

## **BAB II**

### **FERTILISASI DAN EMBRIOGENESIS**

#### **2.1 Fertilisasi**

##### **2.1.1. Definisi**

Fertilisasi adalah proses panjang dimana dua sel yang berbeda yaitu sel telur dan sperma, bergabung untuk menghasilkan zigot diploid yang totipoten.<sup>1</sup> Zigot merupakan bentuk pertama kehidupan yang akan menghasilkan organisme baru. Fertilisasi juga merupakan urutan peristiwa molekuler terkoordinasi yang melibatkan penggabungan sperma dan sel telur, fusi pronuklei dan pencampuran kromosom ibu dan ayah.<sup>2</sup>

Spermatozoa memiliki peran untuk membuahi sel telur. Meskipun Spermatozoa dihasilkan dalam jumlah yang cukup besar dibandingkan dengan sel telur, namun spermatozoa tidak mampu melakukan fertilisasi saat ejakulasi. Spermatozoa harus terlebih dahulu menjalani perubahan fisiologi yang dikenal dengan kapasitasi dan perubahan morfologi yaitu reaksi akrosom.<sup>3,4</sup> Kedua peristiwa ini terjadi pada saluran reproduksi wanita dengan jumlah akhir satu sperma, karena satu sperma membuahi satu sel telur.

##### **2.1.2. Tahapan Fertilisasi**

- a. Persiapan sperma: kapasitasi dan reaksi akrosom spermatozoa

Kapasitasi spermatozoa dan reaksi akrosom merupakan tahap awal sebelum terjadinya fertilisasi. Hal ini merupakan tahapan pematangan sperma.

Sperma diproduksi di tubulus seminiferus lalu disimpan pada bagian bawah epididimis. Epididimis merupakan saluran melingkar yang terkoneksi dengan vas deferens. Setelah spermiogenesis pada tubulus seminiferus, secara morfologi sperma telah menjadi matur tetapi sperma masih nonmotil dan tidak dapat membuahi sel telur.<sup>5</sup>

Spermatozoa diangkut secara pasif melalui testis dari tubulus seminiferous ke caput epididymis melalui rete testis dan duktus eferen. Spermatozoa didorong oleh tekanan cairan yang dihasilkan dalam tubulus seminiferus dan melalui kontraksi sel myoid yang terletak di luar tubulus seminiferous. Spermatozoa menghabiskan sekitar 12 hari di saluran epididimis untuk menjalani pematangan.<sup>6</sup> Proses pematangan ini terkait dengan perubahan glikoprotein membran plasma pada kepala sperma.

Spermatozoa terdiri dari kepala, badan dan ekor. Kepala dari spermatozoa berisi nukleus yang ditutup oleh vesikel apikel yang dilapisi enzim hidrolitik (misalnya akrosin, hialuronase dan neuraminidase). Vesikel inilah yang dikenal sebagai akrosom yang memiliki peran penting dalam fertilisasi. Nukleus pada kepala spermatozoa mengandung materi genetik pria. Bagian tengah spermatozoa mengandung mitokondria heliks yang besar, enzim glikolisis dan sistem oksidasi yang berfungsi menghasilkan energi untuk berenang serta bertahan hidup. Serta ekor yang panjang mengandung mikrotubulus yang bertanggung jawab atas motilitas sperma.<sup>5,7</sup>

Kapasitasi merupakan langkah dari pematangan sperma, sebagian besar proses ini terdiri dari perubahan akrosom agar dapat melepaskan enzim yang dibutuhkan untuk menembus zona pelusida. Zona pelusida merupakan cangkang glikoprotein yang mengelilingi oosit. Kapasitasi terjadi di dalam saluran reproduksi wanita dan diperkirakan membutuhkan kontak dengan sekresi saluran telur.<sup>5</sup>

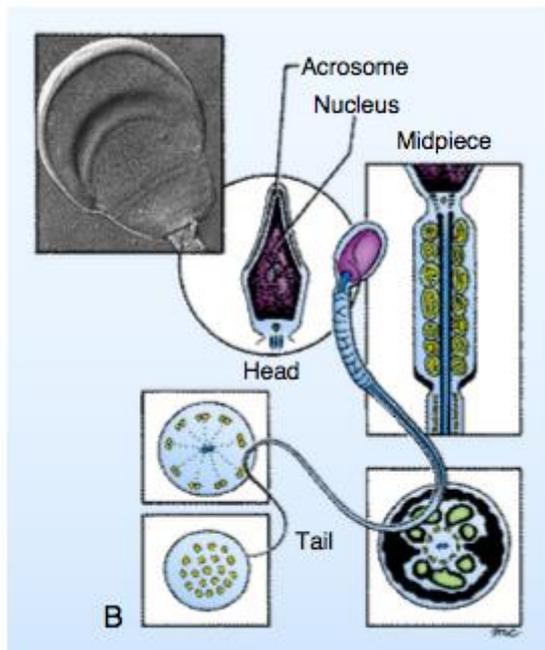
Menurut penelitian, membran plasma sperma beku secara biologis sampai spermatozoa meninggalkan tubuh pria dan memulai proses pencairan atau yang dikenal sebagai kapasitasi. Selama kapasitasi berbagai perubahan fisiologis terjadi dimulai dari kepala, akrosom serta ekor spermatozoa.<sup>4</sup> Setelah proses kapasitasi, spermatozoa akan menunjukkan pola berenang yang disebut dengan hiperaktivasi. Hiperaktivasi merupakan gerakan yang dianggap memberikan dorongan kuat kepada spermatozoa agar dapat menembus zona pelusida.

Tahap akhir dari pematangan sperma adalah reaksi akrosom. Akrosom merupakan organel subselular yang ditemukan di ujung kepala sperma. Akrosom diisi dengan berbagai enzim hidrolitik dan protein pengikat zona pelusida. Pada akhirnya, membran plasma dan membran terluar akrosom akan berfusi sehingga isi dari akrosom dapat dieksositosis ke luar. Proses ini yang dikenal sebagai reaksi akrosom yang akan membuat spermatozoa mampu menembus zona pelusida.<sup>4</sup>

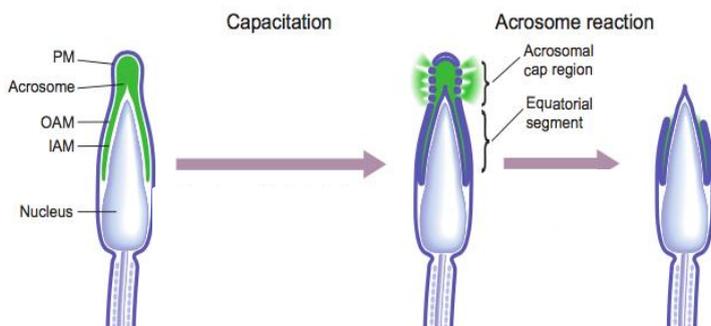
### **Pematangan Sperma di Epididimis**

Peningkatan progresif dalam motilitas  
Peningkatan kemampuan untuk membuahi ovum  
Pematangan akrosom  
Reorganisasi molekuler membran plasma  
Akuisisi reseptor untuk protein zona pellucida  
Peningkatan ikatan disulfida antara nukleoprotein  
Regionalisasi residu mannosylated pada perioakrosomal membran plasma

**Gambar 2. 1 Perubahan yang terjadi pada pematangan sperma.<sup>8</sup>**

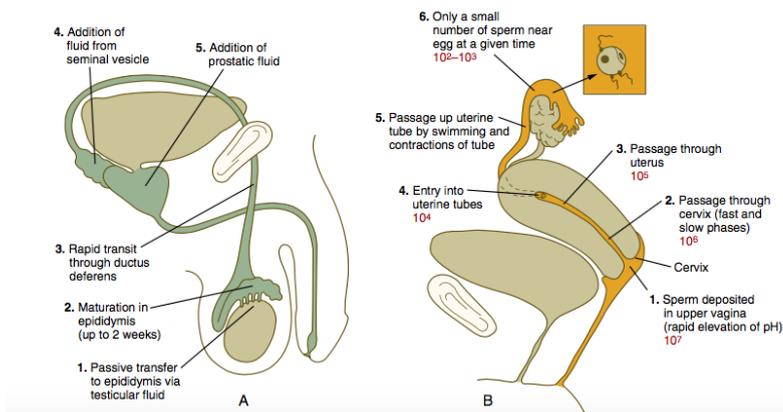


**Gambar 2. 2 Struktur spermatozoa dewasa.<sup>5</sup>**



**Gambar 2.3** Gambaran proses kapitasi spermatozoa.<sup>4</sup>

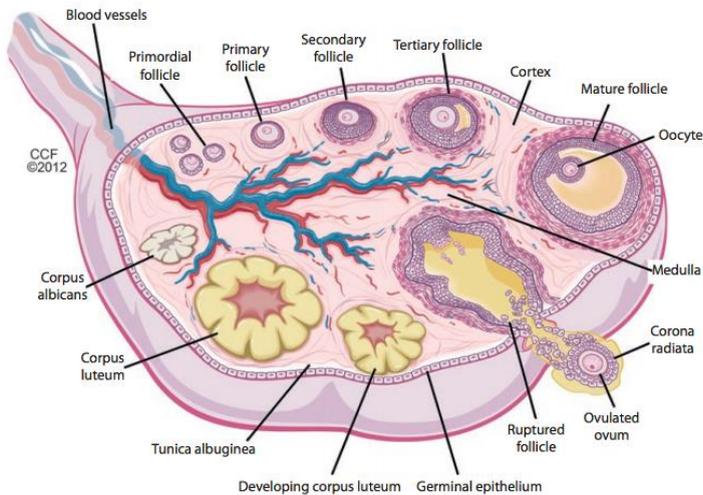
Ketika ejakulasi, sperma didorong melalui vas deferens dan uretra dan dicampur dengan sekresi dari vesikula seminalis, prostat dan kelenjar bulbourethral. Dalam sekali ejakulasi, 2-6 mL semen terdiri dari 40-250 juta spermatozoa yang bercampur dengan sekresi dari vesikula seminalis. Dalam saluran reproduksi wanita, perjalanan sperma dimulai dari vagina bagian atas dan berakhir di ampulla tuba uterine, tempat spermatozoa melakukan kontak dengan telur yang telah ovulasi.<sup>6</sup>



**Gambar 2. 4** Perjalanan sperma di saluran reproduksi (A) pria (B) wanita.<sup>6</sup>

b. Persiapan sel telur: ovulasi

Ovarium adalah organ reproduksi utama wanita yang mengandung sel-sel benih. Organ ini juga berfungsi sebagai organ endokrin, mensekresikan estrogen dan progesteron sebagai respon terhadap gonadotropin dan parakrin. Ovarium merupakan sepasang kelenjar, dengan ukuran kira-kira sebesar almond yang terletak di kedua sisi rahim (uterus). Ovarium terdiri dari beberapa lapisan dan jenis jaringan yang berbeda, seperti terlihat pada gambar 2.5.<sup>9</sup>



**Gambar 2.5 Gambaran ovarium.<sup>9</sup>**

Saat lahir terdapat 1-2 juta oosit primer pada ovarium, jumlah ini akan terus menerus turun sampai kurang dari 500.000 saat pubertas. Sisa dari oosit primer berdegenerasi tanpa meninggalkan ovarium. Periode pertumbuhan oosit berlangsung 110-120 hari. Selama periode pertumbuhan dan pendewasaannya, oosit harus mengumpulkan bahan yang diperlukan untuk membawa embrio dalam sitoplasma. Bahan-bahan ini termasuk

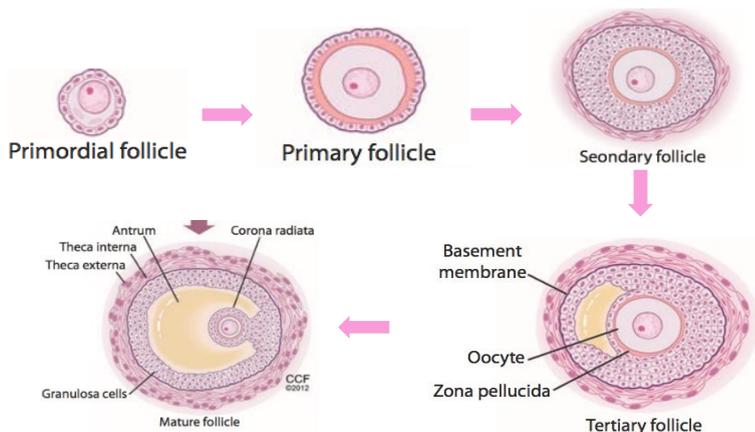
produk gen merupakan regulator transkripsional yang diperlukan untuk memandu tahap awal pembelahan embriogenesis.<sup>6,9</sup>

Dalam embrio, oogonia tidak tertutupi tetapi setelah mengalami pembelahan mitotik dan pada akhir bulan ketiga sel-sel ini tersusun dalam kelompok yang dikelilingi oleh satu lapisan sel gepeng yang dikenal sebagai sel folikular. Sebagian besar oogonia terus membelah dengan mitosis, tetapi pembelahannya terhenti pada tahap profase meiosis I dan membentuk oosit primer. Oosit primer dengan sel folikular disebut sebagai folikel primordial.<sup>9,10</sup>

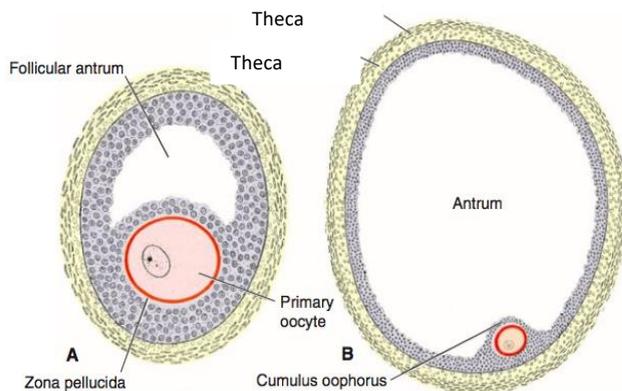
Saat pubertas, folikel primordial memulai proses pematangan. Oosit primer akan mulai tumbuh, sel-sel folikel disekitar berubah dari gepeng menjadi epitel berlapis yang dikenal sebagai sel granulosa, folikel ini disebut folikel primer. Sel granulosa terletak pada membran basalis yang memisahkan sel ini dari sel stroma sekitarnya yang membentuk teka folikuli. Sel-sel granulosa dan oosit juga mengeluarkan satu lapisan glikoprotein yang transparan disebut zona pelusida. Zona pelusida terbentuk antara oosit primer dan sel-sel folikel yang membungkusnya. Zona pelusida mengandung reseptor sperma dan komponen lain yang penting dalam fertilisasi dan perkembangan awal setelah fertilisasi.<sup>9,10</sup>

Sewaktu folikel terus tumbuh, sel-sel teka folikuli membentuk satu lapisan dalam yang disebut teka interna, dan satu kapsul fibrosa di bagian luar yaitu teka eksterna. Seiring dengan perkembangan folikel muncul rongga-rongga yang berisi cairan diantara sel-sel granulosa. Penyatuan ruangan ini menghasilkan antrum, dan folikel ini dinamai folikel sekunder. Pada awalnya antrum

berbentuk bulan sabit, tetapi lama kelamaan ruang ini menjadi besar. Sel granulosa yang mengelilingi oosit tetap utuh dan membentuk kumulus ooforus.<sup>10</sup>



Gambar 2. 6 Perkembangan folikel.<sup>9</sup>

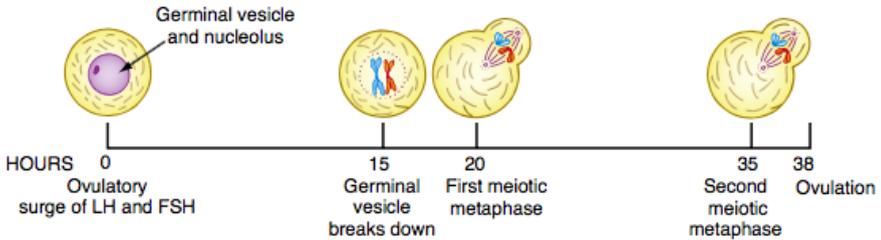


Gambar 2. 7 Folikel sekunder.<sup>10</sup>

Saat siklus menstruasi hari ketiga belas atau keempat belas (akhir fase proliferaatif endometrium), kadar FSH dan LH tiba-tiba naik sangat tajam. Lonjakan ovulasi pada pituitari gonadotropin merangsang oosit primer untuk melanjutkan meiosis I. Meiosis I akan menghasilkan satu sel oosit sekunder yang mendapat sebagian besar sitoplasma dan menghasilkan badan polar pertama. Dimana badan polar hampir tidak mendapatkan sitoplasma. Badan polar pertama terletak antara zona pelusida dan membran sel oosit sekunder di ruang perivitelina. Sel kemudian masuk ke meiosis II tetapi terhenti pada tahap metafase sekitar 3 jam sebelum ovulasi.<sup>5,6,10</sup>

Segara, setelah LH meningkat, aliran darah di lapisan luar dinding folikel meningkat. Dengan meningkatnya aliran darah, protein plasma akan bocor ke jaringan melalui venula postcapillary yang akan menyebabkan edema lokal. Edema dan pelepasan senyawa aktif seperti prostaglandin, histamin, vasopressin dan activator plasminogen menyebabkan reaksi yang akan menghasilkan matrix-metalloproteinase. Matrix-metalloproteinase merupakan suatu enzim yang bersifat litik. Enzim ini akan menurunkan komponen matriks ekstraseluler. Pada saat yang bersamaan, terjadi juga sekresi asam hialuronat oleh sel-sel cumulus yang menghasilkan longgarnya sel-sel yang mengelilingi telur.<sup>5,6</sup> Sekitar 15 jam setelah lonjakan ovulasi dimulai, membran dari vesikel germinal membengkak dan oosit pecah. Pecahnya oosit diakibatkan oleh tindakan litik matrik-metalloproteinase yang menghasilkan reaksi seperti peradangan. Reaksi peradangan akan menyebabkan pecahnya dinding folikel

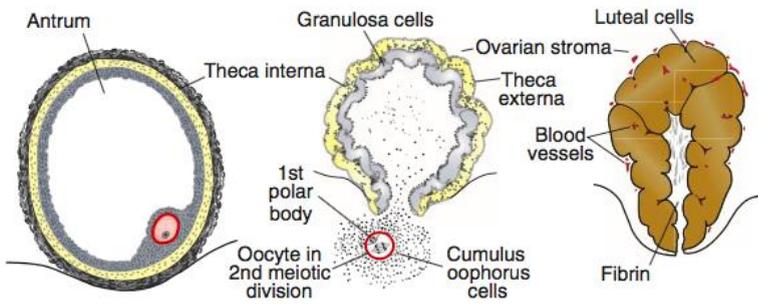
luar. Dalam 20 jam, kromosom berbaris dalam proses metafase. Pembelahan sel untuk membentuk oosit sekunder dan badan polar pertama terjadi dengan cepat.<sup>5,6</sup> Jadi saat terjadi ovulasi yang akan dikeluarkan adalah oosit sekunder yang terhenti pada metafase 2.



**Gambar 2. 8 Proses perubahan oosit primer menjadi oosit sekunder.<sup>5</sup>**

Sesaat sebelum ovulasi, sel-sel epitel dari tuba uterine menjadi lebih bersilia dan aktivitas otot polos tuba uterine serta ligamen suspensorium meningkat akibat reaksi hormon. Selain itu, lonjakan kadar LH menyebabkan kontraksi otot polos dinding ovarium. Kontraksi ini menyebabkan oosit keluar yang bersamaan dengan sel granulosa di sekitarnya dari regio kumulus ooforus. Hal ini disebut ovulasi. Sebagian sel kumulus ooforus kemudian menata dirinya dengan mengelilingi zona pelusida untuk membentuk korona radiata. Ketika terjadi ovulasi, fimbriae dari tuba uterine bergerak lebih dekat ke ovarium dan terlihat seperti menyapu di permukaan. Ketika di dalam tuba uterin, sel telur akan diteruskan menuju uterus, terutama karena kontraksi otot-otot dinding tuba.<sup>6,10</sup>

Setelah ovulasi, sel granulosa yang tetap berada di dinding folikel yang pecah, bersama dengan sel teka interna, mengalami vaskularisasi oleh sel pembuluh sekitar. Di bawah pengaruh LH sel akan menjadi korpus luteum. Korpus luteum akan mengeluarkan progesteron. Progesteron bersama dengan hormon-hormon estrogenik, menyebabkan mukosa uterus masuk ke stadium progestasional sebagai persiapan implantasi.



**A** Mature vesicular follicle **B** Ovulation **C** Corpus luteum  
 Gambar 2. 9 A. folikel preovulasi menonjol keluar. B. ovulasi. C. korpus luteum.<sup>10</sup>

c. Penetrasi korona radiata

Ketika spermatozoa bertemu dengan oosit sekunder di ampula tuba uterina, spermatozoa akan berhadapan dengan korona radiata dan beberapa sisa dari kumulus ooforus, yang merupakan lapisan terluar dan sel telur. Korona radiata merupakan lapisan yang sangat seluler dengan matriks antar sel yang terdiri dari protein dan karbohidrat berkonsentrasi tinggi terutama asam hialuronat. Berdasarkan penelitian, hyaluronidase yang berasal dari kepala sperma memainkan peran utama dalam penetrasi korona radiata, tetapi gerakan aktif dari spermatozoa juga memerankan peran yang penting.<sup>6</sup>

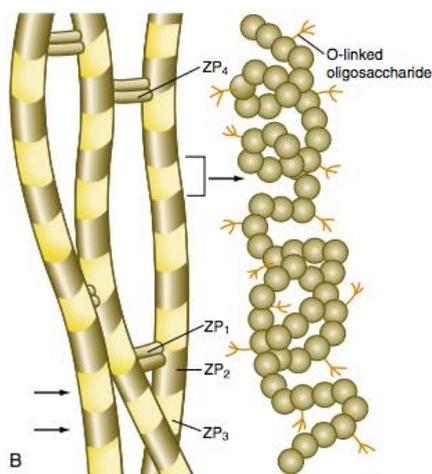
d. Penempelan dan penetrasi zona pelusida

Jika spermatozoa sudah melakukan penetrasi korona radiata maka selanjutnya spermatozoa akan mencapai zona pelusida (ZP). Zona pelusida merupakan matriks glikoproteinase yang mengelilingi oosit. Zona pelusida memainkan peran penting dalam fertilisasi. Zona ini mempermudah dan mempertahankan pengikatan sperma dan memicu reaksi akrosom.

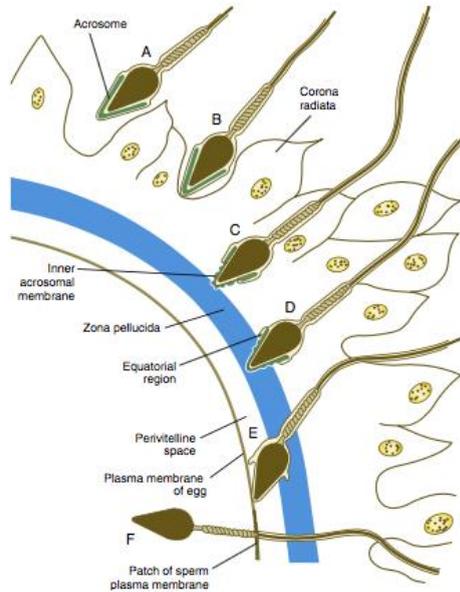
Zona pelusida terdiri dari empat glikoprotein, yaitu ZP1, ZP2, ZP3 dan ZP4. ZP2 dan ZP3 bergabung membentuk unit dasar yang berpolimerasi menjadi filamen panjang. Filamen ini dihubungkan oleh jembatan dari ZP1 dan ZP4.<sup>6,11</sup>

Spermatozoa akan berikatan kuat ke dalam zona pelusida. Spermatozoa akan berinteraksi dengan reseptor sperma glikoprotein di zona pelusida yaitu ZP3. Berikatannya spermatozoa dimediasi oleh protein permukaan sperma yang disebut SED 1. Selanjutnya spermatozoa yang terikat akan mengalami reaksi akrosom yang melibatkan banyak fusi membran luar akrosom dengan membran plasma sperma yang akan menghasilkan pelepasan isi akrosom dari kantung akrosom. Matriks dari zona pelusida membantu menjaga ikatan spermatozoa yang mengalami reaksi akrosom dengan sel telur. Spermatozoa yang sudah terjadi reaksi akrosom akan menembus matriks ZP, mencapai ruang perivitelina yang merupakan ruangan antara matriks ZP dan membran plasma telur. Setelah itu sperma akan berfusi dengan plasma sel telur (oolema) yang memfasilitasi masuknya pronukleus jantan ke dalam sitoplasma oosit.<sup>5,6,11</sup>

Fusi ini akan menghasilkan reaksi kortikal, yang merupakan hasil dari matriks ZP kehilangan kemampuannya untuk mengikat sperma dan juga untuk mencegah terjadinya penetrasi oleh spermatozoa lainnya, sehingga akan mencegah polispermia. ZP juga bertindak sebagai pelindung disekitar oosit dan selama tahap awal perkembangan embrio sampai implantasi blastokista terjadi di endometrium.<sup>11</sup>



**Gambar 2. 10** Gambaran molecular zona pelusida.<sup>6</sup>

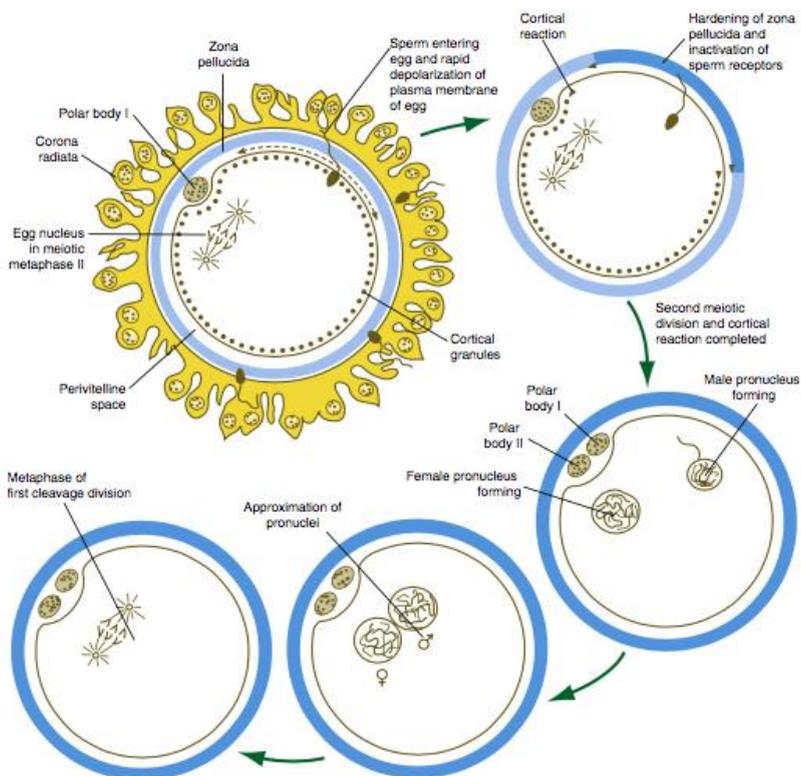


**Gambar 2. 11 Urutan peristiwa penetrasi oleh spermatozoa.<sup>6</sup>**

e. Melanjutkan meiosis dan perkembangan pronukleus dalam sel telur

Setelah terjadi penetrasi sel telur oleh spermatozoa, inti sel telur yang terhenti pada metaphase dua akan menyelesaikan pembelahan terakhir dan melepaskan badan kutub kedua ke dalam ruang perivitelina. Membran pronuklear yang berasal dari retikulum endoplasma telur akan terbentuk di sekitar bahan kromoso betina. Suatu faktor dari sitoplasma akan mengendalikan pertumbuhan pronukleus betina dan jantan. Pronukleus muncul 6 sampai 8 jam setelah penetrasi sperma, dan akan bertahan 10 sampai 12 jam.<sup>6</sup>

Replikasi DNA terjadi pada pronukleus haploid yang berkembang dan masing-masing kromosom membentuk dua kromatid, sedangkan pronukleus akan saling mendekati. Ketika pronukleus jantan dan betina bersentuhan, maka membran pronukleus jantan dan betina akan pecah sehingga kromosom saling bergabung. Kromosom ibu dan ayah akan menjadi terorganisir di poros mitosis, sebagai persiapan pembelahan mitosis. Pada tahap ini, proses fertilisasi dikatakan lengkap, dan sel telur yang sudah dibuahi disebut dengan zigot.<sup>6</sup>



**Gambar 2. 12 Rangkuman proses fertilisasi.<sup>6</sup>**

## **2.2 Embriogenesis**

Selama 2 minggu pertama setelah ovulasi, fase perkembangan meliputi: (1) fertilisasi, (2) pembentukan blastokista, dan (3) implantasi blastokista. Vili korionik primitif terbentuk segera setelah implantasi. Dengan perkembangan vili korionik produk konsepsi disebut sebagai embrio. Periode embrionik dimulai pada mulai minggu ketiga setelah ovulasi dan fertilisasi, yang bertepatan waktu dengan hari yang diharapkan bahwa menstruasi akan dimulai. Periode embrionik berlangsung 8 minggu dan saat organogenesis terjadi.<sup>12</sup>

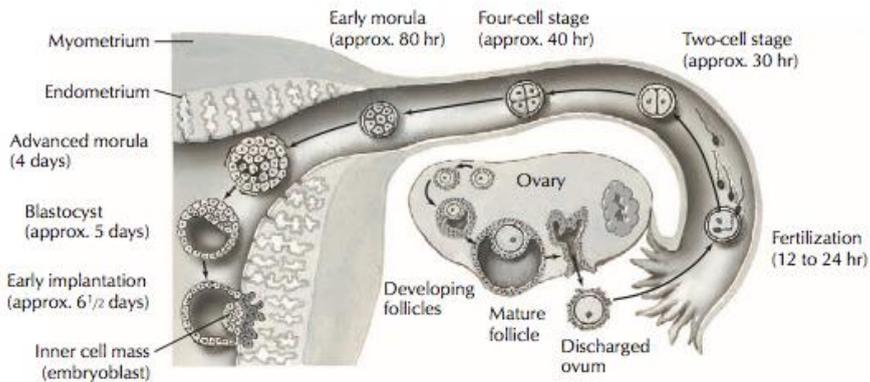
### **2.2.1 Cleavage (pembelahan)**

Dalam 24 jam setelah fertilisasi, zigot akan memulai serangkaian pembelahan. Pembelahan ini tidak disertai oleh pertumbuhan sel, sehingga zigot akan terbagi menjadi banyak sel yang lebih kecil disebut blastomer. Embrio secara keseluruhan tidak bertambah dalam ukuran selama pembelahan dan tetap tertutup di dalam ZP.<sup>5</sup>

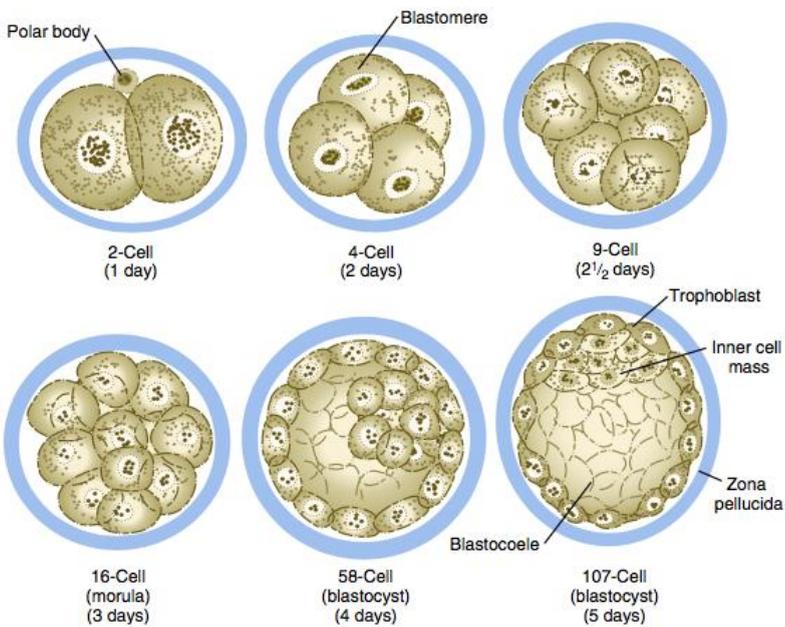
Pembelahan pertama zigot akan menghasilkan dua sel. Pembelahan kedua akan selesai dalam waktu sekitar 48 jam akan menghasilkan 4 blastomer yang sama. Pada hari ketiga, embrio terdiri dari 6 hingga 12 sel, dan pada hari keempat embrio terdiri dari 16 sampai 32 sel. Embrio pada tahap ini disebut morula. Sel-sel morula tidak hanya menghasilkan embrio dan bagian ekstraembrionik tetapi juga menjadi bagian dari plasenta dan struktur-struktur lain yang terkait. Ketika blastomer terdiri dari 8 sel, blastomer awalnya bulat dan memiliki ikatan yang longgar. Berangsur-angsur permukaan luar sel akan menjadi cembung dan permukaan dalam menjadi cekung.

Reorganisasi ini disebut sebagai pemadatan. Dengan terjadinya pemadatan, blastomer akan terpisah menjadi bagian tengah morula dan ada bagian luar. Blastomer pada bagian tengah disebut sebagai *inner cell mass*, dan bagian luar disebut trofoblas. *Inner cell mass* ini yang akan berkembang menjadi embrio, maka bisa disebut juga sebagai embrioblas. Sedangkan trofoblas merupakan sumber utama cikal-bakal plasenta.<sup>5</sup> Sisi blastokista yang mengandung *inner cell mass* disebut sebagai kutub embrionik blastokista dan sisi yang berlawanan disebut kutub abembrionik.

Pada hari keempat ketika morula terdiri dari 32 sel, morula sudah mulai masuk ke rongga uterus. Cairan mulai merembes dan menembus ZP ke dalam ruang antarsel massa sel dalam (*inner cell mass*). Secara bertahap, ruang antarsel menjadi konfluen dan akhirnya terbentuk sebuah rongga yaitu blastokel. Pada saat ini, dinamakan blastokista. Sel-sel embrioblas terletak pada satu kutub, dan trofoblas menggepeng dan membentuk dinding epitel blastokista.<sup>5,10</sup> Pada saat ini zona pelusida telah hilang sehingga implantasi dapat dimulai. Sekitar hari keenam sel-sel trofoblastik mulai menembus sel epitel mukosa uterus.



**Gambar 2. 13 Ovulasi, fertilisasi dan migrasi.<sup>13</sup>**



**Gambar 2. 14 Proses pembelahan zigot menjadi blastokista.<sup>6</sup>**

### 2.2.2 Implantasi

Uterus tersusun atas tiga lapisan yaitu endometrium, miometrium dan perimetrium. Saat fase menstruasi endometrium melewati tiga stadium fase folikular, fase sekretorik dan fase haid. Pada saat implantasi endometrium berada dalam fase sekretorik. Fase sekretorik merupakan fase ketika kelenjar dan arteri uterus bergelung-gelung dan jaringan menjadi tebal-basah. Akibatnya, dapat dikenali adanya tiga lapisan endometrium. Lapisan tersebut adalah lapisan kompakum di bagian superfisial, lapisan spongiosum di tengah dan lapisan basale di bagian terdalam.<sup>10</sup>

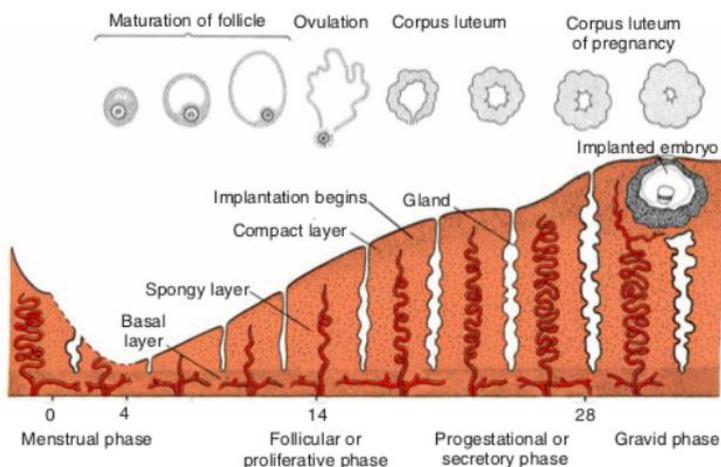
Proses implantasi dapat dibagi menjadi tiga fase: 1. Aposisi, perlekatan awal blastokista ke dinding rahim; 2. Adhesi, peningkatan kontak fisik antara blastokista dan epitel uterus; 3. Invasi, penetrasi dan invasi sinsiotrofoblas dan sitotrofoblas ke dalam endometrium, sepertiga bagian dalam miometrium.<sup>12</sup> Kurang lebih saat hari keenam setelah fertilisasi, blastokista akan menempel pada epitel endometrium. Sisi yang menempel adalah kutub embrionik. Segera setelah menempel pada epitel endometrium, trofoblas akan berkembang dengan cepat dan berdiferensiasi menjadi dua lapisan. Lapisan dalam dari trofoblas akan menjadi sitotrofoblas dan lapisan luar akan menjadi sinsiotrofoblas. Sel-sel yang berdekatan dengan stroma endometrium akan merespon blastokista sehingga progesteron yang disekresikan oleh corpus luteum akan membuat sel stroma berdiferensiasi menjadi sel-sel sekretorik aktif secara metabolik yang disebut sel desidua. Sel desidua berfungsi untuk memberikan nutrisi sehingga embrio bisa terus tumbuh.<sup>5,14</sup>

Sel-sel trofoblas menghasilkan hormon chorionic gonadotropic (hCG) yang mendukung korpus luteum dan mempertahankan produksi progesteron. Korpus luteum mensekresikan steroid seks selama sebelas hingga dua belas minggu awal perkembangan embrionik, setelah itu plasenta akan mulai mengeluarkan progesteron sendiri dalam jumlah besar dan korpus luteum secara perlahan akan menjadi korpus albicans.<sup>5</sup>

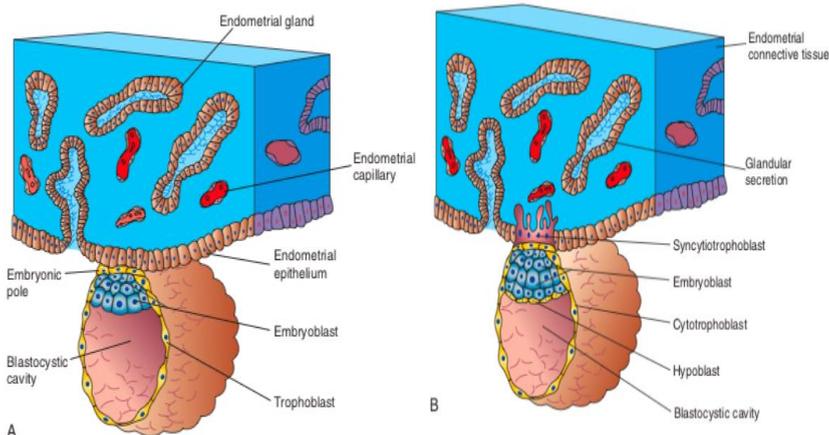
Pada akhir minggu pertama, blastokista diimplantasikan ke dalam lapisan kompakta pada endometrium dan mendapat makanan dari jaringan ibu yang mengalami erosi. Sinsitiotrofoblas sangat invasif dan berkembang dengan cepat sehingga akan berbatasan dengan embrioblas. Daerah ini dikenal sebagai kutub embrionik. Sinsitiotrofoblas menghasilkan enzim yang dapat mengikis jaringan ibu sehingga memungkinkan blastokista untuk semakin tertanam ke dalam endometrium.<sup>14</sup>

Sel-sel embrioblas juga berdiferensiasi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan hipoblas yang merupakan lapisan sel kuboid kecil di samping rongga blastokista dan lapisan sel silindris tinggi di samping rongga amnion yang disebut lapisan epiblas. Hipoblas merupakan endoderm primitif yang akan menjadi sel ekstraembrionik sedangkan epiblas merupakan sel yang memproduksi embrio. Bersama-sama lapisan tersebut membentuk suatu diskus bilaminar. Pada saat yang sama, terbentuk rongga kecil di dalam epiblas. Rongga ini membesar dan menjadi rongga amnion. Sel-sel epiblas di dekat sitotrofoblas disebut amnioblas. Bersama dengan epiblas sisanya, sel-sel ini akan melapisi rongga amnion. Hipoblas akan

membentuk atap dari rongga eksoselom (*yolk sac* primitif).<sup>10,14</sup>



**Gambar 2. 15** Perubahan mukosa uterus yang berkorelasi dengan perubahan ovarium.<sup>10</sup>



**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.<sup>14</sup>

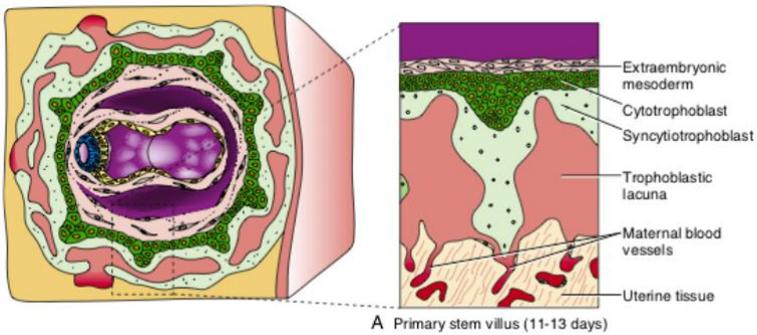


Pada hari ke 11 dan 12 perkembangan, blastokista sudah terbenam seluruhnya di dalam stroma endometrium dan epitel permukaan hampir menutupi seluruh defek semula di dinding uterus. Hal ini sebagian dihasilkan dari pensinyalan oleh adenosine monofosfat siklik dan progesteron. Sel-sel jaringan ikat dari endometrium juga terus mengalami transformasi, yang dikenal sebagai reaksi desidua. Fungsi utama reaksi desidua adalah untuk memberikan nutrisi bagi embrio awal. Sel-sel akan membengkak karena akumulasi glikogen dan lipid dalam sitoplasma.<sup>10,14</sup>

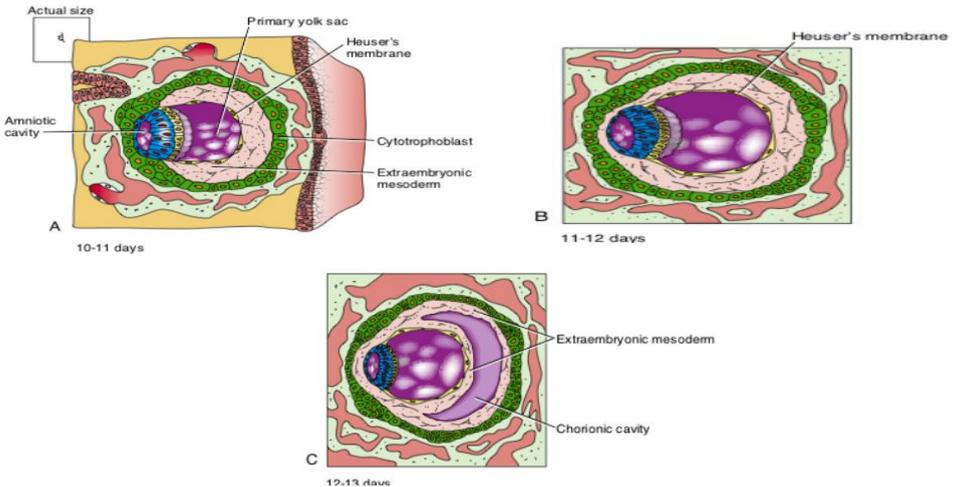
Secara bersamaan, sel-sel sinsitrotrofoblas semakin menembus stroma dan mengikis lapisan endotel kapiler ibu. Kapiler-kapiler akan mengalami kongesti dan melebar dikenal dengan sinusoid. Lakunar sinsitium kini bersambungan dengan sinusoid dan darah ibu masuk ke lakunar.<sup>10</sup>

Lakunar akan terisi dengan campuran darah dari ibu yang berasal dari kapiler endometrium yang ruptur dan debris selular yang berasal dari erosi glandula uterus. Cairan di dalam lakunar ini disebut sebagai embriotrop yang akan menyediakan bahan nutrisi untuk embrio dengan cara berdifusi. Hubungan dari kapiler endometrium yang erosi dengan lakunar dalam sinsitrotrofoblas membentuk sirkulasi uteroplasenta primordial. Ketika darah ibu menuju jaringan lakunar, oksigen dan zat gizi akan masuk ke embrio. Darah yang teroksigenasi masuk ke lakunar melalui arteri endometrium dan darah dengan oksigenasi yang buruk akan dikeluarkan melalui vena endometrium.<sup>14</sup>

Sel-sel baru juga muncul di antara permukaan dalam sitotrofoblas dan permukaan luar rongga eksoselom. Sel-sel ini berasal dari sel-sel *yolk sac*, membentuk suatu jaringan ikat longgar halus yang disebut mesoderm ekstraembrional. Mesoderm ekstraembrional pada akhirnya akan mengisi semua ruang antara trofoblas di bagian eksternal dan amnion serta membran eksoselom di bagian internal.

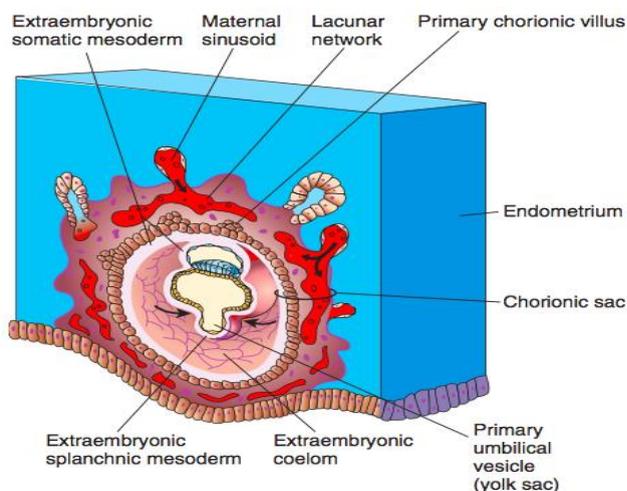


**Gambar 2.18** Gambaran uteroplesental primordial.<sup>5</sup>



**Gambar 2. 19** Pembentukan mesoderm ekstraembrional.<sup>5</sup>

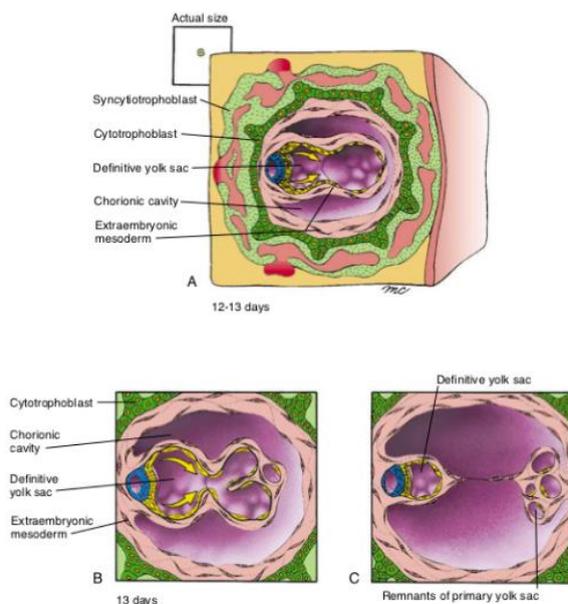
Setelah terjadinya pembentukan mesoderm ekstraembrional, maka akan terbentuk rongga-rongga besar di mesoderm ekstraembrional, setelah rongga-rongga ini menyatu, terbentuklah suatu ruang baru yang dikenal sebagai selom ekstraembrional atau rongga korion. Ruang ini mengelilingi *yolk sac* primitif dan rongga amnion, kecuali tempat diskus germinativum berhubungan dengan trofoblas melalui penghubung. Mesoderm ekstraembrional yang melapisi sitotrofoblas dan amnion disebut mesoderm somatopleural ekstraembrional, sedangkan lapisan yang menutupi *yolk sac* dikenal sebagai mesoderm splanknopleura ekstraembrional.<sup>10</sup>



**Gambar 2. 20 Blastokista usia 12 hari.**<sup>14</sup>

Perkembangan blastokista pada hari ke 13, hipoblas menghasilkan sel-sel lain yang bermigrasi di sepanjang bagian dalam membran eksoselom. Sel ini berproliferasi dan secara bertahap membentuk suatu rongga eksoselom.

Rongga baru ini dikenal sebagai *yolk sac* sekunder atau definitif. *Yolk sac* ini lebih kecil daripada *yolk sac* primitif. Selama pembentukannya, sebagian besar rongga eksoselom terlepas. Bagian ini diawali oleh kista eksoselom yang sering ditemukan di selom ekstraembrional atau rongga korion. Pada hari ke 13 ini juga terbentuk *connecting stalk* atau tangkai penghubung.<sup>5,10</sup>



**Gambar 2. 21** Proses pembentukan *Yolk Sac* Sekunder.<sup>5</sup>

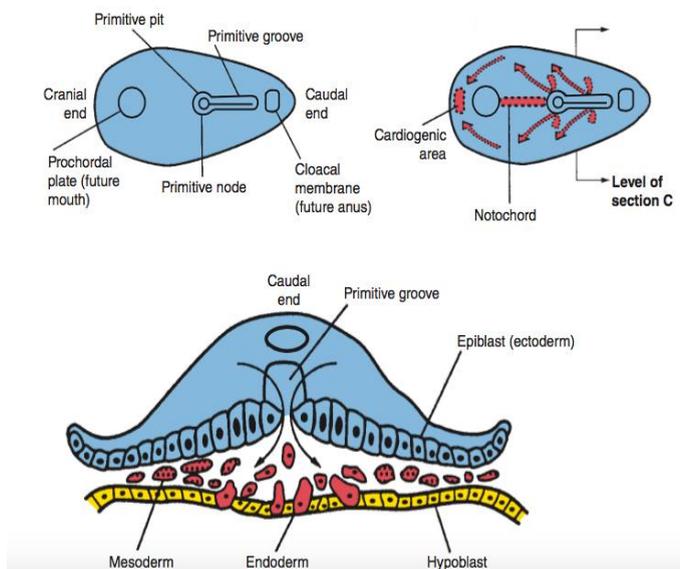
### 2.2.3 Gastrulasi

Pada minggu ketiga perkembangan terjadi proses gastrulasi. Gastrulasi merupakan proses pembentukan tiga lapisan germinativum, yaitu lapisan ektoderm, mesoderm dan endoderm. Lapisan ini akan membentuk cakram trilaminar pada hari ke-21. Ketiga lapisan inilah yang nantinya akan menjadi organ-organ. Awal mula

gastrulasi adalah pembentukan *primitive streak* yang disebabkan proliferasi sel epiblas. *Primitive streak* terletak di ujung kaudal diskus bilaminar dan merupakan garis yang terdiri dari *primitive node*, *primitive pit* dan *primitive groove*.<sup>15</sup>

Awalnya garis ini tidak terlalu terlihat jelas, namun pada mudigah berusia 15 sampai 16 hari, garis ini terlihat sebagai alur yang sempit dengan bagian menonjol di kedua sisi. Ujung kranial garis ini merupakan *primitive node*, terdiri dari daerah yang meninggi yang mengelilingi disebut *primitive pit* dan garis yang terus menyusuri kearah kaudal dengan depresi mirip parung disebut *primitive groove*.<sup>5,10</sup>

*Primitive pit* dan *primitive groove* mewakili area tempat sel meninggalkan *primitive streak* dan bergerak ke bagian dalam cakram embrionik. Beberapa dari sel-sel epiblast menggeser sel-sel hipoblas asli dan menggantinya dengan lapisan endoderm embrional. Sedangkan yang lain bermigrasi secara bilateral dari lapisan primitif dan kemudian secara kranial atau lateral antara endoderm dan epiblas menyatu untuk membentuk mesoderm intraembrionik. Setelah gastrulasi selesai, epiblas disebut ektoderm. Karena itu, epiblas melalui proses gastrulasi merupakan sumber dari semua lapisan germinativum.<sup>5,10</sup>



**Gambar 2. 22 Proses Gastrulasi.**<sup>15</sup>

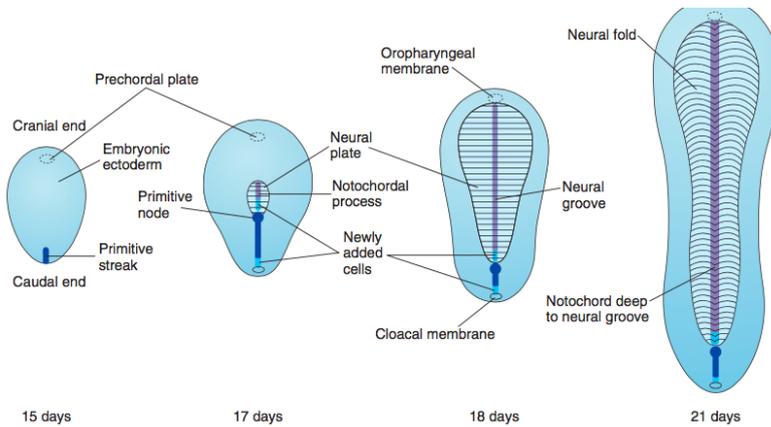
Pembentukan *primitive streak* juga menentukan untuk sumbu tubuh utama. Sumbu tubuh terdiri dari kranial-kaudal (kepala-ekor), dorsal-ventral, sumbu medial-lateral, dan sumbu kiri-kanan. Sebelum diskus embrionik terlipat menjadi tabung tiga dimensi, sumbu ini tidak dapat sepenuhnya dibatasi. Pembentukan *primitive streak* terjadi di garis tengah ketika epiblas dilihat dari bawah dari dalam rongga amnion. Sehingga yang terletak disebelah kanan embrio menjadi sisi kanan dan yang terletak disebelah kiri akan menjadi sisi kiri.<sup>5</sup>

#### 2.2.4 Proses Notokordal

Beberapa sel mesenkim bermigrasi melalui *primitive streak*. Sel-sel ini bermigrasi secara kranial dari *primitive node* dan *primitive pit*, membentuk median seluler korda, disebut sebagai proses notokord. Proses

notokordal tumbuh secara kranial antara ektoderm dan endoderm sampai mencapai lempeng prekordal, area melingkar kecil yang penting untuk pembentukan region kepala. Penggabungan dari ektoderm dan endoderm akan menjadi membran orofaringeal, yang terletak di lokasi rongga mulut di masa depan.<sup>14,16</sup>

Sel-sel mesenkim dari garis primitif dan proses notokordal bermigrasi secara lateral dan kranial, di antara sel-sel mesodermal lainnya antara ektoderm dan endoderm, sampai mereka mencapai margin diskus embrional. Mereka bertemu secara kranial untuk membentuk mesoderm kardiogenik di daerah kardiogenik, tempat primordium jantung mulai berkembang pada akhir minggu ketiga. Ke kaudal, membentuk membran kloaka yang akan menjadi masa depan anus. Ketika membran kloakalis muncul, dinding posterior *yolk sac* membentuk suatu divertikulum kecil yang meluas ke dalam tangkai penghubung. Divertikulum ini, divertikulum alantoenterik atau alantosis yang akan muncul pada hari ke-16 perkembangan.<sup>10,16</sup> Sewaktu hipoblas digantikan oleh sel-sel endoderm yang bergerak di *primitive streak*, sel-sel lempeng notokord berproliferasai dan terlepas dari endoderm. Sel-sel ini kemudian membentuk korda yang disebut notokord definitif. Notokord terletak di bawah tabung saraf dan berfungsi sebagai dasar untuk tulang-tulang aksial.<sup>10</sup>



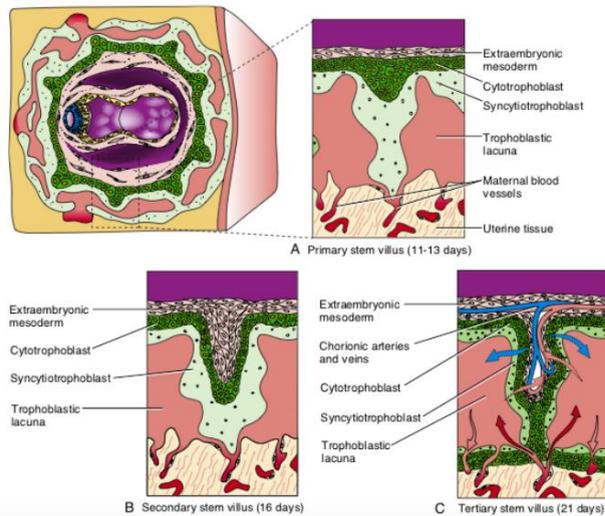
**Gambar 2. 23 Proses Notokordal.**<sup>14</sup>

Untuk perkembangan trofoblas lebih lanjut adalah pada awal minggu ketiga, trofoblas ditandai oleh vilus primer yang terdiri dari inti sitotrofoblastik yang dilapisi oleh satu lapisan sinsitium. Selama perkembangan lebih lanjut, sel-sel mesoderm menembus inti vilus primer dan tumbuh ke arah desidua. Struktur yang baru terbentuk ini dikenal sebagai vilus sekunder.<sup>10</sup>

Pada akhir minggu ketiga, sel-sel mesoderm di inti vilus mulai berdiferensiasi menjadi sel darah dan pembuluh darah halus, membentuk sistem kapiler vilus. Vilus kini dikenal sebagai vilus tersier atau vilus plasenta definitif. Kapiler di vilus tersier akan berkontak dengan kapiler yang terbentuk di mesoderm lempeng korion dan di tangkai penghubung. Pembuluh-pembuluh darah ini, pada akhirnya akan membentuk kontak dengan sirkulasi intraembrional, menghubungkan plasenta dan mudigah. Gas, nutrisi, dan limbah berdifusi antara darah ibu dan janin harus melewati empat lapisan jaringan yaitu endotelium kapiler vilus, jaringan ikat longgar di inti

vilus (mesoderm ekstraembrionik), lapisan sitotrofoblas dan lapisan sinsiotrofoblas.<sup>5,10</sup>

Sementara itu, rongga korion menjadi semakin besar dan pada hari ke-19 mudigah akan melekat ke sebarang sitotrofoblasnya melalui sebuah tangkai penghubung. Tangkai penghubung kemudian berkembang menjadi tali pusat (korda umbilikal) yang membentuk hubungan antara plasenta dan mudigah.<sup>10</sup>



**Gambar 2. 24 Pembentukan Vili Korionik.<sup>5</sup>**

### 2.2.5 Periode Organogenesis

Periode organogenesis atau biasa dikenal dengan periode mudigah berlangsung dari minggu ketiga hingga minggu kedelapan perkembangan dan merupakan waktu masing-masing dari ketiga lapisan germinativum, ektoderm, mesoderm dan endoderm menghasilkan sejumlah jaringan dan organ spesifik. Sehingga pada akhir minggu kedua bagian eksternal tubuh sudah dapat dipahami.<sup>10</sup>

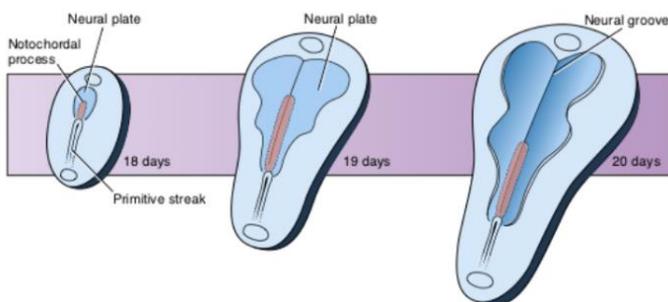
### 2.2.5.1 Neurulasi

Pada awal minggu ketiga perkembangan, lapisan germinativum ektoderm memiliki bentuk seperti cakram yang lebih besar di bagian sefalik daripada kaudal. Kemunculan notokord dan mesoderm prekordal menginduksi ektoderm di atasnya untuk menebal dan membentuk lempeng saraf atau *neural plate*. Sel-sel lempeng saraf ini membentuk neuroektoderm dan induksinya mencerminkan proses awal neurulasi. Neurulasi merupakan proses yang terlibat dalam pembentukan lempeng saraf dan lipatan saraf (*neural fold*), dan penutupan lipatan untuk membentuk tabung saraf (*neural tube*) yang merupakan prekursor sistem saraf pusat. Neurulasi selesai pada akhir minggu keempat, ketika penutupan neuroporus kaudal terbentuk.<sup>10,14</sup>

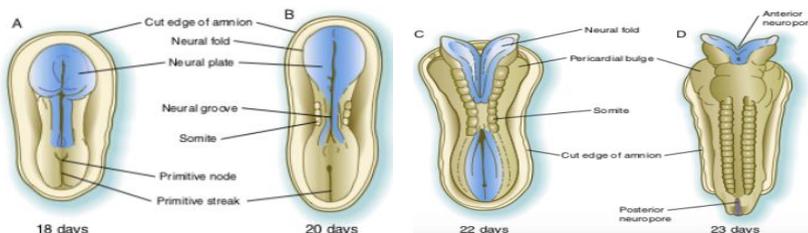
Jika induksi telah dimulai, lempeng saraf yang memanjang seperti sandal secara bertahap meluas ke arah *primitive streak*. Pada akhir minggu ketiga, tepi lateral lempeng saraf meninggi untuk membentuk lipatan saraf dan bagian tengah yang cekung membentuk alur saraf (*neural groove*). Secara bertahap, lipatan saraf akan saling mendekati garis tengah dan menyatu. Penyatuan dimulai di region servikal dan meluas ke arah kaudal dan kranial.

Akibatnya terbentuk tabung saraf, sumsum tulang belakang dan primordium vesikula otak. Pada tahap awal ini otak sudah dapat dibagi menjadi tiga bagian: forebrain (prosencephalon), midbrain (mesencephalon), dan hindbrain (rhombencephalon). Sampai penyatuan tersebut selesai, ujung sefalik dan kaudal tabung saraf berhubungan langsung dengan rongga amnion melalui neuroporus (lubang saraf) kranialis dan kaudalis.

Penutupan neuroporus kranialis terjadi pada sekitar hari ke-25 (stadium 18-20 somit), sedangkan neuroporus posterior menutup pada hari ke-27 (stadium 25 somit). Dengan demikian neurulasi menjadi selesai, dan sistem saraf pusat diwakili oleh suatu struktur tubular tertutup dengan bagian kaudal sempit, korda spinalis dan bagian sefalik yang jauh lebih lebar dan ditandai oleh sejumlah dilatasi vesikel otak.<sup>5,10</sup>



**Gambar 2. 25 Pertumbuhan Lempeng Saraf.<sup>5</sup>**



**Gambar 2. 26 Proses Neurulasi.<sup>6</sup>**

Sewaktu lipatan saraf meninggi dan menyatu, sel-sel di batas lateral krista neuroektoderm mulai memisahkan diri dari sel sekitarnya. Sel ini adalah krista neuralis. Krista neuralis akan mengalami transisi epitel menjadi mesoderm. Sel-sel krista neuralis dari region badan meninggalkan lipatan saraf setelah tabung saraf menutup dan bermigrasi di sepanjang satu dari dua jalur:

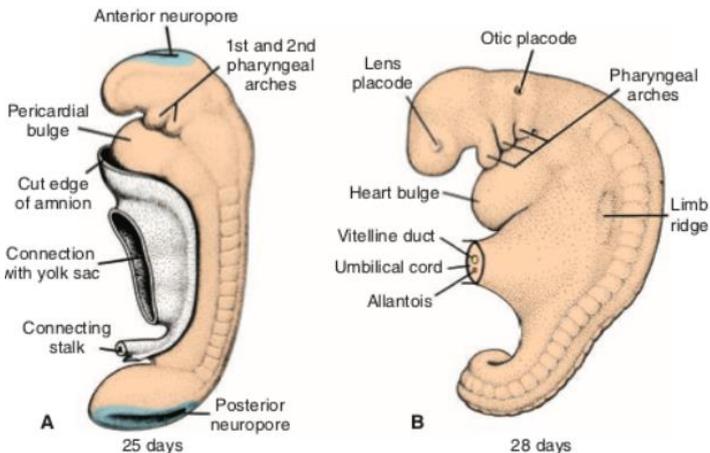
1. Jalur dorsal melalui dermis, tempat sel-sel ini akan masuk ektoderm melalui lubang-lubang lamina basalis untuk membentuk melanosit di kulit dan folikel rambut,
2. Jalur ventral melalui separuh anterior masing-masing somit menjadi ganglion sensorik neuron enteric dan simpatis, sel Schwann, dan sel medulla adrenal. Sel-sel krista neuralis juga membentuk dan bermigrasi dari lipatan saraf kranial, meninggalkan tabung saraf sebelum penutupan region ini. Sel-sel ini ikut membentuk kerangka kraniofasial, serta neuron untuk ganglion kranial, sel glia, melanosit, dan sel-sel lainnya.<sup>10</sup>

Puncak saraf Sel krista neural kranial : Komponen kerangka dan jaringan ikat lengkung faring Tulang neurokranium Pia mater dan arachnoid Sel parafolikular (C) tiroid Septum aortikopulmonalis Odontoblas (dentin gigi) Ganglia sensorik CN V, CN VII, CN IX, CN X Ganglia parasimpatis silia (CN III), pterygopalatine (CN VII), submandibular (CN IX)	Batang sel puncak saraf: Melanosit Sel Schwann Sel kromafin medula adrenal Ganglia akar dorsal Ganglia rantai simpatis Ganglia simpatik prevertebralis Ganglia parasimpatis enterik usus (Meissner dan Auerbach; CN X) Ganglia parasimpatis rongga perut/panggul
--	--

**Gambar 2. 27 Turunan dari Krista Neuralis.<sup>15</sup>**

Pada saat tabung saraf menutup, dua penebalan ektoderm bilateral, plakoda otika (lempeng telinga) dan plakoda lentis (lempeng lensa) mulai terbentuk di bagian kepala mudigah. Selama perkembangan lebih lanjut, plakoda otika ini akan mengalami invaginasi menjadi vesikula otika yang akan berkembang menjadi struktur-struktur pendengaran dan keseimbangan. Pada sekitar

waktu yang sama, plakoda lentis muncul. Lempong ini juga mengalami invaginasi dan membentuk lensa mata selama minggu kelima.<sup>10</sup>

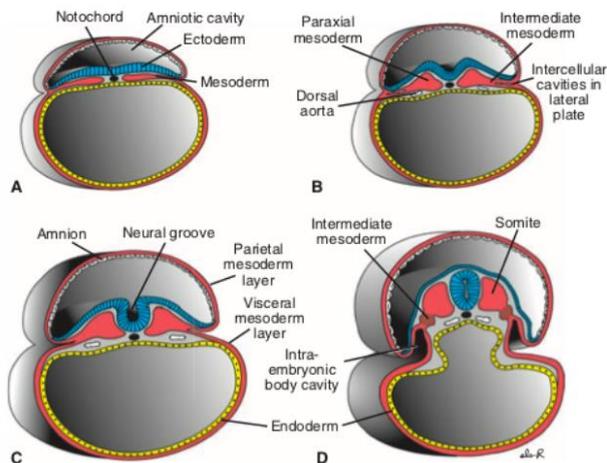


**Gambar 2. 28 Pandangan Lateral Mudigah.<sup>10</sup>**

### 2.2.5.2 Turunan Lapisan Mesodern

Pada awalnya, sel-sel lapisan mesoderm membentuk suatu lapisan tipis anyaman jaringan yang longgar di kedua sisi garis tengah. Namun, pada sekitar hari ke-17, sel-sel yang terletak dekat dengan garis tengah berproliferasi dan membentuk suatu lempeng jaringan tebal yang disebut mesoderm paraksial. Ke arah lateral, mesoderm tetap tipis dan dikenal sebagai lempeng lateral. Dengan kemunculan dan penyatuan rongga-rongga antarsel dua lempeng lateral maka jaringan ini terbagi menjadi dua lapisan: 1. Lapisan mesoderm parietal atau somatik dan 2. Lapisan mesoderm visceral atau splanknik. Bersama-sama lapisan ini melapisi suatu

rongga yang baru terbentuk yaitu rongga intraembrional.<sup>10</sup>



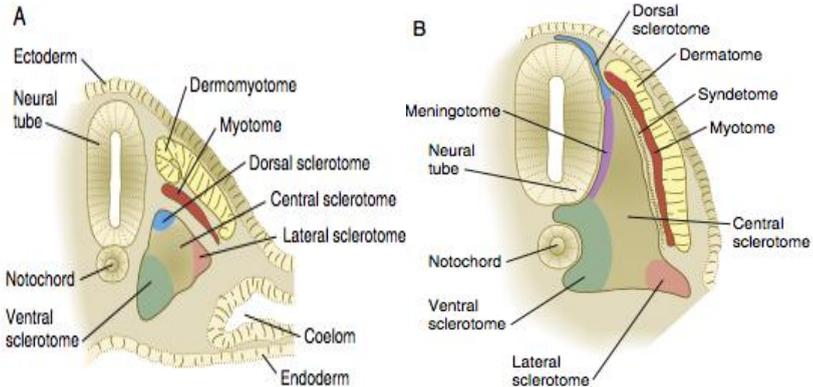
**Gambar 2. 29 Lapisan Mesodern.<sup>10</sup>**

Mesoderm paraksial akan tersusun membentuk segmen-segmen, somitomer pada awal minggu ketiga. Somitomer mula-mula muncul dibagian kepala mudigah, dan pembentukan segmen ini berlangsung dengan arah sefalokaudal. Setiap somitomer terdiri dari sel-sel mesoderm yang tersusun dalam gabungan konsentrik mengelilingi bagian tengah unit tersebut. Di daerah kepala somitomer bersama dengan segmentasi lempeng saraf membentuk neruomer dan ikut berperan dalam pembentukan mesenkim kepala. Dari daerah oksipital ke kaudal, somitomer tersusun menjadi somit-somit. Pasangan pertama somit timbul di bagian oksipital mudigah pada hari ke-20. Dari sini somit-somit baru muncul berurutan dari kranial ke kaudal dengan kecepatan sekitar tiga pasangan somit per hari sampai pada akhir minggu kelima, terdapat 42 sampai 44 pasang

somit. Terdapat 4 pasang somit oksipital, 8 pasang servikal, 12 pasang torakal, 5 pasang lumbang, 5 pasang sakral, dan 8 sampai 10 pasang koksigeal. Somit oksipital pertama dan lima sampai tujuh somit koksigeal terakhir kemudian lenyap, sedangkan sisanya membentuk kerangka sumbu badan. Karena somit muncul dengan periodisitas yang spesifik, usia mudigah dapat ditentukan secara akurat selama periode awal ini dengan menghitung jumlah somit. Somit lebih jauh dibedakan ke dalam komponen-komponen berikut: a. Sklerotom membentuk komponen tulang rawan dan tulang dari kolumna vertebral, b. Myotome membentuk otot epimerik dan hipomer, c. Dermatome membentuk dermis dan area subkutan kulit.<sup>10,15</sup>

Ketika sklerotom berkembang, ia dapat dibagi lagi menjadi banyak kompartemen, yang masing-masing menimbulkan derivat spesifik. Sel-sel dari beberapa kompartemen somit ventral, sentral, dan dorsal akan bergabung bersama untuk membentuk vertebra, sedangkan sel-sel dari kompartemen sentral dan lateral membentuk tulang rusuk. Di akhir perkembangan sklerotom, sel-sel dari tepi medialnya (meningotom) mengelilingi sumsum tulang belakang yang berkembang untuk membentuk meningen dan pembuluh darahnya. Sel somitocoel (arthrotome) bergabung dengan beberapa sel ventral untuk membentuk cakram intervertebralis dan permukaan sendi vertebral. Sinyal dari miotom akan menginduksi lapisan sel sepanjang tepi lateral sklerotom untuk menghasilkan skleraksis, faktor transkripsi yang ditemukan pada tendon. Sel-sel ini membentuk lapisan diskrit yang disebut sindotom, dan mereka mewakili

prekursor tendon yang menghubungkan otot-otot epaxial dengan asal dan penyisipan kerangka mereka.<sup>6</sup>



**Gambar 2. 30 Pembentukan Somit A. Fase awal B. Fase akhir.**<sup>6</sup>

Perkiraan Usia (Hari)	Jumlah Somit
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

**Gambar 2. 31 Hubungan jumlah somit dengan perkiraan usia dalam hari.**<sup>10</sup>

Mesoderm intermediet yang berguna untuk menghubungkan mesoderm paraksial dengan lempeng lateral secara sementara, akan berdiferensiasi menjadi struktur urogenital. Di daerah servikal dan torakal atas, bagian ini membentuk sekelompok sel-sel segmental sebagai cikal bakal nefrotom, sedangkan di bagian yang

lebih kaudal, mesoderm ini membentuk massa jaringan yang tidak bersegmen, korda nefrogenik.

Mesoderm lempeng lateral terpisah menjadi lapisan parietal dan visceral yang masing-masing melapisi rongga intraembrional dan mengelilingi organ-organ. Mesoderm dari lapisan parietal, bersama dengan ektoderm di atasnya akan membentuk dinding tubuh lateral dan ventral. Lapisan visceral dan endoderm embrional akan membentuk dinding usus. Sel mesoderm lapisan parietal yang mengelilingi rongga intraembrional akan membentuk membran tipis, membran mesotelial atau membran serosa yang akan melapisi rongga peritoneum, pleura dan perikardium, serta mensekresikan cairan serosa. Sel mesoderm lapisan visceral akan membentuk membran serosa tipis yang membungkus semua organ.<sup>10</sup>

### **2.2.5.3 Pembentukan Darah, Pembuluh Darah dan Jantung**

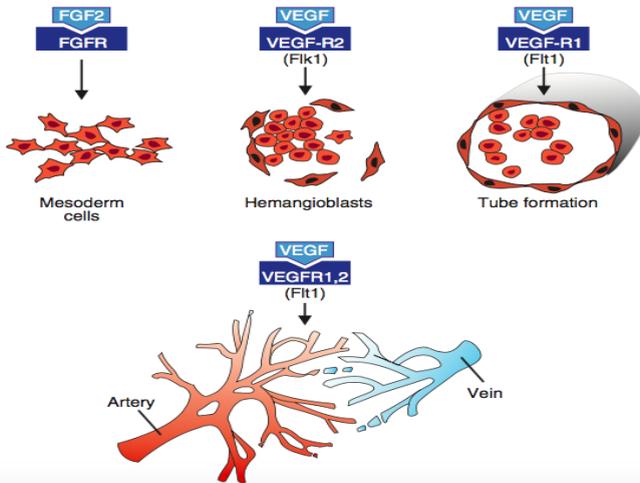
Pembuluh darah terbentuk dalam dua cara yaitu: vaskulogenesis dan angiogenesis. Vaskulogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah dari pulau-pulau darah. Sedangkan angiogenesis adalah pembentukan tunas dari pembuluh darah yang sudah ada. Pulau-pulau darah pertama kali muncul di mesoderm mengelilingi *yolk sac* pada minggu ke-3 perkembangan dan sedikit lebih lambat di mesoderm lempeng lateral dan bagian lain. Pulau-pulau ini berasal dari sel-sel mesoderm yang terinduksi untuk membentuk hemangioblas. Hemangioblas merupakan suatu precursor umum untuk pembentukan pembuluh darah dan sel darah.

Hemangioblas diinduksi oleh faktor pertumbuhan endotel vascular atau *vascular endothelial growth factor* (VGEF), yang disekresikan oleh sel-sel mesoderm disekitarnya.<sup>10</sup>

Hemangioblas dibagian tengah pulau darah membentuk sel tunas hematopoietic, prekursor bagi semua sel darah. Sedangkan hemangioblas perifer berdiferensiasi menjadi angioblast, prekursor pembuluh darah. Angioblast berproliferasi dan akhirnya terinduksi untuk membentuk sel endotel oleh VGEF yang dikeluarkan oleh sel mesoderm sekitar agar terbentuk pembuluh darah primitif.<sup>10</sup>

Setelah proses vaskulogenesis membentuk jaringan vascular primer yang mencakup aorta dorsalis dan vena-vena kardinalis, pembentukan pembuluh darah selanjutnya adalah angiogenesis. Angiogenesis merupakan pembentukan tunas pembuluh baru. Proses ini juga diperantarai oleh VGEF yang merangsang proliferasi sel endotel di titik-titik tempat pembentukan pembuluh darah baru.<sup>10</sup>

Sel-sel darah pertama kali terbentuk di pulau-pulau darah *yolk sac*, tetapi ini hanya bersifat sementara. Sel tunas hematopoietik definitif berasal dari mesoderm yang mengelilingi aorta di suatu tempat yang disebut regional aorta-gonad-mesonefron (AGM). Sel-sel ini akan mengkoloni hati yang kemudian menjadi organ hematopoetik utama pada janin. Kemudian, sel-sel tunas dari hati akan mengkoloni sumsum tulang, jaringan pembentuk darah yang definitif.<sup>10</sup>

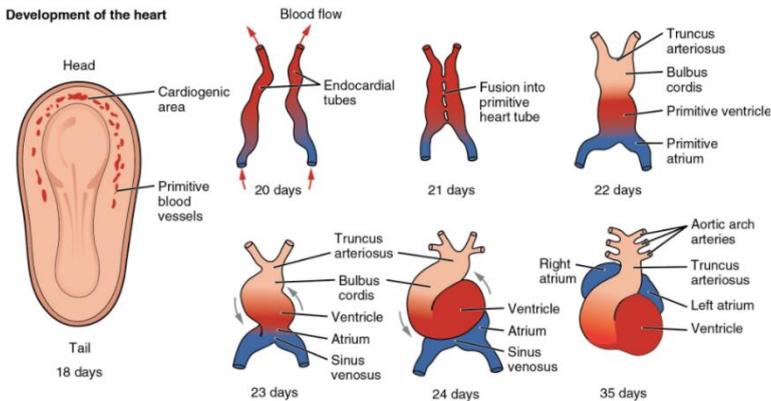


**Gambar 2. 32 Pembentukan darah dan pembuluh darah.<sup>10</sup>**

Pada pertengahan minggu ke-3 kelompok angiogenik mulai terbentuk mesoderm di ujung rostral embrio. Kelompok-kelompok ini berkumpul untuk membentuk pulau-pulau darah di wilayah kardiogenik berbentuk tapal kuda. Embrio kemudian mengalami serangkaian pelipatan. Ujung rostral dari embrio terlipat secara kranial sehingga jantung berakhir di daerah thoraks di masa depan, sementara pelipatan lateral menyatukan daerah jantung di garis tengah. Tabung jantung endotelial kemudian bergabung membentuk tabung jantung primitif tunggal dengan ujung kranial dan kaudal. Tabung jantung primitif dibagi menjadi sejumlah ruang primitif yang dipisahkan oleh alur. Dalam arah kaudal ke rostral, ruangan tersebut: (a) sinus venosus yang terdiri dari tanduk kanan dan kiri, yang menimbulkan atrium dan vena kanan; (b) atrium primitif yang berkembang menjadi beberapa atrium kanan dan semua atrium kiri; (c) ventrikel primitif yang akan

membentuk ventrikel kiri; (d) bulbus kordis, yang menimbulkan ventrikel kanan dan beberapa saluran keluar; dan (e) sepasang aorta dorsal.<sup>17</sup>

Selama minggu ketiga, jantung menjalani serangkaian gerakan pelipatan, yang mengubah bentuk jantung sehingga memungkinkan empat ruang dugaan jantung dibawa ke posisi definitif. Bentuk jantung dasar, tetapi tidak tersegmentasi, dicapai dalam empat setengah minggu. Jantung kemudian diatur lebih lanjut untuk mencapai: (a) pembentukan septum dari atrium umum ke kiri dan kanan, (b) septum kanal atrioventrikular yang umum, (c) pembagian saluran keluar, dan (d) pemisahan ventrikel ke kiri dan kanan. Walaupun jantung terus berkembang, pada sekitar hari 21 atau 22, jantung mulai berdetak dan memompa darah.<sup>17,18</sup>



**Gambar 2. 33 Pembentukan jantung.**<sup>18</sup>

#### 2.2.5.4 Turunan Lapisan Endoderm<sup>10</sup>

Saluran cerna merupakan sistem organ utama yang berasal dari endoderm. Lapisan ini melapisi permukaan ventral mudigah dan membentuk atap *yolk sac*. Dengan terbentuknya dan tumbuhnya vesikel-vesikel

otak, diskus embrional mulai menggebung ke dalam rongga amnion dan melipat secara sefalokaudal. Pelipatan paling jelas di daerah kepala dan ekor, tempat lipatan kepala dan lipatan ekor terbentuk.

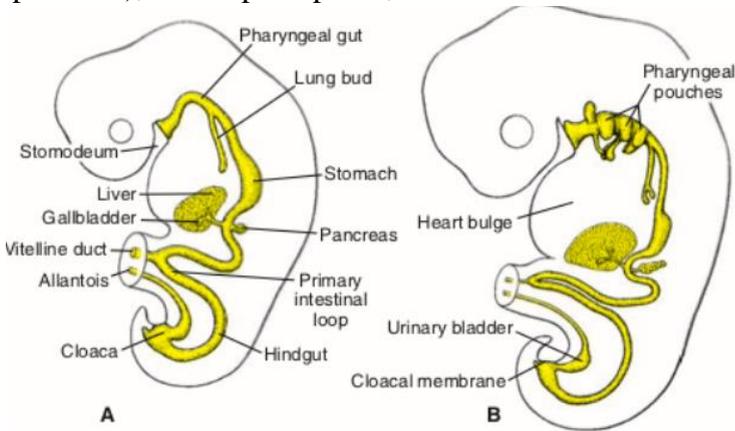
Akibat pelipatan sefalokaudal, semakin banyak bagian rongga yang dilapisi oleh endoderm yang masuk ke dalam tubuh mudigah. Di bagian anterior, endoderm membentuk *foregut* (usus depan), di bagian ekor endoderm membentuk *hindgut* (usus belakang). Bagian antara usus depan dengan usus belakang adalah *midgut* (usus tengah). Usus tengah sementara berhubungan dengan *yolk sac* melalui suatu tangkai yaitu duktus vitelinus atau omphalomesenterik.

Diujung sebaliknya, usus depan untuk sementara diikat oleh suatu membran ektoderm-endoderm yang disebut membran bukofaringealis. Pada minggu keempat, membran bukofaringealis pecah untuk membentuk suatu hubungan langsung antara rongga amnion dengan usus primitif. Usus belakang berakhir untuk sementara di suatu membran ektoderm-endoderm yaitu membran kloakalis, yang akan pecah pada minggu ketujuh untuk membentuk lubang anus.

Akibat pertumbuhan pesat somit, diskus embrional yang semula datar akan melipat ke arah lateral, dan mudigah tampak bulat. Sementara usus depan dan usus belakang sedang dibentuk, usus tengah tetap berhubungan dengan *yolk sac*. Pada awalnya hubungan ini lebar, tetapi akibat pelipatan tubuh akan menjadi panjang dan sempit untuk membentuk duktus vitelinus. Baru setelah beberapa lama, duktus vitelinus mengalami obliterasi, usus tengah akan kehilangan hubungannya dengan rongga yang semula dilapisi endoderm dan

memperoleh posisi bebasnya di dalam rongga abdomen. Hasil penting lain dari pelipatan sefalokaudal dan lateral adalah masuknya sebagian alantois ke dalam tubuh mudigah, tempat struktur ini membentuk kloaka.

Sementara usus menjadi semakin berbentuk tabung, serangkaian interaksi induktif lokal antara epitel saluran pencernaan dan mesenkim sekitarnya memulai pembentukan sebagian besar kelenjar pencernaan dan endokrin utama (misalnya, kelenjar tiroid, kelenjar ludah, pancreas), sistem pernapasan, dan hati.



**Gambar 2. 34 Lapisan Turunan Endoderm.<sup>10</sup>**

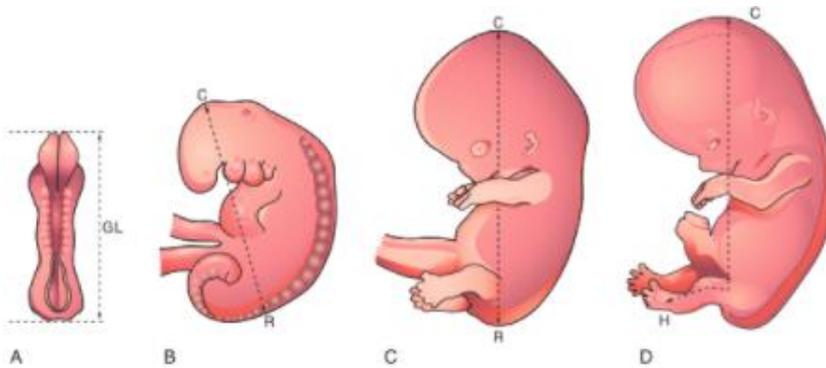
### 2.2.5.5 Penampakan Eksternal<sup>10,14</sup>

Pada akhir minggu keempat, ketika mudigah memiliki sekitar 28 somit, gambaran utama adalah somit dan arkus faring. Karena itu, usia mudigah bisa dilihat berdasarkan jumlah somit. Karena menghitung somit menjadi sulit selama bulan kedua perkembangan. Karena sulit maka perkembangan mudigah ditunjukkan dengan panjang puncak kepala-bokong (PPB; *crown-rump length*) dan dinyatakan dalam millimeter. PPB adalah ukuran dari verteks tengkorak ke titik tengah antara

puncak bokong. PPB paling sering digunakan untuk embrio yang lebih tua (14 hingga 18 minggu). Karena tidak ada penanda anatomis yang secara jelas menunjukkan PPB, orang mengasumsikan bahwa PPB terpanjang adalah yang paling akurat. Tinggi berdiri, atau panjang mahkota-tumit, kadang-kadang diukur. Panjang embrio hanyalah satu kriteria untuk menentukan usia. *Carnegie Embryonic Staging System* digunakan secara internasional; penggunaannya memungkinkan perbandingan dibuat antara temuan satu orang dan orang lain.

Selama bulan kedua, penampakan eksternal mudigah berubah akibat meningkatnya ukuran kepala dan pembentukan ekstremitas, wajah, telinga, hidung dan mata. Pada awal minggu kelima, ekstremitas atas dan bawah muncul sebagai tunas berbentuk dayung. Ekstremitas atas terletak dorsal dari penebalan pericardium setinggi somit servikal keempat hingga torakal pertama yang menjelaskan persarafannya oleh pleksus brakialis. Tunas ekstremitas bawah muncul agak belakangan tepat kaudal dari perlekatan tangkai umbilikus setinggi somit lumbal dan sakral atas. Seiring dengan pertumbuhan lebih lanjut, bagian terminal tunas-tunas tersebut menggepeng, dan muncul konstriksi sirkular yang memisahkan tunas dari segmen silindris yang lebih proksimal. Tidak lama kemudian, muncul empat alur radial yang memisahkan lima daerah yang sedikit menebal di bagian distal tunas, menandakan pembentukan jari.

Alur-alur ini, yang dikenal sebagai pancaran (*rays*), mula-mula muncul di region tangan dan segera sesudahnya di kaki, karena ekstremitas atas berkembang sedikit lebih cepat daripada ekstremitas bawah. Selagi jari tangan dan kaki terbentuk, terbentuk juga konstriksi kedua yang membagi proksimal tunas menjadi dua segmen, dan kini dapat dikenali tiga bagian ekstremitas khas seperti dewasa.



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

## KESIMPULAN

Fertilisasi merupakan penggabungan dari sperma dan sel telur di dalam uterus sampai menghasilkan zigot, dan zigot merupakan bentuk pertama kehidupan yang akan menghasilkan organisme baru. Sedangkan embriogenesis adalah lanjutan dari proses fertilisasi dan merupakan proses perkembangan zigot pada tahap awal.

Spermatozoa memiliki peran untuk membuahi sel telur, yang harus terlebih dahulu menjalani perubahan fisiologis untuk dapat melakukan fertilisasi. Kapasitas spermatozoa dan

reaksi akrosom merupakan tahap awal sebelum terjadinya fertilisasi. Hal ini merupakan tahapan pematangan sperma.

Ketika telur dibuahi dalam tuba fallopi oleh sperma, telur yang telah dibuahi mulai membelah dan membentuk bola sel. Bola sel akan menempel ke dalam lapisan rahim. Bola sel mulai membentuk lapisan dan ruang kosong. Pada titik ini dalam pertumbuhannya, bola sel disebut embrio. Embrio tumbuh hingga panjang 0,2 mm (sekitar 1/100 inci).<sup>19</sup>

Periode embrionik dimulai pada mulai minggu ketiga setelah ovulasi dan fertilisasi, yang bertepatan waktu dengan hari yang diharapkan bahwa menstruasi akan dimulai. Periode embrionik berlangsung 8 minggu dan saat organogenesis terjadi.

[Halaman Ini Sengaja Dikosongkan]