

SISTEM ENDOKRIN DAN REPRODUKSI

Penulis : dr. Fitria Mahrurnisa, Sp.A | drg. I Putu Gede Andyka Yasa, M.Biomed | Wahida S., S.Si.T., M.Keb | Asmaul Husna, S.Si | dr. Florence Pribadi, M.Si | Dr. dr. Fatimah Eliana Taufik, SpPD, KEMD, FINASIM | dr. Syahrianti Sarea, M.Biomed | Dr. St. Aisyah Sijid, S.Pd., M.Kes. | Nur Masruroh, SST.Bd., M.Keb | dr. Frisca R. Batubara, M.Biomed., AIFO-K | Dr. dr. I Wayan Arsana Wiyasa, SpOG, Subsp FER | dr. Sri Nani Jelmila, M.Biomed | Dr. Atik Badi'ah, S.Pd, S.Kp, M.Kes | Apriyanti, S.Kep., Ns., M.Kes | apt, Dwi Anggara Putri Usman, S.Farm., M.Si | Frilianty Putri, M.Si | apt. Mukarromah Dita Putri, M.Clin.Pharm

Editor : dr. Ashaeryanto, MMedEd., Sp.N
dr. Djusiana Eka Cessaria, Sp.OG

Desain Sampul : Nur Arif Budiman

Tata Letak : Irma Puspitaningrum

ISBN : 978-634-315-529-4

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA,**
19 AGUSTUS 2026
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2026

All rights reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan buku ini. Penulisan buku merupakan buah karya dari pemikiran penulis yang diberi judul **“Sistem Endokrin dan Reproduksi”**. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan karya ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih pada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini. Sehingga buku ini bisa hadir di hadapan pembaca.

Buku ini terbagi menjadi 18 bab yang membahas:

- Bab 1 Konsep Sistem Endokrin dan Reproduksi dalam Fisiologi Manusia
- Bab 2 Konsep Biologi Hormon dan Mekanisme Aksi Hormonal
- Bab 3 Regulasi Neuroendokrin dan Sistem Hipotalamus–Hipofisis
- Bab 4 Fisiologi dan Fungsi Kelenjar Hipofisis
- Bab 5 Fisiologi Kelenjar Tiroid dan Paratiroid
- Bab 6 Fisiologi dan Regulasi Hormon Kelenjar Adrenal
- Bab 7 Fisiologi Pankreas dan Pengaturan Homeostasis Glukosa
- Bab 8 Anatomi dan Fisiologi Sistem Reproduksi Pria
- Bab 9 Anatomi dan Fisiologi Sistem Reproduksi Wanita
- Bab 10 Siklus Reproduksi dan Regulasi Hormonal
- Bab 11 Endokrinologi Kehamilan, Persalinan dan Laktasi
- Bab 12 Perubahan Sistem Endokrin pada Proses Penuaan
- Bab 13 Gangguan dan Disfungsi Sistem Endokrin
- Bab 14 Gangguan Sistem Reproduksi
- Bab 15 Gangguan Sistem Reproduksi Wanita
- Bab 16 Endokrinologi Reproduksi dan Regulasi Fertilitas
- Bab 17 Pendekatan Diagnosis dan Pemeriksaan Laboratorium Endokrin dan Reproduksi
- Bab 18 Prinsip Terapi dan Manajemen Gangguan Endokrin dan Reproduksi

Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini akan membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

BAB 10 | SIKLUS REPRODUKSI DAN REGULASI HORMONAL

dr. Frisca R. Batubara, M.Biomed., AIFO-K

A. Pendahuluan

Sistem reproduksi manusia merupakan salah satu sistem fisiologis yang memiliki tingkat kompleksitas tinggi karena melibatkan interaksi yang terkoordinasi antara organ reproduksi, sistem saraf pusat, dan sistem endokrin, juga berperan penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup spesies melalui proses pembentukan gamet, fertilisasi, kehamilan, dan kelahiran. Seluruh proses tersebut dikendalikan oleh mekanisme regulasi hormonal yang berlangsung secara dinamis dan terintegrasi melalui sumbu hipotalamus, hipofisis anterior, dan gonad membentuk suatu poros hormonal yang dikenal sebagai *Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis* / (HPG) axis, yang mengatur seluruh siklus reproduksi baik pada pria maupun wanita agar berlangsung secara dinamis, untuk menjaga homeostasis reproduksi

Sumbu HPG axis adalah suatu sistem neuroendokrin yang menghubungkan hipotalamus sebagai pusat pengatur di sistem saraf pusat dengan hipofisis anterior dan gonad sebagai organ efektor. *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) secara pulsatif dihasilkan oleh hipotalamus, yang merangsang hipofisis anterior untuk mensekresikan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Kedua hormon tersebut mengatur fungsi ovarium pada perempuan dan testis pada laki-laki dalam menghasilkan hormon seks serta gamet yang matang. Mekanisme ini dipertahankan melalui sistem umpan balik

(*feedback mechanism*) yang menjaga keseimbangan hormonal sesuai dengan kebutuhan fisiologis tubuh

Pada perempuan, siklus reproduksi ditandai oleh perubahan yang terjadi secara siklik pada ovarium dan endometrium uterus, sedangkan pada laki-laki regulasi reproduksi berlangsung secara kontinu melalui proses spermatogenesis. Walaupun memiliki karakteristik yang berbeda antara perempuan dan laki-laki, kedua sistem reproduksi tersebut dikendalikan oleh mekanisme neuroendokrin yang sama, yaitu sumbu HPG axis, yang berfungsi mempertahankan keseimbangan hormonal dan kapasitas reproduksi sepanjang usia reproduktif

Regulasi siklus reproduksi tidak hanya dipengaruhi oleh hormon, tetapi juga faktor lingkungan, status nutrisi, stres, aktivitas fisik, usia, dan kondisi metabolik tubuh. Berbagai faktor tersebut memengaruhi frekuensi pulsasi GnRH sehingga dapat menyebabkan perubahan siklus menstruasi maupun gangguan fertilitas apabila terjadi ketidakseimbangan hormon. Gangguan pada salah satu komponen regulasi hormonal dapat menyebabkan infertilitas, gangguan menstruasi, maupun kelainan endokrin reproduksi. (Barrett et al., 2023; Sherwood, L., 2023; Guyton & Hall, 2025)

Perkembangan ilmu endokrinologi reproduksi menunjukkan bahwa regulasi hormonal jauh lebih kompleks dibandingkan konsep klasik yang hanya melibatkan gonadotropin dan hormon seks. Berbagai penelitian berhasil mengidentifikasi peran neuron *kisspeptin*, *neurokinin B*, dan *dynorphin* (KNDy neurons) sebagai pengendali utama aktivitas neuron penghasil GnRH. Selain itu, hormon anti-Müllerian (*anti-Müllerian hormone* atau AMH), inhibin, aktivin, leptin, serta berbagai mediator metabolik lainnya diketahui turut berperan dalam menghubungkan status nutrisi, keseimbangan energi, dan fungsi reproduksi. Penemuan tersebut memberikan pemahaman baru mengenai hubungan erat antara metabolisme, lingkungan, dan fertilitas manusia. (Lee, E.B. et al., 2022; Melmed et al., 2024).

Pemahaman mengenai regulasi hormonal dan siklus reproduksi normal menjadi landasan penting dalam memahami berbagai kondisi fisiologis maupun patologis pada sistem reproduksi.

B. Konsep Dasar Siklus Reproduksi

Siklus reproduksi merupakan serangkaian perubahan fisiologis yang berlangsung secara berulang dan teratur atau periodik untuk mempertahankan kemampuan reproduksi individu. Secara biologis, tujuan utama siklus reproduksi adalah memastikan kelangsungan spesies melalui pembentukan gamet yang matang dan terciptanya lingkungan reproduksi yang mendukung terjadinya konsepsi.

Siklus reproduksi pada perempuan terjadi pada usia reproduktif dan merupakan respons terhadap interaksi hormon reproduksi, dan juga sebagai bentuk kesiapan tubuh untuk terjadinya kehamilan. Siklus ini bertujuan mempersiapkan pelepasan ovum yang matang dan menciptakan lingkungan uterus yang optimal untuk implantasi embrio. Sebaliknya jika fertilisasi tidak terjadi, lapisan endometrium akan mengalami peluruhan sehingga terjadi menstruasi dan siklus dimulai kembali.

Pada perempuan usia reproduktif, siklus menstruasi normal berlangsung antara 21–35 hari dengan rata-rata 28 hari dan bervariasi antar individu. Variasi lama siklus terutama disebabkan oleh perbedaan panjang fase folikular, sedangkan fase luteal relatif konstan sekitar 14 hari. Selama satu siklus tersebut terjadi serangkaian perubahan yang saling berkaitan, yaitu pertumbuhan dan pematangan folikel ovarium, ovulasi, pembentukan korpus luteum, perubahan morfologi endometrium, hingga peluruhan lapisan fungsional endometrium apabila fertilisasi tidak terjadi. Keseluruhan proses tersebut berlangsung secara sinkron karena dikendalikan oleh perubahan kadar hormon yang terjadi secara bertahap dan teratur. Keteraturan siklus dipengaruhi oleh keseimbangan

hormonal, status kesehatan, usia, status gizi, aktivitas fisik, serta faktor psikologi.

Siklus reproduksi bukan sekadar perubahan yang terjadi pada ovarium atau uterus secara terpisah, tetapi merupakan suatu sistem fisiologis yang terintegrasi. Ketika folikel ovarium berkembang, sel granulosa menghasilkan estrogen yang merangsang proliferasi endometrium. Setelah ovulasi, korpus luteum menghasilkan progesteron yang mengubah endometrium menjadi fase sekretori sehingga siap menerima implantasi embrio. Dengan demikian, perubahan pada ovarium selalu diikuti oleh perubahan yang sesuai pada uterus. Sinkronisasi ini merupakan salah satu karakteristik utama sistem reproduksi normal dan menjadi faktor penting dalam keberhasilan implantasi serta perkembangan awal kehamilan. (Barrett et al., 2023; Sherwood, L., 2023; Guyton & Hall, 2025)

Selain sinkronisasi antara ovarium dan uterus, siklus reproduksi juga dipengaruhi oleh mekanisme komunikasi dua arah antara sistem saraf pusat dan sistem endokrin. Hipotalamus menerima berbagai informasi mengenai kondisi internal tubuh, seperti keseimbangan energi, ritme sirkadian, stres psikologis, maupun aktivitas fisik. Informasi tersebut kemudian diintegrasikan untuk menentukan pola pelepasan GnRH, yang selanjutnya mengatur sekresi FSH dan LH dari hipofisis anterior. Dengan demikian, sistem reproduksi tidak bekerja secara independen, tetapi selalu menyesuaikan aktivitasnya terhadap kondisi fisiologis tubuh secara keseluruhan. (Melmed et al., 2024; Silverthorn, D.U. 2024).

Regulasi siklus reproduksi tidak hanya dipengaruhi oleh hormon klasik seperti GnRH, FSH, LH, estrogen, progesteron, dan testosteron, tetapi juga melibatkan berbagai mediator lain, termasuk kisspeptin, neurokinin B, dynorphin, leptin, inhibin, aktivin, serta AMH. Keberadaan mediator tersebut memungkinkan sistem reproduksi merespons perubahan lingkungan internal maupun eksternal secara lebih adaptif. Sebagai contoh, kondisi malnutrisi, obesitas, olahraga yang sangat berat, maupun stres kronis dapat mengubah aktivitas

neuron penghasil GnRH sehingga menyebabkan gangguan ovulasi dan siklus menstruasi. Hal ini menjelaskan bahwa fungsi reproduksi sangat erat kaitannya dengan keseimbangan metabolik dan status kesehatan secara umum.

Secara fisiologi, siklus reproduksi dapat dibagi menjadi dua komponen utama yang berlangsung secara bersamaan, yaitu siklus ovarium dan siklus uterus (menstruasi). Siklus ovarium menggambarkan perubahan yang terjadi pada folikel hingga terbentuknya korpus luteum, sedangkan siklus uterus menunjukkan perubahan morfologi dan fungsi endometrium sebagai respons terhadap perubahan kadar estrogen dan progesteron. Kedua siklus tersebut tidak dapat dipisahkan karena saling memengaruhi melalui mekanisme hormonal yang sama. Oleh karena itu, pemahaman mengenai hubungan antara siklus ovarium dan siklus uterus menjadi dasar penting dalam memahami berbagai kondisi klinis, seperti infertilitas, gangguan ovulasi, amenore, maupun perdarahan uterus abnormal. (*Speroff & Fritz, 2020; Guyton & Hall, 2025*)

Fungsi reproduksi pada laki-laki tidak mengikuti pola siklik seperti pada perempuan. Setelah pubertas, spermatogenesis berlangsung secara kontinu di dalam tubulus seminiferus testis dengan dukungan hormon testosteron, FSH, dan berbagai faktor pertumbuhan lokal. Produksi sperma berlangsung secara berkesinambungan selama sumbu HPG tetap berfungsi normal, sehingga kapasitas reproduksi pria relatif lebih stabil dibandingkan perempuan. Meskipun demikian, sekresi hormon testosteron tetap mengikuti ritme sirkadian dan dipengaruhi oleh usia, status metabolik, serta kondisi kesehatan individu

Hormon FSH berfungsi merangsang pertumbuhan folikel ovarium pada wanita dan spermatogenesis pada pria melalui aktivasi sel Sertoli. Sebaliknya, LH berfungsi merangsang ovulasi dan pembentukan korpus luteum pada wanita serta merangsang produksi testosteron oleh sel Leydig pada pria. Keseimbangan kedua hormon ini sangat penting dalam mempertahankan fungsi reproduksi normal.

Keseimbangan antara stimulasi hormonal, mekanisme umpan balik, serta respons organ target memungkinkan fungsi reproduksi berlangsung secara optimal sepanjang usia reproduktif. Sebaliknya, gangguan pada salah satu komponen sistem tersebut dapat mengubah keseluruhan siklus dan berujung pada berbagai gangguan reproduksi. (Sherwood,L. ,2023; Silverthorn,D.U.2024; Lee,E.B.et al 2022)



C. Regulasi Hormonal Sistem Reproduksi

Pengaturan fungsi reproduksi dikendalikan oleh poros hipotalamus-hipofisis-gonad. Hipotalamus mensekresi GnRH secara pulsatif dengan frekuensi dan amplitudo yang berubah sesuai fase reproduksi. Pola pulsasi ini merupakan syarat mutlak bagi fungsi reproduksi normal karena hipofisis anterior hanya memberikan respons optimal terhadap stimulasi GnRH yang bersifat intermiten. Pola pelepasan GnRH sangat menentukan sekresi hormon hipofisis anterior yaitu FSH dan LH. Pulsatif dengan frekuensi lebih lambat cenderung meningkatkan sekresi FSH, sedangkan pulsa yang lebih cepat lebih banyak merangsang pelepasan LH. Variasi frekuensi ini berubah sepanjang siklus menstruasi sebagai respons terhadap perubahan kadar estrogen, progesteron, dan berbagai neuromodulator di hipotalamus. Dengan demikian, perubahan pola sekresi GnRH merupakan mekanisme fisiologis yang memungkinkan tubuh mengatur pergantian fase folikular menuju ovulasi, kemudian berlanjut ke fase luteal secara tepat waktu. Frekuensi denyut GnRH yang berbeda akan memengaruhi perkembangan folikel ovarium maupun fungsi sel Leydig dan Sertoli pada testis.

Mekanisme pengaturan sentral sekresi GnRH yang bersifat pulsatif atau dalam denyutan-denyutan kecil setiap 1-3 jam, baik pada laki-laki maupun perempuan tidak bekerja sendiri, tetapi dikendalikan oleh neuron KNDy (*kisspeptin*, *neurokinin B*, dan *dynorphin*) yang merupakan penghasil denyutan atau *pulse generator* yang berada di nukleus arkuatus hipotalamus. Kisspeptin berperan sebagai stimulator utama pelepasan GnRH, sedangkan neurokinin B meningkatkan aktivitas neuron KNDy dan dynorphin berfungsi sebagai penghambat sehingga menghasilkan pola sekresi GnRH yang ritmis. Penemuan sistem KNDy mengubah paradigma fisiologi reproduksi modern karena menunjukkan bahwa regulasi reproduksi tidak hanya bergantung pada kadar hormon perifer, tetapi juga dipengaruhi oleh jaringan neuronal yang kompleks di hipotalamus. Selain itu, aktivitas neuron KNDy dipengaruhi

oleh status metabolik, usia, ritme sirkadian, dan stres, sehingga menjelaskan mengapa berbagai kondisi tersebut dapat mengganggu fungsi reproduksi. Ketiga molekul ini bekerja secara bergantian sehingga menghasilkan pelepasan GnRH yang berdenyut (pulsatile), bukan secara terus-menerus.

Peran dari neuron KNDy adalah: (Lee *et al.*, 2022; Costanzo LS, 2022; Sherwood, L.,2023)

1. **Neurokinin B (NKB)**: merupakan pemicu awal denyutan, Mengikat reseptor NK3R (Neurokinin-3 Receptor) dan mengaktifkan neuron KNDy yang menyebabkan aktivasi sinkron seluruh jaringan neuron KND sehingga memulai mulai melepaskan kisspeptin dan pelepasan GnRH.
2. **Kisspeptin (Kp)**: merupakan stimulator utama neuron GnRH dan merangsang neuron GnRH, dan berperan penting dalam inisiasi pubertas serta pemeliharaan fungsi reproduksi normal.
3. **Dynorphin (Dyn)** → menghambat aktivitas neuron KNDy. Setelah neuron aktif beberapa saat, dynorphin akan: menghambat neuron KNDy, menghentikan pelepasan kisspeptin, sehingga pelepasan GnRH berhenti. Setelah efek dynorphin menghilang, siklus dimulai kembali oleh NKB.

Setelah mencapai hipofisis anterior melalui sistem porta hipotalamus-hipofisis, GnRH merangsang sel gonadotropin untuk mensekresikan FSH dan LH. Walaupun FSH dan LH diproduksi oleh sel yang sama, pola sekresinya tidak selalu identik karena dipengaruhi oleh perubahan frekuensi pulsatif/denyutan GnRH serta mekanisme umpan balik dari hormon gonad.

FSH pada perempuan berperan terutama dalam merangsang pertumbuhan dan pematangan folikel ovarium. Selain merangsang proliferasi sel granulosa, FSH meningkatkan ekspresi enzim aromatase yang mengubah androgen menjadi estradiol. Penurunan kadar FSH menjelang pertengahan siklus menyebabkan hanya satu folikel yang tetap berkembang menjadi folikel dominan, sedangkan folikel lainnya mengalami atresia. Mekanisme seleksi ini menjamin bahwa pada umumnya

hanya satu oosit yang mengalami ovulasi pada setiap siklus menstruasi.

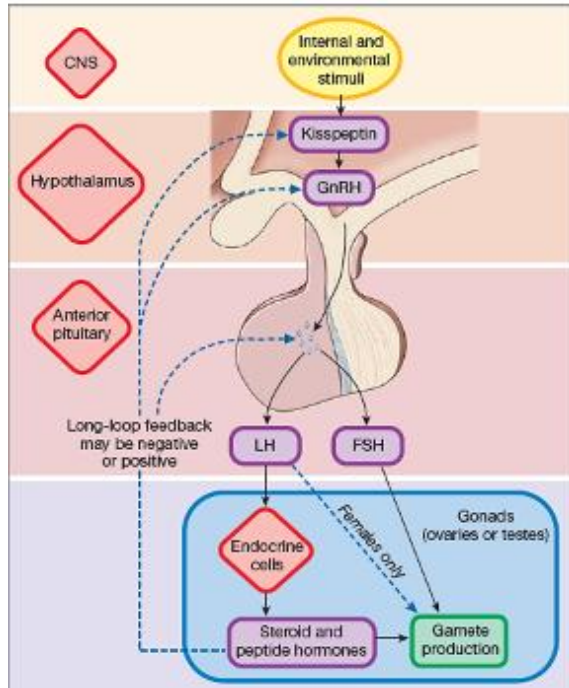
LH memiliki peran utama pada tahap akhir pematangan folikel dan proses ovulasi. Pada fase folikular awal, LH merangsang sel teka interna untuk menghasilkan androgen yang kemudian diubah menjadi estrogen. Menjelang pertengahan siklus, peningkatan tajam kadar LH (*LH surge*) memicu serangkaian perubahan biokimia pada folikel de Graaf, LH mempertahankan fungsi korpus luteum sehingga progesteron dapat diproduksi dalam jumlah yang memadai untuk mempersiapkan endometrium menerima implantasi embrio.

Estrogen merupakan hormon utama yang mendominasi fase folikular dan diproduksi terutama dalam bentuk estradiol oleh sel granulosa. Selain berperan dalam perkembangan karakteristik seksual sekunder, estrogen merangsang proliferasi endometrium, meningkatkan vaskularisasi uterus, memperbaiki kualitas mukus serviks, serta meningkatkan ekspresi reseptor progesteron pada jaringan target. Estrogen dapat memberikan efek umpan balik negatif maupun positif terhadap hipotalamus dan hipofisis bergantung pada kadar serta lamanya paparan hormon tersebut. Pada sebagian besar siklus, estrogen menekan sekresi GnRH, FSH, dan LH. Namun, ketika kadar estradiol tetap tinggi selama sekitar 48 jam menjelang ovulasi, mekanisme tersebut berubah menjadi umpan balik positif yang akhirnya memicu terjadinya *LH surge*.

Progesteron diproduksi terutama oleh korpus luteum setelah ovulasi dan menjadi hormon dominan pada fase luteal. Fungsi utamanya adalah mengubah endometrium dari fase proliferasi menjadi fase sekretori sehingga siap menerima implantasi embrio. Apabila tidak terjadi fertilisasi, korpus luteum mengalami degenerasi sehingga kadar progesteron menurun secara cepat. Penurunan ini menjadi pemicu utama terjadinya menstruasi karena hilangnya dukungan hormonal terhadap lapisan fungsional endometrium.

Selain estrogen dan progesteron, ovarium juga menghasilkan inhibin dan aktivin yang berperan dalam mengatur sekresi FSH. Inhibin, terutama inhibin B pada fase folikular dan inhibin A pada fase luteal, menghambat pelepasan FSH dari hipofisis sehingga mencegah perkembangan folikel yang berlebihan. Sebaliknya, aktivin meningkatkan sintesis dan sekresi FSH sehingga berkontribusi terhadap pematangan folikel. Interaksi kedua hormon tersebut memungkinkan pengaturan pertumbuhan folikel secara lebih presisi daripada mekanisme yang hanya bergantung pada estrogen.

Hormon anti-Müllerian (*anti-Müllerian hormone* atau AMH) merupakan hormon yang dihasilkan oleh sel granulosa pada folikel preantral dan folikel antral kecil. Walaupun tidak terlibat secara langsung dalam pengaturan siklus menstruasi, AMH berperan penting dalam mengendalikan rekrutmen folikel primordial serta menjadi biomarker yang paling banyak digunakan untuk menilai cadangan ovarium. Kadar AMH relatif stabil sepanjang siklus menstruasi sehingga pemeriksaannya memiliki nilai klinis yang tinggi dalam evaluasi infertilitas, prediksi respons stimulasi ovarium, maupun penilaian fungsi ovarium pada perempuan usia reproduktif. (Speroff & Fritz, 2020; Lee, E.B. et al., 2022; Sherwood, L., 2023; Melmed et al., 2024 Guyton & Hall, 2025)



Gambar 10.2 Pengendalian hormonal reproduksi
(Sherwood, L., 2023)

D. Mekanisme Umpan Balik Hormonal (*Feedback Positif dan Feedback Negatif*)

Salah satu karakteristik utama sistem endokrin adalah kemampuannya mempertahankan keseimbangan fisiologis melalui mekanisme umpan balik (*feedback mechanism*). Mekanisme ini bekerja melalui sistem umpan balik positif dan negatif yang melibatkan hormon gonadotropin dan hormon steroid seks sehingga keseimbangan hormonal dapat dipertahankan dalam rentang fisiologis yang optimal sehingga proses pematangan folikel, ovulasi, pembentukan korpus luteum, spermatogenesis, serta fungsi organ reproduksi dapat berlangsung secara normal.

Pada sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG axis), mekanisme umpan balik terjadi melalui komunikasi dua arah antara hipotalamus, hipofisis anterior, dan gonad. Hipotalamus

menghasilkan GnRH secara pulsatif yang merangsang hipofisis anterior untuk mensekresikan FSH dan LH, kedua hormon gonadotropin tersebut kemudian bekerja pada ovarium atau testis untuk merangsang pembentukan hormon seks, yaitu estrogen, progesteron, testosteron, serta hormon peptida seperti inhibin dan aktivin. Selanjutnya, hormon-hormon yang dihasilkan gonad akan kembali memengaruhi aktivitas hipotalamus dan hipofisis melalui mekanisme umpan balik negatif maupun positif. Hubungan timbal balik ini memastikan bahwa perubahan hormonal berlangsung secara dinamis namun tetap berada dalam kendali fisiologis. Mekanisme umpan balik negatif dan positif tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling melengkapi dalam mengatur jalannya siklus reproduksi (Guyton & Hall, 2021; Melmed et al., 2024).

1. Mekanisme Umpan Balik Negatif (*Negative Feedback*)

Mekanisme umpan balik negatif merupakan bentuk regulasi hormonal yang paling dominan dalam sistem reproduksi. Pada mekanisme ini, peningkatan kadar hormon yang dihasilkan gonad akan menghambat sekresi hormon pengendali di tingkat yang lebih tinggi sehingga mencegah produksi hormon secara berlebihan. Pada perempuan, estrogen dalam konsentrasi rendah hingga sedang memberikan efek umpan balik negatif terhadap hipotalamus dan hipofisis anterior. Estrogen menurunkan frekuensi pelepasan GnRH sehingga sekresi FSH dan LH juga berkurang. Selain estrogen, progesteron yang dihasilkan korpus luteum pada fase luteal memperkuat efek inhibisi terhadap hipotalamus dengan menurunkan frekuensi pulsa GnRH. Akibatnya, kadar FSH dan LH tetap rendah selama fase luteal sehingga tidak terjadi pematangan folikel baru sebelum siklus berikutnya dimulai. Mekanisme ini memungkinkan korpus luteum menjalankan fungsinya secara optimal tanpa terganggu oleh rekrutmen folikel baru.

Hormon inhibin yang diproduksi oleh sel granulosa ovarium juga berperan penting dalam mekanisme umpan balik negatif. Inhibin bekerja secara selektif pada hipofisis

anterior dengan menghambat sekresi FSH tanpa memberikan pengaruh yang bermakna terhadap LH. Selama fase folikular, inhibin B yang dihasilkan oleh folikel membantu menurunkan kadar FSH sehingga hanya satu folikel yang mampu bertahan menjadi folikel dominan, sedangkan folikel lain mengalami atresia. Setelah ovulasi, korpus luteum menghasilkan inhibin A yang berkontribusi mempertahankan kadar FSH tetap rendah selama fase luteal. Regulasi selektif ini merupakan mekanisme penting untuk menjaga agar ovulasi umumnya hanya menghasilkan satu oosit pada setiap siklus menstruasi.

Pada laki-laki, mekanisme umpan balik negatif berlangsung secara lebih stabil dibandingkan perempuan karena tidak dipengaruhi oleh siklus menstruasi. Testosteron yang diproduksi oleh sel Leydig memberikan hambatan terhadap sekresi GnRH di hipotalamus dan LH di hipofisis anterior. Di sisi lain, sel Sertoli menghasilkan inhibin B yang secara spesifik menghambat sekresi FSH. Melalui mekanisme ini, produksi testosteron dan proses spermatogenesis dipertahankan dalam kondisi yang relatif konstan selama masa reproduktif. Gangguan pada mekanisme umpan balik tersebut dapat menyebabkan hipogonadisme, penurunan jumlah spermatozoa, maupun infertilitas pada laki-laki. (Speroff & Fritz, 2020; Guyton & Hall, 2021; Ganong, 2023; Melmed et al., 2024)

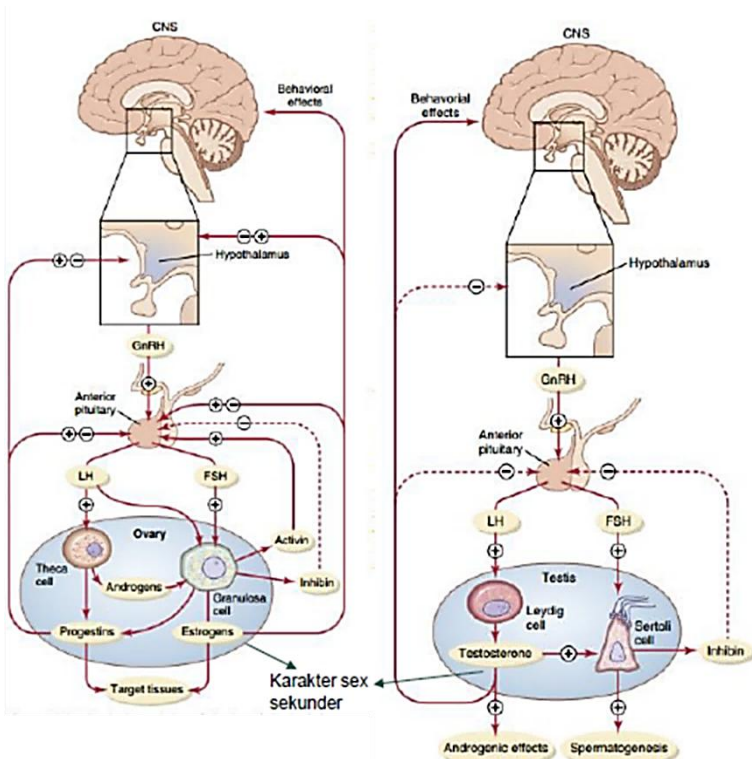
2. Mekanisme Umpan Balik Positif (*Positive Feedback*)

Mekanisme umpan balik positif hanya terjadi pada kondisi fisiologis tertentu dan berlangsung dalam waktu yang relatif singkat. Pada sistem reproduksi perempuan, mekanisme ini merupakan peristiwa yang sangat penting karena menjadi pemicu utama terjadinya ovulasi. Selama fase folikular akhir, folikel dominan menghasilkan estradiol dalam jumlah yang semakin meningkat dan dipertahankan selama kurang lebih 36–48 jam, respons hipotalamus dan hipofisis berubah secara drastis. Estrogen yang sebelumnya bersifat menghambat justru beralih menjadi stimulator

pelepasan GnRH sehingga frekuensi dan amplitudo pulsatif GnRH meningkat. Hipofisis anterior kemudian merespons peningkatan stimulasi tersebut dengan melepaskan LH dalam jumlah yang sangat besar, yang dikenal sebagai lonjakan LH atau LH *surge*.

Lonjakan LH merupakan peristiwa sentral dalam siklus reproduksi perempuan. LH memicu penyelesaian pembelahan meiosis pertama pada oosit, meningkatkan sintesis prostaglandin, mengaktifkan enzim proteolitik yang melemahkan dinding folikel, serta meningkatkan tekanan intrafolikular sehingga folikel de Graaf pecah dan melepaskan oosit sekunder ke rongga peritoneum untuk kemudian ditangkap oleh fimbriae tuba uterina. Ovulasi umumnya terjadi sekitar 34–36 jam setelah awal LH *surge* atau sekitar 10–12 jam setelah kadar LH mencapai puncaknya. Setelah ovulasi selesai, mekanisme umpan balik positif berakhir dan sistem kembali didominasi oleh umpan balik negatif akibat peningkatan produksi progesteron oleh korpus luteum.

Keberhasilan mekanisme umpan balik positif dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain integritas folikel dominan, jumlah reseptor estrogen pada hipotalamus dan hipofisis, sensitivitas sel gonadotrof terhadap GnRH, serta aktivitas neuron kisspeptin. Penelitian terkini menunjukkan bahwa neuron kisspeptin berperan sebagai penghubung utama antara peningkatan kadar estradiol dengan terjadinya LH *surge*. Aktivasi neuron ini meningkatkan pelepasan GnRH sehingga memfasilitasi terjadinya ovulasi. Gangguan pada sistem kisspeptin dapat menyebabkan anovulasi meskipun kadar estrogen berada dalam rentang normal, sehingga jalur ini menjadi salah satu fokus penelitian dalam pengembangan terapi infertilitas. (Guyton & Hall, 2021; Melmed et al., 2024).



Gambar 10.3 Pengaturan umpan balik hormonal
(Lee, E.B. et al.,2022)

E. Siklus Ovarium

Siklus ovarium merupakan rangkaian perubahan fisiologis yang terjadi secara periodik di dalam ovarium sebagai respons terhadap perubahan kadar hormon gonadotropin. Siklus ini mencakup proses rekrutmen folikel, pematangan folikel dominan, ovulasi, pembentukan korpus luteum, hingga regresi korpus luteum apabila fertilisasi tidak terjadi. Keseluruhan proses tersebut berlangsung secara sinkron dengan perubahan hormonal yang dikendalikan oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad sehingga setiap fase memiliki karakteristik morfologis dan endokrin yang berbeda. Siklus ovarium dibagi menjadi tiga fase utama, yaitu fase folikular, ovulasi, dan fase luteal. Pembagian ini didasarkan pada

perubahan struktur ovarium serta dominasi hormon yang mengatur setiap fase. (Speroff & Fritz, 2020; Silverthorn, 2023; Costanzo, 2023; Guyton & Hall, 2025)

1. Fase Folikular

Fase ini dimulai pada hari pertama menstruasi dan berakhir saat ovulasi. Lama fase ini bervariasi sehingga menjadi penentu panjang siklus menstruasi pada setiap perempuan. Pada awal fase, kadar estrogen dan progesteron menurun akibat degenerasi korpus luteum. Penurunan kedua hormon tersebut mengurangi umpan balik negatif terhadap hipotalamus dan hipofisis sehingga sekresi GnRH meningkat, diikuti peningkatan FSH dan kemudian merangsang pertumbuhan beberapa folikel di ovarium.

Folikel berkembang dari folikel primordial menjadi folikel primer, sekunder, antral, hingga akhirnya terbentuk folikel de Graaf sebagai folikel dominan. Pada proses ini, LH merangsang sel teka menghasilkan androgen, sedangkan FSH merangsang sel granulosa mengubah androgen menjadi estradiol.

Meskipun beberapa folikel mulai tumbuh, umumnya hanya satu yang menjadi folikel dominan. Folikel ini lebih peka terhadap FSH dan menghasilkan estradiol dalam jumlah lebih besar, sedangkan folikel lainnya mengalami atresia. Peningkatan estradiol juga merangsang penebalan endometrium sebagai persiapan implantasi serta menurunkan kadar FSH melalui mekanisme umpan balik negatif. Penurunan FSH membantu mempertahankan dominasi satu folikel hingga siap mengalami ovulasi.

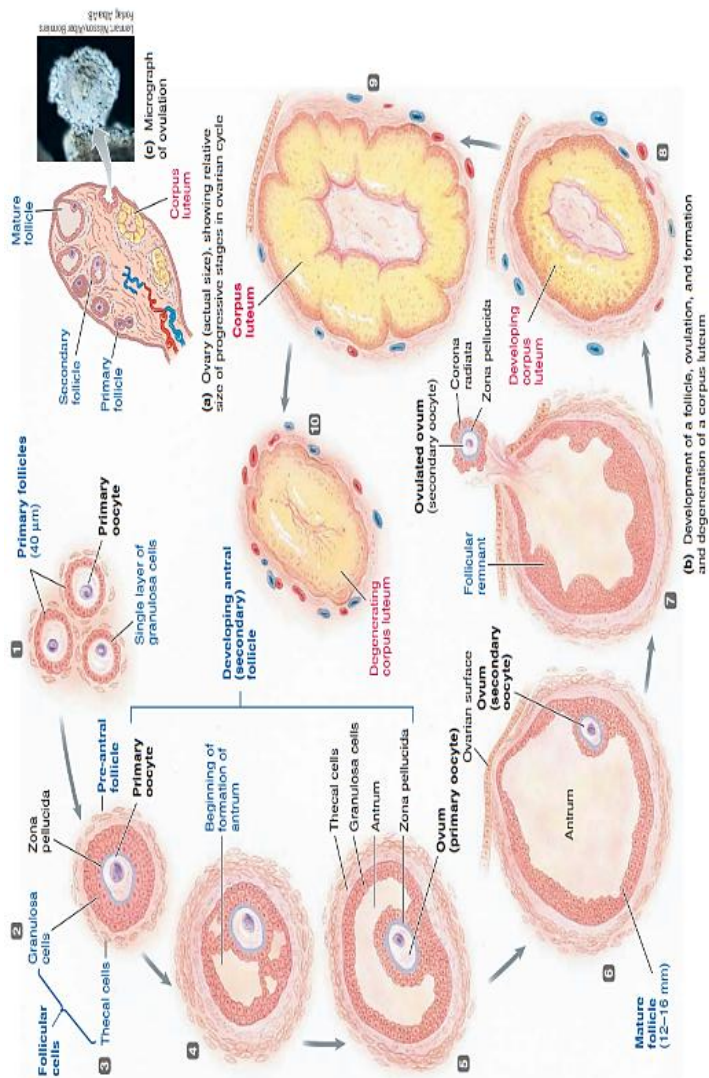
2. Ovulasi

Ketika kadar estrogen mencapai konsentrasi tinggi secara persisten selama sekitar 48 jam, mekanisme umpan balik berubah dari negatif menjadi positif sehingga terjadi lonjakan LH (*LH surge*). Lonjakan ini menyebabkan penyelesaian meiosis pertama oosit, pelepasan oosit sekunder, dan pecahnya folikel de Graaf. LH meningkatkan aktivitas enzim proteolitik dan prostaglandin sehingga

dinding folikel pecah dan oosit sekunder dilepaskan ke tuba uterina untuk kemungkinan fertilisasi. Ovulasi umumnya terjadi sekitar hari ke-14 pada siklus menstruasi 28 hari.

3. Fase luteum

Setelah ovulasi, sisa folikel yang tertinggal di ovarium mengalami transformasi menjadi korpus luteum. Korpus luteum menghasilkan progesteron sebagai hormon dominan pada fase luteal. Selain progesteron, korpus luteum juga menghasilkan estrogen dan inhibin A dalam jumlah yang lebih kecil. Ketiga hormon tersebut bekerja secara sinergis mempersiapkan endometrium untuk menerima implantasi embrio sekaligus menghambat pelepasan GnRH, FSH, dan LH melalui mekanisme umpan balik negatif. Progesteron berfungsi mempertahankan endometrium agar siap menerima implantasi embrio dengan meningkatkan vaskularisasi dan aktivitas sekretorik kelenjar endometrium. Jika fertilisasi tidak terjadi, korpus luteum mengalami degenerasi sehingga kadar progesteron menurun dan menstruasi dimulai.

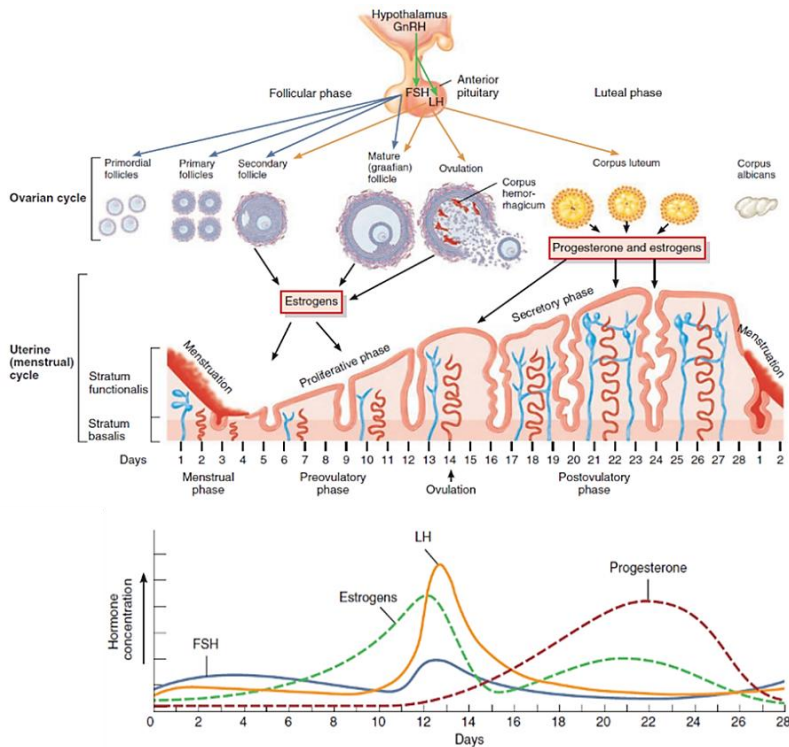


Gambar 10.4 Siklus Ovarium: fase folikuler, Ovulasi dan fase Luteal
(Sherwood, L., 2023)

F. Siklus Uterus

Siklus uterus merupakan perubahan periodik lapisan endometrium yang dipengaruhi hormon ovarium. Siklus ini terdiri atas fase menstruasi, fase proliferasi, dan fase sekretori yang berlangsung sinkron dengan siklus ovarium. (guyton & hall, 2021; silverthorn, 2023; Costanzo, 2023; berek, 2024)

1. Fase menstruasi berlangsung selama 3–7 hari, ditandai oleh peluruhan lapisan fungsional endometrium akibat penurunan progesteron dan estrogen, arteri spiralis mengalami vasokonstriksi dan lapisan fungsional endometrium mengalami nekrosis serta luruh bersama darah menstruasi. Kehilangan darah normal berkisar antara 30–80 mL per siklus.
2. Fase proliferasi terjadi di bawah pengaruh estrogen yang merangsang regenerasi endometrium melalui proliferasi sel epitel dan stroma serta kelenjar uterus. Ketebalan endometrium meningkat secara bertahap sebagai persiapan menerima embrio apabila terjadi pembuahan atau biasa disebut implantasi. Fase ini berlangsung hingga ovulasi terjadi.
3. Fase sekretori terjadi setelah ovulasi dan dikendalikan oleh progesteron yang dihasilkan korpus luteum. Pada fase ini, kelenjar endometrium menjadi berkelok-kelok dan menghasilkan sekret kaya glikogen yang berfungsi sebagai sumber nutrisi awal bagi embrio sebelum terbentuknya plasenta. Bila implantasi gagal terjadi, kadar progesteron turun maka korpus luteum mengalami regresi sehingga siklus kembali memasuki fase menstruasi. (Sherwood, L., 2023; Costanzo, 2023)



Gambar 10.5 Siklus Ovarium, siklus Uterus dan hormon yang berperan
(Costanzo, 2023)

G. Faktor yang Memengaruhi Siklus Reproduksi

Keberlangsungan siklus reproduksi yang normal bergantung pada integritas sumbu HPG axis, fungsi organ reproduksi, serta kondisi fisiologis tubuh secara keseluruhan. Walaupun mekanisme hormonal reproduksi memiliki kemampuan mempertahankan homeostasis melalui sistem umpan balik, berbagai faktor intrinsik maupun ekstrinsik dapat memengaruhi keseimbangan tersebut. Perubahan pada salah satu komponen sistem reproduksi sering kali menyebabkan gangguan sekresi hormon, perubahan pola ovulasi, gangguan spermatogenesis, hingga penurunan fertilitas.

Usia merupakan faktor fisiologis utama yang memengaruhi fungsi reproduksi. Masa pubertas ditandai oleh aktivasi sumbu HPG, sedangkan menopause terjadi akibat penurunan cadangan folikel ovarium sehingga produksi estrogen menurun secara permanen. Status nutrisi, aktivitas fisik, stres psikologis, penyakit kronis, obesitas, serta gangguan hormonal dapat memengaruhi frekuensi pulsasi GnRH sehingga menyebabkan perubahan siklus menstruasi maupun gangguan ovulasi, perubahan ini umumnya memengaruhi pelepasan GnRH sehingga mengubah sekresi FSH dan LH serta menyebabkan gangguan ovulasi dan infertilitas. karena itu, fungsi reproduksi tidak dapat dipisahkan dari kondisi kesehatan umum, status metabolik, serta lingkungan tempat individu berada. (Silverthorn, 2024; Guyton & Hall, 2025).

H. Implikasi Klinis Gangguan Regulasi Reproduksi

Gangguan regulasi hormonal dapat menimbulkan berbagai penyakit reproduksi, seperti sindrom ovarium polikistik (PCOS), amenore hipotalamik, hiperprolaktinemia, insufisiensi ovarium prematur, dan infertilitas. Pada PCOS terjadi peningkatan rasio LH terhadap FSH sehingga folikel gagal matang dan ovulasi tidak terjadi secara normal

Menopause merupakan kondisi fisiologis akibat habisnya cadangan folikel ovarium sehingga produksi estrogen menurun drastis. Penurunan estrogen menyebabkan peningkatan FSH dan LH karena hilangnya mekanisme umpan balik negatif. Perubahan hormonal ini berhubungan dengan berbagai gejala vasomotor, osteoporosis, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Costanzo, 2023; Silverthorn, 2024; Guyton & Hall, 2025).

I. Penutup

Siklus reproduksi merupakan proses fisiologis yang melibatkan interaksi kompleks antara hipotalamus, hipofisis, gonad, dan organ target. Regulasi hormonal melalui poros HPG serta mekanisme umpan balik positif dan negatif memastikan

berlangsungnya pematangan gamet, ovulasi, spermatogenesis, dan persiapan implantasi secara optimal. Pemahaman mengenai siklus reproduksi dan regulasinya menjadi dasar penting dalam mempelajari fisiologi, endokrinologi, fertilitas, serta berbagai gangguan reproduksi yang sering dijumpai dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JXJ. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 27th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
- Costanzo LS. *Physiology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
- Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
- Lee, E.B. *et al.* (2022) 'Sexual dimorphism in kisspeptin signaling', *Cells*, 11(7), 1146.
- Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
- Plant TM, Zeleznik AJ, editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 5th ed. Cambridge (MA): Academic Press; 2023.
- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024.
- Sherwood, L. (2023) *Human Physiology: From Cells to Systems*. 10th edn. Boston: Cengage Learning.
- Silverthorn, D.U. (2024) *Human Physiology: An Integrated Approach*. 9th edn. New York: Pearson.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
- Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology*. 16th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2021.