

dr. Batara Imanuel Sirait, SpOG KFER

GINEKOLOGI

JILID 2



UKI PRESS

Pusat Penerbit dan Percetakan
Universitas Kristen Indonesia
Jl. Mayjen Sutoyo No. 02 Cawang
Jakarta Timur 13630

ISBN 978-623-8012-31-2 (no.jil.lengkap)

ISBN 978-623-8012-33-6 (jil.2)



9 786238 012336

GINEKOLOGI

JILID 2

Penulis:

dr. Batara Imanuel Sirait, SpOG KFER



UKI PRESS

Pusat Penerbitan dan Pencetakan
Buku Perguruan Tinggi

Universitas Kristen Indonesia

Jakarta

2022

GINEKOLOGI

JILID 2

Penulis:

dr. Batara Imanuel Sirait, SpOG KFER

Editor:

Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes

ISBN: 978-623-8012-31-2 (no.jil.lengkap)

ISBN: 978-623-8012-33-6 (jil.2)

Penerbit: UKI Press

Anggota APPTI

Anggota IKAPI

Redaksi: Jl. Mayjen Sutoyo No.2 Cawang Jakarta 13630
Telp. (021) 8092425

Cetakan I Jakarta: UKI Press, 2022

Hak cipta dilindungi undang-undang.

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

PRAKATA

Puji syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas kasih dan rahmatnya sehingga buku Ginekologi bagian kedua ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini dibuat dengan penuh harapan sebagai bahan pembelajaran yang berguna bagi masyarakat maupun mahasiswa dalam mempelajari ilmu kandungan dan kebidanan khususnya pada bagian ginekologi.

Kami ucapkan banyak terimakasih kepada Dr. Med. Abraham Simatupang yang sudah mengedit buku ini juga kepada UKI Press yang sudah membantu mengedit buku ini dan kepada semua pihak yang telah membantu demi kelancaran buku ini mulai dari proses penulisan hingga proses cetak yang tidak dapat kami sebutkan secara satu per satu.

Ginekologi adalah cabang kedokteran yang membahas secara khusus pada organ reproduksi wanita mulai dari diagnosis hingga penanganan penyakit terkait.

Adapun Buku Ajar Ginekologi Bagian Kedua ini diselesaikan agar dapat bermanfaat dan menambah pengetahuan bagi mahasiswa kedokteran.

Demikian buku ini dibuat, dengan penuh kesadaran buku ini tidak luput dari segala kekurangan dan kekeliruan, kami mengucapkan banyak terimakasih kepada teman sejawat, dan pihak yang telah membantu.

DAFTAR ISI

PRAKATA	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	viii
BAB I FOLIKULOGENESIS	1
1.1 PENDAHULUAN	1
1.2 Folikel Primordial	3
1.3 Folikel Primer	4
1.4 Folikel sekunder	5
1.5 Folikel Tersier	8
1.6 Folikel de Graaf	10
BAB II FERTILISASI DAN EMBRIOGENESIS	13
2.1 Fertilisasi	13
2.1.1. Definisi	13
2.1.2. Tahapan Fertilisasi.....	13
2.2 Embriogenesis	28
2.2.1 Cleavage (pembelahan)	28
2.2.2 Implantasi	31
2.2.3 Gastrulasi	38
2.2.4 Proses Notokordal.....	40
2.2.5 Periode Organogenesis	43
2.2.5.1 Neurulasi	44
2.2.5.2 Turunan Lapisan Mesoderm.....	47
2.2.5.3 Pembentukan Darah, Pembuluh Darah dan Jantung	51
2.2.5.4 Turunan Lapisan Endoderm ¹⁰	54
2.2.5.5 Penampakan Eksternal ^{10,14}	56

BAB III INFERTILITAS PADA WANITA	61
3.1 Pendahuluan.....	61
3.2 Epidemiologi.....	62
3.3 Etiologi.....	64
3.3.1. Faktor Risiko Infertilitas.....	64
3.3.2. Faktor Penyebab Infertilitas.....	68
3.4 Pemeriksaan Infertilitas.....	70
3.5 Tatalaksana.....	79
BAB IV SKRINING GENETIK PRAIMPLANTASI - SEBUAH SKRINING ABNORMALITAS EMBRIO	97
4.1 Fertilisasi in Vitro (IVF) atau Injeksi Sperma Intrasitoplasma (ICSI).....	99
4.2 Perkembangan Fertilisasi in Vitro (IVF) dan Injeksi Sperma Intrasitoplasma (ICSI).....	99
4.3 Diagnosis Genetik Praimplantasi (PGD) dan Skrining Genetik Praimplantasi (PGS)	101
4.4 Indikasi dan Tujuan.....	105
4.4.1. Skrining Genetik Praimplantasi (PGS)..	105
4.4.2. Aneuploidi dan Euploidi.....	105
4.4.3. Diagnosis Genetik Praimplantasi (PGD).....	106
4.5 Penyakit Genetik yang Dapat Terdiagnosis saat PGD.....	109
4.6 <i>Pregnancy Rate After Screening</i>	110
4.7 Metode Invasif dan Non Invasif Preimplantation Genetic Screening	112
4.7.1. Metode Invasif.....	112
4.7.2. Metode Non-Invasif.....	116
4.8 <i>Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH)</i>	122

4.8.1. Keuntungan dan Keterbatasan aCHG.... 123

BAB V KRIOPRESERVASI DENGAN METODE

VITRIFIKASI	127
5.1 Latar belakang	127
5.2 Kriopreservasi	129
5.3 Prinsip Kriopreservasi	130
5.4 Teknik Kriopreservasi	131
5.5 Prosedur vitrifikasi	133
5.6 Keberhasilan Teknik vitrifikasi	139
5.7 Kelebihan dan Kekurangan Teknik Vitrifikasi	141
5.7.1. Kelebihan	141
5.7.2. Kekurangan	142

DAFTAR PUSTAKA..... 145

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Folikel primordial pada manusia (PF). Oosit dengan vesikel germinal-nya atau nukleus dikelilingi oleh satu lapis sel granulosa skuamous, yang keduanya dikelilingi oleh lamina basalis.	4
Gambar 1. 2 Folikel primer yang ditandai dengan adanya satu atau lebih sel granulosa kuboid.	5
Gambar 1. 3 Folikel sekunder yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel granulosa.	8
Gambar 1. 4 Folikel tersier yang ditandai terbentuknya antrum yang sempurna.	10
Gambar 2. 1 Perubahan yang terjadi pada pematangan sperma... ..	16
Gambar 2. 2 Struktur spermatozoa dewasa. ⁵	16
Gambar 2.3 Gambaran proses kapitasi spermatozoa. ⁴	17
Gambar 2. 4 Perjalanan sperma di saluran reproduksi (A) pria (B) wanita. ⁶	17
Gambar 2. 5 Gambaran ovarium. ⁹	18
Gambar 2. 6 Perkembangan folikel. ⁹	20
Gambar 2. 7 Folikel sekunder. ¹⁰	20
Gambar 2. 8 Proses perubahan oosit primer menjadi oosit sekunder. ⁵	22
Gambar 2. 9 A. folikel preovulasi menonjol keluar. B. ovulasi. C. korpus luteum. ¹⁰	23
Gambar 2. 10 Gambaran molecular zona pelusida. ⁶	25
Gambar 2. 11 Urutan peristiwa penetrasi oleh spermatozoa. ⁶	26
Gambar 2. 12 Rangkuman proses fertilisasi. ⁶	27
Gambar 2. 13 Ovulasi, fertilisasi dan migrasi. ¹³	30
Gambar 2. 14 Proses pembelahan zigot menjadi blastokista. ⁶	30
Gambar 2. 15 Perubahan mukosa uterus yang berkorelasi dengan perubahan ovarium. ¹⁰	33
Gambar 2. 16 Implantasi blastokista ke epitel endometrium. A. pada hari keenam, trofoblas melekat pada epitel	

endometrium di kutub embrionik. B. pada hari ketujuh, sinsiotrofoblas telah menembus epitel dan sudah mulai menginvasi jaringan endometrium.¹⁴ .. 33

Gambar 2. 17 Blastokista pada hari ke-9.5..... 34

Gambar 2.18 Gambaran uteroplesental primordial.⁵ 36

Gambar 2. 19 Pembentukan mesoderm ekstraembrional.⁵ 36

Gambar 2. 20 Blastokista usia 12 hari.¹⁴ 37

Gambar 2. 21 Proses pembentukan *yolk sac* sekunder.⁵ 38

Gambar 2. 22 Proses gastrulasi.¹⁵ 40

Gambar 2. 23 Proses notokordal.¹⁴ 42

Gambar 2. 24 Pembentukan vili korionik.⁵ 43

Gambar 2. 25 Pertumbuhan lempeng saraf..... 45

Gambar 2. 26 Proses neurulasi.⁶..... 45

Gambar 2. 27 Turunan dari krista neuralis.¹⁵ 46

Gambar 2. 28 Pandangan lateral mudigah.¹⁰ 47

Gambar 2. 29 Lapisan mesoderm.¹⁰..... 48

Gambar 2. 30 Pembentukan Somit A. Fase awal B. Fase akhir.⁶. 50

Gambar 2. 31 Hubungan jumlah somit dengan perkiraan usia dalam hari.¹⁰ 50

Gambar 2. 32 Pembentukan darah dan pembuluh darah.¹⁰ 53

Gambar 2. 33 Pembentukan jantung.¹⁸ 54

Gambar 2. 34 Lapisan Turunan Endoderm.¹⁰ 56

Gambar 2. 35 Metode pengukuran panjang pada embrio. A. *Greatest length*. B, C PPB. D. Panjang mahkota tumit.¹⁴ 58

Gambar 3. 1 Tahapan pemeriksaan pada Pasangan Infertilitas.... 79

Gambar 4. 1 Proses diagnosis genetik praimplantasi atau PGD. 100

Gambar 4. 2 Alur kerja metode invasif dan non invasif PGS.... 112

Gambar 4. 3 Embrio tahap pembelahan. Foto (A) menunjukkan embrio pada tahap pembelahan. (B) adalah foto biopsi tahap pembelahan.²⁰ 114

Gambar 4. 4 Embrio tahap blastokista. 115

Gambar 4. 5 Gambar mikropipet ICSI.....	117
Gambar 4. 6 Comparative Genomic Hybridization (A) metafase CGH dan (B) array CGH.....	123
Gambar 5. 1 Oosit sebelum pematangan in vitro. Sel-sel kumulus belum mengalami ekspansi.....	134
Gambar 5. 2 Oosit setelah pematangan in vitro. Sel-sel kumulus telah mengalami ekspansi.....	134
Gambar 5. 3 Oosit pada berbagai tahap pematangan. (A) tahap germinal vesicle, (B) germinal vesicle breakdown, (C) metaphase I, (D) metaphase II. Panah = inti oosit.....	135
Gambar 5. 4 Morfologi oosit sebelum dan setelah vitrifikasi. (A) Oosit di dalam larutan vitrifikasi, (B) Oosit setelah vitrifikasi dan warming dengan morfologi normal, (C) Oosit dengan keadaan zona pellucid fraktur, (D) Oosit dalam keadaan membran plasma lisis.....	136

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Persentase perempuan umur 15-49 tahun yang mengalami infertilitas primer di Asia	64
Tabel 3. 2 radiasi sinar-X, logam dan pestisida.	66
Tabel 3. 3 Pemeriksaan untuk melihat ovulasi dan cadangan ovarium	72
Tabel 3. 4 kelainan uterus	72
Tabel 3. 5 Kelainan Tuba.....	73
Tabel 4. 1 Perbedaan PGD dan PGS ¹⁵	102
Tabel 4. 2 Perbandingan blastokista yang tidak diuji dengan transfer blastokista euploid yang dikonfirmasi oleh aCGH setelah biopsi hari ke-3. ¹⁸	111
Tabel 4. 3 Transfer embrio tanpa CCS dibandingkan dengan biopsi TE dengan qPCR ¹⁸	111
Tabel 4. 4 Perbandingan pasien yang menjalani CCS dengan qPCR dengan kontrol ¹⁸	111
Tabel 5. 1 Beberapa Prosedur Vitrifikasi Oosit.....	137

BAB I

FOLIKULOGENESIS

1.1 PENDAHULUAN

Folikulogenesis atau proses pematangan sel folikel yang terjadi pada korteks ovarium, dimulai dengan diambilnya folikel primordial ke dalam suatu kumpulan yang berisi folikel yang sedang tumbuh berkembang dan dapat diakhiri baik dengan ovulasi atau mati menjadi atresia.^{1,2} Folikulogenesis melibatkan kerja sama yang erat antara sel-sel pada folikel, yaitu sel granulosa, sel theca, dan oosit dan bertujuan menghasilkan oosit matur yang siap untuk fertilisasi.³

Folikulogenesis secara garis besar terbagi dalam dua fase yaitu fase preantral dan fase antral. Fase preantral atau fase kelas 1 dibagi menjadi 3 stadium utama: stadium folikel primordial, primer, dan sekunder. Fase preantral atau *gonadotropin-independent phase* ditandai dengan pertumbuhan dan diferensiasi oosit yang dipengaruhi oleh faktor-faktor pertumbuhan melalui sistem autokrin atau parakrin. Fase antral umumnya dibagi menjadi empat stadium: folikel kecil (kelas 2, 3, 4, 5), sedang (kelas 6), besar (kelas 7), dan preovulasi (kelas 8) stadium folikel Graaf. Fase antral atau *gonadotropin-dependent phase* ditandai dengan peningkatan pesat dari ukuran folikel itu sendiri. Fase antral diatur oleh *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) serta faktor pertumbuhan lainnya. Faktor-faktor pertumbuhan ini akan merangsang proliferasi sel dan mempengaruhi aktivitas gonadotropin.⁴

Folikel ovarium yang ditujukan untuk ber-ovulasi direkrut dari kumpulan folikel primordial yang belum tumbuh, masing-masing folikel terdiri dari sebuah sel telur dengan

lapisan membran basalis dan selapis sel granulosa yang menutupinya. Jumlah folikel yang direkrut akan tergantung pada ukuran fungsi total proses perekrutan yang ada dan berkurang dengan bertambahnya usia.² Pada minggu ke 4 hingga ke 5 kehamilan, sel-sel ini bermigrasi dengan melewati usus primitif belakang (hindgut) ke dalam jaringan celah urogenitalis (*urogenital ridge*). Pada minggu ke 20-25 kehamilan, sejumlah kurang lebih 7 juta buah oogonia telah terbentuk melalui proses mitosis dan berkembang menjadi sel telur primer (*primary oocytes*), 99% dari total jumlah ini, dalam perjalanannya akan mengalami proses degenerasi, apoptosis (kematian sel) dan mengalami atresia dengan kecepatan atresia maksimal sekitar 1000 folikel per bulan hingga usia 35 tahun. Sehingga rata-rata hanya 400 buah folikel yang akan berovulasi pada seorang wanita dalam masa reproduksi. Sekitar 2 juta sel telur ditemukan pada saat seorang bayi perempuan dilahirkan. Pada usia pubertas, seorang wanita sehat akan memiliki sekitar 400.000 buah sel telur, dan di setiap siklus menstruasi akan direkrut beberapa sel telur dan umumnya hanya satu folikel pre-ovulasi yang akan berkembang hingga titik ovulasi.²

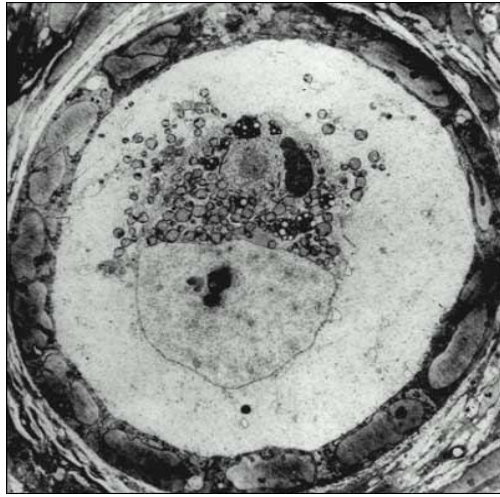
TINJAUAN PUSTAKA

Folikel yang terdiri dari sel granulosa, sel theca dan oosit, merupakan unit fungsional reproduksi wanita. Interaksi yang erat dengan melibatkan banyak molekul, terutama antara oosit dan sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit sangat penting untuk keberhasilan folikulogenesis.³ Folikel pada ovarium dikategorikan berdasarkan morfologi dari granulosa terkait lapisan sel menjadi primordial, primer, sekunder, tersier, de Graaf dan atresia.⁴

1.2 Folikel Primordial

Folikulogenesis dimulai pada tahap transisi folikel primordial menjadi folikel primer. Semua folikel pada korteks ovarium berada dalam fase folikel primordial sebelum mencapai masa pubertas. Folikel primordial ini berisi oosit imatur yang dikelilingi selapis sel granulosa berbentuk skuamosa dan lamina basalis. Oosit tertahan dalam stadium profase dari meiosis I, sebelum mencapai masa pubertas.^{4,2,5}

Hubungan folikel primordial dengan sistem endokrin menjadi terbatas karena folikel primordial tidak memiliki suplai darah sendiri. Seluruh folikel primordial (oosit) dibentuk pada saat masa perkembangan janin diantara umur kehamilan bulan ke-6 dan ke-9. Dalam periode ini, oosit akan berkurang secara bermakna oleh karena terjadinya apoptosis. Jumlah folikel primordial berkurang secara progresif oleh karena adanya pengambilan yang terus menerus sampai jumlahnya sangat berkurang saat menopause pada usia ~50 tahun. Oleh karena itu, semua oosit yang berpartisipasi dalam siklus reproduksi wanita selama hidupnya telah ada dalam ovarium sejak lahir.¹ Pada usia kehamilan 18-20 minggu, saluran pembuluh darah yang berasal dari medula ovarium menembus korteks. Ketika pembuluh darah menembus korteks, *solid cortical cell mass* terbagi menjadi segmen-segmen yang lebih kecil. Terdapat juga sel perivaskular yang berasal dari *mesonephro* atau epitel *coelomic epithelium*. Beberapa penelitian mendukung bahwa *coelomic epithelium* merupakan asal dari semua sel somatik ovarium. Sel-sel ini memberi pertumbuhan terhadap sel granulosa yang mengelilingi oosit yang telah selesai tahap meiosis. Kumpulan sel germinal (yaitu, oogonia) berkembang pada periode embrionik dan juga disebut “*cluster*” atau kista.⁶



Gambar 1. 1 Folikel primordial pada manusia. Oosit dengan vesikel germinal-nya atau nukleus dikelilingi oleh satu lapis sel granulosa skuamosa, yang keduanya dikelilingi oleh lamina basalis.

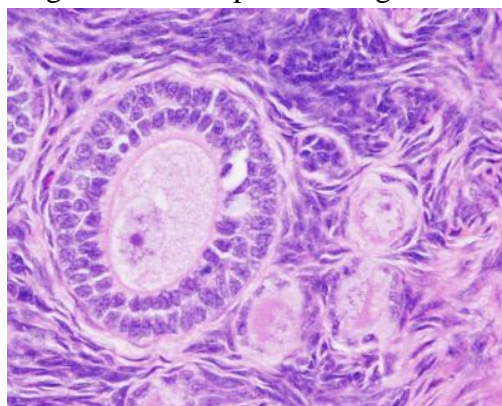
1.3 Folikel Primer

Perkembangan folikel primordial selanjutnya melibatkan transisi folikel primordial menjadi folikel primer. Pembentukan folikel primer ditandai dengan adanya perubahan bentuk sel dari skuamosa menjadi kuboid pada sel granulosa. Pada manusia diestimasikan bahwa ada sekitar 13 sel granulosa yang mengelilingi oosit dan dengan adanya perubahan menjadi folikel primer, jumlahnya bertambah menjadi 76 sel granulosa. Folikel primer mengandung sekitar 105 sel granulosa.⁷

Ovarium menghasilkan faktor pertumbuhan lokal seperti faktor diferensiasi pertumbuhan "*Transforming Growth Factor*" 9 dan 10 yang berfungsi mengatur proliferasi dan diferensiasi sel-sel granulosa dalam pertumbuhan folikel primer dan secara penelitian in vitro, aktivin terlihat dapat

merangsang proses pembelahan sel-sel granulosa pada tahap folikel preantral.²

Pada saat perkembangan folikel primer, sel-sel granulosa akan mengekspresikan reseptor FSH. Aktivin yang diproduksi oleh sel granulosa diduga memiliki peranan dalam merangsang ekspresi reseptor FSH melalui mekanisme autokrin/parakrin dan juga diduga bahwa peningkatan dari kadar FSH plasma akan meningkatkan perkembangan folikel primer. Faktor-faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh oosit memiliki peranan yang penting dalam mengatur folikulogenesis preantral termasuk dalam merangsang proliferasi sel granulosa dan perkembangan sel theca.⁶



Gambar 1. 2 Folikel primer yang ditandai dengan adanya satu atau lebih sel granulosa kuboid.

1.4 Folikel sekunder

Perubahan utama yang terjadi selama perkembangan folikel sekunder adalah peningkatan jumlah sel granulosa dan pembentukan sel theca. Oosit terus tumbuh dan memengaruhi perkembangan folikuler. Perkembangan folikel sekunder dimulai dengan bertambahnya sel granulosa lapisan kedua. Tahapan ini disebut sebagai transisi folikel primer menjadi sekunder. Pada tahap ini terjadi transisi sel granulosa dari

epitel selapis kuboid menjadi epitel berlapis kolumnar. Perkembangan folikel sekunder juga ditandai dengan perkembangan theca. Pada saat transisi folikel primer menjadi sekunder, beberapa lapisan dari sel-sel yang menyerupai jaringan ikat dibentuk di sekitar lamina basalis yang nantinya disebut sebagai lapisan theca. Dengan berlanjutnya perkembangan folikel sekunder, maka akan terbentuk dua lapisan sel theca yaitu lapisan dalam theca interna yang berdiferensiasi di dalam sel theca interstitial dan lapisan luar theca eksterna yang berdiferensiasi menjadi sel otot polos dan dipersarafi oleh saraf otonom. Theca interna mengandung kumpulan dari sel-sel epitel besar yang disebut sel theca interstitial. Sel theca interstitial memiliki reseptor sel untuk LH dan insulin. Sebagai respon terhadap stimulasi LH dan insulin, sel tersebut akan menghasilkan kadar androgen tinggi, umumnya androstenedion.⁴

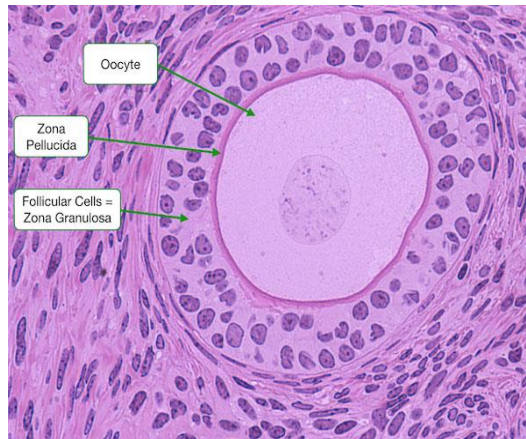
Perkembangan theca juga diikuti dengan neoformasi dari sejumlah pembuluh-pembuluh darah kecil, yang diduga melalui proses angiogenesis.^{4,1,8} Darah akan bersirkulasi mengelilingi folikel, membawa nutrien dan gonadotropin ke dalam, serta sisa dan hasil sekresi dari folikel yang sedang berkembang. Saat fase preantral dari folikulogenesis hampir selesai, folikel sekunder yang telah tumbuh sempurna akan mengandung lima struktur utama yang terdiri dari oosit yang tumbuh sempurna dikelilingi oleh zona pelusida, sekitar 9 lapis sel granulosa, lamina basalis, theca interna, theca eksterna dan jalinan kapiler dalam jaringan theca.⁹

Sel theca memproduksi androgen yang digunakan sebagai substrat untuk menghasilkan estrogen. Perkembangan sel theca menyebabkan kapiler-kapiler masuk ke dalam lapisan theca interna sehingga folikel mendapat suplai darah sendiri, sedangkan lapisan sel granulosa tetap avaskular. Sel-

sel granulosa mengaktifkan dan meningkatkan jumlah reseptor FSH, estrogen, dan androgen.^{4,9}

Sel theca mengekspresikan reseptor LH sebelum estradiol diperlukan untuk pertumbuhan folikel. Oleh karena itu, biosintesis androgen dimodulasi dalam folikel pre-antral dan antral kecil oleh sekresi faktor-faktor penghambatan seperti aktivin oleh sel germinal serta faktor-faktor penghambatan yang disekresikan secara autokrin oleh sel theca sendiri, termasuk TGF- β , TGF- α , dan FGF7.⁶

Sebagian besar molekul pensinyalan yang terlibat dalam perkembangan folikel pre-antral ini dimiliki oleh *transforming growth factor β (TGF- β) superfamily*. Beberapa anggota *superfamily* TGF- β diproduksi oleh jenis sel yang berbeda dalam folikel. Sel germinal menghasilkan aktivin, sel Theca menghasilkan BMP4 dan BMP7, sel theca dan sel granulosa menghasilkan TGF- β , oosit menghasilkan GDF9 dan BMP15. Dua faktor terakhir, yang diekspresikan secara selektif oleh oosit, memiliki peran sentral dalam dialog antara oosit dan sel somatik di sekitarnya. Selain itu, GDF9 yang berasal dari oosit bertanggung jawab terhadap produksi sinyal protein oleh sel germinal, yang menyebabkan diferensiasi sel theca.⁶



Gambar 1. 3 Folikel sekunder yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel granulosa.

1.5 Folikel Tersier

Proses yang terjadi pada folikel tersier yaitu perkembangan antrum yang tersebar menjadi satu kesatuan dalam folikel. Antrum mengandung cairan yang disebut cairan folikuler atau *liquor folliculi* yang berasal dari eksudat plasma. Cairan folikuler merupakan hasil sekresi dari oosit dan sel granulosa yang mengandung steroid, elektrolit, serta proteoglikan.⁴

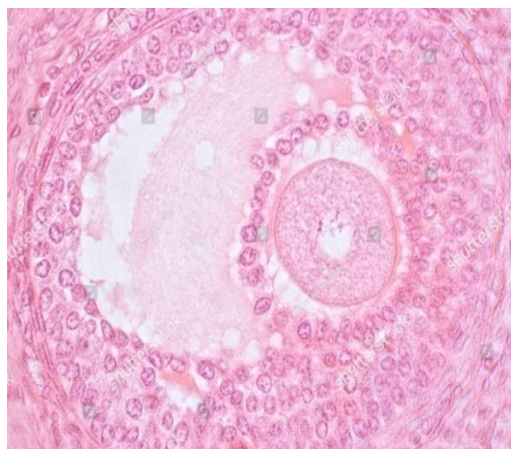
Sel granulosa menghasilkan aktivin dan meningkatkan ekspresi P450 aromatase akibat stimulasi FSH. Enzim P450 aromatase berperan dalam mengonversi androgen menjadi estrogen. Aktivin akan meningkatkan ekspresi gen reseptor FSH pada sel granulosa dan mempercepat folikulogenesis. Sel granulosa juga menghasilkan inhibin yang berperan dalam umpan balik negatif untuk menghambat hipofisa mensekresi FSH.¹

Peran FSH dalam folikulogenesis telah dikenal luas: untuk merangsang pembentukan folikel pra-ovulasi yang besar. Folikel antral muda menjadi responsif terhadap FSH

dan merupakan kumpulan folikel yang tersedia yang dapat distimulasi untuk pertumbuhan. Pada akhir fase luteal, folikel antral muda sudah terbentuk. Sel granulosa dari folikel antral awal ini tampaknya lebih sensitif terhadap stimulasi FSH. Pada sel-sel granulosa, FSH berfungsi meningkatkan aktivitas enzimatis yang berguna mengkatalisis aromatisasi androgen atau sejenisnya untuk menghasilkan estrogen.^{10,11}

Follicle stimulating hormone berperan penting dalam proses mitosis sel granulosa pada fase ini. Kekurangan FSH pada fase ini akan menghambat pertumbuhan dan perkembangan folikel sehingga folikel menjadi atresia. Pada bagian dalam sel theca interna terbentuk sel-sel theca interstisial. *Follicle stimulating hormone* dan estrogen menstimulus sel-sel theca interstisial agar meningkatkan jumlah reseptor LH dan meningkatkan aktivitas enzim-enzim steroidogenesis untuk sintesis androstenedion dan testosteron.^{4,11}

Androstenedion mengalami aromatisasi menjadi estrogen dengan bantuan enzim p450. Estrogen akan meningkatkan jumlah reseptor FSH pada sel granulosa sehingga sel tersebut berproliferasi.⁹ Perubahan dari folikel preantral menjadi folikel antral ditandai oleh perkembangan kompetensi meiosis. Tahap folikel antral ditandai pertumbuhan folikel yang sangat cepat karena pengaruh gonadotropin. *Follicle stimulating hormone* merangsang sel-sel theca interna terus berproliferasi dan mensekresi androstenedion, sehingga estrogen yang dihasilkan semakin banyak. Peningkatan estrogen menyebabkan mekanisme umpan balik negatif ke hipofisis untuk menghambat sekresi FSH. Puncak FSH merangsang munculnya reseptor LH yang cukup di sel-sel granulosa untuk terjadinya luteinisasi.⁴



Gambar 1. 4 Folikel tersier yang ditandai terbentuknya antrum yang sempurna.

1.6 Folikel de Graaf

Folikel antral yang matang disebut folikel de Graaf. Oosit dipisahkan dari ruang antral tunggal oleh lapisan sel granulosa sekitarnya (kumulus granulosa). Kumulus ini akan dipertahankan bersama oosit ketika ovulasi. Pada tahap ini terjadi seleksi folikel dominan yang akan berovulasi. Penurunan kadar FSH menyebabkan folikel-folikel antral yang lebih kecil mengalami atresia, sedangkan folikel dominan terus mengalami pertumbuhan. Penurunan FSH juga menyebabkan lonjakan LH. Dengan adanya sekresi hormon luteinizing (LH) yang mendadak (*LH surge*), folikel Graafian akan pecah dan sel telur akan dikeluarkan, meninggalkan sel folikel untuk menjadi korpus luteum.²

Setelah terjadi lonjakan LH maka folikel disebut folikel preovulatory. Lonjakan LH meningkatkan sintesis progesteron dalam sel-sel granulosa. Progesteron merangsang enzim-enzim *collagenase* untuk menghancurkan kolagen di dinding folikel sehingga mudah ruptur. Prostaglandin akan menyebabkan otot polos ovarium berkontraksi untuk

membantu pelepasan ovum. Pada saat yang sama sel-sel granulosa meningkatkan sekresi cairan folikel sehingga meningkatkan volume cairan dalam folikel. Dengan demikian, peningkatan volume ini mengakibatkan enzim-enzim *collagenase* semakin mendekati dinding folikel dan membentuk stigma. Stigma merupakan tempat bakal terjadi ovulasi.⁴

Setelah terjadi ovulasi, sel-sel granulosa, jaringan ikat, dan pembuluh darah kecil di ovarium mengalami proliferasi. Sel-sel granulosa membesar dan mengandung lutein dengan banyak kapiler serta jaringan ikat sehingga disebut *corpus luteum*. *Corpus luteum* akan dipertahankan mulai dari fertilisasi sampai terbentuknya plasenta. Sel-sel *corpus luteum* mengalami atrofi jika tidak terjadi fertilisasi, sehingga terbentuk *corpus albicans*. Tampilan histologi ovarium akan memperlihatkan folikel-folikel yang terdapat pada organ ovarium. Folikel normal merupakan folikel yang memiliki oosit utuh.⁹

Folikel atretik merupakan folikel yang ditandai dengan degenerasi oosit, lapisan sel granulosa tidak teratur, zona pelusida melipat sebagian atau seluruhnya yang berpisah dari korona radiata, dan sel granulosa oosit. Folikel menjadi atretik dapat disebabkan oleh terjadinya apoptosis baik di dalam maupun di luar sel oosit dan sel granul.

KESIMPULAN

Folikulogenesis atau proses pematangan sel folikel yang terjadi pada korteks ovarium, dimulai dengan diambilnya folikel primordial ke dalam suatu kumpulan yang berisi folikel-folikel yang sedang tumbuh berkembang dan dapat diakhiri baik dengan ovulasi atau mati menjadi atresia.

Folikulogenesis secara garis besar terbagi dalam dua fase yaitu fase preantral (*gonadotropin-independent phase*) dan fase antral (*gonadotropin-dependent phase*).

Folikulogenesis diawali dengan transisi folikel primordial menjadi folikel primer. Perkembangan folikel primordial selanjutnya melibatkan transisi folikel primordial menjadi folikel primer yang ditandai dengan perubahan bentuk sel skuamosa menjadi sel kuboid pada sel granulosa. Perubahan utama yang terjadi selama perkembangan folikel sekunder adalah peningkatan jumlah sel granulosa dan pembentukan sel theca. Proses yang terjadi pada folikel tersier yaitu perkembangan antrum yang tersebar menjadi satu kesatuan dalam folikel. Hormon FSH dan LH berperan penting dalam proses mitosis sel granulosa pada fase ini berperan dalam meningkatkan aktivitas enzim-enzim steroidogenesis untuk sintesis androstenedion dan testosteron.

Folikel antral yang matang disebut folikel de Graaf. Progesteron merangsang enzim-enzim *collagenase* untuk menghancurkan kolagen di dinding folikel sehingga mudah ruptur. Prostaglandin akan menyebabkan otot polos ovarium berkontraksi untuk membantu pelepasan ovum. Setelah terjadi ovulasi, sel-sel granulosa, jaringan ikat, dan pembuluh darah kecil di ovarium mengalami proliferasi dan membentuk corpus luteum. Folikel menjadi atretik dapat disebabkan oleh terjadinya apoptosis baik di dalam maupun di luar sel oosit dan sel granulosa.