

# KIMIA DAN FUNGSI HORMON KELAMIN MANUSIA



|                |                           |
|----------------|---------------------------|
| NO. SURAT      | UNIVERSITAS NEGERI PADANG |
| NO. SURAT      | 14 November 2000          |
| SUMBER/BARANG  | Fladiah,                  |
| KOLEKSI        | K.I                       |
| NO. INVENTARIS | 555/k/2000 - k            |
| NO. REGISTRASI | 574.19 Sud - k 0          |

Oleh:

*Drs. Sudirman*

*Dra. Helendra, M.S.*

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS NEGERI PADANG

2000

## KATA PENGANTAR

Fuji syukur kehadiran Allah Yang Maha Kuasa, karena dengan izin-Nya penulis buku **Kimia dan Fungsi Hormon Kelamin Manusia** dapat diselesaikan. Buku ini disusun berdasarkan kepada beberapa literatur. Pada buku ini disajikan tentang kimia hormon, kerja hormon, fungsi hormon testosteron, estrogen, dan progesteron, disertai target hormon tersebut. Buku ini dapat terwujud berkat atas kerja sama dan bantuan dari berbagai pihak.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada ibuk Dra. Ermanis dan Bapak Drs. Lufri, M.S. yang telah berkenan membaca dan memberi saran perbaikan demi kesempurnaan buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku ini tak luput dari kekurangan-kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan demi perbaikan buku ini dimasa yang akan datang.

Akhirnya penulis berharap buku ini bermanfaat bagi para pembaca yang berminat mengetahui tentang kimia hormon dan fungsi hormon kelamin pada manusia, terutama bagi mahasiswa biologi umumnya dan mahasiswa yang sedang mendalami ilmu reproduksi.

Padang, Maret 2000

Penulis

## DAFTAR ISI

|   | halaman |
|---|---------|
| KATA PENGANTAR.....   | ii      |
| DAFTAR ISI .....  | iii     |
| DAFTAR GAMBAR .....   | v       |
| BAB I. METABOLISME DAN KIMIA HORMON ..                              | 1       |
| A. Mekanisme Umum Kerja Hormon.....                                 | 1       |
| B. Sekresi, Metabolisme, dan Kimia Hormon<br>Seks Pria              | 8       |
| C. Sekresi, Metabolisme, dan Kimia Hormon<br>Seks Wanita            | 15      |
| BAB II. SISTEM REPRODUKSI DAN FUNGSI .....<br>HORMON SEKS PRIA      | 21      |
| A. Anatomi Fisiologi Organ Seks Pria .....                          | 21      |
| B. Fungsi hormon testosteron .....                                  | 23      |
| C. Pengaturan Fungsi Seksual Pria oleh .....<br>Hormon Gonadotropin | 30      |
| BAB III. SISTIM REPRODUKSI DAN FUNGSI .....<br>HORMON SEKS WANITA   | 39      |
| A. Organ dan Fungsi Reproduksi wanita .....                         | 39      |
| B. Interaksi hormon hipotalamus, hipofisis ,<br>dan Ovarium         | 47      |

|  |    |
|--|----|
| DAD. IV. EFEK HORMON ESTROGEN DAN .....<br>PROGESTERON PADA SIFAT SEKSUAL<br>PRIMER DAN SEKUNDER | 52 |
| A. Estrogen .....  | 52 |
| B. Progesteron .....   | 60 |
| DAD V SIKLUS SEKSUAL WANITA .....  | 63 |
| A. Pertumbuhan folikel .....   | 63 |
| B. Luteinisasi .....   | 67 |
| C. Siklus Endometrium dan Menstruasi .....   | 69 |
| D. Kehamilan .....   | 71 |
| DAFTAR KEPUSTAKAAN .....   | 75 |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar  | halaman |
|---|---------|
| 1. Pengaturan umpan balik umum sistem endokrin yang menyangkut Hipotalamus, hipofisis anterior dan organ ak | 3       |
| 2. Langkah-langkah kerja glukokortikoid   | 6       |
| 3. Mekanisme jaringan yang ditingkatkan oleh siklik AMP (cAMP)  | 7       |
| 4. Mekanisme bersama dari kerja hormon atau sekresi hormon  | 8       |
| 5. Diagram sayatan melintang testis yang memperlihatkan empat   | 9       |
| 6. Kontrol sekresi kortikostikoid adrenal   | 11      |
| 7. Testosteron  | 11      |
| 8. Sintesis sek hormon dari kolesterol  | 13      |
| 9. Ringkasan jalur steroidogenik yang terjadi dalam testis  | 14      |
| 10. Ramus bangun hormon-hormon wanita   | 16      |
| 11. Skema jalur steroidogenik utama pada sel-sel folikel dan sel-sel teka                                   | 20      |
| 12. Diagram sistem genitalis pria   | 22      |
| 13. Perkembangan genital pria   | 24      |
| 14. Diferensiasi saluran genital pada manusia   | 25      |
| 15. Perubahan organ dan pengaruh hormon testoeteron   | 26      |
| 16. Diagram pengawasan hiofisis terhadap pria dengan luteinizing  | 36      |
| 17. Interaksi hipotalamus-hipofisis-testis pada hewan jantan  | 37      |
| 18. Tahap pematangan spermatid (spermiogenesis)   | 38      |
| 19. Organ reproduksi wanita dan perubahan lapisan uterus  | 40      |

|  |    |
|--|----|
| 20. Skema hipotalamus manusia .....  | 42 |
| 21. Rumus struktur LH/FSH-releasing hormon .....                           | 43 |
| 22. Biosintesis androgen dan estrogen .....                                | 45 |
| 23. Biosintesis kortikosteroidadrenal .....                                | 46 |
| 24. Konsentrasi gonadotropin dan hormon-hormon ovarium plasma .....        | 47 |
| selama siklus seksual normal wanita.                                       |    |
| 25. Hubungan hormon hipofisis dengan kelenjar sasaran dan jaringan.....    | 50 |
| 26. Interaksi hormon dengan hipofisis, ovarium, plasenta dan kelenjar..... | 51 |
| mammar   |    |
| 27. Melukiskan efek berbagai hormon hipofisis pada organ target.....       | 56 |
| 28. Pengaturan dan aksi hormon estrogen dan progesteron .....              | 57 |
| 29. Hubungan hormon progesteron dan estrogen dalam perkembangan.....       | 62 |
| endometrium uterus pada wanita.  |    |
| 30. Pertumbuhan folikel dan pembesaran ovum pada ovarium wanita.....       | 64 |
| 31. Hubungan antara sekresi FSH dan LH sampai terjadinya ovulasi.....      | 66 |
| 32. Hubungan hipotalamus, hipofisis dan ovarium dalam mekanisme.....       | 68 |
| umpan balik yang mengatur sekresi hormon selama siklus<br>menstruasi       |    |
| 33. Diagram langkah-langkah perkembangan ovum dari ovarium .....           | 73 |
| keuterus   |    |
| 34. Oksitosin bekerja sebagai perangsang kelenjar mammar dan .....         | 74 |
| kontraksi uterus   |    |
| 35. Hubungan hormon-hormon pada masa kehamilan.....                        | 74 |

## BAB I

### METABOLISME DAN KIMIA HORMON

#### A. Mekanisme Umum Kerja Hormon

Secara klasik, hormon didefinisikan sebagai zat yang disintesis pada berbagai kelenjer tanpa saluran dan disekresikan ke dalam aliran darah untuk dikirimkan ke berbagai " jaringan sasaran". Pada tempat ini, hormon mengatur berbagai proses metabolisme. Sekarang makin jelas bahwa banyak hormon, terutama polipeptida kecil, juga merupakan neurotransmitter penting; mereka disintesis dan dilepaskan dari neuron dan bekerja setempat dalam organ yang sama. Tentu saja, dalam hal releasing-inhibiting factor hipofise seperti, gonadotropin releasing Hormon (Gn RH), somatostatin, dan hormon-hormon usus (misal, kolesistokinin, polipeptida vasoaktif intestinal), kadar mereka yang rendah dalam darah lebih mencerminkan sebagai rembesan hormon antar jaringan yang berperan penting. Sejumlah besar peptida-peptida ini, dan sejumlah kecil insulin dan ACTH, ditambah dengan reseptor masing-masing ditemukan dalam otak. Di otak, hormon-hormon ini menunjukkan kerja yang luas walaupun tidak jelas pada sensitivitas rasa nyeri, demikian juga rangsang sex, makan, dan berbagai fenomena tingkah laku.

Karena hormon disekresi ke dalam darah sebelum digunakan, kadarnya dalam sirkulasi dapat memberikan beberapa indikasi mengenai aktivitas kelenjar endokrin dan kontak dengan organ sasaran.

Karena jumlah hormon yang diperlukan sangat kecil, maka kadarnya dalam darah sangat rendah. Misalnya, kadar hormon protein yang beredar berkisar dari

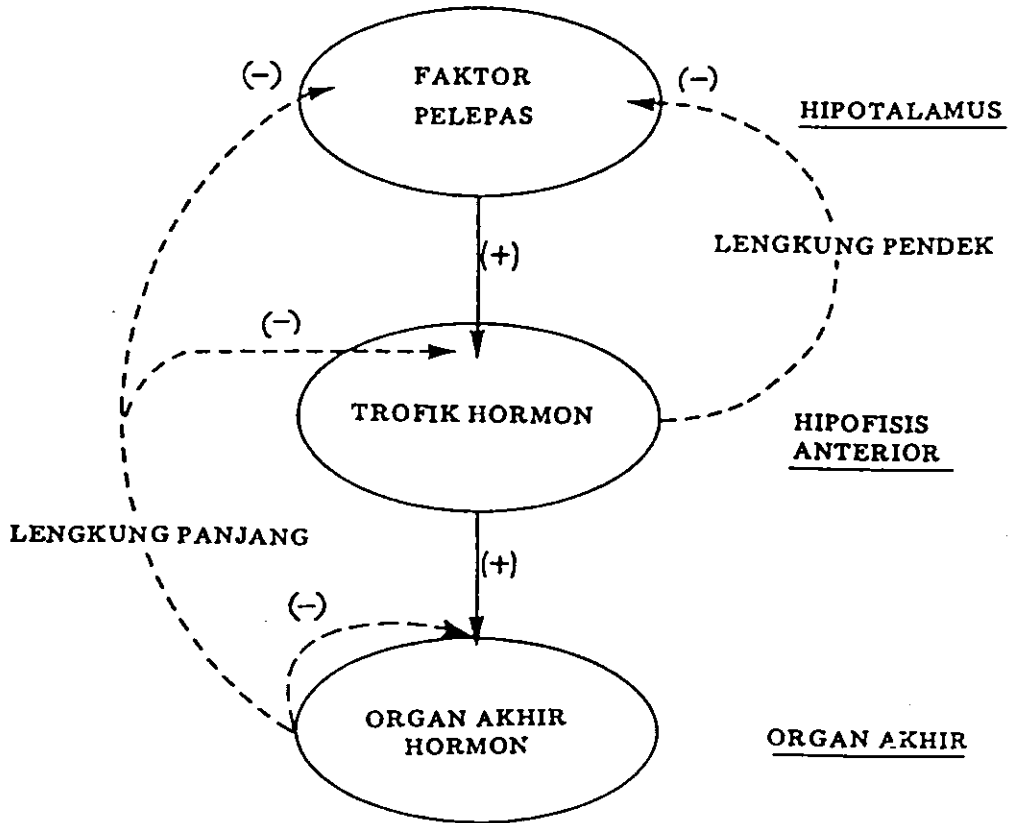
10<sup>-9</sup> sampai 10<sup>-12</sup> mol/L, dan kadar hormon tiroid dan steroid yang beredar 10<sup>-9</sup> sampai 10<sup>-6</sup> mol/L. (Martin, 1984 : 533). Hormon yang termasuk protein sering dengan berat molekul 30.000 atau kurang, polipeptida kecil, derivat asam amino tunggal, dan steroid.

Kerja hormon pada organ sasaran umumnya diatur oleh 5 faktor :

- (1) kecepatan sintesis dan sekresi hormon yang disimpan dari kelenjar endokrin asal;
- (2) dalam beberapa hal, sistem transpor spesifik dalam plasma ;
- (3) kadang-kadang perubahan menjadi bentuk yang lebih aktif dalam jaringan sasaran;
- (4) reseptor spesifik untuk hormon dalam sitosol atau membran plasma sel sasaran yang berbeda dari jaringan ke jaringan; dan
- (5) degradasi terakhir atau ekskresi hormon, biasanya oleh hati atau ginjal. Variasi dari salah satu faktor ini dapat menyebabkan perubahan cepat dalam jumlah atau aktivitas hormon pada sesuatu tempat jaringan.

Khas untuk sistem endokrin adalah bahwa keadaan keseimbangan biasanya dipertahankan diantara berbagai kelenjar. Ini terutama penting mengenai zat yang dikeluarkan oleh hipotalamus , yang mengatur sintesis dan sekresi hormon hipofisis anterior. Hormon hipofisis selanjutnya mengatur aktivitas berbagai kelenjar endokrin sasaran. (Gambar 1). Yang khas, kenaikan kadar hormon mengakibatkan penghambatan umpan balik langsung dan tidak langsung dari produksinya oleh kelenjar aslinya.





Gambar 1. Pengaturan umpan balik umum sistem endokrin yang menyangkut hipotalamus, hipofisis anterior, dan organ akhir. (Martin, 1984 : 534).

Secara umum hormon itu sebagai induksi sintesis enzim pada tingkat inti, perangsangan sintesis enzim pada tingkat ribosom, pada tingkat membran dan hubungannya dengan kadar siklik nukleotida.

#### 1. Induksi Sintesis Enzim Pada Tingkat Inti

Hormon hidrofobik seperti tiroksin dan steroid beredar dalam plasma terikat pada pengemban protein spesifik. Oleh karena itu, konsentrasi totalnya dalam plasma berubah lambat sekali berjam-jam atau berhari-hari tergantung dari keseimbangan antara bentuk bebas dan bentuk terikatnya. Hormon-hormon ini

memasuki sel sasaran dan bekerja merangsang pengumpulan molekul RNA spesifik, oleh karena itu menaikkan sintesis molekul protein spesifik, seringkali suatu enzim atau sekelompok enzim mengkatalisis suatu jalan metabolisme tertentu.

Hormon steroid mula-mula bekerja dengan mengikat suatu protein reseptor tertentu dengan afinitas tinggi dalam sitosol (Gambar 2). Kompleks yang terbentuk kemudian ditranspor ke dalam inti sel di mana ia bereaksi dengan kromatin inti. Interaksi ini selanjutnya mempengaruhi pengumpulan molekul messenger RNA spesifik (mRNA) yang akan bertindak langsung sebagai model cetakan sintesis protein spesifik. Selain itu, hormon steroid mungkin secara tidak khas meningkatkan sintesis umum messenger, transfer, dan ribosomal RNA dengan secara khas meningkatkan RNA polimerase yang diperlukan untuk sintesis RNA umum. Perubahan menyeluruh pada metabolisme ditimbulkan oleh jalan tidak langsung ini. Harus dicatat bahwa reaksi kimia langsung hormon steroid dengan DNA tidak mungkin terjadi. Sebaliknya hormon lebih dahulu harus bergabung dengan protein reseptor spesifik, dan gabungan inilah yang bekerja pada kromatin. Kemungkinan bahwa protein kromatin dapat mempengaruhi aktivitas hormon dengan merubah kemampuan kompleks reseptor untuk berikatan dengan DNA. Fungsi protein kromatin tertentu seperti ini dapat menyebabkan penggabungan spesifik kompleks reseptor yang sudah dibentuk lebih dahulu (preformed) pada sel sasaran hormon, sedangkan kromatin sel-sel lainnya afinitasnya kurang.

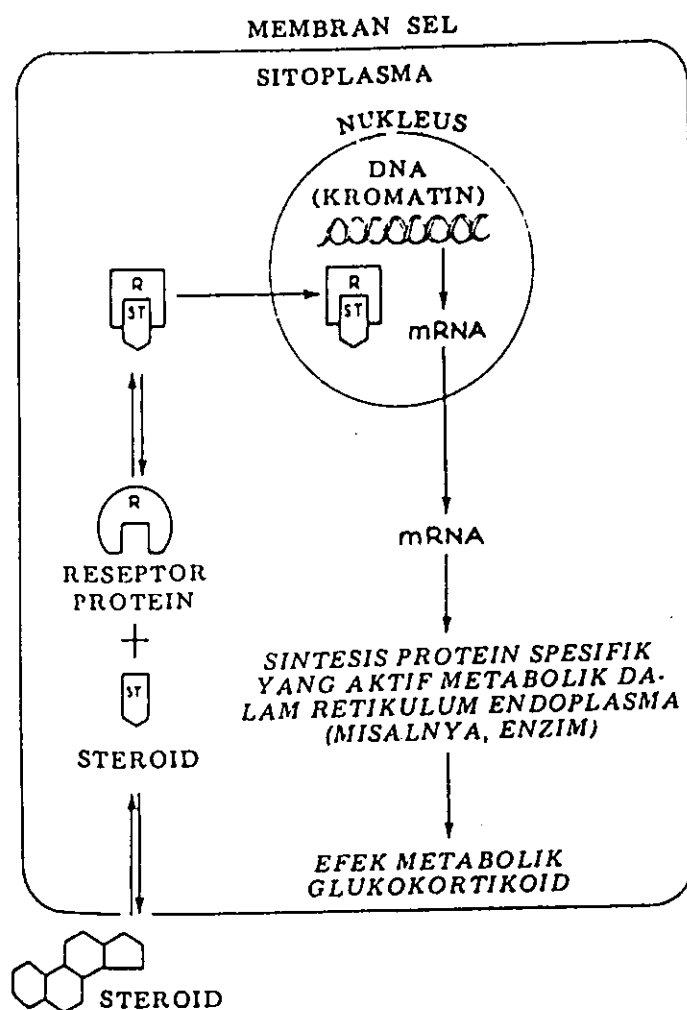
## 2. Perangsangan sintesis enzim pada tingkat ribosom

Hormon dapat merangsang kecepatan translasi informasi yang dibawa oleh messenger RNA pada ribosom untuk pembentukan protein. Ribosom yang diambil dari binatang yang diberi hormon pertumbuhan, misalnya, mempunyai kapasitas yang berubah untuk mensintesis protein dengan adanya mRNA normal.

## 3. Kerja Hormon Pada Tingkat Membran

Banyak hormon protein (misal, insulin) dan katekolamin menyebabkan perubahan metabolik sekunder yang cepat dalam jaringan sasaran mereka tetapi mempunyai sedikit pengaruh terhadap aktivitas metabolik sediaan-sediaan bebas membran. Biasanya hormon-hormon ini dapat mengaktifkan sistem enzim berbagai membran dengan bergabung langsung pada (reseptor) membran protein spesifik yang utuh.

Tingkat reseptor sendiri sangat sensitif terhadap perubahan sekitarnya dan perubahan metabolik. Misalnya, pemberian insulin dalam beberapa jam menyebabkan penurunan sintesis dan jumlah reseptor membran insulin ("pengaturan menurun"/"down regulation"). Pada keadaan lain, afinitas reseptor pada hormon mungkin terganggu. Jadi, pengaturan sebaliknya antara hormon dan reseptor dapat merupakan fenomena endokrinologi umum. Tentu saja, perubahan kerja reseptor mungkin sama pentingnya dengan kadar hormon dalam menentukan efektivitas hormon secara keseluruhan.

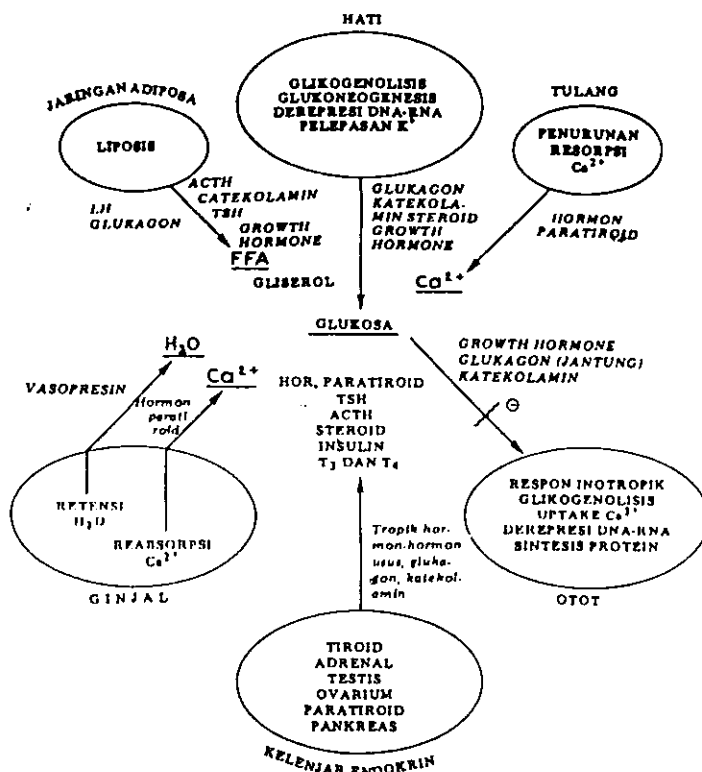


Gambar 2. Langkah-langkah kerja glukokortikoid. St = steroid; R = reseptor glukokortikoid spesifik; bentuk-bentuk R yang tidak sama dimaksudkan untuk menyatakan konformasi protein yang berlainan. (Martin, 1984 ; 535)

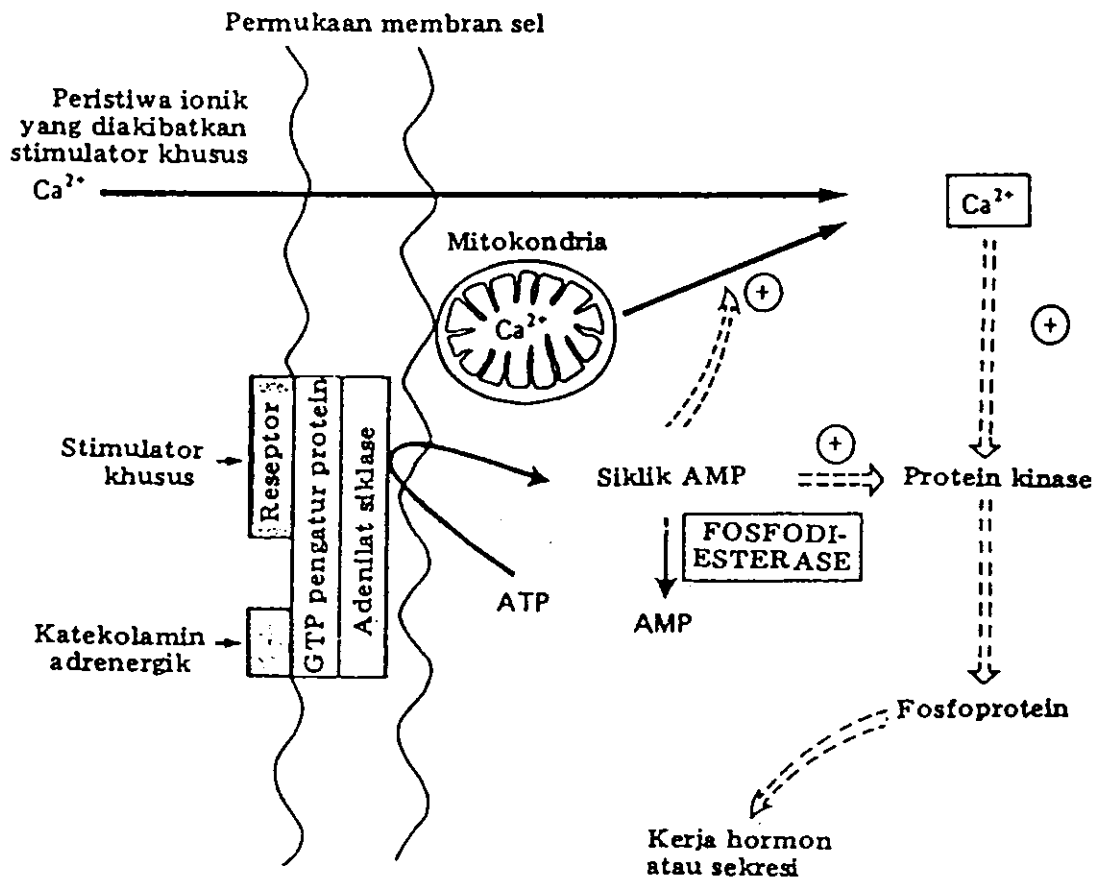
#### 4. Kerja hormon dan hubungannya dengan kadar siklik nukleotida

Siklik AMP (siklik 3', 5' -AMP, cAMP) adalah suatu nukleotida yang mempunyai peranan unik dalam fungsi banyak hormon. Kadarnya dapat dinaikkan atau diturunkan oleh kerja hormon; pengaruhnya bermacam-macam, tergantung pada jaringan. (Gambar 3)

Hormon bekerja pada tempat reseptor spesifik dalam berbagai membran sel yang selanjutnya mengaktifkan adenilat siklase membran (enzim yang berperan untuk sintesis cAMP dari ATP). Suatu protein pengatur pengaktif-GTP (GTP-activated regulatory protein) berperan dalam memberi signal penggabungan antara reseptor dan adenilat siklase (Gambar 4). Kemungkinan bahwa reseptor-reseptor untuk berbagai hormon dalam membran sel mengaktifkan suatu adenilat siklase. (Martin, 1984 : 535)



Gambar 3. Mekanisme jaringan yang ditingkatkan oleh siklik AMP (cAMP) dan hormon-hormon yang menyebabkannya. Insulin dan beberapa prostaglandin sering menurunkan cAMP dan membalikkan mekanisme dalam jaringan. (LH = luteinizing hormone; TSH = tirotropin). (Martin, 1984 : 536).

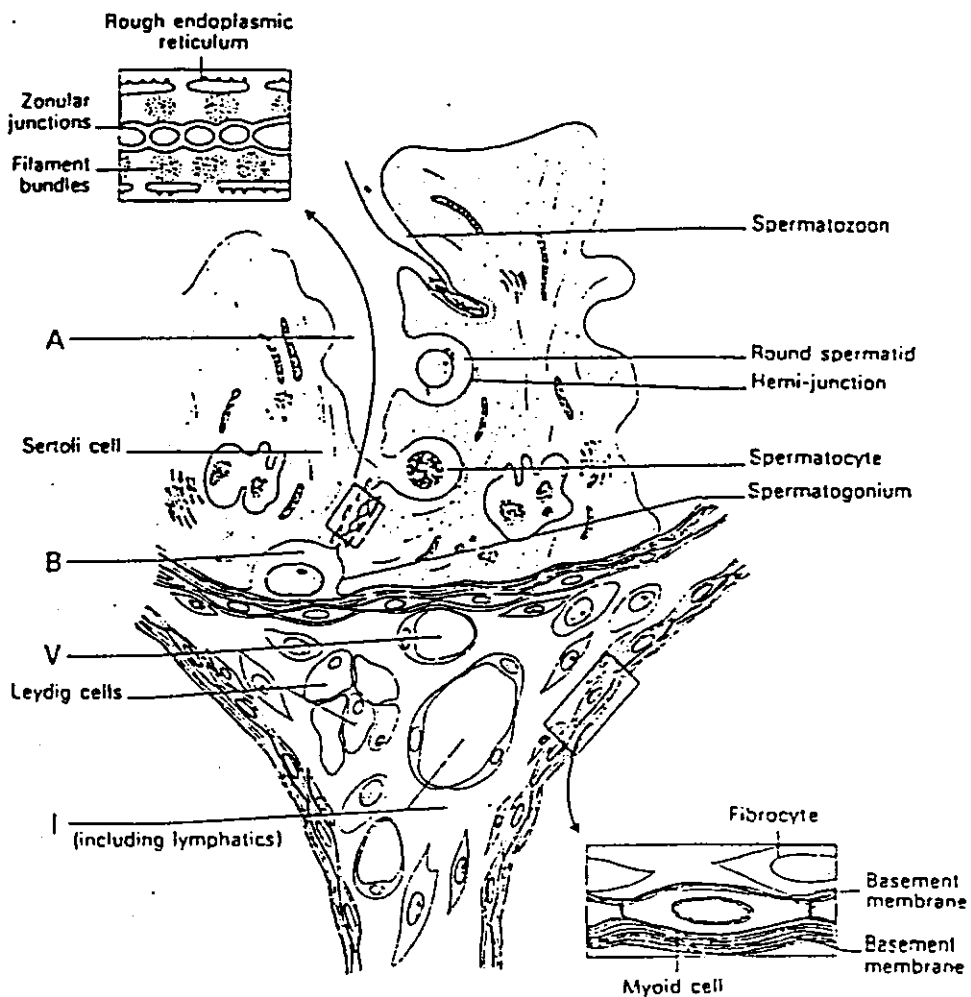


Gambar 4. Mekanisme bersama dari kerja hormon atau sekresi hormon (Martin, 1984 : 537).

### B. Sekresi, Metabolisme, dan Kimia Hormon Seks Pria

Sekresi testosteron oleh sel interstisial testes. Walaupun beberapa hormon seks pria telah diisolasi dari testes, salah satu diantaranya, testosteron, jauh lebih banyak dan poten dari pada lainnya dan dapat dianggap merupakan satu hormon tunggal yang bertanggung jawab akan buruk baiknya sistem hormonal pria yang disebabkan oleh testes. (Guyton, 1983 : 526)

Testosteron, dibentuk dari sel interstitial Leyding, yang terletak pada interstitial antara tubulus seminiferus dan merupakan sekitar 20 persen massa testes dewasa, seperti dilukiskan dalam gambar 5.



Gambar 5. Diagram sayatan melintang testis yang memperlihatkan empat kompartemen : V = vaskular, I = interstitial yang meliputi sel-sel Leydig dan pembuluh limfatik, B = basal, dan A = adluminal. (Johnson & Everitt, 1988 : 52)

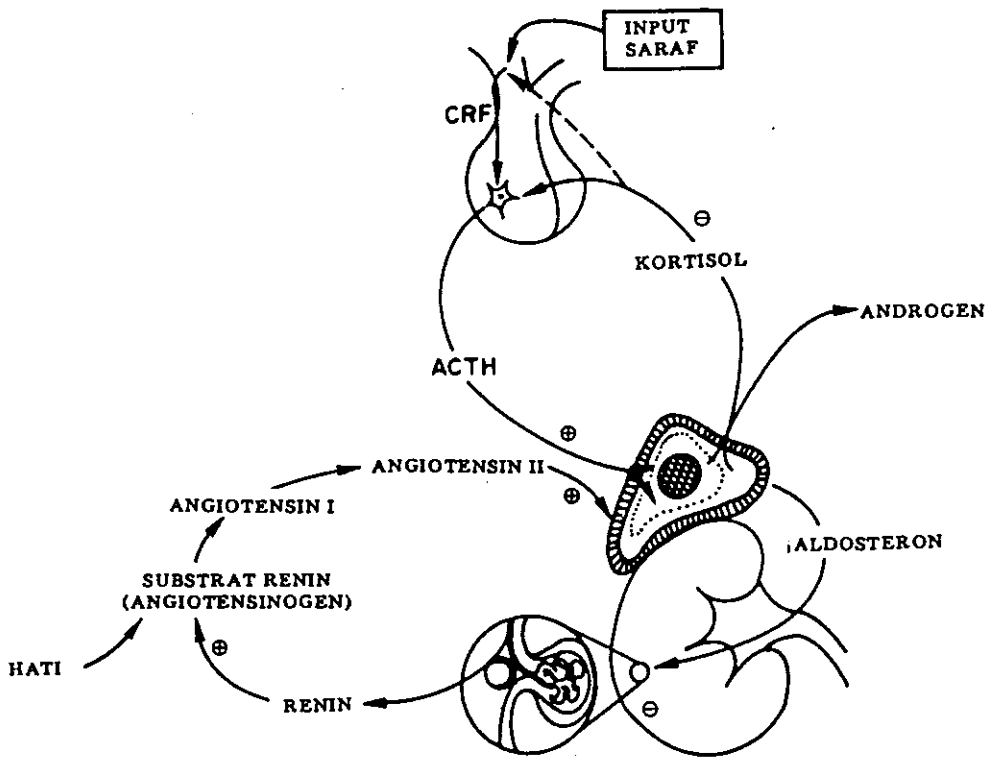
Sel-sel interstisial testes pada anak-anak tidak banyak, tetapi banyak terbentuk pada bayi pria yang baru lahir dan juga pada pria dewasa setelah pubertas. Pada kedua waktu tersebut testes mengsekresi banyak testosteron. Selanjutnya, bila timbul tumor dari sel interstisial Leydig, hormon testosteron akan disekresi dalam jumlah besar sekali. Akhirnya, bila epitel germinativum testes dirusak oleh pengobatan sinar-x atau oleh panas yang berlebihan, sel interstisial yang lebih sukar dihancurkan tetap menghasilkan testosteron.

Sekresi "androgen" dalam tubuh (gambar 6). Istilah "androgen" digunakan sinonim dengan istilah hormon seks pria, tetapi androgen juga termasuk hormon seks pria yang dihasilkan dalam tubuh selain testes. Misalnya, kelenjar adrenal mengsekresi paling sedikit lima androgen, walaupun aktivitas total maskulinisasi dari semua androgen ini dalam keadaan normal demikian kecil sehingga mereka tidak menyebabkan sifat maskulinisasi yang bermakna, meskipun pada wanita. Tetapi bila terjadi tumor adrenal yang menghasilkan androgen, jumlah hormon androgen dapat menjadi sangat besar untuk menyebabkan semua sifat seksual pria sekunder.

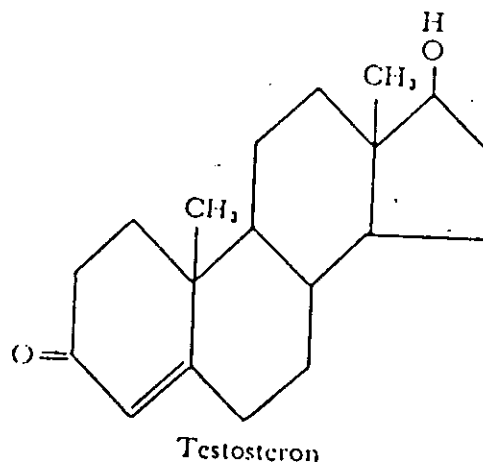
Kadang-kadang, sisa-sisa sel embrional pada ovarium dapat berubah menjadi tumor yang menghasilkan androgen; salah satu tumor ini adalah arenoblastoma. Ovarium normal juga menghasilkan sedikit androgen tetapi androgen ini tidak bermakna.

Semua androgen merupakan senyawa steroid, seperti dilukiskan oleh rumus bangun pada gambar 7, untuk testosteron.





Gambar 6. Kontrol sekresi kortikosteroid adrenal. (1) Hypothalamic cortico releasing factor (CRF) merangsang sekresi hormon adrenokortikotropik hipofisis (ACTH). Ini mengaktifkan sel dalam zona fasikularis dan zona retikularis untuk meningkatkan kortisol dan androgen (Martin, 1984 : 561).



Gambar 7. Testosteron

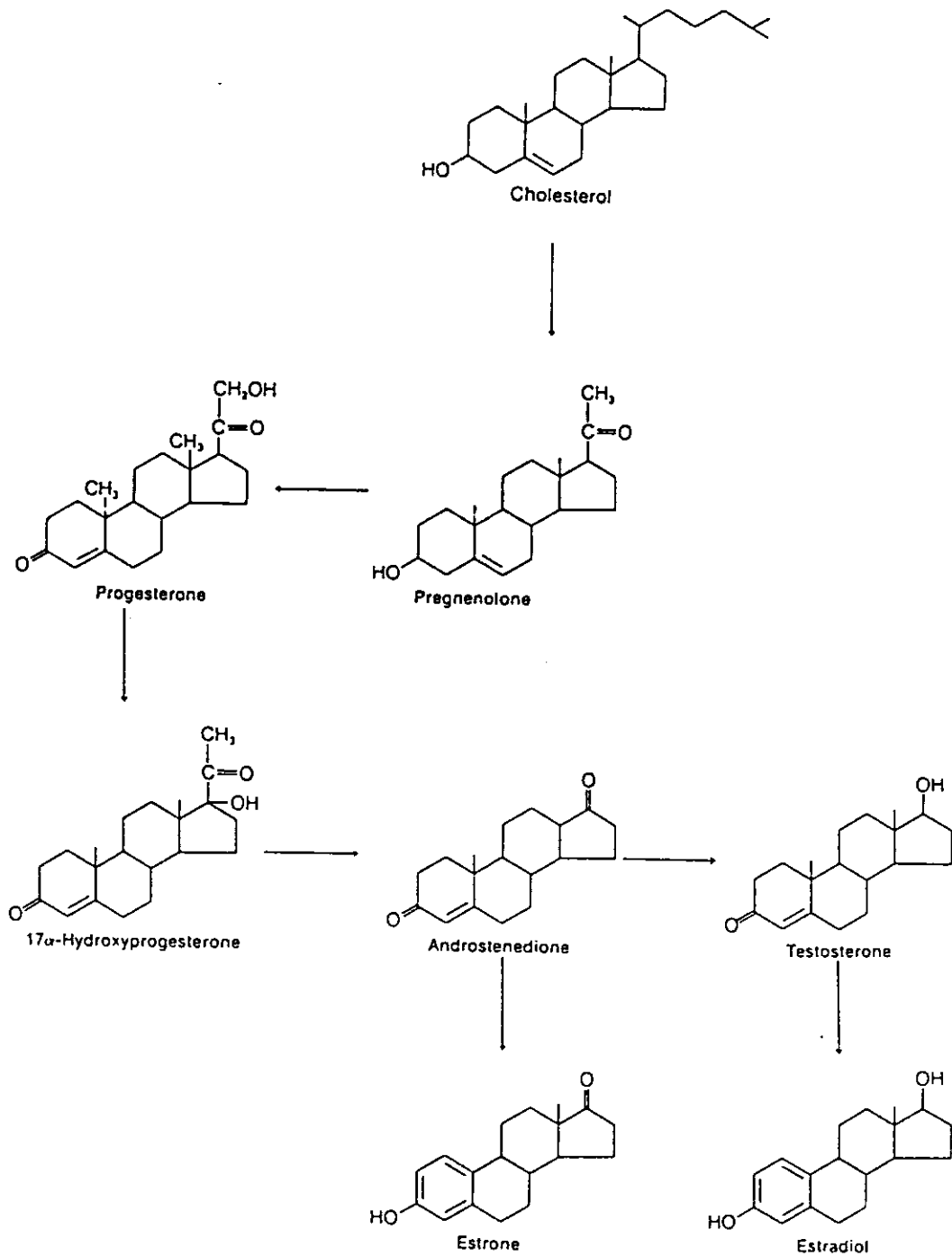
Dalam testes dan adrenal, androgen dapat disintesis dari kolesterol atau langsung dari asetil koenzim A. (Gambar 8 & 9)

Setelah disekresi oleh testes, testosteron, sebagian besar berikatan longgar dengan protein plasma, beredar dalam darah tidak lebih dari 15 sampai 30 menit sebelum ia diikat pada jaringan atau didegradasi menjadi bentuk inaktif dan kemudian disekresi.

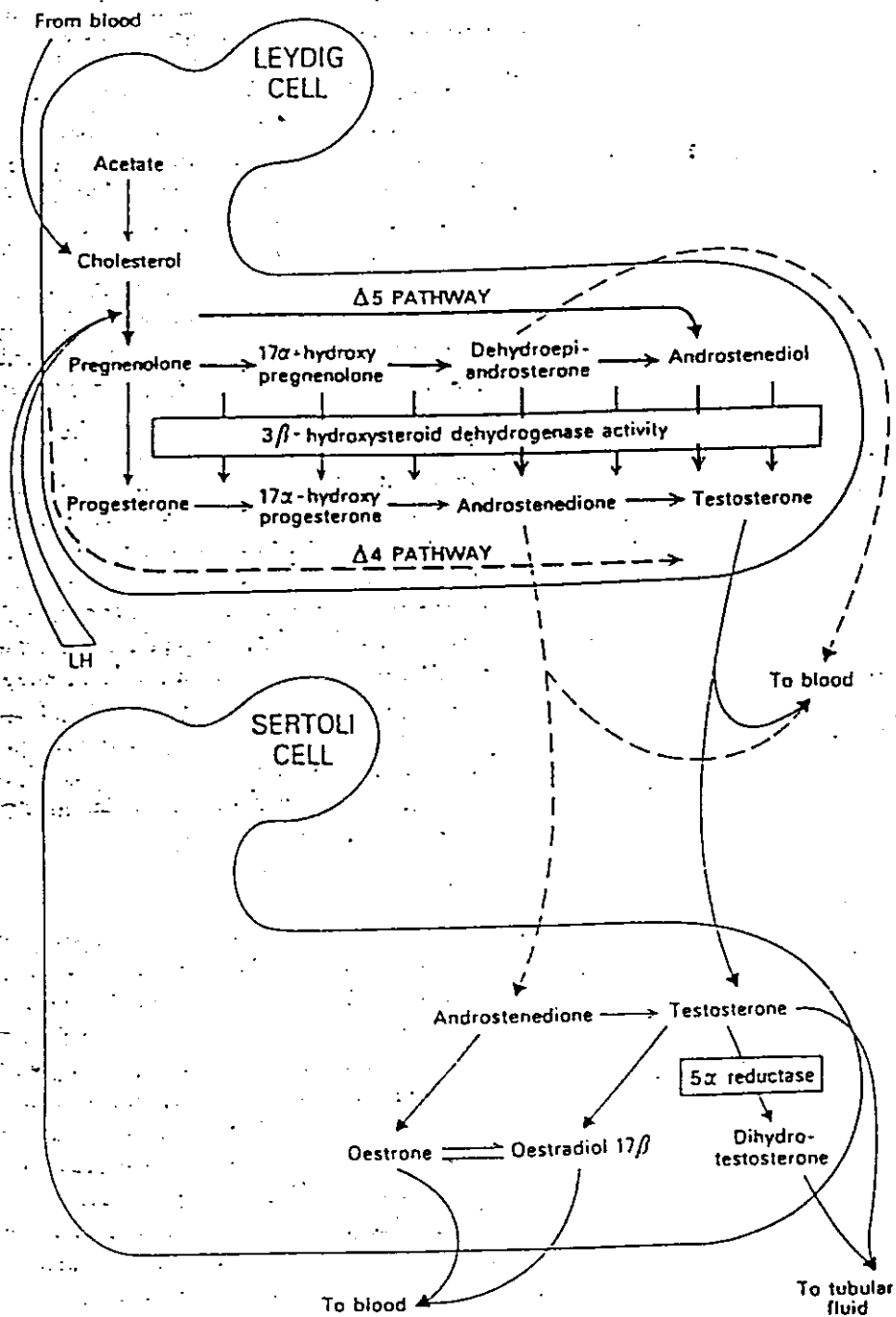
Sebagian testosteron yang terikat pada jaringan diubah dalam sel menjadi dihidrotestosteron; dalam bentuk ini testosteron melakukan fungsi intra-sel. Dihidrotestosteron mula-mula berikatan dengan protein reseptor dalam sitoplasma dan menghasilkan kompleks yang berdifusi ke dalam inti dan berikatan dengan protein inti. Pada tempat ini, adanya dihidrotestosteron yang terikat mengaktifkan proses transkripsi DNA untuk membentuk RNA dalam jumlah besar, seperti akan dibicarakan lebih lengkap dalam bab ini.

Testosteron yang tidak terikat pada jaringan dengan cepat diubah, terutama oleh hati, menjadi androsteron dan dehidroepiandrosteron, dan dengan segera berkonyugasi sebagai glukuronida atau sulfat (khususnya glukuronida). Konyugasi ini diekskresi dalam usus melalui empedu atau ke dalam urin.

Selain testosteron, sedikit estrogen dibentuk pada pria (sekitar satu perlima jumlah estrogen wanita yang tidak hamil), dan dalam jumlah yang cukup banyak estrogen ini dapat ditemukan dalam urin pria. Fungsi estrogen pada pria tidak diketahui.



Gambar 8. Sintesis seks hormon dari kolesterol.  
(Roger Eckert, 1983:449)



Gambar 9. Ringkasan jalur steroidogenik yang terjadi dalam testis. (Johnson & Everitt, 1988 : 54).

Sumber estrogen pada pria sebenarnya juga masih diragukan, tetapi berikut ini diketahui: (1) Jumlah estrogen berkurang bila epitel germinativum tubulus seminiferus dirusak. Hal ini menunjukkan bahwa tubulus seminiferus mungkin mensintesis estrogen pada pria. (2) Dalam jumlah sedikit estrogen dibentuk dari testosteron waktu degradasi pada bagian tubuh lainnya. (3) Kecepatan sekresi estrogen dari testes sebanding dengan kecepatan sekresi testosteron, karena alasan ini sel interstisial juga diduga merupakan sumber (atau merupakan sumber) estrogen.

Jadi, masalah pembentukan estrogen pada pria tidak pasti kecuali adanya kenyataan bahwa sedikit estrogen dihasilkan pada testes atau dibentuk dari testosteron.

### **C. Sekresi, Metabolisme, dan Kimia Hormon Seks Wanita**

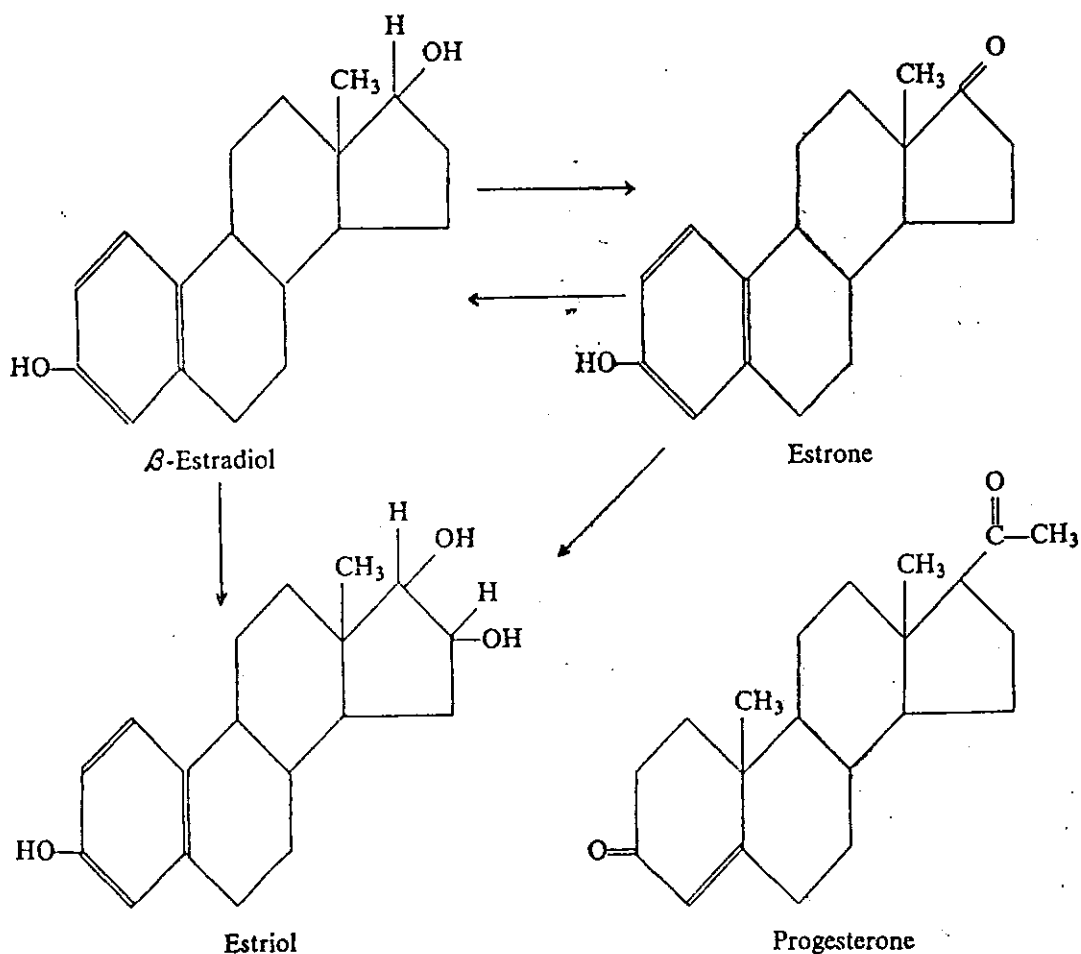
Dua jenis hormon ovarium adalah estrogen dan progesteron. Estrogen terutama meningkatkan proliferasi dan pertumbuhan sel-sel spesifik pada tubuh dan bertanggung jawab akan perkembangan sebagian besar sifat seksual sekunder wanita. Sebaliknya, progesteron hampir seluruhnya berkaitan dengan persiapan akhir uterus untuk kehamilan dan kelenjar mammaria untuk laktasi. (Guyton, 1983 : 200).

#### **1. Estrogen.**

Pada wanita normal, tidak hamil, estrogen disekresi dalam jumlah besar hanya oleh ovarium, walaupun dalam jumlah kecil juga disekresi oleh korteks adrenal. Pada kehamilan, dalam jumlah besar juga disekresi oleh plasenta, tentu

saja, sampai 50 kali jumlah yang disekresi oleh ovarium selama siklus bulanan normal.

Paling sedikit terdapat estrogen alamiah telah diisolasi dari plasenta wanita, tetapi hanya tiga yang terdapat dalam jumlah bermakna, beta-estradiol, estron, dan estriol, yang rumus bangunnya dilukiskan dalam gambar 10. beta-estradiol dan estron terdapat dalam jumlah besar dalam darah vena yang berasal dari ovarium, sedangkan estriol merupakan hasil oksidasi yang berasal dari kedua hormon yang pertama. Perubahan terutama terjadi dalam hati tetapi juga pada bagian tubuh lain.



Gambar 10. Rumus bangun hormon-hormon wanita  
(Guyton, 1983: 527)

Potensi estrogenik beta-estradiol adalah 12 kali potensi estron dan 80 kali estriol. Mengenai potensi relatif ini, efek estrogenik total  $\beta$ -estradiol biasanya beberapa kali potensi kedua hormon lainnya bersama-sama. Karena alasan ini  $\beta$ -estradiol dianggap merupakan estrogen utama, walaupun efek estrogenik estron tidak dapat diabaikan demikian saja.

Perhatikan dari rumus bangun estrogen pada gambar 7 bahwa semuanya adalah steroid. Mereka disintesis dalam ovarium dari kolesterol atau asetil koenzim A, unit asetat yang dapat dikonyugasikan untuk membentuk inti steroid yang sesuai. Yang khususnya penting adalah progesteron serta testosteron, hormon seks pria, mungkin disintesis yang pertama, dan kemudian diubah menjadi estrogen. Tentu saja, walaupun dalam keadaan normal testosteron dalam jumlah sedikit disekresi oleh ovarium. ( gambar 11).

Beberapa sterol sintetik mempunyai aktivitas estrogenik, salah satu diantaranya, etinil estradiol, telah terbukti khususnya bermanfaat untuk pengobatan karena etinil estradiol, tidak seperti estrogen alamiah, potensinya sama bila diberikan per-oral maupun melalui suntikan. Senyawa lain, yang bukan sterol, stilbestrol, malahan menunjukkan aktivitas estrogenik yang lebih besar dari pada  $\beta$ -estradiol, dan selanjutnya, juga aktif bila diberikan per oral. Oleh karena itu, zat ini juga digunakan luas dalam klinik. Zai ini juga digunakan luas pada industri binatang betina. Akan tetapi, stilbestrol juga menunjukkan efek karsinogenik, sehingga penggunaannya dilarang.

Segera setelah estrogen disekresi oleh ovarium, estradiol dan estron yang tidak masuk sel untuk fungsi fisiologis dioksidasi menjadi estriol : oksidasi ini terjadi terutama dalam hati, tetapi juga dalam arti sempit pada bagian tubuh lain.

Hati juga mengkonjugasi estrogen untuk membentuk glukuronida dan sulfat, dan sekitar satu perlima hasil konjugasi ini diekskresi dalam empedu, sedangkan sebagian besar sisanya diekskresi dalam urin. Hati juga mengikat estrogen secara lemah dengan suatu protein untuk membentuk apa yang dinamakan estroprotein, dan terutama dalam bentuk ini estrogen beredar dalam cairan ekstrasel.

Jadi, hati memegang peranan kunci pada metabolisme estrogen, dan keran hati mengubah potensi estrogen, estradiol, dan estron, menjadi estrogen, estriol yang hampir tidak mempunyai potensi sama sekali. Dan karena hati mengsekresi dalam jumlah moderat dalam usus, pengurangan fungsi hati jelas meningkatkan aktivitas estrogen dalam tubuh, kadang-kadang menyebabkan hiperestrinisme.

## 2. Progesteron

Hampir semua progesteron pada wanita yang tidak hamil disekresi oleh korpus luteum selama separoh terakhir setiap siklus ovarium. Akan tetapi, kelenjar adrenal membentuk sedikit progesteron atau senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas progesteron. Dan selama kehamilan progesteron dibentuk dalam jumlah besar sekali oleh plasenta, sekita 10 kali jumlah normal setiap bulannya, khususnya setelah bulan keempat kehamilan.

Progesteron merupakan steroid yang mempunyai struktur molekul yang tidak jauh dari hormon steroid lain, estrogen, progesteron, dan kortikosteroid, seperti ditukiskan dalam gambar 8. Oleh karena itu, progesteron mempunyai beberapa fungsi yang umumnya sama seperti semua hormon-hormon tersebut.

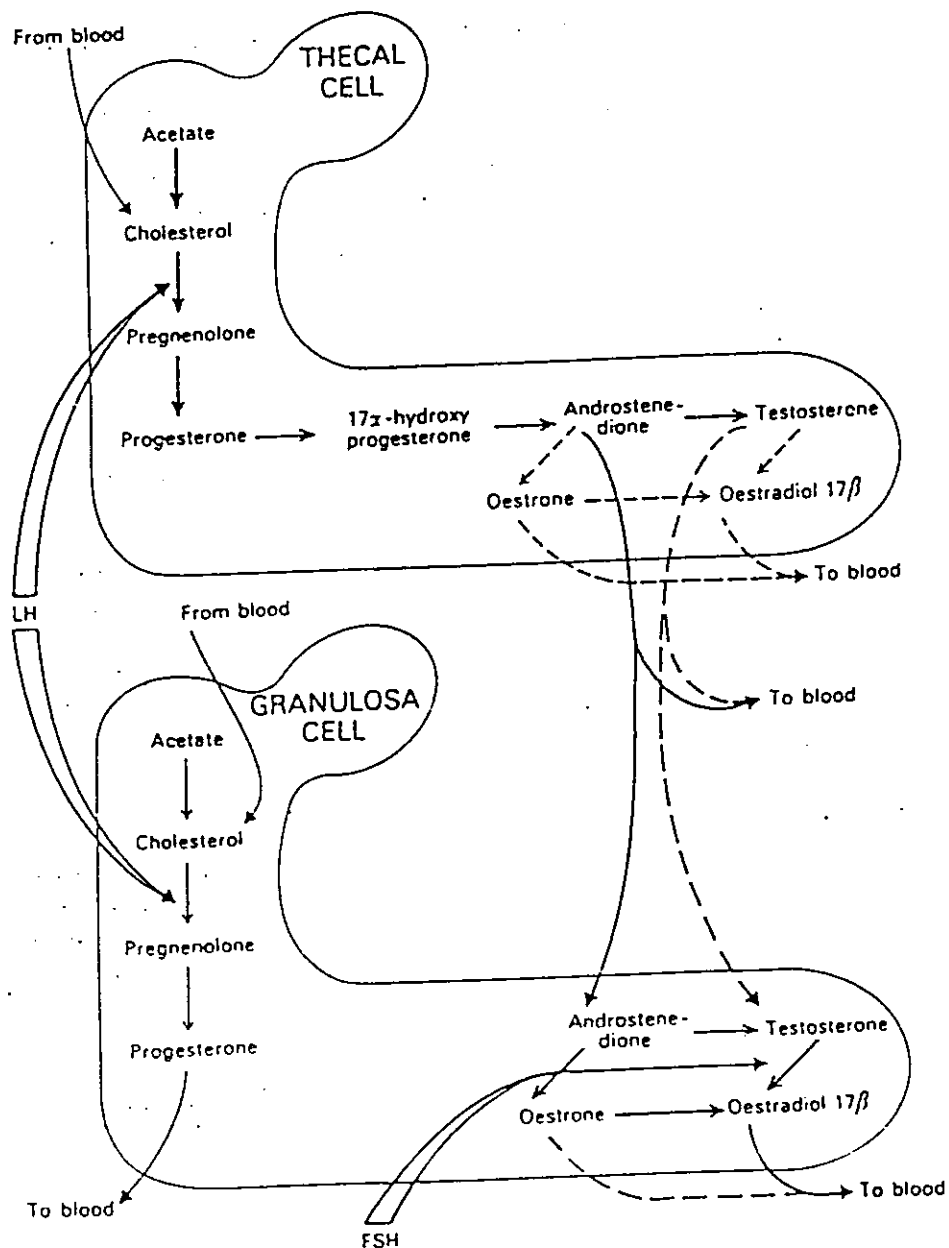
Progesteron mungkin terutama disintesis dari asetil koenzim A. Akan tetapi, ia juga dapat dibentuk dari kolesterol.



Paling sedikit dua hormon "progestin" lain disekresi oleh ovarium, tetapi jumlah hormon-hormon ini demikian kecil dibandingkan dengan progesteron sehingga biasanya tepat bila menganggap progesteron sebagai suatu progestin yang penting. Akan tetapi, pada saat ovulasi, sebelum perkembangan penuh korpus luteum, salah satu hormon progestin, 17  $\alpha$ -hidroksiprogesteron, kadang-kadang disekresi dalam konsentrasi yang lebih tinggi dari pada progesteron. Makna ini belum diketahui.

Progesteron disekresi jauh lebih besar jumlahnya dari pada estrogen oleh ovarium, tetapi potensi per unit berat jauh kurang dari pada estrogen. Dalam beberapa menit setelah sekresi, hampir semua progesteron didegradasi menjadi steroid lain yang tidak mempunyai efek progesteron. Disini, seperti juga estrogen, hati khususnya penting untuk melakukan degradasi zat-zat ini.

Hasil akhir utama degradasi progesteron adalah pregnanediol. Sekitar 10% progesteron asli diekskresi dalam urin masuk dalam bentuk ini. Seseorang dapat memperkirakan kecepatan pembentukan progesteron dari tubuh dari kecepatan ekskresi ini, tetapi karena pregnanediol tidak menimbulkan efek progesteron, ia dapat dideteksi dalam urin hanya dengan cara kimia.



Gambar 11. Skema jalur steroidogenik utama pada sel-sel folikel dan sel-sel teka. Catatan : Panah tebal adalah aktivitas utama pada folikel preantral. Panah halus aktivitas pada folikel preovulasi dan berlanjut pada folikel luteal. Panah putus-putus adalah jalur alternatif. (Johnson & Everitt, 1988 : 84).

## **BAB II.**

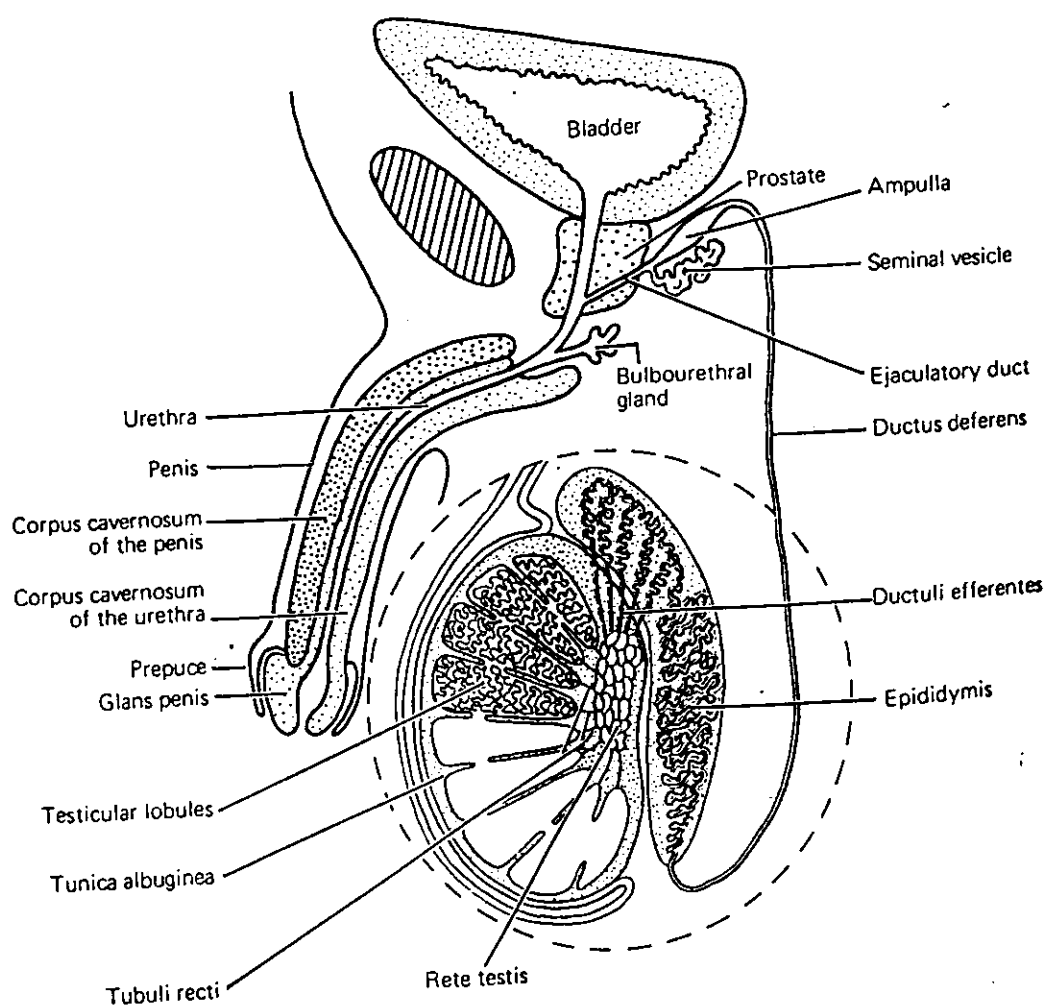
### **SISTEM REPRODUKSI DAN FUNGSI HORMON SEKS PRIA**

Fungsi Reproduksi pria dapat dibagi dalam tiga subgolongan: pertama, spermatogenesis, yang arti sederhananya adalah pembentukan sperma; kedua, pelaksanaan kerja seksual pria; dan ketiga, pengaturan fungsi seksual pria oleh berbagai hormon. Berhubungan dengan fungsi reproduksi ini adalah efek hormon seks pria pada organ seksual pembantu, pada metabolisme sel, pada pertumbuhan, dan pada fungsi tubuh lain (Kimball, 1988:370)

#### **A. Anatomi Fisiologi Organ Seksual Pria**

Anatomi fisiologi organ seksual pria (Gambar 12) melukiskan berbagai bagian sistem reproduksi pria, perhatikan bahwa testis terdiri atas sejumlah besar tubulus seminiferus yang berkelok-kelok dimana sperma dibentuk (bila semua tubulus diletakkan memanjang, panjangnya sekitar 800 feet). Sperma kemudian dikosongkan ke dalam epididimis, tubulus berkelok-kelok lain dengan panjang sekitar 20 feet. Epididimis menuju ke vas deferens, yang membesar pada ampula vas deferens segera sebelum vas masuk ke badan kelenjar prostat. Vesika seminalis, masing-masing terletak disisi-sisi prostat, bermuara dalam ujung prostatik ampula, dan isi dari kedua ampula dan vesika seminalis berjalan masuk duktus ejakulatorius yang masuk kedalam badan kelenjar prostat untuk bermuara ke dalam uretra merupakan penghubung terakhir dari testis keluar. Uretra disuplai dengan mukus yang berasal dari kelenjar Littre kecil yang berjumlah

banyak, terletak sepanjang uretra dan juga dari kelenjar besar bulbouretralis (kelenjar Cowper) bilateral yang terletak dekat pangkal uretra.



Gambar 12. Diagram sistem genitalis pria. Testis dan Epididymis terdapat dalam berbagai skala dari bagian-bagian sistem reproduksi lain. Perhatikan hubungan antara lobulus-lobulus testis. (Junqueira & Carneiro, 1983:444)

## **B. Fungsi Hormon Testosteron.**

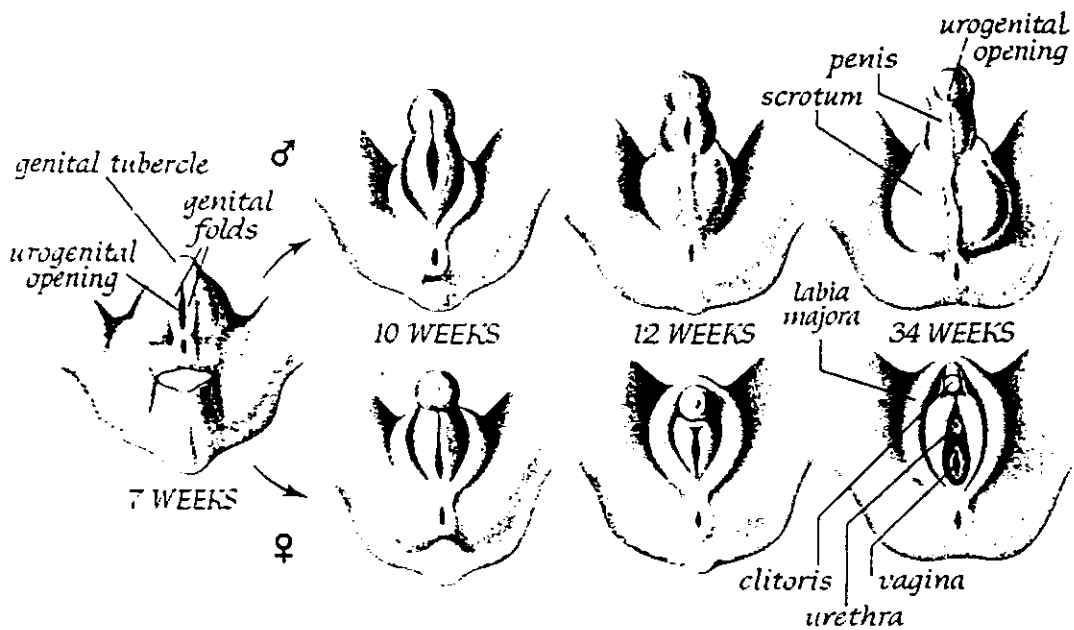
Pada umumnya, testosteron bertanggung jawab untuk membedakan sifat maskulinisasi tubuh. Testes dirangsang oleh korionik gonadotropin dari plasenta untuk menghasilkan sedikit testosteron waktu kehidupan fetal, tetapi pada hakekatnya, tidak ada testosteron yang dihasilkan waktu anak-anak sampai sekitar usia 11 sampai 13 tahun. Kemudian pembentukan testosteron meningkat dengan cepat pada permulaan pubertas dan berlangsung hampir seluruh kehidupan, berkurang dengan cepat setelah usia 40 tahun sampai mungkin menjadi satu perlima nilai puncak menjelang usia 80 tahun. (Guyton, 1983 : 527)

### *1. Fungsi testosteron waktu perkembangan fetal.*

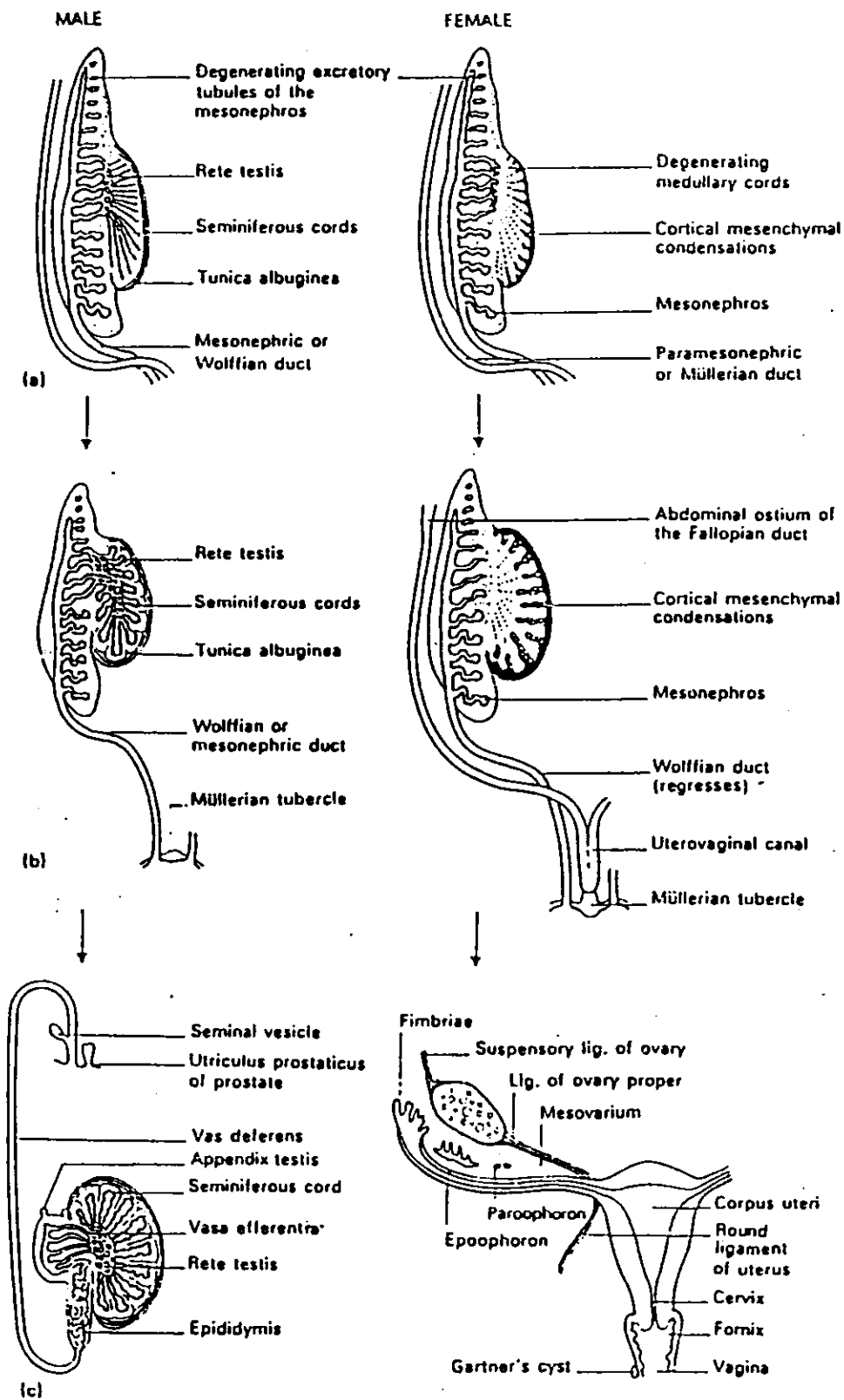
Testosteron mulai dikeluarkan oleh pria sekitar bulan kedua kehidupan embrional. Tentu saja, ahli embriologi yakin bahwa perbedaan fungsional utama antara kromosom seks pria dan wanita adalah bahwa kromosom pria menyebabkan rigi-rigi genital yang baru berkembang mengsekresi testosteron, sedangkan kromosom wanita menyebabkan rigi-rigi ini mengsekresi estrogen. Penyuntikan hormon seks pria dalam jumlah besar ke binatang yang hamil menyebabkan organ seksual jantan walaupun fetus tersebut betina. Juga, pembuangan testes fetus pada fetus jantan menyebabkan perkembangan organ seksual betina. Oleh karena itu, ada atau tidak adanya testosteron pada fetus merupakan faktor yang menentukan perkembangan dan sifat organ genitalia pria atau wanita. Yaitu, testosteron yang disekresi oleh rigi-rigi genitalia dan perkembangan selanjutnya testes bertanggung jawab akan perkembangan sifat kelamin pria, yaitu, pertumbuhan penis dan skrotum bukan pembentukan klitoris dan vagina. Juga, testosteron menyebabkan perkembangan kelenjar prostat,

vesika seminalis, dan saluran genitilis pria, sedangkan pada saat yang sama menekan pembentukan organ genitilis wanita.

Testes biasanya mengalami desensus masuk skrotum waktu dua bulan terakhir kehamilan, waktu testes mengsekresi testosteron dalam jumlah yang cukup. Bila anak lelaki dilahirkan dengan testes yang tidak mengalami desensus, pemberian testosteron menyebabkan testes mengalami desensus dengan cara yang biasa bila kanalis inguinalis cukup besar untuk dilalui testes. Atau, pemberian hormon gonadotropin, yang merangsang sel interstisial testes menghasilkan testosteron, juga menyebabkan desensus testes, menunjukkan sekali lagi bahwa testosteron mungkin merupakan hormon yang penting untuk perkembangan seksual pria waktu kehidupan fetal. (Gambar 13 & 14)



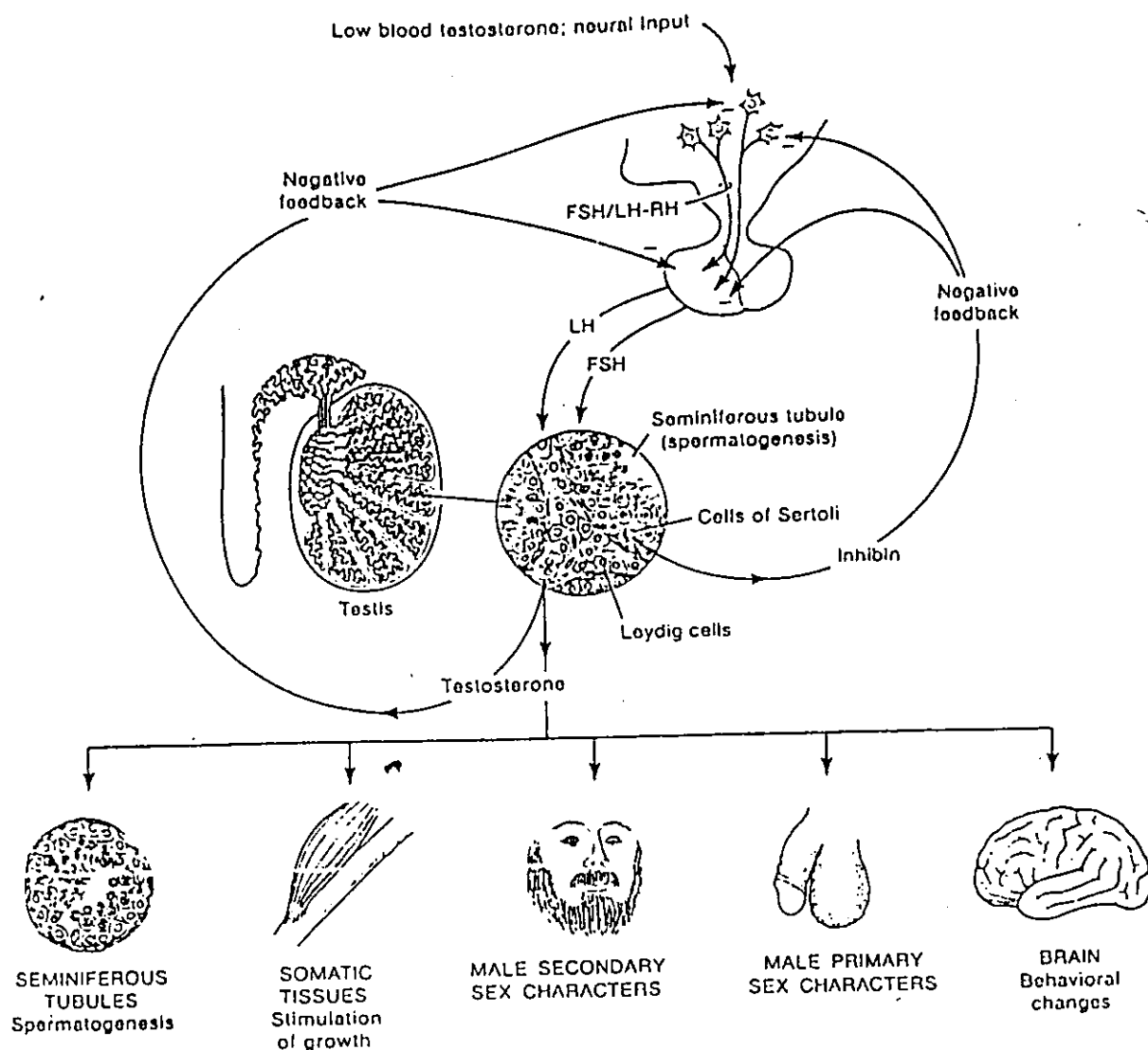
Gambar 13. Perkembangan genital pria (Momen, 1976:213)



Gambar 14. Diferensiasi saluran genital pada manusia. A. Minggu keenam kehamilan. B. Bulan keempat kehamilan. C. Saat testis dan ovari turun (desendensi). (Johnson & Everitt, 1988 : 10).

2. Efek testosteron pada perkembangan sifat seksual primer dan sekunder dewasa.

Sekresi testosteron setelah pubertas menyebabkan penis, skrotum, dan testes semuanya membesar beberapa kali sampai sekitar usia 20 tahun. Selain itu, testosteron menyebabkan "sifat seksual sekunder" pria berkembang pada saat yang sama, mulai pada pubertas dan berakhir waktu dewasa (Gambar 15).



Gambar 15. Perubahan organ dan pengaruh hormon testosteron (Roger Eckert, 1983:450)



Sifat seksual sekunder ini, selain organ seksual organ itu sendiri, membedakan pria dan wanita sebagai berikut :

*1). Efek pada penyebaran rambut tubuh.*

Testosteron menyebabkan pertumbuhan rambut (1) pada pubis, (2) ke atas sepanjang linea alba, kadang-kadang sampai umbilikus dan di atasnya, (3) pada wajah, (4) biasanya pada dada dan (5) lebih jarang pada daerah tubuh lain, seperti punggung. Testosteron juga menyebabkan rambut pada bagian tubuh lain menjadi lebih subur.

*2). Botak.*

Testosteron mengurangi pertumbuhan rambut pada puncak kepala; pria yang tidak mempunyai testes yang berfungsi tidak menjadi botak. Akan tetapi, banyak pria virilisme tidak pernah botak, karena botak merupakan akibat dari dua faktor: pertama, dasar genetik perkembangan botak dan, kedua, "superimpose" dasar genetik ini, jumlah hormon androgen dalam jumlah besar. Wanita yang mempunyai dasar genetik yang cocok dan menderita tumor androgenik yang berlangsung lama menjadi botak dengan cara yang sama seperti pria.

*3). Efek pada suara.*

Testosteron yang disekresi testes atau yang disuntikan pada tubuh menyebabkan hipertrofi mukosa larynx dan pembesaran larynx. Efek ini menyebabkan mula-mula suara menjadi relatif sumbang, tetapi hal ini lambat laun berubah menjadi suara bass yang khas untuk pria.

*4). Efek pada kulit.*

Testosteron meningkatkan tebal kulit pada seluruh tubuh dan meningkatkan kekasaran jaringan subkutan. Testosteron juga menambah jumlah melanin yang diendapkan pada kulit, karena itu warna kulit menjadi lebih gelap.

Testosteron meningkatkan kecepatan sekresi beberapa atau mungkin semua kelenjar sebacea. Khususnya penting adalah sekresi kelenjar sebacea pada wajah yang berlebihan, karena sekresi yang berlebihan pada kelenjar sebacea ini mengakibatkan jerawat. Oleh karena itu, jerawat merupakan gambaran yang paling sering terdapat pada pubertas, waktu tubuh pria pertama kali dikenai oleh peningkatan sekresi testosteron. Setelah beberapa tahun sekresi testosteron, kulit mengadakan adaptasi terhadap testosteron sehingga dapat melawan jerawat.

*5). Efek retensi nitrogen dan perkembangan otot.*

Salah satu sifat pria yang terpenting adalah bertambahnya perkembangan otot waktu pubertas. Hal ini dihubungkan dengan peningkatan protein pada bagian tubuh lainnya. Banyak perubahan pada kulit juga disebabkan karena pengendapan protein pada kulit, dan perubahan pada suara mungkin akibat dari fungsi anabolik protein dari testosteron.

Testosteron sering kali dianggap merupakan “hormon remaja” karena efeknya pada otot-otot, dan kadang-kadang digunakan untuk pengobatan pada orang yang perkembangan ototnya jelek.

*6). Efek pada pertumbuhan tulang dan retensi kalsium.*

Setelah pubertas atau setelah penyuntikan testosteron jangka lama, tulang tumbuh sangat tebal dan juga mengendapkan banyak garam-garam kalsium. Jadi testosteron meningkatkan jumlah total matriks tulang, dan juga menyebabkan

retensi kalsium. Peningkatan matriks tulang diduga akibat dari fungsi anabolik umum testosteron pada protein, dan pengendapan garam-garam kalsium akibat dari peningkatan matriks tulang yang tersedia untuk dikalsifikasi.

Karena kemampuan testosteron untuk menambah ukuran dan kekuatan tulang, testosteron sering digunakan pada orang tua untuk mengobati osteoporosis.

Bila testosteron jumlah besar (atau androgen lain) disekresi pada anak yang sedang tumbuh, kecepatan pertumbuhan tulang meningkat dengan nyata, menyebabkan pertumbuhan tubuh seluruhnya meningkat juga. Akan tetapi, testosteron juga menyebabkan epifisis tulang bersatu dengan batang tulang pada usia yang lebih muda. Oleh karena itu, walaupun pertumbuhan cepat, persatuan epifisis ini mencegah orang tumbuh setinggi seperti pertumbuhan yang akan terjadi bila testosteron tidak disekresi sama sekali. Meskipun pada pria normal tinggi dewasa akhir sedikit kurang dari pada yang diperoleh seseorang yang telah dilakukan kastrasi sebelum pubertas.

#### *7). Efek pada metabolisme basal.*

Penyuntikan testosteron jumlah besar dapat meningkatkan laju metabolisme basal samapi setinggi 15 persen, dan diduga bahwa jumlah testosteron yang umumnya disekresi oleh testes waktu kehidupan seksual aktif meningkatkan laju metabolisme 5 sampai 10 persen di atas nilai yang diperoleh bila testes tidak aktif. Peningkatan laju metabolisme ini mungkin suatu akibat tidak langsung efek testosteron pada metabolisme protein, meningkatkan jumlah protein khususnya enzim-enzim – meningkatkan aktivitas semua sel.

8). *Efek pada sel darah merah.*

Bila testosteron dalam jumlah normal disuntikan pada orang dewasa yang dikastrasi, jumlah sel darah merah per mililiter kubik darah meningkat sekitar 20 persen. Juga, rata-rata pria mempunyai 500.000 sampai 1.000.000 sel darah merah per mililiter kubik dari pada rata-rata wanita. Akan tetapi, perbedaan ini mungkin sebagian akibat peningkatan laju metabolisme setelah pemberian testosteron bukan efek langsung testosteron pada pembentukan sel darah merah.

9). *Efek pada keseimbangan elektrolit dan air.*

Seperti dijelaskan dalam bab I, banyak hormon steroid lain dapat meningkatkan reabsorpsi natrium pada tubulus distal ginjal. Testosteron melakukan fungsi ini, dalam arti yang sempit, tetapi hanya ringan dibandingkan dengan mineralokortikoid adrenal. Walaupun demikian, setelah pubertas volume darah dan cairan ekstrasel pria dalam hubungannya dengan beratnya meningkat sedikit; efek ini mungkin akibat, paling tidak sebagian, dari kemampuan retensi natrium testosteron.

### **C. Pengaturan Fungsi Seksual Pria Oleh Hormon Gonadotropin**

Kelenjer Hipofisis anterior mengsekresi dua hormon gonadotropin : (1) follicle stimulating hormone (FSH); dan (2) luteinizing hormone (LH), juga dinamakan interstitial cell stimulating hormone (ICSH). Kedua hormon ini memegang peranan utama mengatur fungsi fungsi seksual pria.

1. *Pengaturan pembentukan testosteron oleh LH.*

Testosteron yang dihasilkan oleh sel interstitial Leydig hanya bila testes dirangsang oleh LH dari kelenjer hipofisis, dan jumlah testosteron yang disekresi

bervariasi kira-kira sebanding dengan jumlah LH yang tersedia. Penyuntikan LH murni pada anak-anak menyebabkan fibrosis dalam daerah interstisial testes berkembang menjadi sel interstisial Leydig, walaupun sifat sel Leydig dalam keadaan normal tidak ditemukan pada testes anak-anak sampai setelah usia 10 tahun. Juga, pemberian sedikit FSH bersama dengan LH sangat memperkuat efek LH dalam meningkatkan pembentukan testosteron. Efek korionik gonadotropin pada testes fetus. Selama kehamilan plasenta mengsekresi korionik gonadotropin dalam jumlah besar, suatu hormon yang hampir mempunyai sifat yang sama seperti LH. Hormon ini merangsang pembentukan sel interstisial testes fetus dan menyebabkan sekresi testosteron. Seperti telah dijelaskan pada permulaan bab ini, sekresi testosteron selama kehidupan fetal penting untuk meningkatkan pembentukan organ seksual pria.

## 2. *Pengaturan spermatogenesis oleh follicle stimulating hormone (FSH)..*

Perubahan spermatosit primer menjadi spermatosit sekunder dalam tubulus seminiferus dirangsang oleh FSH dari kelenjar hipofisis anterior; dan tidak adanya FSH spermatogenesis tidak akan terjadi. Akan tetapi, FSH tidak dapat menyelesaikan pembentukan spermatozoa. Agar spermatogenesis berlangsung sempurna, testosteron harus disekresi dalam jumlah sedikit oleh sel interstisial secara serentak. Jadi, FSH tampaknya mengawali proses proliferasi spermatogenesis dan testosteron yang berdifusi dari sel interstisial masuk tubulus seminiferus tampaknya diperlukan untuk pematang akhir spermatozoa. Karena testosteron disekresi oleh sel interstisial dibawah pengaruh LH. FSH dan LH keduanya harus disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior agar spermatogenesis berlangsung.

### 3. Pengaturan sekresi LH dan FSH oleh hipotalamus.

Gonadotropin, seperti kortikotropin dan tiotropin, disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior terutama akibat aktivitas saraf pada hipotalamus. Misalnya pada kelinci betina, kioitus dengan kelinci jantan menimbulkan aktivitas saraf pada hipotalamus yang selanjutnya merangsang hipofisis anterior untuk mengsekresi FSH dan LH, Hormon-hormon ini kemudian menyebabkan pematangan dengan cepat folikel-folikel dalam ovarium kelinci, diikuti oleh ovulasi beberapa jam kemudian. Banyak jenis rangsang saraf lain juga diketahui mempengaruhi sekresi gonadotropin. Misalnya, pada biri-biri, kambing, dan menjangan, rangsang saraf akibat perubahan cuaca dan jumlah cahaya waktu siang meningkatkan jumlah gonadotropin selama satu musim, tahun musim berkawin, jadi memungkinkan melahirkan anak pada masa yang cocok untuk mempertahankan hidup. Rangsang psikis juga dapat mempengaruhi fertilitas binatang jantan, seperti diberi contoh oleh fakta bahwa pengangkutan sapi jantan dengan keadaan yang tidak menyenangkan sering dapat menyebabkan sterilitas yang hampir sempurna. Pada manusia, diketahui juga bahwa berbagai rangsang psikis yang diberikan pada hipotalamus dapat menyebabkan efek perangsangan atau penghambatan yang nyata pada sekresi gonadotropin, dengan cara ini kadang-kadang sangat meningkatkan derajat fertilitas.

### 4. Gonadotropin-releasing factor.

Hipotalamus mengatur sekresi gonadotropin melalui sistem portal hipotalamus-hipofiseal. Hormon neurosekresi yang dinamakan gonadotropin-releasing factor diangkut melalui darah portal hipofisis ke hipofisis anterior untuk mengatur sekresi LH dan FSH. Faktor-faktor ini adalah luteotropin-releasing

factor (LRH) dan follicle-stimulating hormone releasing factor (FRF). Mereka adalah sama seperti pada wanita dimana hubungannya jauh lebih kompleks. Hal ini akan dibicarakan pada bab berikutnya. Gonadotropin releasing factor adalah sama seperti growth-hormone releasing factor, corticotropin-releasing factor dan thyrotropin-releasing factor, yang semuanya telah dibicarakan pada bab-bab sebelumnya meningkatkan sekresi masing-masing hormon hipofisis anterior.

Namun daerah-daerah spesifik hipotalamus yang bertanggung jawab akan sekresi kedua gonadotropin-releasing factor tidak diketahui dengan baik. Dua daerah tertentu tampaknya paling penting: (1) daerah terendah hipotalamus sekitar eminensia mediana dan (2) daerah pada hipotalamus anterior yang terletak pada daerah suprakiasmatis.

Penghambatan timbal balik sekresi hipotalamus-hipofisis anterior terhadap hormon gonadotropin oleh hormon-hormon testes. Penyuntikan testosteron pada binatang jantan atau betina menghambat sekresi gonadotropin. Penghambatan ini tergantung pada fungsi normal hipotalamus. Oleh karena itu, diduga bahwa testosteron menghambat perangsangan hipotalamus terhadap kelenjar hipofisis anterior untuk menghasilkan gonadotropin. Efek penghambatan ini jauh lebih nyata pada pembentukan LH dibandingkan FSH. Oleh karena itu, dengan mudah dapat dilihat bahwa efek penghambatan testosteron ini memberikan sistem pengaturan umpan balik untuk mempertahankan sekresi testosteron pada tingkat yang konstan; yaitu kelebihan sekresi testosteron menghambat sekresi LH, yang selanjutnya mengurangi sekresi testosteron kembali ke tingkat normal. Sebaliknya mekanisme juga bekerja berlawanan untuk melindungi terhadap pembentukan testosteron yang terlalu sedikit. (gambar 17)

Telah diketahui juga bahwa spermatogenesis pada testes melalui jalan yang tidak diketahui menghambat sekresi FSH; sebaliknya, kegagalan spermatogenesis menyebabkan peningkatan FSH dengan nyata. Dianggap bahwa beberapa hormon testes, selain testosteron, bertanggung jawab akan umpan balik penghambatan ini, dan hormon tersebut dinamakan inhibin. Akan tetapi, juga mungkin bahwa penghambatan ini akibat sederhana dari estrogen yang disekresi oleh tubulus seminiferus yang aktif atau oleh sel interstisial akibat respon aktivitas dalam tubulus seminiferus. Jelas, umpan balik dari tubulus seminiferus ini dapat mengatur kecepatan spermatogenesis. Misalnya, ia dapat meningkatkan kecepatan spermatogenesis bila pria sering ejakulasi. (gambar 18)

Pubertas dan pengaturan timbulnya pubertas. Selama 10 tahun pertama kehidupan, anak laki-laki hampir tidak mengsekresi gonadotropin dan, akibatnya, hampir tidak mempunyai testosteron. Kemudian, pada usia sekitar 10, kelenjar hipofisis anterior mulai mengsekresi gonadotropin yang jumlahnya meningkat secara progresif; dan hal ini diikuti oleh peningkatan yang sesuai pada fungsi testes. Menjelang sekitar usia 13, anak laki-laki mencapai kemampuan seksual dewasa penuh. Periode perubahan ini dinamakan pubertas.

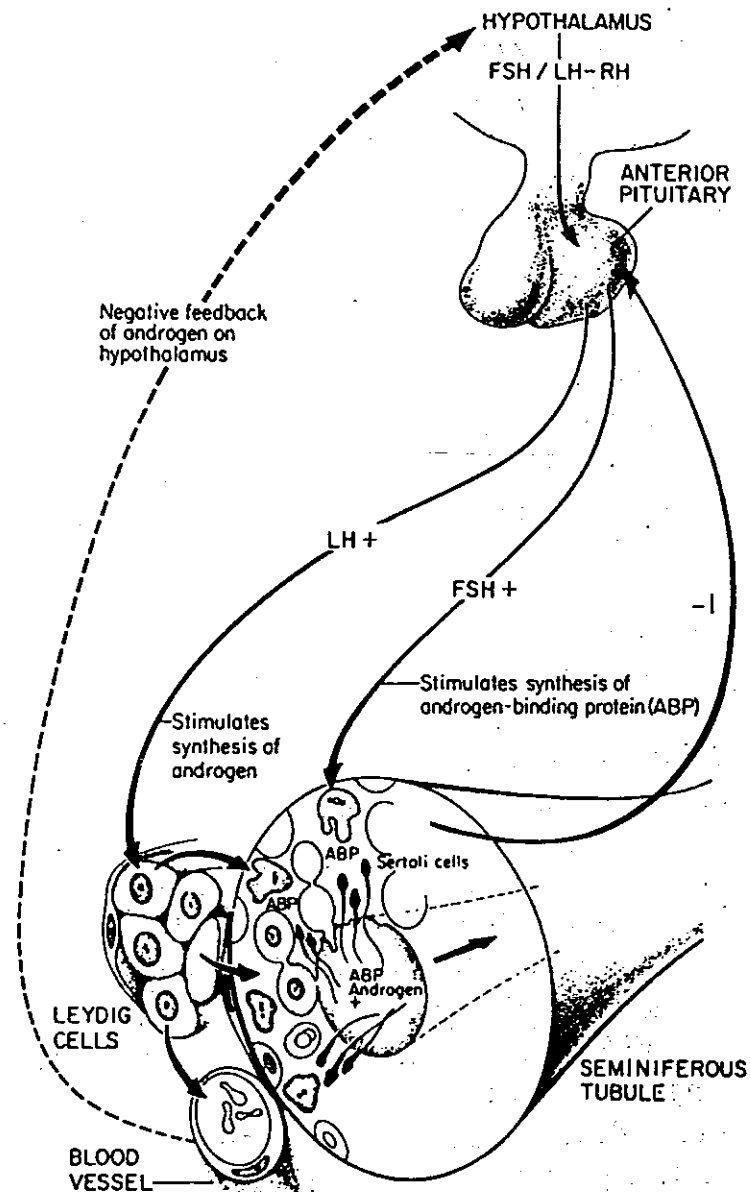
Timbulnya permulaan pubertas telah lama menjadi pertanyaan. Pada riwayat umat manusia yang paling awal, dianggap bahwa testes "matang" pada saat ini, tetapi dengan ditemukannya gonadotropin, anggapan beralih pada pematangan kelenjar hipofisis anterior. Sekarang telah diketahui dari percobaan dimana kedua testes dan jaringan hipofisis ditransplantasikan dari bayi binatang kebinatang dewasa dimana kedua testes dan hipofisis anterior bayi mampu melakukan fungsi dewasa bila dirangsang dengan sesuai. Oleh karena itu,



sekarang diketahui dengan pasti bahwa selama masa kanak-kanak hipotalamus,, bukan kedua kelenjar berada dalam keadaan kekurangan; yaitu, hipotalamus tidak mengsekresi gonadotropin-releasing factor. Juga diketahui bahwa testosteron yang jumlahnya paling sedikitpun menghambat pembentukan gonadotropin-releasing factor oleh hipotalamus anak. Hal ini mengakibatkan adanya teori bahwa hipotalamus anak demikian sensitif terhadap penghambatan sehingga testosteron yang disekresi dalam jumlah paling sedikit oleh testes menghambat seluruh sistem. Karena alasan yang belum diketahui, hipotalamus kehilangan kepekaan terhadap penghambatan pada saat pubertas, yang memungkinkan mekanisme sekresi berkembang dengan aktivitas penuh. Jadi, pubertas sekarang dianggap sebagai akibat dari proses penuaan pusat-pusat pengaturan seksual hipotalamus.

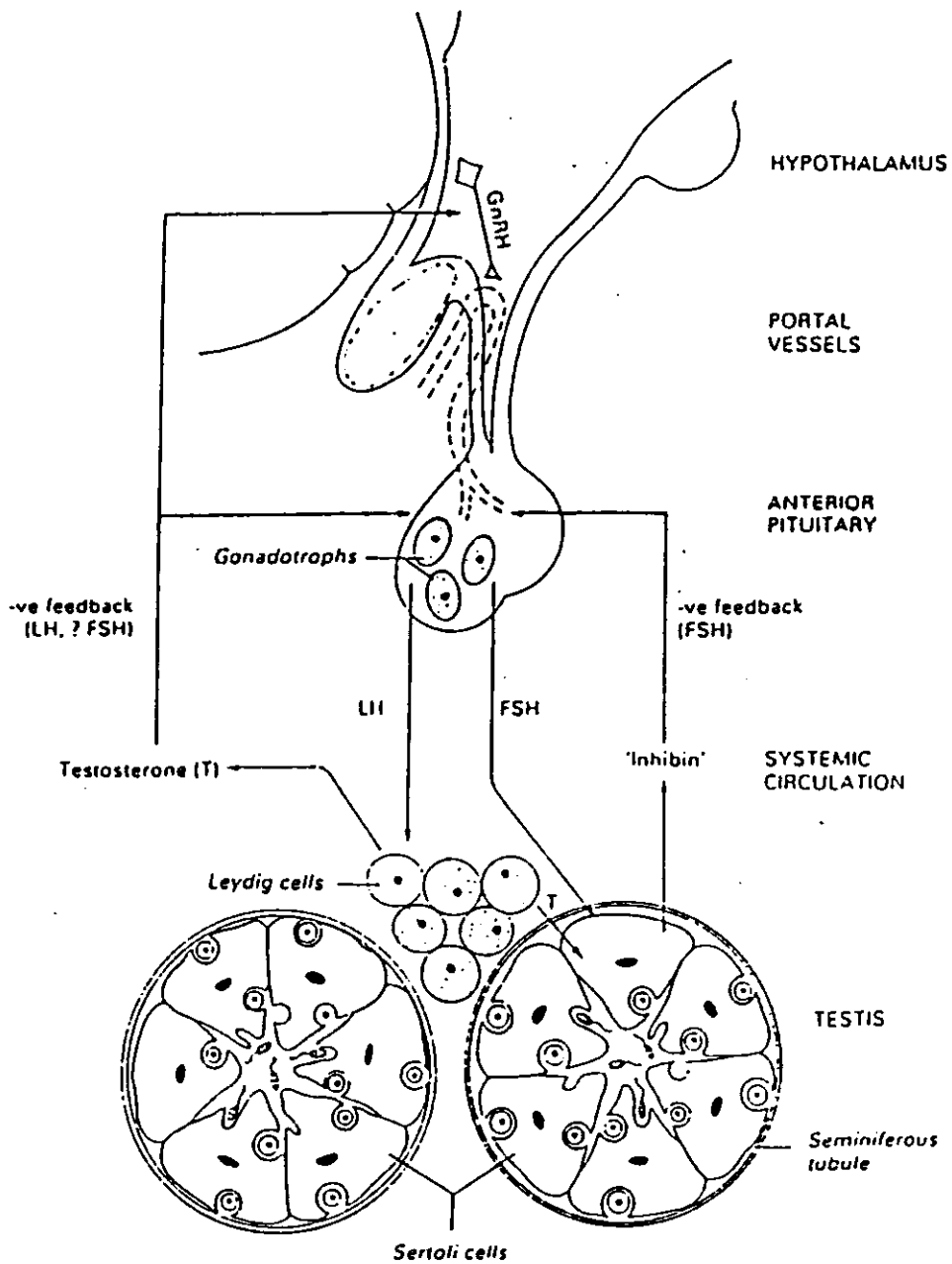
Kehidupan seksual dewasa pria dan klimakterium pria. Setelah pubertas, hormon gonadotropin dihasilkan oleh kelenjar hipofisis pria selama hidupnya, dan paling sedikit sebagian spermatogenesis biasanya terus berlangsung sampai mati. Akan tetapi, sebagian besar pria mulai menunjukkan pengurangan fungsi seksual dengan lambat pada akhir usia 40 atau 50 tahun, tetapi hal ini kecepatan penurunannya tidak sama seperti yang terjadi pada wanita pada menopause. Hal ini dihubungkan dengan pengurangan sekresi testosteron seperti dilukiskan dalam gambar . Penurunan fungsi seksual pria dinamakan klimakterium pria. Kadang-kadang, klimakterium pria dihubungkan dengan gejala-gejala "hot flashes", perasaan tercekik. Dan gangguan psikis yang sama seperti gejala-gejala menopause. Gejala-gejala ini dapat dihilangkan dengan pemberian testosteron, metil testosteron sintetik, atau estrogen yang digunakan untuk pengobatan gejala-gejala menopause pada wanita.

Klimakterium pria dihubungkan dengan peningkatan sekresi FSH yang sangat besar oleh kelenjar hipofisis anterior karena testosteron tidak lagi tersedia untuk menghambat pembentukannya. (gambar 16.)

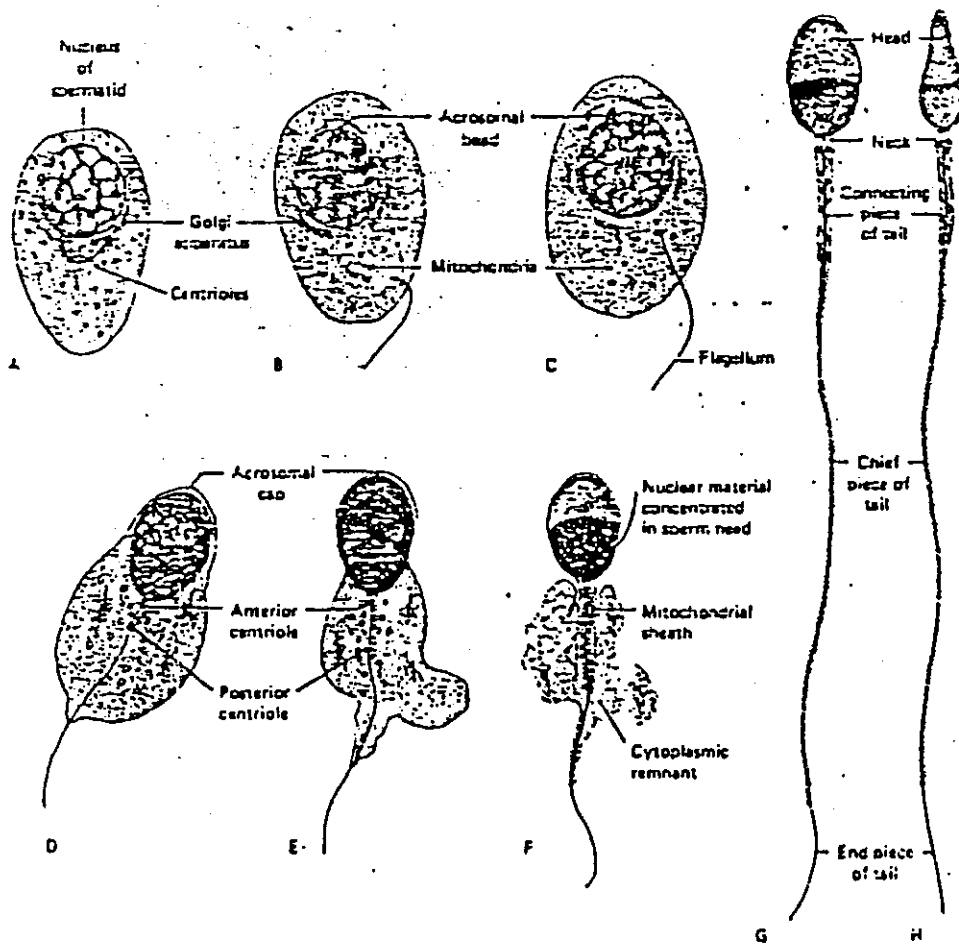


Gambar 16. Diagram pengawasan hipofisis terhadap reproduksi pria dimana luteinizing hormone (LH) bekerja pada sel-sel Leydig dan follicle stimulating-hormone (FSH) bekerja pada tubulus seminiferus. Suatu hormon testis yang dinamakan inhibin (I), tetapi belum diketahui sifatnya, tetapi mungkin merupakan protein, menghambat sekresi FSH dalam hipofisis.

(Junqueira & Carneiro, 1983:456)



Gambar 17. Interaksi hipotalamus-hipofisis-testis pada hewan jantan. (Johnson & Everitt, 1988 : 153).



Gambar 18. Tahap pematangan spermatid (spermiogenesis). Carlson, 1988 : 88).

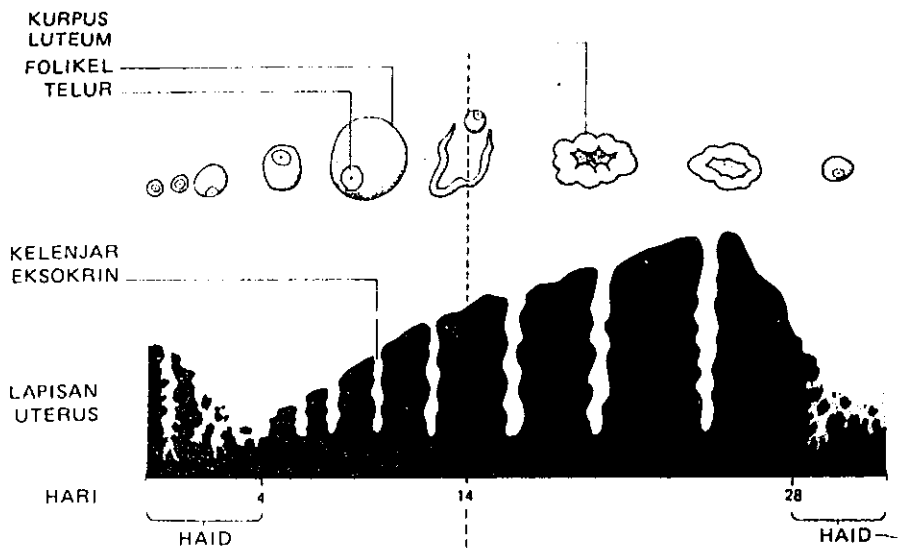
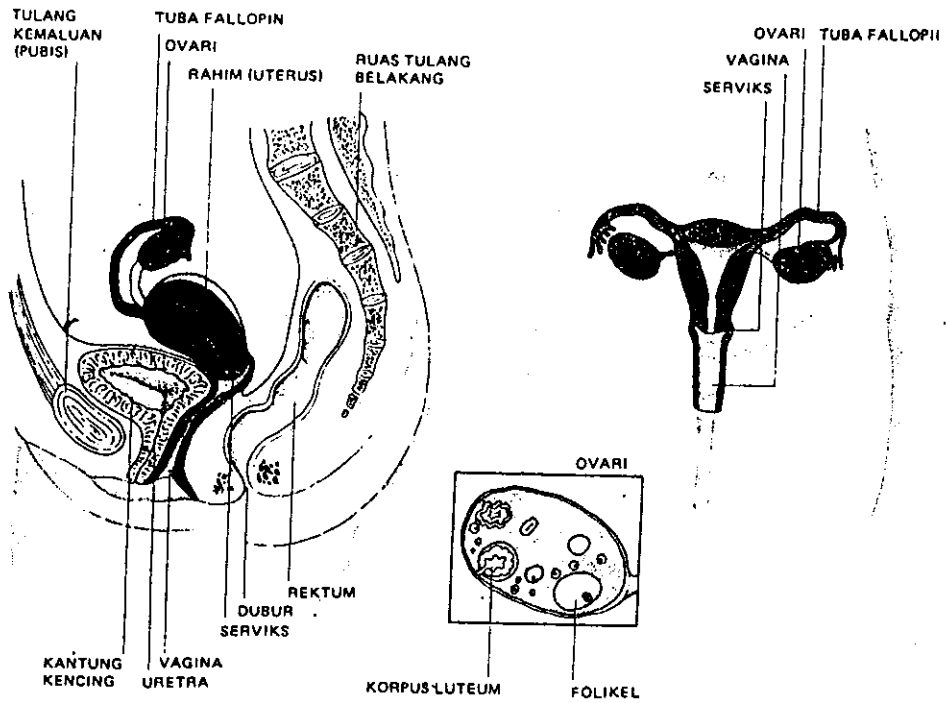
## BAB III

### SISTEM REPRODUKSI DAN FUNGSI HORMON SEKS WANITA

#### A. Organ Dan Fungsi Reproduksi Wanita

Tanggung jawab wanita atas berhasilnya reproduksi jauh lebih besar dari pada pria. Oleh karena itu tidak mengherankan bahwa fisiologi reproduksi wanita sangat lebih kompleks dari pria. Fungsi seksual dalam reproduksi pada wanita dapat dibagi dalam dua fase utama : pertama, persiapan tubuh untuk konsepsi dan kehamilan dan kedua, periode kehamilan itu sendiri (Guyton, 1983, 534). Organ reproduksi wanita tidak hanya menghasilkan gamet (ovum), tetapi juga dilengkapi untuk, (1) menerima sperma dari laki-laki, (2) memebrikan keadaan yang cocok untuk terjadinya fertilisasi dan (3) mampu memberikan makanan bagi embryo (fetus) dalam rahim sebelum lahir dan bayi setelah dilahirkan (Kimbal, 1988:370).

Produksi ovum terjadi di dalam ovari (gambar 19). Berbeda dengan keadaan pria, langkah awal dalam produksi ovum terjadi sebelum kelahiran. Selama kehidupan fetal, permukaan luar ovarium diliputi oleh epitel germinativum, yang secara embriologis berasal langsung dari epitel rigi-rigi genitalis. Bila fetus berkembang, primordial ovum berdifferensiasi dari epitel germinativum dan bermigrasi ke dalam substansia korteks ovarium, bersama dengan mereka dibawa stu lapis sel epiteloid granulos. Ovum yang dikelilingi oleh satu lapis sel epiteloid granulosa dinamakan folikel primordial.



Gambar 19. Organ reproduksi wanita dan perubahan lapisan uterus. (Kimball, 1988:371)

Waktu lahir, sekitar 750.000 folikel primordial terdapat pada kedua ovarium, tetapi juga ini berkurang dengan cepat hingga hanya 400.000 yang tersisa waktu pubertas. Selama tahun-tahun reproduksi wanita, hanya sekitar 450 folikel yang cukup berkembang untuk melontarkan ovumnya; sisanya mengalami degenerasi. Pada akhir kemampuan reproduksi, pada menopause, hanya beberapa folikel primordial tersisa dalam ovarium, dan malahan folikel ini mengalami degenerasi segera sesudahnya (Guyton, 1983 : 534).

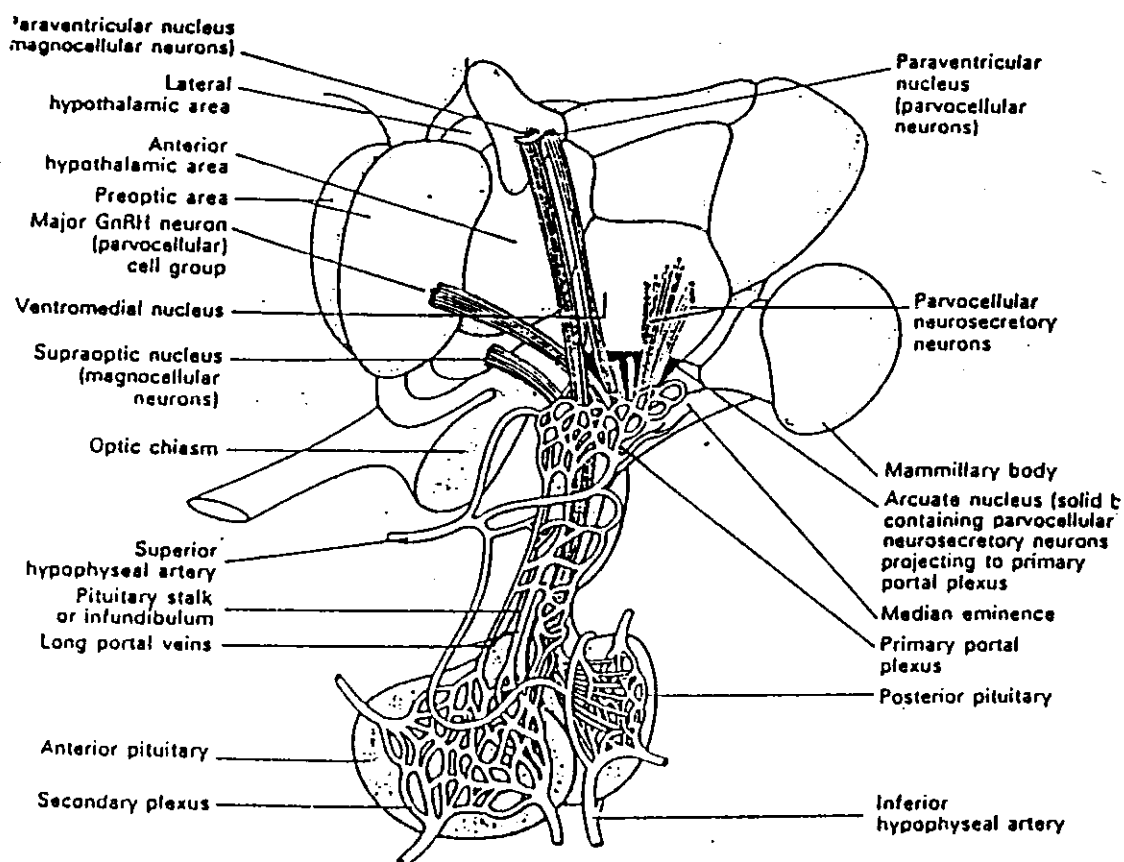
Folikel yang sedang matang juga bekerja sebagai kelenjar endokrin. Selnya mulai memproduksi suatu campuran hormon steroid dikenal dengan estrogen. Hormon ini bertanggung jawab untuk perkembangan ciri-ciri sekunder wanita. Estrogen dihasilkan secara terus menerus selama tahun-tahun reproduksi wanita. Selama periode ini estrogen memerankan peranan utama dalam siklus haid setiap bulan. Folikel yang telah melepaskan ovum akan berubah menjadi korpus luteum, merupakan suatu kelenjar endokrin, mengsekresi hormon steroid progesteron. Untuk kira-kira 10 hari setelah ovulasi, kadar progesteron yang tinggi dalam darah mempersiapkan uterus untuk memungkinkan hamil, menghambat kontraksi uterus dan menghambat perkembangan sebuah folikel baru (Kimball, 1988:373).

## **B. Sistem Hormon Wanita.**

Seperti halnya pada pria, sistem hormon wanita terdiri atas tiga hirarki hormon yaitu, releasing factor hipotalamus, hormon hipofisis anterior dan hormon ovarium.

### 1. Releasing Faktor Hipotalamus.

Salah satu fungsi hipotalamus adalah sebagai pengatur tingkah laku seksual dan pengintegrasikan aktivitas autonom. Daerah hipotalamus yang berhubungan dengan fungsi reproduksi adalah nukleus supra optik, paraventricular, arkuata, ventromedia, dan supra kiasmatica, serta sedikit hipotalamus anterior dan preoptik (gambar 20).

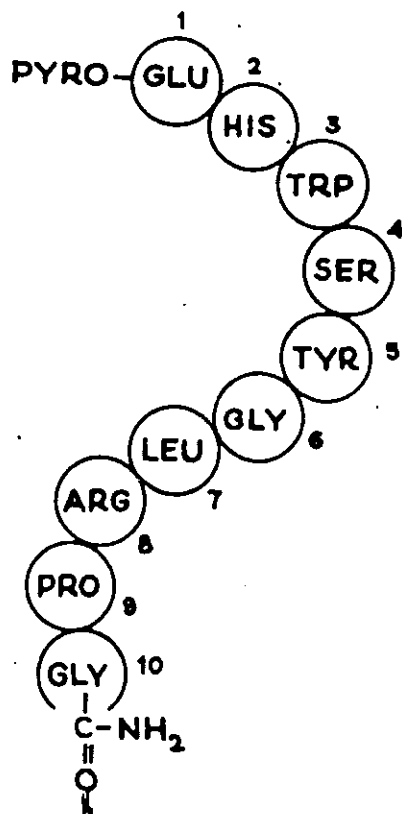


Gambar 20. Skema hipotalamus manusia. Sistem kapiler porta yang berasal dari arteri hipofisis superior dan berjalan antara bagian median eminens/arcuata hipotalamus dan lobus anterior hipofisis. Nuklei ventromedial paraventricular dan arkuata memiliki saraf-saraf yang berakhir dekat kapiler porta (Johnson & Everitt, 1988 : 103).



Hipotalamus dapat mensintesis hormon pelepas (releasing hormone) yang ada hubungannya dengan aktifitas reproduksi yaitu, luteinizing hormone releasing hormon dan follicle stimulating hormon releasing hormone (LH/FSHRH). Tiga bagian utama dari hipotalamus pensintesis hormon ini adalah nukleus arkuata.

Hormon-hormon LH/FSHRH adalah dekapeptida yang asam amino N-terminalnya merupakan derivat dari asam glutamat, suatu senyawa siklik (asam piroglutamat, piroglu) dibentuk dengan mengeluarkan air untuk menimbulkan siklisasi (gambar 21).



Gambar 21. Rumus struktur LH/FSH-releasing hormone.  
(Martin, 1983: 590)

Pengeluaran LH/FSHRH dirangsang oleh dopamin., sistem-adrenergik dan beberapa prostaglandin. Endorfin suatu opiat endogen juga bekerja sebagai inhibitor, akibatnya inhibisisintesis prostaglandin menyebabkan pengurangan ovulasi. LH/FSHRH bekerja langsung pada hipofisis untuk menaikkan cAMP dan pengeluaran Gonadotropin.

## 2. Hormon Hipofisis Anterior.

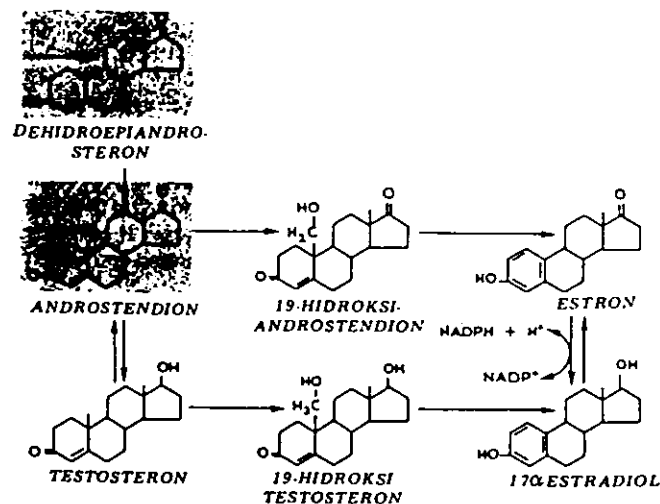
Sel-sel gonadotrof dalam hipofisis anterior dapat mengsekresikan hormon-hormon gonadotropin, yaitu Luteinizing hormone (LH) dan Follicle-Stimulating hormone (FSH). LH dan FSH adalah zat-zat tropik yang mempengaruhi fungsi dan pematangan testes dan ovarium. Hormon-hormon ini merupakan glikoprotein dengan berat sekitar 25.000 terdiri atas 2 rantai. Dan yang tidak identik, tidak ada ikatan kovalen. Rantai panjangnya berkisar dari 110-120 asam amino, hanya mempunyai homologi sebagian, dan mempunyai aktifitas biologik spesifik. Rantai yang sedikit lebih pendek dari rantai . Karbohidrat yang terdapat pada gonadotropin terdiri atas asam sialat, heksosa dan heksosamin (Martin, 1983:589).

Sintesis serta sekresi LH dan FSH ini tergantung kepada rangsangan hormon-hormon "gonadotropin releasing hormone"(GnRH), yaitu LH/FSHRH. Releasing hormone ini dibawa dari saraf hipotalamus ke hipofisis anterior melalui pembuluh porta. GnRH dikeluarkan sebagai suatu seri pulsa ke dalam pembuluh darah, kemudian berikatan dengan reseptor-reseptor gonadotrof, disini ia merangsang sintesis dan sekresi gonadotropin.

### 3. Hormon Ovarium.

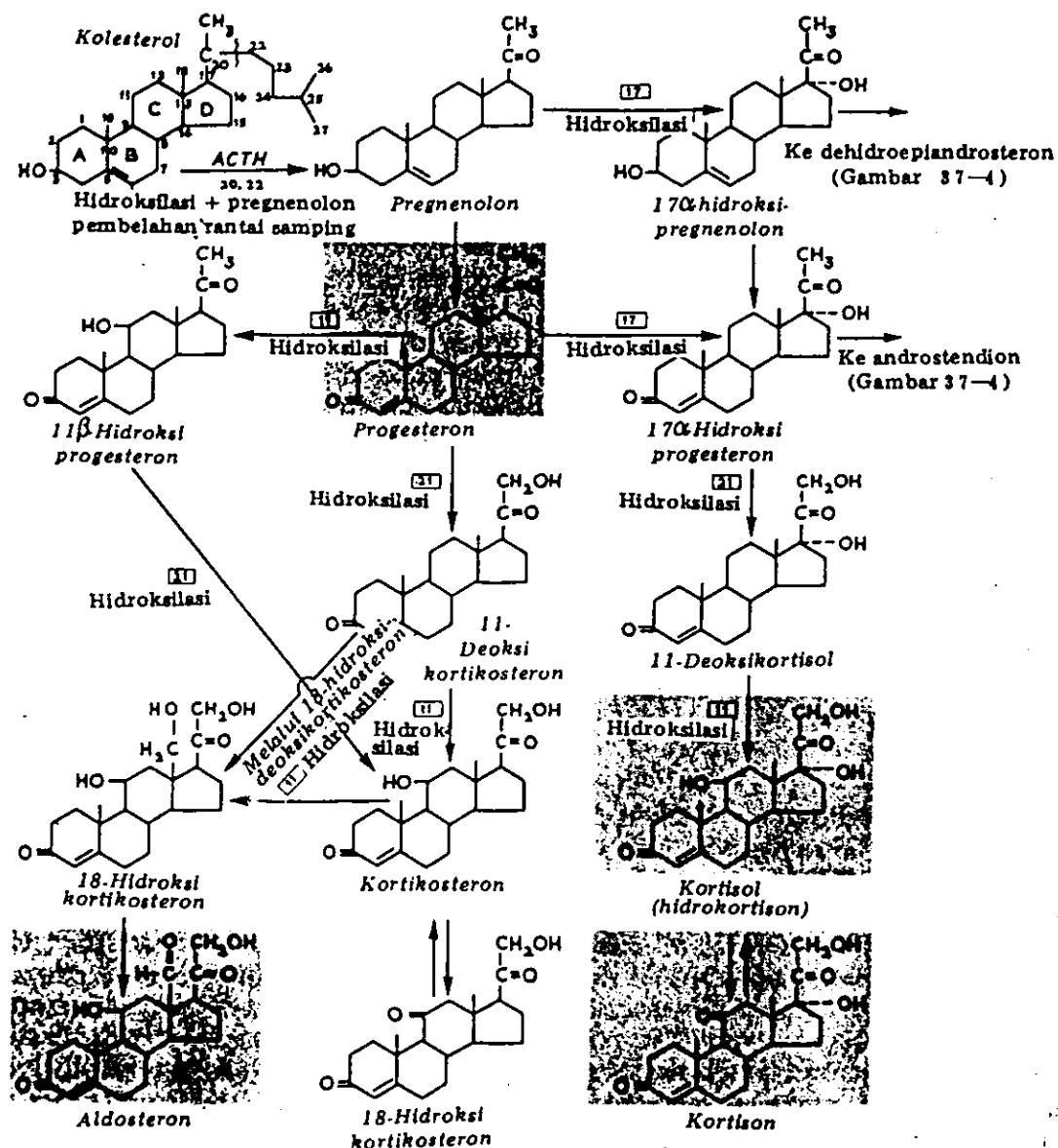
Dua jenis hormon wanita utama disekresi oleh ovarium: hormon folikel atau hormon estrogen yang dihasilkan oleh sel-sel folikel Graaf yang sedang berkembang dan hormon progesteron yang berasal dari korpus luteum yang dibentuk dalam ovarium dari folikel yang pecah.

Hormon estrogen adalah C-18 steroid (gambar 22). Hormon estrogen utama dalam sirkulasi darah dan bentuk aktif estrogen yang paling penting adalah estradiol, yang berada dalam keseimbangan metabolik dengan estron. Estradiol terikat pada protein pengemban spesifik (sex binding protein), yang juga mengangkut androgen. Pada wanita, hormon estrogen menyiapkan mukosa uterus untuk kerja selanjutnya dari hormon progesteron. Perubahan dalam uterus ialah pertumbuhan proliferasi dinding endometrium, kelenjar uterus bertambah, perubahan pada epitel tuba uterus dan vagina. Semua perubahan ini dimulai segera setelah perdarahan menstruasi.



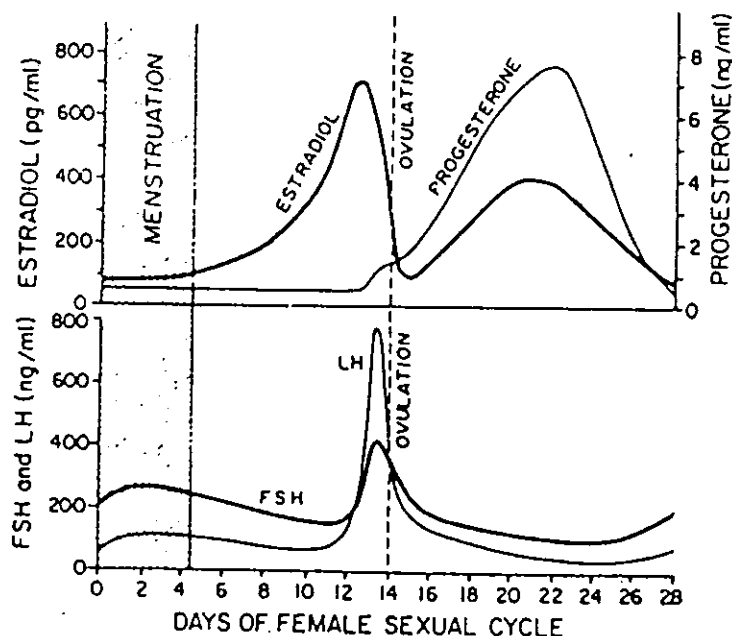
Gambar 22. Biosintesis androgen dan estrogen. Persenyawaan yang diarsir menunjukkan steroid adrenal utama. (Martin, 1983:556)

Progesteron (gambar 23) adalah hormon dari korpus luteum. Hormon ini dapat disintesis oleh plasenta, terutama selama periode terakhir kehamilan, dan kortek adrenal. Pada semua jaringan tersebut di atas, progesteron disintesis dari prazat yang terdekat, pregnenolon, oleh reaksi gabungan dehidrogenase dan isomerase. Berbeda dengan estradiol, progesteron terikat dalam plasma pada corticosteroid-binding globulin.



Gambar 23. Biosintesis kortikosteroid adrenal. Persenyawaan yang diarsir menunjukkan steroid adrenal utama. (Martin, 1983:556)

Berbagai hormon di atas tidak disekresi secara konstan. jumlahnya tetap, tetapi disekresi dengan kecepatan yang berbeda dengan drastis pada berbagai bagian siklus wanita (gambar 24).



Gambar 24. Konsentrasi gonadotropin dan hormon-hormon ovarium plasma selama siklus seksual normal wanita. (Guyton, 1983: 535)

### B. Interaksi Hormon Hipotalamus, Hipofisis dan Ovarium.

Sekresi sebagian besar hormon hipofisis anterior diatur oleh releasing factor yang dibentuk pada hipotalamus dan dihantar ke hipofisis anterior melalui sistem portal hipotalamik-hipofisial. Salah satu releasing factor yang penting adalah LH/FSHRH, merupakan dekapeptida. Interaksi antara hormon organ-organ ini dapat kita lihat pada beberapa efek, yaitu terhadap faktor psikis, dan efek umpan balik.

### **1. Efek Faktor psikis pada siklus seksual Wanita.**

Strees yang hebat dari jenis apapun hampir dapat mengganggu siklus. Pada banyak binatang rendah, ovulasi tidak terjadi sama sekali sampai setelah kopulasi; perangsangan seksual membantu tindakan seksual menimbulkan serangkaian peristiwa yang mula-mula mengakibatkan sekresi GnRH hipotalamus, kemudian sekresi gonadotropin hipofisis anterior dan pada akhirnya pada sekresi hormon-hormon ovarium dan ovulasi ( Guyton,1983:543).

### **2. Pengendalian umpan balik ("feedback").**

Jika kadar estrogen dalam sirkulasi darah rendah, maka sekresi FSH dan LH juga menurun. Pengaruh ini disebut dengan umpan balik negatif estrogen terhadap sekresi gonadotropin.

Jika konsentrasi estrogen dalam plasma darah meningkat besar, maka sekresi FSH dan LH akan meningkat pula. Pengaruh ini disebut dengan umpan balik positif estrogen.

Percobaan telah menunjukkan bahwa infus estrogen pada separuh pertama siklus ovarium akan menyebabkan percepatan pertumbuhan folikel-folikel dengan cepat dan juga percepatan sekresi estrogen ovarium dengan cepat. Selama masa ini sekresi FSH dan LH oleh kelenjar hipofisis anterior mula-mula tertekan. Kemudian sekresi LH cepat meningkat sekitar tujuh kali, dan sekresi FSH meningkat sekitar dua kali. Peningkatan sekresi yang cepat dari gonadotropin ini tampaknya akibat efek umpan balik positif estrogen menggantikan umpan balik negatif normal yang terjadi selama siklus seksual wanita.

Jika kadar progesteron dalam plasma meningkat menjadi 4 – 8 ng/ml pada manusia, terjadi pengaruh umpan balik negatif terhadap sekresi FSH dan LH, karena estrogen yang rendah saat ini menyebabkan kadar FSH dan LH rendah pula. Konsentrasi progesteron yang tinggi akan menghambat pengaruh umpan balik positif estrogen.

### **3. Umpan balik osilasi yang mengatur irama siklus seksual wanita.**

Tampaknya sistem ini bekerja pada tiga rangkaian peristiwa berurutan :

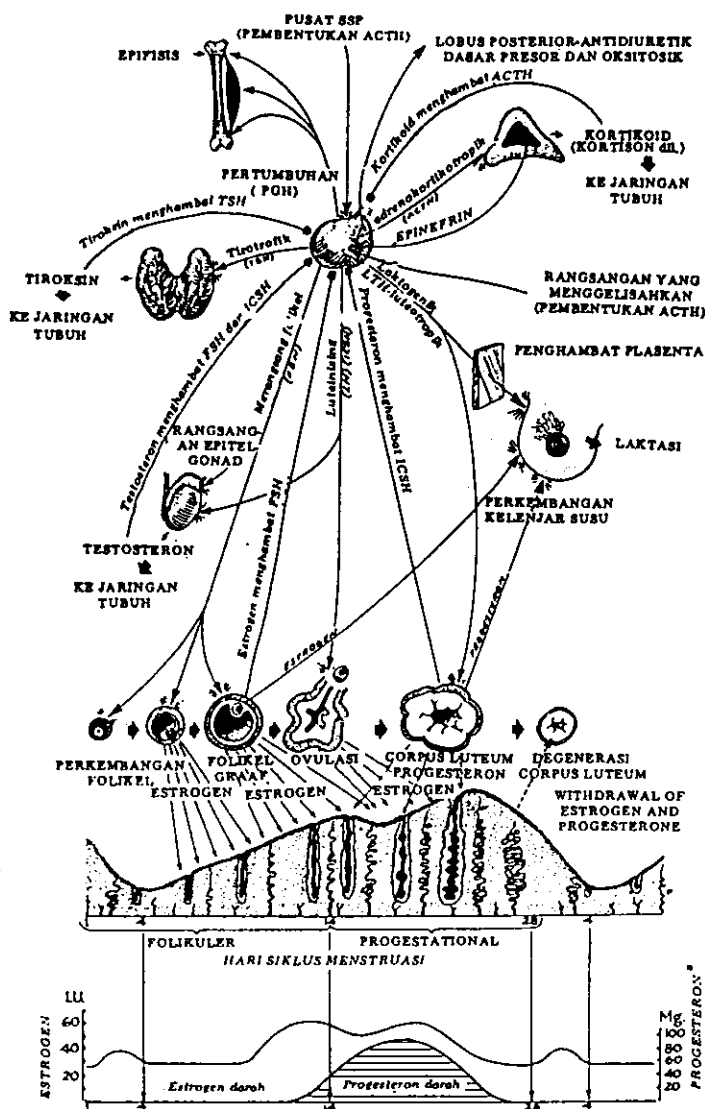
#### **a. Sekresi hormon-hormon ovarium postovulasi dan penekanan gonadotropin.**

Bagian paling awal siklus yang dijelaskan adalah peristiwa yang terjadi selama fase postovulasi-antara ovulasi dan permulaan menstruasi (gambar 25). Selama masa ini korpus luteum mengsekresi banyak sekali progesteron dan estrogen. Khususnya estrogen, bekerja pada hipotalamus untuk menyebabkan umpan balik negatif kuat yang menekan sekresi gonadotropin, FSH dan LH, selama waktu ini.

#### **b. Fase pertumbuhan folikel.**

Beberapa hari sebelum menstarsi, korpus luteum mengalami involusi, dan sekresi estrogen dan progesteron keduanya turun sampai rendah. Hal ini melepaskan hipotalamus dari efek umpan balik estrogen sehingga kecepatan sekresi FSH dan LH keduanya meningkat 100 persen atau lebih. Hal ini menimbulkan pertumbuhan folikel baru dan meningkatkan progresif sekresi estrogen, mencapai puncak sekresi estrogen sekitar 12.5 sampai 13 hari setelah timbulnya menstruasi. Selama 11 sampai 12 hari pertama pertumbuhan folikel ini

kecepatan sekresi gonadotropin FSH dan LH berkurang ; kemudian dengan mendadak sekresi kedua hormon tersebut meningkatkan stadium siklus selanjutnya.



\*Progesteron ditentukan dari pregnandiol urin.

Gambar 25. Hubungan hormon hipofisis dengan kelenjar sasaran dan jaringan. (Junqueira & Carneiro, 1983:567)



**c. Gelora LH dan FSH sebelum ovulasi.**

Sekitar 11.5 sampai 12 hari setelah timbulnya menstruasi, penurunan sekresi FSH dan LH berhenti mendadak. Hal ini diduga bahwa kadar estrogen yang tinggi pada saat ini menyebabkan umpan balik positif, seperti dijelaskan sebelumnya, yang mengakibatkan gelora sekresi yang hebat, khususnya LH dan dalam arti yang lebih sempit FSH. Efek ini dapat dikaitkan dengan kenyataan bahwa sel sekresi folikel menjadi lelah sehingga kecepatan sekresi estrogen telah mulai turun sekitar satu hari sebelum gelora LH. Apapun penyebab gelora LH dan FSH sebelum ovulasi, LH mengakibatkan ovulasi dan pembentukan korpus luteum. Jadi, sistem hormonal memulai siklus seksual wanita yang baru. (gambar 25) Siklus seksual waktu pubertas. Bila gelora LH sebelum ovulasi tidak cukup besar, ovulasi tidak akan terjadi, dan siklus kemudian dinamakan "anovulatoir". Sebagian besar perubahan siklus seksual terus berlangsung, tetapi siklus ini tidak diubah dalam hal berikut: Pertama, tidak adanya ovulasi menyebabkan kegagalan perkembangan korpus luteum dan akibatnya hampir tidak ada sekresi progesteron selama seluruh siklus. Kedua, siklus diperpendek beberapa hari, tetapi irama tetap. Oleh karena itu, jelas bahwa progesteron mempunyai efek sedikit dalam mempertabankan siklus itu sendiri.

Siklus anovulatoir biasanya terjadi pada beberapa siklus pertama setelah pubertas dan selama beberapa tahun sebelum menopause, diduga akibat gelora LH yang pada saat ini tidak cukup poten untuk menyebabkan ovulasi.

## BAB IV

### EFEK HORMON ESTROGEN DAN PROGESTERON PADA SIFAT SEKSUAL PRIMER DAN SEKUNDER

#### A. Estrogen

Fungsi utama estrogen adalah menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel jaringan organ seksual dan jaringan lain yang berhubungan dengan reproduksi.

##### 1. Efek Pada Sifat Seksual Primer

###### a. Efek Pada Organ Seksual

Waktu pada masa kanak-kanak, estrogen hanya disekresi dalam jumlah sedikit, tetapi setelah pubertas jumlah estrogen yang disekresi dibawah pengaruh hormon gonadotropin meningkat sampai 20 kali atau lebih. Pada saat ini organ seksual wanita berubah dari bentuk kanak-kanak menjadi bentuk dewasa. Tuba fallopi, uterus, dan vagina semua ukurannya bertambah. Genetalia eksterna juga membesar, dengan pengendapan lemak pada mons pubis dan labia majora dan disertai pembesaran labia minora.

Selain meningkatkan ukuran vagina, estrogen merubah epitel vagina dari kubis menjadi berlapis yang jauh lebih resisten terhadap trauma dan infeksi dari pada epitel prepubertas. Infeksi pada anak-anak, seperti vaginitis gonorrhoea, sebenarnya dapatdiobati dengan pemberian estrogen karena mengakibatkan peningkatan resistensi epitel vagina terhadap infeksi.

Selama beberapa tahun setelah pubertas, ukuran uterus bertambah dua sampai tiga kali. Akan tetapi, yang lebih penting dari peningkatan ukuran adalah

perubahan yang berangsung dalam endometrium di bawah pengaruh estrogen, karena estrogen menyebabkan proliferasi yang pada endometrium dan perkembangan kelenjar-kelenjar yang akan digunakan untuk membantu nutrisi ovum yang implantasi.

*b. Efek Pada Tuba Fallopii*

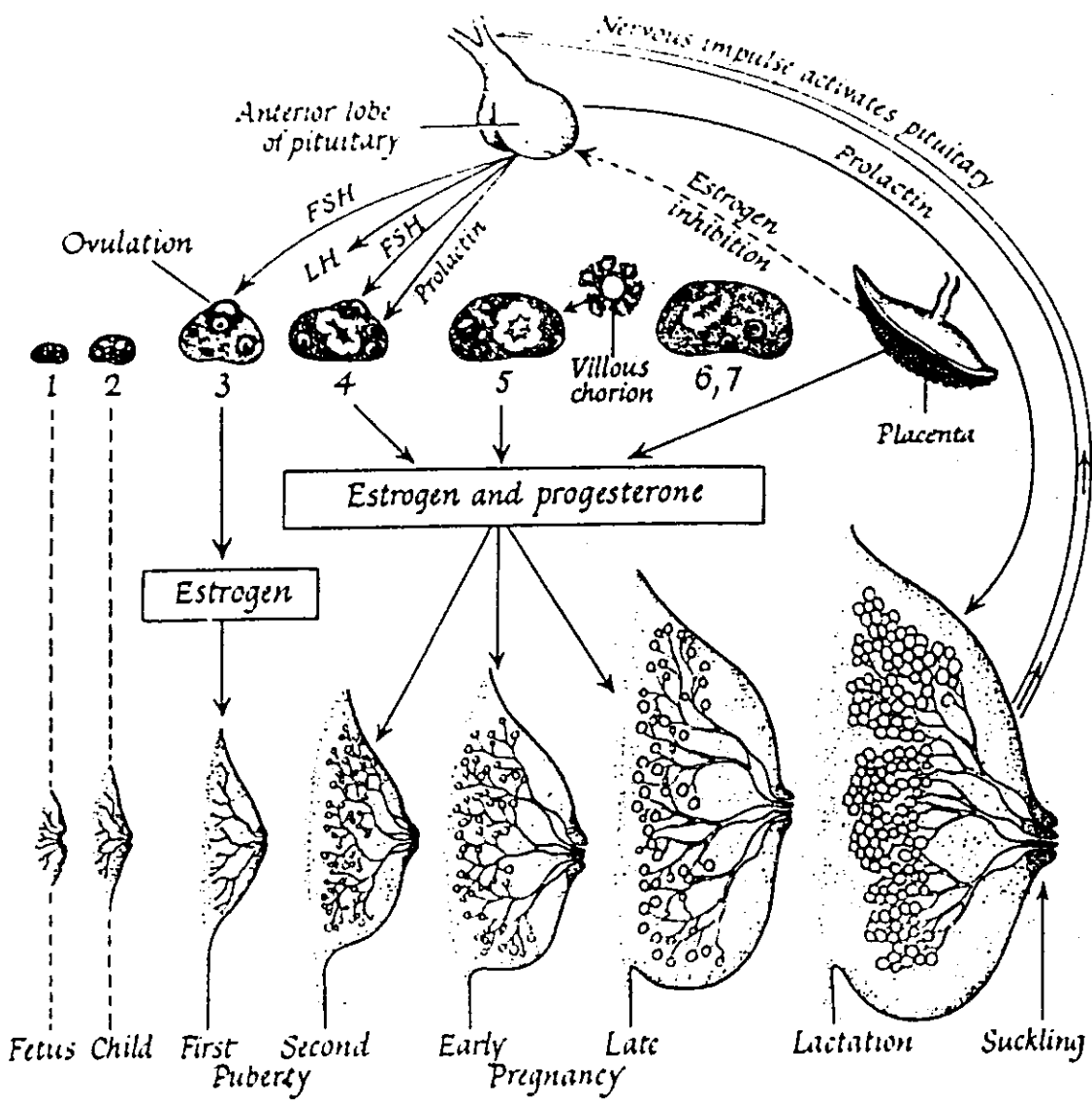
Estrogen mempunyai efek pada mukosa yang membatasi tuba fallopii yang sama seperti pada endometrium uterus. Estrogen menyebabkan jaringan kelenjar berproliferasi; dan, khususnya penting, estrogen menyebabkan jumlah sel epitel bersilia yang membatasi tuba fallopii bertambah. Aktifitas silia juga sangat bertambah, silia sel itu bergerak ke arah uterus. Niscaya hal ini membantu mendorong ovum yang telah dibuahi ke uterus.

**2. Efek Pada Sifat Seksual Sekunder**

*a. Efek Pada Kelenjar Mamae*

Kelenjar mamae primordial pria dan wanita sama, dan di bawah pengaruh hormon yang sesuai, kelenjar mammae maskulin, paling sedikit pada dua dekade pertama kehidupan, dapat berkembang dengan cukup untuk menghasilkan susu dengan cara yang sama seperti kelenjar mammae wanita.

Estrogen dapat menyebabkan pengendapan lemak kelenjar mammae, dan pertumbuhan sistem saluran yang luas. Lobulus dan alveoli kelenjar mammae berkembang sedikit, tetapi progesteron dan prolaktin menentukan pertumbuhan dan fungsi struktur-struktur ini. Ringkasnya, estrogen juga bertanggung jawab akan sifat bentuk eksterna kelenjar mammae wanita dewasa, tetapi mereka tidak menyelesaikan tugas mengubah kelenjar mammae menjadi organ pembentuk susu (gambar 26).



Gambar 26. Interaksi hormon dengan hipofisis, ovarium, plasenta dan kelenjar mammae. (Momen, 1976: 580)

### *b. Efek Pada Rangka*

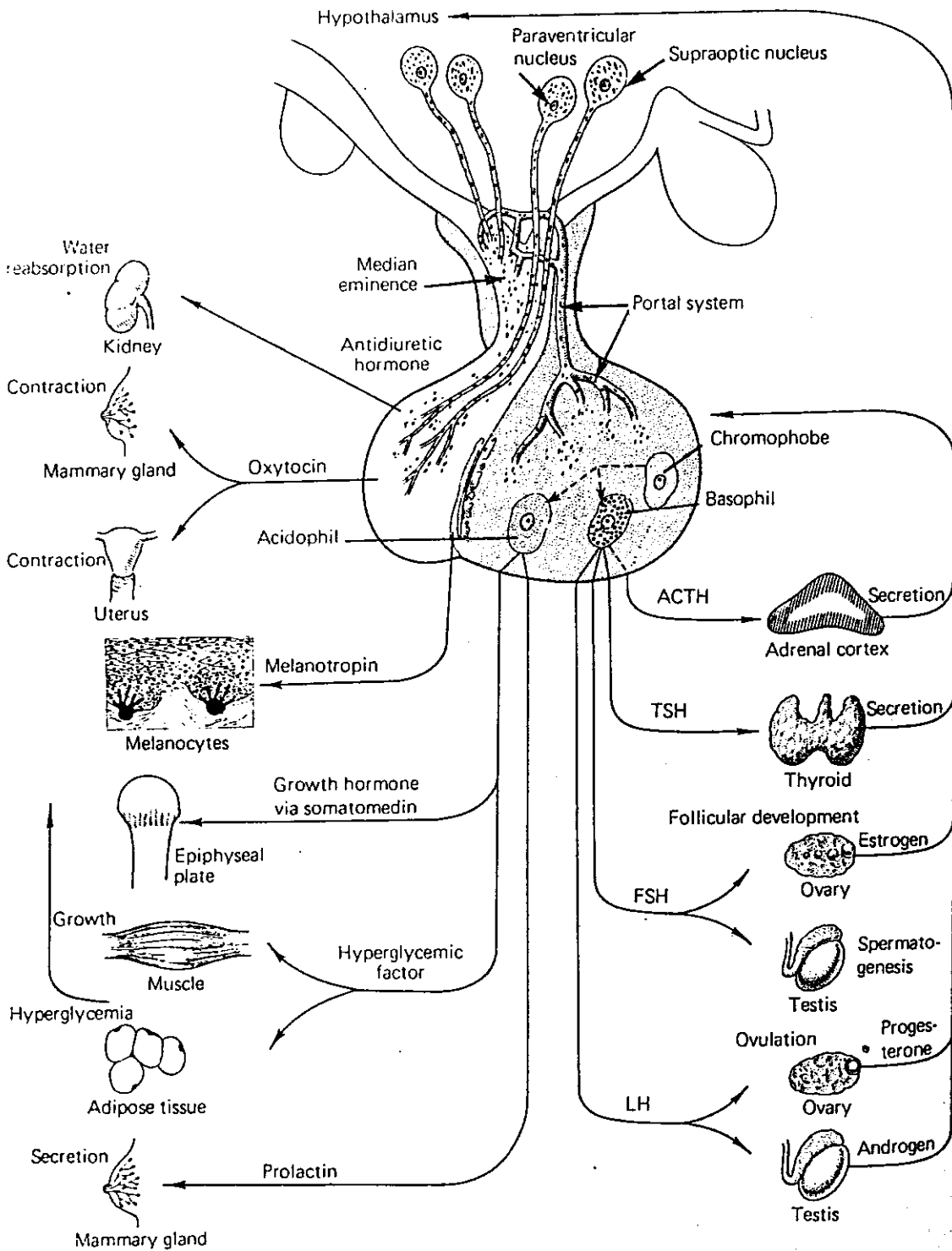
Estrogen menyebabkan aktifitas osteoblastik. Oleh karena itu, pada pubertas, bila wanita memasuki masa reproduksi, kecepatan pertumbuhannya menjadi cepat selama beberapa tahun. Akan tetapi, estrogen mempunyai efek poten pada pertumbuhan rangka, yaitu estrogen menyebabkan penyatuan epifisis yang dimidangan batang tulang panjang. Efek ini jauh lebih kuat pada wanita daripada efek testosteron pada pria. Sebagai akibatnya pertumbuhan wanita biasanya berhenti beberapa tahun lebih dini dari pertumbuhan pria. Wanita eunuch yang pembentukan estrogen tidak ada sama sekali biasanya tumbuh beberapa inci lebih tinggi daripada wanita dewasa normal karena epifisisnya tidak bersatu pada waktu dini ( gambar 27).

### *c. Efek Pada Pelvis*

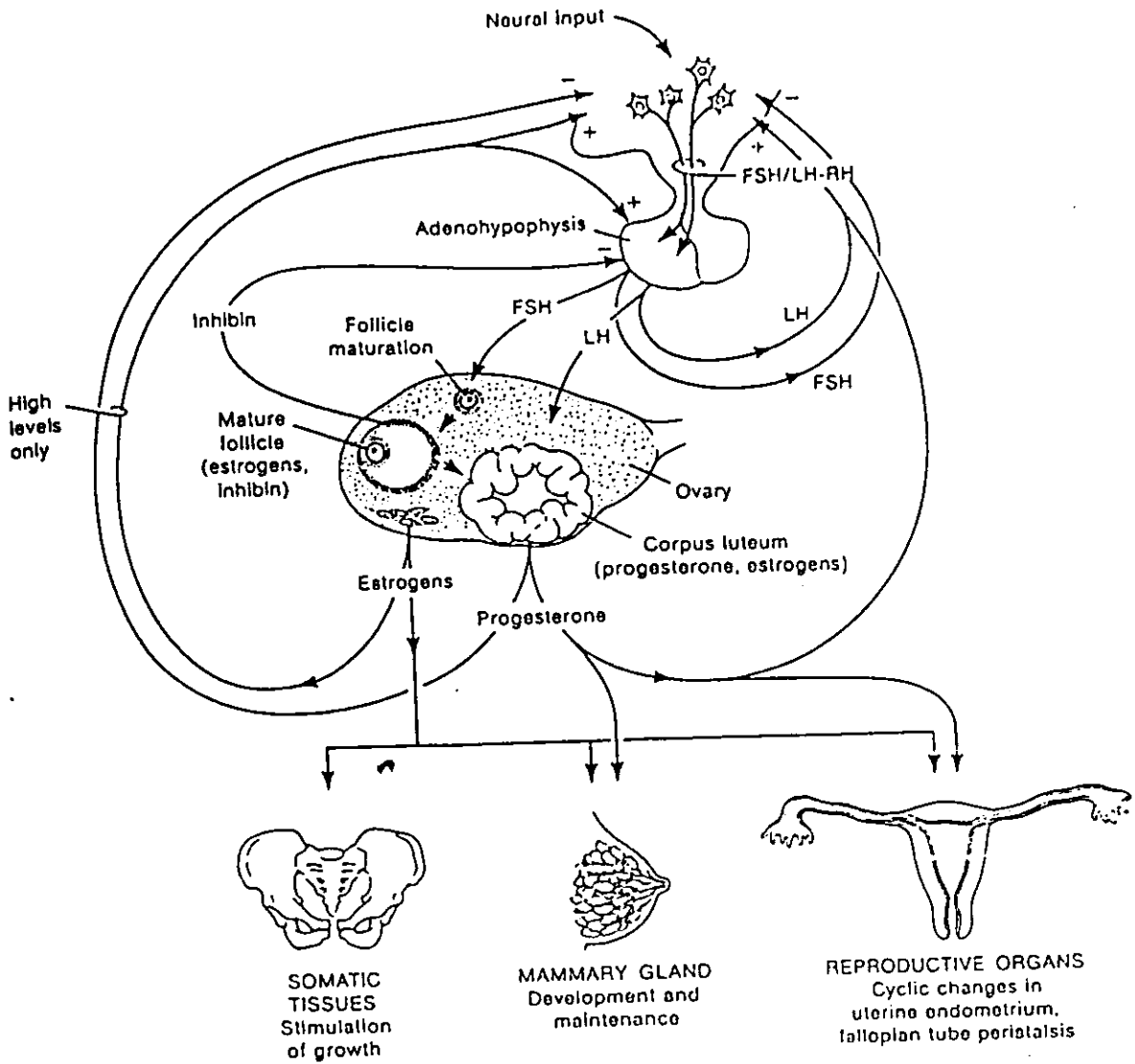
Estrogen mempunyai efek khusus untuk memperluas pelvis, mengubah pintu keluar pelvis pria dari pintu keluar yang sempit, berbentuk seperti corong menjadi pintu keluar yang luas, berbentuk oval. Fungsi penting ini untuk persalinan bayi adalah nyata ( gambar 28).

### *d. Efek Pada Retensi Kalsium dan Fosfat*

Seperti dijelaskan pada bab sebelumnya, testosteron menyebabkan retensi kalsium dan fosfat lebih besar dari pada normal. Efek ini juga dimiliki estrogen, tetapi dalam arti yang sempit, sebab estrogen, seperti testosteron, meningkatkan pertumbuhan tulang, mengakibatkan pengendapan matriks tulang yang bertambah disertai retensi lanjut kalsium dan fosfat.



Gambar 27. Gambar yang melukiskan efek berbagai hormon hipofisis pada organ target. Perhatikan bahwa beberapa hormon dihasilkan oleh organ target dapat bekerja pada hipofisis atau hipotalamus untuk mengatur aktvitasnya (Junqueira & Carneiro, 1983:416)



Gambar 28. Pengaturan dan aksi hormon estrogen dan progesteron (Roger Eckert, 1983:450)

*e. Efek Pada Pengendapan Protein*

Estrogen menyebabkan sedikit peningkatan protein tubuh total, yang terbukti dengan keseimbangan nitrogen positif ringan bila estrogen diberikan.

Hai ini unguin akibat dari efek peningkatan pertumbuhan estrogen pada organ seksual dan pada beberapa jaringan lain tubuh. Peningkatan pengendapan protein yang disebabkan oleh testosteron jauh lebih umum dan beberapa kali kekuatan yang disebabkan oleh estrogen.

*f. Efek Pada Metabolisme dan Pengendapan Lemak*

Estrogen sedikit meningkatkan kecepatan metabolisme, tetapi tidak demikian besar seperti hormon sek pria, testosteron. Akan tetapi, estrogen menyebabkan peningkatan pengendapan lemak pada jaringan subkutan. Sebagai akibatnya, berat jenis tubuh wanita, seperti dinilai oleh pengambangan dalam air, jauh lebih kurang daripada tubuh pria yang mengandung lebih banyak protein dan lebih sedikit lemak. Selain untuk pengendapan lemak pada kelenjar mammae dan jaringan subkutan, estrogen khususnya menyebabkan pengendapan lemak nyata pada pantat dan paha, menyebabkan pelebaran panggul yang merupakan sifat feminin.

*g. Efek Pada Penyebaran Rambut*

Estrogen tidak banyak mempengaruhi penyebaran rambut. Akan tetapi, rambut berkembang pada daerah pubis dan aksila setelah pubertas. Mungkin ini terutama merupakan tanggung jawab androgen yang dibentuk oleh kelenjar adrenai.

*h. Efek Pada Kulit*

Estrogen menyebabkan kulit berkembang dengan sifat lembut dan biasanya halus tetapi walaupun demikian, lebih tebal dari pada kulit anak atau wanita yang mengalami kastrasi. Estrogen juga kulit menjadi lebih vaskular dari pada normal; efek ini sering dihubungkan dengan bertambah hangatnya kulit, dan



ini sering mengakibatkan perdarahan yang lebih banyak pada permukaan yang terpotong daripada yang ditemukan pada pria.

Androgen adrenal, yang disekresikan dalam jumlah yang banyak setelah pubertas, menyebabkan peningkatan sekresi kelenjar keringat aksila dan juga sering menyebabkan jerawat.

*i. Efek Pada Keseimbangan Elektrolit*

Persamaan hormon estrogen dengan hormon korteks adrenal telah dijelaskan, seperti hormon korteks adrenal, menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal. Akan tetapi, efek estrogen ini ringan dan jarang bermakna kecuali pada kehamilan.

*j. Fungsi Intrasel Estrogen*

Sejauh ini kita telah membicarakan efek kasar estrogen pada tubuh. Fungsi estrogen yang tepat dapat menyebabkan efek-efek ini tidak diketahui kecuali petunjuk sebagai berikut: Estrogen bersirkulasi dalam darah hanya selama beberapa menit sebelum mereka dikirim ke sel sasaran. Waktu masuk dalam sel sasaran, estrogen berikatan dalam 10 sampai 15 detik dengan protein "reseptor" dalam sitoplasma dan kemudian, dalam ikatan dengan protein ini, bermigrasi ke inti. Hal ini segera menimbulkan proses transkripsi, dan RNA mulai dihasilkan dalam beberapa menit. Selain itu, setelah beberapa jam, DNA dihasilkan juga, akhirnya mengakibatkan pembelahan sel. RNA berdifusi ke sitoplasma dimana ia menyebabkan peningkatan pembentukan protein yang besar dan selanjutnya mengubah fungsi sel.

Salah satu perbedaan utama antara efek anabolik protein estrogen dan testosteron adalah bahwa estrogen menyebabkan efeknya hampir seluruhnya pada

organ sasaran tertentu, seperti uterus, kelenjar mammae, rangka, dan daerah lemak tubuh tertentu, sedangkan testosteron mempunyai efek yang lebih umum diseluruh tubuh.

## **B. Progesteron**

### **1. Efek Pada Sifat Seksual Primer**

#### *a. Efek Pada Uterus*

Sejauh ini sebagian besar fungsi progesteron adalah meningkatkan perubahan sekresi pada endometrium, jadi menyiapkan uterus untuk implantasi ovum yang telah dibuahi. Fungsi ini dibicarakan kemudian dalam hubungannya dengan siklus endometrium uterus.

Selain efek pada endometrium, progesteron menurunkan frekuensi kontraksi uterus, karena itu membantu mencegah pengeluaran ovum yang telah mengalami implantasi (gambar 29)

#### *b. Efek Pada Tuba Fallopii*

Progesteron juga meningkatkan perubahan sekresi pada mukosa yang membatasi tuba fallopii. Sekresi ini penting untuk nutrisi pada ovum yang telah dibuahi yang sedang membelah waktu ia berjalan dalam tuba fallopii sebelum implantasi.

### **2. Efek Pada Sifat Seksual Sekunder**

#### *a. Efek Pada Kelenjar Mamunae*

Progesteron meningkatkan perkembangan lobulus dan alveoli kelenjar mammae, menyebabkan sel-sel alveolar berpoliferasi, membesar, dan menjadi bersifat sekretoris. Akan tetapi, progesteron tidak menyebabkan alveoli

mengekresi susu, susu hanya disekresi setelah kelenjar mammae yang telah disiapkan dirangsang lebih lanjut oleh prolaktin dari hipofisis ( gambar 25 )

Progesteron juga menyebabkan kelenjar mammae membengkak. Sebagian pembengkakan ini disebabkan karena timbulnya sekresi pada lobulus dan alveoli, tetapi sebagian tampaknya sebagai akibat peningkatan cairan pada jaringan subkutan sendiri.

#### *b. Efek Pada Keseimbangan Elektrolit*

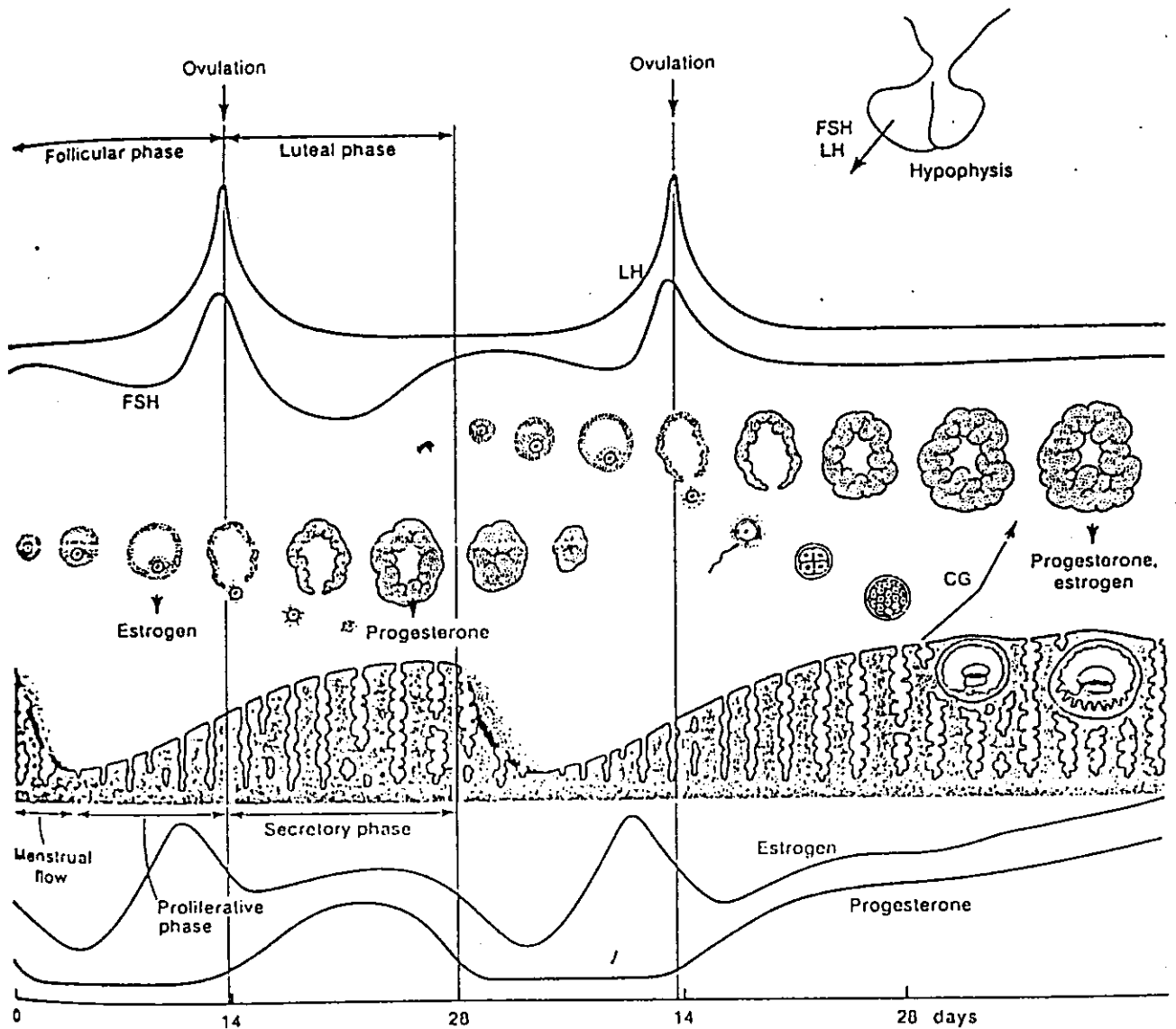
Progesteron dalam jumlah yang sangat banyak, seperti estrogen, testosteron dan hormon korteks adrenal, meningkatkan reabsorpsi natrium, klorida, dan air dari tubulus distal ginjal. Namun cukup aneh, progesteron lebih sering menyebabkan peningkatan ekeresi natrium dan air. Penyebab ini adalah persaingan antara progesteron dan aldosteron, yang mungkin terjadi sebagai berikut:

Diduga bahwa kedua zat ini berikatan dengan protein reseptor yang sama pada sel epitel tubulus. Bila progesteron berikatan dengan reseptor ini, aldosteron tidak dapat berikatan. Namun progesteron menunjukkan efek transfer beratus-ratus kali lebih lemah dari aldosteron. Oleh karena itu, meskipun ternyata dalam keadaan yang sesuai progesteron dapat meningkatkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, progesteron menghambat efek yang jauh lebih poten dari aldosteron, jadi mengakibatkan kehilangan natrium dan air dari tubuh.

#### *c. Efek Katabolik Protein*

Progesteron menunjukkan efek katabolik ringan pada protein tubuh sama seperti efek katabolik glukokortikoid. Walaupun pada siklus seksual normal efek

ini bermakna selama kehamilan, waktu protein harus dimobilisasi untuk digunakan oleh fetus.



Gambar 29. Hubungan hormon progesteron dan estrogen dalam perkembangan endometrium uterus pada wanita (Junqueira & Carneiro, 1983:454)

## BAH V

### SIKLUS SEKSUAL WANITA

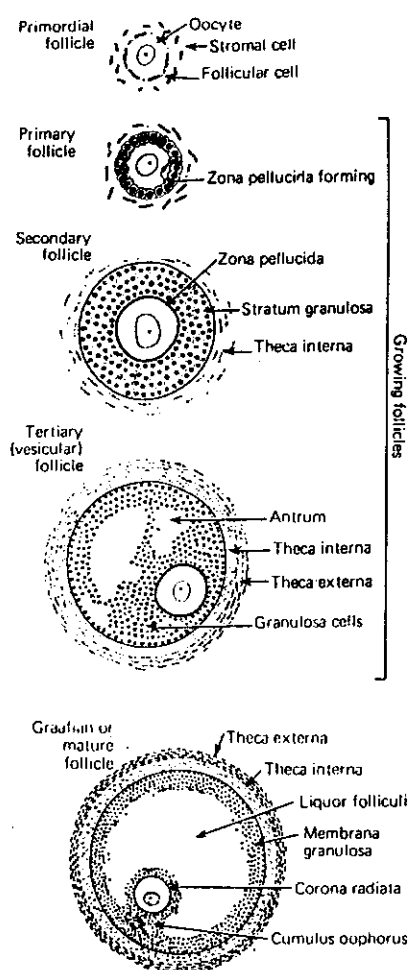
Masa reproduksi normal wanita ditandai oleh perubahan ritmis bulanan pada kecepatan sekresi hormon-hormon wanita dan perubahan yang sesuai pada organ seksual itu sendiri. Gambaran ritmik ini dinamakan siklus seksual wanita ( siklus menstruasi ). Lama siklus rata-rata 28 hari. Siklus dapat sependek 20 hari atau 45 hari walau pada wanita normal. Keadaan tidak normal ini pada wanita normal kadang-kadang dihubungkan dengan pengurangan fertilitas ( Guyton,1983:535 ).

#### A. Pertumbuhan Folikel

Selama masa kanak-kanak folikel primordial tidak tumbuh. Tetapi pada masa pubertas FSH dari kelenjar hipofisi anterior mulai mensekresi dalam jumlah besar, seluruh ovarium, dan khususnya folikel-folikel dalam ovarium mulai tumbuh. Stadium pertama pertumbuhan folikel adalah pembesaran ovum itu sendiri. Ini diikuti oleh perkembangan lapisan-lapisan sel granulosa tambahan sekitar setiap ovum. Sel-sel ini terutama dipersiapkan untuk mensekresi sebagian besar hormon wanita, estrogen dan progesteron. Sekitar teka interna terdapat kapsula jaringan penyambung yang dikenal teka eksterna. Teka eksterna menjadi kapsula folikel yang sedang berkembang.

Pada permulaan dari siklus seksual wanita setiap bulan, pada sekitar permulaan menstruasi, konsentrasi FSH dan LH meningkat. Peningkatan ini menyebabkan

pertumbuhan sel teka dan sel granulosafolikel ovarium dipercepat sekitar 20 kali setiap bulan. Sel teka dan granulosa juga mensekresi cairan folikular yang mengandung estrogen konsentrasi tinggi. Penimbunan cairan dalam folikel menyebabkan terbentuknya antrum (gambar 30).



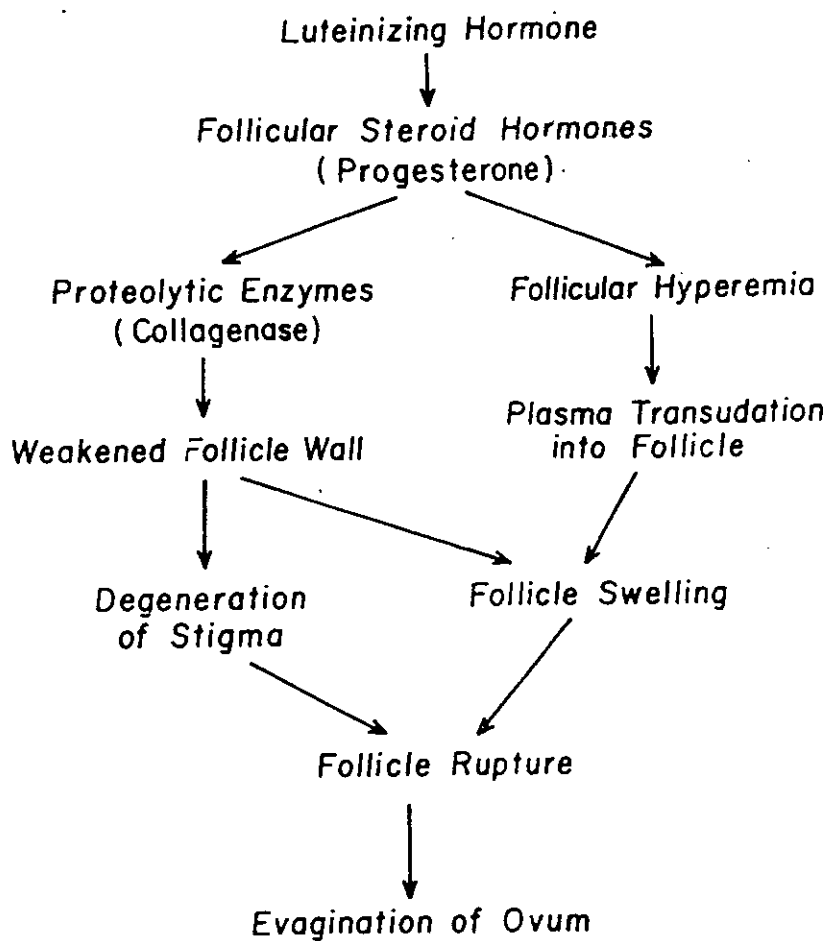
Gambar 30. Pertumbuhan folikel dan pembesaran ovum pada ovarium wanita.  
(Junqueira & Carneiro, 1983:464)

Setelah antrum terbentuk, sel teka dan granulosa terus melakukan proliferasi membentuk folikel vesikuler. Setelah pertumbuhan selama satu minggu atau lebih, sebelum terjadi ovulasi, salah satu folikel mulai tumbuh melampaui folikel lainnya. Folikel yang lain mengalami involusi (atresia) dan folikel-folikel ini dikatakan menjadi atretik. Penyebab atresia dapat dikemukakan karena, satu folikel yang berkembang lebih pesat dari perkembangan folikel lainnya, dan menghasilkan estrogen yang cukup untuk menimbulkan penghambatan umpan balik sekresi hormon FSH oleh kelenjar hipofisis anterior. Kekurangan FSH ini tidak berpengaruh pada perkembangan folikel yang besar, tetapi akan berakibat pada perkembangan folikel yang lebih kecil, sehingga perkembangan folikel yang kurang berkembang akan berhenti sehingga terjadi involusi.

Sebelum ovulasi folikel yang menonjol keluar membesar dengan cepat dinamakan dengan stigma, menonjol seperti puting susu. Untuk pertumbuhan akhir folikel dan ovulasi dibutuhkan hormon LH. Kira-kira dua hari sebelum ovulasi kecepatan sekresi LH oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat sampai 10 kali sampai puncaknya sekitar 18 jam sebelum ovulasi. FSH juga meningkat sekitar dua kali pada saat yang sama kedua hormon ini bekerja sinergis menyebabkan pembengkakan berlebihan yang cepat pada folikel segera sebelum ovulasi. Sekresi estrogen mulai menurun dan sekresi progesteron pun dimulai.

Pada gambar 31 dan 32 menunjukkan bahwa penyebab permulaan adalah LH jumlah besar yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. LH selanjutnya menyebabkan sekresi hormon steroid folikel dengan cepat.

Pada gambar 31 dan 32 menunjukkan bahwa penyebab permulaan adalah LH jumlah besar yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. LH selanjutnya menyebabkan sekresi hormon steroid folikei dengan cepat.



Gambar 31. Hubungan antara sekresi FSH dan LH sampai terjadinya ovulasi (Guyton, 1983 : 537)



Mula-mula hormon ini mengandung sedikit hormon progesteron. Dalam beberapa jam terjadi dua peristiwa, keduanya diperlukan untuk ovulasi: (1) Teka eksterna mulai membentuk enzim proteolitik yang menyebabkan pelarutan dinding kapsula dan akibatnya melemahkan dinding, mengakibatkan pembengkakan lebih lanjut dari seluruh folikel dan degenerasi pada stigma. (2) Proses luteinisasi pada sel teka dan granulosa disertai pertumbuhan pembuluh-pembuluh darah baru dalam dinding folikel. Hal ini selanjutnya menyebabkan transudasi plasma ke dalam folikel, yang juga mengakibatkan pembengkakan folikel. Akhirnya gabungan dari pembengkakan folikel dan serentak dengan degenerasi stigma menyebabkan folikel pecah disertai evaginasi ovum.

## **B. Luteinisasi**

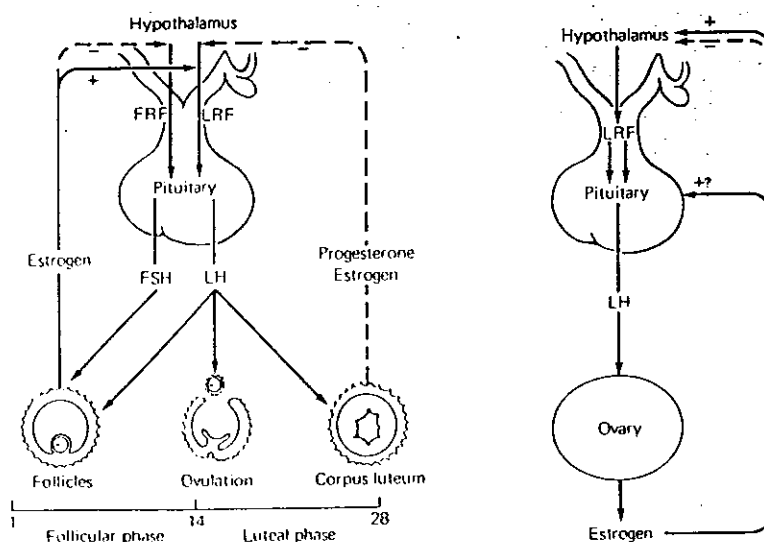
Selama beberapa jam pertama setelah pengeluaran ovum dari folikel, sel-sel, teka yang tertinggal mengalami perubahan fisik dan kimia dengan cepat, suatu proses yang dinamakan luteinisasi, dan massa sel menjadi korpus luteum, yang mengsekresi hormon progesteron dan estrogen.

Pada wanita normal, korpus luteum tumbuh sekitar 1.5 cm, mencapai tingkat perkembangan ini sekitar tujuh atau delapan hari setelah ovulasi. Setelah itu, ia mulai mengalami involusi, kemudian menjadi apa yang dinamakan korpus albicans. Selama beberapa minggu kemudian korpus ini diganti oleh jaringan penyambung. Perubahan sel folikel menjadi sel lutein tergantung seluruhnya pada

LH. Korpus luteum merupakan organ sekretoris yang besar, mengsekresi banyak progesteron dan estrogen.

Selama priodesikius ovarium ini, konsentrasi LH sangat rendah, akan tetapi, walaupun demikian, tanpa LH ini hidup korpus luteum hanya sekitar 6 sampai 8 hari. Yang normal 12 hari.

Selama fase luteal siklus ovarium, estrogen dalam jumlah besar oleh korpus luteum menyebabkan umpan balik penurunan sekresi FSH dan LH. Oleh karena itu, selama priode ini tidak ada folikel baru yang tumbuh pada ovarium. Akan tetapi, bila korpus luteum telah mengalami degenerasi penuh pada akhir 12 hari kehidupan, kekurangan penekanan umpan balik sekarang memungkinkan kelenjar hipofisis kembali menswekresi FSH dan LH. Pada saat yang sama, pengurangan sekresi sekresi progesteron dan estrogen mengakibatkan menstruasi oleh uterus.



Gambar 32. Hubungan hipotalamus, hipofisis dan ovarium dalam mekanisme umpan balik yang mengatur sekresi hormon selama siklus menstruasi, dan umpan balik yang mengatur sekresi LH dan estrogen (Janqueira, 1988 :469).

### C. Siklus Endometrium dan Menstruasi

Berhubungan dengan siklus pembentukan estrogen dan progesteron oleh ovarium adalah siklus endometrium. Pada permulaan setiap siklus menstruasi, sebagian besar endometrium mengalami deskuamasi oleh proses menstruasi. Proses ini adalah pembuangan seluruh epitel dan stratum submukosa dan kehilangan sebagian besar stratum vaskulare. Setelah menstruasi, hanya lapisan tipis stroma endometrium tersisa pada basis endometrium asli, dan satu-satunya selepitel terletak pada bagian dalam sisa-sisa kelenjar dan kriptus endometrium. Di bawah pengaruh estrogen, yang sekresinya ditingkatkan oleh ovarium selama bagian pertama siklus ovarium sel-sel stroma dan sel-sel epitel dengan cepat berproliferasi. Permukaan endometrium mengalami mengalami epitelisasi dalam tiga sampai tujuh hari setelah permulaan menstruasi. Selama dua minggu pertama siklus seksual-yaitu, sampai ovulasi - tebal endometrium sangat bertambah, karena peningkatan jumlah sel-sel stroma dan karena pertumbuhan progresif kelenjar-kelenjar endometrium dan pembuluh darah kedalam endometrium, semua efek ini ditingkatkan oleh estrogen. Pada saat ovulasi endometrium tebalnya sekitar 2 sampai 3 mm.

Selama separuh terakhir siklus seksual, progesteron dan estrogen disekresi dalam jumlah besar oleh korpus luteum. Estrogen menyebabkan proliferasi sel tambahan pada endometrium selama fase siklus endometrium ini, dan progesteron menyebabkan pembengkakan dan pembentukan sekresi endometrium. Kelenjar tambah berkelok-kelok, zat yang disekresi tertimbun dalam sel epitel kelenjar, dan kelenjar mengsekresi sedikit cairan endometrium. Sitoplasma sel stroma juga

bertambah. lipid dan glikogen banyak mengendap dalam sel stroma, dan suplai darah endometrium meningkat lebih lanjut sebanding dengan perkembangan aktivitas sekresi, pembuluh darah menjadi sangat berkelok-kelok. Tebal endometrium sekitar dua kali waktu fase sekresi sehingga menjelang akhir siklus, endometrium mempunyai ketebalan 4 sampai 6 mm.

Tujuan dari seluruh perubahan endometrium ini adalah untuk menghasilkan sekret endometrium yang sangat banyak sekali mengandung cadangan zat gizi yang dapat memberikan keadaan yang sesuai untuk implantasi ovum yang telah dibuahi selama separuh terakhir siklus. Dari saat fertilisasi pertama kali berlangsung sampai ovum mengalami implantasi, sekresi tuba fallopii dan uterus yang dinamakan "susu uterus", menyediakan nutrisi bagi ovum yang baru mengalami pembelahan. Kemudian, waktu ovum implantasi pada endometrium, sel-sel trofoblas pada permukaan blastokis mulai mencernakan endometrium dan mengabsorpsi zat-zat yang dicernakan, jadi tetap jauh lebih banyak zat gizi tersedia pada embrio muda.

Menstruasi sekitar dua hari sebelum siklus, sekresi hormon-hormon ovarium, estrogen dan progesteron, turun dengan tajam sampai rendah, seperti dilukiskan dalam gambar 33, dan berlangsung menstruasi.

Menstruasi disebabkan oleh pengurangan mendadak progesteron dan estrogen pada akhir siklus ovarium. Efek pertama adalah penurunan rangsangan sel-sel endometrium oleh kedua hormon tersebut, diikuti dengan cepat oleh involusi endometrium itu sendiri sampai sekitar 65 persen tebal sebelumnya. Selama 24 jam sebelumnya timbulnya menstruasi, pembuluh darah yang berkelok-kelok

mengakibatkan lapisan mukosa endometrium menjadi vasospastik, mungkin karena sebagian efek involusi, seperti pengeluaran zat vasokonstriktor, atau mungkin karena efek langsung estrogen yang turun mendadak, karena estrogen merupakan vasodilator pembuluh darah endometrium. Vasospasme dan kehilangan rangsang hormonal mulai menimbulkan nekrosis pada endometrium, khususnya pembuluh darah pada stratum vasculare. Sebagai akibatnya, darah merembes dalam lapisan vaskular endometrium. Daerah-daerah hemoragik tumbuh setelah 24 sampai 36 jam. Lambat laun, lapisan nekrotik endometrium bagian luar terlepas dari uterus pada tempat hemoragik, sampai sekitar 48 jam setelah timbulnya menstruasi, semua lapisan superfisial endometrium telah mengalami deskuamasi. Jaringan deskuamasi dan darah dalam uterus mengakibatkan timbulnya kontraksi uterus yang mengeluarkan isi uterus.

Selama menstruasi normal, sekitar 35 ml. Darah dan 35 ml. Cairan serosa hilang. Cairan menstruasi ini dalam keadaan normal tidak membeku, karena fibrinolisin dikeluarkan bersama dengan endometrium yang nekrotik. Akan tetapi, bila terjadi pendarahan yang berlebihan dari permukaan uterus, jumlah fibrinolisin mungkin tidak cukup untuk mencegah pembekuan. Adanya bekuan waktu menstruasi biasanya merupakan bukti klinik patologi uterus.

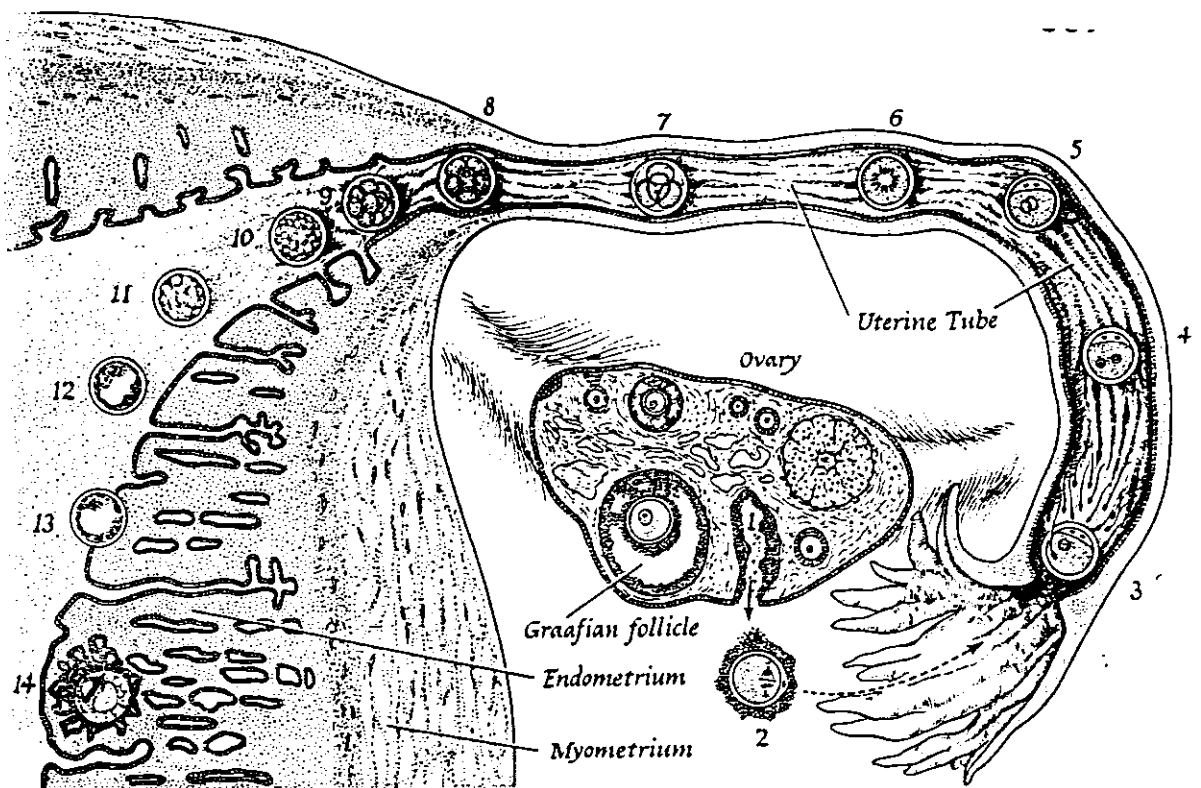
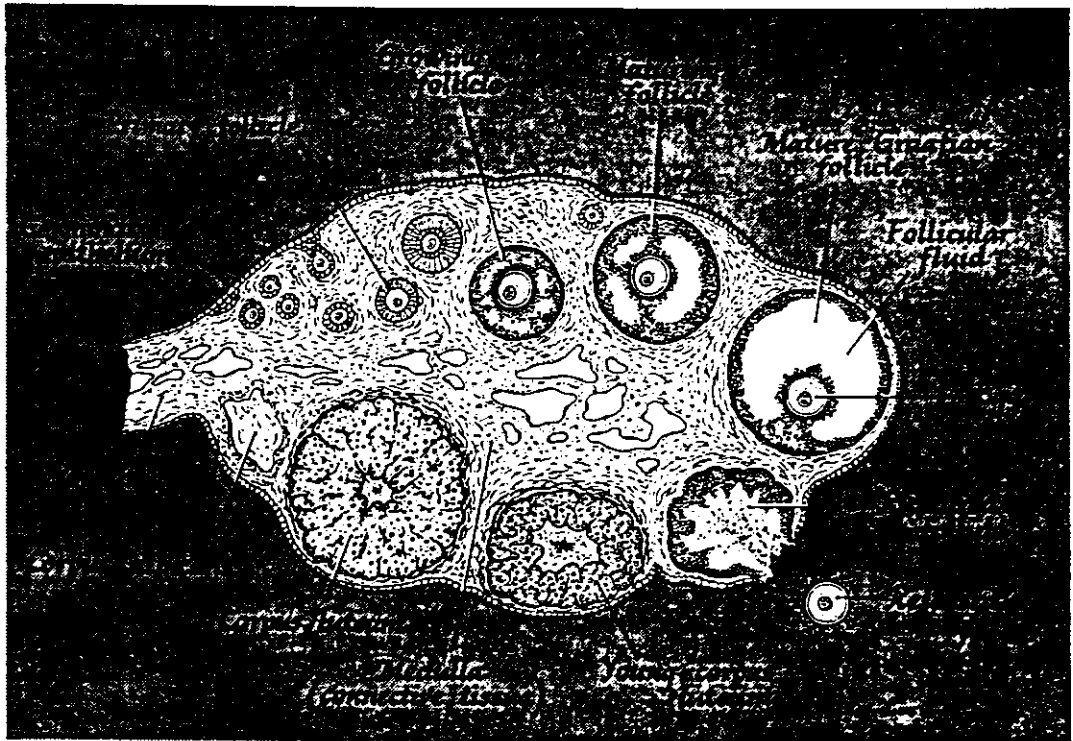
#### **D. Kehamilan.**

Jika terjadi pembuahan, telur yang dibuahi menempel pada penabalan uterus dan terjadilah kehamilan. Korpus luteum tidak mengalami degenerasi dan terus

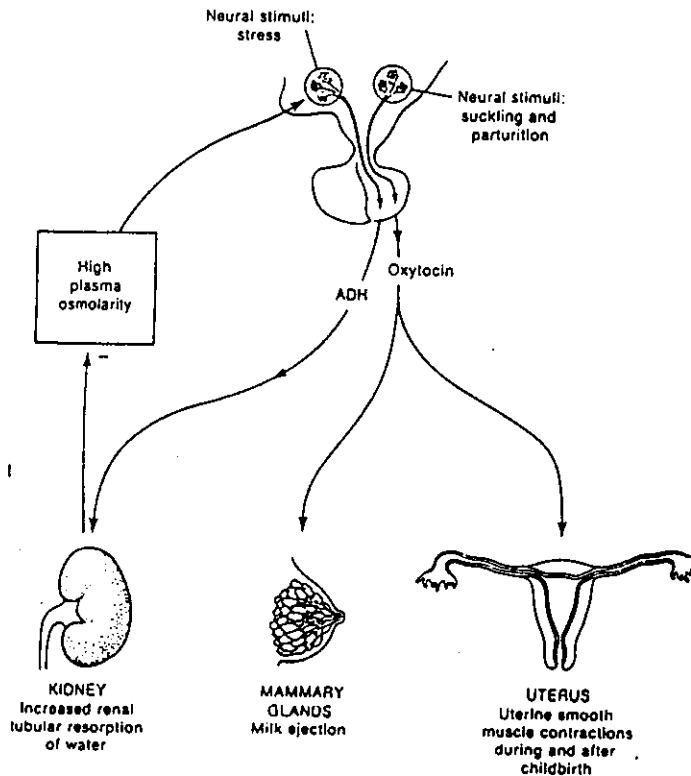
menghasilkan progesteron. Bersama-sama dengan estrogen dari ovarium, progesteron memelihara perkembangan uterus dan tidak terjadi menstruasi. Selama masa hamil progesteron mencegah dihasilkannya FSH dan tidak terjadi ovulasi. Setelah 3-4 bulan korpus luteum mengalami kemunduran dan plasenta mengambil alih untuk mengsekresi progesteron dan estrogen.

Pada waktu hamil kadar estrogen naik sedang kadar progesteron menurun. Estrogen merangsang uterus berkontraksi sedang progesteron menghambat. Estrogen menyebabkan uterus sensitif terhadap oksitosin. Pada waktu proses kelahiran (partus) oksitosin menyebabkan kontraksi uterus makin kuat dan sering, selain dari itu oksitosin menyebabkan dilepaskannya prolaktin. (Djambur, 1998:106)

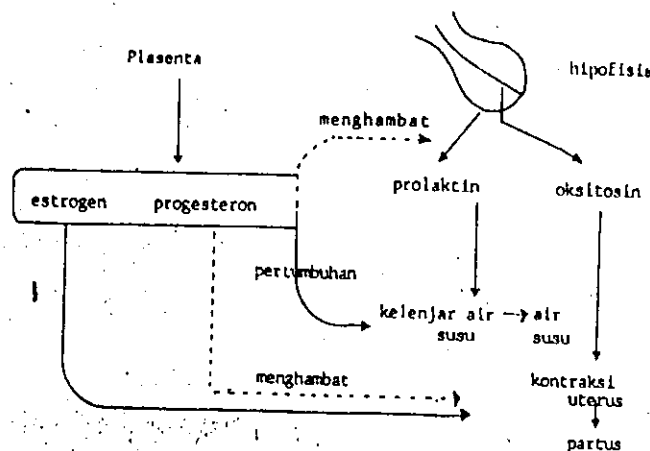
Progesteron dan estrogen juga memengaruhi pertumbuhan kelenjar air susu siap untuk menghasilkan air susu. Setelah melahirkan, prolaktin menyebabkan keluarnya air susu. Pada waktu hamil prolaktin dicegah keluarnya karena ada estrogen dan progesteron. Untuk lebih jelas lihat gambar 34 dan 35.



Gambar 33. Diagram langkah-langkah perkembangan ovum dari ovarium ke uterus manusia (Moment, 1986 : 589).



Gambar 34. Oksitosisin sekerja sebagai perangsang kelenjar mammae dan kontraksi uterus (Roger Eckert, 1983:431)



— garis tebal menunjukkan stimulasi  
 - - - - garis putus-putus berarti menghambat (inhibitor)

Gambar 35. Hubungan hormon-hormon pada Hamil (Djamhur Winatasasmita, 1998:106)



## DAFTAR KEPUSTAKAAN

- Carlson, B. M. 1988. *Pattern's Foundation of Embriology*. Fifth Edition. USA McGraw-Hill, Inc.
- Eckert Roger & David Randal. 1983. *Animal Physiology*. Second Edition. New York. W.H. Freeman and Company.
- Guyton Arthur, C. 1983. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 5. Jakarta. C.V. EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Johnson. M & B. Everit. 1988. *Essential Reproduksi*. Third Edition. Oxford. Blackwell Scientific Publications.
- Junqueira, L.C. & J. Carneiro. 1982. *Histologi Dasar (Basic Histology)*. Edisi 3. Jakarta. CV. EGC penerbit Buku Kedokteran.
- Kimball John W. 1988. *Biologi*. Edisi Kelima. Jakarta. Penerbit Erlangga.
- Martin, D.W.Jr, P.A. Mayer & V.W. Rodwell. *Biokimia (Harper's Review of Biochemistry)*. Jakarta. C.V. EGC. Penerbit Buku Kedokteran.
- Momen. 1976. *General Zoology*. Second Edition. New York. Houghton Mifflin Company.
- Winatasasmita Djamhur, Drs. 1998. *Fisiologi Hewan dan Tumbuhan*. Cetakan kedua. Jakarta. Universitas terbuka.