki yang polydactyli tentunya adalah heterozigotik  $Pp$  (Mustami & Muthiadin, 2021).



**Gambar 1.22: Diagram perkawinan dari keluarga polidactily (I) dan Diagram silsilah (Inggrisnya: “pedigree”) dari keluarga polydact (Mustami & Muthiadin, 2021).**

- 2) Suatu bahan kimia sintesis Phenyl thiocarbamide (dapat digunakan untuk menyelidiki apakah orang dapat merasakan rasa pahit atau tidak. Orang yang dapat mengecap rasa pahit disebut pengecap (taster) sedangkan yang tidak mampu merasakan apa-apa (tawar) disebut buta kecap (non taster). Kemampuan untuk merasakan rasa pahit ditentukan oleh gen dominan  $T$ , sehingga seorang pengecap dapat mempunyai genotip  $TT$  atau  $Tt$ . Alel resesif  $t$  menyebabkan orang tidak dapat merasakan (buta kecap). Diketahui suami istri pengecap heterozigotik, maka mereka memiliki genotip  $Tt$ . Mereka akan menghasilkan keturunan yang kemungkinannya akan terdiri dari  $\frac{3}{4}$  bagian berupa anak-anak pengecap dan  $\frac{1}{4}$  bagian berupa anak-anak buta kecap. Mereka telah memiliki 1 anak laki-laki pengecap dan 1 anak perempuan buta kecap. Bahwa anaknya laki-laki pengecap itu heterozigot seperti ayahnya, kemungkinannya adalah  $\frac{2}{3}$  (Mustami & Muthiadin, 2021).

P :	$\sigma$	Tt	x	Tt	$\varphi$
		Pengecap			pengecap
F1.					
		T		t	
	T	TT (pengecap)		Tt (pengecap)	
	t	Tt (pengecap)		Tt (butakecap)	

**Gambar 1.23: Diagram perkawinan PTC suami istri pengecap heterozigotik (Mustami & Muthiadin, 2021)**

3) Kencing manis (Diabetes mellitus). Merupakan penyakit gangguan metabolism pada tubuh manusia yang disebabkan oleh pancreas kurang memproduksi insulin, sehingga kadar gula dalam darah tinggi sekali dan sebagian dibuang melalui air kencing. Penyembuhannya terbilang sulit, apalagi sudah disertai dengan luka, sehingga penyakit ini bisa dikatakan membahayakan kesehatan manusia. Mulanya penyakit ini yang juga lazim dikenal penyakit gula, dianggap bukan penyakit keturunan. Penyakit ini berhubungan dengan gaya hidup: makan berlebihan dan tidur yang tidak teratur. Kemudian akhirnya diketahui bahwa kurangnya kemampuan pancreas menghasilkan insulin itu ditentukan oleh gen resesif d. jika seseorang diketahui menderita diabetes, sedangkan kedua orang tuanya normal, maka dapat dipastikan bahwa kedua orangtuanya heterozigotik. Bisa dikatakan timbulnya penyakit diabetes itu karena dipengaruhi ekspresi dari gen tersebut (Mustami & Muthiadin, 2021).

P :	$\sigma$	Dd	x	Dd	$\varphi$
		Normal		Normal	
F1.					
		D		d	
	D	DD (normal)		Dd (normal)	
	d	Dd (normal)		dd (diabetes)	

**Gambar 1.24: Diagram perkawinan keluarga penderita diabetes**

### b. Pewarisan dihibrid pada manusia

Tentu saja untuk membuktikan kebenaran hipotesis mendel II ini pada manusia tidak seperti pada percobaan menyilangkan sifat pada tanaman. Oleh karena jumlah anak dari manusia rata-rata yang dihasilkan tidak seperti tanaman. Namun secara teorinya, peristiwa pewarisan mendel ini terjadi pada semua organisme yang melakukan proses kawin.

Misalnya kita mengambil dua sifat beda disini yaitu gen penentu kidal dan gen Rambut Keriting (Gambar 3.6). Mengetahui gen kidal bersifat resesif bergenotip kd, sifat normalnya ditentukan oleh gen dominan bergenotip Kd. Sedangkan gen rambut Keriting genotip Kr dominan terhadap rambut lurus bergenotif resesif Sama halnya dengan tumbuh-tumbuhan dan hewan, maka F2 disinipun akan menghasilkan perbandingan 9:3:3:1. Meskipun dalam kenyataannya akan sulit bahkan sulit mendapatkan perbandingan tersebut mengingat jumlah anak dalam sebuah keluarga yang relatif kecil. Namun pola pengelompokan bebas alelalel dapat dilihat mengikuti hukum mendel kedua yaitu pengelompokan gen secara bebas.

Diketahui Gen : Kr = rambut keriting

kr = rambut normal

Kd = kidal

kd = normal

P : KdKdkrkr x kdkdKrKr

(Kidal,rambut normal) (normal, keriting)

F1. semua KdkdKrkr (kidal, keriting)

F2 ?

Gamet : KdKr, Kdkr, kdKr, kdkr

F2: Kd\_Kr\_ : Kd\_krkr : kdkdKr : kdkrkdkr

Kidal\_keriting : kidal\_normal : normal\_keriting : kidal\_keriting

9 : 3 : 3 : 1

F2:

	KdKr	Kdkr	kdKr	kdkr
KdKr	KdKdKrKr	KdKdKrkr	KdkdKrKr	KdkdKrkr
Kdkr	KdKdKrkr	KdKdkrkr	KdkdKrkr	KdKdkrkr
kdKr	KdkdKrKr	KdkdKrkr	KdkdKrKr	KdkdKrkr
kdkr	KdkdKrkr	Kdkdkrkr	KdkdKrkr	Kdkdkrkr

**Gambar 1.25: Diagram perkawinan dihibrid (Mustami & Muthiadin, 2021)**

#### D. Analisis Kromosom (Dorman) dan Sitogenetika

Istilah kromosom diberikan untuk pertama kalinya oleh Weyder pada tahun 1882 untuk benda-benda halus berbentuk benang panjang atau pendek yang dapat dilihat di dalam nukleus. Kromosom ikut membelah pada waktu pembelahan inti berlangsung, lebih dahulu diketahui oleh Schneider pada tahun 1873 dan Strasburger di tahun 1875, yang dikuatkan oleh Flemming pada tahun 1882 serta Van Beneden di tahun 1883 yang melihat bahwa setiap kromosom ikut membelah secara longitudinal di waktu pembelahan inti. Selanjutnya Rabl dan Boveri di tahun 1885 berpendapat bahwa tiap-tiap spesies memiliki jumlah kromosom yang tetap dan bahwa ada hubungan antara kromosom dan gen-gen yakni gen-gen terdapat dalam kromosom (Laimeheriwa, 2018).

Pada tahun 1901, Montgomery menunjukkan kromosom-kromosom terdapat dalam pasangan-pasangan dengan bentuk dan ukuran yang mudah dibedakan satu dari yang lain dan juga dibuktikan bahwa berpasangannya kromosom homolog itu menyangkut kromosom-kromosom yang berasal dari induk jantan dan induk betina. Sedangkan Sutton dan Boveri dalam tahun 1903 berhasil memperlihatkan dengan jelas bahwa benar ada hubungan antara kromosom dan keturunannya (Laimeheriwa, 2018).

Struktur dan lokasi kromosom adalah salah satu perbedaan utama antara virus, prokariota, dan eukariota. Virus yang tidak hidup memiliki kromosom yang terdiri dari DNA (asam deoksiribonukleat) atau RNA (asam ribonukleat); Bahan ini dikemas sangat erat ke dalam kepala virus. Di antara organisme dengan sel prokariotik (yaitu, bakteri dan ganggang biru-hijau), kromosom seluruhnya terdiri dari DNA. Kromosom tunggal sel prokariotik tidak tertutup dalam membran nuklir. Di antara eukariota, kromosom terkandung dalam inti sel yang terikat membran. Kromosom sel eukariotik terutama terdiri dari DNA yang melekat pada inti protein. Mereka juga

mengandung RNA. Sisa artikel ini berkaitan dengan kromosom eukariotik (Britannica, 2024).

Setiap spesies eukariotik memiliki jumlah kromosom yang khas (nomor kromosom). Pada spesies yang bereproduksi secara aseksual, jumlah kromosom sama di semua sel organisme. Di antara organisme yang bereproduksi secara seksual, jumlah kromosom dalam sel tubuh (somatik) adalah diploid ( $2n$ ; sepasang masing-masing kromosom), dua kali jumlah haploid ( $1n$ ) yang ditemukan dalam sel seks, atau gamet. Bilangan haploid diproduksi selama meiosis. Selama pembuahan, dua gamet bergabung untuk menghasilkan zigot, sel tunggal dengan set kromosom diploid. Lihat juga poliploidi (Bates, 2021).

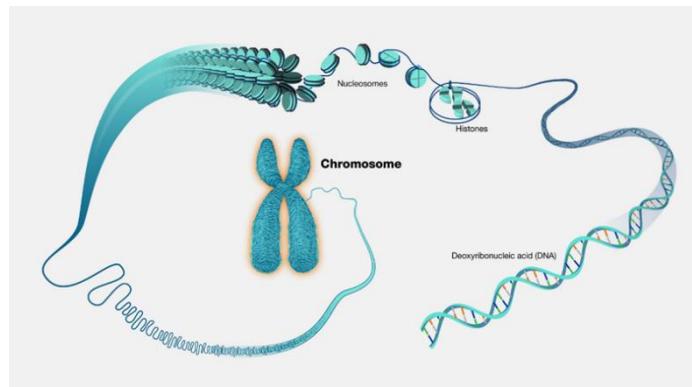
Sitogenetika adalah bidang genetika yang berhubungan dengan spesies atau jumlah kromosom spesifik sel, dan struktur dan segmen karakteristiknya, peran fungsionalnya, dan semua perbedaan - yaitu mutasi kromosom - yang terkait dengannya. Mutasi kromosom adalah perubahan dalam struktur atau jumlah kromosom, dan karena relatif jarang dalam hal ini, mereka berbeda dari polimorfisme kromosom umum yang tidak berbahaya yang biasanya terjadi. Karena kedua jenis penyimpangan kromosom mempengaruhi banyak gen, dan karena ukuran kromosom atau segmen yang terkena berada dalam batas resolusi mikroskopis oleh karena itu mereka dapat diperiksa dengan mikroskop cahaya, berlawanan dengan mutasi gen hanya diidentifikasi dengan teknik biologis molekuler. Namun, penerapan teknik berbasis hibridisasi modern (FISH dan CGH) memungkinkan identifikasi perubahan struktural kecil (misalnya mikrodelesi atau CNV) yang sebelumnya tidak dikenali oleh mikroskop cahaya (Szalai et al., 2014)

## 1. Kromosom

Kromosom adalah struktur seperti benang yang terletak di dalam inti sel hewan dan tumbuhan. Setiap kromosom terbuat dari protein dan satu molekul asam deoksiribonukleat (DNA). Diturunkan dari orang tua ke keturunan, DNA berisi instruksi khusus yang membuat setiap jenis makhluk hidup unik (Bates, 2021).

Istilah kromosom berasal dari kata Yunani untuk warna (chroma) dan tubuh (soma). Para ilmuwan memberi nama ini untuk kromosom karena mereka adalah struktur sel, atau tubuh, yang sangat diwarnai oleh

beberapa pewarna warna-warni yang digunakan dalam penelitian (Bates, 2021)



**Gambar 1.26: Kromosom (National Cancer Institute, 2015).**

Struktur kromosom yang unik membuat DNA terbungkus erat di sekitar protein seperti gulungan, yang disebut histon. Tanpa kemasan seperti itu, molekul DNA akan terlalu panjang untuk muat di dalam sel. Misalnya, jika semua molekul DNA dalam satu sel manusia dilepaskan dari histonnya dan ditempatkan dari ujung ke ujung, mereka akan membentang 6 kaki (Bates, 2021).

## 2. Peran Kromosom

Agar suatu organisme tumbuh dan berfungsi dengan baik, sel harus terus-menerus membelah untuk menghasilkan sel baru untuk menggantikan sel lama yang usang. Selama pembelahan sel, penting bahwa DNA tetap utuh dan didistribusikan secara merata di antara sel. Kromosom adalah bagian penting dari proses yang memastikan DNA disalin dan didistribusikan secara akurat di sebagian besar pembelahan sel. Namun, kesalahan memang terjadi pada kesempatan yang jarang terjadi (Bates, 2021).

Perubahan jumlah atau struktur kromosom dalam sel baru dapat menyebabkan masalah serius. Misalnya, pada manusia, satu jenis leukemia dan beberapa kanker lainnya disebabkan oleh kromosom yang rusak yang terdiri dari potongan-potongan kromosom yang rusak (Bates, 2021).

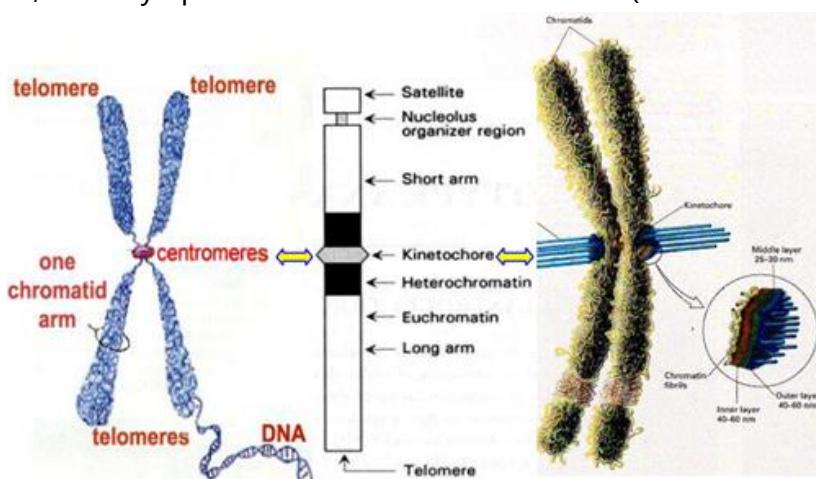
Penting juga bahwa sel-sel reproduksi, seperti telur dan sperma, mengandung jumlah kromosom yang tepat dan kromosom tersebut memiliki struktur yang benar. Jika tidak, keturunan yang dihasilkan mungkin gagal berkembang dengan baik. Misalnya, orang dengan

sindrom Down memiliki tiga salinan kromosom 21, bukan dua salinan yang ditemukan pada orang lain (Bates, 2021).

### 3. Nomenklatur dan Morfologi Kromosom

Nomenklatur adalah cara pemberian nama atau istilah suatu kromosom, sedangkan morfologi merupakan struktur tubuh sebuah kromosom. Gambar 1 memperlihatkan nomenklatur dan morfologi suatu kromosom (Laimeheriwa, 2018)

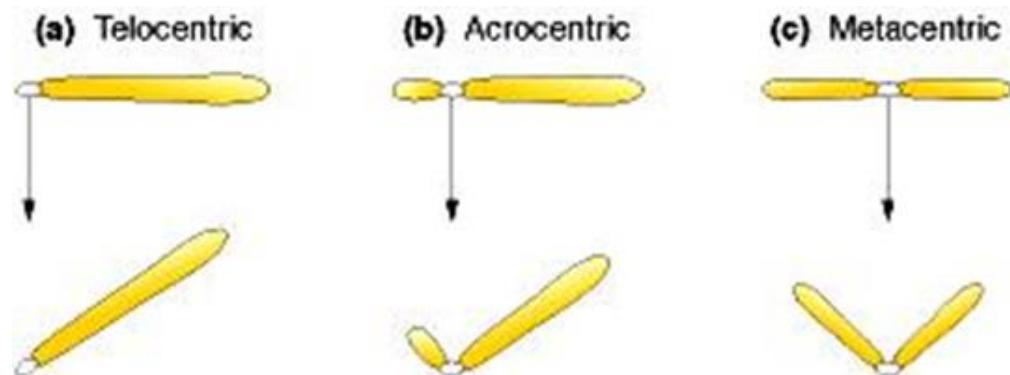
Setiap kromosom memiliki sentromer, karena sentromer berfungsi sebagai tempat berpegangannya benang-benang plasma dari spindel atau gelendong inti di waktu pembelahan sel berlangsung. Apabila benang spindel berkontraksi sehingga memendek, maka kromosom bergerak (tertarik) ke arah kutub sel (pada stadium anafase). Kromosom yang tidak memiliki sentromer disebut kromosom asentris, yang biasanya labil dan mudah hancur dan hilang dalam plasma. Jika pada sebuah kromosom dapat ditemukan beberapa sentromer sehingga kerap kali sukar mengenalnya, maka sentromer itu dinamakan diffuse centromere. Ada cara untuk memudahkan tujuan itu ialah dengan memberikan zat penghalang mitosis sebelum pemberian warna pada preparat, misalnya paradiklorobensen dan kolkisin (Laimeheriwa, 2018)



**Gambar 1.27: Nomenklatur dan morfologi suatu kromosom  
(Laimeheriwa, 2018)**

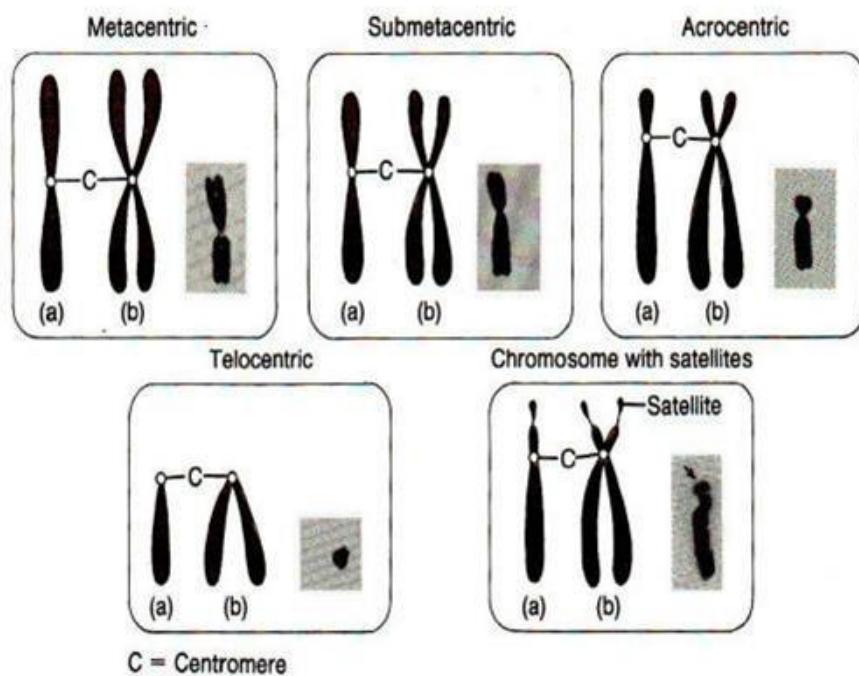
Meskipun posisi sentromer suatu kromosom tertentu tetap, namun dapat berbeda pula bagi kromosom yang lain. Kromosom dapat dibagi menjadi lima kelompok berdasarkan letak sentromer, yaitu: telosentrik, subtelosentrik, akrosentrik, metasentrik dan submetasentrik. Tetapi pada umumnya penggolongan yang selalu digunakan adalah

metasentrik (sentromer terletak di tengah-tengah sehingga keempat lengan kromosom sama panjang), submetasentrik (sentromer terletak agak ke atas sehingga lengan atas kromosom lebih pendek dari lengan kromosom bawah) dan akrosentrik (sentromer terletak di ujung atas sehingga terdapat dua lengan kromosom yang jauh lebih panjang). Pembagian bentuk kromosom menurut posisi sentromer:



**Gambar 1.28: Bentuk-bentuk kromosom berdasarkan posisi sentromer**  
(Laimeheriwa, 2018)

Tipe kromosom berdasar letak sentromer dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



**Gambar 1.29: Klasifikasi kromosom berdasarkan morfologi**  
(Laimeheriwa, 2018)

Identifikasi kromosom dapat dilakukan antara lain berdasarkan: klasifikasi/tipe kromosom (Metasentris, telosentris, akrosentris) dan ukuran, diurutkan dari kromosom terbesar diikuti kromosom kecil di

bawahnya dan banding patterns/pola khas kromosom kelamin (Laimeheriwa, 2018).

#### **4. Fungsi analisis kromosom**

Beberapa fungsi dasar dari analisis kromosom suatu organisme adalah:

- a. Sebagai petunjuk proses evolusi. Ikan yang memiliki kesamaan jumlah kromosom memiliki kedekatan yang lebih besar dari ikan yang jumlah kromosomnya berbeda.
- b. Identifikasi spesies.
- c. Identifikasi stok (populasi) untuk tujuan manajemen (keragaman kromosom antar spesies pada ikan nila sebagai contoh. Bisa digunakan untuk menghasilkan monosex dari perkawinan *T. nilotica* (XX) dengan *T. hornorum* jantan (ZZ)).
- d. Dalam suatu spesies ikan yang sama, bisa memiliki jumlah kromosom yang berbeda. Derajat kesamaan kromosom dan kesamaan morfologi dapat digunakan untuk mengestimasi hubungan antar spesies dari tingkat genus sampai ordo.
- e. Taksonomi modern dikembangkan berdasarkan sekuensing kromosom.
- f. Variasi dalam populasi menunjukkan keragaman genetik suatu spesies.
- g. Variasi antar populasi dapat digunakan untuk memperkirakan hubungan dalam proses evolusi (menentukan tingkatan kedekatan dalam taksonomi).

#### **5. Ciri dasar analisis kromosom**

Beberapa ciri dasar yang digunakan untuk analisis:

- a. Setiap spesies punya kandungan DNA atau ADN yang khas, terbungkus dalam satu set kromosom yang khas pula yakni: komposisi kimia (ADN dan protein) dan atribut fisik (terlihat pada metafase dari mitosis). Dicirikan oleh posisi sentromer: bisa metasentris, akrosentris atau telosentris. Dapat juga menggunakan kelainan-kelainan fisik (physical anomalies) untuk kepentingan identifikasi, misalnya terdapat satelit.
- b. Perubahan jumlah kromosom atau komposisi fisik yang disebabkan oleh perubahan-perubahan genetis yang dapat digunakan sebagai:

- 1) dasar untuk analisis dan diagnosis penyakit-penyakit genetis pada manusia.
- 2) dapat digunakan untuk menentukan hubungan evolusi dan akibat-akibat dari usaha langsung untuk mengubah komposisi kromosom, misalnya induksi polyploid.
- 3) Jumlah ADN dan jumlah kromosom yang umumnya bersifat sebagai petunjuk (indikatif) bagi status evolusi (Laimeheriwa, 2018).

## **6. Kriteria umum analisis kromosom.**

Dalam banyak kasus, yang diukur adalah jumlah kromosom dan struktur fisik. Dapat juga menggunakan parameter lain misalnya kandungan DNA, rasio basa, dsb. (Laimeheriwa, 2018).

persyaratan untuk memperoleh data: kromosom harus dalam keadaan kondens (condensed state), harus dalam susunan dua dimensi (two dimensional array), harus dalam fase yang sama dari siklus sel dan harus bisa diamati (must be able to see them). Ketiga syarat pertama diperoleh dengan menggunakan jaringan yang cepat membelah (rapidly dividing tissue). Beberapa cara yang digunakan:

- a. Sumber alam: embrio dini, insang, ginjal, dasar sisik (pada ikan yang masih muda) dan epithel mata.
- b. Induced rapid division: sayat bagian sirip dan gunakan jaringan yang sedang tumbuh (regenerating tissue).
- c. Sistem buatan (artificial system): kultur sel, leukosit.
- d. Pilihan bergantung pada kebutuhan kerja dan persediaan bahan (Laimeheriwa, 2018).

Perlakuan untuk berhenti pada suatu fase dari pembelahan sel, misalnya metafase. Jenis bahan kimia untuk mencegah kromosom bermigrasi ke kutub-kutub seperti: colchicine, colcemid, velbon, cytochalasin B dsb (Laimeheriwa, 2018).

Untuk memperbesar sel agar kromosom menyebar (swell the cell to spread out chromosomes) digunakan cairan hipotonik: akuadestilata, sitrat hipotonik. Proses fiksasi untuk menghentikan reaksi dan mematikan sel. Yang paling umum adalah menggunakan etanol dan asam asetat dengan rasio 3 : 1 (Laimeheriwa, 2018).

Proses aplikasi ke "slide" dan di "stain" (dibercak). Metode aplikasi ke slide bervariasi sesuai dengan bahan yang digunakan, misalnya untuk jaringan (insang, ginjal, dsb.) digunakan teknik squash. Untuk sel (misalnya kultur sel), sebarkan pada slide lalu di fixed (dipanaskan/heated). Cara stain umumnya untuk ADN atau nukleoprotein. Stain yang dipakai misalnya: Giemsa, aceto-orecin, crystal-violet, dsb (Laimeheriwa, 2018).

Proses observasi di bawah mikroskop untuk menentukan karyotipe yakni memasang kromosom yang tampak sama (pairing the chromosomes that looked the same), serta memerhatikan adanya kemungkinan perubahan-perubahan pada struktur (Laimeheriwa, 2018).

## E. Imunologi Reproduksi: Antibodi Anti Sperma

*Antisperm antibodies* (ASA) adalah antibodi yang diproduksi oleh sistem imun seseorang yang bereaksi terhadap sperma sebagai benda asing. Kondisi ini dapat terjadi pada pria maupun wanita dan dapat berdampak pada fertilitas. Pada pria, ASA dapat menempel pada sperma dan mengganggu mobilitas atau kemampuan sperma untuk membuahi sel telur. Sementara itu, pada wanita, ASA bisa ditemukan di lendir serviks, di mana antibodi tersebut dapat menyerang dan menghancurkan sperma yang masuk.

Faktor-faktor yang menyebabkan pembentukan ASA meliputi cedera testis, infeksi, vasektomi, kondisi autoimun, dll. Dalam beberapa kasus, kondisi ini dapat menyebabkan infertilitas imunologi, yang mana diagnosis dan pengobatannya memerlukan perhatian khusus.

Memahami lebih dalam mengenai mekanisme, penyebab, serta penanganan antibodi antisperma sangat penting bagi para praktisi kesehatan, terutama dalam konteks diagnosis dan terapi infertilitas pada pasangan.

### 1. Konsep Dasar ASA

ASA adalah imunoglobulin yang diarahkan terhadap antigen yang ada di permukaan sperma. Spermatozoa dewasa biasanya terletak di belakang penghalang testis darah. Oleh karena itu, spermatozoa secara fisiologis tidak terpapar sistem kekebalan tubuh pria. Namun, ketika penghalang testis darah rusak atau rusak karena cedera atau penyakit, akan ada paparan sel germinal matang (pembawa antigen) ke sistem

kekebalan tubuh yang mengarah pada perkembangan ASA (Gupta et al., 2022).

Meskipun tidak semua ASA mengganggu fungsi sperma, ASA dapat mengubah motilitas, reaksi akrososom, kapasitasi, dan kemampuan pembuahan spermatozoon. Infertilitas imunologis hanya didiagnosis ketika ada bukti perubahan kapasitas fungsional sperma karena ASA. Namun, indikasi untuk pengujian ASA tidak jelas dan signifikansi klinis mendeteksi ASA dalam serum dipertanyakan. Prevalensi ASA yang besar telah dilaporkan pada pria yang tidak subur (3,9%–15,6%), secara signifikan lebih tinggi daripada yang dilaporkan pada pria subur (0,9%-2,5%). Namun, dalam sebuah penelitian baru-baru ini terhadap lebih dari 10.000 pria dari pasangan yang tidak subur, prevalitas ASA tidak setinggi yang diharapkan, dan diperkirakan antara 2% dan 4%. Ini karena ambang batas yang digunakan untuk menentukan tes ASA positif (Gupta et al., 2022).

Prevalensi ASA yang relatif rendah telah mendorong American Society for the Reproductive Medicine (ASRM), American Urological Association (AUA) dan European Association of Urology (EAU) untuk tidak mendukung tes ASA sebagai tes lini pertama untuk evaluasi pria yang tidak subur. Dalam hal ini, patut dicatat bahwa hanya 4,7% (27/572) klinik dan laboratorium yang diakreditasi oleh College of American Pathologists (CAP) menguji ASA di seluruh Amerika Serikat (Gupta et al., 2022).

## 2. Etiologi ASA

### a. Infeksi dan peradangan

Peran proses inflamasi pada saluran genital pria dalam perkembangan ASA juga kontroversial. Misalnya, mengenai prostat, diketahui bahwa terjadinya infeksi dan peradangan dikaitkan dengan prostatitis dan mungkin juga terlibat dalam skenario hiperplasia prostat jinak dan kanker prostat. Namun, laporan terbaru tentang ini topik tidak menemukan hubungan antara kondisi prostat ini dan induksi pembentukan ASA.

Selain itu, jenis prostat ini Gangguan tersebut menyebabkan peningkatan prostat spesifik antigen (PSA) yang bersirkulasi, yaitu protease serin yang diproduksi oleh kelenjar prostat dan disekresikan

ke dalam cairan mani dengan fungsi utama melarutkan koagulum mani sehingga memungkinkan sperma berenang bebas

Namun, tidak ada bukti induksi kekebalan terhadap spermatozoa secara bersamaan ketika peningkatan PSA diamati karena gangguan prostat ini

### **b. Salpingitis**

Infertilitas wanita telah dianggap sebagai masalah yang signifikan baik di negara berkembang maupun negara maju selama beberapa dekade. Infertilitas pada wanita dapat dikaitkan dengan faktor etiologi yang berbeda seperti endometriosis, kondisi yang berkaitan dengan ovulasi, masalah terkait menstruasi, penyakit faktor tuba, penyumbatan tuba fallopi, dan kelainan. Dari jumlah tersebut, faktor tuba dianggap sebagai penyebab utama yang mendasari infertilitas wanita. Di antara faktor tuba, radang panggul dan salpingitis dianggap sebagai alasan utama infertilitas. Salpingitis terkait dengan dorongan dari respon imun yang ditingkatkan dan secara aktif berpartisipasi dalam induksi antibodi. Meskipun ASA serum pasti mengurangi kapasitas untuk pembuahan pada wanita, banyak penelitian belum menyelidiki korelasi antara kadar ASA dan salpingitis kronis. Baru-baru ini, Liu dkk. menyelidiki korelasi antara kadar ASA serum dan infertilitas wanita terkait salpingitis. Ketika saluran reproduksi wanita mengalami peningkatan infeksi yang melibatkan serviks dan vagina pada awalnya, salpingitis diindikasikan.

Mikroba ditularkan secara seksual, yaitu Chlamydia trachomatis. Human Oligoasthenoteratozoospermia (OAT) (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

### **c. Vasektomi**

Vasektomi adalah prosedur pembedahan untuk sterilisasi pria di mana kedua vas deferens dipotong atau disegel. Jenis prosedur ini dapat menyebabkan respon imunogenik sehingga memulai produksi ASA. Faktanya, ini adalah salah satu faktor risiko yang paling diterima terkait dengan generasi ASA. Predisposisi untuk produksi ASA pada pria yang divasektomi tampaknya terkait dengan beberapa molekul sistem human leukocyte antigens (HLA), dengan pria yang memiliki kadar ASA serum yang lebih rendah yang menghadirkan antigen HLA spesifik, seperti HLA-A2, HLA-B5, HLA-DR53, dan HLA-DQ2. Namun,

ambang batas yang digunakan untuk menentukan kepositifan ASA tidak disebutkan dan hubungan antara antigen HLA dan produksi ASA memerlukan penelitian tambahan karena hubungan yang kuat antara antigen HLA lainnya (HLA-A28) dengan produksi ASA setelah vasektomi adalah juga melaporkan (Filipa Silva et al., 2021)

#### **d. Kriptorkismus**

Kriptorkismus adalah kelainan genital utama yang mempengaruhi 0,5 hingga 3% anak laki-laki berusia satu hingga dua tahun. Jika tidak diobati, dapat menyebabkan infertilitas di masa dewasa, terutama pada mereka dengan testis tidak turun bilateral. Spermatogenesis normal ditemukan terjadi dalam kasus kriptorkismus unilateral, dalam hal ini, beberapa faktor tambahan lain yang menyebabkan infertilitas perlu difokuskan. Orchiopexy adalah perawatan canggih yang biasa digunakan pada anak laki-laki berusia 2-3 tahun untuk mencegah infertilitas saat dewasa, tetapi tidak jelas apakah merawat anak laki-laki pada tahap yang sangat awal akan menyebabkan perubahan parameter air mani atau perubahan dalam respon imun yang menyebabkan perubahan fungsi testis pada usia yang lebih tua atau reproduktif. Pasien infertil dengan kriptorkismus menunjukkan peningkatan insiden ASA. Banyak laporan juga tersedia yang menunjukkan bahwa bahkan sebelum mencapai pubertas, anak laki-laki ditemukan dengan kadar ASA serum dan kelainan pada saluran genita (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

#### **e. Varikokel**

Varikokel, yang ditandai dengan pembengkakan patologis vena spermatika, terjadi pada sekitar 11,7% pria dengan nilai normal selama analisis semen, sementara itu lazim pada sekitar 25,4% pria yang menunjukkan penyimpangan tertentu dari kisaran normal sehubungan dengan di parameter air mani erent. Kondisi klinis ini bersamaan dengan defek fungsi testis yang terjadi melalui berbagai mekanisme, seperti pergeseran atau penyesuaian adaptif pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG), stasis vena akibat gangguan hipoksia pada epitel germinal, hilangnya kontrol dan regulasi terkait ke sistem pertukaran arus berlawanan, mengakibatkan peningkatan suhu testis dan aliran balik metabolit berbahaya dari ginjal atau kelenjar adrenal. ASA merupakan penyebab penting infertilitas pada 8-21% pria infertil

dan berdampak buruk pada fertilitas pasien dengan varikokel, dengan sedikit penurunan yang signifikan secara reproduktif pada parameter seminalis seperti motilitas dan konsentrasi (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

Dalam survei eksperimental ini, lebih dari 30 pria dengan varikokel dipelajari selama varikokelektomi bedah mereka. Semua pasien dalam kelompok ini dievaluasi melalui pemeriksaan fisik varikokel. Sampel semen pada pasien varikokel dikumpulkan sebelum dan sesudah varikokelektomi. Sampel-sampel ini dievaluasi untuk keberadaan ASA melalui uji imunobead tidak langsung (IBT). Empat kelompok berbeda dibandingkan: pasien varikokel, pasien varikokel sebelum varikokelektomi, pasien varikokel setelah varikokelektomi, dan kelompok kontrol. Kadar ASA lebih tinggi pada kelompok pasien varikokel bila dibandingkan dengan kelompok lain. Konsentrasi ASA lebih rendah pada kelompok varikokelektomi saja. Terdapat penurunan kualitas semen yang signifikan pada pasien varikokel ASA-positif, sejalan dengan derajat dilatasi vena korda spermatika. Pasien-pasien yang tidak menunjukkan perbaikan spermograms setelah varicocelectomy menunjukkan tingkat ASA yang lebih besar (Restrepo & Cardona Maya, 2013)

#### f. *Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)*

*Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) adalah penyebab paling umum infertilitas pada wanita usia reproduksi. Kebanyakan wanita tidak subur dengan PCOS menunjukkan anovulasi, kadar testosteron tinggi, dan obesitas. Dalam banyak kasus, PCOS juga dikaitkan dengan peradangan ringan, cedera, dan kerusakan ovarium. Faktor-faktor ini menghasilkan pembentukan dan paparan antigen diri, yang mengarah pada pembentukan auto-antibodi. Beberapa wanita secara alami memiliki kekebalan allo terhadap sel sperma, menghasilkan produksi ASA, yang juga mengganggu kesuburan wanita. PCOS adalah contoh dari kondisi patologis yang mengungkapkan interaksi multistep/kompleks yang melibatkan sistem kekebalan dan berbagai aspek sistem endokrin.

Dalam kasus autoimun, sel-sel imunologis aktif dirangsang oleh paparan antigen tersembunyi pada permukaan sperma. Banyak penulis melaporkan bahwa keberadaan ASA yang bersirkulasi dalam

serum pada wanita dapat mempengaruhi PCOS, yang mengakibatkan infertilitas. ASA, bersama dengan autoantibodi antifosfolipid, dilaporkan pada subjek wanita dengan infertilitas, menunjukkan keterlibatan gangguan imunologi dalam menyebabkan infertilitas (Restrepo & Cardona Maya, 2013)

#### **g. Hernia inguinalis**

Hernia inguinalis adalah kondisi medis umum yang dapat diselesaikan dengan cepat melalui prosedur bedah sederhana yang dapat, bagaimanapun, berpotensi berdampak pada kesuburan. Literatur yang lebih baru telah melaporkan peningkatan yang signifikan dalam kadar ASA serum dari situasi pra hingga pasca operasi pada pasien yang menjalani operasi perbaikan hernia, meskipun dalam nilai kisaran normal. Rupanya, perbaikan hernia inguinalis tidak menyebabkan respons autoimun humorai yang signifikan secara klinis. Namun, antara metode terbuka dan laparoskopik, menjadi pilihan terbaik dalam peningkatan minimal kadar ASA (Filipa Silva et al., 2021)

#### **h. Penyakit autoimun**

Penyakit autoimun adalah suatu kondisi di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menghasilkan antibodi yang menyerang sel-sel tubuh mereka sendiri. Mempertimbangkan 'infertilitas imun' juga merupakan penyakit autoimun, diharapkan ASA juga dapat diproduksi dalam kaitannya dengan kondisi autoimun lainnya. Namun, studi terakhir dalam topik ini tidak menemukan hubungan antara kehadiran ASA (dan juga kualitas mani dan profil hormonal) dan kondisi autoimun, seperti kasus sindrom antifosfolipid primer dan spondilitis ankilosa (Filipa Silva et al., 2021).

#### **i. Faktor lain**

Selain faktor risiko yang disebutkan di atas (seringkali secara teoritis) terkait dengan keberadaan ASA, ada juga beberapa studi penelitian yang mencoba mengungkapkan faktor risiko lain yang terkait dengan kondisi ASA ini (Filipa Silva et al., 2021).

Produksi ASA sebagai konsekuensi dari respon imun yang diinduksi vasektomi disarankan sebagai faktor risiko untuk *primary Progressive Aphasia* (PPA), demensia frontotemporal berbasis bahasa, yang merupakan jenis demensia primer. Meskipun mekanisme yang terlibat dalam hubungan ini tidak sepenuhnya diungkapkan dan, pada

kenyataannya, sulit untuk dipahami, terutama yang didasarkan pada beberapa reaktivitas silang antigenik antara sperma dan otak (Filipa Silva et al., 2021).

Studi lain berfokus pada kemungkinan hubungan antara mikrolitiasis testis dan pembentukan ASA. Mikrolitiasis testis adalah kondisi patologis yang tidak umum yang ditandai dengan pengendapan beberapa kalsifikasi kecil di seluruh testis. Namun, kondisi ini tampaknya tidak terkait dengan peningkatan kadar ASA dalam kohort pria infertil. Faktor risiko hipotetis lain yang terkait dengan dampak buruk pada struktur BTB adalah prosedur *testicular sperm extraction* (TESE), teknik umum yang digunakan untuk pengambilan sperma testis dalam kasus *nonobstructive azoospermia* (NOA), dan beberapa adalah penelitian yang berfokus pada aspek ini.

Dalam hal pengembangan ASA, hanya dua penelitian yang diterbitkan, keduanya menyimpulkan bahwa prosedur TESE tidak menyebabkan peningkatan kadar ASA serum yang signifikan. Pecahnya testis anak-anak, komplikasi yang jarang terjadi trauma testis, di mana pembedahan direkomendasikan karena ekstrusi isi testis, juga dipelajari dalam konteks produksi ASA. Namun, tidak ada perubahan yang dilaporkan dalam tindak lanjut mengenai tingkat ASA setelah perbaikan bedah (Filipa Silva et al., 2021).

### 3. Patofisiologi ASA

IgG plasma mani terlibat dalam fenomena sitotoksitas dan memicu fagositosis yang dimediasi oleh makrofag dan komplemen. Dengan demikian, sperma tidak aktif. Di sisi lain, antibodi dilepaskan dari transudat rahim, endometrium dan cairan folikel. Hampir 1% IgG serum hadir dalam sekresi saluran reproduksi pria. Kadar meningkat dalam serum pria yang tidak subur dan lendir serviks pasangan. Fakta-fakta ini menunjukkan bahwa antibodi ini diproduksi dengan paparan antigen membran setelah kapasitasi spermati (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

IgA tipe ASA telah terdeteksi dalam plasma mani pria yang tidak subur. IgA hanya mengikat kepala sperma, mengganggu kapasitas pembuahan mereka. Keberadaan IgA polimer di serviks, Tuba falopi dan jaringan subepitel endoserviks. Struktur reproduksi wanita ini adalah sumber sekretori IgA dan IgG pada wanita. IgA sekretori diproduksi oleh

selaput lendir serviks dan tidak berasal dari sirkulasi darah (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

IgM tipe ASA biasanya tidak terdeteksi dalam plasma mani manusia. IgM telah terdeteksi dalam pencucian vagina pasien dengan vaginitis, dan dapat mengurangi tingkat pembuahan hingga 44%. IgM adalah makroglobulin yang mampu mengikat antigen dengan beberapa epitop dan mengikat komplemen yang memicu lisis seluler. Selain itu, imunoglobulin ini memiliki kemampuan aglutinasi yang kuat dan mengurangi motilitas sperma. Dengan cara yang sama, penyatuan IgA-sperma dalam lendir serviks mengurangi perpindahan progresif sperma. IgM mengikat kepala dan ekor sperma, mengurangi pembuahan sperma secara drastis (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

Pada tahap pertama respon imun terhadap antigen sperma, IgM diproduksi, dan kemudian kadarnya menurun secara progresif. Pada tahap berikutnya, limfosit B menggantikan IgM untuk isotipe Ig lainnya (IgG, IgA). Antibodi IgG meningkat dan tetap konstan dalam serum untuk waktu yang lama. Kadar IgA lebih tinggi pada pasangan yang tidak subur daripada pada pasangan yang subur (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

Analisis dalam serum pria dan wanita yang tidak subur telah dilakukan dalam penelitian yang berbeda untuk menentukan keberadaan ASA dan hubungannya dengan reproduksi. Di dalamnya tingkat antibodi dengan kapasitas untuk bereaksi dengan setidaknya satu antigen sperma telah diisolasi. Kehadiran ASA pada pria dan wanita subur mungkin mencerminkan fenomena fisiologis normal. Untuk mendeteksi ASA dalam serum dan sekresi genital, prosedur berikut telah digunakan: metode aglutinasi, tes imobilisasi sperma, imunoblotting, uji pengikatan imunobead (IBT) dan uji imunofluoresensi tidak langsung (IFA) (Restrepo & Cardona Maya, 2013).

#### 4. Jenis ASA dan relevansi klinisnya

Pada pria, antibodi antisperma dapat ditemukan dalam serum darah dan juga dalam plasma mani baik yang bebas maupun yang terikat pada permukaan. Mereka adalah imunoglobulin terhadap sperma sel yang hampir secara eksklusif milik kelas G dan A, yaitu IgG dan IgA, masing-masing. Kedua imunoglobulin kelas dapat dideteksi pada permukaan sel sperma atau dalam cairan biologis. Namun demikian,

imunoglobulin utama yang ditemukan dalam darah sebagian besar dimiliki oleh isotipe IgG sedangkan yang ditemukan di sekresi eksternal, seperti plasma mani atau bahkan lendir serviks pada wanita, sebagian besar berasal dari isotipe IgA. Isotipe IgA, ditemukan pada permukaan mukosa dan sekresi, memiliki peran penting dalam perlindungan dari beberapa agen eksternal seperti racun, virus, atau bakteri. Dan inilah alasan mengapa jenis antibodi mungkin menganggap lebih penting secara klinis daripada antibodi IgG. Target IgG dan IgA-ASA ini sekarang mulai diungkapkan, namun pengetahuannya masih terbatas seperti yang akan kita bahas nanti dalam naskah ini (Filipa Silva et al., 2021).

## 5. Pengujian ASA

Indikasi pengujian ASA pada infertilitas pria biasanya didasarkan pada riwayat pasien dan temuan analisis air mani rutin. Riwayat yang menunjukkan salah satu kondisi yang disebutkan di atas mungkin memerlukan tes ASA. Demikian pula, parameter air mani tertentu dapat mengindikasikan adanya ASA. Aglutinasi sperma merupakan indikator penting untuk melakukan tes ASA, meskipun hubungan antara aglutinasi sperma dan ASA tidak kuat, dan aglutinasi sperma dapat terjadi sebagai akibat dari faktor lain selain antibodi sperma pasien dengan ASA dalam air mani mereka menyelidiki hubungan antara aglutinasi sperma dan ASA. Khususnya, lebih dari sepertiga pasien dengan aglutinasi sperma memiliki ASA dengan aglutinasi sperma, dibandingkan dengan kurang dari 3% pasien tanpa aglutinasi sperma. Manual laboratorium WHO 2010 untuk pemeriksaan dan pemrosesan air mani manusia menggambarkan aglutinat sperma sebagai sugestif adanya ASA (Gupta et al., 2022).

Kehadiran ASA juga secara signifikan dikaitkan dengan berkurangnya jumlah sperma, motilitas, dan vitalitas dan menurut meta-analisis sebelumnya, asthenozoo-spermia dapat menjadi indikator untuk pengujian. Namun, studi lain yang melibatkan kohort besar pasien dengan ASA menunjukkan bahwa motilitas sperma tidak berkorelasi dengan keberadaan IgA. Oleh karena itu, tidak jelas apakah ASA harus diuji pada semua pasien dengan asthenozoospermia. Beberapa penelitian telah menyatakan bahwa pengujian ASA harus dipertimbangkan hanya pada kasus asthenozoospermia dengan aglutinasi sperma dan konsentrasi sperma normal (Gupta et al., 2022).

## **6. Efek ASA Pada Kesuburan**

Antibodi antisperma dapat mempengaruhi kesuburan pria dalam beberapa cara. Efek yang paling didokumentasikan adalah kapasitas mereka untuk mengurangi motilitas sperma, menyebabkan aglutinasi sperma, mengganggu kemampuan sperma untuk menembus lendir serviks, atau menghambat kapasitasi sperma, reaksi akrosom, interaksi sperma-telur, serta tahap awal perkembangan embrio. Selain itu, meskipun tidak begitu bulat, parameter lain seperti jumlah sperma, morfologi, dan viabilitas juga tampaknya rentan terhadap perubahan pada kelompok pasien tertentu (Gupta et al., 2022).

Analisis mani konvensional (motilitas, morfologi, konsentrasi) secara luas digunakan oleh dokter dan peneliti untuk mengkategorikan jenis infertilitas pria ketika tidak ada perubahan klinis lain yang dilaporkan. Motilitas menjadi sangat penting dalam ASA karena efeknya segera dapat diamati dan mudah diukur (Filipa Silva et al., 2021).

Kehadiran ASA dapat mempengaruhi kesuburan pria dalam beberapa cara. Dengan mengurangi kualitas mani, yang lain mengganggu langkah-langkah dalam proses pembuahan, atau bahkan kombinasi keduanya, tetapi juga merupakan kebenaran bahwa ASA tidak selalu menyebabkan masalah kesuburan, sehingga relevansinya dengan panorama infertilitas pria global harus dievaluasi kembali. Meskipun relevansi protein yang diidentifikasi sejauh ini tidak selalu langsung, diharapkan bahwa karakterisasi penuh dan terintegrasi pada tingkat molekuler akan memberikan pengetahuan yang diperlukan untuk mendiagnosis imunoinfertilitas yang dimediasi ASA dengan lebih baik dan pada akhirnya menyesuaikan pengobatan untuk pasien (Filipa Silva et al., 2021).

## **7. Perawatan Pasien ASA**

Beberapa metodologi telah digunakan dalam upaya untuk mengatasi efek negatif ASA pada kesuburan pria. Perawatan ini termasuk metode untuk menghilangkan ASA dari permukaan sel sperma, menggunakan pencucian sperma berulang dengan larutan garam seimbang Hanks yang dimodifikasi (mHBSS), yang telah terbukti relatif tidak efisien. Pendekatan lain adalah dengan mengumpulkan sampel semen langsung ke dalam buffer pencuci, misalnya, ke dalam media

kultur atau ke dalam media yang mengandung 50% serum heterolog atau fraksi albumin diikuti dengan pengenceran dan pencucian yang cepat, berdasarkan asumsi bahwa pengikatan antibodi pada sperma dapat terjadi setelah ejakulasi dalam cairan mani, dengan cara yang bergantung pada waktu selama proses. Metode ini tampaknya bermanfaat dalam beberapa kasus, memaksimalkan pemulihan sperma dan meminimalkan jumlah sperma berlapis ASA. Pengobatan lain yang mungkin termasuk pilihan ART itu sendiri, seperti yang telah dibahas dalam tinjauan ini (Filipa Silva et al., 2021).

Mengenai pendekatan farmakologis, kortikosteroid, kelas hormon steroid, telah diresepkan untuk mengobati pria dengan ASA. Dalam sebuah laporan baru-baru ini, administrasi prednisolon bermanfaat pada pria dengan ASA tetapi tanpa mengganggu kapasitas fusogenik sperma, dinilai dengan uji penetrasi sperma (SPA). Dalam hal ini, pria yang diobati dengan prednisolon ASA-positif yang menjalani protokol IVF telah menunjukkan beberapa peningkatan dalam hasil IVF, yaitu tingkat pembuahan, tingkat pembelahan embrio, rata-rata transfer embrio/pasien, dan tingkat kehamilan serta motilitas sperma jika dibandingkan dengan pria infertil yang tidak diobati dengan ASA (Filipa Silva et al., 2021)

## F. Latihan

### 1. Apakah yang dimaksud dengan Genetika?

- A. Ilmu yang mempelajari tentang struktur dan fungsi sel
- B. Ilmu yang mempelajari tentang hereditas atau warisan sifat
- C. Ilmu yang mempelajari tentang evolusi makhluk hidup
- D. Ilmu yang mempelajari tentang biologi molekuler
- E. Ilmu yang mempelajari tentang ekologi

### 2. Apakah yang dimaksud dengan Gen?

- A. Unit struktural DNA
- B. Unit fungsional DNA
- C. Unit hereditas
- D. Unit variasi
- E. Unit mutasi

**3. Apakah yang dimaksud dengan Kromosom?**

- A. Struktur yang terdiri dari DNA dan protein
- B. Struktur yang terdiri dari RNA dan protein
- C. Struktur yang terdiri dari lipid dan protein
- D. Struktur yang terdiri dari karbohidrat dan protein
- E. Struktur yang terdiri dari protein saja

**4. Berapa jumlah kromosom pada manusia?**

- A. 22 pasang
- B. 23 pasang
- C. 24 pasang
- D. 46 pasang
- E. 48 pasang

**5. Apakah yang dimaksud dengan Kelainan Genetik?**

- A. Kelainan yang disebabkan oleh faktor lingkungan
- B. Kelainan yang disebabkan oleh faktor genetik
- C. Kelainan yang disebabkan oleh faktor imun
- D. Kelainan yang disebabkan oleh faktor infeksi
- E. Kelainan yang disebabkan oleh faktor nutrisi

**6. Apakah contoh kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi gen?**

- A. Sindrom Down
- B. Kanker
- C. Sickle cell anemia
- D. Hemofilia
- E. Fenilketonuria

**7. Apakah yang dimaksud dengan Sindrom Turner?**

- A. Kelainan genetik yang disebabkan oleh kekurangan kromosom X
- B. Kelainan genetik yang disebabkan oleh kelebihan kromosom X
- C. Kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi gen
- D. Kelainan genetik yang disebabkan oleh infeksi
- E. Kelainan genetik yang disebabkan oleh nutrisi

**8. Apakah yang dimaksud dengan Fenilketonuria?**

- A. Kelainan genetik yang disebabkan oleh kekurangan enzim fenilalanin hidroksilase
- B. Kelainan genetik yang disebabkan oleh kelebihan enzim fenilalanin hidroksilase
- C. Kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi gen
- D. Kelainan genetik yang disebabkan oleh infeksi
- E. Kelainan genetik yang disebabkan oleh nutrisi

**9. Apa yang dimaksud dengan penyakit autosomal resesif?**

- A. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom seks
- B. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom autosom
- C. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu gen
- D. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada hanya satu gen
- E. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu kromosom

**10. Apa yang dimaksud dengan penyakit autosomal dominan?**

- A. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom seks
- B. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom autosom
- C. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu gen
- D. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada hanya satu gen
- E. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu kromosom

**11. Apa yang dimaksud dengan penyakit terkait kromosom seks?**

- A. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom autosom
- B. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom seks
- C. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu gen
- D. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada hanya satu gen
- E. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada lebih dari satu kromosom

**12. Apa yang dimaksud dengan pewarisan sifat?**

- A. Proses transmisi sifat-sifat dari orang tua ke anak
- B. Proses pembentukan kromosom dalam sel

- C. Proses sintesis protein dalam sel
- D. Proses transkripsi DNA menjadi RNA
- E. Proses replikasi DNA dalam sel

**13. Sistem Imun Pada Wanita Hamil Menurun Selama Masa Kehamilan**

**Terutama Untuk:**

- A. Mencegah alergi
- B. Meningkatkan kekebalan terhadap infeksi
- C. Mencegah tubuh menyerang janin sebagai benda asing
- D. Meningkatkan produksi hormon estrogen
- E. Mengurangi kelebihan produksi sel darah putih

**14. Sel Imun Yang Berperan Dalam Melawan Infeksi Pada Bayi Baru Lahir**

**Diturunkan Dari:**

- A. Sel imun dari ASI
- B. Sel imun bawaan bayi
- C. Sel imun dari vaksin
- D. Sel imun dari plasenta
- E. Sel imun dari imunoglobulin sintetik

**15. Autoimunitas dalam sistem reproduksi dapat menyebabkan:**

- A. Kemandulan
- B. Peningkatan berat badan
- C. Pubertas dini
- D. Keguguran
- E. Semua jawaban benar

**16. Apa peran antibodi IgG selama kehamilan?**

- A. Menghasilkan sel-sel darah merah
- B. Melindungi janin dari infeksi
- C. Mengatur hormon reproduksi
- D. Menyebabkan reaksi alergi
- E. Menghancurkan sel-sel tubuh yang rusak

**17. Hormon apa yang berperan penting dalam mempertahankan kehamilan setelah ovulasi?**

- A. Estrogen
- B. Oksitosin
- C. Progesteron
- D. Testosteron
- E. Prolaktin

**18. Hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah selama masa kehamilan adalah:**

- A. Insulin
- B. Glukagon
- C. Hormon pertumbuhan plasenta
- D. Kortisol
- E. Hormon pertumbuhan manusia

**19. Apa yang dimaksud dengan Hukum Segregasi Mendel?**

- A. Gen dari kedua orang tua bercampur menjadi satu.
- B. Setiap alel pada sepasang gen memisah selama pembentukan gamet.
- C. Hanya alel dominan yang diekspresikan.
- D. Alel resesif selalu tersembunyi.
- E. Gen pada kromosom yang sama selalu diwariskan bersama.

**20. Dalam pewarisan Mendel, sifat apa yang akan diekspresikan jika seseorang memiliki satu alel dominan dan satu alel resesif?**

- A. Dominan
- B. Resesif
- C. Campuran
- D. Kodominan
- E. Dominan sebagian

**21. Manakah di antara berikut ini yang merupakan contoh genotipe untuk individu homozigot dominan?**

- A. AA
- B. Aa
- C. aa
- D. AB

E. XY

**22. Jika kedua orang tua heterozigot untuk suatu sifat (Aa), berapa kemungkinan anak mereka juga akan heterozigot?**

- A. 0%
- B. 25%
- C. 50%
- D. 75%
- E. 100%

**23. Pada manusia, kemampuan menggulung lidah merupakan sifat dominan. Jika seorang individu homozigot resesif (rr) menikah dengan individu heterozigot (Rr), berapa persen anak mereka yang diperkirakan dapat menggulung lidah?**

- A. 0%
- B. 25%
- C. 50%
- D. 75%
- E. 100%

**24. Seorang laki-laki dengan genotipe XY dan seorang perempuan dengan genotipe XX memiliki anak. Berapa kemungkinan anak tersebut berjenis kelamin perempuan?**

- A. 0%
- B. 25%
- C. 50%
- D. 75%
- E. 100%

**25. Dalam pewarisan Mendel, bagaimana sifat-sifat diwariskan kepada keturunan?**

- A. Sifat diwariskan sebagai variasi kontinu.
- B. Sifat diwariskan dalam bentuk campuran dari kedua orang tua.
- C. Sifat diwariskan sebagai unit diskret atau alel dari setiap orang tua.
- D. Sifat diwariskan melalui faktor lingkungan saja.
- E. Sifat diwariskan secara acak.

**26. Apa penyebab utama terbentuknya antibodi anti-sperma pada pria?**

- A. Infeksi testis.
- B. Cedera pada sistem reproduksi.
- C. Gangguan hormonal.
- D. Aktivitas seksual berlebihan.
- E. Konsumsi makanan tertentu.

**27. Bagaimana antibodi anti-sperma memengaruhi fertilisasi?**

- A. Mengurangi jumlah sperma yang dihasilkan.
- B. Menghalangi sperma bergerak menuju sel telur.
- C. Mempercepat pergerakan sperma.
- D. Meningkatkan motilitas sperma.
- E. Membuat sperma lebih kuat dalam menembus sel telur.

**28. Apa yang menjadi tanda utama keberadaan antibodi anti-sperma pada pasangan yang tidak subur?**

- A. Siklus menstruasi tidak teratur.
- B. Penurunan libido.
- C. Kegagalan fertilisasi meskipun parameter sperma normal.
- D. Sperma dengan ukuran lebih besar dari normal.
- E. Ketidakmampuan mengeluarkan sperma.

**29. Apa dampak utama antibodi anti-sperma pada fungsi sperma?**

- A. Meningkatkan produksi sperma.
- B. Memperkuat kemampuan sperma menembus sel telur.
- C. Mengganggu motilitas dan interaksi sperma dengan sel telur.
- D. Meningkatkan ukuran sperma.
- E. Mengubah bentuk sperma.

**30. Manakah Yang Merupakan Tindakan Yang Dapat Membantu Mengatasi Masalah Antibodi Anti-Sperma Pada Pasangan Yang Ingin Memiliki Anak?**

- A. Meningkatkan frekuensi hubungan seksual.
- B. Menggunakan inseminasi intrauterin (IUI) atau IVF.
- C. Menghindari konsumsi makanan berlemak.
- D. Menggunakan kontrasepsi untuk sementara waktu.

E. Mengonsumsi suplemen vitamin E.

### Kunci Jawaban

1. Kunci Jawaban: b) Ilmu yang mempelajari tentang hereditas atau warisan sifat. Genetika adalah ilmu yang mempelajari tentang hereditas atau warisan sifat dari satu generasi ke generasi lainnya.
2. Kunci Jawaban: c) Unit hereditas. Gen adalah unit hereditas yang merupakan bagian dari DNA yang menentukan sifat tertentu pada individu.
3. Kunci Jawaban: a) Struktur yang terdiri dari DNA dan protein. Kromosom adalah struktur yang terdiri dari DNA dan protein yang berfungsi sebagai pembawa gen.
4. Kunci Jawaban: b) Jumlah kromosom pada manusia adalah 46, yang terdiri dari 23 pasang. Dari jumlah tersebut, 22 pasang adalah kromosom autosom (non-seks), dan 1 pasang adalah kromosom seks (XX untuk perempuan dan XY untuk laki-laki).
5. Kunci Jawaban: b) Kelainan yang disebabkan oleh faktor genetik. Kelainan genetik adalah kelainan yang disebabkan oleh faktor genetik, seperti mutasi gen atau kerusakan kromosom.
6. Kunci Jawaban: c) Sickle cell anemia. Sickle cell anemia adalah contoh kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi gen. Mutasi ini menyebabkan perubahan pada struktur hemoglobin, sehingga darah menjadi berbentuk seperti sabit.
7. Kunci Jawaban: a) Kelainan genetik yang disebabkan oleh kekurangan kromosom X. Sindrom Turner adalah kelainan genetik yang disebabkan oleh kekurangan kromosom X pada individu betina. Kekurangan ini menyebabkan gejala-gejala seperti kelemahan otak dan fisik.
8. Kunci Jawaban: a) Kelainan genetik yang disebabkan oleh kekurangan enzim fenilalanin hidroksilase. Fenilketonuria adalah kelainan genetik yang disebabkan oleh kekurangan enzim fenilalanin hidroksilase. Kekurangan ini menyebabkan gejala-gejala seperti kelemahan otak dan fisik.
9. Kunci Jawaban: b) Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom autosom. Penyakit autosomal resesif adalah penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom autosom (bukan kromosom seks). Penyakit ini hanya akan muncul jika individu menerima dua salinan gen yang cacat dari kedua orang tuanya.

10. Kunci Jawaban: d) Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada hanya satu gen. Penyakit autosomal dominan adalah penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada hanya satu gen di kromosom autosom. Penyakit ini akan muncul jika individu menerima satu salinan gen yang cacat dari salah satu orang tuanya.
11. Kunci Jawaban: b) Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom seks. Penyakit terkait kromosom seks adalah penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada kromosom seks (X atau Y). Contoh penyakit ini adalah hemofilia (terkait kromosom X) dan sindrom Klinefelter (terkait kromosom Y).
12. Kunci Jawaban: a) Proses transmisi sifat-sifat dari orang tua ke anak. Pewarisan sifat adalah proses transmisi sifat-sifat dari orang tua ke anak-anaknya melalui pewarisan gen. Sifat-sifat yang diturunkan dapat berupa fisik, psikis, maupun tingkah laku.
13. Kunci Jawaban: c). Mencegah tubuh menyerang janin sebagai benda asing. Janin dianggap sebagai entitas asing oleh tubuh karena mengandung gen dari ayah. Agar tidak diserang oleh sistem imun, mekanisme toleransi imun terjadi selama kehamilan untuk melindungi janin.
14. Kunci Jawaban: d). Sel imun dari plasenta. Selama kehamilan, antibodi IgG dari ibu melewati plasenta ke janin, memberikan perlindungan awal terhadap infeksi. Setelah lahir, ASI juga menyediakan antibodi tambahan.
15. Kunci Jawaban: e). Semua jawaban benar. Gangguan autoimun dapat mempengaruhi fungsi reproduksi dengan menyerang jaringan tubuh sendiri, yang dapat menyebabkan masalah seperti kemandulan, keguguran berulang, atau gangguan hormonal.
16. Kunci Jawaban: b). Antibodi IgG adalah jenis antibodi yang mampu melintasi plasenta dan memberikan perlindungan pasif kepada janin dari infeksi, membantu sistem imun janin sebelum ia dapat memproduksi antibodinya sendiri.
17. Kunci Jawaban: c). Progesteron. Progesteron membantu menjaga kehamilan dengan menebalkan lapisan rahim dan mengurangi kontraksi otot rahim yang dapat menyebabkan keguguran.
18. Jawaban: c). Hormon pertumbuhan plasenta. Hormon pertumbuhan plasenta membantu meningkatkan kadar glukosa darah untuk memastikan suplai nutrisi yang cukup bagi janin. Kadar gula darah ibu cenderung meningkat untuk mendukung kebutuhan energi janin.

19. Kunci Jawaban: b). Hukum Segregasi Mendel menyatakan bahwa alel untuk setiap gen memisah selama pembentukan gamet, sehingga setiap gamet hanya mendapatkan satu alel untuk setiap gen.
20. Kunci Jawaban: a). Alel dominan akan menutupi efek alel resesif dalam individu heterozigot, sehingga sifat dominan yang akan diekspresikan.
21. Kunci Jawaban: a) . Homozigot dominan berarti individu memiliki dua alel dominan, sehingga genotipenya adalah "AA
22. Kunci Jawaban: c). Dengan menggunakan kotak Punnett, kemungkinan genotipe yang dihasilkan adalah AA, Aa, Aa, dan aa. Jadi, peluang anak heterozigot (Aa) adalah 50%.
23. Kunci Jawaban: c). Dengan menggunakan kotak Punnett, 50% anak akan memiliki genotipe Rr (dapat menggulung lidah), dan 50% akan memiliki genotipe rr (tidak dapat menggulung lidah).
24. Kunci Jawaban: c. Anak perempuan akan mewarisi satu kromosom X dari ibu dan satu kromosom X dari ayah. Peluang untuk ini terjadi adalah 50%, karena ayah dapat memberikan kromosom X atau Y.
25. Kunci Jawaban: c). Menurut prinsip Mendel, sifat diwariskan sebagai unit diskret (alel), di mana setiap orang tua menyumbangkan satu alel untuk setiap gen.
26. Kunci Jawaban: b). Cedera pada sistem reproduksi, seperti trauma atau operasi pada testis, dapat menyebabkan kebocoran sperma ke dalam darah, yang memicu respons imun dan pembentukan antibodi anti-sperma.
27. Kunci Jawaban: b). Antibodi anti-sperma dapat mengganggu motilitas (pergerakan) sperma, membuat sperma sulit mencapai sel telur, dan mengurangi kemampuannya untuk melakukan pembuahan.
28. Kunci Jawaban: c). Keberadaan antibodi anti-sperma sering teridentifikasi pada pasangan yang mengalami infertilitas, di mana meskipun sperma tampak normal, fertilisasi tetap gagal.
29. Kunci Jawaban: c). Antibodi anti-sperma dapat mengganggu motilitas sperma dan kemampuan sperma untuk berinteraksi dengan sel telur, sehingga menghambat proses fertilisasi.
30. Kunci Jawaban: b). Inseminasi intrauterin (IUI) dan fertilisasi in vitro (IVF) sering digunakan pada pasangan yang memiliki masalah dengan antibodi anti-sperma untuk meningkatkan peluang kehamilan.

## G. Rangkuman Materi

### 1. Genetika manusia, penurunan sifat dan kelainan genetic

- Genetika: Ilmu yang mempelajari cara pewarisan sifat dari induk kepada keturunan. Bertujuan untuk memahami mekanisme pewarisan sifat, variasi genetik, dan pengaruh gen terhadap organisme.
- Gen: Unit pewarisan yang terletak pada kromosom, berfungsi sebagai instruksi untuk sintesis protein. Struktur Gen terdiri dari urutan basa nukleotida (adenin, timin, sitosin, dan guanin). Variasi gen yang dapat menghasilkan perbedaan sifat, misalnya, alel dominan dan resesif. Ekspresi Gen: Proses di mana informasi genetik diubah menjadi produk protein yang berfungsi.
- Kromosom: Struktur di dalam sel yang terdiri dari DNA dan protein, membawa gen. Manusia memiliki 46 kromosom (23 pasang); 22 pasang adalah autosom dan 1 pasang adalah kromosom seks (XX atau XY). Struktur Kromosom; Kromatid yaitu dua salinan kromosom yang terhubung sebelum pembelahan sel dan sentromer yaitu bagian yang menghubungkan dua kromatid.
- Pewarisan Sifat. Hukum Segregasi: Alel dari gen yang sama dipisahkan selama pembentukan gamet. Hukum Kombinasi Mandiri yaitu gen yang berbeda diwariskan secara independen satu sama lain.
- Kelainan Genetik: Gangguan yang disebabkan oleh mutasi atau perubahan pada gen atau kromosom.
- Kelainan Monogenik: Disebabkan oleh mutasi pada satu gen, contoh: Fibrosis Kistik: Gangguan pada sistem pernapasan dan pencernaan; Hemofilia: Gangguan pembekuan darah.
- Kelainan Poligenik: Melibatkan interaksi beberapa gen dan faktor lingkungan, contoh: Diabetes Tipe 2 dan Penyakit Jantung Koroner.
- Kelainan Kromosom: Disebabkan oleh perubahan jumlah atau struktur kromosom, contoh: Sindrom Down: Kelebihan satu kromosom 21 (trisomi 21); Sindrom Turner: Kekurangan satu kromosom X (45, X) Pengaruh Lingkungan: Faktor eksternal seperti diet, paparan zat berbahaya, dan infeksi dapat berinteraksi dengan genetik untuk memengaruhi kesehatan.

## **2. Imunologi dan endokrinologi dalam proses reproduksi manusia dan tumbuh kembang manusia**

Bagian ini membahas sistem kekebalan tubuh, termasuk kekebalan bawaan dan adaptif, dan imunologi reproduksi.

- Sistem kekebalan tubuh terdiri dari mekanisme kekebalan bawaan dan adaptif untuk bertahan melawan patogen.
- Kekebalan adaptif melibatkan sel T yang mengenali antigen yang disajikan oleh sel penyaji antigen.
- Sel T yang dibedakan menghasilkan sitokin untuk mengatur respons imun.
- Imunologi reproduksi mencakup proses kekebalan selama pembuahan, kehamilan, dan persalinan.
- Kekebalan bawaan adalah garis pertahanan pertama yang tidak memiliki spesifikasi antigen dan memori.
- Sistem komplemen, sel fagositik, sel NK, dan sitokin memainkan peran penting dalam kekebalan bawaan.

## **3. Penurunan sifat (mendelisme)**

Bagian ini membahas eksperimen Gregor Mendel tentang kacang polong, hukum pewarisananya, dan penerapannya dalam genetika manusia.

- Mendel melakukan eksperimen pada kacang polong dari tahun 1856 hingga 1863 di sebuah taman biara di Brunn.
- Hukum Mendel meliputi Hukum Pewarisan Satuan, Hukum Segregasi, dan Hukum Bermacam-macam Independen.
- Karya Mendel tentang pewarisan ditemukan kembali pada tahun 1900 oleh tiga ahli botani.
- Hukum Mendel telah diterapkan untuk memahami sifat-sifat manusia dan penyakit genetik.
- Pola pewarisan Mendel sederhana diamati pada sifat-sifat seperti warna mata dan kemampuan menekuk ibu jari.
- Beberapa sifat, seperti kebotakan pola pria, lebih kompleks karena beberapa interaksi gen.
- Prinsip genetika Mendel membantu memahami penyakit genetik seperti penyakit sel sabit dan hemofilia.
- Contoh pewarisan monohibrid dan dihibrida pada manusia disediakan, menggambarkan hukum Mendel dalam tindakan.

#### **4. Analisis kromosom (dorman) dan sitogenetik**

Analisis Kromosom dan Sitogenetik. Bagian ini membahas struktur, fungsi, dan analisis kromosom pada berbagai organisme.

- Istilah "kromosom" pertama kali diciptakan pada tahun 1882 oleh Weyder untuk struktur seperti benang di nukleus.
- Kromosom membelah selama pembelahan nuklir, dengan setiap spesies memiliki jumlah kromosom yang tetap.
- Kromosom berbeda dalam virus, prokariota, dan eukariota dalam hal struktur dan lokasi.
- Kromosom eukariotik terkandung dalam nukleus yang terikat membran dan terdiri dari DNA dan protein.
- Mutasi kromosom adalah perubahan struktur atau jumlah, yang mempengaruhi gen dan keragaman genetik.
- Analisis kromosom digunakan untuk studi evolusi, identifikasi spesies, dan diagnosis penyakit genetik.
- Identifikasi kromosom didasarkan pada morfologi, posisi sentromer, dan pola pita.
- Analisis kromosom melibatkan pengukuran jumlah, struktur, kandungan DNA, dan atribut fisik.

#### **5. Imunologi reproduksi: antibodi anti sperma**

- Prevalensi antibodi antisperma pada pria infertil berkisar antara 3,9% hingga 15,6%, lebih tinggi daripada pada pria subur (0,9% hingga 2,5%).
- Faktor-faktor seperti cedera testis, infeksi, vasektomi, kondisi autoimun, dll., Dapat menyebabkan pembentukan antibodi antisperma.
- Pada wanita, antibodi antisperma dalam lendir serviks dapat menyerang dan menghancurkan sperma yang masuk.
- Kondisi seperti cryptorchidism, varikokel, dan PCOS dapat menyebabkan peningkatan kadar antibodi antisperma.
- Aglutinasi sperma merupakan indikator penting untuk melakukan pengujian antibodi antisperma.
- Perawatan untuk antibodi antisperma termasuk pencucian sperma, kortikosteroid, dan pengobatan plasma mani dengan *Staphylococcus* protein A.

- Penelitian telah menunjukkan hasil yang bertentangan tentang efektivitas kortikosteroid dalam mengobati pria dengan antibodi antisperma.
- Kehadiran antibodi antisperma dapat mempengaruhi kesuburan pria dengan mengurangi motilitas sperma dan mengganggu proses pembuahan.

## H. Glosarium

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
APC	: <i>Antigen-Presenting Cell</i>
ASA	: <i>Antisperm Antibodies</i>
CAM	: <i>Cell Adhesion Molecules</i>
CFS	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FPU	: <i>Feto-Placental Unit</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
HCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICSI	: <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>
IFN-γ	: Interferon- γ
Ig	: Imunoglobulin
IL	: Interleukin
IVF	: <i>In Vitro Fertilization</i>
LDH-X	: <i>Antibodi Lactate Dehydrogenase</i>
LGL	: <i>Large Granular Lymphocyte</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NK cells	: <i>Natural Killer Cells</i>
NOA	: <i>Nonobstructive Azoospermia</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
PPA	: <i>Primary Progressive Aphasia</i>
PSA	: <i>Prostate-Specific Antigen</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	: <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>
SPA	: <i>Sperm Penetration Assay</i>
Tc	: <i>Cytotoxic</i>

TESE	: <i>Testicular Sperm Extraction</i>
TGF-β	: <i>Transforming Growth Factor -B</i>
Th2	: <i>T-helper 2</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor-A</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
ZP	: <i>Zona Pelusida</i>

### **Daftar Pustaka**

- Al-Chalabi, M., Bass, A. N., & Alsalmi, I. (2023). Physiology, Prolactin. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>
- Bates, S. A. (2021). Chromosomes Fact Sheet. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosomes-Fact-Sheet>
- Berkane, N., Ansaldi, Y., & Pluchino, N. (2022). The Role of Estrogens in Pregnancy. Hormones and Pregnancy, 42–49. <https://doi.org/10.1017/9781009030830.005>
- Betz, D., & Fane, K. (2023). Human Chorionic Gonadotropin. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532950/>
- Britannica. (2024, September 19). Chromosome | Structure & Function | Britannica. <https://www.britannica.com/science/chromosome>
- Cable, J. K., & Grider, M. H. (2023). Physiology, Progesterone. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/>
- Christiansen, O. B. (2013). Reproductive immunology. In Molecular Immunology (Vol. 55, Issue 1, pp. 8–15). <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.08.025>
- Dorman, J. S., Schmella, M. J., & Wessiller, S. W. (2017). Primer in Genetics and Genomics, Article 1: DNA, Genes, and Chromosomes. Biological Research for Nursing, 19(1), 7–17. <https://doi.org/10.1177/1099800416678321>
- Dutta, D. C., & Konar, H. (2015). Textbook of Obstetrics (Eighth Edition). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Filipa Silva, A., Ramalho-Santos, J., & Amaral, S. (2021). The impact of antisperm antibodies on human male reproductive function: an update. <https://doi.org/10.1530/REP>
- Gangane, S. (2017). Human Genetics (5th ed.). Elsevier.
- Goldsmith, L. T., & Weiss, G. (2009). Relaxin in Human Pregnancy. Annals of the New York Academy of Sciences, 1160, 130–135. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2008.03800.X>

- Gupta, S., Sharma, R., Agarwal, A., Boitrelle, F., Finelli, R., Farkouh, A., Saleh, R., Abdel-Meguid, T. A. A., GüL, M., Zilaitiene, B., Ko, E., Rambhatla, A., Zini, A., Leisegang, K., Kuroda, S., Henkel, R., Cannarella, R., Palani, A., Cho, C. L., ... Shah, R. (2022). Antisperm Antibody Testing: A Comprehensive Review of Its Role in the Management of Immunological Male Infertility and Results of a Global Survey of Clinical Practices. *World Journal of Men's Health*, 40(3), 380–398. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210164>
- Hacker, N. F., Gambone, J. C., & Hobel, C. J. (2016). Maternal Physiologic and Immunologic Adaptation to Pregnancy. In B. J. KOOS & C. J. HOBEL (Eds.), *ESSENTIALS OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY* (Sixth Edition, pp. 72–75). Elsevier.
- Hanna, W., Aleksandar, K., Stanic, K., & Schust, D. J. (2019). Yen & Jaffe's *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY* (J. F. STRAUSS & R. L. BARBIERI, Eds.; EIGHTH EDITION, pp. 301–321). Elsevier.
- Hunter, N., & Verma, V. (2021). Cell Division | Meiosis. *Encyclopedia of Biological Chemistry*: Third Edition, 5, 49–56. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819460-7.00193-6>
- Laimeheriwa, B. M. (2018). SITOGENETIKA DAN ANALISIS KROMOSOM. ResearchGate. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32037.60645>
- Lewis. (2010). Cell and Molecular Biology Human Genetics: Concepts and Applications (9th ed.). McGraw-Hill.
- Mesiano, S. (2019). Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (9th ed., pp. 256–284). Elsevier.
- Mor, G. (2022). Introduction to the immunology of pregnancy. In *Immunological Reviews* (Vol. 308, Issue 1, pp. 5–8). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/imr.13102>
- Mustami, Muh. K., & Muthiadin, C. (2021). Konsep Dasar Pewarisan Gen Pada Manusia Disertai Hasil Riset Dan Analisis Resiko Mendel (I. R. Aziz, Ed.). Alauddin University Press.
- National Cancer Institute. (2015). Definition of chromosome - NCI. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/chromosome>
- Rasool, A. U., & Shrivastava, P. (2022). A Review Study on Genetic Disorder Diseases. *International Journal of Health Sciences*, 13574–13579. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.8546>

- Restrepo, B., & Cardona Maya, W. (2013). Antisperm antibodies and fertility association. In *Actas Urologicas Espanolas* (Vol. 37, Issue 9, pp. 571–578). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2012.11.003>
- Sargent, I. (2013). Reproductive immunology. In *Textbook of Clinical Embryology* (pp. 79–88). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139192736.011>
- Sherwood, L. (2010). *Human Physiology From Cells to Systems* (L. Oliveira & S. Arvin, Eds.; 7th ed.). Yolanda Cossio.
- Sigma XI. (2024). Six Key Pregnancy Hormones. The Scientific Research Honor Society. <https://www.americanscientist.org/article/six-key-pregnancy-hormones>
- Sukri, A., & Hajiriah, T. L. (2020). GENETIKA. CV. Putra Rinjani.
- Szalai, C., Pap, E., Falus, A., & Oberfrank, F. (2014). GENETICS AND GENOMICS. Typotex Kiadó. <https://www.researchgate.net/publication/274316277>
- Tal, R., & Taylor, H. (2021). Endocrinology of Pregnancy. Encyclopedia of Reproduction, 469–476. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64672-X>
- Uvnäs-Moberg, K., Ekström-Bergström, A., Berg, M., Buckley, S., Pajalic, Z., Hadjigeorgiou, E., Kotłowska, A., Lengler, L., Kielbratowska, B., Leon-Larios, F., Magistretti, C. M., Downe, S., Lindström, B., & Dencker, A. (2019). Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - A systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S12884-019-2365-9/FIGURES/4>
- Yavropoulou, M. P., Sfikakis, P. P., & Chrousos, G. P. (2023). Immune System Effects on the Endocrine System. Endotext. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139/>

# BAB 2

## IMUNOLOGI DASAR

### Pendahuluan

Molekul yang dapat dikenali oleh reseptor imunoglobulin sel B atau oleh reseptor sel T saat dikomplekskan dengan kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) disebut **antigen**. Kata antigen merupakan bentuk singkat dari kata "pembangkit antibody/antibody generator." Antigen adalah zat yang bereaksi dengan antibodi, sedangkan **imunogen** adalah molekul yang memicu respons imun. Dalam kebanyakan kasus, antigen adalah imunogen, dan kedua istilah tersebut digunakan secara bergantian. Antigen yang tidak imunogenik tetapi dapat berperan dalam reaksi imun disebut sebagai **hapten**. Istilah **imunogenisitas** berarti kemampuan antigen untuk memicu reaksi imun dalam bentuk respons sel B atau sel T, sedangkan istilah antigenisitas hanya berarti kemampuan untuk berkombinasi secara spesifik dengan produk respons di atas. Semua molekul yang imunogenik juga bersifat antigenik, tetapi semua molekul antigenik tidak dapat dianggap imunogenik. Dengan demikian, hapten dapat dikatakan tidak memiliki imunogenisitas.(Lodish, 2000).

Antibodi, sering disebut dengan "immunoglobulin" yang merupakan glikoprotein yang mengikat antigen dengan spesifitas dan afinitas tinggi. Manusia memiliki 5 antibodi yang berbeda secara fisik yaitu IgG, IgA, IgM, IgD, dan IgE. Antibodi memiliki unit dasar empat rantai polipeptida- dua rangsang rantai ringan (L) dan rantai berat (H) yang identik yang mana akan diikat secara Bersama oleh jembatan disulfide kovalen serta interaksi nonkovalen. Molekul molekul diatas dapat dibelah secara proteolitik untuk menghasilkan fargmen Fab ( bagian molekul yang engikat antigen) dan fragmen Fc (Bagian molekul yang bertanggung jawab untuk fungsi efektor, misalnya aktivitas komplemen). Antibodi memiliki afinitas pada antigen yaitu kekencangan ikatan tempat pengikatan antibody terhadap determinan antigenik. Semakin tinggi Tingkat afinitas antibodi maka semakin kecil kemungkinan antibody untuk terdisosiasi dari antigen. Antibodi yang yang dihasilkan oleh respon memori memiliki afinitas yang lebih tinggi dari pada antobodi dalam respon primer. Valensi antibodi adalah jumlah determinan antigenik yang dapat bereaksi dengan antibodi. Memiliki

beberapa tempat pengikatan untuk suatu antigen secara drastis meningkatkan pengikatannya (aviditas) terhadap antigen pada partikel seperti bakteri atau virus. Misalnya, dua tempat pengikatan pada IgG 100 kali lebih efektif dalam menetralkan virus daripada dua tempat pengikatan yang tidak terhubung.

Interaksi antara antigen dan antibodi dikenal sebagai reaksi antigen–antibodi. Reaksi tersebut sangat spesifik, dan antigen hanya bereaksi dengan antibodi yang diproduksi sendiri atau dengan antigen yang terkait erat. Antibodi mengenali bentuk molekuler (epitop) pada antigen. Umumnya, semakin baik kecocokan epitop (dalam hal geometri dan karakter kimia) dengan tempat penggabungan antibodi, semakin baik interaksi yang akan terbentuk antara antibodi dan antigen dan semakin tinggi afinitas antibodi terhadap antigen. Afinitas antibodi terhadap antigen merupakan salah satu faktor terpenting dalam menentukan kemanjuran antibodi secara *in vivo*. Interaksi antigen-antibodi adalah hubungan ireversibel bimolekuler antara antigen dan antibodi. Hubungan antara antigen dan antibodi mencakup berbagai interaksi non-kovalen antara epitop (determinan antigenik) dan domain daerah variabel (VH/VL) antibodi.(Susan, 2022).

Peradangan adalah bentuk pertahanan yang meluas yang secara luas didefinisikan sebagai respons nonspesifik terhadap malfungsi jaringan dan digunakan oleh sistem imun bawaan dan adaptif untuk melawan pengganggu patogen. Ciri khas respons peradangan dalam kaitannya dengan aspek lain dari pertahanan antiparasit adalah bahwa kerusakan pada diri sendiri tidak dapat dihindari. Yang penting, kerusakan kolateral dari peradangan tidak sama dengan imunopatologi, yang melibatkan serangan spesifik yang dimediasi imun pada jaringan target yang tidak lagi dikenali oleh sistem imun sebagai diri sendiri. Patologi autoimun mencerminkan disregulasi komponen imun adaptif, seperti fungsi antibodi dan yang dimediasi sel, dan memiliki pengaruh genetik dan lingkungan. Meskipun kerusakan kolateral yang disebabkan oleh peradangan tentu saja dapat berkontribusi terhadap imunopatologi (misalnya, artritis reumatoid, multiple sclerosis, diabetes), kerusakan yang ditimbulkan oleh peradangan merupakan pertukaran biologis dasar antara pengendalian kerusakan dan pemeliharaan diri, dan tidak memerlukan keberadaan antigen diri untuk menjadi aktif.(Pathology & Cells, 2022).

Imunoprofilaksis adalah pencegahan penyakit menular melalui induksi atau peningkatan respons imun protektif spesifik. Imunitas dapat diperoleh secara pasif melalui transfer alami atau melalui pemberian faktor humoral atau seluler eksogen dari hewan yang sebelumnya diimunisasi melalui paparan alami atau

vaksinasi. Namun, pendekatan yang lebih disukai adalah menginduksi respons protektif secara aktif melalui pemberian vaksin yang mengandung (1) patogen yang tidak aktif atau hidup yang dimodifikasi untuk melemahkan patogenisitasnya, (2) komponen mikroba, (3) produk mikroba yang tidak aktif seperti toksoid, atau (4) materi genetik yang mengkode ekspresi antigen protektif. Dari agen infeksius, virus biasanya memiliki rangkaian determinan antigenik paling sederhana yang terlibat dalam respons imun protektif; oleh karena itu, penyakit virus umumnya lebih mudah dikendalikan melalui imunisasi aktif daripada penyakit yang disebabkan oleh bakteri dan, pada tingkat yang lebih besar, oleh agen jamur, protozoa, dan metazoa.

### **Tujuan Intruksional**

Memahami konsep imunologi dasar

### **Capaian Pembelajaran**

1. Mampu menjelaskan Konsep Antigen (Ag)
2. Mampu menjelaskan Konsep Antibodi (Ab)
3. Mampu menjelaskan Interaksi Antigen dan Antibody
4. Mampu menjelaskan Inflamasi / Radang,
5. Mampu menjelaskan adjuvant yang bekerja dengan antigen
6. Mampu menjelaskan Imunoprofilaksis dan Imunitas

## **Uraian Materi**

### **A. Konsep Antigen (Ag)**

#### **1. Pengertian Antigen**

Antigen adalah zat yang bereaksi dengan antibodi, sedangkan **imunogen** adalah molekul yang memicu respons imun. Dalam kebanyakan kasus, antigen adalah imunogen, dan kedua istilah tersebut digunakan secara bergantian. Antigen yang tidak imunogenik tetapi dapat berperan dalam reaksi imun disebut sebagai **hapten**.

#### **2. Faktor Penentu antigenesitas**

Sejumlah faktor telah diidentifikasi yang menjadikan suatu zat bersifat imunogenik. Beberapa faktor penentu antigenesitas yang penting meliputi:

- a. Ukuran molekul
- b. Keasingan
- c. Kompleksitas kimia-struktural
- d. Stabilitas
- e. Faktor-faktor lainnya

#### **3. Ukuran Molekul Antigen**

Secara umum, molekul protein dengan berat molekul besar bersifat sangat antigenik. Zat dengan berat molekul sekitar 100.000 Da dan lebih bersifat sangat imunogenik, sedangkan zat dengan berat molekul kurang dari 5000 Da umumnya tidak bersifat imunogenik. Sifat ini telah dimanfaatkan dalam penelitian eksperimental dengan menggunakan protein dengan berat molekul tinggi seperti *bovine gamma globulin* (BM 150.000 Da) untuk menginduksi reaksi imun. Zat dengan berat molekul rendah dapat dibuat menjadi antigenik dengan mengadsorpsi zat tersebut pada partikel pembawa, seperti bentonit, kaolin, dan partikel inert lainnya.

#### **4. Keasingan Antigen**

Agar bersifat imunogenik, suatu molekul harus dikenali sebagai *nonself*, yaitu asing. Molekul tersebut dianggap *self* atau *nonself* oleh sistem imun tergantung pada apakah molekul tersebut terpapar pada sistem imun selama perkembangan janin atau tidak. Keasingan menyiratkan kemampuan inang untuk menoleransi *self-antigen*. Toleransi terhadap *self-antigen* berkembang melalui kontak dengan *self-*

*antigen* tersebut pada fase awal perkembangan sistem imun, khususnya selama perkembangan limfosit. Secara umum, semakin jauh hubungan kekerabatan dua spesies, semakin besar imunogenisitas molekul dari satu spesies ketika terpapar pada spesies lainnya. Misalnya, serum albumin sapi lebih imunogenik pada ayam daripada pada kambing. Cangkokan dari manusia yang tidak berkerabat akan ditolak dalam waktu sekitar 2 minggu kecuali obat imunosupresif digunakan, tetapi cangkok dari simpanse akan ditolak dalam waktu beberapa jam bahkan jika obat digunakan. Sebaliknya, cangkok ginjal dari saudara kembar identik akan mudah diterima.

## 5. Stabilitas Antigen

Zat yang sangat stabil dan tidak dapat didegradasi (misalnya, beberapa plastik, logam, atau rantai asam amino D) tidak bersifat imunogenik. Hal ini karena internalisasi, pemrosesan, dan penyajian oleh sel penyaji antigen (APC) selalu penting untuk meningkatkan respons imun. Oleh karena itu, zat yang sangat stabil (seperti silikon) telah berhasil sebagai bahan non-imunogenik untuk operasi rekonstruksi, seperti implan payudara. Di sisi lain, jika suatu zat sangat tidak stabil, zat tersebut dapat hancur sebelum APC dapat diinternalisasi, dan karenanya menjadi imunogenik. Selain itu, kompleks yang besar dan tidak larut lebih imunogenik daripada yang lebih kecil dan larut. Hal ini karena makrofag merasa lebih mudah untuk memfagositosis, mendegradasi, dan menyajikan kompleks yang tidak larut daripada kompleks yang larut.

## 6. Sistem Biologis

Sistem biologis juga berperan penting dalam menentukan efisiensi imunologis suatu antigen. Beberapa zat bersifat imunogenik pada satu individu tetapi tidak pada individu lain (yaitu, responden dan nonresponden). Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa individu mungkin kekurangan atau memiliki gen yang berubah yang mengkode reseptor antigen pada sel B dan sel T, atau mungkin tidak memiliki gen yang tepat yang dibutuhkan APC untuk menyajikan antigen kepada sel T pembantu (TH).

## 7. Dosis dan Rute antigen

Dosis antigen dan rute kontaknya dengan sistem imun juga memengaruhi imunogenisitas antigen. Dosis antigen yang sangat rendah tidak merangsang respons imun, baik karena terlalu sedikit limfosit yang

terkontak atau karena keadaan tidak responsif yang ditimbulkan. Sebaliknya, dosis yang sangat tinggi juga gagal menimbulkan toleransi. Pemberian antigen berulang (dosis penguat) mungkin diperlukan untuk meningkatkan respons imun inang terhadap antigen tertentu. Hal ini khususnya penting dalam kasus vaksin yang memerlukan tingkat kekebalan prasyarat. Oleh karena itu, dosis penguat vaksin, seperti DPT (Difteri, Pertusis, Tetanus), DT (Difteri, Tetanus), dll., diberikan untuk memastikan kadar antibodi pelindung yang baik. Umumnya, antigen diberikan melalui rute parenteral untuk menghasilkan kadar antibodi yang baik. Antigen dapat diberikan melalui rute intravena, subkutan, intradermal, intramuskular, intraperitoneal, danmukosa. Biasanya, rute pemberian subkutan terbukti lebih baik daripada rute intravena dalam menimbulkan respons imun.

## 8. Adjuvan

Adjuvan adalah zat yang bila dicampur dengan antigen dan disuntikkan dengannya akan meningkatkan imunogenisitas antigen. Adjuvan meningkatkan kekuatan dan durasi respons imun. Adjuvan meningkatkan imunogenisitas antigen dengan beberapa cara:

- a. **Adjuvan** seperti aluminium kalium sulfat (tawas) dan adjuvan air-dalam-minyak Freund memperpanjang persistensi antigen dengan membentuk depot di tempat suntikan. Alumunium mengendapkan antigen dan melepaskannya sedikit demi sedikit. Emulsi air dalam minyak membentuk tetesan kecil dengan antigen dan juga melepaskannya perlahan seiring waktu.
- b. **Adjuvan lengkap Freund** mengandung, selain faktor pengemulsi, mikobakteri yang dimatikan dengan panas. Komponen bakteri mengaktifkan makrofag dan meningkatkan produksi IL-1 dan kadar molekul membran B7, yang meningkatkan respons imun. Peningkatan ekspresi MHC kelas II meningkatkan kemampuan APC untuk menyajikan antigen ke sel TH. Molekul B7 pada APC mengikat CD28, protein permukaan sel pada sel TH, yang memicu kostimulasi, peningkatan respons imun sel T.
- c. **Beberapa adjuvan**, seperti poliribonukleotida sintetis dan lipopolisakarida bakteri, merangsang proliferasi limfosit nonspesifik dan menghasilkan aksinya

## **9. Spesifisitas Antigen**

Spesifisitas antigenik bergantung pada determinan antigenik atau epitop.

### **a. Epitop**

Epitop didefinisikan sebagai wilayah imunogen yang aktif secara imunologis yang mengikat reseptor membran spesifik antigen pada limfosit atau antibodi yang disekresikan. Interaksi antara sel-sel sistem imun dan antigen terjadi pada banyak tingkatan dan kompleksitas antigen apa pun tercermin oleh epitopnya. Ada dua jenis epitop: epitop sel B dan epitop sel T.

#### **1) Epitop sel B**

Epitop sel B merupakan determinan antigenik yang dikenali oleh sel B. Epitop sel B dapat bergabung dengan reseptornya hanya jika molekul antigen berada dalam keadaan aslinya. Permukaan komplementer antibodi dan molekul antigen tampak relatif datar. Molekul yang lebih kecil sering kali pas dengan lekukan atau alur tertentu di tempat pengikatan antigen molekul antibodi. Epitop sel B panjangnya sekitar enam atau tujuh residu gula atau asam amino. Epitop sel B cenderung bersifat hidrofilik dan sering kali terletak di tikungan dalam struktur protein. Epitop juga sering ditemukan di daerah protein, yang memiliki mobilitas lebih tinggi; hal ini memungkinkan epitop bergeser sedikit saja agar pas di tempat yang hampir tepat.

#### **2) Epitop sel T**

Sel T mengenali asam amino dalam protein tetapi tidak mengenali antigen polisakarida atau asam nukleat. Inilah alasan mengapa polisakarida dianggap sebagai antigen T-independen dan protein sebagai antigen T-dependent. Urutan utama asam amino dalam protein menentukan determinan antigenik yang dikenali oleh sel T. Secara umum, epitop sel T atau determinan antigenic berukuran kecil dan panjangnya hanya 8–15 asam amino. Determinan antigenik terbatas pada bagian antigen yang dapat mengikat molekul MHC. Karena molekul MHC mengalami variabilitas genetik, mungkin ada perbedaan di antara individu dalam respons sel T mereka terhadap stimulus yang sama. Setiap molekul MHC dapat mengikat beberapa, tetapi tidak semua, peptida. Oleh karena itu,

agar peptide menjadi imunogenik pada individu tertentu, individu tersebut harus memiliki molekul MHC yang dapat mengikatnya.

#### **b. Spesifitas Spesies**

Jaringan semua individu dalam suatu spesies memiliki antigen spesifik spesies tertentu. Akan tetapi, beberapa derajat reaksi silang terjadi antara antigen dari spesies terkait. Spesifitas spesies menunjukkan hubungan filogenetik. Hubungan filogenetik berguna dalam:

- 1) Menelusuri hubungan evolusi antar spesies.
- 2) Identifikasi spesies dari noda darah dan mani dalam kedokteran forensik.

#### **c. Isospesifitas**

Isospesifitas ditentukan oleh keberadaan isoantigen atau antigen histokompatibilitas.

##### **1) Isoantigens**

Isoantigen adalah antigen yang ditemukan pada beberapa, tetapi tidak semua, anggota suatu spesies. Suatu spesies dapat dikelompokkan tergantung pada keberadaan isoantigen yang berbeda pada anggotanya. Isoantigen ini ditentukan secara genetik. Antigen eritrosit manusia, yang menjadi dasar klasifikasi individu ke dalam golongan darah yang berbeda, adalah contoh isoantigen terbaik pada manusia. Golongan darah sangat penting dalam: Transfusi darah dan produk darah, Isoimunisasi selama kehamilan, dan menyediakan bukti berharga dalam perselisihan tentang ayah biologis, yang hasilnya dilengkapi dengan tes sidik jari DNA terkini.

##### **2) Histokompatibilitas antigen**

Antigen histokompatibilitas merupakan penentu seluler yang spesifik untuk setiap individu dalam suatu spesies. Antigen ini terkait dengan membran plasma sel jaringan. Antigen leukosit manusia (HLA) merupakan antigen histocompatibilitas utama yang menentukan penolakan homograft. Oleh karena itu, pengetikan HLA mutlak diperlukan sebelum melakukan transplantasi jaringan atau organ dari satu individu ke individu lain.

#### **d. Autospesifitas**

Antigen diri umumnya nonantigenik. Namun, antigen yang disekuestrasi (seperti protein lensa mata dan sperma) merupakan

pengecualian, karena tidak dikenali sebagai antigen diri. Hal ini karena jaringan kornea dan sperma tidak pernah ditemui oleh sistem imun selama pengembangan toleransi terhadap antigen diri. Oleh karena itu, jaringan ini menjadi imunogenik jika secara sengaja atau melalui eksperimen dilepaskan ke dalam darah atau jaringan.

#### e. Spesifitas Organ

Antigen yang merupakan karakteristik organ atau jaringan disebut antigen spesifik organ. Antigen yang ditemukan di otak, ginjal, dan jaringan lensa, bahkan pada spesies hewan yang berbeda, memiliki spesifitas antigen yang sama. Antigen spesifik organ, seperti antigen spesifik otak, yang dimiliki oleh otak manusia dan otak domba adalah salah satu contohnya. Vaksin antirabies yang dibuat dari otak domba, jika diberikan, dapat memicu respons imun pada beberapa manusia, yang menyebabkan kerusakan pada jaringan saraf penerima. Hal ini dapat mengakibatkan komplikasi neuroparalitik pada beberapa individu.

#### f. Spesifitas heterofil

Spesifitas heterofil ditentukan oleh keberadaan antigen heterofil. Antigen yang sama atau sangat terkait, terkadang hadir dalam jaringan spesies, kelas, atau kingdom biologis yang berbeda dikenal sebagai antigen heterofil. Antibodi terhadap antigen heterofil yang diproduksi oleh salah satu spesies bereaksi silang dengan antigen spesies lain. Properti ini dimanfaatkan untuk diagnosis banyak penyakit menular. Reaksi *Weil–Felix*, uji *Paul–Bunnell*, dan uji aglutinasi dingin adalah contoh uji serologis yang menggunakan antigen heterofil tersebut.

### 10. Hapten

Hapten adalah molekul organik kecil yang bersifat antigenik tetapi tidak imunogenik. Hapten tidak imunogenik karena tidak dapat mengaktifkan sel T pembantu. Kegagalan hapten untuk mengaktifkan sel T pembantu disebabkan oleh ketidakmampuannya untuk mengikat protein MHC; hapten tidak dapat mengikat karena bukan protein dan hanya protein yang dapat disajikan oleh protein MHC. Selain itu, hapten bersifat univalen sehingga tidak dapat mengaktifkan sel B sendiri. Namun, hapten dapat mengaktifkan sel B saat terikat secara kovalen

dengan protein "pembawa". Saat terikat dengan molekul pembawa, hapten membentuk konjugat hapten-pembawa imunogenik. Dalam proses ini, hapten bergabung dengan reseptor IgM pada sel B, dan kompleks protein hapten-pembawa diinternalisasi. Peptida dari protein pembawa disajikan terkait dengan protein MHC kelas II ke sel T pembantu. Sel T pembantu yang teraktivasi kemudian menghasilkan interleukin, yang merangsang sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap hapten.

Hewan yang diimunisasi dengan konjugat tersebut menghasilkan antibodi yang spesifik untuk (a) penentu hapten, (b) epitop yang tidak berubah pada protein pembawa, dan (c) epitop baru yang dibentuk oleh gabungan bagian-bagian dari hapten dan pembawa. Faktanya, molekul hapten-pembawa terikat pada imunoglobulin permukaan pada sel-B melalui epitop hapten. Molekul hapten-pembawa kemudian diambil, diproses, dan bagian-bagian pembawa disajikan oleh sel-sel B dan sel-sel TH ini. Di dalam tubuh, pembentukan konjugat hapten-pembawa merupakan dasar untuk pengembangan respons alergi terhadap obat-obatan, seperti penisilin.

## 11. Superantigen

Superantigen merupakan golongan molekul yang dapat berinteraksi dengan APC dan limfosit T secara tidak spesifik. Superantigen bekerja secara berbeda dengan berinteraksi dengan molekul MHC kelas II dari APC dan domain V<sub>b</sub> dari reseptor limfosit T. Interaksi ini menghasilkan aktivasi sejumlah besar sel T (10%) daripada antigen konvensional (1%), yang menyebabkan ekspresi sitokin dan imunomodulasi secara masif. Contoh superantigen adalah enterotoksin stafilocokus, toksin sindrom syok toksik, toksin eksfoliatif, dan juga beberapa protein virus.(Paridja, 2012)

## B. Konsep Antibodi (Ab)

### 1. Struktur Antibodi

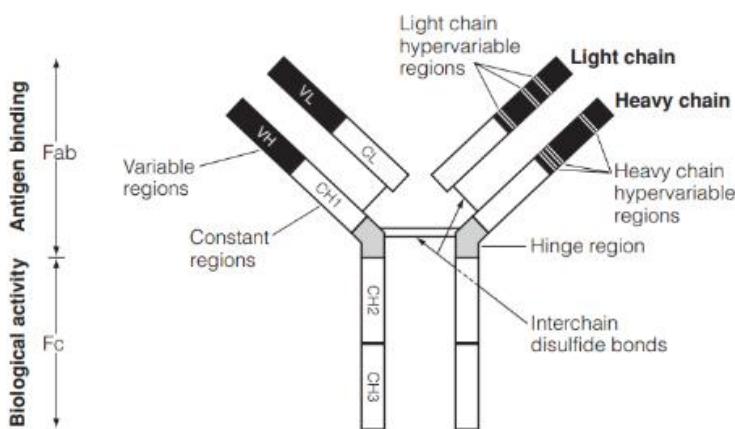
#### a. Komponen molekul

Antibodi adalah glikoprotein yang mengikat antigen dengan spesifitas dan afinitas tinggi (antibodi melekat erat). Antibodi adalah molekul yang awalnya teridentifikasi dalam serum, yang juga disebut sebagai 'imunoglobulin', istilah yang sering digunakan secara bergantian dengan antibodi. Pada manusia, ada lima kelas antibodi yang berbeda secara kimia dan fisik (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE).

#### b. Unit Antibodi

Semua antibodi memiliki unit rantai polipeptida dasar yang sama: dua rantai ringan (L) dan dua rantai berat (H). Satu rantai L terikat, oleh jembatan disulfida dan interaksi nonkovalen, ke satu rantai H. Demikian pula, kedua rantai H terikat bersama oleh jembatan disulfida kovalen serta interaksi hidrofilik dan hidrofobik nonkovalen. Ada lima jenis rantai H yang berbeda (disebut rantai  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  dan  $\alpha$ ), yang menentukan kelas antibodi (masing-masing IgM, IgD, IgG, IgE dan IgA). Baik rantai H maupun L memiliki jembatan disulfida intrrantai setiap 90 residu asam amino, yang menciptakan loop polipeptida, domain, dari 110 asam amino. Domain ini disebut sebagai VH, VL, CH1, CH2, dll, dan memiliki sifat fungsional tertentu (misalnya VH dan VL bersama-sama membentuk situs pengikatan untuk antigen). Jenis struktur ini merupakan karakteristik dari banyak molekul lain, yang dengan demikian dikatakan termasuk dalam superfamili gen imunoglobulin. Bagian N-terminal dari rantai H dan seluruh rantai L bersama-sama membentuk apa yang disebut fragmen Fab dan berisi situs pengikatan antigen. Situs pengikatan antibodi yang sebenarnya terdiri dari seperempat N-terminal dari rantai H yang dikombinasikan dengan bagian N-terminal dari rantai L. Urutan asam amino dari daerah ini berbeda dari satu antibodi ke antibodi lainnya dan dengan demikian disebut daerah variabel (V) dan berisi residu asam amino yang terlibat dalam pengikatan determinan antigenik. Sebagian besar molekul antibodi (tiga perempat terminal C dari rantai H dan setengah terminal C dari rantai L) adalah daerah konstan (C). Daerah C ini tidak mengikat antigen, tetapi lebih menentukan sifat 'biologis' molekul dan dengan demikian nasib antigen yang terikat oleh situs pengikat

antigen. Secara khusus, setengah terminal C dari rantai H, daerah Fc (Fragmen yang mengkristal), memiliki fungsi lain, yaitu, bergabung dengan komplemen, bersifat sitofilik (mengikat jenis sel tertentu, seperti makrofag), dll. Karbohidrat juga terdapat pada antibodi, terutama pada bagian Fc dari rantai H.



**Gambar 2.1: Imunoglobulin IgG: Struktur 4 rantai yang mempresentasikan seluruh immunoglobulin**

### c. Afinitas Antibodi

Perbedaan molekul antibodi yang diproduksi pada respon determinan antigenik tertentu dapat sangat bervariasi dalam keketatan pengikatannya terhadap determinan tersebut (yaitu, dalam afinitasnya terhadap determinan antigenik). Semakin tinggi konstanta pengikatan, semakin kecil kemungkinan antibodi akan terdisosiasi dari antigen. Jelas, afinitas populasi antibodi sangat penting ketika antigennya adalah toksin atau virus dan harus dinetralkan dengan kombinasi yang cepat dan kuat dengan antibodi. Antibodi yang terbentuk segera setelah penyuntikan antigen umumnya memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap antigen tersebut sedangkan antibodi yang diproduksi kemudian memiliki afinitas yang jauh lebih besar (konstanta asosiasi 1000 kali lebih tinggi).

### d. Valensi dan aviditas antibody

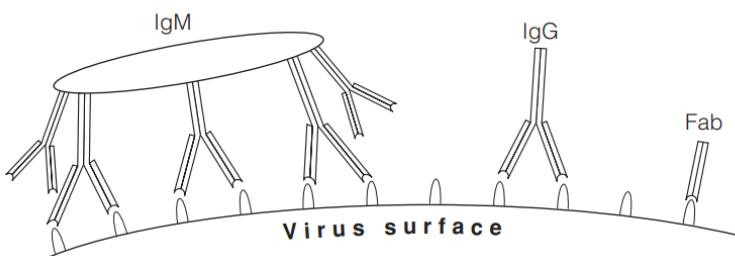
Valensi antibodi adalah jumlah maksimum determinan antigenik yang dapat bereaksi dengannya. Misalnya, antibodi IgG mengandung dua daerah Fab dan dapat mengikat dua molekul antigen atau dua situs identik pada partikel yang sama, sehingga memiliki valensi dua. Valensi penting untuk afinitas pengikatan, karena memiliki dua atau

lebih situs pengikatan untuk antigen dapat secara dramatis meningkatkan kekencangan pengikatan antibodi terhadap antigen pada bakteri atau virus. Efek gabungan ini, aviditas, dihasilkan dari sinergi kekuatan pengikatan setiap situs pengikatan. Aviditas adalah kekencangan asosiasi antara antigen multideterminan dan antibodi yang diproduksi untuk melawannya.

Menentukan aviditas populasi antibodi tidak mudah karena melibatkan evaluasi beberapa fungsi interaksi kelompok sejumlah besar antibodi yang berbeda dengan sejumlah besar determinan antigenik yang berbeda. Meskipun demikian, pentingnya aviditas dapat dibuktikan secara matematis dan biologis. Misalnya, sebagai hasil dari kerja sama (berada pada molekul yang sama) dua situs pengikatan IgG 10–100 kali lipat lebih efektif dalam menetralkan virus daripada dua situs pengikatan yang tidak terkait, dan jika antibodi memiliki lebih banyak situs pengikatan, seperti dalam kasus IgM mungkin satu juta kali akan lebih efektif.

Hal ini dapat divisualisasikan dengan mempertimbangkan antibodi dengan satu atau dua situs pengikatan untuk determinan antigenik tertentu pada mikroorganisme. Antibodi dengan satu situs dapat mengikat, tetapi juga dapat terdisosiasi dari determinan pada organisme. Ketika terlepas, ia dapat berdifusi menjauh. Namun, antibodi dengan dua situs dapat mengikat dua determinan identik pada organisme (setiap organisme memiliki banyak salinan dari setiap protein atau karbohidrat). Jika satu situs pengikatan terdisosiasi, yang lain mungkin masih melekat dan memungkinkan situs pertama untuk membentuk kembali asosiasinya dengan organisme. Oleh karena itu, semakin besar jumlah situs pengikatan per molekul antibodi, semakin besar jumlah ikatan yang terbentuk dengan organisme, dan semakin kecil kemungkinannya untuk terdisosiasi. Dengan demikian, dapat terjadi antibodi dengan afinitas intrinsik yang buruk terhadap determinan antigenik. Hasil dari sejumlah besar situs penggabungan per molekul akan menghasilkan efektif yang sangat besar dalam menetralkan virus atau mengkomplekskannya dengan mikroorganisme.

	Fab	IgG	IgM
Binding sites	1	2	10
Relative binding avidity	1	100	1 000 000



**Gambar 2.2: Aviditas dan valensi antibody dalam netralisis virus.**

## 2. Kelas Antibodi

Mikroba yang berbeda memiliki sifat biologis yang berbeda dan dapat masuk ke dalam tubuh melalui rute yang berbeda (kulit, saluran pencernaan, saluran pernapasan, atau saluran genitourinari). Kemungkinan besar kelima kelas antibody yang berbeda (IgM, IgD, IgG, IgE, dan IgA) dan subkelasnya telah berevolusi setidaknya sebagian untuk memfasilitasi perlindungan terhadap mikroba yang masuk di tempat yang berbeda dan dengan sifat yang berbeda. Ada beberapa tumpang tindih dalam fungsi dan tempat diproduksi, tetapi secara umum ada pembagian kerja di antara kelas antibody yang berbeda, misalnya IgA adalah antibody yang paling umum dalam sekresi mukosa sementara IgM terutama ditemukan dalam plasma, dan keduanya paling efektif di lokasi tersebut.

### a. IgG

- 1) Imunoglobulin golongan IgG memiliki MW 150 kDa dan ditemukan baik di ruang vaskular maupun ekstravaskular serta dalam sekresinya
- 2) IgG memiliki dua rantai H (disebut rantai  $\gamma$ ) dengan dua rantai L  $\kappa$  atau dua  $\lambda$ .
- 3) IgG merupakan imunoglobulin yang paling melimpah dalam darah
- 4) IgG menyediakan sebagian besar kekebalan terhadap sebagian besar agen infeksius yang ditularkan melalui darah dan merupakan satu-satunya golongan antibody yang dapat melewati plasenta untuk menyediakan kekebalan humoral pasif terhadap janin yang

sedang berkembang dan dengan demikian terhadap bayi saat ia lahir.

**b. IgA**

- 1) IgA hadir dalam serum sebagai protein rantai polipeptida 170 kDa, empat (dua L dan dua H).
- 2) IgA merupakan imunoglobulin utama yang hadir dalam sekresi eksternal seperti kolostrum, susu, dan air liur di mana ia hadir sebagai dimer 420 kDa
- 3) Selain rantai L κ atau λ dan rantai berat IgA (disebut α), yang membedakannya dari IgG atau kelas antibodi lainnya, IgA yang disekresikan juga mengandung dua rantai polipeptida lainnya – komponen sekretori (SC) dan rantai J (rantai penghubung). SC adalah bagian dari reseptor poli-Ig yang terlibat dalam transportasi transepitelial IgA eksokrin dan menstabilkan IgA terhadap degradasi proteolitik.
- 4) Sebagian besar IgA disintesis secara lokal oleh sel plasma, kelenjar susu dan kelenjar ludah, serta di sepanjang saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan saluran genitourinari
- 5) Antibodi ini merupakan garis pertahanan pertama terhadap penyerang mikroba pada permukaan mukosa. Dari dua subkelas IgA, IgA2, bukan IgA1 lebih banyak ditemukan pada sekresi mukosa.

**c. IgM**

- 1) IgM merupakan antibody pertama yang diproduksi dan dikeluarkan kepermukaan oleh sel B
- 2) IgM bertindak sebagai reseptor antigen untuk sel B, dan juga hadir sebagai molekul yang larut dalam darah
- 3) Pada permukaan sel B, molekul ini diekspresikan sebagai unit empat rantai – dua rantai μ H dan dua rantai L.
- 4) Dalam darah, IgM terdiri dari lima unit empat rantai yang disatukan oleh jembatan disulfida di ujung terminal karboksi rantai μ
- 5) IgM ditemukan terutama di ruang intravaskular (yaitu dalam aliran darah) Karena ukurannya (900 kDa)
- 6) Karena IgM merupakan antibody pertama yang diproduksi dalam respons imun, efisiensinya dalam menggabungkan dengan

antigen sangat penting hingga jumlah antibodi IgG yang cukup telah disintesis.

- 7) Meskipun antibodi IgM biasanya memiliki tempat pengikatan afinitas rendah untuk antigen, IgM memiliki sepuluh tempat penggabungan per molekul yang dapat bersinergi satu sama lain pada molekul yang sama saat mengikat mikroba.
- 8) Kekencangan keseluruhan pengikatan molekul IgM (aviditas) ke mikroba cukup tinggi, menjadikan antibodi kelas ini sangat efektif dalam menghilangkan mikroba.

**d. IgD**

- 1) IgD hadir dalam jumlah rendah dalam sirkulasi (0,3 mg/ml dalam serum dewasa)
- 2) Fungsi utamanya adalah sebagai reseptör antigen pada limfosit B, tetapi kemungkinan terlibat dalam pengaturan fungsi sel B saat berhadapan dengan antigen, dengan demikian, sel B dapat mengekspresikan IgM dan IgD dan keduanya spesifik untuk antigen yang sama.
- 3) Saat IgM dan IgD yang diekspresikan pada sel B berinteraksi dengan antigen yang spesifik, antigen tersebut diinternalisasi, diproses, dan disajikan kepada sel T pembantu yang memicu sel B untuk berkembang biak dan berdiferensiasi menjadi sel plasma, sehingga memulai perkembangan respons imun humoral.

**e. IgE**

- 1) IgE hadir dalam serum pada kadar yang sangat rendah (nanogram per mililiter), tetapi memainkan peran penting dalam meningkatkan peradangan akut, dalam perlindungan dari infeksi cacing, dan dalam reaksi alergi
- 2) Alergi yang dimediasi antibodi sebagian besar terkait dengan IgE
- 3) Setelah stimulasi perkembangan sel plasma penghasil IgE oleh antigen, IgE yang dihasilkan berikatan dengan reseptör pada sel mast yang spesifik untuk wilayah Fc IgE.
- 4) Ketika antigen diperkenalkan kembali ke individu dengan sel mast yang 'bersenjata' tersebut, antigen tersebut mengikat ke situs pengikatan antigen molekul IgE pada sel mast, dan sebagai akibat dari interaksi ini, sel mast dipicu untuk melepaskan agen yang aktif secara farmakologis (misalnya, histamin).

- 5) Antibodi IgE merupakan komponen penting dari sindrom hipersensitivitas langsung seperti demam serbuk sari dan asma

### **3. Fungsi Antibodi**

#### **a. Peran antibody sendiri**

- 1) Antibodi dalam beberapa kasus, dapat menetralkan, dan dengan demikian melindungi terhadap virus dan racun tetapi efektivitasnya bergantung dengan spesifisitas dan afinitas antibodi. Antibodi harus bereaksi dengan bagian toksin atau virus yang penting bagi aktivitas biologisnya, dan harus mengikat cukup erat untuk mencegah interaksi toksin atau virus dengan reseptor permukaan sel yang menjadi jalan masuknya antigen.
- 2) Antibodi, terutama dari kelas IgA, dapat mengikat bakteri dan menghambat perlekatan pada sel epitel mukosa.
- 3) Antibodi juga dapat menyebabkan aglutinasi bakteri dan dengan demikian mencegah kolonisasi area mukosa
- 4) Antibodi yang spesifik untuk molekul tertentu pada permukaan sel dapat menyebabkan kematian sel terprogram (apoptosis).

#### **b. Peran antibodi dalam aktivasi komplemen**

- 1) Kemampuan antibodi untuk melindungi terhadap infeksi bergantung pada sistem komplemen. Sistem komplemen adalah sistem perlindungan yang umum bagi semua vertebrata. Pada manusia, sistem ini terdiri dari sekumpulan lebih dari 20 glikoprotein yang dapat larut. Molekul-molekul secara konstitutif terdapat dalam darah dan cairan tubuh lainnya dan mungkin terdapat dalam jumlah besar, terutama C3, molekul penting dari sistem komplemen.
- 2) Molekul-molekul komponen (C) meliputi C1 (C1q, C1r, C1s), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9. Komponen-komponen ini berinteraksi secara berurutan satu sama lain. ‘Rangkaian’ peristiwa molekuler ini melibatkan pembelahan beberapa komponen komplemen menjadi fragmen aktif (misalnya C3 dibelah menjadi C3a dan C3b), yang berkontribusi pada aktivasi komponen berikutnya, yang pada akhirnya menyebabkan lisis, dan/atau perlindungan terhadap berbagai mikroba.

- 3) Ketika antibodi kelas IgG atau IgM menempel pada antigen, jalur klasik komplemen diaktifkan yang mengarah pada lisis mikroba (atau sel lain) yang dimediasi komplemen tempat antigen berada.
- 4) Selain itu, aktivasi komplemen juga dapat menyebabkan daya tarik sel imun (kemotaksis), dan opsonisasi serta fagositosis sel tempat komplemen. Jalur klasik juga dapat diaktifkan oleh kisi Ag-Ab.
- 5) Fungsi utama sistem komplemen Jalur klasik memiliki aktivitas biologis dan fungsi utama yang sama dengan jalur alternatif, termasuk:
  - a) Inisiasi peradangan (akut) dengan aktivasi langsung sel mast.
  - b) Daya tarik neutrofil ke lokasi serangan mikroba (kemotaksis).
  - c) Peningkatan perlekatan mikroba ke fagosit (opsonisasi).
  - d) Pembunuhan mikroba yang mengaktifkan kompleks serangan membran (lisis)

**c. Peran antibodi pada sel efektor**

- 1) Berbagai sel efektor memiliki reseptor untuk daerah Fc antibodi.
- 2) Fagosit (PMN, makrofag, dan eosinofil) menggunakan reseptor Fc (FcR) untuk IgG (Fc $\gamma$ R) atau IgA (Fc $\alpha$ R) untuk meningkatkan fagositosis mikroba yang diopsonisasi antibodi. Selain itu, FcR ini dapat memediasi pembunuhan sel melalui sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (ADCC)
- 3) PMN, monosit, makrofag, eosinofil, dan sel NK dapat membunuh sel target yang dilapisi antibodi secara langsung
- 4) Peningkatan fagositosis juga dapat dimediasi oleh reseptor fagosit untuk komponen komplemen C3b
- 5) Sel mast dan basofil memiliki FcR untuk IgE (Fc $\epsilon$ R), yang pada pengikatan antigen atau sel berlapis IgE dapat memicu degranulasi dan peningkatan respons inflamasi akut berikutnya. Stimulasi berlebihan sel mast/basofil oleh mekanisme ini menyebabkan patologi

**4. Dasar Seluler Pada Respons Antibodi**

**a. Seleksi dan aktivasi sel B**

- 1) Ketika antigen dimasukkan ke dalam individu, sel B dengan reseptor untuk antigen tersebut mengikat dan menginternalisasikannya ke dalam kompartemen endosomal, dan memproses dan menyajikannya pada molekul MHC kelas II kepada sel T pembantu

- 2) Sel-sel B ini dipicu untuk berkembang biak, sehingga menghasilkan klon dari sejumlah besar sel anak
- 3) Beberapa Sel dari klon yang berkembang berfungsi sebagai sel memori, yang lain berdiferensiasi dan menjadi sel plasma yang membuat dan mengeluarkan sejumlah besar antibodi spesifik.
- 4) Terdapat sebuah contoh yaitu pada pengenalan antigen 5 (Ag5) ke dalam seseorang lebih dari  $10^6$  sel B memiliki kesempatan untuk berinteraksi dengan antigen tersebut. Hanya terdapat beberapa sel B (ex B5) yang memiliki resptor khusus untuk antigen tersebut. B5 mengikat Ag5, menginternalisasi, dan memproses serta menyajikannya pada molekul MHC kelas II di permukaan sel B. Sel T helper dengan reseptor spesifik untuk peptida dari Ag5 di MHC kelas II mengikat kompleks dan merangsang sel B untuk berkembang biak secara klonal dan berdiferensiasi menjadi sel B memori dan sel plasma yang menghasilkan antibodi larut terhadap Ag5.
- 5) Interaksi sel T langsung dengan sel B menginduksi peralihan kelas, yang bergantung pada jenis sel pembantu (Th1 vs Th2) dan sitokin yang disekresikannya, akan menghasilkan produksi antibodi kelas IgG, IgA atau IgE.

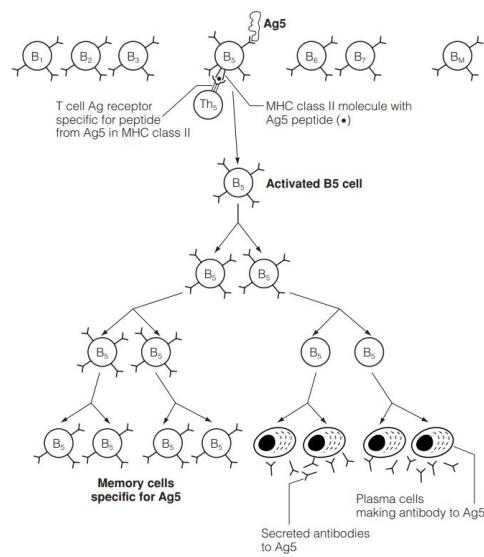


Fig. 1. Clonal selection, memory cells and plasma cells.

**Gambar 2.3: Sel memori dan plasma sel**

### **b. Respon primer dan memori**

- 1) Bila antigen tersebut diberikan kepada individu yang sebelumnya belum pernah terpapar antigen (misalnya mikroba), respons imun primer akan berkembang dalam waktu 4–5 hari. Respons ini awalnya menghasilkan produksi IgM dan kemudian IgG atau isotipe antibodi lain yang diarahkan ke antigen, dan memiliki durasi dan profil isotipe antibodi yang bergantung pada kuantitas antigen yang diberikan.
- 2) Antibodi yang dihasilkan bereaksi dengan antigen yang tersisa, membentuk kompleks dan/atau endapan yang dihilangkan oleh fagosit. Antibodi terus-menerus dibuat oleh sel plasma selama masa hidupnya yang pendek (3–4 hari)
- 3) Jika terdapat banyak antigen yang diperkenalkan pada awalnya, mungkin ada stimulasi ulang sel B spesifik antigen, perkembangan selanjutnya dari lebih banyak sel plasma, dan dengan demikian terdapat peningkatan produksi antibodi.
- 4) Ketika semua antigen telah dihilangkan dan tidak ada yang tersisa untuk merangsang sel B, respons antibodi akan mencapai puncaknya dan konsentrasi antibodi dalam sirkulasi akan mulai menurun sebagai akibat dari laju katabolisme antibodi yang normal.
- 5) Pada saat antigen diperkenalkan kembali, lebih banyak sel B spesifik antigen yang ada pada individu dibandingkan dengan periode sebelum pengenalan primer antigen. Selain itu, sel-sel telah berdiferensiasi menjadi sel B memori yang lebih responsif terhadap antigen.
- 6) Jadi, ketika antigen diperkenalkan kembali, respons antibodi sekunder (memori atau anamnesis) terjadi dan ditandai dengan:
  - a) Periode jeda yang jauh lebih singkat sebelum kadar antibodi yang signifikan ditemukan dalam serum
  - b) Keberadaan lebih banyak sel plasma
  - c) Tingkat produksi antibodi yang lebih tinggi, dan dengan demikian konsentrasi antibodi serum yang jauh lebih tinggi
  - d) Produksi terutama antibodi kelas IgG
  - e) Antibodi afinitas yang lebih tinggi.

## C. Interaksi Antigen – Antibodi

### 1. Ikatan Kimia yang Bertanggung Jawab atas Reaksi Antigen–Antibodi

Interaksi antara situs pengikatan Ab dan epitop melibatkan ikatan non-kovalen secara eksklusif, dengan cara yang sama seperti protein mengikat reseptornya, atau enzim mengikat substratnya. Pengikatan bersifat reversibel dan dapat dicegah atau dipisahkan oleh kekuatan ionik tinggi atau pH ekstrem. Gaya antarmolekul berikut terlibat dalam pengikatan Ag–Ab:

#### a. Ikatan elektrostatik

Ikatan ini dihasilkan dari tarikan antara gugus ionik bermuatan berlawanan dari dua rantai samping protein; misalnya, gugus amino terionisasi ( $\text{NH}_4^+$ ) pada lisin di Ab, dan gugus karboksil terionisasi ( $\text{COO}_-$ ) pada residu aspartat di Ag.

#### b. Ikatan hydrogen

Ketika Ag dan Ab berada dalam jarak yang sangat dekat, ikatan hidrogen yang relatif lemah dapat terbentuk antara gugus hidrofilik (misalnya, gugus OH dan C=O, NH dan C=O, dan gugus NH dan OH).

#### c. Interaksi hidrofobik

Gugus hidrofobik, seperti rantai samping valin, leusin, dan fenilalanin, cenderung berasosiasi karena ikatan Van der Waals dan menyatu dalam lingkungan berair, sehingga molekul air tidak dapat masuk ke lingkungan sekitarnya. Akibatnya, jarak di antara keduanya berkurang, sehingga meningkatkan energi tarikan yang terlibat. Jenis interaksi ini diperkirakan berkontribusi hingga 50% dari total kekuatan ikatan Ag–Ab.

#### d. Ikatan Van der Waals

Gaya-gaya ini bergantung pada interaksi antara "awan elektron" yang mengelilingi molekul Ag dan Ab. Interaksi ini telah dibandingkan dengan interaksi yang mungkin terjadi antara dipol-dipol yang berselang-seling dalam dua molekul, yang berselang-seling sedemikian rupa sehingga, pada saat tertentu, dipol-dipol yang berorientasi berlawanan akan hadir di area-area yang berdekatan dari molekul Ag dan Ab.

## **2. Kekuatan interaksi Ag-Ab**

### **a. Afinitas**

Kekuatan gabungan dari total interaksi non-kovalen antara satu Ag-situs pengikatan Ab dan satu epitop adalah afinitas Ab untuk epitop tersebut.

Ab afinitas rendah: Mengikat Ag dengan lemah dan mudah terdisosiasi.

Ab afinitas tinggi: Mengikat Ag dengan erat dan tetap terikat lebih lama.

### **b. Aviditas**

Kekuatan beberapa interaksi antara Ab multivalen dan Ag adalah aviditas. Aviditas adalah ukuran yang lebih baik dari kapasitas pengikatan antibodi daripada afinitas. Aviditas tinggi dapat mengimbangi afinitas rendah.

### **c. Reaktivitas silang**

Antibodi yang ditimbulkan oleh satu Ag dapat bereaksi silang dengan Ag yang tidak terkait jika mereka berbagi epitop yang identik atau memiliki sifat kimia yang serupa.

## **3. Tahapan Reaksi Antigen-Antibodi**

Reaksi antigen-antibodi terjadi dalam 2 tahap yaitu tahapan primer dan tahapan sekunder

### **a. Tahapan Primer**

Tahap primer adalah interaksi awal antara antigen dan antibodi. Interaksi ini berlangsung cepat dan reversibel, tetapi tanpa efek yang terlihat. Ikatan ionik, ikatan hidrogen, gaya van der Waals, dan interaksi hidrofobik adalah gaya intermolekul yang lebih lemah yang mengikat antigen dan antibodi bersama-sama dalam tahap primer ini.

Namun, ikatan kovalen, yang merupakan gaya intermolekul yang lebih kuat antara antigen dan antibodi, tidak terjadi dalam tahap ini.

### **b. Tahap Sekunder**

Tahap sekunder merupakan interaksi ireversibel antara antigen dan antibodi, dengan efek yang terlihat, seperti aglutinasi, presipitasi, netralisasi, fiksasi komplemen, dan immobilisasi organisme motil. Pengikatan antara antigen dan antibodi selama tahap ini terjadi melalui pengikatan kovalen.

Antibodi tunggal mampu menyebabkan berbagai jenis reaksi antigen-antibodi, dan antigen tunggal mampu menginduksi produksi berbagai kelas imunoglobulin, yang berbeda dalam sifat biologisnya.

Hasil aglutinasi, presipitasi, neutralisasi, dan uji lainnya biasanya dinyatakan dalam bentuk titer. Titer didefinisikan sebagai pengenceran serum tertinggi yang memberikan reaksi positif dalam uji. Titer yang lebih tinggi berarti kadar antibodi dalam serum lebih tinggi. Misalnya, serum dengan titer 1/128 mengandung lebih banyak antibodi daripada serum dengan titer 1/8 (Armstrong, 2008)

#### **4. Faktor yang Mempengaruhi reaksi antigen-antibodi**

##### **a. Jarak antara tempat reaktif pada antibody**

Molekul antibodi IgM panjangnya 300 Å dan mampu bereaksi secara teramat melalui hemagglutinasi sel darah merah dalam larutan garam. Antibodi IgG panjangnya 120 Å dan biasanya membuat sel peka dalam larutan garam.

##### **b. Tolakan listrik antara sel darah merah – potensi zeta**

Gaya tolak menolak antara sel darah merah yang membawa muatan listrik negatif yang sama disebut potensi zeta, yang mencegah penggumpalan sel darah merah yang tersensitisasi dalam larutan garam. Oleh karena itu, potensi zeta harus dikurangi atau diubah dengan cara tertentu agar antibodi IgG yang lebih kecil dapat mencapai penggumpalan.

##### **c. Lokasi penentu antigen**

Diperkirakan bahwa beberapa antigen (seperti antigen A dan B) menonjol dari permukaan sel darah merah lebih jauh daripada yang lain (seperti antigen Rh). Karena itu, jarak sebenarnya antara antigen pada sel yang berdekatan dapat bervariasi hingga tingkat tertentu, sehingga memengaruhi sifat reaksi atau kemampuan antibodi yang sesuai untuk bereaksi dengannya.

##### **d. Jumlah determinan antigenik**

Antibodi lebih mudah bereaksi dengan antigen, yang jumlahnya banyak pada setiap sel darah merah, daripada bereaksi dengan antigen yang jumlahnya sedikit pada sel. Sel yang homozigot untuk antigen tertentu dapat membawa lebih banyak lokasi antigen (determinan antigenik atau epitop) daripada sel yang heterozigot. Ini disebut efek

dosis. Misalnya, sel darah merah positif S yang secara genetik S/S (dengan dosis ganda S) dapat bereaksi lebih kuat dengan anti-S daripada sel yang heterozigot S/s (dengan dosis tunggal S), tergantung pada anti-S yang digunakan dalam pengujian.

**e. Kecocokan**

Antigen dan antibodi bereaksi dengan cara yang mirip seperti kunci dan gembok. Jika kombinasi antara kunci dan gembok tepat, maka kecocokannya tinggi, dan reaksinya akan lebih kuat; kecocokan yang lemah menghasilkan reaksi yang lebih lemah. Derajat kecocokan juga dikenal sebagai afinitas antibodi

**f. Suhu**

Antibodi dingin bereaksi dengan baik pada suhu +2°C hingga +10°C, mengaglutinasi atau membuat sel darah merah sensitif dalam suhu dingin. Antibodi ini biasanya akan terdisosiasi dari sel ketika suhu pengujian dinaikkan. Dengan demikian, antibodi dingin dapat dikeluarkan dari sel darah merah dengan menaikkan suhu dari +2°C hingga +37°C.

Sebagian besar antibodi IgG bereaksi paling baik dengan antigen terkait pada suhu +37°C. Pada suhu ini, kecepatan reaksinya juga meningkat. Untuk memisahkan kompleks antigen-antibodi yang dibentuk oleh antibodi dengan suhu reaksi optimum +37°C, suhu harus dinaikkan hingga sekitar +56°C. Pada suhu ini, antibodi akan dielusi (dihilangkan atau dipaksa dilepaskan) dari sel dan kemudian dapat diisolasi dan diuji lebih lanjut. Namun, sel darah merah akan terdenaturasi pada suhu lebih dari +50°C dan harus dibuang.

Suhu optimum untuk reaksi antigen-antibodi akan bergantung pada sifat kimia epitop, paratop, dan jenis ikatan yang terlibat dalam interaksinya. Misalnya, pembentukan ikatan hidrogen cenderung eksotermik. Ikatan ini lebih stabil pada suhu yang lebih rendah dan mungkin lebih penting saat berhadapan dengan antigen karbohidrat.

**g. pH**

Pengaruh pH pada konstanta kesetimbangan kompleks antigen-antibodi terletak pada kisaran pH 6,5 dan 8,4. Faktor-faktor yang memengaruhi interaksi Di bawah pH 6,5 dan di atas pH 8,4, reaksi antigen-antibodi sangat terhambat. Pada pH 5,0 atau 9,5, konstanta kesetimbangan 100 kali lipat lebih rendah daripada pada pH 6,5 - 7,0.

Dalam kondisi pH yang ekstrem, antibodi dapat mengalami perubahan konformasi yang dapat menghancurkan komplementaritas dengan antigen.

#### **h. Kekuatan Ionik**

Pengaruh kekuatan ionik pada reaksi antigen-antibodi sangat penting dalam serologi golongan darah. Di sini, reaksinya sangat dipengaruhi oleh ion natrium dan klorida. Misalnya, dalam larutan garam normal,  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  berkelompok di sekitar kompleks dan sebagian menetralkan muatan, yang berpotensi mengganggu pengikatan antibodi terhadap antigen. Hal ini dapat menjadi masalah ketika antibodi afinitas rendah digunakan. Telah diketahui bahwa, ketika terpapar pada kekuatan ionik yang sangat rendah,  $\gamma$ -globulin beragregasi dan membentuk kompleks reversibel dengan lipoprotein sel darah merah, yang menyebabkan sedimentasi.

#### **i. Konsentrasi antigen dan antibodi**

Meskipun sebagian besar reaksi antigen-antibodi memberikan hasil yang dapat diamati pada berbagai konsentrasi antigen atau antibodi, hasil terbaik diperoleh ketika sejumlah besar molekul antibodi terikat pada setiap sel.

#### **j. Jumlah situs pengikatan antigen fragmen**

Antibodi IgM memiliki antara 5 dan 10 situs pengikatan antigen fragmen (Fab), sedangkan antibodi IgG adalah monomer dengan maksimum 2 situs Fab. Untuk menghasilkan aglutinasi dua sel darah merah yang berdekatan, antibodi IgM dapat mengikat dengan beberapa antigen pada satu sel dan beberapa pada sel kedua dan membentuk ikatan yang cukup kuat. Namun, molekul IgG hanya dapat mengikat satu antigen pada satu sel dan satu antigen pada sel lain, dan kecuali jika itu adalah antibodi yang raksasa, dapat membentuk ikatan yang lebih lemah. Dalam kedua kasus, banyak molekul antibodi diperlukan untuk menghasilkan reaksi yang dapat dibuktikan, tetapi prinsipnya tetap sama (Lydyard, 2004)

### **D. Inflamasi / Radang**

#### **1. Definisi Inflamasi**

Peradangan merupakan reaksi biologis terhadap homeostasis jaringan yang terganggu. Pada tingkat dasarnya, peradangan merupakan proses penghancuran jaringan yang melibatkan perekutan produk

turunan darah, seperti protein plasma, cairan, dan leukosit, ke dalam jaringan yang terganggu. Migrasi ini difasilitasi oleh perubahan pada pembuluh darah lokal yang menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan peningkatan aliran darah (Ashley et al., 2012)

Infeksi oleh penyerang mikroba sering dianggap sebagai penyebab utama yang memicu respons peradangan. Akan tetapi, cedera atau trauma (jika tidak ada infeksi parasit) dan paparan partikel/iritan/polutan asing juga merupakan penggerak peradangan yang kuat, yang menunjukkan bahwa respons ini kemungkinan berkembang sebagai adaptasi umum untuk mengatasi jaringan yang rusak atau tidak berfungsi dengan baik. Penjelasan umum mengapa infeksi dan trauma dapat menimbulkan respons peradangan yang serupa adalah bahwa infeksi sering kali terjadi setelah luka, yang menyiratkan bahwa akan lebih baik untuk merespons trauma seolah-olah terjadi infeksi. Penjelasan yang lebih sederhana adalah bahwa patogen dan luka menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan serta memicu respons yang serupa.

Fungsi utama peradangan adalah menghancurkan atau mengisolasi sumber gangguan yang mendasarinya dengan cepat, membuang jaringan yang rusak, dan kemudian memulihkan homeostasis jaringan. Peradangan, jika diatur dengan benar, dianggap adaptif. Pernyataan ini didukung oleh peningkatan risiko infeksi serius pada manusia dengan defisiensi genetik pada komponen utama peradangan, seperti neutropenia (tingkat neutrofil yang beredar sangat rendah).

Pada tingkat evolusi, peradangan merupakan fenomena yang sangat kekal dan tampaknya menjadi garis pertahanan pertama yang penting bagi invertebrata dan vertebrata. Banyak komponen yang terkait dengan kaskade peradangan, seperti kemotaksis dan fagositosis, mudah digunakan oleh organisme uniseluler dan kemudian diadopsi sebagai mekanisme pertahanan untuk menjaga integritas organisme multiseluler yang lebih kompleks. Kekebalan bawaan dalam bentuk fagositosis dan peptida antimikroba hadir pada invertebrata paling awal, sedangkan sistem kekebalan adaptif berevolusi kemudian dan unik pada vertebrata berahang. Kekebalan adaptif dihipotesiskan telah berevolusi untuk mengenali dan mengelola komunitas mikroba kompleks yang berada di

saluran pencernaan vertebrata, yang menampung lebih banyak keanekaragaman fauna mikroba daripada usus invertebrate.

## 2. Mekanisme Inflamasi

Peradangan terdiri dari rangkaian proses imunologi, fisiologis, dan perilaku yang diatur secara ketat yang diatur oleh molekul sinyal imun yang larut yang disebut sitokin. Langkah pertama dari rangkaian peradangan melibatkan pengenalan infeksi atau kerusakan. Hal ini biasanya dicapai dengan mendeteksi pola molekuler yang terkait dengan patogen (PAMP), yang secara khusus diarahkan ke motif umum molekul yang diekspresikan oleh patogen yang penting untuk kelangsungan hidup patogen. Alarmin, atau pola molekuler yang terkait dengan kerusakan (DAMP), adalah molekul endogen yang menandakan kerusakan atau nekrosis dan juga dikenali oleh sistem imun bawaan. Keuntungan dari mendeteksi sinyal-sinyal ini adalah penargetan sel dan jaringan inang secara tidak sengaja dapat diminimalkan.

**Tabel 2.1: Mekanisme Inflamasi**

Karakteristik	Akut	Kronik
Perjalanan waktu	Respons yang cepat, Sering kali terbatas terhadap agen penyebab yang mudah dihilangkan. Onset: menit-jam, Durasi: jam – beberapa hari	Respons terhadap agen yang sulit dihilangkan, dan dapat mengikuti peradangan akut atau muncul secara de novo , Onset: hari, Durasi: lama
Infiltrat seluler	Neutrofil (berhubungan dengan edema jaringan akibat eksudat cairan dan protein plasma)	Monosit/makrofag dan limfosit
Cedera jaringan	Biasanya sembuh sendiri	Lebih banyak kerusakan dan jaringan parut (fibrosis)
Tanda Klinis	Menonjol dengan 4 tanda kardinal: Rubor (kemerahan), tumor (bengkak), calor (panas) dan dolor (nyeri). Tanda klinis ke-5: hilangnya fungsi (functio laesa)	Tanda lokal dan sistemik yang kurang jelas. Tanda klinis ke-5: hilangnya fungsi, mungkin ada

Tidak seperti imunitas adaptif, sistem imun bawaan tidak memiliki kemampuan untuk membedakan antara berbagai jenis patogen dan apakah jenis tersebut virulen (berbahaya bagi inang). Urutan kejadian yang umum (5 'R'):

**a. Stimulus** awal peradangan melalui reseptor sel yang mengenali produk mikroba dan zat lain yang dilepaskan, yang mengarah pada produksi mediator peradangan yang memicu langkah selanjutnya dari respons

**b. Recruitment**

Leukosit dan protein plasma dari sirkulasi ke dalam jaringan

**c. Removal**

Stimulus peradangan, sebagian besar oleh sel fagosit yang memakan dan menghancurkan mikroba dan sel mati

**d. Regulation**

Respons peradangan untuk menghentikan reaksi saat tujuan tercapai

**e. Repair**

Menyembuhkan jaringan yang rusak melalui regenerasi dan/atau penggantian oleh jaringan ikat (jaringan parut)

Reaksi peradangan sebagian besar terlokalisasi tetapi dapat juga bersifat sistemik (sindrom respons peradangan sistemik/sepsis). Reaksi ini juga dapat bersifat akut dan/atau kronis

### 3. Penyebab Inflamasi

**a. Infeksi, Nekrosis jaringan, Benda asing, Reaksi imun/hipersensitivitas**

Penyebab paling umum. Berbagai organisme mikroba dan toksin menimbulkan respons peradangan yang bervariasi dari ringan hingga berat atau reaksi akut hingga kronis. Hasilnya sangat bergantung pada jenis patogen, respons inang, dan karakteristik inang.

**b. Nekrosis jaringan**

Menimbulkan peradangan tanpa memandang penyebab kematian sel (misalnya iskemia, trauma, cedera termal/kimia)

**c. Benda asing**

Dapat disebabkan oleh keberadaannya dan/atau trauma yang ditimbukannya/mikroba terkait. Dapat bersifat endogen, misalnya endapan kristal urat pada asam urat

**d. Reaksi imun/hipersensitivitas**

Ketika sistem imun yang biasanya protektif diarahkan secara tidak tepat terhadap antigen diri atau zat lingkungan, merusak jaringan individu itu sendiri, misalnya penyakit autoimun dan alergi. Karena rangsangan ini tidak dapat dihilangkan, peradangan cenderung persisten dan sulit disembuhkan, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.

#### **4. Pengenalan Mikroba dan Sel Yang Rusak**

Langkah awal dalam reaksi peradangan. Hal ini dapat terjadi melalui:

##### **a. Reseptor seluler untuk mikroba (misalnya reseptor Toll-like (TLR))**

Reseptor dapat diekspresikan dalam membran plasma (untuk mikroba ekstraseluler), endosom (untuk mikroba yang tertelan) dan sitosol (untuk mikroba intraseluler). Diekspresikan pada banyak jenis sel termasuk sel epitel, sel dendritik, makrofag dan leukosit lainnya. Reseptor yang terlibat memicu produksi molekul yang terlibat dalam peradangan misalnya sitokin

##### **b. Sensor kerusakan sel (misalnya reseptor mirip NOD (NLR))**

Semua jenis sel memiliki reseptor sitosolik yang mengenali molekul yang dilepaskan atau diubah karena kerusakan sel, misalnya asam urat (dari kerusakan DNA), ATP (dari mitokondria yang rusak), konsentrasi K<sup>+</sup> intraseluler yang berkurang (akibat cedera membran plasma). Reseptor mengaktifkan inflamasome (kompleks sitosolik multiprotein) yang menginduksi produksi sitokin interleukin-1 (IL-1) yang merekrut leukosit dan menginduksi peradangan.

##### **c. Reseptor seluler lain yang terlibat dalam peradangan**

Banyak leukosit mengekspresikan reseptor untuk ekor Fc antibodi dan protein pelengkap yang melapisi mikroba (opsonisasi). Hal ini kemudian mendorong penyerapan dan penghancuran mikroba serta peradangan.

##### **d. Protein yang beredar**

misalnya protein pelengkap, lektin pengikat mannosa (mengenali gula mikroba), kolektin

#### **5. Inflamasi Akut**

##### **a. Peningkatan aliran darah dan permeabilitas vascular**

Perubahan vaskular dirancang untuk memaksimalkan eksudasi, yaitu pergerakan protein plasma dan leukosit (mediator pertahanan tubuh) keluar dari sirkulasi dan menuju lokasi infeksi atau cedera.

1) Eksudat

Cairan ekstravaskular dengan konsentrasi protein tinggi dan mengandung serpihan sel. Menunjukkan adanya proses yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular.

2) Pus

Eksudat purulen yang kaya akan leukosit (kebanyakan neutrofil), serpihan sel mati +/- mikroba.

3) Transudat

Cairan ekstravaskular dengan konsentrasi protein rendah (kebanyakan albumin), sedikit/tidak ada sel dan berat jenis rendah. Biasanya dihasilkan sebagai akibat dari ketidakseimbangan osmotik atau hidrostatik di seluruh dinding pembuluh tanpa peningkatan permeabilitas vascular

4) Edema

Kelebihan cairan di jaringan interstisial; atau rongga serosa (efusi). Dapat berupa eksudat atau transudat.

**b. Perubahan aliran dan kaliber vaskular (vasodilatasi dan stasis)**

- 1) Vasodilatasi: Salah satu manifestasi paling awal dari peradangan akut, yang pertama kali melibatkan arteriol dan kemudian membuka pembuluh kapiler baru
  - a) Disebabkan oleh beberapa mediator (terutama histamin) pada otot polos vascular
  - b) Peningkatan aliran darah yang dihasilkan menyebabkan panas dan kemerahan (eritema)
- 2) Hal ini bersama dengan peningkatan permeabilitas vaskular (dan ekstravasasi cairan) selanjutnya menyebabkan stasis yaitu pembengkakan pembuluh darah kecil oleh peningkatan konsentrasi sel darah merah yang bergerak lambat
  - a) Bermanifestasi sebagai kongesti vaskular dan kemerahan lokal (eritema)

- b) Leukosit darah (terutama neutrofil) bermarginasi di sepanjang endotel vaskular dan kemudian bermigrasi melalui dinding vaskular ke interstitium

**c. Peningkatan permeabilitas vaskular pada venula pascakapiler (kebocoran vaskular)**

- 1) Akibat kombinasi berbagai tingkat kontraksi dan cedera sel endotel
- 2) Kontraksi sel endotel: Respons sementara langsung: terjadi dengan cepat setelah terpapar mediator dan biasanya berlangsung singkat (15-30 menit). Dapat juga tertunda (setelah 2-12 jam) misalnya terbakar matahari
  - a) Disebabkan oleh histamin, bradikinin, leukotrien, dan mediator kimia lainnya
  - b) Berakibat pada pembukaan celah interendotel
- 3) Cedera endotel: Biasanya langsung dan berlangsung lama hingga kerusakan diperbaiki/pembuluh darah mengalami thrombosis
  - a) Disebabkan oleh kerusakan fisik langsung (misalnya luka bakar termal), yang disebabkan oleh mikroba/toksin mikroba atau neutrofil yang menempel yang direkrut dan memperkuat reaksi
  - b) Berakibat pada nekrosis dan pelepasan sel endotel

**d. Respon Sistem Limpatik**

- 1) Pada peradangan, aliran limfa (terdiri dari cairan leukosit dan serpihan sel) meningkat karena peningkatan cairan ekstravaskular yang terakumulasi dari peningkatan permeabilitas vaskular; pembuluh limfatik juga dapat berkembang biak untuk menangani peningkatan ini
- 2) Limfatik dapat mengalami peradangan sekunder (limfangitis, dapat bermanifestasi sebagai garis-garis merah), dengan pembesaran kelenjar getah bening yang mengalir (limfadenitis reaktif/inflamasi, dapat terasa nyeri) akibat hiperplasia limfoid

**e. Rekrutmen leukosit ke lokasi peradangan**

Masuknya leukosit ke dalam jaringan setelah perubahan vaskular di atas penting untuk menghilangkan agen penyebab, dan biasanya melibatkan leukosit dengan fungsi fagositosis yaitu neutrofil dan makrofag yang dapat menelan dan menghancurkan mikroba serta jaringan nekrotik dan zat asing. Sementara makrofag juga menghasilkan faktor pertumbuhan yang membantu dalam perbaikan, produk leukosit

lainnya juga dapat melukai jaringan normal di sekitarnya dan memperpanjang reaksi inflamasi. Proses migrasi leukosit berlangsung dalam beberapa tahap, dimediasi dan dikendalikan oleh molekul adhesi dan sitokin yang disebut kemokin:

**f. Marginasi, penggulungan, dan adhesi ke endothelium**

Stasis darah menyebabkan marginasi lebih banyak sel darah putih (yaitu sel darah putih bergerak ke arah perifer dan lebih lambat di sepanjang permukaan endotel). Sel darah putih merasakan sinyal dari endotelium, lalu mulai menggulung dan menempel pada endotelium melalui molekul adhesi, yang ekspresinya diinduksi/ditingkatkan oleh sitokin, misalnya faktor nekrosis tumor (TNF), IL-1, dan kemokin yang disekresikan oleh makrofag jaringan, sel mast, dan sel endotel. Molekul adhesi meliputi:

- 1) Selektin: 3 jenis – L-selectin (diekspresikan pada leukosit), E-selectin (pada endotelium), dan trombosit/endotelium (P-selectin). Ligandnya adalah oligosakarida sialilasi yang terikat pada glikoprotein, yang juga diekspresikan pada sel endotel dan leukosit. Ligand mengikat selektin sebagai interaksi afinitas rendah yang mudah terganggu oleh aliran darah, yang menyebabkan proses pengikatan-pelepasan-pengikatan "berputar" oleh leukosit.
- 2) Integrin: Integrin diekspresikan pada leukosit, misalnya VCAM-1, yang diaktifkan dari keadaan afinitas rendah ke keadaan afinitas tinggi oleh kemokin sehingga meningkatkan aviditas. Sitokin juga meningkatkan ekspresi ligan integrin pada endotelium. Pengikatannya menghasilkan adhesi leukosit yang kuat ke endotelium di lokasi peradangan.

**g. Migrasi melintasi endotelium dan dinding pembuluh**

Leukosit dirangsang melalui kemokin untuk bermigrasi melalui endotelium utuh melalui celah interendotelial (transmigrasi/diapedesis), terutama di venula pascakapiler, sepanjang gradien konsentrasi kemotaktik (yaitu menuju lokasi tempat kemokin diproduksi). Hal ini difasilitasi oleh molekul adhesi yang ada di persimpangan interseluler antara sel-sel endotel seperti CD31/PECAM-1. Leukosit kemudian perlu menembus membran dasar endotelium (kemungkinan dengan mengeluarkan kolagenase) untuk masuk dan terakumulasi di ruang ekstravaskular.

## **h. Migrasi dalam jaringan menuju rangsangan kemotaktik (kemotaksis)**

Baik zat eksogen maupun endogen bertindak sebagai kemoatraktan bagi leukosit, misalnya produk bakteri, sitokin (terutama kemokin seperti IL-8), komponen sistem komplemen (misalnya C5a) dan metabolit asam arakidonat (AA) (misalnya leukotrien B4). Agen kemotaktik ini mengikat reseptor permukaan sel tertentu pada leukosit, yang memicu sinyal yang menginduksi reorganisasi sitoskeleton sel untuk memungkinkan tepi terdepan sel memperluas filopodia yang menarik bagian sel lainnya ke depan.

Jenis sel inflamasi yang dominan pada peradangan akut bergantung pada waktu dan jenis stimulus:

1) 6-24 jam

Neutrofil. Responden awal karena jumlahnya lebih banyak daripada leukosit lain dalam darah, merespons kemokin lebih cepat dan dapat menempel lebih kuat pada sel endotel. Namun, mereka berumur pendek, dengan sebagian besar di jaringan ekstravaskular mengalami apoptosis dalam beberapa hari.

2) 24-48 jam

Monosit/makrofag. Bertahan lebih lama daripada neutrofil dan juga dapat berkembang biak di jaringan, dan karena itu akhirnya mendominasi peradangan yang berkepanjangan.

3) Pengecualian terhadap hal di atas bergantung pada jenis stimulus: limfosit mendominasi untuk infeksi virus, eosinofil untuk parasit dan reaksi alergi, dll.

## **i. Penghapusan agen penyebab melalui fagositosis**

Neutrofil dan makrofag merupakan dua fagosit utama yang terlibat. Aktivasi leukosit harus terjadi terlebih dahulu melalui pengenalan mikroba atau sel mati untuk menghasilkan beberapa respons fungsional termasuk fagositosis dan pembunuhan intraseluler. Fagositosis melibatkan beberapa langkah secara berurutan:

1) Pengenalan dan pelekatan partikel yang akan dicerna oleh reseptor fagosit

Reseptor mannosa mengikat gula yang biasanya merupakan bagian dari molekul di dinding sel mikroba. Reseptor pemulung mengikat berbagai mikroba selain partikel LDL yang dimodifikasi. Integrin

makrofag juga dapat mengikat mikroba. Efisiensi fagositosis ditingkatkan ketika mikroba dilapisi dengan opsonin dengan reseptor afinitas tinggi yang sesuai yang diekspresikan oleh fagosit misalnya antibodi IgG, produk pemecahan komplemen C3b, dan lektin plasma tertentu.

- 2) Penelitian dengan pembentukan vakuola fagosit berikutnya Setelah partikel terikat pada reseptor fagosit, ekstensi sitoplasma mengalir di sekitarnya dan membran plasma terjepit untuk membentuk vesikel intraseluler (fagosom) yang membungkus partikel. Fagosom kemudian menyatu dengan granula lisosom untuk membentuk fagolisosom. Proses ini dipicu oleh sinyal yang sama seperti untuk kemotaksis. Selama proses ini, isi lisosom juga dapat bocor ke ruang ekstraseluler, yang mengakibatkan kerusakan jaringan (lihat di bawah "Cedera jaringan yang dimediasi oleh leukosit dan pembatasannya")
- 3) Penghancuran intraseluler dari bahan yang tertelan Spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen reaktif (berasal dari oksida nitrat (NO)) dan enzim lisosomal kemudian membunuh dan menghancurkan bahan yang difagositosis di dalam fagolisosom, yang dipisahkan dari sitoplasma sel dan karenanya menghindari kerusakan pada bagian sel lainnya.
  - a) ROS: diproduksi oleh perakitan cepat dan aktivasi NADPH oksidase (bagian dari ledakan pernapasan dalam neutrofil). ROS bersama dengan enzim mieloperoksidase (MPO) dalam neutrofil membentuk agen antimikroba yang kuat (HOCl). Radikal bebas yang berasal dari oksigen ini dan yang lainnya mengikat dan memodifikasi lipid seluler, protein, dan asam nukleat, sehingga menghancurkan sel. Plasma, cairan jaringan, dan sel inang memiliki mekanisme antioksidan yang melindungi sel sehat dari radikal yang berasal dari oksigen yang berpotensi berbahaya ini.
  - b) NO: diproduksi oleh sintase oksida nitrat (NOS). NOS endotel dan neuronal diekspresikan secara konstitutif pada kadar rendah, sedangkan tipe yang dapat diinduksi (iNOS) terlibat dalam pembunuhan mikroba dan diinduksi ketika makrofag +/- neutrofil diaktifkan oleh sitokin atau produk mikroba. Pada makrofag, NO bereaksi dengan superoksida untuk menghasilkan

radikal bebas yang berasal dari nitrogen yang, mirip dengan ROS, mengikat dan merusak struktur seluler.

- c) Enzim lisosom: Neutrofil memiliki 2 jenis utama granula lisosom – granula primer mengandung MPO, protein bakterisida (lisozim, defensin), hidrolase asam, protease netral (misalnya elastase), sedangkan granula sekunder mengandung lisozim, kolagenase, alkali fosfatase, dll. Kedua jenis granula dapat menyatu dengan vakuola fagosit atau melepaskan isinya langsung ke ruang ekstraseluler. Makrofag juga mengandung hidrolase asam, kolagenase, elastase, dll. Berbagai enzim lisosom ini mendegradasi bakteri, serpihan, komponen matriks ekstraseluler, dan protein pelengkap.

#### j. Cedera jaringan yang dimediasi leukosit dan pengaturannya

- 1) Leukosit yang teraktivasi menyebabkan cedera pada jaringan normal (akibat patologis vs fisiologis dari peradangan) melalui mekanisme di atas dalam beberapa situasi:
  - a) Sebagai bagian dari reaksi pertahanan normal terhadap infeksi, terutama jika infeksi sulit diberantas, misalnya tuberculosis
  - b) Arah respons peradangan yang tidak tepat terhadap jaringan normal, misalnya penyakit autoimun
  - c) Respons berlebihan terhadap zat lingkungan yang biasanya tidak berbahaya, misalnya alergi
- 2) Kerusakan disebabkan oleh pelepasan isi fagolisosom ke dalam ruang ekstraseluler, yang terjadi terutama jika fagosit menemukan bahan yang tidak dapat dengan mudah dicerna, misalnya kompleks imun pada permukaan besar yang tidak dapat dikelilingi oleh fagosit (misalnya membran dasar glomerulus) ('fagositosis frustrasi'), atau zat yang dapat merusak membran fagolisosom, misalnya kristal urat
- 3) Antiprotease dalam serum dan cairan jaringan membatasi efek destruktif pada jaringan di sekitarnya, misalnya  $\alpha$ 1-antitripsin (penghambat utama elastase neutrofil)
- 4) Neutrofil menghasilkan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET), jaringan fibrilar ekstraseluler yang memusatkan zat antimikroba di tempat infeksi dan menjebak mikroba, sehingga membantu mencegah penyebarannya

### **k. Pengaturan/penghentian respons inflamasi akut**

- 1) Respons dihentikan setelah agen/stimulus penyebab inflamasi dihilangkan dan mediator inflamasi tidak lagi diproduksi
- 2) Neutrofil juga memiliki waktu paruh yang pendek di jaringan (neutrofil mati karena apoptosis beberapa jam setelah meninggalkan darah)
- 3) Proses inflamasi itu sendiri juga memicu sinyal untuk mekanisme penghentian aktif, misalnya peralihan jenis metabolit arakidonat yang diproduksi (dari leukotrien proinflamasi ke lipoksin antiinflamasi), dan pelepasan sitokin antiinflamasi, misalnya TGF- $\beta$  dari makrofag

### **I. Mediator peradangan akut**

- 1) Mediator inflamasi = zat yang memicu dan mengatur reaksi peradangan
- 2) Mediator dapat memiliki mekanisme kerja yang berbeda tetapi juga memiliki beberapa tumpang tindih (redundansi) untuk memastikan respons perlindungan yang kuat
- 3) Mediator dapat disekresikan oleh sel atau dihasilkan dari protein plasma:
  - a) Berasal dari sel: (i) biasanya disimpan dalam granula intraseluler dan disekresikan dengan cepat melalui eksositosis granula, misalnya histamin, atau (ii) disintesis secara de novo sebagai respons terhadap rangsangan, misalnya prostaglandin
  - b) Berasal dari plasma: diproduksi terutama di hati dan terdapat dalam sirkulasi sebagai prekursor tidak aktif yang harus diaktifkan, misalnya protein komplemen
- 4) Mediator aktif diproduksi hanya sebagai respons terhadap rangsangan, yang penting dalam memicu peradangan hanya jika diperlukan dan menghentikan respons saat rangsangan dihilangkan. Lebih jauh, sebagian besar mediator bersifat sementara
- 5) Satu mediator dapat merangsang pelepasan mediator lain (mediator sekunder), yang mungkin memiliki aktivitas yang serupa atau berbeda atau berlawanan dengan mediator awal.

**Tabel 2.2: Mediator peradangan akut**

<b>Mediator</b>	<b>Sumber</b>	<b>Rangsangan/stimulasi</b>	<b>Aksi</b>
<b>Amina vasoaktif: tindakan penting pada pembuluh darah</b>			

Histamin	<p>Sel mast, basofil, trombosit</p> <p>Disimpan dalam keadaan siap pakai di antara mediator pertama yang akan dilepaskan melalui degranulasi sel mast</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Cedera fisik, dingin/panas</li> <li>Pengikatan antigen dengan antibodi IgE pada permukaan sel mast</li> <li>Anafilatoksin (produk pelengkap C3a dan C5a), sitokin, neuropeptida</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Vasodilatasi arteriol</li> <li>Peningkatan permeabilitas venula</li> </ol>
----------	---	---	---

#### **Metabolit asam arakidonat (AA): produk lipid**

Prostaglandin	<p>Sel mast, leukosit, sel endotel, trombosit</p> <p>Diproduksi dari AA dalam fosfolipid membran melalui fosfolipase A2.</p> <p>Mediator turunan AA (eikosanoid) kemudian disintesis oleh siklooksigenase (COX) (untuk prostaglandin) dan lipoksgenase (untuk leukotrien)</p> <p>–</p> <p>COX-1: diekspresikan secara konstitutif di sebagian besar sel - COX-2: dapat diinduksi terutama di sel yang terlibat dalam peradangan - 5-lipoksgenase: lipoksgenase</p>	<p>Rangsangan mekanis, kimia, fisik, atau mediator lain, misalnya C5a</p>	<p>Eikosanoid mengikat reseptor yang digabungkan dengan protein G pada banyak sel dan umumnya menyebabkan vasodilatasi, nyeri, dan demam</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PGD2 dan PGE2: vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas vaskular. PGD2 juga merupakan kemoatraktan neutrofil, sementara PGE2 bersifat hiperalgesik</li> <li>Prostasiklin (PGI2): vasodilator, penghambat agregasi trombosit</li> <li>Tromboksan A2 (TxA2): vasokonstriktor, agen agregasi</li> </ul>
---------------	--	---	--

	dominan dalam neutrofil		trombosit; dinonaktifkan dengan cepat
Leukotrin			Peningkatan permeabilitas vaskular, kemotaksis, adhesi leukosit, dan aktivasi terutama LTB4, serta bronkospasme
<b>Sitokin dan kemokin: protein yang memediasi dan mengatur reaksi imun dan inflamasi</b>			
TNF and IL-1	Makrofag, juga: TNF: sel mast, limfosit T, IL-1: sel endotel dan beberapa sel epitel	Produk mikroba, sel mati, kompleks imun, benda asing, cedera fisik, rangsangan inflamasi lainnya	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lokal:</li> <li>2. Aktivasi endotel (peningkatan ekspresi molekul adhesi yang mendorong perekutan leukosit, peningkatan produksi sitokin/kemokin lain, dan peningkatan aktivitas prokoagulan endotelium)</li> <li>3. Aktivasi leukosit dan sel lain (TNF meningkatkan respons neutrofil dan makrofag; IL-1 mengaktifkan fibroblas untuk mensintesis kolagen dan respons Th17)</li> <li>4. Sistemik:</li> </ol>

			Respons fase akut: Demam, kelainan metabolik, hipotensi (syok), khususnya IL-6
Kemokin	Leukosit, makrofag yang diaktifkan	Produk mikroba dan sitokin lainnya, terutama IL-1 dan TNF	<p>Kemoatraktan untuk jenis leukosit tertentu (kemotaksis), aktivasi leukosit. Beberapa diproduksi secara konstitutif untuk membantu mempertahankan arsitektur jaringan (kemokin homeostatis). Bertindak dengan mengikat reseptor yang digabungkan dengan protein G</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemokin C-X-C: misalnya IL-8 (CXCL8) bekerja pada neutrophil</li> <li>• Kemokin C-C: misalnya MCP-1, MIP-1<math>\alpha</math> menarik monosit, eosinofil, basofil, dan limfosit</li> <li>• Kemokin C: limfosit</li> <li>• Kemokin CX3C: monosit dan sel T</li> </ul>
<b>Sistem komplemen: protein plasma yang terlibat dalam pertahanan tubuh terhadap mikroba dan peradangan patologis</b>			
Komplemen	Protein plasma (diproduksi di hati) yang berfungsi dalam imunitas bawaan dan adaptif untuk pertahanan terhadap patogen mikroba. Protein komplemen	Secara umum, kemotaksis dan aktivasi leukosit, pembunuhan	

	<p>yang tidak aktif perlu diaktifkan, banyak di antaranya menjadi enzim proteolitik yang mendegradasi protein komplemen lainnya, membentuk kaskade enzimatik. Pembelahan C3 melalui pembentukan konvertase C3 adalah yang paling penting, dan dapat terjadi melalui:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jalur klasik: dipicu oleh pengikatan C1 ke kompleks antibodi-antigen IgM/IgG</li> <li>2. Jalur alternatif: dipicu oleh molekul permukaan mikroba (misalnya endotoksin, lipopolisakarida) tanpa antibody</li> <li>3. Jalur lektin: lektin pengikat manosa plasma mengikat karbohidrat pada mikroba dan secara langsung mengaktifkan C1.</li> </ol>	<p>target langsung (kompleks serangan membran), vasodilatasi (stimulasi sel mast).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peradangan: C5a, C3a (dan C4a) adalah produk pembelahan yang merangsang pelepasan histamin, yaitu anafilatoksin. C5a juga merupakan agen kemotaktik untuk leukosit dan mengaktifkan lipoksigenase.</li> <li>2. Opsonisasi dan fagositosis: C3b dan produk pembelahannya (C3b tidak aktif), ketika difiksasi pada dinding sel mikroba, bertindak sebagai opsonin dan mendorong fagositosis oleh neutrofil dan makrofag.</li> <li>3. Lisis sel: Penumpukan MAC membuat sel permeabel terhadap air dan ion, yang mengakibatkan</li> </ol>
--	--	---

			lisis osmotik (terutama penting pada mikroba dengan dinding sel tipis, misalnya bakteri Neisseria)
<b>Lainnya</b>			
Faktor pengaktif trombosit (PAF)	Leukosit, sel mast, trombosit, sel endotel Berasal dari fosfolipid		Agregasi trombosit Vasokonstriksi dan bronkokonstriksi (pada konsentrasi rendah) vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular
Kinin misalnya Bradikinin	Plasma (diproduksi di hati)  Peptida vasoaktif yang berasal dari kininogen oleh protease disebut kalikrein. Berumur pendek karena cepat dinonaktifkan oleh kininase		Peningkatan permeabilitas pembuluh darah, kontraksi otot polos, vasodilatasi, nyeri (mirip dengan histamin)
Reaksi Inflamasi			Mediator Utama
Vasodilatasi			Histamin Prostaglandin
Menungkatkan permeabilitas vaskular			Histamin, Serotonin C3a dan C5a Leukotrin C4, D4, E4
Kemotaksis, aktivasi leukosit			TNF, IL-1, Kemokin C3a,C5a Leukotrin B4
Demam			IL-1, TNF Prostaglandin
Nyeri			Prostaglandin Bradikini, substansi P
Kerusakan jaringan			Enzim lisosom leukosit Spesies oksigen reaktif

### **m. Pola morfologi peradangan akut**

- 1) Ciri morfologi umum  
Dilatasi dan kongesti vaskular, edema, infiltrasi sel inflamasi dalam jaringan ekstravaskular
- 2) Pola morfologi spesifik  
Ciri tambahan yang dapat terlihat tergantung pada lokasi dan jaringan yang terlibat, penyebab dan tingkat keparahan reaksi Peradangan serosa  
Eksudasi cairan remdah sel ke dalam rongga tubuh berlapis mesotel (rongga pleura, peritoneum, perikardial) yang membentuk efusi, atau ke dalam ruang yang terbentuk oleh cedera sel (misalnya pada lepuh kulit)
- 1) Peradangan fibrinosa  
Jalinan benang eosinofilik (merah muda) / bahan protein amorf yang terakumulasi ketika kebocoran vaskular cukup besar untuk molekul besar seperti fibrinogen melewati dinding pembuluh, atau ada rangsangan prokoagulan lokal. Biasanya terlihat pada peradangan pada lapisan rongga tubuh misalnya meningen, perikardium, pleura. Jika tidak dihilangkan dengan fibrinolisis atau makrofag, dapat terbentuk menjadi jaringan parut dan menyebabkan penebalan fibrosa/penghapusan ruang rongga tubuh
- 2) Peradangan supuratif (purulent)  
Ditandai dengan produksi nanah (eksudat yang mengandung neutrofil, serpihan nekrotik yang dicairkan, dan cairan edema), misalnya radang usus buntu akut. Biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri piogenik (penghasil nanah). Abses: Pengumpulan nanah lokal yang disebabkan oleh supurasi di dalam jaringan, organ, atau ruang terbatas, karena penyemaian bakteri piogenik ke dalam jaringan. Zona nekrotik cair sentral yang dikelilingi oleh neutrofil, jaringan granulasi, dan fibrosis (menunjukkan peradangan kronis dan perbaikan) – akhirnya rongga abses dapat mengalami fibrosis lengkap.
- 3) Ulkus

Cacat lokal pada permukaan kulit/mukosa yang disebabkan oleh pengelupasan/pengelupasan jaringan nekrotik yang meradang, misalnya tukak lambung/duodenum.

#### **n. Outcome Inflamasi akut**

Biasanya ada 3 kemungkinan hasil yang terjadi:

1) Resolusi total

Hasil yang ideal. Biasanya hanya jika cedera terbatas atau berlangsung singkat dengan sedikit kerusakan jaringan, yang memungkinkan pembuangan serpihan sel dan mikroba oleh makrofag, penyerapan kembali cairan edema, dan regenerasi sel yang rusak.

2) Jaringan parut/fibrosis: Penyembuhan dengan penggantian jaringan ikat (organisasi). Terjadi setelah kerusakan jaringan yang substansial, jaringan yang rusak tidak dapat beregenerasi atau eksudat fibrin tidak dapat dibersihkan secara memadai

3) Perkembangan ke peradangan kronis: Terjadi ketika respons peradangan akut tidak dapat diatasi karena persistensi agen yang menyebabkan cedera atau gangguan lain pada proses penyembuhan normal.

### **6. Inflamasi Kronis**

Respon host yang berkepanjangan (berminggu-minggu atau berbulan-bulan) terhadap rangsangan persisten di mana peradangan, cedera jaringan, dan upaya perbaikan terjadi bersamaan dalam berbagai kombinasi

#### **a. Penyebab Inflamasi Kronis**

Dapat terjadi setelah peradangan akut, atau dimulai secara perlahan sebagai respons tingkat rendah tanpa bukti adanya peradangan akut sebelumnya:

1) Infeksi persisten

Peradangan akut yang tidak teratas dengan infeksi persisten dapat berkembang menjadi peradangan kronis, misalnya abses kronis. Mikroorganisme yang sulit diberantas, misalnya mikobakteri, jamur, parasit, atau virus tertentu terkadang dapat menyebabkan jenis

peradangan kronis yang disebut reaksi granulomatosa, yang dapat melibatkan reaksi imun hipersensitivitas tipe tertunda

2) Penyakit hipersensitivitas

Aktivasi sistem imun tubuh yang berlebihan dan tidak tepat mengakibatkan peradangan kronis dan kerusakan jaringan, misalnya artritis reumatoid, penyakit radang usus. Penyakit ini dapat menunjukkan pola peradangan akut dan kronis campuran karena ditandai dengan serangan peradangan yang berulang

3) Paparan jangka panjang terhadap agen yang berpotensi beracun

Agen eksogen meliputi silika (dapat menyebabkan silikosis). Agen endogen termasuk kolesterol dan lipid lainnya (menyebabkan aterosklerosis)

**b. Fitur Morfologi**

1) Infiltrasi sel mononuklear: Makrofag, limfosit, sel plasma

2) Penghancuran jaringan: Dari agen penyebab atau sel inflamasi

3) Upaya penyembuhan: Penggantian jaringan ikat dari jaringan yang rusak melalui angiogenesis (proliferasi pembuluh darah kecil) dan fibrosis

**c. Sel dan mediator inflamasi kronis**

1) Makrofag

a) Sel dominan dalam sebagian besar reaksi peradangan kronis, dengan mengeluarkan sitokin dan faktor pertumbuhan yang bekerja pada berbagai sel (khususnya, mengaktifkan limfosit T), menyingkirkan penyerang asing, menyebabkan cedera jaringan yang menyertainya, dan juga memulai perbaikan jaringan

b) Beberapa jaringan memiliki populasi makrofag residen (misalnya sel Kupffer di hati, mikroglia di otak). Sebagian besar jaringan ikat juga memiliki makrofag yang tersebar, yang muncul dari monosit yang bersirkulasi dalam darah yang bermigrasi ke jaringan dan berdiferensiasi menjadi makrofag.

c) Dalam reaksi inflamasi, monosit mulai bermigrasi ke jaringan ekstravaskular (melalui proses yang mirip dengan neutrofil) untuk membentuk jenis sel yang dominan dalam waktu 48 jam.

d) Fungsi makrofag meliputi

- Fagositosis: menelan dan menghilangkan mikroba dan jaringan mati.

- Sekresi sitokin dan icosanoid (mediator inflamasi): memulai dan menyebarkan reaksi inflamasi.
- Inisiasi perbaikan jaringan: terlibat dalam pembentukan jaringan parut dan fibrosis.
- Interaksi dengan limfosit T: penting dalam respons imun yang dimediasi sel.
- 2 jalur utama aktivasi makrofag, yang menghasilkan aktivitas fungsional yang berbeda. Sebagian besar reaksi mengandung jumlah makrofag yang bervariasi.

2) Limfosit

- a) Limfosit T dan B diaktifkan oleh mikroba dan antigen lingkungan lainnya, yang dapat menyebabkan pembentukan sel memori jangka panjang yang menyebabkan reaksi peradangan yang lebih persisten dan parah
- b) Sel T CD4+: mengeluarkan sitokin yang memicu berbagai jenis peradangan
  - Sel Th1: menghasilkan IFN- $\gamma$  → mengaktifkan makrofag melalui jalur klasik
  - Sel Th2: menghasilkan IL-4, IL-5 dan IL-13 → aktivasi makrofag alternatif; juga merekrut dan mengaktifkan eosinofil (penting dalam parasit dan peradangan alergi)
  - Sel Th17: menghasilkan IL-17 dan sitokin lainnya → menginduksi sekresi kemokin untuk merekrut neutrofil dan monosit
- c) Limfosit T dan makrofag berinteraksi dua arah untuk menyebarkan peradangan kronis: makrofag menampilkan antigen ke sel T, mengekspresikan kostimulator dan menghasilkan sitokin (IL-12) untuk merangsang respons sel T. Sel T yang diaktifkan selanjutnya menghasilkan sitokin yang merekrut dan mengaktifkan makrofag, yang mengakibatkan siklus peradangan yang dapat mengakibatkan granuloma
- d) Limfosit B dan sel plasma yang diaktifkan: meskipun juga sering terlihat pada peradangan kronis, peran antibodi yang dihasilkan tidak jelas

3) Jenis sel lainnya

- a) Eosinofil: banyak terdapat dalam reaksi imun yang dimediasi oleh IgE dan infeksi parasit. Granula mengandung protein dasar utama

- yang bersifat toksik terhadap cacing tetapi juga dapat melukai sel epitel inang, misalnya pada alergi
- b) Sel mast: berperan dalam reaksi inflamasi akut dan kronis, misalnya reaksi hipersensitivitas langsung
  - c) Neutrofil: meskipun merupakan karakteristik inflamasi akut, dapat bertahan dalam berbagai bentuk inflamasi kronis (akut pada inflamasi kronis)

#### d. Efek Sistemik Inflamasi

Peradangan (bahkan jika terlokalisasi) dikaitkan dengan reaksi sistemik yang diinduksi sitokin yang disebut respons fase akut. Sitokin yang diproduksi sebagai respons terhadap produk bakteri dan rangsangan inflamasi lainnya, khususnya TNF, IL-1, IL-6, dan interferon merupakan mediator penting dari respons ini. Reaksi sistemik meliputi:

##### 1) Demam

Peningkatan suhu tubuh, sering kali dikaitkan dengan infeksi. Dianggap sebagai respons protektif tubuh. Pirogen adalah zat yang menyebabkan demam, dan meliputi produk bakteri (pirogen eksogen misalnya lipopolisakarida) dan sitokin (pirogen endogen misalnya IL-1, TNF)

- a) Pirogen eksogen bekerja dengan merangsang pelepasan pirogen endogen

- b) IL-1 dan TNF IL1- dan TNF meningkatkan siklookksigenase untuk mensintesis prostaglandin

- c) Prostaglandin (khususnya PGE2) yang disintesis oleh sel vaskular dan perivaskular hipotalamus merangsang produksi neurotransmitter oleh hipotalamus untuk mengatur ulang suhu tubuh yang stabil ke tingkat yang lebih tinggi, yang dicapai melalui vasokonstriksi (untuk mengurangi kehilangan panas) dan efek pada lemak cokelat dan otot rangka (untuk meningkatkan produksi panas)

##### 2) Kadar protein fase akut yang meningkat.

Protein plasma yang sebagian besar disintesis di hati, misalnya protein Creactive (CRP), fibrinogen, protein serum amiloid A (SAA). Sitokin terutama IL-6, IL-1, dan TNF merangsang peningkatan sintesis protein ini

- a) Banyak yang dapat mengikat dinding sel mikroba, bertindak sebagai opsonin dan memperbaiki komplemen, dan juga mengikat kromatin untuk membantu membersihkan serpihan nekrotik
- b) Fibrinogen mengikat sel darah merah untuk membentuk tumpukan (rouleaux) – tumpukan ini mengendap lebih cepat daripada sel darah merah individu, dan dapat digunakan sebagai ukuran respons inflamasi (laju sedimentasi eritrosit)
- c) Sementara protein fase akut bermanfaat selama peradangan akut, produksi yang berkepanjangan dapat memiliki efek berbahaya (misalnya SAA dapat menyebabkan amiloidosis sekunder, peningkatan CRP dianggap sebagai penanda peningkatan risiko infark miokard pada pasien dengan penyakit arteri koroner karena kecenderungan trombosis)

### 3) Leukositosis

Terutama tinggi pada infeksi bakteri. Peningkatan ekstrem yang menyerupai leukemia disebut reaksi leukemoid

- a) Awalnya terjadi karena pelepasan granulosit matang dan imatur yang dipercepat dari sumsum tulang oleh sitokin
  - b) Infeksi yang berkepanjangan juga menyebabkan proliferasi prekursor di sumsum tulang (melalui produksi faktor perangsang koloni oleh makrofag dan sel stroma sumsum tulang)
  - c) Infeksi bakteri biasanya menyebabkan neutrofilia, infeksi virus limfositosis, alergi dan infestasi cacing eosinofilia. Namun, infeksi tertentu misalnya demam tifoid dikaitkan dengan leukopenia, sebagian karena sekuestrasi leukosit aktif di ruang dan jaringan pembuluh darah
- 4) Gejala dan tanda seperti denyut nadi dan tekanan darah meningkat, keringat berkurang (aliran darah dialihkan dari kulit ke pembuluh darah dalam untuk meminimalkan kehilangan panas), menggigil, menggigil, anoreksia, malaise, mengantuk
- 5) Syok septik bentuk sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) yang parah dan seringkali berakibat fatal pada infeksi bakteri (sepsis), di mana sejumlah besar bakteri dan produknya dalam darah merangsang produksi sitokin dalam kadar darah yang tinggi (terutama TNF dan IL-1), yang menyebabkan koagulasi intravaskular

diseminata (DIC), syok hipotensi, dan gangguan metabolismik seperti resistensi insulin dan hiperglikemia.(Reprint et al., 2023)

## E. Imunoprofilaksis dan Imunitas

### 1. Aktif dan Pasif Imunisasi

Kekebalan terhadap infeksi dapat diperoleh melalui imunisasi aktif dan pasif. Pada imunisasi aktif, kekebalan diperoleh secara alamiah dengan menderita penyakit secara klinis atau subklinis atau dengan cara buatan, seperti vaksin. Demikian pula pada imunisasi pasif, kekebalan diperoleh secara alamiah dari ibu ke janin melalui transfer antibodi (dari ibu ke bayi melalui ASI atau suntikan buatan antibodi yang telah terbentuk).

#### a. Imunisasi Aktif

Imunisasi aktif biasanya melibatkan pemberian rangkaian primer yang terdiri dari satu atau lebih dosis vaksin untuk "mempersiapkan" sistem imun dan menghasilkan protein efektor (antibodi) serta klon sel memori (limfosit dan sel plasma) yang menjadi dasar memori imunologis dan "pengingatan". Biasanya, dosis "penguat" vaksin diberikan secara berkala untuk meningkatkan kadar antibodi dan memori spesifik. Pada paparan berikutnya terhadap patogen spesifik, sel memori dapat direkrut untuk segera menghasilkan antibodi spesifik dan sel efektor seperti limfosit T sitotoksik (CTL) untuk menetralkan patogen sebelum menyebabkan penyakit. Beberapa vaksin mampu menginduksi imunitas steril, yang dalam hal ini infeksi dan replikasi patogen diblokir sepenuhnya, sedangkan banyak vaksin menginduksi perlindungan klinis tanpa sepenuhnya memblokir infeksi atau replikasi organisme, meskipun yang terakhir biasanya pada tingkat yang jauh berkurang.

Vaksinasi didasarkan pada prinsip paparan individu terhadap patogen atau komponen dan/atau produknya, yang dimodifikasi sedemikian rupa sehingga dapat memicu respons imun pada orang yang divaksinasi, tetapi bukan penyakitnya. Tujuan vaksinasi adalah untuk memicu respons imun adaptif spesifik patogen yang menghasilkan memori imunologis melalui pembentukan sel T dan B memori serta sel plasma yang berumur panjang. Karena diperlukan waktu berhari-hari atau bahkan berminggu-minggu untuk

pengembangan sel memori, vaksin tidak efektif segera setelah pemberiannya (berlawanan dengan imunoglobulin yang memiliki tindakan langsung), tetapi vaksin memicu kekebalan jangka panjang (biasanya selama bertahun-tahun dan terkadang perlindungan seumur hidup). Sebagian besar vaksin memicu respons imun humoral yang bergantung pada sel T dan produksi antibodi afinitas tinggi. Antibodi ini dapat menetralkan atau memblokir pengikatan patogen ke sel inang atau mengaktifkan beberapa mekanisme efektor, seperti sistem komplemen. Di sisi lain, sebagian besar vaksin tidak mampu menginduksi respons seluler yang kuat yang dimediasi oleh limfosit T sitotoksik (CTL) CD8+, mungkin karena protein eksogen yang memasuki sel melalui endositosis tidak secara efisien disajikan oleh molekul MHC kelas I. Namun, beberapa vaksin (terutama vaksin virus hidup yang dilemahkan) menginduksi respons sitotoksik yang baik selain respons humoral yang bergantung pada T, sementara beberapa vaksin lain, seperti vaksin polisakarida terhadap pneumokokus dan meningokokus, menginduksi respons imun humoral yang tidak bergantung pada sel T terhadap polisakarida kapsul bakteri.

Meskipun vaksin biasanya diberikan sebelum terpapar patogen (untuk tujuan profilaksis), dalam beberapa kasus, ketika inkubasi penyakit cukup lama, pemberian vaksin pascapaparan juga memungkinkan (vaksin rabies dapat diberikan segera setelah gigitan hewan yang terinfeksi dan tetap efektif). Selain itu, pemberian pascapaparan dapat efisien jika diberikan dalam kombinasi dengan imunoglobulin spesifik (misalnya setelah cedera tidak disengaja oleh jarum yang terkontaminasi HBV atau perlindungan terhadap tetanus pada orang yang tidak divaksinasi). Mengenai pemberian vaksin, rute pemberian yang paling umum adalah parenteral (menggunakan suntikan subkutan atau intramuskular), meskipun vaksin mukosa (oral dan nasal) yang menginduksi produksi antibodi IgA protektif lokal telah dikembangkan (misalnya vaksin polio oral Sabin dan vaksin flu nasal).

Setiap vaksin harus memenuhi kriteria tertentu agar sesuai untuk penggunaan secara luas. Pertama-tama, vaksin harus efisien (yaitu mampu menginduksi respons imun protektif pada sebagian besar subjek yang divaksinasi) dan aman (tidak boleh menyebabkan

penyakit atau efek samping yang serius). Selanjutnya, vaksin yang baik harus menginduksi imunitas humoral dan seluler (yaitu mengaktifkan CTL), yang sangat penting bagi patogen intraseluler yang berada di sitosol. Selain itu, penting bahwa vaksin harus menginduksi imunitas yang bertahan lama, sehingga menghindari atau mengurangi kebutuhan untuk aplikasi ulang (dosis penguat). Terakhir, vaksin harus memenuhi persyaratan praktis tertentu, seperti stabilitas (sehingga dapat dengan mudah diangkut dan bertahan untuk jangka waktu yang lebih lama), kemudahan aplikasi (keuntungan pemberian oral dan nasal dibandingkan dengan injeksi), harga murah (vaksin harus tersedia di negara-negara berkembang), dll.

Secara umum, vaksin yang mengandung satu atau beberapa antigen patogen, seperti vaksin subunit (lihat di bawah), dikaitkan dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan vaksin sel utuh, tetapi kurang imunogenik (yaitu menyebabkan respons imun yang lebih lemah). Ada dua cara untuk mengatasi kerugian ini, baik dengan menambahkan adjuvan yang meningkatkan imunogenitas vaksin atau dengan revaksinasi (pemberian beberapa dosis tambahan, yang disebut dosis penguat, dalam jangka waktu yang lebih lama). Adjuvan diyakini dapat merangsang imunitas bawaan dengan bekerja pada sel dendritik dan sel penyaji antigen lainnya, melalui akumulasinya, peningkatan ekspresi kostimulator, dan produksi sitokin, yang semuanya menghasilkan aktivasi imunitas adaptif terhadap antigen yang ada dalam vaksin. Adjuvan juga dapat menyebabkan efek samping, seperti peradangan di tempat inokulasi, tetapi jarang dikaitkan dengan kejadian buruk yang lebih serius.

Terakhir, vaksin memberikan perlindungan tidak hanya bagi orang yang telah divaksinasi, tetapi juga bagi mereka yang tidak divaksinasi, jika mayoritas orang dalam populasi telah divaksinasi, suatu fenomena yang disebut kekebalan kelompok (juga disebut efek kelompok, kekebalan komunitas, atau kekebalan populasi). Ini adalah bentuk perlindungan tidak langsung dari penyakit menular yang terjadi ketika sebagian besar populasi telah menjadi kebal terhadap suatu infeksi, sehingga memberikan perlindungan bagi individu yang tidak kebal. Dengan kata lain, vaksinasi yang meluas mengurangi jumlah orang yang rentan dalam populasi, mengganggu penularan

infeksi, dan mengurangi kemungkinan individu yang rentan terpapar patogen dan mengembangkan penyakit.

### **b. Imunisasi Pasif**

Imunisasi pasif melalui pemberian plasma eksogen atau produk serum dari donor imun umumnya dilakukan sebagai cara memberikan perlindungan sementara dari infeksi selama periode risiko tertentu. Produk plasma dan serum dari donor yang diimunisasi berlebihan juga digunakan sebagai tambahan untuk pengobatan kondisi penyakit tertentu seperti tetanus, botulisme, infeksi WNV, endotoxemia, septikemia neonatal, dan hipoalbuminemia sekunder akibat penyakit lain (lihat bab yang sesuai yang membahas penyakit ini untuk informasi lebih lanjut). Tingkat dan durasi perlindungan bergantung pada jumlah imunoglobulin total dan spesifik yang diberikan, tetapi peluruhan cepat antibodi eksogen pasti hanya memberikan perlindungan sementara.

Kekebalan pasif paling umum diinduksi melalui pemberian imunoglobulin manusia, tetapi serum hewan dan antibodi monoklonal juga kadang-kadang digunakan untuk imunisasi pasif individu.

Imunoglobulin yang berasal dari manusia terutama mengandung antibodi IgG yang diekstrak dari plasma sejumlah besar donor darah dan biasanya diberikan melalui rute pemberian intravena atau intramuskular. Bergantung pada metode produksi dan tujuan penerapannya, tersedia dua kelompok produk:

- 1) Human serum globulin (gammaglobulin atau imunoglobulin intravena, IVIG)

Mengandung antibodi yang spesifik untuk berbagai patogen yang umum ditemukan oleh sebagian besar orang dan terdapat dalam darah kebanyakan orang dewasa (repertoar antibodi normal dalam populasi manusia). Mereka diekstraksi dari plasma ribuan donor darah yang dipilih secara acak. Produk-produk ini digunakan untuk profilaksis penyakit menular pada pasien dengan defisit produksi antibodi (hipo- atau agammaglobulinemia). Selain itu, mereka terkadang digunakan untuk pencegahan penyakit menular tertentu (misalnya campak, hepatitis A, rubella pada trimester pertama kehamilan, dll.) dalam kasus-kasus ketika produk dengan titer imunoglobulin spesifik yang tinggi (lihat di bawah) tidak tersedia.

Selain untuk pencegahan penyakit menular, imunoglobulin intravena (IVIG) juga semakin banyak digunakan untuk penyakit hematologi (misalnya, trombositopenia idiopatik, ITP) dan berbagai penyakit autoimun.

- 2) Imunoglobulin spesifik atau imunoglobulin titer tinggi (juga disebut globulin hiperimun)

Mengandung titer antibodi tinggi yang spesifik untuk patogen tertentu dan digunakan dalam profilaksis atau terapi untuk penyakit menular tertentu. Imunoglobulin ini diekstraksi dari plasma orang seropositif dengan antibodi titer tinggi untuk patogen tertentu, yaitu mereka yang telah divaksinasi atau baru saja menderita penyakit yang disebabkan oleh patogen tersebut. Produk ini telah dikembangkan untuk hepatitis B, tetanus, rabies, virus pernapasan syncytial (RSV), varicella (cacing air), dan patogen/penyakit lainnya

## 2. Tipe Vaksin, sifat-sifatnya dan mekanisme kerjanya

### a. Vaksin Aktif

Vaksin hidup terdiri dari mikroorganisme yang hidup dengan kapasitas terbatas untuk menimbulkan penyakit pada manusia. Strain patogen ini biasanya menginfeksi spesies hewan lain (misalnya sapi dalam kasus vaksin cacar) atau virulensnya telah dikurangi melalui proses yang disebut atenuasi (disebut strain yang dilemahkan), sehingga vaksin ini juga disebut vaksin yang dilemahkan.

Atenuasi biasanya dilakukan dengan memasukkan patogen berulang kali ke dalam kultur sel tanpa adanya mekanisme imun inang dalam kondisi yang berbeda dari yang ada di dalam tubuh manusia (misalnya pada suhu yang lebih rendah atau dalam sel hewan yang biasanya tidak dapat terinfeksi oleh patogen tersebut). Selama proses tersebut, akumulasi mutasi dan adaptasi patogen terhadap kondisi baru tersebut mengakibatkan hilangnya kapasitasnya untuk menimbulkan penyakit pada manusia. Baru-baru ini, pendekatan atenuasi baru telah diperkenalkan berdasarkan manipulasi genetik patogen dengan tujuan untuk menimbulkan mutasi pada gen yang mengkode faktor virulensi penting dari patogen tersebut. Sebagian besar vaksin terhadap penyakit virus termasuk dalam kelompok vaksin hidup (atenuasi), seperti vaksin

terhadap gondongan, campak, rubella, cacar air, dan polio (vaksin polio Sabin oral), serta beberapa vaksin terhadap infeksi bakteri (misalnya vaksin BCG terhadap tuberkulosis, yang mengandung strain *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan). Jenis khusus vaksin hidup adalah vaksin yang diperoleh melalui rekombinasi genetik atau penyortiran ulang segmen gen homolog antara virus yang terkait (misalnya vaksin untuk rotavirus yang dibuat melalui penyortiran ulang genetik antara rotavirus manusia dan sapi).

Secara umum, vaksin hidup aman dan memberikan respons imun yang lengkap karena tidak hanya memicu produksi antibodi penenral dan antibodi lainnya, tetapi juga respons yang diperantari sel T (baik CTL maupun sel T pembantu). Vaksin hidup juga memberikan kekebalan yang tahan lama, sehingga biasanya diberikan dalam satu atau dua dosis. Sebagian besar vaksin ini diberikan kepada anak-anak pada tahun kedua kehidupan (kecuali BCG yang diberikan saat lahir), karena ketidakmatangan imunologis bayi dan adanya antibodi maternal yang dapat mengurangi imunogenisitas vaksin dan menghambat respons imun inang dan akibatnya mengurangi kemanjuran vaksin hidup. Vaksin hidup memiliki keterbatasan tertentu: relatif tidak stabil, terutama pada suhu yang lebih tinggi (itulah sebabnya pengangkutan dan penyimpanan vaksin ini rumit, terutama di daerah pedesaan) dan ada risiko menyebabkan penyakit jika diberikan kepada orang dengan defisiensi imun. Oleh karena itu, vaksin hidup umumnya tidak diberikan kepada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah dan ibu hamil (bagi mereka, vaksin inaktif dan subunit, meskipun kurang efektif, merupakan pilihan yang lebih aman).

**b. Vaksin Inaktif**

Vaksin yang tidak aktif (juga disebut vaksin yang dimatikan) mengandung mikroorganisme utuh yang dimatikan menggunakan berbagai bahan kimia (misalnya formaldehida) atau suhu tinggi, tetapi sifat antigenik dan imunogenisitasnya tetap terjaga. Vaksin ini biasanya digunakan untuk mencegah penyakit yang patogennya tidak dapat dilemahkan dengan baik. Vaksin yang tidak aktif bersifat stabil dan aman (kecuali bagi orang yang alergi terhadap komponen vaksin, misalnya telur) dan vaksin ini bekerja terutama melalui induksi

antibodi dan kurang ampuh dalam mengaktifkan CTL. Di sisi lain, vaksin yang tidak aktif kurang imunogenik daripada vaksin yang dilemahkan, sehingga biasanya diberikan dengan adjuvan dalam lebih dari satu dosis (revaksinasi yang sering). Vaksin untuk batuk rejan (pertusis), demam tifoid, polio (vaksin Salk) dan influenza adalah contoh vaksin yang tidak aktif. Meskipun vaksin yang tidak aktif baik dan efisien, ada kecenderungan vaksin ini digantikan oleh vaksin subunit (jika tersedia).

c. **Vaksin subunit**

Vaksin subunit merupakan bentuk khusus dari vaksin yang dinonaktifkan. Vaksin ini terdiri dari komponen struktural mikroorganisme atau produknya (misalnya toksin) yang dapat memicu respons imun protektif pada penerima, yang utamanya dimediasi oleh antibodi, yang utamanya bersifat netral. Karena terdiri dari antigen individual, vaksin ini juga disebut vaksin antigenik. Antigen tersebut diperoleh melalui isolasi dan pemurnian produk patogen, atau, lebih sering, dengan menggunakan teknik DNA rekombinan (sebagai protein rekombinan yang diproduksi oleh sel ragi). Vaksin ini biasanya berupa antigen permukaan, terutama protein, yang penting untuk perlekatan virus atau bakteri pada sel inang, atau antigen polisakarida dalam kapsul bakteri yang dienkapsulasi. Contoh vaksin subunit tersebut adalah vaksin terhadap influenza (mengandung hemagglutinin dan neuraminidase) dan vaksin polisakarida terhadap pneumokokus dan meningokokus.

Vaksin subunit juga mencakup vaksin terhadap penyakit yang dimediasi oleh racun, seperti difteri dan tetanus. Vaksin ini tidak mengandung bakteri penyebab penyakit, tetapi bentuk racunnya yang tidak aktif, yang disebut toksoid. Toksoid dimodifikasi secara kimia untuk menghilangkan toksitasnya, sambil mempertahankan sifat antigenik dan imunogenisitasnya. Vaksin pertusis aselular mengandung toksoid (toksin pertusis yang dimodifikasi) dan satu atau lebih antigen permukaan bakteri penyebab batuk rejan.

Vaksin hepatitis B (HBV) dan human papilloma virus (HPV) merupakan jenis vaksin subunit khusus. Vaksin ini mengandung protein rekombinan (HbsAg dari HBV dan protein L1 dari HPV) yang cenderung berasosiasi secara spontan dan membentuk partikel mirip

virus (VLP), yang tidak menular (asam nukleat tidak ada), tetapi lebih imunogenik daripada protein yang diisolasi itu sendiri.

Vaksin subunit bersifat stabil dan aman (terutama yang mengandung protein rekombinan), tetapi karena imunogenisitasnya rendah, vaksin tersebut harus diberikan dengan adjuvan dan dalam beberapa dosis (beberapa vaksin subunit, seperti vaksin HBV dan HPV, terkadang dapat diberikan tanpa adjuvan, karena imunogenisitasnya yang meningkat).

#### d. **Vaksin terkonjugasi**

Vaksin terkonjugasi, jenis khusus vaksin subunit, baru-baru ini dikembangkan sebagai hasil dari pemahaman kita yang lebih baik tentang proses kerja sama sel T-sel B di mana sel T pembantu CD4+ merangsang sel B untuk menghasilkan antibodi afinitas tinggi dalam respons imun humoral yang bergantung pada T.

Biasanya, vaksin terkonjugasi adalah vaksin terhadap bakteri berkapsul, seperti pneumokokus, meningokokus, dan Haemophilus influenzae tipe B (HiB). Faktor virulensi penting dari bakteri ini adalah kapsul yang kaya akan polisakarida, yang memungkinkan mereka untuk menghindari fagositosis. Mekanisme utama inang dalam pertahanan terhadap bakteri berkapsul adalah respons imun humoral independen-T yang dimediasi oleh subset sel B di limpa dan organ mukosa (masing-masing sel B zona marginal dan sel B-1). Sayangnya, anak-anak hingga usia dua tahun dan pasien tanpa limpa (pasien yang menjalani splenektomi) sering kali tidak dapat membentuk respons humoral yang memadai terhadap antigen independen-T dan mereka berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan infeksi parah yang disebabkan oleh bakteri ini, seperti meningitis dan sepsis yang dikaitkan dengan mortalitas tinggi dan gejala sisa yang serius. Oleh karena itu, vaksin yang mengandung subunit polisakarida yang ada tidak cukup efektif melawan bakteri tersebut pada anak kecil dan individu yang telah menjalani splenektomi.

Keterbatasan vaksin polisakarida ini telah diatasi dengan pengembangan vaksin terkonjugasi di mana polisakarida kapsul bakteri yang dienkapsulasi (sebagai antigen yang tidak bergantung pada Tin) dihubungkan secara kimia (terkonjugasi) ke protein yang merupakan antigen yang bergantung pada T (mirip dengan konjugat

pembawa hapten). Biasanya, toksoid difteri digunakan sebagai komponen protein, karena anak-anak merespons antigen tersebut dengan baik dan ada pengalaman panjang yang mendukung keamanannya. Dengan cara ini, bantuan sel T diberikan, tidak hanya untuk sel B yang spesifik untuk toksoid difteri, tetapi juga untuk sel B yang spesifik terhadap polisakarida. Akibatnya, memori imunologis diinduksi dan antibodi spesifik polisakarida afinitas tinggi (terutama isotipe IgG) diproduksi, yang mampu mencegah infeksi parah yang disebabkan oleh bakteri yang dienkapsulasi pada orang yang rentan.

Secara umum, vaksin konjugasi memiliki sifat yang sama dengan vaksin subunit lainnya, yaitu aman dan diberikan dalam beberapa dosis selama dua tahun pertama kehidupan (vaksin pneumokokus dan HiB) atau setelahnya (vaksin meningokokus). Vaksin ini juga direkomendasikan untuk semua orang yang tidak memiliki limpa yang berfungsi. Satu-satunya kekurangannya adalah harganya yang relatif mahal, sehingga membatasi penggunaannya di negara-negara berkembang.

#### e. **Vaksin gabungan**

Vaksin gabungan (atau kombinasi) juga disebut vaksin polivalen (vaksin yang hanya mengandung satu antigen kadang-kadang disebut monovalen), karena mengandung beberapa antigen dari serotype yang berbeda dari patogen yang sama atau sejumlah antigen dari patogen yang berbeda. Contoh untuk yang pertama adalah vaksin yang disebutkan di atas terhadap pneumokokus, yaitu vaksin polisakarida yang mengandung antigen dari 23 serotype yang paling umum dalam populasi, atau vaksin konjugasi yang mengandung antigen dari 10 atau 13 serotype yang menyebabkan infeksi invasif yang parah pada anak-anak. Contoh untuk yang kedua adalah vaksin DTP terhadap difteri, tetanus, dan pertusis atau vaksin hidup gabungan MMR terhadap campak, gondongan, dan rubella.

Vaksin gabungan memiliki semua sifat yang baik dari vaksin tunggal dan telah terbukti bahwa vaksin tersebut menginduksi respons imun protektif terhadap setiap komponen dalam vaksin dalam besaran yang sama seperti yang dilakukan oleh vaksin tunggal. Oleh karena itu, vaksin ini sangat praktis (lebih sedikit aplikasi, harga lebih murah, lebih sedikit kunjungan ke dokter, dsb.) dan pada

populasi anak-anak ada kecenderungan untuk mengganti vaksin tunggal dengan vaksin kombinasi (saat ini, vaksin baru yang mengandung lima atau lebih patogen berbeda sedang digunakan).(Lodish, 2023)

## F. Latihan

1. Sebutkan faktor penentu dari antigenesitas dari suatu antigen?
2. Jelaskan proses keasingan dari suatu antigen baik *self*ataupun *nonself*?
3. Jelaskan mekanisme adjuvan dapat meningkatkan imunogenisitas dari suatu antigen?
4. Jelaskan dosis dan rute dari suatu antigen?
5. Jelaskan mengapa hapten yang bersifat antigenik akan tetapi tidak memiliki sifat imunogenik?
6. Jelaskan penbertian dari antibodi?
7. Jelaskan jenis jenis dari antibodi ?
8. Jelaskan peran dari antibodi dalam tubuh?
9. Jelaskan proses afinitas antibodi dalam sistem imun?
10. Jelaskan Valensi dan aviditas antibodi dalam system imun?
11. Jelaskan ikatan kimia yang berkaitan dengan proses interaksi antigen-antibodi?
12. Jelaskan proses kekuatan interaksi antigen-antibodi pada imunitas tubuh?
13. Jelaskan tahapan primer interaksi dari antigen-antibodi pada imunitas tubuh?
14. Jelaskan tahapan sekunder interaksi dari antigen-antibodi pada imunitas tubuh?
15. Jelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi interaksi antigen-antibodi?
16. Jelaskan definisi inflamasi?
17. Jelaskan proses mekanisme inflamasi?
18. Jelaskan bagaimana proses pengenalan mikroba dan jaringan yang rusak?
19. Jelaskan bagaimana proses inflamasi akut?
20. Jelaskan bagaimana proses inflamasi kronik?
21. Jelaskan pengertian dari imunoprofilaksis?
22. Jelaskan proses imunisasi akrif?
23. Jelaskan proses imunisasi pasif?

24. Jelaskan mekanisme kerja vaksin aktif?
25. Jelaskan mekanisme kerja vaksin inaktif?

## G. Rangkuman Materi

### 1. Konsep Antigen

Antigen adalah zat yang bereaksi dengan antibodi, sedangkan imunogen adalah molekul yang memicu respons imun. Faktor penentu antigen memiliki sifat antigenisitas meliputi ukuran molekul, Keasingan, Kompleksitas kimia-struktural, Stabilitas serta faktor-faktor lainnya. Secara umum, antigen dengan berat molekul besar bersifat sangat antigenik. Zat dengan berat molekul sekitar 100.000 Da dan lebih bersifat sangat imunogenik, sedangkan zat dengan berat molekul kurang dari 5000 Da umumnya tidak bersifat imunogenik. Agar bersifat imunogenik, suatu molekul antigen harus dikenali sebagai *nonself*, yaitu asing. Molekul tersebut dianggap *self* atau *nonself* oleh sistem imun tergantung pada apakah molekul tersebut terpapar pada sistem imun selama perkembangan janin atau tidak. Zat yang sangat stabil dan tidak dapat didegradasi (misalnya, beberapa plastik, logam, atau rantai asam amino D) tidak bersifat imunogenik. Hal ini karena internalisasi, pemrosesan, dan penyajian oleh sel penyaji antigen (APC) selalu penting untuk meningkatkan respons imun. Oleh karena itu, zat yang sangat stabil (seperti silikon) telah berhasil sebagai bahan non-imunogenik untuk operasi rekonstruksi, seperti implan payudara. Dosis antigen dan rute kontaknya dengan sistem imun juga memengaruhi imunogenisitas antigen. Dosis antigen yang sangat rendah tidak merangsang respons imun, baik karena terlalu sedikit limfosit yang terkontak atau karena keadaan tidak responsif yang ditimbulkan. Sebaliknya, dosis yang sangat tinggi juga gagal menimbulkan toleransi. Pemberian antigen berulang (dosis penguat) mungkin diperlukan untuk meningkatkan respons imun inang terhadap antigen tertentu. Hal ini khususnya penting dalam kasus vaksin yang memerlukan tingkat kekebalan prasyarat. Oleh karena itu, dosis penguat vaksin, seperti DPT (Difteri, Pertusis, Tetanus), DT (Difteri, Tetanus), dll., diberikan untuk memastikan kadar antibodi pelindung yang baik. Umumnya, antigen diberikan melalui rute parenteral untuk menghasilkan kadar antibodi yang baik. Adjuvan adalah zat yang bila dicampur dengan antigen dan disuntikkan dengannya akan meningkatkan

imunogenisitas antigen. Adjuvan meningkatkan kekuatan dan durasi respons imun. Spesifitas antigenik bergantung pada determinan antigenik atau epitop.

## 2. Konsep Antibodi

Antibodi adalah glikoprotein yang mengikat antigen dengan spesifitas dan afinitas tinggi (antibodi melekat erat). Antibodi adalah molekul yang awalnya teridentifikasi dalam serum, yang juga disebut sebagai 'imunoglobulin', istilah yang sering digunakan secara bergantian dengan antibodi. Pada manusia, ada lima kelas antibodi yang berbeda secara kimia dan fisik (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). Semua antibodi memiliki unit rantai polipeptida dasar yang sama: dua rantai ringan (L) dan dua rantai berat (H). Satu rantai L terikat, oleh jembatan disulfida dan interaksi nonkovalen, ke satu rantai H. Demikian pula, kedua rantai H terikat bersama oleh jembatan disulfida kovalen serta interaksi hidrofilik dan hidrofobik nonkovalen. Ada lima jenis rantai H yang berbeda (disebut rantai  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  dan  $\alpha$ ), yang menentukan kelas antibodi (masing-masing IgM, IgD, IgG, IgE dan IgA). Perbedaan molekul antibodi yang diproduksi pada respon determinan antigenik tertentu dapat sangat bervariasi dalam keketatan pengikatannya terhadap determinan tersebut (yaitu, dalam afinitasnya terhadap determinan antigenik). Semakin tinggi konstanta pengikatan, semakin kecil kemungkinan antibodi akan terdisosiasi dari antigen. Valensi antibodi adalah jumlah maksimum determinan antigenik yang dapat bereaksi dengannya. Misalnya, antibodi IgG mengandung dua daerah Fab dan dapat mengikat dua molekul antigen atau dua situs identik pada partikel yang sama, sehingga memiliki valensi dua. Aviditas adalah kekencangan asosiasi antara antigen multideterminan dan antibodi yang diproduksi untuk melawannya.

Menentukan aviditas populasi antibodi tidak mudah karena melibatkan evaluasi beberapa fungsi interaksi kelompok sejumlah besar antibodi yang berbeda dengan sejumlah besar determinan antigenik yang berbeda. Mikroba yang berbeda memiliki sifat biologis yang berbeda dan dapat masuk ke dalam tubuh melalui rute yang berbeda (kulit, saluran pencernaan, saluran pernapasan, atau saluran genitourinari). Kemungkinan besar kelima kelas antibodi yang berbeda (IgM, IgD, IgG, IgE, dan IgA) dan subkelasnya telah berevolusi setidaknya sebagian untuk memfasilitasi

perlindungan terhadap mikroba yang masuk di tempat yang berbeda dan dengan sifat yang berbeda. Ada beberapa tumpang tindih dalam fungsi dan tempat diproduksi, tetapi secara umum ada pembagian kerja di antara kelas antibodi yang berbeda, misalnya IgA adalah antibodi yang paling umum dalam sekresi mukosa sementara IgM terutama ditemukan dalam plasma, dan keduanya paling efektif di lokasi tersebut. Antibodi memiliki beberapa fungsi yaitu Peran antibodi sendiri, Peran antibodi dalam aktivasi komplemen, dan Peran antibodi pada sel efektor. Dasar Seluler tubuh Pada Respons Antibodi yaitu Seleksi dan aktivasi sel B serta Respon primer dan memori

### **3. Interaksi Antigen Antibodi**

Interaksi antara antigen dan antibodi dikenal sebagai reaksi antigen–antibodi. Reaksi tersebut sangat spesifik, dan antigen hanya bereaksi dengan antibodi yang diproduksi sendiri atau dengan antigen yang terkait erat. Antibodi mengenali bentuk molekuler (epitop) pada antigen. Umumnya, semakin baik kecocokan epitop (dalam hal geometri dan karakter kimia) dengan tempat penggabungan antibodi. Interaksi antara situs pengikatan Ab dan epitop melibatkan ikatan non-kovalen secara eksklusif, dengan cara yang sama seperti protein mengikat reseptor selulernya, atau enzim mengikat substratnya. . Gaya antarmolekul berikut terlibat dalam pengikatan Ag–Ab Ikatan elektrostatik, Ikatan hydrogen, Interaksi hidrofobik, Ikatan Van der Waals. Kekuatan interaksi Ag-Ab berkaitan dengan Afinitas Aviditas Reaktivitas silang. Reaksi antigen–antibodi terjadi dalam 2 tahap yaitu tahapan primer yaitu Tahap primer adalah interaksi awal antara antigen dan antibodi. Interaksi ini berlangsung cepat dan reversibel, tetapi tanpa efek yang terlihat. dan tahapan sekunder yaitu interaksi ireversibel antara antigen dan antibodi, dengan efek yang terlihat, seperti aglutinasi, presipitasi, netralisasi, fiksasi komplemen, dan imobilisasi organisme motil. Pengikatan antara antigen dan antibodi selama tahap ini terjadi melalui pengikatan kovalen. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi reaksi antigen-antibodi antara lain Jarak antara tempat reaktif pada antibody, Tolakan listrik antara sel darah merah – potensi zeta, Lokasi penentu antigen, Jumlah determinan antigenic, Kecocokan, Suhu, pH, Kekuatan ionic, Konsentrasi antigen dan antibody, dan Jumlah situs pengikatan antigen fragmen

### **4. Inflamasi**

Peradangan merupakan reaksi biologis terhadap homeostasis jaringan yang terganggu. Pada tingkat dasarnya, peradangan merupakan proses penghancuran jaringan yang melibatkan perekutan produk turunan darah, seperti protein plasma, cairan, dan leukosit, ke dalam jaringan yang terganggu. Fungsi utama peradangan adalah menghancurkan atau mengisolasi sumber gangguan yang mendasarinya dengan cepat, membuang jaringan yang rusak, dan kemudian memulihkan homeostasis jaringan. Peradangan, jika diatur dengan benar, dianggap adaptif.

Peradangan terdiri dari rangkaian proses imunologi, fisiologis, dan perilaku yang diatur secara ketat yang diatur oleh molekul sinyal imun yang larut yang disebut sitokin. Langkah pertama dari rangkaian peradangan melibatkan pengenalan infeksi atau kerusakan. Keuntungan dari mendeteksi sinyal-sinyal ini adalah penargetan sel dan jaringan inang secara tidak sengaja dapat diminimalkan. Tidak seperti imunitas adaptif, sistem imun bawaan tidak memiliki kemampuan untuk membedakan antara berbagai jenis patogen dan apakah jenis tersebut virulen (berbahaya bagi inang). Urutan kejadian yang umum 5 'R' (Recognition, Recruitment, Removal, Regulation, Repair). Penyebab terjadinya inflamasi adalah Infeksi, Nekrosis jaringan, Benda asing, Reaksi imun/hipersensitivitas. Mekanisme pengenalan sel dan kerusakan jaringan bisa melalui Reseptor seluler untuk mikroba (misalnya reseptor Toll-like (TLR)) Sensor kerusakan sel (misalnya reseptor mirip NOD (NLR)) Reseptor seluler lain yang terlibat dalam peradangan, Protein yang beredar.

## 5. Imunoprofilaksis dan Imunitas

Imunoprofilaksis adalah pencegahan penyakit menular melalui induksi atau peningkatan respons imun protektif spesifik. Imunitas dapat diperoleh secara pasif melalui transfer alami atau melalui pemberian faktor humoral atau seluler eksogen dari hewan yang sebelumnya diimunisasi melalui paparan alami atau vaksinasi. Namun, pendekatan yang lebih disukai adalah menginduksi respons protektif secara aktif melalui pemberian vaksin yang mengandung (1) patogen yang tidak aktif atau hidup yang dimodifikasi untuk melemahkan patogenitasnya, (2) komponen mikroba, (3) produk mikroba yang tidak aktif seperti toksoid, atau (4) materi genetik yang mengkode ekspresi antigen protektif. Kekebalan terhadap infeksi dapat diperoleh melalui imunisasi aktif dan

pasif. Pada imunisasi aktif, kekebalan diperoleh secara alamiah dengan menderita penyakit secara klinis atau subklinis atau dengan cara buatan, seperti vaksin. Demikian pula pada imunisasi pasif, kekebalan diperoleh secara alamiah dari ibu ke janin melalui transfer antibodi (dari ibu ke bayi melalui ASI atau suntikan buatan antibodi yang telah terbentuk).

Imunisasi aktif biasanya melibatkan pemberian rangkaian primer yang terdiri dari satu atau lebih dosis vaksin untuk "mempersiapkan" sistem imun dan menghasilkan protein efektor (antibodi) serta klon sel memori (limfosit dan sel plasma) yang menjadi dasar memori imunologis dan "pengingatan". Biasanya, dosis "penguat" vaksin diberikan secara berkala untuk meningkatkan kadar antibodi dan memori spesifik. Pada paparan berikutnya terhadap patogen spesifik, sel memori dapat direkrut untuk segera menghasilkan antibodi spesifik dan sel efektor seperti limfosit T sitotoksik (CTL) untuk menetralkan patogen sebelum menyebabkan penyakit sedangkan imunisasi pasif Imunisasi pasif melalui pemberian plasma eksogen atau produk serum dari donor imun umumnya dilakukan sebagai cara memberikan perlindungan sementara dari infeksi selama periode risiko tertentu. Produk plasma dan serum dari donor yang diimunisasi berlebihan juga digunakan sebagai tambahan untuk pengobatan kondisi penyakit tertentu seperti tetanus, botulisme, infeksi WNV, endotoxemia, septikemia neonatal, dan hipoalbuminemia sekunder akibat penyakit lain (lihat bab yang sesuai yang membahas penyakit ini untuk informasi lebih lanjut). Tingkat dan durasi perlindungan bergantung pada jumlah imunoglobulin total dan spesifik yang diberikan, tetapi peluruhan cepat antibodi eksogen pasti hanya memberikan perlindungan sementara.

Terdapat beberapa tipe vaksin untuk membentuk imunitas tubuh yaitu vaksin aktif terdiri dari mikroorganisme yang hidup dengan kapasitas terbatas untuk menimbulkan penyakit pada manusia. Strain patogen ini biasanya menginfeksi spesies hewan lain (misalnya sapi dalam kasus vaksin cacar) atau virulensnya telah dikurangi melalui proses yang disebut atenuasi (disebut strain yang dilemahkan), sehingga vaksin ini juga disebut vaksin yang dilemahkan sedangkan vaksin inaktif merupakan vaksin yang tidak aktif (juga disebut vaksin yang dimatikan) mengandung mikroorganisme utuh yang dimatikan menggunakan berbagai bahan kimia (misalnya formaldehida) atau suhu tinggi, tetapi sifat antigenik dan

imunogenisitasnya tetap terjaga. Vaksin ini biasanya digunakan untuk mencegah penyakit yang patogennya tidak dapat dilemahkan dengan baik. Vaksin subunit merupakan bentuk khusus dari vaksin yang dinonaktifkan. Vaksin ini terdiri dari komponen struktural mikroorganisme atau produknya (misalnya toksin) yang dapat memicu respons imun protektif pada penerima, yang utamanya dimediasi oleh antibodi, yang utamanya bersifat netral. Vaksin terkonjugasi, jenis khusus vaksin subunit, baru-baru ini dikembangkan sebagai hasil dari pemahaman kita yang lebih baik tentang proses kerja sama sel T-sel B di mana sel T pembantu CD4+ merangsang sel B untuk menghasilkan antibodi afinitas tinggi dalam respons imun humoral yang bergantung pada T. Vaksin gabungan (atau kombinasi) juga disebut vaksin polivalen (vaksin yang hanya mengandung satu antigen kadang-kadang disebut monovalen), karena mengandung beberapa antigen dari serotipe yang berbeda dari patogen yang sama atau sejumlah antigen dari patogen yang berbeda. Contoh untuk yang pertama adalah vaksin yang disebutkan di atas terhadap pneumokokus, yaitu vaksin polisakarida yang mengandung antigen dari 23 serotipe yang paling umum dalam populasi, atau vaksin konjugasi yang mengandung antigen dari 10 atau 13 serotipe yang menyebabkan infeksi invasif yang parah pada anak-anak.

## H. Glosarium

AA	: Asam Arakidonat
Ab	: Antobodi
ADCC	: Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity
Ag	: Antigen
Ag-Ab	: Antigen-Antibodi
APC	: Antigen Presenting Cells
ASI	: Air Susu Ibu
B7	: Protein
BM	: Bone Marrow
CB6	: Antibacterial Protein
CRP	: C-Reactive Protein
Da	: Dalton
DAMP	: Damage Associated Molecular Patterns
DNA	: Deoksiribonukleat Acid

DPT	: Difteri Pertusis Tetanus
DT	: Difteri Tetanus
DTP	: Difteri, Tetanus, Pertusis
Fab	: Fragmen Antigen binding region
Fc	: Fragment Crystallizable Region
HBV	: Hepatitis B Virus
HiB	: Haemophilus Influenzae Type B
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HOC1	: Hypochlorous Acid
HPV	: Human Papiloma Virus
IgA	: Immunoglobulin A
IgD	: Immunoglobulin D
IgE	: Immunoglobulin E
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
IL-1	: Interleukin-1
iNOS	: Inducible form of Nitric Oxide Synthase
IVIG	: Intravena Immunoglobulin
KDa	: Kilodalton
MHC Class II	: Major Histocompatibility Complex Kelas II
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MMR	: Measles, Mumps, Rubella
MPO	: Myeloperoxidase
MW	: Molecule Weight
NADPH	: Nikotinamid Adenine Dinukleotida Fosfat
NET	: Neutrofil Ekstraseluler
NLR	: Nod-Like Receptor
NO	: Nitrit Oksigen
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
ROS	: Reactive Oxygen Species
RSV	: Respiratory Syncytial Virus
SC	: Secretion Component
TH	: T Helper
Th1	: T Helper 1
Th2	: T Helper 2
TLR	: Toll-Like Receptor

TNF	: Tumor Necrosis Factor
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule
VH	: Variabel Heavy
VL	: Variabel Light

### **Daftar Pustaka**

- Armstrong, B. (2008). *Antigen – antibody reactions*. 21–32.
- Ashley, N. T., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. (2012). *Inflammation : Mechanisms, Costs , and Natural Variation*. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-040212-092530>
- Lodish. (2000). *Antigens and Antibodies*. 31–32.
- Lodish. (2023). *Immunoprophylaxis of infectious diseases*.
- Lydyard, P. (2004). *Instant note of immunogy*.
- Paridja, S. C. (2012). *Microbiology and Immunology*. Elsevier.
- Pathology, G., & Cells, D. (2022). *General Features of Inflammation Systemic Effects of Inflammation V. Tissue Repair*. 1–21.
- Reprint, T., Apostolopoulos, V., Feehan, J., & Chavda, V. P. (2023). *Inflammation : The Cause of All Diseases*.
- Susan, F. (2022). *Antigen-antibody Reactions: An Overview*. 8, 1–2. <https://doi.org/10.37421/2469-9756.22.8.133>



# BAB 3

## BIOLOGI REPRODUKSI 1

### Pendahuluan

Reproduksi berarti kembali menghasilkan, setiap manusi dapat bereproduksi, tumbuh dan berkembang. Reproduksi ini diperlukan untuk mewariskan sifat-sifat terhadap keturunan berikutnya dan mempertahankan serta melestarikan individu. Dalam menunjang terjadinya proses reproduksi, tentu saja dibutuhkan perantara agar reproduksi dapat terjadi, salah satunya adalah peran organ reproduksi pada laki-laki dan perempuan. Tanpa mengenal dan mengetahui peran organ reproduksi, maka proses reproduksi tidak akan berjalan dengan semestinya. Sehingga penting untuk menjadi bahan pembahasan dalam bahan ajar ini.

Hormon reproduksi pada manusia memiliki peranan penting dalam berbagai proses didalam tubuh manusia. Proses tersebut akan mempengaruhi serangkaian proses yang lain, mulai dari kerja organ seksual, kesehatan seksual, siklus menstruasi, kehamilan, persalinan, dan lain-lain.

Pada Bab 2 ini terdapat 3 topik yang akan dibahas, yaitu:

- Defenisi hormon
- Prinsip kerja hormon
- Hormon-hormon reproduksi

Siklus menstruasi adalah serangkaian proses berulang yang terjadi pada sistem reproduksi perempuan secara alamiah atau fisiologis pada ovarium dan rahim. Siklus pada ovarium bekerja mengatur produksi beserta pelepasan sel telur dan pelepasan estrogen dan progesteron secara teratur, sedangkan siklus uterus mengatur persiapan dan pemeliharaan lapisan rahim dalam menerima telur yang telah dibuahi (zicot) sebagai hasil konsepsi yang akan berlangsung saat terjadi kehamilan.

Pada Bab 3 ini terdapat 2 topik yang akan dibahas, yaitu:

- Siklus Menstruasi
- Konsepsi

Emriologi merupakan cabang ilmu yang sangat penting untuk dibahas karena merupakan Periode dalam tumbuh kembang hasil konsepsi hingga pada tahap akan menjadi individu baru. Pada periode ini akan terjadi serangkaian proses

bagaimana zigot terus berkembang memasuki periode emrio hingga akan terbentuk janin. Pada Bab 4 ini terdapat 2 topik yang akan dibahas, yaitu:

- Defenisi emriologi, dan
- Proses Emriogenesis.

### **Tujuan Intruksional**

Setelah mempelajari materi ini, diharapkan mahasiswa mampu mencapai tujuan dari pembelajaran ini yaitu memahami konsep tentang biologi reproduksi.

### **Capaian Pembelajaran**

Setelah mempelajari materi dalam Bab 4 ini, di akhir proses pembelajaran, mahasiswa diharapkan akan mampu:

1. Menjelaskan tentang perkembangan organ reproduksi manusia (laki-laki dan perempuan)
2. Menjelaskan tentang fungsi organ reproduksi
3. Menjelaskan tentang hormon - hormon reproduksi
4. Menjelaskan tentang siklus menstruasi dan konsepsi
5. Menjelaskan tentang embriologi

## Uraian Materi

### A. Perkembangan Organ Reproduksi Manusia (Laki-Laki dan Perempuan)

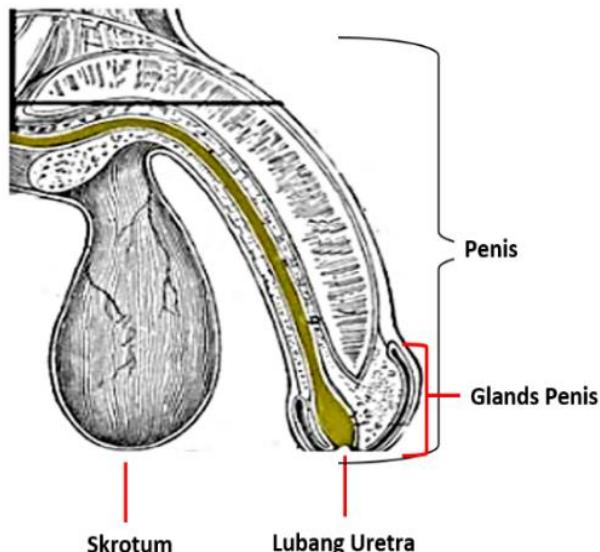
Perkembangan normal sistem reproduksi terjadi melalui dua fase utama yaitu fase determinasi dan fase diferensiasi. Fase determinasi merupakan fase penentuan jenis gonad (kelenjar kelamin). Gonad yang bersifat bipotensial akan berkembang menjadi testis atau ovarium. Fase ini dipengaruhi oleh faktor kromosom dan faktor gonad. Fase diferensiasi dipengaruhi oleh faktor hormonal yang akan menyebabkan perkembangan genitalia eksterna dan genitalia interna yang sesuai dengan kromosom seks. Perkembangan genitalia terjadi pada masa gestasi 6-14 minggu. Baik pria maupun wanita memiliki organ reproduksi yang terdiri dari dua bagian berdasarkan letaknya, yaitu bagian eksterna dan interna.

### B. Fungsi Organ Reproduksi

#### 1. Organ Reproduksi Laki-laki dan Fungsinya

Berikut adalah bagian dari organ reproduksi pada laki-laki yang terdiri dari bagian eksterna dan interna (Agustinus, I'tishom & Pramesti, 2018):

##### a. Organ Reproduksi Laki-Laki Bagian Eksterna



Gambar 3.1: Organ Reproduksi Laki-laki Bagian Eksterna

- 1) Skrotum

Skrotum atau biasa disebut buah zakar merupakan suatu kantong kulit yang membungkus testis, yang terletak di luar rongga tubuh, sehingga temperurnya selalu di bawah temperatur tubuh. Lokasi skrotum dan kontraksi serabut-serabut ototnya dapat mengatur temperatur testis. Skrotum terdiri atas kulit tipis tanpa lemak yang dipisahkan ke arah lateral oleh sekat tengah yang disebut rafe. Sedangkan di bagian dalam skrotum ini dipisahkan oleh suatu sekat (septum) menjadi dua buah kantung. Sekat pemisah tersebut terdiri atas fascia superficial dengan jaringan kontraktile yang disebut dartos yang terdiri dari ikatan serabut-serabut polos. Dartos juga terdapat pada jaringan subkutan (bawah kulit) skrotum. Dartos inilah yang menyebabkan skrotum mengkerut bila berkontraksi.

2) Penis

Penis terletak menggantung di depan skrotum. Penis merupakan alat yang mempunyai jaringan erektil yang satu sama lain dilapisi jaringan fibrosa yang terdiri dari rongga-rongga seperti karet busa. Dua rongga yang terletak di bagian atas berupa jaringan spons korpus karvenosa. Satu rongga lagi berada di bagian bawah yang berupa jaringan spons korpus spongiosum. Korpus spongiosum membungkus uretra, jaringan tersebut mengandung banyak sinus-sinus pembuluh darah dan dapat berereksi. Penis berfungsi sebagai alat penetrasi pada vagina wanita saat kopulasi (persetubuhan), dan melakukan transfer sperma ke dalam vagina. Ujung distal penis yang membesar disebut glans, bagian ini ditutupi oleh kulit yang terpisah dinamakan prepuse. Di bawah pengaruh rangsangan seksual atau lainnya akan terjadi dilatasi (pelebaran) arteri-arteri yang mensuplai penis. Sejumlah daerah akan memasuki sinus pembuluh darah. Dengan masuknya darah ke bagian penis ini menyebabkan corpora cavernosa penis dan corpus spongiosum penis membesar dan mengeras, dan inilah yang disebut ereksi penis.

3) Lubang uretra

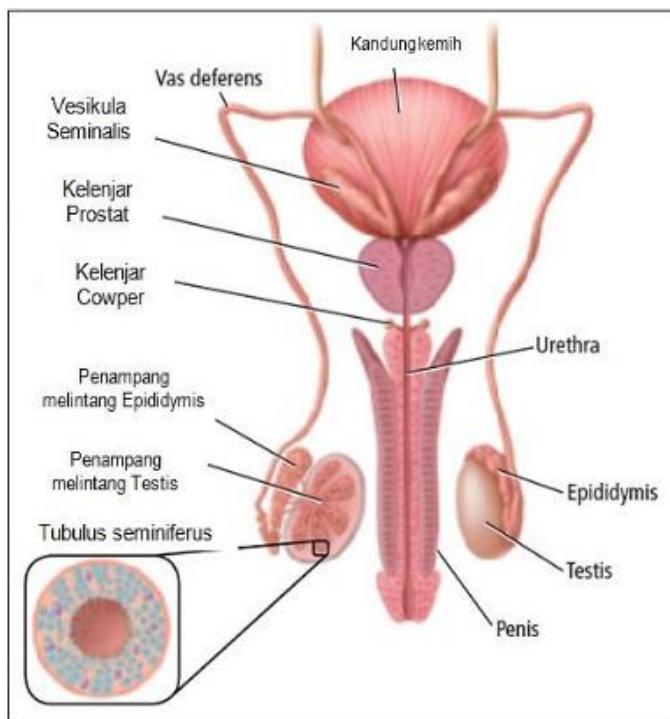
Lubang uretra berfungsi sebagai saluran pembuang baik pada sistem kemih atau ekskresi dan sistem seksual. Pada pria,

lubang uretra juga berfungsi sebagai saluran pengeluaran air mani.

4) Glands Penis

Glans penis dapat digambarkan sebagai kepala bulat (atau ujung) dari penis yang terdapat lubang saluran uretra yang memiliki banyak saraf dan sensitif terhadap rangsangan.

**b. Organ Reproduksi Laki-laki Bagian Interna**



**Gambar 3.2: Organ Reproduksi Laki-laki Bagian Interna**

1) Testis

Laki-laki memiliki sepasang testis dengan panjang kira-kira 5 cm, diameter 2,5 cm dan berat 10-16 gram, berbentuk oval, dan terletak menggantung pada urat-urat spermatik di dalam skrotum. Penurunan testis kedalam skrotum terjadi semenjak didalam kandungan yaitu setelah masa gestasi 32 minggu, namun belum turun seluruhnya, sampai tiba masa kelahiran. Suhu testis lebih rendah 2°C dari suhu tubuh. Testis dikelilingi oleh beberapa lapis jaringan ikat dan terdiri dari banyak saluran yang menggulung. Testis termasuk organ yang sensitif terhadap ransangan. Saluran tersebut adalah tubulus seminiferus yang berfungsi sebagai tempat sperma terbentuk. Pada awal kehidupan postnatal, ukuran testis akan meningkat secara perlahan tetapi terus-menerus.

Berbeda dengan saat pubertas, terjadi peningkatan yang bermakna pada ukuran testis karena semua bagian testis berkontribusi untuk meningkatkan ukuran testis.

#### Pertumbuhan Skrotum, Penis Dan Testis

- Pada kisaran umur 9,5-13,8 dan rata-rata diumur 11,6: Skrotum dan testis membesar, tekstur kulit skrotum berubah, panjang testis 2-3,2 cm, telah mulai pertumbuhan tipis pada rambut pubis.
- Pada kisaran umur 10,8-14,9 dan rata-rata diumur 12,9: Penis bertambah panjang, testis dan skrotum membesar, panjang testis 3,3-4 cm, rambut pubis telah menghitam, menebal, menyebar.
- Pada kisaran umur 11,7-15,8 dan rata-rata diumur 13,8: Penis semakin memanjang dan melebar, pembesaran testis dan skrotum berlanjut, skrotum menghitam.
- Pada kisaran umur 12,7-17,1 dan rata-rata diumur 14,9: Ukuran dan bentuk alat kelamin telah mencapai ukuran dewasa. Testis >5 cm dan berat sekitar 10-16 gram.

#### Pematangan Testis

Peristiwa ini mulai terjadi saat sel Leydig memproduksi androgen sehingga terjadilah spermatogenesis atau pembentukan gamet jantan. Kejadian tersebut dipengaruhi oleh hormon gonadotropin seperti FSH (Follicle-stimulating hormone) dan LH (Luteinizing hormone). Pada masa pubertas akan terjadi peningkatan ukuran testis oleh karena peningkatan massa tubulus seminiferus. Hal tersebut menandakan bahwa proses spermatogenesis dimulai. Rangsang pada sel leydig meningkatkan kinerja hormon testosterone menjadi sepuluh kali lipat selama pubertas.

#### 2) Kelenjar Aksesoris/Kelamin

Kelenjar aksesoris terdiri dari vesikula seminalis, kelenjar prostat, dan kelenjar bulbouretra/cowper, menghasilkan sekresi yang berkombinasi dengan sperma untuk membentuk semen, cairan yang diejakulasikan (Hapsari. 2019).

a) Vesikula seminalis

Vesikula seminalis merupakan kelenjar yang panjangnya 5-10 cm, berupa kantong seperti huruf "S" berbelok-belok. sepasang kelenjar yang berfungsi menghasilkan 50-60% dari volume total cairan semen yang mempunyai sifat kental kekuning-kuningan dan alkalis (basa). Vesikula seminalis dibatasi oleh epitel yang menyekresikan zat mukoid yang mengandung fruktosa (sumber energi bagi sperma) dan prostaglandin.

b) Kelenjar Prostat

Kelenjar prostat terletak di bawah vesika urinaria melekat pada dinding bawah vesika urinaria di sekitar uretra bagian atas. Prostat mengeluarkan sekret cairan yang bercampur sekret dari testis, yang menyumbang 15% dari volume total cairan semen/ alkali seperti susu dengan komponen pentingnya adalah asam fosfatase, seng, sitrat, kalsium dan protease. Kandungan tersebut membuat cairan semen menjadi lebih encer. Produk dari kelenjar prostat langsung masuk ke dalam uretra melalui beberapa saluran kecil.

c) Kelenjar Bulbouretra

Kelenjar bulbouretra atau kelenjar Cowper adalah sepasang kelenjar kecil di sepanjang uretra di bawah prostat yang mensekresikan mucus bening sebelum ejakulasi/sebelum penis mengeluarkan semen dan sperma. Kelenjar bulbouretra berfungsi untuk menetralkisir suasana asam dalam saluran uretra.

3) Duktus (saluran reproduksi)

Sperma dari testis ke luar tubuh melalui saluran reproduksi. Saluran reproduksi meliputi epididimis, vas deferens, saluran ejakulasi, dan uretra.

a) Tubulus Seminiferus

Tubulus Seminiferus merupakan tempat produksi dari sperma, yang selanjutnya akan di masukkan ke Epididimis untuk dimatangkan.

b) Epididimis

Epididimis merupakan saluran reproduksi yang berfungsi sebagai tempat pematangan sperma. Epididimis dibentuk oleh saluran berlekuk-lekuk yang tidak teratur yang panjangnya lebih kurang 6 cm terletak disepanjang atas tepi dan belakang testis serta menjadi tempat penyimpanan sperma sementara sampai sperma menjadi matang dan bergerak menuju vas deferens.

c) Vas deferens

Saluran ini merupakan lanjutan dari epididimis. Vas deferens menjulur disekeliling dan di belakang kandung kemih, fungsinya adalah saluran tempat keluarnya sperma/mengangkut sperma menuju vesikula seminalis (kantong sperma). Tempat vas deferens bergabung dengan vesika seminalis membentuk duktus ejakulasi.

d) Saluran ejakulasi

Saluran ejakulasi merupakan saluran pendek yang menghubungkan vas deferens dengan uretra. Fungsi saluran ejakulasi untuk mengeluarkan sperma menuju uretra. Pengeluaran urine tidak bersamaan dengan ejakulasi karena diatur oleh kontraksi prostat.

4) Saluran Uretra

Saluran Uretra merupakan saluran akhir reproduksi yang terdapat didalam penis. Uretra membentang melalui penis dan membuka ke luar pada ujung penis, yang mempunyai fungsi sebagai saluran urine dari kandung kemih (vesica urinaria) keluar tubuh dan sebagai saluran untuk jalannya semen dari kantong semen.

## 2. Organ Reproduksi Perempuan dan Fungsinya

Berikut adalah organ reproduksi perempuan bagian eksterna dan interna (Amelia & Cholifah, 2018):

### a. Organ Reproduksi Perempuan Bagian Eksterna

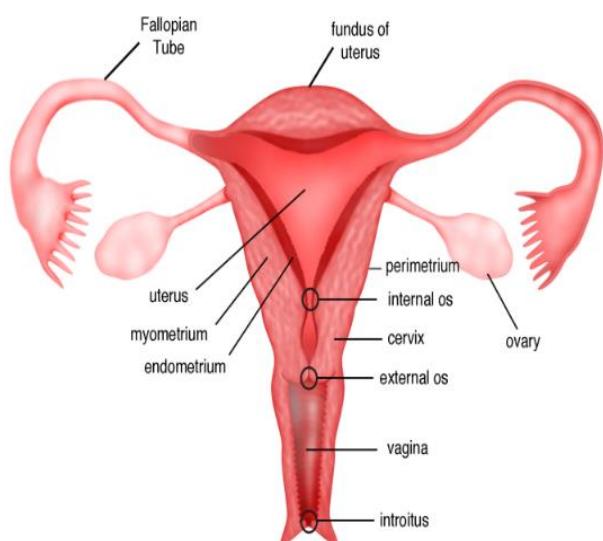
- 1) Labia mayora, homolog dengan skrotum yang dimiliki oleh laki-laki dan termasuk struktur terbesar alat kelamin luar perempuan yang tebal, berlapiskan jaringan lemak dan ditumbuhi rambut. Labia mayora ini mengelilingi organ pada alat kelamin luar lainnya dan terdiri atas dua lipatan yang memanjang berjalan ke

- kaudal dan dorsal dari mons pubis. Labia mayora membungkus dan melindungi bagian vulva.
- 2) Labia minora berupa lipatan kulit yang halus dan tidak memiliki lapisan lemak, terletak di sebelah medial dari labia mayora serta tidak tertutupi rambut seperti labia mayora. Permukaan ini lebih banyak folikel sebasea untuk menjaga labia minora tetap basah, dan juga terdapat banyak serabut saraf sehingga akan sensitif terhadap rangsangan seks, sehingga memfasilitasi hubungan seks. Ketika membran yang berada di bibir tipis ini dirangsang oleh sentuhan atau tekanan, maka kelenjar tersebut akan menghasilkan sekresi atau cairan pelumas.
  - 3) Mons veneris/pubis berupa tonjolan lemak yang besar yang terletak diatas symphysis sebagai pertemuan antara sepasang labia mayora dan daerah yang ditumbuhi oleh rambut kemaluan yang kasar setelah dewasa. Sebagian besar mons pubis terisi oleh lemak, jumlah jaringan lemak bertambah pada pubertas dan berkurang setelah menopause.
  - 4) Klitoris disebut juga klentit, berupa tonjolan kecil dan homolog dengan penis pada pria. Sebagian besar tersembunyi di antara kedua labia minora. Klitoris merupakan sebuah jaringan erektil yang mengandung banyak pembuluh darah dan serat saraf sensoris sehingga sangat sensitive, dapat mengeras dan tegang jika terjadi ransangan. Fungsi utama klitoris adalah menstimulasi dan meningkatkan ketegangan dalam hubungan seks. Dibawah klitoris terdapat orificium urethrae yang merupakan muara dari saluran kencing.
  - 5) Himen sering disebut sebagai selaput darah, merupakan jaringan yang menutupi lubang vagina bersifat rapuh dan mudah robek, biasanya akan mengalami robekan saat pertama kali melakukan hubungan seksual. Himen ini berlubang sehingga menjadi saluran dari lendir yang di keluarkan uterus dan darah saat menstruasi.
  - 6) Vestibula merupakan alat reproduksi bagian luar yang berbentuk seperti perahu atau lonjong, terletak di antara labia minora, klitoris dan fourchette. Di dalam vestibula ini terdapat himen (selaput darah), lubang vaginal uretra, dan lubang-lubang dari

beberapa saluran. Lubang vagina merupakan bagian yang paling besar pada vestibula dan dibatasi oleh himen. Permukaan vestibulum yang tipis dan agak berlendir mudah teriritasi oleh bahan kimia, panas, dan friksi.

- 7) Perineum merupakan daerah muskular yang ditutupi kulit antara introitus vagina dan anus. Perineum memainkan peranan penting dalam menahan organ panggul, berkemih, buang air besar, termasuk berperan dalam proses melahirkan.

### b. Organ Reproduksi Perempuan Bagian Interna



**Gambar 3.2: Organ Reproduksi Perempuan Bagian Eksterna**

#### 1) Uterus

Uterus pada wanita hanya ada satu dan tersusun atas otot tebal yang kuat, cekung dan tampak seperti bola lampu/buah peer terbalik, yang terletak di pelvis minor di antara kandung kemih dan rectum, dapat mengembang selama masa kehamilan untuk mengakomodasi fetus. Ukuran uterus tergantung dari usia wanita, pada anak-anak ukuran uterus sekitar 2-3 cm, nullipara 6-8 cm, dan multipara 8-9 cm. Uterus terdiri dari tiga bagian yaitu: Fundus uteri yang merupakan bagian yang paling atas, badan/corpus merupakan bagian utama dari uterus, dan cervix uteri yang merupakan bagian paling bawah dan berhubungan langsung dengan vagina.

Terdapat tiga lapisan utama uterus, yaitu perimetrium yang merupakan lapisan yang paling luar, miometrium yang merupakan lapisan tengah yang membentuk dinding uterus menjadi lebar, selama proses kelahiran kontraksi otot polos penyusun myometrium ini sangat membantu untuk mendorong fetus ke luar rahim dan lapisan endometrium yang merupakan lapisan paling dalam berupa membran mukosa, fungsi utamanya adalah tempat menunjang pertumbuhan dan perkembangan janin. Endometrium akan mengalami penebalan pada saat ovulasi dan apabila tidak ada pembuahan, maka akan mengalami pengelupasan/meluruh dan keluar sebagai darah menstruasi (Hapsari, 2019).

2) Ovarium (ovary)

Ovarium berbentuk seperti buah kenari terletak di dalam rongga abdomen, menggantung dan bertautan melalui mesenterium di kiri dan kanan uterus. Ovarium berfungsi menghasilkan sel telur (ovum) dan hormon (estrogen dan progesteron) yang ikut mempengaruhi berlangsungnya masa kehamilan. Setiap ovarium terbungkus dalam kapsul pelindung yang keras dan mengandung banyak bulatan-bulatan yang disebut folikel. Tiap folikel mengandung sel telur (oosit) yang berada pada lapisan tepi ovarium. Setiap bulan sebuah folikel berkembang dan melepaskan ovum kira-kira di pertengahan (hari ke-14) siklus menstruasi.

Seorang perempuan memiliki kira-kira 400.000 buah folikel, yang dibawanya sejak lahir dan folikel ini sudah terbentuk sebelum kelahirannya yaitu sekitar umur 16 minggu di dalam kandungan, hanya beberapa ratus ribu saja yang dapat membebaskan sel telur selama tahun-tahun reproduksi seorang perempuan, mulai dari pubertas sampai tercapainya masa menopause (Hapsari, 2019).

3) Tuba Fallopi (oviduk)

Oviduk atau saluran telur merupakan saluran penghubung antara ovarium dan rahim (uterus) atau membentang dari uterus ke masing-masing ovarium. Oviduk ini berfungsi untuk tempat terjadinya konsepsi, membawa sperma dan sel telur ke tempat

terjadinya pembuahan, yaitu pada bagian ampula tuba, tempat pertumbuhan dan perkembangan hasil konsepsi sampai mencapai bentuk blastula yang siap mengadakan implantasi. Oviduk berjumlah sepasang, dengan panjang sekitar 12 cm dan diameter 3-8cm yang terdiri dari bagian pars interstitialis merupakan bagian tabung yang paling dekat dengan uterus, pars istmika, pars ampularis merupakan bagian dimana pembuahan terjadi dan bagian infundibulum yang terdapat fimbria untuk menangkap telur yang matang dari ovarium dan menyalurnkannya ke dalam tuba.

#### 4) Vagina

Vagina adalah suatu tuba berdinding tipis yang dapat melipat dan mampu meregang secara luas karena tonjolan serviks ke bagian atas vagina. Panjang dinding anterior vagina hanya sekitar 9 cm, sedangkan panjang dinding posterior 11 cm. Vagina terletak di depan rectum dan di belakang kandung kemih. Vagina merupakan saluran muskulomembraneus yang menghubungkan rahim dengan vulva. Jaringan muskulusnya merupakan kelanjutan dari muskulus sfingter ani dan muskulus levator ani. Berfungsi sebagai organ kopulasi/jalur penetrasi penis, jalan lahir, dan jalur keluarnya darah menstruasi.

Berdasarkan fungsi fisiologisnya, alat reproduksi Perempuan mempunyai 4 fungsi, yaitu:

##### a) Fungsi Seksual

Alat yang berperan adalah vulva dan vagina. Saat melakukan senggama, maka penetrasi oleh penis melalui introitus/lubang vagina sehingga sperma dapat tersalurkan dan Kelenjar pada vulva yang dapat mengeluarkan cairan, berguna sebagai pefumas pada saat sanggama.

##### b) Fungsi Hormonal

Peran indung telur dan rahim didalam mempertahankan ciri kewanitaan dan pengaturan haid. Perubahan-perubahan fisik dan psikis yang terjadi sepanjang kehidupan seorang wanita erat hubungannya dengan fungsi indung telur yang menghasilkan hormon-harmon wanita yaitu estrogen dan progesteron. Dalam masa kanak-kanak indung telur belum

menunaikan fungsinya dengan baik. Indung telur mulai berfungsi, yaitu kurang lebih pada usia 9 tahun, mulailah secara produktif menghasilkan hormon-hormon wanita. Hormon-hormon ini mengadakan interaksi dengan hormon-hormon yang dihasilkan kelenjar-kelenjar di otak. Akibatnya terjadilah perubahan-perubahan fisik pada Wanita.

c) Fungsi Menstruasi

Menstruasi atau haid yang terjadi secara bersiklus, timbul karena pengaruh-pengaruh hormon yang berinteraksi terhadap setiap lendir rahim (endometrium). Lapisan tersebut berbeda ketebalannya dari hari kehari, paling tebal terjadi pada saat masa subur, yang mana endometrium dipersiapkan untuk kehamilan. Bila kehamilan tidak terjadi, tapisan ini mengelupas dan terbuang berupa darah haid (Villasari, 2021).

d) Fungsi reproduksi (Melanjutkan keturunan)

Tugas reproduksi dilakukan oleh indung telur/ovarium, saluran telur/tuba fallopi dan rahim. Sel telur yang setiap bulannya dikeluarkan dari kantung telur pada saat masa subur akan masuk kedalam saluran telur untuk kemudian bertemu dan menyatu dengan sel benih pria (spermatozoa). Selain itu, vulva dan vagina juga berfungsi sebagai jalan lahir.

## C. Hormon-Hormon Reproduksi

### 1. Defenisi Hormon

Hormon merupakan mediator kimia yang mengatur aktivitas sel/organ tertentu, yang diproduksi oleh kelenjar-kelenjar dalam sistem endokrin. Hormon ini nantinya akan berperan sebagai penunjang hampir keseluruhan fungsi utama tubuh. Hormon akan bertindak seperti molekul pembawa pesan di dalam tubuh. Setelah dibuat dalam satu bagian tubuh, mereka melakukan perjalanan ke bagian lain dari tubuh di mana mereka membantu mengontrol bagaimana sel-sel dan organ-organ dalam melakukan fungsi masing-masing. Hormon dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah yang tidak terlalu banyak, tetapi jika kekurangan atau berlebihan akan mengakibatkan hal yang tidak baik (kelainan seperti penyakit)

sehingga dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan serta proses fisiologis didalam tubuh.

Pada makhluk hidup, khususnya manusia hormon dihasilkan oleh kelenjar yang tersebar dalam tubuh. Hormon mempunyai karakteristik unik dan berbeda dari sistem-sistem lain di dalam tubuh, di antaranya: hormon mempunyai pola sekresi yang pulsatif dan siklik dan bersifat naik turun pada kurun waktu tertentu, sekresi hormon bergantung kepada substrat atau senyawa lain (contoh: hormon paratiroid yang mengatur kadar kalsium dalam tubuh, sekresinya dipengaruhi oleh kadar kalsium dalam serum darah), beberapa hormon mempunyai pola sekresi diurnal, yaitu sekresi akan naik turun dalam periode 24 jam (contoh: hormon kortisol yang akan meningkat pada pagi hari, namun akan turun di malam hari), hormon jarang bertindak sendiri tetapi membutuhkan kolaborasi atau intervensi hormon lain untuk mencapai efek penuh (Masri, 2014).

Hormon bekerja dengan mekanisme umpan balik baik positif maupun negatif yang akan memastikan kondisi tubuh dalam keadaan optimal untuk kelangsungan metabolismenya. Hormon bersifat dependen dan independen (sekresi hormon dari satu kelenjar akan menginduksi sekresi hormon dari kelenjar lain), hormon hanya bekerja pada sel/jaringan/organ tertentu yang reaktif dan mempunyai reseptor yang spesifik.

## 2. Prinsip Kerja Hormon

- a. Hormon adalah molekul pembawa pesan dari sistem endokrin. Adanya rangsangan dari luar maupun dari dalam menyebabkan kelenjar endokrin memproduksi dan mengeluarkan hormon ke dalam plasma darah (namun masing-masing hormon hanya mempengaruhi sel-sel tertentu, yang disebut sel target, sebuah sel target dipengaruhi oleh hormon tertentu karena memiliki protein reseptor yang spesifik untuk hormon tersebut).
- b. Hormon berjalan melalui aliran darah sampai menemukan sel target dengan reseptor yang cocok yang dapat mengikat dan meningkatkan aktifitas adenil siklase yang terdapat pada membran. Ketika hormon berikatan dengan reseptor, hal itu menyebabkan perubahan dalam sel. Bagaimana proses ini bekerja, tergantung pada apakah hormon adalah hormon steroid atau hormon non-steroid.

Hormon steroid terbuat dari lipid, seperti fosfolipid dan kolesterol. Mereka larut dalam lemak, sehingga mereka dapat berdifusi melintasi membran plasma sel target dan mengikat dengan reseptor dalam sitoplasma sel. Hormon steroid dan reseptor membentuk kompleks yang bergerak ke dalam inti dan mempengaruhi ekspresi gen, pada dasarnya bertindak sebagai faktor transkripsi. Contoh hormon steroid adalah kortisol dan hormon seks/Hormon reproduksi. Hormon steroid melintasi membran plasma dari sel target dan mengikat dengan reseptor di dalam sel.

Hormon non-steroid terbuat dari asam amino. Mereka tidak larut dalam lemak, sehingga mereka tidak dapat berdifusi melintasi membran plasma sel target. Sebaliknya, hormon non-steroid berikatan dengan reseptor pada membran sel. Pengikatan hormon memicu enzim dalam membran sel. Enzim mengaktifkan molekul lain, yang disebut pesan kedua, yang mempengaruhi proses dalam sel. Kebanyakan hormon endokrin adalah hormon non-steroid, termasuk hormon insulin dan tiroid. Hormon non-steroid berikatan dengan reseptor pada membran plasma sel target. Kemudian, pembawa pesan sekunder mempengaruhi proses sel.

Hormon bekerja dengan mengikat reseptor protein baik di dalam sel target atau pada membran plasma mereka. Pengikatan hormon steroid membentuk kompleks hormon-reseptor yang mempengaruhi ekspresi gen dalam inti sel target. Pengikatan hormon non-steroid mengaktifkan pesan kedua yang mempengaruhi proses dalam sel target.

### 3. Hormon-Hormon Reproduksi

Sistem reproduksi pada pria maupun wanita dipengaruhi oleh sistem hormonal. Hormon yang mempengaruhi sistem reproduksi adalah, FSH dan LH, GnRH, estrogen, progesterone dan testosterone, Prolaktin dan Oksitosin. Semua hormone tersebut memiliki peranan penting dalam sistem reproduksi pria dan wanita serta perkembangan sex sekunder. Hormon reproduksi disekresikan sepanjang hidup seseorang dengan kadar yang berbeda, produksinya meningkat pada masa pubertas dan akan menurun dengan bertambahnya usia.

Hormon reproduksi merupakan molekul steroid derivat dari kolesterol. Hormon reproduksi berada di sitoplasma bergabung dengan protein reseptor spesifik. Hormon reproduksi pada konsentrasi tinggi bekerja langsung melalui aktivitas enzim-enzim yang ada di membran sel-sel target (Amelia & Cholifah, 2018).

Berikut beberapa hormon reproduksi pada laki-laki dan perempuan beserta fungsi masing-masing:

**a. Hormon Testosteron**

Testis mensekresikan beberapa hormone reproduksi pria yang secara kolektif disebut hormone androgen termasuk didalamnya testosterone, sedangkan ovarium pada wanita juga membuat hormon ini, namun dalam jumlah yang lebih kecil. Testosteron yang merupakan hormon terbanyak pada pria dibandingkan dengan hormon yang lainnya. Testosterone mulai dibentuk oleh testis janin laki laki pada usia embrio 7 minggu. Testosteron penting bagi tahap pembelahan sel-sel germinal untuk membentuk sperma terutama pembelahan meosis untuk membentuk spermatosit sekunder. Testosterone merupakan hormone yang penting dalam proses perkembangan sex laki laki selama masa janin, bertanggung jawab terhadap perkembangan karakteristik tubuh pria termasuk pembentukan penis, skrotum dan kelenjar prostate dan juga menekan pembentukan organ genital wanita.

Efek testosterone menyebabkan turunnya testis kedalam skrotum pada 2-3 bulan terakhir masa gestasi ketika testis mulai mensekresikan testosterone dalam jumlah yang bermakna. Setelah masa pubertas peningkatan jumlah testosterone menyebabkan penis, skrotum dan testis membesar kurang lebih 8 kali sampai usia dibawah 20 tahun, dan penis semakin memanjang. Perkembangan karakter seksual sekunder amat dipengaruhi oleh testosterone dimulai masa pubertas dan diakhiri pada saat dewasa.

Testosterone menyebabkan pertumbuhan rambut di sekitar organ reproduksi eksterna, di atas linea alba abdomen dan kadang kadang sampai umbilicus dan diatasnya, rambut diarea sekitar wajah/jenggot, ketiak, biasanya di dada dan sedikit di bagian tubuh yang lain seperti di punggung. Testosteron juga berperan pada perubahan suara menjadi lebih berat suara khas pria dewasa,

meningkatkan ketebalan kulit, menyebabkan terbentuknya jerawat dimasa pubertas, meningkatkan pembentukan protein dan perkembangan otot dimana setelah masa pubertas rata-rata meningkat 50% dibandingkan pada wanita. Selain itu, remaja laki-laki mengalami penambahan berat dan tinggi badan yang signifikan setelah memasuki masa pubertas. Testosteron juga akan memengaruhi massa tulang dan gairah seksual.

**b. Hormon LH (Luteinizing Hormone) dan FSH (Folicle Stimulating Hormone)**

LH dan FSH disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. LH berfungsi menstimulasi sel-sel Leydig untuk mensekresi hormon testosteron, saat hormon ini dilepaskan ke dalam darah, maka akan terjadi produksi dan pelepasan hormon testosteron sebagai hormon utama pada pria. LH pada wanita bertugas untuk membantu tubuh mengatur siklus menstruasi dan ovulasi. Sedangkan FSH, merangsang pertumbuhan folikel dalam ovarium sehingga matang yang disebut folikel de Graaf dan kemudian LH dan FSH bekerja sama untuk menyekresikan estrogen dari folikel de Graaf, bila estrogen dibentuk dalam jumlah yang besar menyebabkan pengurangan produksi FSH sedangkan produksi LH bertambah dan merangsang terjadinya ovulasi. Selain itu, FSH juga sangat penting agar organ reproduksi pria dapat menghasilkan sperma dan merangsang perubahan spermatogonia menjadi spermatosit dalam tubulus seminiferus (Hapsari, 2019).

**c. Hormon Estrogen Dan Progesteron**

Estrogen dan progesterone merupakan hormone yang dihasilkan ovarium. Kedua hormon ini tidak disekresikan dalam jumlah yang konstan selama siklus seksual bulanan pada wanita, tetapi disekresikan dalam jumlah yang berbeda pada setiap bagian/fase siklus.

1) Estrogen

Estrogen adalah sekelompok senyawa steroid yang memiliki fungsi utama sebagai hormon seks wanita. Hormon estrogen berfungsi untuk membantu perkembangan dan perubahan tubuh saat pubertas, termasuk perkembangan fungsi

organ seksual, dan memastikan proses ovulasi dalam siklus menstruasi bulanan

Pada masa pubertas jumlah estrogen yang dihasilkan dipengaruhi oleh hormone gonadotropin, jumlahnya pun bertambah 20 kali lipat atau lebih, ovarium, tuba fallopi, uterus bertambah besar beberapa kali lipat. Begitu juga pada genitalia eksterna dengan penyimpanan lemak di bagian atas pubis dan labia majora, termasuk berperan dalam perkembangan dari jaringan stromal dari payudara, pertumbuhan dari sistem duktus payudara dan penyimpanan lemak di payudara, membantu pertumbuhan rambut pada kepala, serta rambut pubis dan ketiak, pembentukan kulit yang lebih tebal dan lembut (Villasari, 2021).

Estrogen juga merubah epitel vagina dari bentuk kuboidal menjadi stratified sehingga lebih tahan terhadap trauma dan infeksi, serta estrogen juga mempermudah pertumbuhan folikel ovarium. Selain itu, estrogen menyebabkan proliferasi dari lapisan jaringan glandular, menyebabkan jumlah epitel bersilia yang melapisi tuba falopii bertambah, sehingga aktifitas dari silia ini pun meningkat. Silia-silia ini selalu bergerak kearah uterus sehingga dapat membantu ovum yang telah dibuahi bergerak kearah yang tepat. Hormon ini juga berperan dalam proses keluarnya ASI setelah persalinan, mengatur mood atau suasana hati. Pada saat menopause, estrogen mulai berkurang sehingga dapat menimbulkan beberapa efek, di antaranya hot flash, berkeringat pada waktu tidur, dan kecemasan yang berlebihan.

## 2) Progesteron

Progesterone adalah hormone yang dilepaskan setelah ovulasi dan disekresikan oleh korpus luteum. Fungsi progesterone yang paling penting adalah untuk membantu/mempercepat perubahan endometrium selama pertengahan terakhir dari siklus bulanan wanita, hal ini untuk mempersiapkan uterus untuk implantasi dari ovum yang sudah dibuahi. Progesterone juga mengurangi frekuensi dan intensitas kontraksi uterus sehingga mencegah terlepasnya ovum yang sudah tertanam di endometrium. Progesteron membantu meningkatkan sekresi dari lapisan mukosa tuba fallopi, sekresi ini penting sebagai sumber

nutrisi untuk ovum yang telah dibuahi. Selama kehamilan, kadar hormon progesteron dalam tubuh tetap tinggi. Hal ini mencegah tubuh menghasilkan sel telur baru dan mempersiapkan tubuh untuk memproduksi ASI. Bila tidak terjadi pembuahan, kadar hormon progesteron dalam tubuh akan turun dan memicu terjadinya menstruasi.

#### **d. Hormon Prolaktin**

Hormon Prolaktin hanya ditemukan pada wanita yang mengalami menstruasi dan masa laktasi, yang dibentuk di lobus anterior kelenjar hipofise. Fungsi hormon prolaktin adalah mempertahankan produksi progesteron dari korpus luteum.

#### **e. Hormon Oksitosin**

Oksitosin adalah hormon pada manusia yang diproduksi oleh hipotalamus dan berfungsi untuk merangsang kontraksi yang kuat pada dinding rahim/ uterus sehingga mempermudah dalam membantu proses kelahiran. Oksitosin juga berperan dalam menimbulkan rasa empati dan kesetiaan serta meningkatkan rasa percaya satu sama lain. Sedangkan dalam hubungan seksual, sentuhan fisik seperti berpegangan tangan, memeluk, mencium, dan menyentuh bayi atau pasangan akan mendorong pelepasan oksitosin yang berperan dalam memperkuat ikatan emosi. Selain itu, oksitosin juga mendukung pergerakan sperma menuju sel telur. Dalam bidang medis, oksitosin digunakan untuk mengurangi perdarahan setelah persalinan, mengurangi nyeri, hingga terapi tambahan untuk mengatasi depresi (Amelia & Cholifah, 2018).

#### **f. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)**

GnRH di produksi oleh neuron Hipotalamus. Pada wanita, GnRH memicu ovulasi dengan meningkatkan produksi LH dan FSH, yang membantu mempersiapkan sel telur untuk dibuahi. Pada pria, GnRH memicu produksi testosterone, yang membantu mempertahankan kualitas dan jumlah sperma. Kadar GnRH yang tidak normal bisa memengaruhi produksi LH dan FSH dan menyebabkan masalah pada kesuburan. Kadar GnRH yang terlalu tinggi bisa memicu produksi LH dan FSH yang berlebihan dan menyebabkan masalah seperti endometriosis dan siklus menstruasi yang tidak teratur. Kadar GnRH yang terlalu rendah bisa mempengaruhi produksi hormon reproduksi

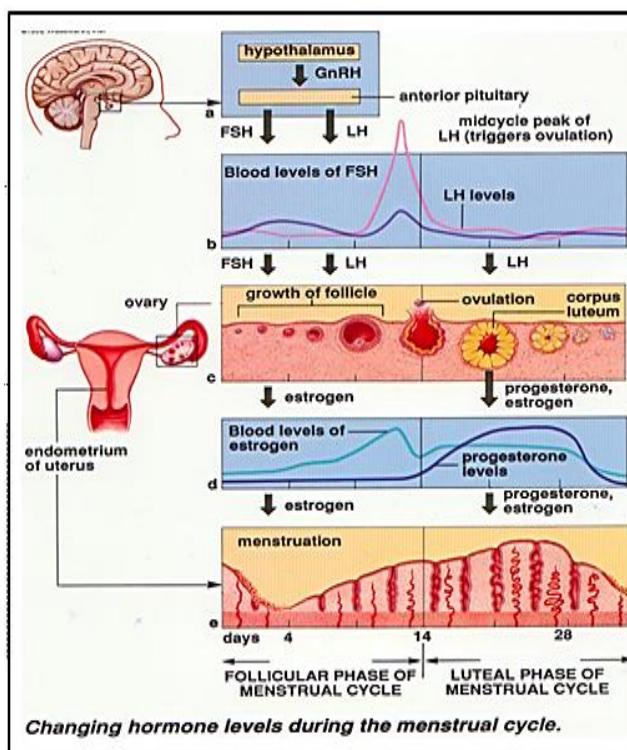
seperti estrogen dan testosterone dan menyebabkan masalah seperti infertilitas dan disfungsi seksual.

## D. Siklus Menstruasi Dan Konsepsi

### 1. Siklus Menstruasi

Menstruasi adalah luruhnya endometrium/pelepasan dinding rahim yang disertai dengan perdarahan/pengeluaran darah yang dimulai sekitar 14 hari setelah ovulasi. Jika seorang wanita tidak mengalami kehamilan, maka siklus menstruasi akan terjadi setiap bulannya. Normalnya, siklus menstruasi pada wanita adalah 28 hari atau antara 21-35 dan lama haid antara 3-7 hari. Menstruasi disebabkan oleh berkurangnya estrogen dan progesteron secara tiba-tiba, terutama progesteron pada akhir siklus ovarium bulanan. Dengan mekanisme yang ditimbulkan oleh kedua hormon terhadap sel endometrium, maka lapisan endometrium yang nekrotik dapat dikeluarkan disertai dengan perdarahan yang normal (Villasari, 2021).

Fase-fase yang terjadi selama siklus menstruasi (*Silahkan perhatikan gambar dibawah*):



Gambar 3.3: Fase Siklus Menstruasi

### **a. Fase Folikuler**

Dimulai pada hari pertama periode menstruasi. hal-hal yang terjadi selama fase folikuler meliputi:

- 1) Pelepasan GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) dari hipotalamus GnRH kemudian merangsang pituitari anterior untuk menyekresi kan Follicle stimulating hormone (FSH/hormon perangsang folikel) dan luteinizing hormone (LH) menuju ke ovarium untuk merangsang perkembangan beberapa sel telur di dalam ovarium. Telur-telur itu berada di dalam kantungnya masing-masing yang disebut folikel.
- 2) Saat fase folikuler berkembang, satu buah folikel di dalam salah satu ovarium menjadi dominan dan terus matang (folikel de graaf). Folikel dominan ini menekan seluruh folikel lain kelompoknya sehingga yang lain berhenti tumbuh dan mati. Folikel dominan akan terus memproduksi estrogen.
- 3) Estrogen mempunyai pengaruh terhadap endometrium yaitu menyebabkan endometrium tumbuh atau berproliferasi/fase proliferasi (ovarium sedang melakukan proses pembentukan/ proses perbaikan regeneratif, setelah endometrium mengelupas sewaktu menstruasi). Fase proliferasi merupakan periode pertumbuhan cepat yang berlangsung sejak sekitar hari ke-5 sampai hari ke-14 dari siklus haid. Dalam fase ini endometrium tumbuh menjadi tebal  $\pm$  3,5 mm atau sekitar 8-10 kali lipat dari semula, yang akan berakhir saat ovulasi.

### **b. Fase Ovulasi**

Biasanya dimulai sekitar 14 hari setelah fase folikuler. Fase ini adalah titik tengah dari siklus menstruasi, dengan periode menstruasi berikutnya akan dimulai sekitar 2 minggu kemudian.

Peristiwa pada fase ovulasi meliputi:

- 1) Peningkatan estrogen dari folikel dominan memicu lonjakan jumlah LH yang diproduksi oleh otak sehingga menyebabkan folikel dominan melepaskan sel telur dari dalam ovarium.
- 2) Sel telur dilepaskan (proses ini disebut sebagai ovulasi) dan ditangkap oleh ujung-ujung tuba fallopi yang mirip dengan tangan (fimbria). Fimbria kemudian menyapu telur masuk ke

- dalam tuba falopi. Sel telur akan melewati tuba Fallopi selama 2-3 hari setelah ovulasi.
- 3) Selama tahap ini terjadi pula peningkatan jumlah dan kekentalan lendir serviks. Jika seorang wanita melakukan hubungan intim pada masa ini, lendir yang kental akan menangkap sperma pria, memeliharanya, dan membantunya bergerak ke atas menuju sel telur untuk melakukan fertilisasi.

#### c. Fase Luteal

Dimulai tepat setelah ovulasi. Pada ovulasi ini kadang-kadang terdapat perdarahan sedikit yang akan merangsang peritoneum di pelvis, sehingga timbul rasa sakit yang disebut intermenstrual pain. Setelah ovulasi terjadi, dibentuklah korpus rubrum (berwarna merah oleh karena perdarahan tersebut), yang akan menjadi korpus luteum (warnanya menjadi kuning) di bawah pengaruh hormon-hormon LH. Korpus luteum menghasilkan hormon progesteron yang mempersiapkan uterus agar siap ditempati oleh embrio.

Progesteron ini mempunyai pengaruh terhadap endometrium yang telah berproliferasi dan menyebabkan kelenjar-kelenjarnya berkeluk-keluk dan bersekresi (masa sekresi). Jika sperma telah memfertilisasi sel telur (proses pembuahan), telur yang telah dibuahi (embrio) akan melewati tuba falopi kemudian turun ke uterus untuk melakukan proses implantasi. Pada tahap ini, si wanita sudah dianggap hamil.

#### d. Fase Sekresi

Berlangsung sejak hari ovulasi sampai sekitar tiga hari sebelum periode menstruasi berikutnya. Pada akhir fase sekresi, endometrium sekretorius yang matang dengan sempurna dan mencapai ketebalannya. Bila tidak ada pembuahan, korpus luteum berdegenerasi dan ini mengakibatkan kadar estrogen dan progesteron menurun/menyusut.

Menurunnya kadar estrogen dan progesteron menimbulkan efek pada arteri yang berkeluk-keluk di endometrium. Tampak dilatasi dan statis dengan hyperemia yang diikuti oleh spasme dan iskemia, sehingga suplai darah ke endometrium fungsional terhenti dan terjadi nekrosis. Sehingga lapisan fungsional endometrium tidak dapat

bertahan dan akhirnya luruh dan keluar menjadi darah menstruasi (Sinaga et al, 2017)

## 2. Konsepsi

### a. Defenisi konsepsi

Konsepsi/fertilisasi (pembuahan) adalah peleburan inti sel gamet laki-laki (sperma) dengan inti sel gamet perempuan (ovum/oosit sekunder) yang berlangsung di ampula tuba menghasilkan sel baru yang disebut zigot (Yulizawati, 2017).

*Beberapa lapisan pada ovum, yaitu:*

- 1) Membran vitellin yaitu lapisan transparan/membran plasma di bagian dalam ovum dan memiliki fungsi yang sama seperti pada sel lain, terutama untuk mengontrol apa yang masuk dan keluar dari mereka.
- 2) Zona Pellusida yang dikenal sebagai jelly mantel yaitu lapisan pelidung ovum yang tebal dan terletak di bagian tengah. Terdiri dari protein dan mengandung reseptor untuk spermatozoa (terlibat dalam pengikatan sperma selama pembuahan dan mencegah lebih dari satu sperma memasuki sel telur).
- 3) Korona radiata yaitu merupakan sel-sel granulosa yang melekat disisi luar oosit dan merupakan mantel terluar ovum yang paling tebal.

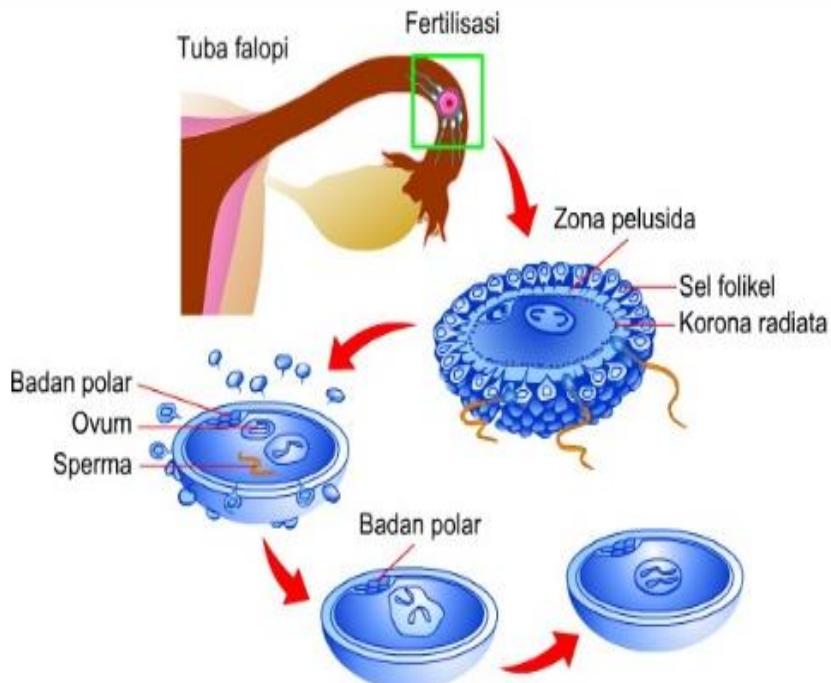
Sel telur akan bertahan 6-24 jam setelahiovulasikan, apabila tidak difertilisasi oleh sperma, ovum berdegenerasi dan direabsorbsi. Ovum berisi satu set DNA haploid, mengandung 23 kromosom yang diperlukan sebagai kode penentu sifat dan fisik dari keturunannya. Ketika bertemu dengan sperma yang juga berisi satu set DNA haploid maka akan terbentuk sebuah zigot.

- 4) Sperma

Menurut parameter oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika Serikat, volume sperma normal (jumlah sperma yang dihasilkan ketika seseorang mengalami ejakulasi) berkisar antara 1,5-5 ml. Sedangkan menurut WHO, volume spermarata-rata adalah 3,7 ml, dengan volume maksimal rata-rata 6,8 ml. Tiap 1 ml air mani yang dikeluarkan seorang pria mengandung sekitar 15 juta sperma.

Spermatozoa dapat bertahan hidup di dalam saluran reproduksi wanita selama kira-kira 24 jam.

### b. Proses terjadinya Konsepsi



**Gambar 3.4: Proses Terjadinya Konsepsi**

- 1) Pada saat dilakukan senggama dan semen ejakulasi (air mani) yang mengandung sperma keluar, maka sperma bergerak cepat dari vagina ke rahim dan selanjutnya masuk ke dalam saluran telur (tuba). Pergerakan naik ini di sebabkan oleh kontraksi otot-otot uterus dan tuba. Pada saat sampai di saluran kelamin wanita, spermatozoa belum mampu membuahi oosit. Sperma harus mengalami kapasitasi dan reaksi akrosom.
- 2) Sperma bergerak dengan gerakan flagel pada ekornya, beberapa sperma dapat mencapai tempat fertilisasi dalam waktu rata-rata yang dibutuhkan ialah 4-6 jam, sperma akan tetap hidup dalam sistem reproduksi wanita selama 2-3 hari. Kebanyakan sperma akan menghilang di vagina, di dalam dinding serviks, di endometrium, atau sperma memasuki saluran yang tidak memiliki ovum.
- 3) Oosit sekunder mengeluarkan fertilizin untuk menarik sperma agar mendekatinya. Sewaktu sperma berjalan mendekati ovum melalui

tuba, enzim-enzim yang dihasilkan di sana akan membantu kapasitasi sperma. Kapasitasi adalah perubahan fisiologis yang membuat lapisan pelindung lepas dari kepala sperma sehingga terbentuk lubang kecil di akrosom, yang memungkinkan enzim seperti hiluronidase keluar yang dibutuhkan untuk melarutkan senyawa hialuronid pada corona radiata, agar sperma dapat menembus lapisan pelindung ovum (corona radiate) sebelum fertilisasi, kemudian akrosin dikeluarkan untuk menghancurkan glikoprotein pada zona pelusida dan anti fertilizin agar dapat melekat pada oosit sekunder dan proses ini disebut *reaksi akrosom*.

- 4) Apabila sperma telah berhasil menembus lapisan yang mengelilingi ovum (corona radiate), baik sperma maupun ovum, akan berada dalam membran dan membran tidak lagi dapat ditembus oleh sperma lain. Saat sperma dapat menembus sel telur, hanya kepala sperma yang bisa masuk. Dari ratusan juta sperma, hanya akan ada satu sperma yang berhasil menembus. Selanjutnya, inti sel sperma memasuki sitoplasma sel telur dan terjadilah peleburan antara inti sperma dengan ovum sehingga terbentuklah zigot yang terjadi di ampula tuba fallopi.

## E. Embriologi

### 1. Defenisi Embriologi

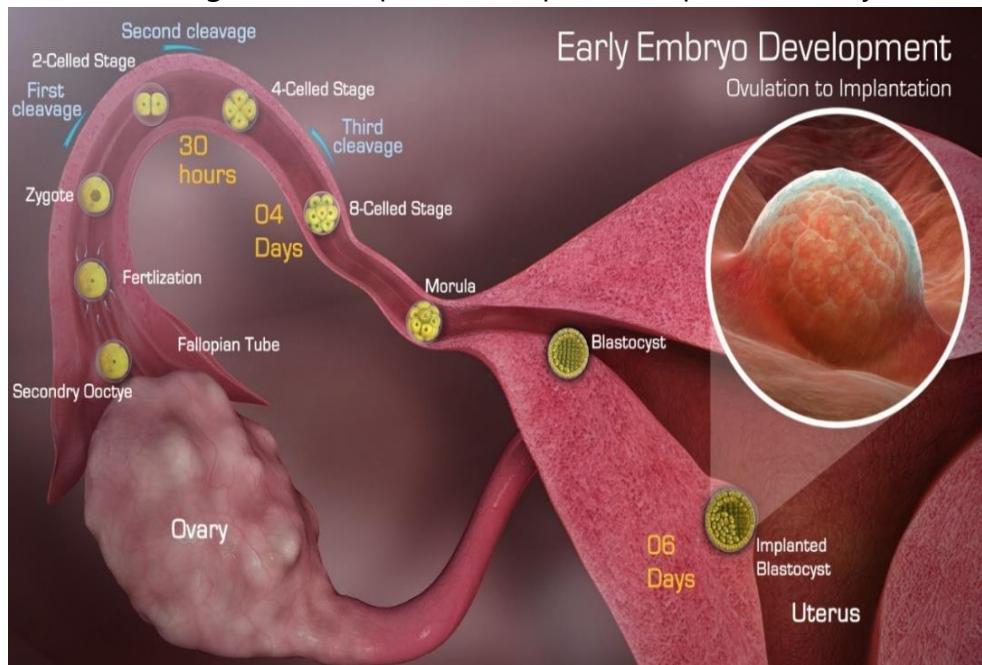
Embriologi berarti cabang biologi yang mempelajari pertumbuhan dan perkembangan tingkat awal individu, dalam lingkaran perkembangannya, yang dimulai dari sel telur tunggal yang telah dibuahi, ke arah susunan yang jauh lebih kompleks dan ke arah kehidupan bebas. Untuk organisme yang bereproduksi secara seksual, ketika sperma melebur dengan sel telur, hasilnya adalah sel yang disebut zigot, yang memiliki seluruh DNA dari kedua orang tuanya.

Zigot akan terpecah secara mitosis untuk menghasilkan satu organisme multisel, hasil proses inilah disebut embrio. Embrio merupakan eukariot diploid multisel dalam tahap pertama dalam perkembangan, dari waktu pembelahan sel pertama sampai kelahiran. Proses pembentukan dan perkembangan embrio disebut embryogenesis (Masri, 2014).

## 2. Embriogenesis

Pada manusia, terbentuk embrio (mudgah) antara umur 3-5 minggu masa kehamilan dan sudah tampak rancangan bentuk alat-alat tubuh.

Proses embriogenesis meliputi beberapa fase (Aprilia, 2020), yaitu:



Gambar 3.5: Proses Terjadinya Konsepsi

### a. Fase Cleavage (Pembelahan) Zigot

Fase ini terjadi selama zigot di saluran oviduk menuju endometrium dan tahapan ini adalah ketika zigot yang dalam beberapa jam telah mampu membelah dirinya (pembelahan sel) secara mitosis menghasilkan 2, 4, 8 dan 16 blastomer. Pembelahan sel ini berlangsung cepat hingga membentuk kluster sel yang disebut dengan morula, namun pembelahan ini tidak menambah ukuran zigot. Pada tahap pembelahan ini, zigot masih diselubungi oleh zona pelusida.

### b. Fase Morula

Setelah pembelahan zigot menjadi 16 sel, terjadi pembelahan menjadi 32 sel yang disebut morula. Fase morula merupakan bola padat yang penuh dengan sel-sel hasil pembelahan dan masih diselimuti oleh zona pelusida, blastomer terus mengalami pembelahan, menjadi 64. Pembelahan terus berlangsung sepanjang saluran oviduk.

### c. Fase Blastula

Setelah 4 sampai 5 hari zigot berubah menjadi bola padat yang diikuti dengan migrasi sel-sel blastomer hingga membentuk blastosit. Blastosit berdiferensiasi menjadi tiga bagian yaitu tropoblas (sel terluar), embrioblas (sel bagian dalam) dan blastocoel.

- 1) Pada hari ke 6 atau 7 setelah fertilisasi, blastosit siap berimplantasi di dalam dinding rahim (uterus).
- 2) Implantasi blastosit ke dinding endometrium memerlukan waktu yang sangat singkat, lapisan zona pelusida melebur, blastosit mengeluarkan enzim yang berpenetrasi ke dalam dinding endometrium, untuk memudahkannya menempel ke dinding tersebut.
- 3) Blastosit dikelilingi lapisan tunggal yang disebut trofoblast (bakal pembentuk plasenta dan chorion), dan pada bagian dalam disebut massa sel dalam/embryonik (inner mass cel). Sel-sel trophoblast ini berinvaginasi ke dinding basal uterus untuk memperkokoh kedudukannya di dinding uterus.
- 4) Antara 7-10 hari setelah konsepsi, trofoblast mensekresi enzim yang membantunya membenamkan diri ke dalam endometrium sampai seluruh bagian blastosis tertutup. Proses ini dikenal sebagai "nidasi". Nidasi (Implantasi) adalah masuknya atau tertanamnya hasil konsepsi pada stadium blatoikista (blastula), umumnya nidasi terjadi di dinding depan atau belakang uterus (endometrium), dekat pada fundus uteri. Pembuluh darah endometrium pecah dan sebahagian wanita akan mengalami perdarahan ringan akibat nidasi (bercak darah). Embrio yang diimplantasikan menyekresikan hormon-hormon yang mensinyalkan keberadaannya dan meregulasi sistem reproduksi ibu. Salah satu hormonnya adalah Human Chorionic Gonadotropin (HCG).

#### d. Fase Gastrula

- 1) Setelah blastosit berimplantasi, sel-sel trofoblast dari blastosit berinvaginasi ke dinding endometrium dan berkembang membentuk lapisan dari dalam ke luar, yaitu hipoblast, epiblast dan trophoblast. Blastosit yang terapung bebas dalam uterus selama satu atau dua hari. Beberapa sel sekitar pinggiran blastosit membentuk piringan embryonik (embryonic disk) merupakan massa sel yang tebal dan dari sinilah bayi akan tumbuh.

- 2) Blastosit kemudian berkembang menjadi gastrula dengan terbentuknya rongga gastrocoel akibat involusi (pelekukan) ke bagian dalam rongga blastocoel. Lapisan epiblast, hipoblast dan trophoblast berekspansi di dinding endometrium. Hasil ekspansi tersebut membentuk rongga amnion yang berasal dari epiblast dan trophoblast, kantong yolk sac dari hipoblast, sel-sel chorion dari trofoblast, dan lapisan embrionik (endoderm, mesoderm dan ektoderm) dari epiblast. Ke tiga lapisan embrionik ini akan berdiferensiasi menjadi sel yang lebih spesifik. *Ektoderm* nantinya akan membentuk lapisan kulit luar, kuku, rambut gigi, organ perasa dan sistem syaraf termasuk otak dan sumsum tulang belakang. *Endoderm*, lapisan bagian bawah ini akan membentuk sistem pencernaan, hati, pankreas, kelenjar ludah, sistem pernafasan. *Mesoderm*, lapisan tengah merupakan lapisan yang akan berkembang dan berdeferasiasi menjadi lapisan kulit bagian dalam, urat daging, kerangka, sistem ekskresi dan sistem sirkulasi.
- 3) Di antara massa embrioblas dengan lapisan sitotrofoblas terbentuk suatu celah yang makin lama makin besar, yang nantinya akan menjadi rongga amnion pada kutub embrional, sel-sel dari hipoblast (lapisan dari massa sel) membentuk selaput tipis yang membatasi bagian dalam sitotrofoblas/bagian trofoblast (selaput heuser). Selaput ini bersama dengan hipoblast membentuk dinding bakal yolk sac (kandung kuning telur). Rongga yang terbentuk disebut rongga eksoselom (exocoelomic space) atau kandung kuning telur sederhana. Awalnya yolk sac berfungsi sebagai pembentuk darah, liver, limpa, dan sumsum tulang. Pada minggu kedua sampai ketiga, terbentuk bakal jantung dengan pembuluh darahnya yang menuju body stalk (bakal tali pusat).
- 4) Villi korion berbentuk seperti jari terbentuk di luar tropoblas dan menyusup masuk ke dalam daerah yang mengandung darah pada endometrium melalui desidua. Villi ini mengandung banyak pembuluh darah dan mendapat oksigen dan gizi dari aliran darah ibu serta membuang karbondioksida dan produk sisa ke dalam darah ibu. Didalam vili korealis yang ruang intervilinya dipenuhi dengan darah maternal yang dipasok oleh arteri spiralis dan

dikeluarkan melalui vena uterina. Vili korealis ini akan bertumbuh menjadi suatu massa jaringan yaitu *plasenta*.



**Gambar 3.5: Embrio**

- e. Memasuki minggu ke 4-6, embrio tumbuh dengan panjang 3,5 cm dan berat ±5 gr, pertumbuhan kepala cepat dari pertumbuhan badan sehingga bentuk emrio nampak melengkung. Posisi mata, hidung, mulut mulai jelas. Pertumbuhan alat kelamin telah terjadi. Kaki dapat di identifikasi, jari-jari mulai terbentuk dan terus berkembang hingga hari ke 40-50.



**Gambar 3.6: Embrio**

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



**Gambar 3.7: Embrio**

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



**Gambar 3.8: Embrio**

- h. Pada akhir minggu ke-8, ukuran embrio mencapai kisaran 2731 mm. Secara keseluruhan embrio makin menyerupai bayi dengan taksiran berat sekitar 13-15 gram. Semua organ tubuh juga mulai bekerja, meski belum sempurna, jantung telah berbentuk lengkap, syaraf dan otot aktif bersamaan untuk pertama kalinya. Rangka dapat mencapai bentuk yang dapat dikenali. Embrio telah menunjukkan bentuk dan ciri-ciri manusia, Hemisphere cerebral (belahan otak) tumbuh pesat mencapai 50% dari massa embrio. Bagian alis mata mulai berkembang, jari-jari memanjang dan jenis kelamin luar telah nampak (8-9 minggu).



**Gambar 3.9: Embrio**

- i. Minggu ke-9, embrio berubah memasuki masa perkembangan janin, memiliki tangan yang besarnya sekacang kapri dan jari sudah mulai terbentuk (Setiyani, Sukesni & Esyuananik, 2016).

## F. Latihan

### Fungsi organ reproduksi

1. Pada bagian dalam penis, terdapat suatu proses masuknya darah ke bagian penis, menyebabkan corpora cavernosa penis dan corpus spongiosum penis membesar dan mengeras. Disebut apakah proses tersebut?

**A. Ereksi penis**

- B. Ejakulasi penis
- C. Transfer sperma
- D. Kontraksi uretra
- E. Pengeluaran urin

2. Apa organ reproduksi bagian eksterna pada laki-laki yang homolog dengan labia majora pada perempuan?

- A. Penis
- B. Testis

**C. Skrotum**

- D. Epididimis
- E. Gland penis

3. Seorang perempuan memiliki kira-kira 400.000 buah folikel, hanya beberapa ratus ribu saja yang dapat membebaskan sel telur selama tahun-tahun reproduksi seorang perempuan. Organ apa pada perempuan yang berfungsi dalam menghasilkan sel telur?

- A. Uterus

- B. Oviduk
  - C. Ovarium**
  - D. Tuba falopi
  - E. Endometrium
4. Vas deferens merupakan saluran lanjutan dari epididimis yang menjulur disekeliling dan di belakang kandung kemih. Apa fungsi dari saluran vas deferens?
- A. Tempat pematangan sperma
  - B. Saluran urine dari kandung kemih
  - C. Mengeluarkan sperma menuju uretra
  - D. Mengangkut sperma menuju vesikula seminalis**
  - E. Menetralisir suasana asam dalam saluran uretra.
5. Organ apa yang memainkan peranan penting dalam menahan organ panggul, proses berkemih dan buang air besar, termasuk berperan dalam proses melahirkan?
- A. Himen
  - B. Vestibula
  - C. Perineum**
  - D. Labia mayora
  - E. Labia minora
6. Lapisan apa dari bagian uterus yang merupakan lapisan paling dalam berupa membran mukosa yang fungsi utamanya adalah tempat menunjang pertumbuhan dan perkembangan janin?
- A. Corpus Uteri
  - B. Fundus uteri
  - C. Miometrium
  - D. Perimetrium
  - E. Endometrium**

### **Hormon-hormon Reproduksi**

1. Hormon apa yang berperan penting dalam proses perkembangan sex laki laki dan perkembangan karakteristik tubuh pria termasuk pembentukan penis, skrotum dan kelenjar prostate dan juga menekan pembentukan organ genital wanita?

- A. Oksitosin
  - B. Estrogen
  - C. Progesteron
  - D. Testosteron**
  - E. LH dan FSH
2. LH pada wanita bertugas untuk membantu tubuh mengatur siklus menstruasi dan ovulasi. Sedangkan FSH, merangsang pertumbuhan folikel dalam ovarium. Dari mana hormon LH dan FSH di sekresikan?
- A. Testis
  - B. Ovarium
  - C. Hipotalamus
  - D. Hipofisis anterior**
  - E. Hipofisis posterior
3. Hormon apa yang berperan dalam mempercepat perubahan endometrium selama pertengahan terakhir dari siklus bulanan wanita dan mempersiapkan uterus untuk implantasi dari ovum yang sudah dibuahi?
- A. Estrogen
  - B. Prolaktin
  - C. Progesteron**
  - D. Folicle Stimulating Hormone
  - E. Gonadotropin-Releasing Hormone
4. Hormon apa berfungsi untuk merangsang kontraksi yang kuat pada dinding rahim/ uterus sehingga mempermudah dalam membantu proses kelahiran?
- A. GnRH
  - B. Prolaktin
  - C. Oksitosin**
  - D. Testosteron
  - E. Luteinizing Hormone
5. Hormon estrogen memiliki peranan penting dalam perubahan tubuh saat pubertas, setelah persalinan, mengatur mood atau suasana hati serta pada saat menopause. Dimana hormon ini di hasilkan?

- A. Testis
- B. Ovarium**
- C. Hipotalamus
- D. Hipofisis anterior
- E. Hipofisis posterior

### **Siklus Menstruasi dan Konsepsi**

1. Jelaskan fase-fase yang terjadi pada siklus menstruasi dengan benar!
2. Jelaskan proses terjadinya konsepsi!

### **Embriologi**

Jelaskan proses embriogenesis secara tepat dan berurutan sesuai dengan perkembangan usia kehamilan!

## **G. Rangkuman Materi**

### **1. Fungsi organ reproduksi Latihan**

Perkembangan genitalia pada manusia terjadi pada masa gestasi 6-14 minggu. Baik pria maupun wanita memiliki organ reproduksi yang terdiri dari dua bagian berdasarkan letaknya, yaitu bagian eksterna dan interna.

- a. Pada laki-laki, organ reproduksi bagian eksterna terdiri dari skrotum, penis, lubang uretra dan glands penis. sedangkan organ reproduksi bagian interna terdiri dari testis, kelenjar aksesoris/kelamin (vesikula seminalis, kelenjar prostat, kelenjar bulbouretra), duktus (saluran reproduksi), epididimis, vas deferens, saluran ejakulasi dan saluran uretra.
- b. Pada perempuan organ reproduksi perempuan bagian eksterna terdiri dari labia majora, labia minora, mons veneris/pubis, klitoris, himen, vestibula, perineum. sedangkan organ reproduksi bagian interna terdiri dari uterus, ovarium (ovary), tuba fallopi (oviduk) dan vagina.

Adapun berdasarkan fungsi fisiologisnya, alat reproduksi perempuan mempunyai 3 fungsi, yaitu: fungsi seksual, fungsi hormonal, fungsi menstruasi dan fungsi reproduksi (melanjutkan keturunan).

### **2. Hormon-hormon Reproduksi**

Hormon reproduksi merupakan molekul steroid derivat dari kolesterol. Hormon reproduksi berada di sitoplasma bergabung dengan

protein reseptor spesifik. Hormon reproduksi pada konsentrasi tinggi bekerja langsung melalui aktivitas enzim-enzim yang ada di membran sel-sel target.

Hormon reproduksi disekresikan sepanjang hidup seseorang dengan kadar yang berbeda, produksinya meningkat pada masa pubertas dan akan menurun dengan bertambahnya usia. Terdapat beberapa hormon reproduksi pada laki-laki dan perempuan, diantranya:

- a. Hormon Testosteron yang disekresikan oleh testis dan merupakan hormon terbanyak pada laki-laki. Ovarium pada wanita juga memproduksi estosteron, namun dalam jumlah yang lebih kecil.
- b. Hormon LH (Luteinizing Hormone) dan FSH (Folicle Stimulating Hormone) disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior.
- c. Hormon Estrogen Dan Progesteron yang dihasilkan ovarium.
- d. Hormon Prolaktin, dibentuk di lobus anterior kelenjar hipofise
- e. Oksitosin adalah hormon pada manusia yang diproduksi oleh hipotalamus.
- f. GnRH di produksi oleh neuron hipotalamus.

## 1. Siklus Menstruasi Dan Konsepsi

Menstruasi adalah luruhnya endometrium/pelepasan dinding rahim yang disertai dengan perdarahan/pengeluaran darah yang dimulai sekitar 14 hari setelah ovulasi. Jika seorang wanita tidak mengalami kehamilan, maka siklus menstruasi akan terjadi setiap bulannya. Fase-fase yang terjadi selama siklus menstruasi secara berurutan meliputi: fase folikuler, fase ovulasi, fase luteal, fase sekresi

Konsepsi/fertilisasi (pembuahan) adalah peleburan inti sel gamet laki-laki (sperma) dengan inti sel gamet perempuan (ovum/oosit sekunder) yang berlangsung di ampula tuba menghasilkan sel baru yang disebut zigot. Konsepsi akan terjadi pada saat senggama antara laki-laki dan perempuan, semen ejakulasi (air mani) yang mengandung sperma dari laki-laki keluar, bergerak cepat dari vagina ke rahim dan selanjutnya masuk ke dalam saluran telur (tuba). Oosit sekunder mengeluarkan fertilizin untuk menarik sperma agar mendekatinya. Saat sperma dapat menembus sel telur, terjadilah peleburan antara inti sperma dengan ovum sehingga terbentuklah zigot yang terjadi di ampula tuba fallopi.

## 2. Embriologi

Pada manusia, terbentuk embrio (mudgah) antara umur 3-5 minggu masa kehamilan dan sudah tampak rancangan bentuk alat-alat tubuh.

Proses embriogenesis meliputi beberapa fase, yaitu:

1. Fase Cleavage (Pembelahan) Zicot
2. Fase Morula
3. Fase Blastula
4. Fase Gastrula
5. Memasuki minggu ke 4-6, emrio tumbuh dengan panjang 3,5 cm dan berat ±5 gr, hingga pada akhir minggu ke-8, ukuran embrio mencapai kisaran 2731 mm. Secara keseluruhan embrio makin menyerupai bayi dengan taksiran beratsekitar 13-15 gram. Minggu ke-9, emrio berubah memasuki masa perkembangan janin, memiliki tangan yang besarnya sekacang kapri dan jari sudah mulai terbentuk.

## H. Glosarium

ASI	: Air Susu Ibu
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
WHO	: World Health Organization

## Daftar Pustaka

- Agustinus, I'tishom, & Pramesti, D. (2018). *Biologi Reproduksi Pria*. Airlangga University Press: Surabaya
- Amelia, P., & Cholifah. (2018). *BUKU AJAR BIOLOGI REPRODUKSI*. Cetakan Pertama. Umsida Press: Siduarjo
- Aprilia. (2020). Perkembangan Pada Masa Pranatal Dan Kelahiran. *Yaa Bunayya : Jurnal Pendidikan Anak Usia Dini*, 4 (I), 39-55
- Hapsari, A. (2019). *Buku Ajar Kesehatan Reproduksi Modul Kesehatan Reproduksi Remaja*. Wineka Media: Malang
- Masri, M. (2014). *Dasar Dasar Reproduksi Dan Embriologi Manusia*. Cetakan I. AU Press: Makassar.
- Setiyani, A., Sukes, & Esyuananik. (2016). *Asuhan Kebidanan Neonatus, Bayi, Balita, dan Anak Pra Sekolah*. Kemenkes RI: Jakarta

- Sinaga et al., (2017). *Manajemen Kesehatan Menstruasi*. IWWASH :Global One.
- Villasari, A., (2021). *Fisiologi Menstruasi*. Strada Press: Kediri.
- Yulizawati. (2017). BUKU AJAR ASUHAN KEBIDANAN PADA KEHAMILAN. Erka: Padang



# BAB 4

## BIOLOGI REPRODUKSI 2

### Pendahuluan

Pada bab ini akan dibahas tentang pertumbuhan dan perkembangan janin dan plasenta, adaptasi janin di ekstra uterin, fertilitas dan infertilitas serta diferensiasi seksual

### Tujuan Intruksional

Mahasiswa mampu memahami tentang pertumbuhan dan perkembangan janin dan plasenta, adaptasi janin di ekstra uterin, fertilitas dan infertilitas serta diferensiasi seksual.

### Capaian Pembelajaran

Mahasiswa mampu memahami dan mengklasifikasikan tentang pertumbuhan dan perkembangan janin dan plasenta, adaptasi janin di ekstra uterin, fertilitas dan infertilitas serta diferensiasi seksual.

## **Uraian Materi**

### **A. Pertumbuhan dan Perkembangan Janin dan Plasenta**

#### **1. Pertumbuhan dan Perkembangan Janin**

Pertumbuhan dan perkembangan janin adalah proses yang teratur dan rumit. Ini dimulai bahkan sebelum seorang individu menyadari bahwa mereka hamil dan berakhir dengan kelahiran bayi. Ada tiga tahap perkembangan janin: germinal, embrionik dan janin. Kebanyakan orang tidak membicarakan kehamilan mereka dengan istilah-istilah ini, tetapi mengetahuinya akan sangat membantu.

##### **a. Tahap germinal**

Tahap germinal adalah tahap terpendek perkembangan janin. Ini dimulai saat pembuahan ketika sperma dan sel telur bergabung di saluran tuba. Sperma membuahi sel telur dan menghasilkan zigot. Zigot memulai perjalannya ke rahim Anda selama sekitar satu minggu. Selama perjalanan ini, zigot membelah berkali-kali, akhirnya menciptakan dua struktur terpisah. Satu struktur akhirnya menjadi embrio (dan kemudian menjadi janin) dan yang lainnya menjadi plasenta. Pembelahan sel berlanjut dengan cepat. Akhirnya, zigot berubah menjadi blastokista. Blastokista tiba di rahim dan tertanam di lapisan rahim. Jika implantasi berhasil, tubuh segera mulai memproduksi hormon untuk mendukung kehamilan. Ini juga menghentikan periode menstruasi.

##### **b. Tahap embrio**

Tahap embrio berlangsung sekitar minggu ketiga kehamilan hingga akhir minggu kedelapan kehamilan. Blastokista mulai mengambil karakteristik manusia yang berbeda. Sekarang disebut embrio. Struktur dan organ seperti tabung saraf (yang kemudian menjadi otak dan sumsum tulang belakang), kepala, mata, mulut dan anggota badan terbentuk. Sel-sel yang akan membentuk jantung janin mulai berkumpul sekitar usia lima hingga enam minggu dan dapat berdenyut. Tunas yang akan menjadi lengan dan kaki juga terbentuk sekitar minggu keenam. Pada akhir minggu kedelapan, sebagian besar organ dan sistem embrio mulai terbentuk. Bagi banyak orang, ini adalah titik awal kehamilan di mana mual di pagi hari dimulai.

##### **c. Tahap janin**

Tahap perkembangan janin dimulai sekitar minggu kesembilan dan berlangsung hingga kelahiran. Inilah saatnya embrio resmi berubah menjadi janin. Janin mendapatkan jenis kelaminnya sekitar sembilan minggu kehamilan, meskipun belum dapat terdeteksi melalui USG. Organ utama dan sistem tubuh janin terus tumbuh dan matang. Hal-hal seperti kuku, bulu mata dan rambut juga tumbuh. Janin sudah mampu menggerakkan anggota tubuhnya, meski ibu mungkin baru merasakannya hingga usia kehamilan 20 minggu. Mayoritas pertumbuhan – baik berat maupun panjang – terjadi pada tahap janin

Janin akan banyak berubah sepanjang kehamilan pada umumnya. Kali ini dibagi menjadi tiga tahap yang disebut trimester. Setiap trimester adalah tiga bulan. Perkembangan janin dapat dilihat sebagai berikut:

1) Trimester pertama

Trimester pertama akan berlangsung dari pembuahan hingga 12 minggu. Ini biasanya terjadi pada tiga bulan pertama kehamilan. Selama trimester ini, sel telur yang telah dibuahi akan berubah dari sekelompok kecil sel menjadi janin yang mulai memiliki ciri-ciri manusia. Trimester pertama memang menyenangkan, tapi juga saat kebanyakan orang mengalami gejala tidak menyenangkan seperti mual di pagi hari dan kelelahan.

a) Bulan 1 (minggu 1 hingga 4)

Meski aneh, dua minggu pertama kehamilan merupakan masa "bersiap-siap". Tubuh Anda secara perlahan melepaskan lebih banyak hormon dan rahim Anda bersiap untuk kemungkinan kehamilan. Pada akhir minggu kedua, ovarium Anda melepaskan sel telur (ovulasi). Jika sperma bertemu sel telur tepat setelah ovulasi, proses menuju kehamilan berlanjut.

- b) Minggu 3: Pembuahan terjadi pada minggu ketiga. Sperma dan sel telur bergabung dan menghasilkan zigot.
- c) Minggu 4: Kumpulan kecil sel berubah menjadi blastokista dan ditanamkan ke lapisan rahim Anda. Awal mula terbentuknya plasenta. Kantung kedap air terbentuk di sekitar blastokista. Ini adalah kantung ketuban yang memberikan bantalan bagi janin

selama kehamilan. Pada akhir minggu keempat, panjang blastokista sekitar 2 milimeter (mm) — seukuran biji.

- d) Bulan 2 (minggu 5 hingga 8). Bulan kedua kehamilan adalah saat kebanyakan orang menyadari bahwa mereka hamil. Hormon kehamilan meningkat pesat, dan sekitar minggu kelima, tes kehamilan di rumah akan menunjukkan hasil positif. Saat inilah banyak orang mulai merasakan gejala kehamilan.
- e) Minggu 5: Tabung saraf (otak, sumsum tulang belakang, dan jaringan saraf lain dari sistem saraf pusat) terbentuk. Tabung “jantung” kecil akan berdenyut 110 kali per menit pada akhir minggu kelima.
- f) Minggu 6: Tunas kecil yang menjadi lengan dan kaki juga berkembang. Sel darah mulai terbentuk, dan sirkulasi akan dimulai. Struktur yang akan menjadi telinga, mata dan mulut mulai terbentuk. Denyut nadi terdeteksi dalam kelompok sel yang akan membentuk jantung pada USG vagina.
- g) Minggu 7: Tulang mulai menggantikan tulang rawan lunak dan alat kelamin mulai terbentuk. Kepala embrio berukuran besar dibandingkan dengan bagian tubuhnya yang lain. Beberapa orang mengira embrio tersebut menyerupai kecebong kecil atau kuda laut karena ekornya yang menonjol (yang surut) dan kepalanya yang besar.
- h) Minggu 8: Semua organ utama dan sistem tubuh berkembang. Embrio memiliki tangan dan kaki seperti jaring. Mata menjadi terlihat dan telinga mulai terbentuk. Tali pusar sudah berkembang sempurna dan membantu mengangkut oksigen dan darah ke embrio.
- i) Setelah minggu ke-8, embrio berubah sebagai janin. Pada akhir bulan kedua, panjang janin sekitar 0,5 hingga 1 inci — seukuran kacang hitam
- j) Bulan 3 (minggu 9 hingga 12). Bulan ketiga kehamilan adalah saat embrio menjadi janin. Ini adalah periode pertumbuhan dan perkembangan yang pesat. Janin mengembangkan fitur wajah, anggota badan, organ, tulang dan otot yang berbeda. Pada akhir minggu ke-12, janin sudah menentukan jenis

- kelaminnya, namun tidak akan terlihat pada USG selama beberapa minggu lagi.
- k) Minggu 9: Awal mula gigi dan pengecap mulai terbentuk. Otot-ototnya mulai terbentuk dan bentuk tubuhnya menjadi lebih mirip manusia. Tapi, kepalanya masih 50% dari panjangnya. Bidan dapat mendengar detak jantungnya dengan USG Doppler.
  - l) Minggu ke 10: Lengan, tangan, jari tangan, kaki, dan jari kaki sudah terbentuk sempurna (tidak ada lagi jari berselaput). Kuku jari tangan dan kaki mulai berkembang dan telinga bagian luar terbentuk. Alat kelamin bagian luar juga mulai terbentuk, tetapi masih terlalu dini untuk melihatnya dengan USG.
  - m) Minggu ke 11: Janin mulai sedikit bereksplorasi dengan melakukan hal-hal seperti membuka dan menutup tangan dan mulutnya. Lutut, siku, dan pergelangan kakinya berfungsi dengan baik, namun masih terlalu dini untuk merasakan tendangan apa pun. Tulangnya mengeras, tapi kulitnya masih tembus pandang. Fitur wajah lebih menonjol.
  - n) Minggu ke 12 : Seluruh organ, anggota tubuh, tulang dan otot sudah ada dan akan terus berkembang agar dapat berfungsi penuh. Sistem peredaran darah, pencernaan dan saluran kemih juga bekerja dan hati memproduksi empedu. Janin sedang minum dan buang air ketuban. Karena perkembangan paling kritis telah terjadi, peluang ibu hamil untuk mengalami keguguran menurun drastis setelah 12 minggu (akhir trimester pertama). Kebanyakan orang juga mulai merasa bebas dari mual di pagi hari. Pada akhir bulan ketiga, panjang janin sekitar 2,5 hingga 3 inci – seukuran buah plum
- 2) Trimester kedua

Trimester kedua kehamilan sering dianggap sebagai bagian terbaik dari pengalaman. Pada saat ini, rasa mual di pagi hari mungkin sudah hilang dan ketidaknyamanan di awal kehamilan telah memudar. Ibu hamil mungkin juga mulai merasakan gerakan saat janin berputar-putar di dalam rahim. Selama trimester ini, banyak orang mengetahui jenis kelamin janin. Ini biasanya

dilakukan selama pemindaian anatomi (USG yang memeriksa perkembangan fisik) sekitar minggu ke-20.

- a) Bulan 4 (minggu 13 hingga 16). Banyak orang mulai menunjukkan tanda-tanda hamil pada tahap kehamilan ini, terutama pernah hamil sebelumnya. Bidan dapat mendengar detak jantung janin dengan keras dan jelas pada USG Doppler. Janin bahkan sudah bisa menghisap jempolnya, menguap, meregangkan tubuh dan membuat wajah.
- b) Minggu ke 13: Pita suara terbentuk dan kepala janin yang besar mulai tumbuh proporsional dengan tubuhnya.
- c) Minggu ke 14: Kulit janin mulai menebal dan rambut halus mulai tumbuh. Ia bisa mulai mendekatkan jari ke mulutnya dan memutar kepalanya. Alat kelamin luar sudah berkembang sempurna dan sidik jari mulai terbentuk.
- d) Minggu 15: Beberapa organ, seperti usus dan telinga, berpindah ke lokasi permanennya. Janin masih menggunakan cairan ketuban untuk berlatih bernapas, namun paru-parunya mulai berkembang. Janin mulai melakukan gerakan yang lebih terarah, seperti menghisap ibu jari atau tersenyum.
- e) Minggu ke 16: Janin memiliki bibir dan telinga yang cukup berkembang sehingga dapat mendengar ibu hamil berbicara. Meski matanya tertutup, janin bisa bereaksi terhadap Cahaya dengan memalingkan wajahnya. Pada akhir bulan keempat, panjang janin sekitar 5 inci dan berat sekitar 4 ons. Sebagai referensi, ukurannya kira-kira sebesar buah alpukat.
- f) Bulan 5 (minggu 17 hingga 20). Pada akhir bulan kelima kehamilan, kebanyakan orang mulai merasakan janin bergerak. Gerakan pertama disebut *quicken* dan bisa terasa seperti mengepak. Ibu hamil bahkan mungkin bisa mengetahui jenis kelamin janin.
- g) Minggu ke 17: Janin masih memiliki kulit tipis, namun akan mulai bertambah gemuk. Kulitnya ditutupi lapisan keputihan yang disebut vernix. Zat "murahan" ini diduga dapat melindungi kulit janin dari paparan cairan ketuban dalam jangka panjang.

- h) Minggu ke 18: Janin ditutupi lanugo, rambut halus seperti buah persik. Ini membantu menjaga janin tetap hangat dan memberikan lapisan perlindungan lain. Janin mungkin memiliki siklus tidur-bangun, dan suara keras dapat membangunkan janin jika ia tertidur.
- i) Minggu ke 19: Janin semakin kuat dan kebanyakan orang mulai merasakan tendangan dan pukulan. Janin juga memiliki sidik jari yang unik dan bisa cegukan.
- j) Minggu ke 20: Kuku janin tumbuh menuju ujung jarinya. Area otak yang bertanggung jawab atas panca indera mulai berkembang. Pada akhir bulan kelima, panjang janin sekitar 9 sampai 10 inci dan berat sekitar 1 pon
- k) Bulan 6 (minggu 21 hingga 24). Kulit janin berwarna kemerahan, berkerut dan pembuluh darah terlihat melalui kulit yang tembus cahaya. Pada bulan keenam kehamilan, kelopak mata bayi mulai terbuka dan gerakan-gerakan yang teratur dan tersentak-sentak. Janin merespons suara dengan menggerakkan atau meningkatkan denyut nadinya.
- l) Minggu 21: Gerakan anggota badan terkoordinasi dan sering. Janin memiliki sumsum tulang yang membantunya memproduksi sel darah.
- m) Minggu ke-22: Genggaman janin semakin kuat dan sudah bisa menyentuh telinga dan tali pusar.
- n) Minggu ke-23: Jika lahir prematur, janin dapat bertahan hidup setelah minggu ke-23 dengan perawatan intensif. Janin akan mulai menambah lemak dengan cepat ke tubuhnya.
- o) Minggu ke 24: Paru-paru janin sudah berkembang sempurna, namun belum cukup baik untuk bekerja di luar rahim. Pada akhir bulan keenam, panjang janin sekitar 12 inci dan berat sekitar 2 pon.
- p) Bulan 7 (minggu 25 hingga 28). Janin terus berkembang dan mengembangkan cadangan lemak tubuh. Janin sering berubah posisi dan merespons rangsangan, termasuk suara, nyeri, dan cahaya. Cairan ketuban mulai berkurang.

- q) Minggu ke 25: Lebih banyak lemak tubuh membuat kulit janin tidak terlalu keriput dan lebih montok. Sistem sarafnya dengan cepat menjadi matang.
  - r) Minggu ke 26: Janin membuat melanin, zat yang memberi warna pada kulit dan mata. Paru-paru janin mulai membuat surfaktan, suatu zat yang membantunya bernapas setelah lahir.
  - s) Minggu ke 27: Janin sudah bisa membuka mata dan berkedip. Ia juga memiliki bulu mata.
  - t) Minggu ke 28: Janin mungkin mulai menunduk di dalam rahim Anda saat bersiap untuk dilahirkan. Pada akhir bulan ketujuh, panjang janin sekitar 14 sampai 15 inci dan berat antara 2 dan 3 pon
- 3) Trimester ketiga
- Sepanjang trimester ketiga, berat badan janin bertambah dengan cepat, menambah lemak tubuh yang akan membantu setelah lahir.
- a) Bulan 8 (minggu 29 hingga 32). Janin terus berkembang dan mengembangkan cadangan lemak tubuh. Otak berkembang paling pesat pada masa ini. Janin dapat melihat dan mendengar sebagian besar rangsangan. Sebagian besar sistem internal sudah berkembang dengan baik, namun paru-paru mungkin masih belum matang.
  - b) Minggu ke-29: Anda mungkin menyadari bahwa tendangan dan tusukan terasa lebih seperti tusukan karena janin semakin sesak di kantung ketuban.
  - c) Minggu ke 30: Janin sudah bisa mengontrol panas tubuhnya sendiri. Otaknya semakin matang dan berkembang pesat.
  - d) Minggu 31: Janin dapat memproses lebih banyak informasi dan rangsangan. Anda mungkin dapat melihat pola yang lebih berbeda saat ia bangun dan saat tidur.
  - e) Minggu ke 32: Kulit janin sudah tidak bening lagi. Selain paru-paru dan otak, sebagian besar organ lainnya telah terbentuk dengan baik dan siap untuk dilahirkan. Janin memiliki panjang sekitar 17 hingga 18 inci dan berat sebanyak 5 pon.

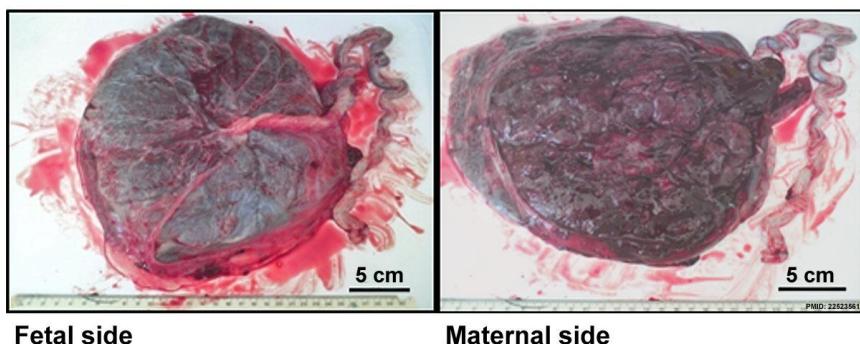
- f) Bulan 9 (minggu 33 hingga 36). Pada tahap ini, janin terus bertumbuh dan menjadi dewasa. Paru-paru hampir berkembang sepenuhnya pada tahap kehamilan ini. Bulan kesembilan sebagian besar adalah masa untuk memberikan sentuhan akhir pada pertumbuhan dan perkembangan otak.
- g) Minggu ke-33: Tulang janin mengeras, kecuali tulang tengkorak di sekitar otaknya, yang harus lunak untuk turun ke jalan lahir.
- h) Minggu ke 34: Verniks yang melindungi kulit janin mulai menebal.
- i) Minggu ke-35: Otak janin terus berkembang, namun beratnya masih hanya dua pertiga dari berat yang seharusnya saat lahir.
- j) Minggu ke 36: Janin kehilangan lanugonya dan memiliki rambut di kepalanya. Janin memiliki panjang sekitar 17 hingga 19 inci dan berat 6 hingga 7 pon.
- k) Bulan 10 (Minggu 37 hingga 40). Di bulan terakhir ini, ibu hamil bisa melahirkan kapan saja. Pada titik ini, posisi janin mungkin telah berubah untuk mempersiapkan kelahiran. Idealnya, letaknya menghadap ke bawah di dalam rahim.
- l) Minggu ke 37: Kuku kaki janin mencapai ujung jari kakinya. Anda mungkin mulai merasakan janin jatuh ke panggul Anda.
- m) Minggu 38: Berat janin bertambah 0,5 pon per minggu untuk mencapai ukuran akhirnya.
- n) Minggu 39: Janin sudah cukup bulan dan siap menghadapi dunia!
- o) Minggu 40: Ini adalah minggu tanggal jatuh tempo. Janin memiliki panjang sekitar 18 hingga 20 inci dan berat sekitar 7 hingga 9 pon

## **2. Pertumbuhan dan Perkembangan Plasenta**

Plasenta (Yunani, plakuos = kue pipih) dinamai berdasarkan penampilan anatomi kasar organ ini. Plasenta adalah organ mateno-janin yang mulai berkembang saat implantasi blastokista dan dilahirkan bersama janin saat lahir. Selama periode 9 bulan tersebut menyediakan nutrisi, pertukaran gas, pembuangan limbah, sumber sel induk

hematopoietik, dukungan endokrin dan kekebalan untuk perkembangan janin.

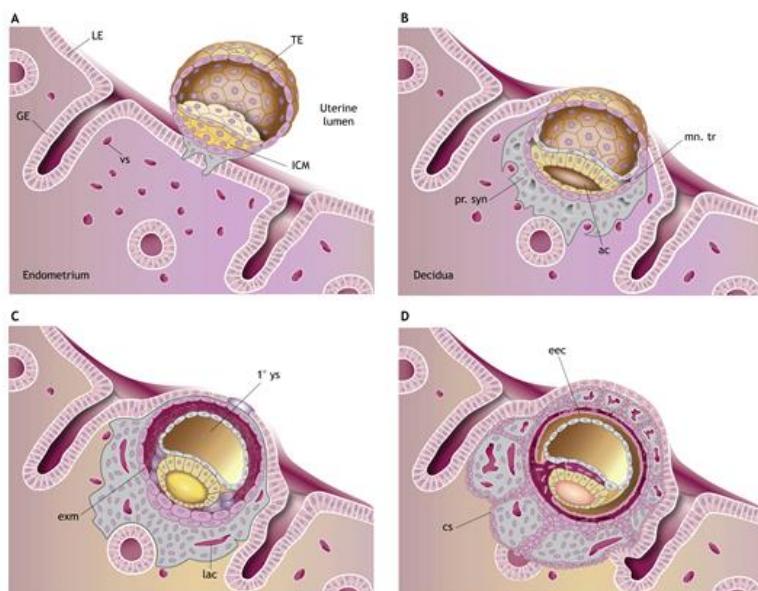
**Term Placenta**



**Gambar 4.1: Plasenta (Hill, 2024)**

Pada dasarnya ada 3 sistem peredaran darah aorta/vena yang terpisah: umbilikalis, sistemik, dan vitelline. Sistem umbilikalis hilang saat lahir, vitelline berkontribusi pada sistem portal dan sistem sistemik (embrio) direnovasi secara ekstensif untuk membentuk sistem kardiovaskular yang matang.

Nutrisi berasal dari sekitar 100–150 arteri spiralis uterus ibu yang terletak di lempeng basal dan plasenta manusia berdiameter sekitar 9 cm. Tampaknya juga terdapat perbedaan dalam plasentasi (fungsi) antara kedua jenis kelamin.



**Gambar 4.2: Pembentukan Plasenta**  
**(Margherita Y. Turco dan Ashley Moffett, 2019)**

Tahap awal perkembangan plasenta manusia. Diagram yang menggambarkan langkah awal pembentukan plasenta setelah implantasi blastokista. (A,B) Tahapan pra-lakunar. (C) Tahap lakunar. (D) Tahap vili primer. 1<sup>0</sup> ys, kantung kuning telur primer; ac, rongga ketuban; cs, cangkang sitotrofoblas; eec, selom ekstra-embrio; exm, mesoderm ekstra-embrio; GE, epitel kelenjar; ICM, massa sel dalam; lac, kekosongan; LE, epitel luminal; M N. tr, trofoblas mononuklear; pr. syn, syncytium primer; TE, trofektoderm; vs, pembuluh darah.

**Tabel 4.1: Pertumbuhan dan Perkembangan Plasenta (Hill, 2024)**

Umur Pembuahan (Minggu)	Umur Kehamilan (Minggu)	Diameter Lumen (kisaran dalam mikron)	Pertumbuhan dan perkembangan plasenta
3-4	5-6	10-15	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jaringan tali pusat dan pembuluh darah yang kompleks dengan koneksi yang bertambah</li> <li>2. Jaringan terutama terdiri dari tali pusat yang sudah terhubung bersama</li> <li>3. Pembuluh darah dan tali pusat terhubung satu sama lain tanpa terputus</li> <li>4. Villus korionik didominasi oleh jaringan elemen pembuluh darah ini</li> <li>5. Pembuluh darah dan tali pusat (pusat dan perifer) bersentuhan dengan lapisan trofoblas di atasnya</li> </ol>
5-6	7-8	10-26	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vili didominasi oleh jaringan kapiler pembuluh darah dan tali pusat</li> <li>2. Jaringan kapiler mengandung lebih banyak pembuluh daripada tali pusat</li> <li>3. Ujung vili korionik - terdapat vili korionik bercabang kecil (mesenkim) yang mengandung sel positif CD31</li> </ol>

7-8	9-10	60 - 75 pembuluh darah pusat 26 - 34 jaringan kapiler	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vili memiliki dua pembuluh darah besar yang terletak di tengah</li> <li>2. Dikelilingi dan terhubung ke jaringan kapiler perifer</li> <li>3. Jaringan kapiler berisi pembuluh darah yang lumennya berkонтак erat dengan lapisan trofoblas di atasnya</li> <li>4. Proyeksi vili juga mengandung tunas kapiler yang ujungnya buta</li> </ol>
9-10	10-11	70 - 90 pembuluh darah pusat 26 - 34 jaringan kapiler	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vili perantara yang belum matang ditandai dengan dua pembuluh besar yang dikelilingi oleh jaringan kapiler</li> <li>2. Jaringan kapiler mempunyai sedikit pembuluh darah</li> <li>3. Kapiler ujung tumbuh dari jaringan kapiler</li> </ol>

Ada berbagai pengukuran diagnostik dan morfologi yang dapat dilakukan terhadap plasenta selama kehamilan dan cukup bulan. Pengukuran sederhana keseluruhan diameter, ketebalan dan volume plasenta:

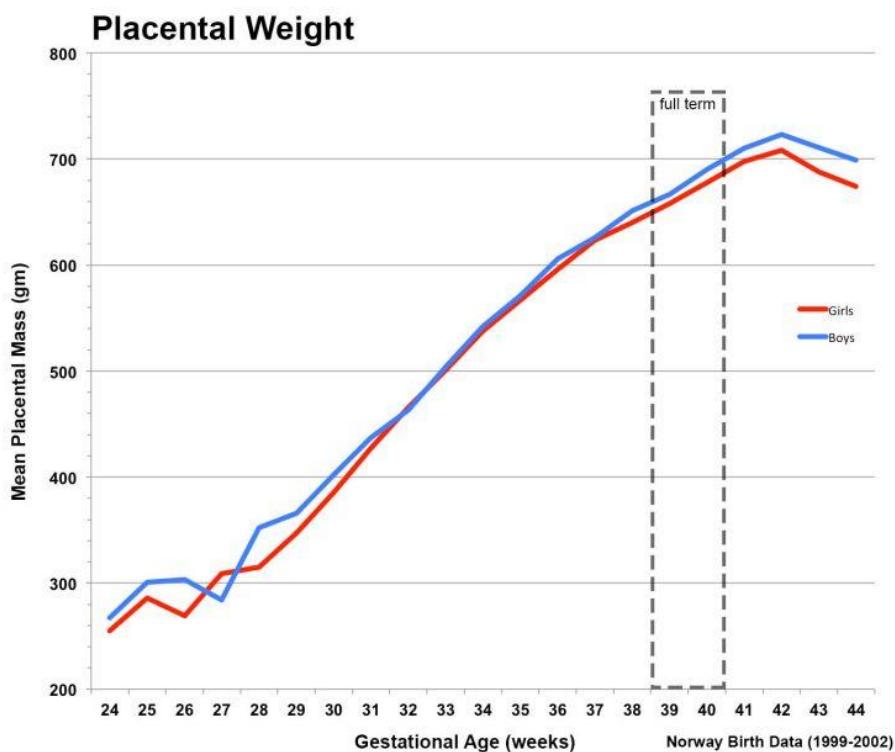
- a. **Diameter plasenta** - diukur pada bagian melintang dengan menghitung dimensi maksimum permukaan korionik.
- b. **Ketebalan plasenta** - diukur pada bagian tengahnya dari lempeng korionik ke lempeng basilar, pada bidang memanjang (kurang dari 4 cm pada saat cukup bulan). Tidak termasuk kelainan apa pun (fibroid, kontraksi miometrium, atau danau vena). Ketebalan plasenta diperkirakan dalam milimeter hingga minggu kehamilan.
- c. **Volume plasenta** - diukur dengan berbagai metode dan perhitungan yang berbeda, baru-baru ini dengan USG tiga dimensi.

Indeks morfometri terperinci berdasarkan komposisi plasenta, kapilarisasi vili, dan rata-rata luas penampang vili dan kapiler perifer, data dari sampel penelitian 15 plasenta normal (rata-rata volume plasenta, 652 ml).

**Tabel 4.2: Ukuran Plasenta (Hill, 2024)**

Variable	Unit	Placenta (mean, n = 15)
Intervillous space	mL	213
Stem villi	mL	71.4
Peripheral villi	mL	326
Trophoblast	mL	95.5
Stroma	mL	184
Fetal capillaries	mL	46.9
Non-parenchyma	mL	41.5
Peripheral villi	km	89.2
Fetal capillaries	km	310
total surface area villi	$\mu\text{m}^2$	3700
total surface area capillary	$\mu\text{m}^2$	150
Capillaries	$\text{mL mL}^{-1}$	0.147
Length ratio	$\text{km km}^{-1}$	3.6

Berdasarkan Nurtyas dkk (2017) luas penampang plasenta berhubungan dengan berat janin. Plasenta merupakan organ penghubung antar ibu dan janin sekaligus berfungsi memberikan segala kebutuhan yang diperlukan embrio dan janin, termasuk pengeluaran zat sisa (Heffner dan Schust, 2008; Nurtyas dkk, 2017). Keberhasilan janin untuk hidup tergantung atas keutuhan dan efisiensi plasenta (Sulistyawati, 2009; Nurtyas dkk, 2017). Diaz, Powel dan Janson (2014) menyatakan bahwa plasenta merupakan organ vital dalam perkembangan janin pada masa kehamilan. Penelitian ini sejalan dengan alwasol, et all (2013) dalam Nurtyas dkk (2017) terdapat hubungan antara lebar jaringan plasenta dan berat janin dengan koefisien korelasi dari lingkar kepala yaitu 0,24 ( $P=0,002$ ), dari diameter biparietal yaitu 0,24 ( $P=0,001$ ) dan ukuran abdominal yaitu 0,34 ( $P<0,001$ ).



**Gambar 4.3: Placental Weight**

### B. Adaptasi Janin di Ekstra Uterin

Setiap bayi baru lahir mengalami adaptasi transisi di luar rahim (ekstrauterin). Transisi dari janin ke bayi baru lahir merupakan adaptasi paling kompleks yang terjadi dalam pengalaman manusia. Adaptasi tersebut terjadi pada sistem pernafasan, kardiovaskuler, hematopoetik serta sistem termogenik (Noah Hilman *et al*, 2013).

Adaptasi paru memerlukan pembersihan cairan paru janin secara terkoordinasi, sekresi surfaktan, dan permulaan pernapasan yang konsisten. Dengan dikeluarkannya plasenta bertekanan rendah, respons kardiovaskular memerlukan perubahan besar pada aliran darah, tekanan, dan vasodilatasi paru. Bayi baru lahir juga harus cepat mengontrol metabolisme energi dan termoregulasinya. Mediator utama yang mempersiapkan janin untuk lahir dan mendukung transisi multi-organ adalah kortisol dan katekolamin. Kelainan dalam adaptasi sering ditemukan setelah kelahiran prematur atau persalinan melalui operasi caesar cukup bulan, dan banyak dari bayi ini memerlukan resusitasi di ruang bersalin untuk membantu transisi ini (Noah Hilman *et al*, 2013).

Pada sistem termogenik, bayi akan berusaha mempertahankan keseimbangan antara kehilangan panas dan produksi panas. Temperatur bayi saat lahir adalah sekitar 37,2°C karena selama ini bayi berada dalam suhu rahim ibu, ketika dilahirkan temperatur ini akan turun dengan cepat (Lowdermilk, 2013).

Penurunan ini disebabkan beberapa faktor antara lain bayi mempunyai risiko empat kali lebih besar kehilangan panas tubuh dibandingkan dengan usia anak dan dewasa karena mekanisme regulasi temperatur yang belum matang, selain itu dipengaruhi temperatur ruang atau suhu lingkungan yang menambah kehilangan panas (Lowdermilk, 2013). Menurut Dwienda (2014) Mekanisme kehilangan panas atau perubahan suhu tubuh pada bayi terjadi melalui konveksi yaitu energi panas ke suhu lingkungan yang lebih dingin, melalui konduksi jika bayi ditempatkan atau menempel di tempat yang lebih dingin, melalui radiasi dari bayi ke objek padat lain didekatnya, dan melalui evaporasi dari kulit dan paru yang lembab.

### C. Fertilitas dan Infertilitas

Fertilitas adalah kapasitas untuk membentuk kehamilan klinis [1]. Istilah infertilitas digunakan oleh beberapa dokter secara bergantian dengan subfertilitas. Namun definisi formal sangat penting untuk penatalaksanaan gangguan reproduksi yang tepat (Zegers, 2017; Borght & Wyns, 2018).

Di seluruh dunia >186 juta orang menderita infertilitas, sebagian besar merupakan penduduk negara berkembang (Nachtigal, 2006; Borght & Wyns, 2018). Meskipun faktor prediksi negatif kesuburan yang paling kuat adalah bertambahnya usia wanita saat pembuahan (Maheswari et al, 2008; Borght & Wyns, 2018), faktor lain termasuk gaya hidup dan faktor lingkungan diyakini juga memainkan peran yang semakin besar. Faktor-faktor yang mempengaruhi kesuburan akan disajikan berdasarkan gender atau tidak.

Berdasarkan glosarium internasional terbaru tentang infertilitas dan perawatan kesuburan, infertilitas didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan kegagalan untuk mencapai kehamilan klinis setelah 12 bulan melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa pelindung atau karena penurunan kemampuan seseorang untuk bereproduksi, baik sebagai seseorang atau bersama pasangannya. Hubungan seksual yang teratur merupakan salah satu penentu penting terjadinya kehamilan.

Infertilitas disebabkan oleh banyak faktor dan bisa berasal dari pria maupun wanita. Infertilitas pada pria bisa disebabkan oleh 6 hal yaitu:

### **1. Gangguan Hormonal**

Gonadotropin dan hormon terkait seks menunjukkan peran penting pada pertumbuhan, perkembangan, dan proliferasi. Jika otak tidak mampu memproduksi GnRH (*gonadotropic releasing hormone*), maka testosteron akan berkurang dan produksi sperma terhenti.

### **2. Penyebab Fisik**

Gangguan fisik dapat mengganggu produksi sperma dan menyumbat jalur ejakulasi. Pelebaran pembuluh sperma atau varikokel adalah penyebab infertilitas pria paling umum yaitu sebanyak 40%. Torsi testis dalam kantung testis dapat menyebabkan kerusakan testis akibat tekanan pembuluh sperma dan gangguan sirkulasi testis.

Infeksi saluran genitalia akut dan kronis juga menjadi penyebab gangguan fertilitas pria. Contohnya infeksi virus gondong dapat menyebabkan atrofi testis dan infertilitas, sedangkan penyakit menular seksual seperti gonorea dan klamidia dapat menyebabkan infertilitas akibat obstruksi di epididimis.

### **3. Gangguan Seksual**

Banyak masalah seksual bersifat fisik dan psikis. Disfungsi ereksi, lebih dikenal sebagai impotensi, ejakulasi dini, dan ketidakmampuan ejakulasi, adalah beberapa contoh gangguan seksual yang dapat menyebabkan infertilitas pria.

### **4. Lingkungan**

Pria yang terpapar zat berbahaya di lingkungan kerjanya, termasuk toksin, insektisida, silika, merkuri, arsen, timbal, dan radiasi, dapat menyebabkan infertilitas. Terpapar sinar matahari terlalu lama juga mengakibatkan penurunan produksi sperma sementara. Pekerjaan yang memerlukan banyak duduk seperti menyetir atau terpapar suhu tinggi (seperti di dapur) juga bisa berpengaruh.

## **5. Gaya Hidup**

Obesitas adalah faktor yang berperan pada rendahnya volume semen, konsentrasi sperma, dan jumlah total sperma. Hal ini disebabkan oleh jaringan lemak yang mengganggu konversi testosteron sehingga memengaruhi jalur hormon dari otak. Ini menyebabkan gonadotropin dan spermatogenesis berkurang.

Terkait konsumsi alkohol dan rokok, tidak ada kesepakatan pasti terhadap efeknya pada sperma dan fertilitas. Namun, penurunan sperma secara progresif ada hubungannya dengan alkohol dan merokok. Penggunaan narkoba dan faktor polusi juga mengurangi motilitas sperma.

Sebuah penelitian menunjukkan teratozoospermia pada 63-72% pria yang mengkonsumsi alkohol. Pada alkoholik berat, tidak ditemukan ciri sperma normal dan sebanyak 64% mengalami oligozoospermia. Oleh karena itu, kerusakan testis perlahan terjadi akibat konsumsi alkohol rutin.

Pola makan juga penting karena penelitian menunjukkan bahwa konsumsi berlebih dari daging yang diproses, produk susu berlemak, kopi, dan minuman manis cenderung menyebabkan buruknya kualitas sperma.

Pria dengan kadar stres yang tinggi ternyata memiliki kadar testosteron rendah dan FSH dan LH yang tinggi dibandingkan pria lainnya. Akibatnya, terjadi penurunan jumlah, morfologi, dan motilitas sperma. Di samping itu, pakaian dalam dan celana yang terlalu ketat juga dapat memengaruhi spermatogenesis karena kondisi lingkungan yang terlalu panas untuk testis.

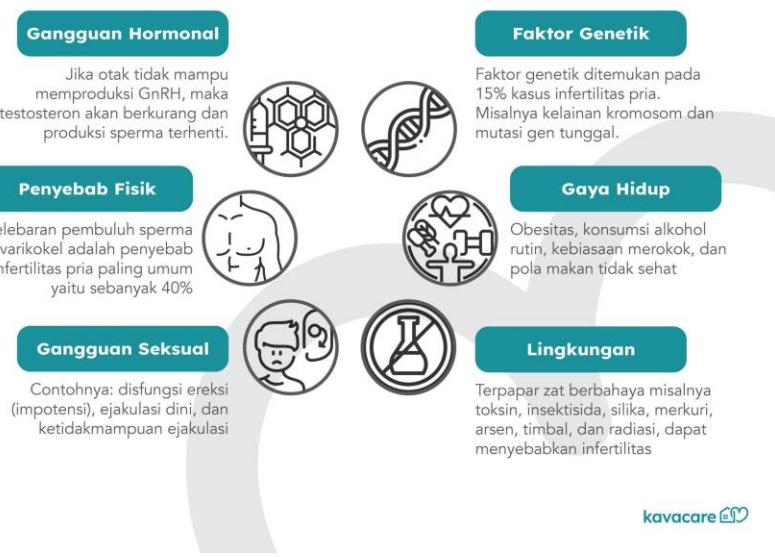
## **6. Faktor Genetik**

Faktor genetik ditemukan pada 15% kasus infertilitas pria dan dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelainan kromosom dan mutasi gen tunggal. Sebanyak 14% pria dengan azoospermia dan 2% pria dengan oligospermia memiliki kelainan kromosom. Beberapa kelainan bersifat keturunan, sedangkan beberapa lainnya tidak berhubungan dengan genetik. Penyebab genetik azoospermia yang paling sering ditemukan adalah aneuploid kromosom seks pada 14% kasus infertilitas

pria. Sementara translokasi adalah tipe kelainan kromosom yang paling sering, yaitu sebanyak 2,1% pada pria infertil.

Walaupun telah diteliti oleh banyak ahli, 70% penyebab infertilitas masih tidak dapat diketahui. Namun demikian, upaya untuk terus mencari sebab infertilitas tetap dilakukan untuk mendapatkan pemahaman yang tepat dengan tujuan untuk mampu menata laksana infertilitas pria dengan tepat melalui terapi yang sesuai agar meningkatkan kemungkinan kehamilan pasangan tersebut.

## 6 Penyebab Utama Infertilitas pada Pria



**Gambar 4.4: 6 Penyebab Utama Infertilitas pada Pria**

Masalah fertilitas yang sering terjadi pada wanita ditandai dengan beberapa gejala, seperti siklus haid tidak teratur; pendarahan ringan atau berat yang luar biasa dan kram menstruasi berlebihan; menstruasi yang sangat berat atau perdarahan menstruasi yang tidak normal; nyeri panggul atau nyeri saat berhubungan seksual. Berikut penyebab infertilitas yang umum terjadi:

### a. Gangguan ovulasi

Gangguan ovulasi merupakan terjadinya masalah dengan proses pelepasan sel telur dari ovarium. Ovulasi biasanya dialami wanita tiap

bulan. Jika ovulasi terganggu maka wanita akan sulit melepaskan sel telur yang dibuahi untuk mendapatkan kehamilan.

Faktor yang dapat menyebabkan gangguan ovulasi: sindrom ovarium polikistik (PCOS); masalah tiroid – kelenjar tiroid yang terlalu aktif dan kelenjar tiroid yang kurang aktif dapat mencegah ovulasi; dan kegagalan ovarium prematur – di mana ovarium berhenti bekerja sebelum usia 40 tahun.

**b. Penyumbatan tuba**

Kerusakan atau penyumbatan tuba falopi seringkali disebabkan oleh peradangan pada tuba falopi (salpingitis). Ini dapat terjadi akibat penyakit radang panggul, yang biasanya disebabkan oleh infeksi menular seksual, endometriosis, atau perlengketan.

**c. Endometriosis**

Endometriosis terjadi ketika jaringan yang mirip dengan lapisan rahim tumbuh di luar rahim yang bukan tempatnya. Seperti lapisan rahim, jaringan ini rusak dan menyebabkan pendarahan akibat respon terhadap perubahan hormon.

**d. Fibroid rahim**

Tumor jinak yang berada di dinding rahim dapat menyebabkan infertilitas dengan menghalangi saluran tuba atau menghentikan sel telur yang telah dibuahi agar tidak ditanam di dalam rahim.

**e. Insufisiensi ovarium primer (menopause dini)**

Insufisiensi ovarium primer (menopause dini) terjadi ketika ovarium berhenti bekerja dan menstruasi berakhir sebelum usia 40 tahun. Meskipun penyebabnya sering tidak diketahui, faktor-faktor tertentu terkait dengan menopause dini, termasuk penyakit sistem kekebalan, kondisi genetik tertentu seperti sindrom Turner atau pembawa penyakit. Sindrom Fragile X, dan pengobatan radiasi atau kemoterapi.

**f. Penyakit radang panggul**

Salah satu penyebab infertilitas lain adalah penyakit radang panggul adalah infeksi pada saluran genital wanita bagian atas, yang meliputi rahim, saluran tuba, dan ovarium. Ini sering disebabkan oleh infeksi menular seksual (IMS). Penyakit radang panggul juga dapat merusak dan melukai saluran tuba, sehingga hampir tidak mungkin bagi telur untuk turun ke dalam rahim.

### **g. Efek samping obat-obatan**

Infertilitas pada wanita juga bisa disebabkan dari efek samping penggunaan obat-obatan. Di antaranya obat-obatan yang dapat mempengaruhi kesuburan wanita. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID); Kemoterapi; obat-obatan neuroleptic; spironolactone; Obat-obatan terlarang, seperti ganja dan kokain, dapat secara serius mempengaruhi kesuburan dan mempersulit ovulasi.

## **D. Diferensiasi Seksual**

Diferensiasi seksual adalah proses perkembangan perbedaan jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan dari zigot. Penentuan jenis kelamin seringkali berbeda dengan diferensiasi jenis kelamin; penentuan jenis kelamin adalah sebutan tahap perkembangan menuju laki-laki atau perempuan, sedangkan diferensiasi jenis kelamin adalah jalur menuju perkembangan fenotip.

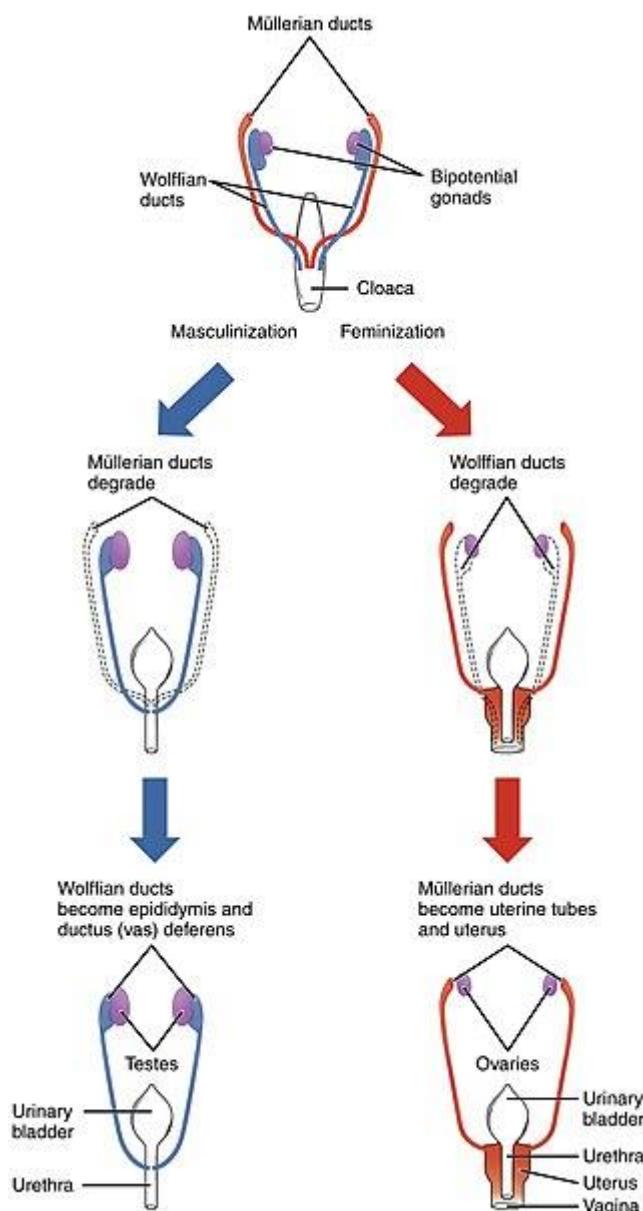
Pada banyak spesies, diferensiasi testis atau ovarium dimulai dengan munculnya sel Sertoli pada jantan dan sel granulosa pada betina. Ketika individu laki-laki dan perempuan berkembang dari embrio menjadi dewasa, perbedaan jenis kelamin di berbagai tingkatan berkembang, seperti gen, kromosom, gonad, hormon, anatomi, dan jiwa. Dimulai dengan penentuan jenis kelamin berdasarkan faktor genetik dan/atau lingkungan, manusia dan organisme lain mengalami jalur diferensiasi yang berbeda seiring pertumbuhan dan perkembangan mereka.

Tahap awal diferensiasi manusia tampaknya sangat mirip dengan proses biologis yang sama pada mamalia lain dan interaksi gen, hormon, dan struktur tubuh telah dipahami dengan cukup baik. Pada minggu-minggu pertama kehamilan, janin secara anatomic tidak dapat dibedakan sebagai laki-laki atau perempuan dan kekurangan produksi hormon seks tertentu. Hanya kariotipe yang membedakan laki-laki dan perempuan. Gen tertentu menyebabkan perbedaan gonad, yang menghasilkan perbedaan hormonal, yang menyebabkan perbedaan anatomi, menyebabkan perbedaan psikologis dan perilaku, ada yang bersifat bawaan dan ada pula yang disebabkan oleh lingkungan sosial.

Berbagai proses terlibat dalam perkembangan perbedaan jenis kelamin pada manusia. Diferensiasi seksual pada manusia mencakup

perkembangan alat kelamin yang berbeda dan saluran kelamin bagian dalam, payudara, bulu tubuh, dan berperan dalam identifikasi gender.

Perkembangan perbedaan seksual dimulai dengan sistem penentuan jenis kelamin XY yang ada pada manusia, dan mekanisme kompleks bertanggung jawab atas perkembangan perbedaan fenotipik antara manusia laki-laki dan perempuan dari zigot yang tidak berdiferensiasi. Perkembangan seksual yang tidak lazim, dan alat kelamin yang ambigu, dapat disebabkan oleh faktor genetik dan hormonal (Wikipedia, 2024)



Gambar 4.5: Diferensiasi Seksual

## E. Latihan

1. Seorang perempuan 25 tahun G1 UK 20 minggu datang ke TPMB untuk memeriksakan kehamilannya. Ibu mengatakan mulai ada gerakan janin. Hasil pemeriksaan: TD 120/90 mmHg, TD: 100/70 mmHg, N: 80x/menit, S: 36,5 °C, P: 24 x/menit, Palpasi Abdomen: TFU 19 cm, DJJ 144x/menit teratur. Apakah sebutan dari keluhan utama pasien tersebut?
  - A. Takikardia
  - B. Implantasi
  - C. Quickenig**
  - D. Bradikardia
  - E. Gawat janin
2. Tahap ketiga pembentukan plasenta setelah implantasi blastokista disebut ...
  - A. Lakunar**
  - B. Syncytium
  - C. Vili primer
  - D. Pra lakunar
  - E. Sitotrofoblas
3. Hormon yang membantu bayi untuk mempersiapkan janin untuk lahir dan mendukung transisi multi-organ adalah ...
  - A. Tiroid
  - B. Kortisol**
  - C. Oksitosin
  - D. Paratiroid
  - E. Gonadotropin

## Tugas

Buatlah rangkuman jurnal yang berisi tentang pertumbuhan dan perkembangan janin dan plasenta, adaptasi janin di ekstra uterin, fertilitas dan infertilitas serta diferensiasi seksual (pilih salah satu saja). Sumber jurnal maksimal 5 tahun terakhir. Jurnal bisa nasional maupun internasional. Dengan penilaian sebagai berikut:

**Tabel 4.3: Rubrik Penilaian Makalah**

<b>Laporan</b>	<b>Aspek</b>	<b>Kriteria</b>				<b>Nilai</b>
		<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	
A. Isi 60%	1. Pendahuluan	Sistematis, latar belakang dan tujuan penulisan sesuai	Tidak sistematis, latar belakang dan tujuan penulisan Sesuai	Sistematis, latar belakang dan tujuan penulisan tidak sesuai	Tidak sistematis, latar belakang dantujuan penulisan tidak sesuai	
	2. Pembahasan Materi	Lengkap, sesuai dan menyeluruh	Lengkap, tidak sesuai, tidak menyeluruh	Tidak lengkap, tidak sesuai, menyeluruh	Tidak lengkap, dantidak sesuai, tidak Menyeluruh	
	3. Simpulan	Menjawab wab tuju, singka t dan padat	Menjawab tujuan, tidak singkat dan padat	Tidak menjawab tujuan, singkat danpadat	Tidak menjawa b tujuan, tidak singkat dan padat	
	4. Daftar Pustaka	Penyusunan alfabetis (sistem Havard), referensi lebih dari 10 tahun terakhir, disertakan 2 jurnal	Penyusunan tidak alfabetis (sistem Havard), referensi lebih dari 10 tahun terakhir, disertakan 2 jurnal	Penyusuna ntidak alfabetis (sistem Havard), referensi lebih dari 10 tahun terakhir, disertakan 1 jurnal	Penyusun antidak alfabetis (sistem Havard), referensi lebih dari 10 tahun terakhir, tidak disertakan Jurnal	
	Skor A					
	Nilai A (60%) = Skor A x 60%					
B. Umum 40%	1. Sistematika Laporan	Sistemati k	Tidak sistematik, tetapi	Sistemati kdan tidak	Tidak sistematik, tidak	

		dan lengkap	lengkap	lengkap	lengkap	
	2. Isi laporan	Pembahasan detail, bahasa komunikatif	Pembahasan detail, bahasa tidak komunikatif	Pembahasan tidak mendetail, bahasa komunikatif	Pembahasan tidak detail dan bahasan tidak komunikatif	
	3. Ketepatan waktu pengumpulan laporan penelitian	Sesuai dengan waktu yang ditentukan	Terlambat 1 hari dari waktu yang telah ditentukan	Terlambat 2 hari dari waktu yang telah ditentukan	Terlambat >3 hari dari waktu yang telah ditentukan	
Skor B						
Nilai B (60%) = Skor B x 60%						
Nilai Akhir = ((Nilai A + Nilai B)/14,4 ) x 100						

**Tabel 4.4: Rubrik Penilaian Presentasi**

No	Aspek	Kriteria			Nilai
		3	2	1	
1	Penguasaan materi yang dipresentasikan	Menunjukkan penguasaan materi presentasi dengan baik, didukung referensi materi	Menunjukkan penguasaan materi presentasi dengan baik, tidak didukung referensi terbaru	Menunjukkan penguasaan materi presentasi dengan tidak baik	
2	Sistematika presentasi	Materi presentasi disajikan secara runtut dan sistematis	Materi presentasi disajikan secara runtut, tetapi tidak sistematis	Materi presentasi disajikan tidak runtut dan tidak sistematis	
3	Penggunaan Bahasa	Bahasa yang digunakan mudah dipahami dan komunikatif	Bahasa yang digunakan mudah dipahami, tidak komunikatif	Bahasa yang digunakan sulit dipahami, tidak Komunikatif	
4	Ketepatan intonasi dan kejelasan artikulasi	Penyampaian materi disajikan dengan intonasi yang tepat dan	Penyampaian materi disajikan dengan intonasi yang	Penyampaian materi disajikan dengan intonasi yang tidak tepat	

		artikulasi yang Jelas	tepat dan artikulasi / lafal tidak jelas	dan artikulasi / lafal tidak jelas	
5	Kemampuan memanfaatkan media presentasi	Media yang dimanfaatkan sangat jelas, menarik, dan menunjang seluruh sajian	Media yang dimanfaatkan jelas tetapi kurang menarik	Media yang dimanfaatkan kurang jelas dan tidak menarik	
6	Kemampuan mempertahankan dan menanggapi pertanyaan atau sanggahan	Mampu mempertahankan dan menanggapi pertanyaan/sanggahan dengan arif dan bijaksana	Mampu mempertahankan dan menanggapi pertanyaan/sanggahan dengan cukup baik	Tidak mampu mempertahankan dan menanggapi pertanyaan/sanggahan	

## **F. Rangkuman Materi**

Pertumbuhan dan perkembangan janin adalah proses yang teratur dan rumit yang dimulai bahkan sebelum seorang individu menyadari bahwa mereka hamil dan berakhir dengan kelahiran bayi. Ada tiga tahap perkembangan janin: germinal, embrionik dan janin. Plasenta adalah organ materno-janin yang mulai berkembang saat implantasi blastokista dan dilahirkan bersama janin saat lahir yang berfungsi menyediakan nutrisi, pertukaran gas, pembuangan limbah, sumber sel induk hematopoietik, dukungan endokrin dan kekebalan untuk perkembangan janin. Setiap bayi baru lahir mengalami adaptasi transisi di luar rahim (ekstrauterin). Adaptasi tersebut terjadi pada sistem pernafasan, kardiovaskuler, hematopoietik serta sistem termogenik. Fertilitas adalah kapasitas untuk membentuk kehamilan klinis sedangkan infertilitas adalah gangguan reproduksi yang menyebabkan tidak dapat hamil yang disebabkan oleh beberapa faktor. Diferensiasi seksual adalah proses perkembangan perbedaan jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan dari zigot.

## **G. Glosarium**

Fertilitas	: Kemampuan untuk hamil dan menghasilkan keturunan
Infertilitas	: Ketidakmampuan untuk hamil dan menghasilkan keturunan
Ekstra uterin	: Di luar rahim
Diferensiasi	: Proses perubahan ke beberapa arah/bagian hal

## **Daftar Pustaka**

- Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Tiemeier HW, Hofman A, Jaddoe VW & Steegers EA. (2014). Fetal sex specific differences in human placentation: a prospective cohort study. *Placenta*, 35, 359-64. PMID: 24720894 DOI.
- Hill, M.A. (2024, September 25) Embryology Placenta Development. Retrieved from [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta\\_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_Development)
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual\\_differentiation](https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_differentiation) last edited on 30 May 2024
- <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/7247-fetal-development-stages-of-growth>
- Margherita Y. Turco dan Ashley Moffett. (2019). Development of the human placenta. *Development* (2019) 146 (22): dev163428. <https://doi.org/10.1242/dev.163428>

- Mélodie Vander Borght b, Christine Wyns. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical Biochemistry Volume 62, December 2018, Pages 2-10 <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Noah Hillman, MD, Suhas G. Kallapur, MD, and Alan Jobe, M.D., PhD. (2013). Physiology of Transition from intrauterine to Extrauterine Life. PMC 2013 Dec 1. Published in final edited form as: Clin Perinatol. 2012 Dec; 39(4): 769–783. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009
- Nurtyas, M., B Murti, H Wudjoso. (2017). Associations between Knowledge in Antenatal Nutrition, Family Income, Placenta Width, and Fetal Weight, at Mother and Child Hospital Arvita Bunda, Sleman, Yogyakarta. The International Conference on Public Health Proceeding 2 (01), 199-199
- Rosenfeld CS. (2015). Sex-Specific Placental Responses in Fetal Development. Endocrinology , 156, 3422-34. PMID: 26241064 DOI.



## PROFIL PENULIS



**Herlina Puji Angesti S.Tr.Keb., M.Kes.** Lahir di Malang, 17 Maret 1995. Pendidikan tinggi yang telah ditempuh oleh penulis yaitu jenjang D4 pada Program Studi Kebidanan, Poltekkes Kemenkes Malang tahun 2013. Kemudian pada tahun 2019, penulis melanjutkan pendidikan S2 di Universitas Airlangga dan lulus pada tahun 2021. Riwayat pekerjaan diawali pada tahun 2021 sebagai tenaga kesehatan. Selanjutnya pada tahun 2022, penulis mengabdikan diri sebagai pengajar di ITKM WIDYA CIPTA HUSADA hingga saat ini. Penulis mengampu mata kuliah Biologi Reproduksi, Asuhan Pranikah dan Prakonsepsi, Evidance Based Dalam Praktik Kebidanan, KB dan Pelayanan Kontrasepsi, Masalah dan Gangguan pada Sistem Reproduksi, Penelitian dalam Kebidanan, dst. Penulis aktif dalam berbagai kegiatan Tridharma Perguruan Tinggi. Penulis telah memiliki beberapa karya buku dilingkup keilmuan Kesehatan Reproduksi, Ginekologi dan BBL. Buku ini merupakan karya ke-8. Selain itu penulis juga aktif dalam publikas jurnal, pengabdian masyarakat dan pengajaran bimbel online UKOM Bidan. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: herlinapujiangesti@gmail.com

Motto: "Prestasi Tak Dapat Diraih Tanpa Semangat"



**Maratusholikhah Nurtyas, SST, M.Kes.** Lahir di Karanganyar tanggal 21 April 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Diploma Tiga Kebidanan, Universitas Respati Yogyakarta. Menyelesaikan pendidikan DIII Kebidanan di Politeknik Kesehatan Kemenkes Surakarta, pendidikan DIV pada Bidan Pendidik di Politeknik Kesehatan Kemenkes Surakarta dan melanjutkan S2 Magister Kedokteran Keluarga Minat PDPK di Univeristas Sebelas Maret, Surakarta. Saat ini penulis menekuni bidang menulis dan tertarik mengembangkan pelayanan kebidanan komplementer. Buku ini merupakan karya ke-sembilan penulis setelah buku Keterampilan Dasar Praktik Kebidanan Lanjut tahun 2022, Anatomi dan Fisiologi Kebidanan tahun 2023, Evidence Based Practice Soal Kasus Kebidanan Komunitas tahun 2023, Asuhan Kebidanan pada Kesehatan Reproduksi tahun 2023, Diagnosa Kesehatan Reproduksi pada Masa Klimakterium tahun 2023, Kesehatan Perempuan dan Perencanaan Keluarga tahun 2023, Gangguan Reproduksi Pada Pria Dan Wanita tahun 2024, Standart Prosedur Operasional Keterampilan Dasar Praktik Kebidanan tahun 2024, Buku Ajar Asuhan Kebidanan Kehamilan tahun 2024, Bunga Rampai: Landasan Ilmiah Praktik Kebidanan untuk DIII Kebidanan tahun 2024. Email: maratusholikhah@respati.ac.id.

## PROFIL PENULIS



**Nina Hidayatunnikmah, S.Keb., Bd., M.Kes.** dilahirkan di Gresik pada bulan Januari Tahun 1992. Penulis menyelesaikan S1 Kebidanan pada tahun 2013, pada tahun 2015 penulis menyelesaikan Pendidikan Profesi Bidan di Universitas Brawijaya. Kemudian lanjut S2 di Universitas Airlangga mengambil Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Peminatan Kesehatan Ibu dan Anak tahun 2015. Saat ini penulis menjadi seorang pengajar di Prodi Kebidanan Fakultas Sains Dan Kesehatan Universitas PGRI Adi Buana Surabaya, Jawa timur Indonesia. Penulis pernah publikasi jurnal ilmiah nasional. Sekarang ini penulis aktif menulis buku bidang Kesehatan



**Sitawati, S. ST., M. Keb.** Lahir di Pare-pare, 28 Februari 1994. Telah menamatkan pendidikan Diploma III kebidanan di Stikes Bina Bangsa Majene pada tahun 2015, Diploma IV Bidan Pendidik di Stikes Mega Rezky Makassar pada tahun 2017 dan pendidikan Magister Ilmu Kebidanan di Universitas Hasanuddin pada tahun 2021. Saat ini adalah dosen tetap di Prodi Kebidanan program Sarjana dan pendidikan profesi bidan Institut Citra Internasional sejak tahun 2021 dan mengampu mata kuliah Asuhan kebidanan pada remaja, biologi reproduksi, asuhan kebidanan pada kehamilan dan humaniora kebidanan. Penulis aktif dalam melakukan berbagai kegiatan tri dharma perguruan tinggi, yaitu sebagai penulis buku, publikasi, seminar, pengabdian pada masyarakat.

Prinsip Hidup: "Kejarlah dan gapailah apa yang kamu inginkan, tapi mulailah semuanya dari rasa syukur"

## SINOPSIS BUKU

Buku ajar "Biologi Reproduksi" merupakan panduan komprehensif yang memberikan pemahaman mendalam tentang proses biologis yang mendasari reproduksi manusia. Buku ini menjelaskan konsep-konsep kunci mulai dari konsep genetika dasar, biologi reproduksi, dan imunologi dasar.

Dikemas dengan pendekatan yang sistematis dan mudah dipahami, buku ajar ini menyajikan informasi berbasis penelitian terkini yang menawarkan panduan praktis bagi mahasiswa, peneliti maupun praktisi kesehatan dalam membuat keputusan penting terkait kesehatan reproduksi.

Penggunaan tata bahasa yang jelas dan ilustrasi yang menarik, memudahkan pemahaman pembaca terhadap buku ajar "Biologi Reproduksi" ini. Setiap bab disusun untuk mengaitkan pembaca dengan situasi dunia nyata melalui studi kasus dan skenario klinis yang relevan.

Buku ajar ini merupakan karya dari penulis-penulis yang telah berpengalaman di bidangnya dengan latar belakang dosen kebidanan. Tujuan dibuatnya karya ini adalah untuk mengedukasi mahasiswa, peneliti, profesional kesehatan, bahkan masyarakat umum tentang konsep-konsep kunci genetika dasar, biologi reproduksi, dan imunologi dasar. Selain itu penulis bertujuan menginspirasi pembaca untuk lebih mendalami ilmu biologi reproduksi melalui studi kasus, ilustrasi menarik, dan pembahasan isu-isu etis yang terkait.

Setiap bab dari buku ajar ini, diakhiri dengan rangkuman poin-poin penting dan latihan yang mendorong pembaca untuk menganalisis dan mempertanyakan pemahaman mereka, sehingga meningkatkan interaksi dan keterlibatan dengan materi. Dengan demikian, buku ini tidak hanya menambah pengetahuan tetapi juga membekali pembaca dengan wawasan yang lebih mendalam tentang biologi reproduksi, namun juga membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut dan inovasi dalam bidang kesehatan reproduksi.

Dalam keseluruhan, buku ajar "Biologi Reproduksi" adalah sumber daya berharga dan penuh wawasan yang menjembatani kesenjangan antara teori dan praktik, serta menginspirasi dan memotivasi pembaca untuk mengeksplorasi lebih dalam dunia kesehatan reproduksi.

Buku ajar "Biologi Reproduksi" merupakan panduan komprehensif yang memberikan pemahaman mendalam tentang proses biologis yang mendasari reproduksi manusia. Buku ini menjelaskan konsep-konsep kunci mulai dari konsep genetika dasar, biologi reproduksi, dan imunologi dasar.

Dikemas dengan pendekatan yang sistematis dan mudah dipahami, buku ajar ini menyajikan informasi berbasis penelitian terkini yang menawarkan panduan praktis bagi mahasiswa, peneliti maupun praktisi kesehatan dalam membuat keputusan penting terkait kesehatan reproduksi.

Penggunaan tata bahasa yang jelas dan ilustrasi yang menarik, memudahkan pemahaman pembaca terhadap buku ajar "Biologi Reproduksi" ini. Setiap bab disusun untuk mengaitkan pembaca dengan situasi dunia nyata melalui studi kasus dan skenario klinis yang relevan.

Buku ajar ini merupakan karya dari penulis-penulis yang telah berpengalaman di bidangnya dengan latar belakang dosen kebidanan.

Tujuan dibuatnya karya ini adalah untuk mengedukasi mahasiswa, peneliti, profesional kesehatan, bahkan masyarakat umum tentang konsep-konsep kunci genetika dasar, biologi reproduksi, dan imunologi dasar. Selain itu penulis bertujuan menginspirasi pembaca untuk lebih mendalamai ilmu biologi reproduksi melalui studi kasus, ilustrasi menarik, dan pembahasan isu-isu etis yang terkait.

Setiap bab dari buku ajar ini, diakhiri dengan rangkuman poin-poin penting dan latihan yang mendorong pembaca untuk menganalisis dan mempertanyakan pemahaman mereka, sehingga meningkatkan interaksi dan keterlibatan dengan materi. Dengan demikian, buku ini tidak hanya menambah pengetahuan tetapi juga membekali pembaca dengan wawasan yang lebih mendalam tentang biologi reproduksi, namun juga membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut dan inovasi dalam bidang kesehatan reproduksi.

Dalam keseluruhan, buku ajar "Biologi Reproduksi" adalah sumber daya berharga dan penuh wawasan yang menjembatani kesenjangan antara teori dan praktik, serta menginspirasi dan memotivasi pembaca untuk mengeksplorasi lebih dalam dunia kesehatan reproduksi.

ISBN 978-623-8775-64-4



Penerbit:

**PT Nuansa Fajar Cemerlang**

Grand Slipi Tower Lt. 5 Unit F

Jalan S. Parman Kav. 22-24

Kel. Palmerah, Kec. Palmerah

Jakarta Barat, DKI Jakarta, Indonesia, 11480

Telp: (021) 29866919