



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201902307, 24 Januari 2019

Pencipta

Nama : **Erlia Narulita, S.Pd., M.Si., Ph.D., Dr.Dra. Jekti Prihatin, M.Si.,**
Alamat : Jalan Mawar 21/12 RT.4/RW.19 Jember Lor Patrang Jember ,
Jember, Jawa Timur, 68111
Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Universitas Jember**
Alamat : Jalan Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto, Jember 68121,
Jember, Jawa Timur, 68121
Kewarganegaraan : Indonesia
Jenis Ciptaan : **Buku**
Judul Ciptaan : **Kontrasepsi Hormonal : Jenis, Fisiologi, Dan Pengaruhnya Bagi Rahim**
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 15 Desember 2017, di JEMBER
Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.
Nomor pencatatan : 000132751

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.

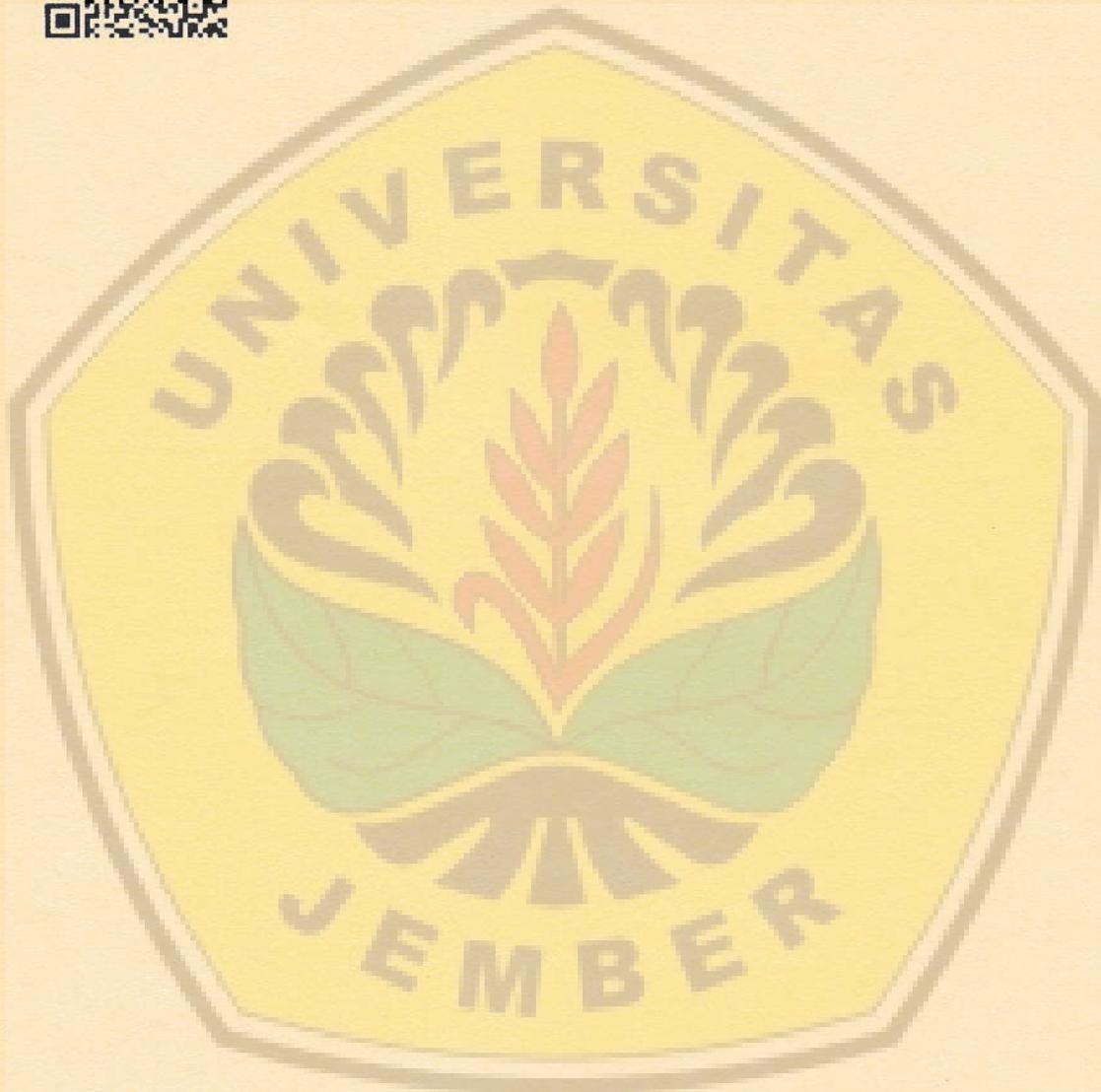


a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

LAMPIRAN PENCIPTA

No	Nama	Alamat
1	Erlia Narulita, S.Pd., M.Si., Ph.D.	Jalan Mawar 21/12 RT.4/RW.19 Jember Lor Patrang Jember
2	Dr.Dra. Jekti Prihatin, M.Si.	Jl. Semeru II/ C-2 RT.3/RW/.10 Sumbesari Jember



Digital Repository Universitas Jember

✘ **Erlia Narulita**

✘ **Jekti Prihatin**

KONTRASEPSI HORMONAL

Jenis, Fisiologi dan Pengaruhnya bagi Rahim

EDITOR :

● Prof. Dr. Joko Waluyo, M.Si.

**KONTRASEPSI
HORMONAL**

Jenis, Fisiologi dan Pengaruhnya bagi Rahim

Erlia Narulita & Jekti Prihatin



**KONTRASEPSI
HORMONAL**

Jenis, Fisiologi dan Pengaruhnya bagi Rahim

KONTRASEPSI HORMONAL

JENIS, FISILOGI DAN PENGARUHNYA BAGI RAHIM

Penulis:

Erlia Narulita
Jekti Prihatin

ISBN: 978-602-61803-6-0

Desain Sampul dan Tata Letak

Noerkoentjoro W.D.
Fatkhur Rokhim

Penerbit:

UPT Penerbitan Universitas Jember

Redaksi:

Jl. Kalimantan 37
Jember 68121
Telp. 0331-330224, Voip. 0319
e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Distributor Tunggal:

UNEJ Press
Jl. Kalimantan 37
Jember 68121
Telp. 0331-330224, Voip. 0319
e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.

KATA PENGANTAR

Indonesia merupakan negara terbesar keempat di dunia dalam hal jumlah penduduk. Permasalahan yang sangat menonjol adalah jumlah penduduk yang semakin meningkat, penyebaran penduduk yang tidak merata dan kualitas penduduk yang masih rendah. Salah satu usaha pemerintah untuk menekan pertumbuhan penduduk adalah dengan jalan mengurangi jumlah kelahiran melalui program Keluarga Berencana, yaitu dengan penggunaan kontrasepsi.

Sampai saat ini kontrasepsi di Indonesia telah mengalami evolusi yang cukup signifikan dalam hal daya guna, keamanan, harga, estetik, kemudahan didapat dan efek samping yang minimal. Dengan mengenal seluk beluk alat kontrasepsi, mulai dari apa itu kontrasepsi hingga efek samping yang ditimbulkan diharapkan ke depan kontrasepsi dapat dengan mudah diterima dan dijangkau oleh masyarakat Indonesia terutama masyarakat Indonesia yang tinggal di daerah terpencil. Untuk itu perlu ditingkatkan edukasi yang optimal mengenai penggunaan kontrasepsi.

Buku ini memuat bukti-bukti empiris dari penggunaan pil KB sintetik terhadap kadar estradiol dan pengaruhnya pada histologi uterus. Dan diharapkan dapat menjadi bahan sumber belajar bagi masyarakat, pelajar, dan calon dokter serta kalangan lain yang terkait sehingga dapat memberikan informasi yang dibutuhkan guna memperluas ilmu pengetahuan yang dimiliki. Kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna, karenanya kritikan dan saran yang membangun sangat kami harapkan. Semoga sumbangsih kecil ini bermanfaat bagi pembaca dan bagi perkembangan serta kemajuan dunia pendidikan dan ilmu pengetahuan di tanah air tercinta.

Jember, September 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
IDENTITAS BUKU	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
BAB 1. Pendahuluan	1
BAB 2. Reproduksi Wanita	3
A. Organ Reproduksi Wanita	3
Organ Genitalia Internal	3
1) Uterus	3
2) Korpus Uteri	5
3) Tuba Falopi	5
4) Ovarium	7
B. Hormon yang Berperan dalam Reproduksi	7
1. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>	7
2. <i>Luteinizing Hormone (LH)</i>	7
3. <i>Follicle Stimulating Hormone (FSH)</i>	8
4. Estrogen	8
5. Progesteron	9
C. Siklus Menstruasi	10
D. Siklus Estrus	12
BAB 3. Kontrasepsi Hormonal	15
A. Pengertian Kontrasepsi Hormonal	16
B. Mengenal Jenis Kontrasepsi Oral (Pil KB)	18
1. Monofasik	18
2. Bifasik	19
3. Trifasik	20
4. Tablet-tablet yang terlupa diminum	21
C. Manfaat	22
D. Keterbatasan	22
E. Wanita yang dapat menggunakan pil kombinasi	23

F. Wanita yang tidak boleh menggunakan pil kombinasi	23
G. Waktu mulai menggunakan pil kombinasi	24
1. Siklus menstruasi normal	24
2. Amenorik	24
3. Pascapersalinan (menyusui)	24
4. Pascapersalinan (tidak menyusui)	24
5. Pasca-aborsi	25
6. Berganti dari metode hormon lain	25
7. Berganti dari metode non-hormon (selain AKDR)	25
8. Berganti dari AKDR (termasuk AKDR-LNG)	25
H. Hormon yang Terkandung dalam Kontrasepsi Oral (Pil KB)	26
I. Mekanisme Kerja Hormon yang Terkandung dalam Pil KB	26
BAB 4. Metode Pembuatan Preparat Permanen Uterus dan Pengukuran	29
BAB 5. Pengaruh Hormon Pil KB Terhadap Organ dan Fisiologi Reproduksi Wanita	32
A. Pengaruh Hormon Progesteron yang Terdapat di dalam Pil KB terhadap Rahim (Uterus)	32
B. Pengaruh Hormon Progesteron yang Terdapat di dalam Pil KB terhadap Kadar Estradiol (Estrogen)	34
C. Pengaruh Fase Siklus Estrus terhadap Tebal Endometrium	36
D. Pengaruh Hormon Estrogen terhadap Siklus Estrus	38
E. Pengaruh Hormon Estrogen terhadap Kadar Estradiol	41
F. Pengaruh Hormon Estrogen terhadap Endometrium Uterus	43
BAB 6. Penutup	48
Daftar Pustaka	49
Glosarium	51
Indeks	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1	Struktur anatomi uterus 5
Gambar 2	Penampang potongan ovarium 6
Gambar 3	Mekanisme fisiologi menstruasi 14
Gambar 4	Pil KB monofasik 18
Gambar 5	Pil KB bifasik 19
Gambar 6	Pil KB trifasik 20
Gambar 7	Mekanisme kerja pil KB 28
Gambar 8	Penampang membujur uterus mencit 32
Gambar 9	Mekanisme umpan balik negatif pelepasan fsh (pengaruh estrogen) dan lh (pengaruh progesteron) oleh pituitari 34
Gambar 10	Preparat apusan vagina pada siklus estrus 36
Gambar 11	Fase penyusun siklus estrus 39
Gambar 12	Penampang membujur endometrium mencit (<i>Mus musculus</i>) 44
Gambar 13	Skema mekanisme kerja hormon estrogen yang diinduksikan pada mencit perlakuan 46

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1	Komposisi dan jenis beberapa kontrasepsi oral	27
Tabel 2	Perbedaan tebal endometrium antara kontrol dan perlakuan progesteron	31
Tabel 3	Perbedaan kadar estradiol antara kontrol dan perlakuan progesteron	33
Tabel 4	Pengaruh fase siklus estrus terhadap tebal endometrium	36
Tabel 5	Pengaruh hormon estrogen terhadap kadar estradiol (pg/mL).	41
Tabel 6	Pengaruh hormon estrogen terhadap tebal endometrium (mm ²)	43
Tabel 7	Perbedaan tebal endometrium pada setiap fase penyusun siklus estrus (mm ²)	43

BAB 1 PENDAHULUAN

Keluarga berencana (KB) adalah tindakan yang membantu individu atau pasangan suami istri untuk mendapatkan tujuan-tujuan tertentu, menghindari kelahiran yang tidak diinginkan, mendapatkan kelahiran yang memang diinginkan, mengatur interval di antara kehamilan, mengontrol waktu saat kelahiran dalam hubungan dengan umur suami istri, dan menentukan jumlah anak dalam keluarga (WHO dalam Hartanto, 2004). Dengan demikian maka bimbingan, pendidikan serta pengarahan amat diperlukan agar masyarakat dengan kesadarannya sendiri dapat menghargai dan menerima pola keluarga kecil sebagai salah satu langkah utama untuk meningkatkan kesejahteraan hidupnya. Program keluarga berencana (KB) di Indonesia dijalankan dengan cara kontrasepsi yaitu upaya untuk mencegah terjadinya kehamilan (Info Sehat, 2008). Ada beberapa macam alat kontrasepsi dalam program keluarga berencana yaitu pil KB, spiral, vesektomi, suntik, IUD dan juga kondom. Menurut data BKKBN (2016), peserta KB baru secara nasional pada 2015 meningkat 21,3% dari sebelumnya sebanyak 840.422 peserta. Apabila dilihat premix kontrasepsi maka persentasenya adalah sebagai berikut: 60.979 peserta IUD (7,26%), 9.185 peserta MOW (1,09%), 1.959 peserta MOP (0,23%), 69.960 peserta Kondom (8,32%), 5306 peserta Implant (6,46%), 406.602 peserta Suntikan (48,38%), dan 237.431 peserta pil (28,25%) (www.bkkbn.go.id, 2016).

Berdasarkan data tersebut penggunaan pil KB menduduki posisi kedua setelah metode kontrasepsi suntikan, dengan kata lain metode kontrasepsi oral / pil KB banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia. Hal ini dapat disebabkan karena penggunaan metode kontrasepsi hormonal (suntikan/pil) lebih praktis dalam pemakaiannya. Pil KB ini mengandung kombinasi antara hormon estrogen dan progesteron. Pemberian estrogen saja pada pil KB akan menyebabkan penyakit hiperplasia sehingga untuk mencegah hal itu terjadi maka estrogen dalam pil KB dikombinasikan dengan progesteron (Herman, 1996).

Kontrasepsi steroid sangat efektif, relatif aman dan mudah digunakan, sedangkan prospek pengembangan metoda nonsteroid yang baru sulit sehingga penelitian dewasa ini lebih menekankan pada pengembangan sistem baru dalam pemberian kontrasepsi steroid. Beberapa diantara steroid aktif oral yang mula-mula digunakan untuk inhibisi ovulasi memiliki aktivitas estrogenik bawaan dan beberapa sediaan progestin ternyata terkontaminasi oleh estrogen. Kenyataan ini mendukung kenyataan bahwa estrogen meningkatkan efek supresif progestin dan mendukung penggunaan kombinasi keduanya. Untuk meminimalkan efek samping dengan tetap menjamin fungsi kontrasepsi maka dosis progesteron dan estrogen harus dikurangi (Herman, 1996).

Dalam kehidupan di masyarakat masih kurang pengetahuan masyarakat tentang gambaran secara jelas bagaimana kondisi uterus setelah melakukan program KB, sehingga diperlukan media yang relevan dan secara jelas dapat menggambarkan kondisi uterus setelah melakukan program KB. Media yang tepat untuk menggambarkan kondisi uterus setelah melakukan program KB yaitu preparat histologi yang menunjukkan adanya pengaruh hormon terhadap organ tersebut.

BAB 2 REPRODUKSI WANITA

A. Organ Reproduksi Wanita

Organ reproduksi wanita terdiri atas organ eksternal dan internal, yang sebagian besar terletak dalam rongga panggul. Organ eksternal (sampai vagina) berfungsi sebagai alat kopulasi, sedangkan organ internal berfungsi untuk ovulasi, fertilisasi ovum, transportasi blastocyst, implantasi, pertumbuhan fetus, dan kelahiran. Fungsi sistem reproduksi wanita dikendalikan oleh hormon-hormon gonadotropin atau steroid dari poros hormonal thalamus – hypothalamus – hipofisis – adrenal – ovarium. Selain itu terdapat organ atau sistem ekstra genital yang juga dipengaruhi oleh siklus reproduksi, yaitu payudara, kulit daerah tertentu, pigmen dan sebagainya (Yatim, 1994).

Hormon sintetis yang terdapat dalam pil KB akan lebih terlihat pengaruhnya pada organ genitalia internal wanita, sebab hal ini terkait dengan fisiologi dari organ genitalia internal yang akan dipengaruhi oleh hormon sintetis tersebut. Pada bahasan reproduksi wanita ini akan dibahas tentang organ genitalia internal wanita serta siklus reproduksi yang terkait dengan organ genitalia internal tersebut.

Organ Genitalia Internal

1) Uterus

Merupakan organ reproduksi wanita yang utama, yang berbentuk seperti buah pir dan terletak di puncak vagina. Terletak di belakang kandung kemih dan di depan rektum, dan diikat oleh enam ligamen. Dinding uterus terdiri atas tiga lapisan utama, yaitu: (1) membrana serosa yang membungkus seluruh organ; (2) miometrium yang terdiri atas tiga lapisan – lapisan otot dalam yang tersusun melingkar, lapisan otot luar yang membujur, dan lapisan vaskuler yang memisahkan kedua lapisan otot tersebut; dan (3) endometrium yang terdiri atas lapisan epithelium yang membatasi : lumen, lapisan glanduler, dan jaringan pengikat (Nalbandov, 1990).

Miometrium biasanya merupakan lapisan yang paling tebal di antara ketiga lapisan tersebut. Lapisan vaskulernya terisi oleh pembuluh – pembuluh darah penting untuk mensuplai uterus. Otot polos pada

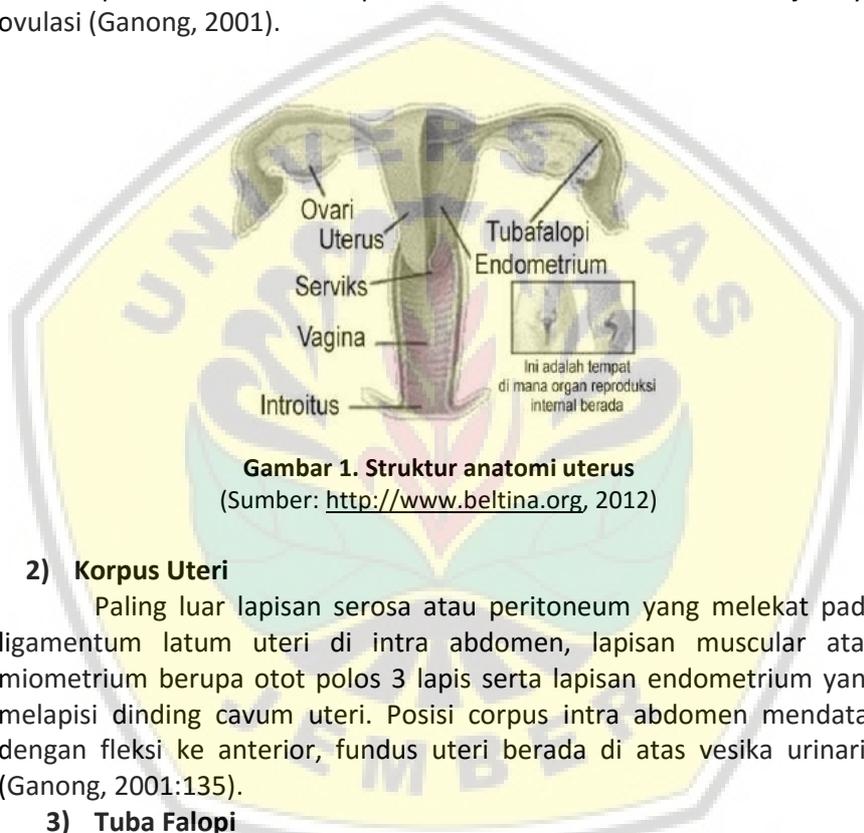
miometrium ternyata mampu tumbuh sangat panjang saat kebuntingan, dan otot polos ini juga tanggap (reponsif) terhadap hormon, pada saat kelahiran dan kadang – kadang pada saat lain menyebabkan uterus berkontraksi (Nalbandov, 1990).

Uterus terbagi menjadi dua bagian (Gambar 1), yaitu serviks dan korpus (badan rahim). Serviks merupakan uterus bagian bawah yang membuka ke arah vagina. Korpus biasanya bengkok ke arah depan. Selama masa reproduktif, panjang korpus adalah dua kali dari panjang serviks. Korpus merupakan jaringan kaya otot yang bisa melebar untuk menyimpan janin (Wiknojosastro, 1997). Selama proses persalinan, dinding ototnya mengkerut sehingga bayi terdorong keluar melalui serviks dan vagina. Suatu organ muskular berbentuk seperti buah pir, dilapisi peritoneum (serosa). Selama kehamilan berfungsi sebagai tempat implantasi, retensi dan nutrisi konseptum. Pada saat persalinan dengan adanya kontraksi dinding uterus dan pembukaan serviks uterus, isi konsepsi dikeluarkan.

Uterus terdiri dari corpus, fundus, cornu, isthmus dan serviks uteri. Bagian bawah berhubungan dengan vagina melalui serviks, sedangkan bagian atas di kedua sisi uterus berhubungan dengan tuba fallopii. Sebagian besar uterus terdiri dari otot yang dikenal sebagai endometrium. Serviks merupakan bagian bawah uterus yang sempit yang berhubungan dengan ujung vagina yang atas. Berbentuk silinder dan terjulur melintasi bagian anterior atas dinding vagina. Terdiri dari pars vaginalis (berbatasan/menembus dinding dalam vagina) dan pars supravaginalis. Terdiri dari tiga komponen utama, yaitu otot polos, jalinan jaringan ikat (kolagen dan glikosianin) dan elastin. Bagian luar di dalam rongga vagina yaitu portio cervicis uteri (dinding) dengan lubang ostium uteri externum (luar, arah vagina) dilapisi epitel skuamokolumnar mukosa serviks, dan ostium uteri internum (dalam, arah cavum) (Guyton, 2008).

Selama masa reproduktif, lapisan lendir vagina memiliki permukaan berkerut-kerut. Sebelum pubertas dan sesudah menopause, lapisan lendir menjadi licin. Sebelum melahirkan (nullipara/primigravida) lubang ostium externum bulat kecil, setelah pernah/riwayat melahirkan (primipara/multigravida) berbentuk garis melintang (Cummings, 2004). Posisi serviks mengarah ke kaudal-posterior, setinggi spina ischiadica. Kelenjar mukosa serviks menghasilkan lendir getah serviks yang mengandung glikoprotein kaya karbohidrat (musin) dan larutan berbagai garam, peptida dan air. Ketebalan mukosa dan viskositas lendir serviks

dipengaruhi siklus haid. Serviks biasanya merupakan penghalang yang baik bagi bakteri, kecuali selama masa menstruasi dan selama masa ovulasi. Saluran di dalam serviks sempit, bahkan terlalu sempit sehingga selama kehamilan, janin tidak dapat melewatinya. Tetapi pada proses persalinan saluran ini akan meregang sehingga bayi bisa melewatinya. Saluran serviks dilapisi oleh kelenjar penghasil lendir. Lendir ini tebal dan tidak dapat ditembus oleh sperma kecuali sesaat sebelum terjadinya ovulasi (Ganong, 2001).



Gambar 1. Struktur anatomi uterus
(Sumber: <http://www.beltina.org>, 2012)

2) Korpus Uteri

Paling luar lapisan serosa atau peritoneum yang melekat pada ligamentum latum uteri di intra abdomen, lapisan muscular atau miometrium berupa otot polos 3 lapis serta lapisan endometrium yang melapisi dinding cavum uteri. Posisi corpus intra abdomen mendatar dengan fleksi ke anterior, fundus uteri berada di atas vesika urinaria (Ganong, 2001:135).

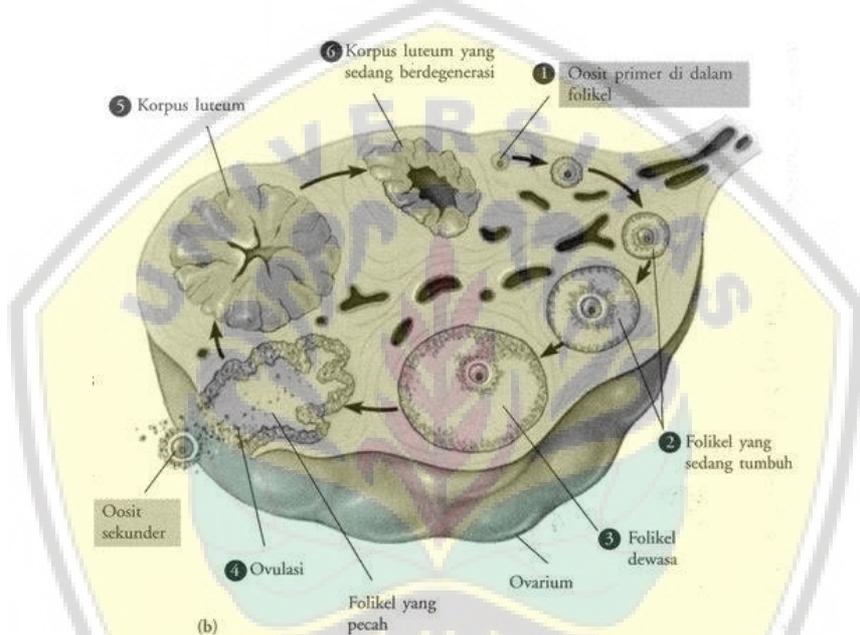
3) Tuba Falopi

Merupakan dua saluran halus yang menghubungkan ovarium dengan uterus. Embriologik uterus dan tuba berasal dari duktus Mulleri. Sepasang tuba kiri-kanan, panjang 8-14 cm, berfungsi sebagai jalan transportasi ovum dari ovarium sampai cavum uteri. Ujung dari tuba kiri dan kanan membentuk corong sehingga memiliki lubang yang lebih besar agar sel telur jatuh ke dalamnya ketika dilepaskan dari ovarium.

Dinding tuba terdiri dari tiga lapisan, yaitu serosa, *muscular* dan mukosa dengan epitel bersilia. Tuba falopi terdiri dari *pars interstitialis*, *pars isthmica*, *pars ampularis* serta *pars infundibulum* dengan fibria. Saat

ovum menjadi matang, folikel serta dinding ovarium akan pecah dan ovum melepaskan diri masuk ke dalam tuba falopi.

Ovum akan sampai di uterus melalui bantuan silia yang terletak di lapisan dalam tuba falopi. Perjalanan ini memakan waktu berjam-jam atau bahkan berhari-hari. Jika ovum dibuahi saat di tuba falopi, maka akan melekat pada endometrium saat tiba di uterus. Perlakuan ini menandakan permulaan kehamilan (Pearce, 1997).



Gambar 2. Penampang potongan ovarium. Menggambarkan tahapan perkembangan folikel ovarium yang menyertai oogenesis. 1. Masing-masing oosit primer berkembang di dalam sebuah folikel. 2. Sebagai respon terhadap FSH, beberapa folikel tumbuh. 3. Umumnya hanya satu yang matang. 4. Dalam proses yang dikenal sebagai ovulasi, folikel pecah, yang membebaskan sebuah oosit sekunder. 5. Jaringan folikuler sisanya berkembang menjadi korpus luteum. 6. Mengalami disintegrasi ketika fertilisasi tidak terjadi. Untuk memudahkan, tahapan tersebut disajikan sebagai siklus (tanda panah), meskipun tiap tahap terjadi pada waktu yang berlainan dan tidak pernah terjadi secara bersamaan di dalam ovarium. Pada ovarium yang sebenarnya, masing-masing folikel tetap berada di satu tempat selama mengalami serangkaian tahapan tersebut (Campbell, 2010).

4) Ovarium

Organ endokrin berbentuk oval, terletak di dalam rongga peritoneum, sepasang kiri-kanan. Ovarium adalah organ perempuan yang menghasilkan ovum. Ovarium dilapisi mesovarium, sebagai jaringan ikat dan jalan pembuluh darah dan saraf, terdiri dari korteks dan medulla. Ovarium tidak menempel pada tuba falopi tetapi menggantung dengan bantuan sebuah ligamen. Ovarium berfungsi dalam pembentukan dan pematangan folikel menjadi ovum (Gambar 2), ovulasi, sintesis dan sekresi hormon-hormon steroid (estrogen oleh teka interna folikel, progesteron oleh korpus luteum pasca ovulasi) (Gardner, 1995).

B. Hormon yang Berperan dalam Reproduksi Wanita

Fungsi reproduksi manusia diatur oleh Hipotalamus. Sebagai pusat pengaturan homeostasis, hipotalamus mengatur pengeluaran hormon yang bekerja pada gonad. *Gonadotropin releasing hormon* (GnRH) yang disekresikan dari hipotalamus akan berikatan dengan reseptor *gonadotrophs* di hipofisis anterior merangsang pengeluaran *gonadotropine hormon* (LH dan FSH) masuk ke dalam aliran darah menuju gonad. Di gonad, LH dan FSH menstimulasi sekresi hormon steroid reproduksi seperti testosteron, estrogen dan progesteron. Hormon reproduksi menghambat sekresi GnRH dan *gonadotropin hormon* melalui umpan balik negatif (Millar, *et al.*, 2004; Kanasaki, *et al.* 2017).

1. *Gonadotropin Releasing Hormone*

Luteneizing hormon (LH) dan *follicle-stimulating hormon* (FSH) disebut juga hormon gonadotropin karena menstimulasi gonad. Gonad memang bukan organ esensial untuk hidup, tetapi esensial untuk reproduksi. Ada dua hormon yang disekresikan dari sel-sel hipofisis anterior *gonadotroph*. Sebagian besar sel *gonadotroph* hanya mensekresikan LH atau FSH, tetapi sebagian lagi mensekresikan kedua hormon. Kedua hormon ini hanya berpengaruh di testis dan ovarium. Bersama, keduanya mengatur fungsi reproduksi laki-laki dan perempuan (Millar, *et al.*, 2004; Kanasaki, *et al.* 2017).

2. *Luteinizing Hormone* (LH)

Pada laki-laki dan perempuan, LH menstimulasi sekresi hormon steroid dan organ reproduksi. Pada testis, LH berikatan dengan

reseptornya di interstitial sel (*sel Leydig*), menstimulus sintesa dari sekresi testosteron. Sedangkan sel-sel theca di ovarium akibat stimulasi LH, mensekresikan testosteron yang kemudian diubah menjadi estrogen oleh sel granulosa. Pada wanita, pelepasan dari sel telur yang matang di ovarium dipicu oleh lonjakan sekresi LH yang besar dikenal sebagai *preovulatory LH surge*. Sel-sel sisa dalam folikel ovarium berproliferasi menjadi corpus luteum, yang kemudian mensekresikan hormon steroid progesteron dan estradiol. Progesteron menyebabkan penambahan vaskular dinding endometrium dan penting untuk mempertahankan kehamilan. Pada sebagian Mammalia, LH diperlukan untuk melanjutkan perkembangan dan fungsi corpus luteum. Penamaan *Luteinizing Hormone* berasal dari pengaruh perangsangan luteinisasi dari folikel ovarium (Millar, *et al.*, 2004).

3. Follicle Stimulating Hormone (FSH)

Seperti namanya, FSH menstimulasi pematangan folikel ovarium. Primary folikel yang terdiri atas satu lapis sel, oleh FSH akan berkembang menjadi folikel sekunder yang ditandai dengan terbentuknya sel-sel granulosa. Pemberian FSH kepada manusia dan hewan memacu superovulasi, atau perkembangan folikel ovarium matang lebih dan jumlah yang biasanya. FSH juga berguna untuk spermatogenesis. FSH melekat pada reseptornya di sel Sertoli, untuk mendukung pematangan sel-sel sperma (Millar, *et al.*, 2004).

4. Estrogen

Estrogen merupakan salah satu hormon reproduksi pada hewan betina. Hormon ini terutama disekresi oleh sel-sel granulosa penyusun folikel ovarium. Struktur hormon estrogen tersusun atas 18 atom C, gugus -OH fenolik pada C-3, sifat aromatik cincin A dan tidak mempunyai gugus metil pada C-10 (Dellman dan Brown, 1992 dalam Sitaswi, 2007). Bentuk hormon estrogen dalam tubuh hewan betina berupa estradiol 17- β , estron dan estriol, namun yang paling poten dan dijumpai dengan jumlah yang cukup tinggi dan paling poten dalam tubuh adalah estradiol 17- β (Hiller, 1995; Ganong, 2003 dalam Sitaswi, 2007; Hamilton, *et al.*, 2017).

Estrogen dibentuk oleh sel-sel granulosa dalam folikel ovarium melalui serangkaian konversi melalui reaksi enzimatik. Substrat utama pembentuk estrogen adalah kolesterol. Kolesterol secara berurutan mengalami perubahan menjadi pregnenolon, progesteron, 17 α -hidroksi

progesteron, androstenedion dan testoteron. Androstenedion kemudian diubah menjadi estron, sedangkan testoteron diubah menjadi estradiol 17- β , baik di sel teka maupun sel granulosa pada folikel ovarium. Sintesis hormon estrogen akan meningkat seiring dengan perkembangan folikel dalam ovarium (Hamilton, et al., 2017).

Fluktuasi hormon estradiol 17- β selama satu siklus estrus sejalan dengan perkembangan folikel dalam ovarium. Saat perkembangan folikel (fase folikular) hormon ini mengalami kenaikan secara bertahap, seiring perkembangan folikel primer menjadi folikel tersier. Puncak sekresi hormon estradiol terjadi sebelum terjadi ovulasi. Setelah terjadi ovulasi dan terbentuk korpus luteum pada ovarium (fase luteal), hormon ini mengalami penurunan secara bertahap sampai akhir fase luteal (Chateau and Boehm, 1995 dalam Sitasiwi, 2007; Hamilton, et al., 2017).

Di samping efeknya terhadap pertumbuhan otot uterus, estrogen juga memainkan peranan penting dalam perkembangan lapisan dalam endometrium. Paparan kontinu terhadap estrogen dalam waktu lama menyebabkan hiperplasia endometrium yang biasanya disertai pola pendarahan abnormal. Jika produksi estrogen terkoordinasi baik dengan produksi progesteron selama siklus menstruasi normal, maka akan terjadi pendarahan periodik dan pelepasan dalam endometrium secara teratur (metabolisme hormon steroid).

5. Progesteron

Progesteron adalah hormon steroid yang disekresi oleh korpus luteum, placenta dan sejumlah kecil dari folikel. Hormon ini berperan dalam peristiwa menstruasi serta kehamilan. Progesteron sama halnya seperti hormon steroid yang lain, disintesis dari pregnenolone, suatu derivat kolesterol. Dua persen progesteron beredar dalam plasma dalam bentuk bebas, sedangkan 80% berikatan dengan albumin dan 18% berikatan dengan *corticosteroid-binding globulin* (Ganong, 2003).

Progesteron bersama-sama dengan estrogen memegang peranan penting di dalam regulasi seks hormon wanita. Pada wanita, pregnenolon diubah menjadi progesteron atau 17 α -hidroksipregnenolone dan perubahan ini tergantung dari fase ovulasi dimana progesteron disekresi oleh korpus luteum dalam jumlah yang besar. Progesteron juga merupakan prekursor untuk testoteron dan estrogen, pada saat terjadi metabolisme 17 α -hidroksiprogesteron menjadi dehidroepiandrosteron yang dikonversi menjadi 4 androstenedion dengan bantuan enzim 17 α hidroksilase pregnenolon (Anwar, 2006).

Progesteron berperan di dalam organ reproduksi termasuk kelenjar mammae dan endometrium serta peningkatan suhu tubuh manusia. Organ target progesteron yang lain adalah uterus, dimana progesteron membantu implantasi ovum. Selama kehamilan progesteron mempertahankan plasenta, menghambat kontraktilitas uterus dan mempersiapkan mammae untuk proses laktasi (Anwar, 2006).

C. Siklus menstruasi

Setiap wanita memiliki indung telur yang menghasilkan sel telur atau ovum sejak dilahirkan tapi dalam keadaan belum matang. Sel telur ini dibungkus oleh sel-sel yang disebut sel folikel. Proses pematangan folikel akan dimulai waktu wanita mulai memasuki usia pubertas. Bersamaan dengan terjadinya pematangan di indung telur terjadi pula peningkatan hormon estrogen dalam darah. Selain itu hormon progesteron yang ada pada wanita menyebabkan penebalan pada lapisan selaput lender rahim (endometrium). Setelah folikel matang sel telur akan keluar dari indung telur, proses ini disebut ovulasi. Sementara itu kadar hormon progesteron akan menyebabkan selaput lendir rahim (endometrium) yang sudah mulai menebal tadi akan bertambah banyak pembuluh darahnya (Yatim, 1994).

Pembuluh darah yang banyak disediakan untuk persediaan makanan bagi janin/jika sel telur dibuahi oleh sperma dan menjadi janin tapi hal ini terjadi jika sel telur yang berjalan dalam tuba fallopi menuju ovarium bertemu dengan sperma maka terjadi pembuahan. Jika tidak persiapan yang ada pada dinding rahim tadi tidak diperlukan tadi. Karena itu lapisan endometrium ini bersama sel telur yang tidak dibuahi tadi akan meluruh dan keluar dari rahim melalui vagina. Inilah yang disebut dengan haid/menstruasi atau datang bulan (Setiadji, 2007). Pada umumnya darah haid bersifat cair berbentuk seperti agar-agar, berwarna merah gelap dan biasanya selama 2 hari sampai 6 hari bagi setiap putaran haid. Darah yang mengalir ini merupakan guguran lapisan sel-sel pada dinding uterus akibat pecahnya selaput lendir rahim karena ovum tidak dibuahi oleh sperma.

Pada awal setiap siklus menstruasi, terjadi pemilihan folikel dan FSH akan menstimulasi perkembangan folikel pada kedua ovarium. Pada hari ke-6 atau ke-7 siklus ovulatorik, sebuah folikel terseleksi untuk menjadi folikel dominan. Pertumbuhan folikel dominan tersebut berlanjut disertai replikasi sel granulosa, akumulasi cairan dalam folikel dan peningkatan produksi estradiol, yang semuanya dipengaruhi oleh

FSH. Folikel lain yang tidak terseleksi mengalami degenerasi. FSH akan memicu pematangan folikel sampai menjadi folikel de Graaf. Estrogen yang tinggi akan merangsang pengeluaran LH.

Puncak LH terjadi akibat adanya rangsangan hormon estrogen terhadap hipofisis. Untuk terjadinya ovulasi diperlukan gonadotropin dan estrogen. Ovulasi baru dapat terjadi bila cairan folikel tersebut mengandung kadar estrogen yang tinggi. Sinyal untuk terjadinya ovulasi justru datangnya dari folikel itu sendiri dengan adanya rangsangan estrogen terhadap hipofisis.

Gonadotropin hanya memicu proses pembentukan estrogen, dan estrogen inilah yang kelak menentukan perlunya ovulasi atau tidak. Estrogen akan memberikan sinyal kepada hipofisis untuk segera mengeluarkan LH. Perkembangan folikel sangat tergantung pada rasio FSH/LH di dalam folikel itu sendiri. Jika FSH lebih tinggi daripada LH, folikel dapat terus tumbuh, karena FSH dapat mengubah androgen menjadi estrogen melalui enzim aromatase. FSH yang rendah tidak dapat mengubah androgen menjadi estrogen, sehingga kadar androgen dalam cairan folikel meningkat (Adinegara, 2006).

Dengan berakhirnya haid beberapa hari benih telur mulai menjalani proses pematangan menjadi sel telur (ovum) dalam proses ini benih-benih telur yang semula tampak sebagai bintik-bintik kecil berubah bentuk menjadi gelembung-gelembung telur yang semakin lama menjadi semakin besar. Pada suatu ketika salah satu dari gelembung tersebut menjadi demikian besarnya sehingga menonjol dipermukaan indung telur. Setelah itu gelembung telur tersebut pecah dan melepaskan sel telur yang sudah matang. Peristiwa ini disebut ovulasi (Yatim, 1994). Setelah ovulasi sisa dari gelembung telur yang pecah tadi berubah menjadi suatu badan kuning (*corpus luteum*). Bila tidak terjadi kehamilan maka menjelang haid berikutnya badan kuning tersebut menjadi kisut dan menghilang dari indung telur.

Waktu yang dibutuhkan untuk pematangan ovum dapat berubah-ubah pada seorang wanita dan berbeda-beda pada setiap wanita yang satu dengan yang lainnya. Sebaliknya, umur dari *corpus luteum* kurang lebih tetap dan sama lamanya untuk setiap wanita, yakni berkisar antara 12-16 hari lamanya atau rata-rata 14 hari lamanya. Pada umumnya ovulasi dalam daur haidnya, adakalanya wanita tertentu mengalami lebih dari satu kali ovulasi dalam daur haidnya. Namun demikian, ovulasi susulan hanya mungkin terjadi dalam 24 jam sesudah ovulasi yang pertama. Ovum berukuran sangat kecil, kira-kira sebesar ujung jarum dan

bila tidak dibuahi hanya hidup tidak lebih dari 24 jam lamanya (Wiknojosastro, 1997). Rangkaian keseluruhan fisiologi menstruasi dapat dilihat pada Gambar 3.

Dalam mempelajari efek yang dapat ditimbulkan oleh hormon sintetis yang terkandung dalam pil KB kombinasi, sering digunakan berbagai hewan percobaan. Hewan percobaan tersebut antara lain tikus putih, mencit dan kelinci. Hewan-hewan tersebut mempunyai masa siklus reproduksi yang disebut dengan siklus estrus. Siklus estrus ini terjadi setiap periode tertentu dan terus berulang pada periode berikutnya. Siklus ini memiliki kemiripan dengan siklus menstruasi pada manusia, karena termasuk golongan mamalia hewan-hewan tersebut juga memiliki organ dan fisiologi reproduksi yang mirip dengan manusia.

Siklus estrus yang terjadi pada hewan-hewan tersebut dapat dijadikan suatu indikasi yang baik untuk mengetahui pengaruh hormon yang terkandung dalam pil KB terhadap siklus estrus hewan mamalia tersebut. Selain itu, hal ini baik pula untuk mengetahui pengaruh hormon yang terkandung dalam pil KB terhadap kondisi organ dan fisiologi reproduksinya. Jadi akan sangat baik jika kita dapat mengetahui proses siklus estrus berlangsung.

D. Siklus Estrus

Mamalia selain primata tidak mengalami haid, dan daur seksual mereka disebut siklus estrosa. Daur ini diberi nama demikian karena adanya periode “panas” (estrus) yang mencolok pada saat ovulasi, yang biasanya merupakan satu-satunya waktu dimana terjadi peningkatan keinginan seksual pada hewan betina. Pada spesies-spesies yang mengalami ovulasi spontan dengan siklus estrosa, misalnya tikus, tidak terdapat perdarahan vagina episodik tetapi proses-proses endokrin yang mendasari pada prinsipnya sama seperti proses pada daur haid (Ganong, 2003).

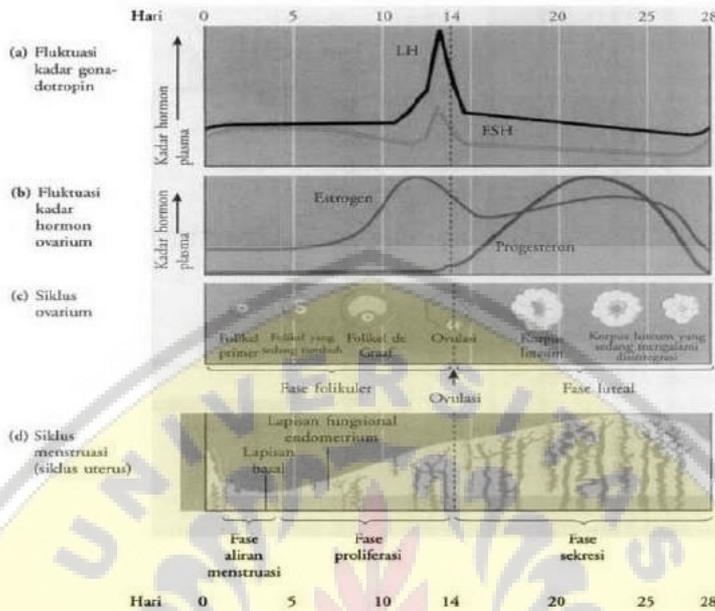
Mencit termasuk dalam kelompok hewan poliestrus dalam arti bahwa hewan betina memiliki beberapa kali siklus estrus (reseptif secara seksual) dalam setahun. Siklus reproduksi ini dalam banyak hal merupakan kombinasi dari berbagai siklus, dan pusat perubahan bersiklus tersebut adalah periodisasi proses pematangan folikel dan ovulasi telur dalam ovarium. Sejalan dengan siklus ovarium ini, uterus dan struktur yang berhubungan dengannya pun turut mengalami perubahan siklus sehingga jika fertilisasi terjadi, uterus tepat berada pada kondisi yang paling menguntungkan untuk implantasi dan gestasi.

Terakhir, mencit betina hanya menerima jantan pada periode yang sangat singkat yaitu tepat sekitar terjadinya ovulasi dan periode ini dinamakan tahap estrus (*heat*) dimana pada saat ini konsepsi paling mungkin berlangsung (Muchsini, 2009).

Periode estrus pada hewan terjadi secara berulang dan membentuk suatu siklus yang disebut siklus estrus. Siklus estrus merupakan salah satu aspek reproduksi yang menggambarkan perubahan kandungan hormon reproduksi yang disebabkan oleh aktivitas ovarium di bawah pengaruh hormon gonadotrophin. Perubahan kandungan hormon reproduksi selanjutnya menyebabkan perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi. Siklus estrus pada mencit terdiri dari 4 fase utama, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus (Taylor, 1994). Siklus ini dapat dengan mudah diamati dengan melihat perubahan sel-sel penyusun lapisan epitel vagina yang dapat dideteksi dengan metode apus vagina pewarnaan Giemsa (Brancroft and Steven, 1999).

Hasil apusan vagina menunjukkan hasil yang bervariasi sepanjang siklus estrus, terdiri dari sel epitel berinti, sel epitel yang mengalami kornifikasi, leukosit serta adanya lendir (Johnson and Everitt, 1988 dalam Sitasiwi, 2007). Fase proestrus ditandai dengan sel epitel yang berbentuk oval, berwarna biru dengan inti sel berwarna merah muda pada hasil apus vagina. Hasil apus vagina pada fase estrus ditandai dengan sel-sel epitel yang mengalami kornifikasi, tanpa inti dan berwarna pucat. Fase metestrus ditandai dengan hasil apus vagina berupa sel epitel terkornifikasi dan keberadaan leukosit. Hasil apus vagina fase diestrus menunjukkan sel epitel berinti, leukosit serta adanya lendir (Taylor, 1994).

Setelah mengetahui berbagai macam organ reproduksi wanita serta faktor fisiologis yang mempengaruhinya, kita akan membahas tentang pengaruh hormon yang terkandung di dalam pil KB. Pada bab selanjutnya kita akan melihat bagaimana pengaruh pil KB yang mengandung lebih banyak hormon sintetik progesteronnya terhadap kondisi organ reproduksi dan kondisi fisiologis reproduksi pada wanita.



Gambar 3. Mekanisme fisiologi menstruasi siklus reproduksi wanita. Hormon-hormon mengkoordinasikan siklus ovarium dan siklus menstruasi, dengan cara mempersiapkan dinding uterus (endometrium) untuk implantasi embrio bahkan sebelum ovulasi terjadi. (a) Perubahan kadar LH dan FSH. (b) Perubahan kadar estrogen dan progesteron. (c) Siklus ovarium terdiri atas fase folikuler, yaitu fase saat folikel tumbuh dan mensekresi estrogen dalam jumlah yang semakin lama semakin meningkat; ovulasi; dan fase luteal, yaitu fase saat korpus luteum mensekresi estrogen dan progesteron. Lama fase folikuler bervariasi; fase luteal umumnya berlangsung 13 sampai 15 hari. (d) Siklus menstruasi terdiri atas fase aliran menstruasi, fase proliferasi, dan fase sekresi. Menstruasi atau peluruhan endometrium, terjadi selama fase aliran menstruasi. Hari pertama fase tersebut menandai hari 1 siklus menstruasi. Selama fase proliferasi, estrogen dari folikel yang sedang tumbuh merangsang endometrium untuk menebal, sehingga memiliki pembuluh darah yang semakin banyak. Selama fase sekresi, endometrium terus menebal, arterinya membesar, dan kelenjar endometrium tumbuh. Perubahan endometrium ini memerlukan estrogen dan progesteron, yang disekresi oleh korpus luteum setelah ovulasi. Dengan demikian, fase sekresi siklus menstruasi akan berlangsung bersamaan dengan fase luteal siklus ovarium. Disintegrasi korpus luteum pada akhir fase luteal mengurangi jumlah estrogen dan progesteron yang tersedia bagi endometrium, sehingga endometrium meluruh. Apabila terjadi kehamilan, beberapa mekanisme tambahan mempertahankan kadar estrogen dan progesteron yang tinggi, sehingga endometrium tidak luruh. (Campbell, 2010).

BAB 3 KONTRASEPSI HORMONAL

Program Keluarga Berencana Nasional adalah program untuk membantu keluarga termasuk individu anggota keluarga untuk merencanakan kehidupan berkeluarga yang baik sehingga dapat mencapai keluarga berkualitas. Dengan terbentuknya keluarga berkualitas akan dapat melanjutkan pembangunan. Program Keluarga Berencana dalam pembangunan berkelanjutan berwawasan kependudukan dapat memberikan kontribusi dalam hal mengendalikan jumlah dan pertumbuhan penduduk juga diikuti dengan peningkatan kualitas penduduk (BKKBN, 2016). Menurut Undang-Undang Nomor: 10 tahun 1992, Keluarga Berencana (KB) adalah upaya peningkatan kepedulian dan peran serta masyarakat melalui pendewasaan usia perkawinan, pengaturan kelahiran, pembinaan ketahanan keluarga dan peningkatan kesejahteraan keluarga untuk mewujudkan keluarga kecil, bahagia dan sejahtera.

Kontrasepsi berasal dari kata “kontra” yang berarti mencegah atau melawan dan “konsepsi” berarti pertemuan antara sel telur yang matang dan sel sperma yang mengakibatkan kehamilan. Kontrasepsi adalah pencegahan kehamilan setelah hubungan seksual dengan menghambat sperma mencapai ovum matang atau dengan mencegah ovum yang telah dibuahi tertanam pada endometrium (mekanisme yang menyebabkan lingkungan uterus tidak cocok untuk ovum yang telah dibuahi). Langkah kebijakan pembangunan Keluarga Berencana diarahkan untuk mengendalikan pertumbuhan penduduk dan meningkatkan keluarga kecil berkualitas, dengan mengendalikan tingkat kelahiran penduduk melalui upaya memaksimalkan akses dan kualitas pelayanan KB, terutama bagi keluarga miskin dan rentan serta daerah terpencil, meningkatkan komunikasi, informasi, dan edukasi bagi pasangan usia subur tentang kesehatan reproduksi, melindungi peserta keluarga berencana dari dampak negatif pengguna alat dan obat kontrasepsi. Untuk dapat mencapai hal tersebut maka dibuatlah

beberapa cara atau alternatif untuk mencegah ataupun menunda kehamilan.

Metode kontrasepsi bekerja dengan dasar mencegah sperma laki-laki mencapai dan membuahi telur wanita (fertilisasi) atau mencegah telur yang sudah dibuahi untuk berimplantasi (melekat) dan berkembang di dalam rahim. Kontrasepsi dapat *reversible* (kembali) atau *permanent* (tetap). Kontrasepsi yang *reversible* adalah metode kontrasepsi yang dapat dihentikan setiap saat tanpa efek lama di dalam mengembalikan kesuburan atau kemampuan untuk punya anak lagi. Metode kontrasepsi *permanent* atau yang kita sebut sterilisasi adalah metode kontrasepsi yang tidak dapat mengembalikan kesuburan dikarenakan melibatkan tindakan operasi. Metode kontrasepsi juga dapat digolongkan berdasarkan cara kerjanya yaitu metode *barrier* (penghalang). Sebagai contoh, kondom yang menghalangi sperma; metode mekanik seperti *Intra Uterine Device* (IUD); atau metode hormonal seperti pil. Metode kontrasepsi alami tidak memakai alat-alat bantu maupun hormonal namun berdasarkan fisiologis seorang wanita dengan tujuan untuk mencegah fertilisasi (pembuahan).

Faktor yang mempengaruhi pemilihan kontrasepsi adalah efektivitas, keamanan, frekuensi pemakaian dan efek samping, serta kemauan dan kemampuan untuk melakukan kontrasepsi secara teratur dan benar. Selain hal tersebut, pertimbangan kontrasepsi juga didasarkan atas biaya serta peran dari agama dan kultur budaya mengenai kontrasepsi tersebut. Faktor lainnya adalah frekuensi bersenggama, kemudahan untuk kembali hamil lagi, efek samping ke laktasi, dan efek dari kontrasepsi tersebut di masa depan. Sayangnya, tidak ada metode kontrasepsi, kecuali abstinensia (tidak berhubungan seksual) dan kontrasepsi mantab (vesektomi/tubektomi), yang efektif mencegah kehamilan 100% (Hartanto, 2004).

A. Pengertian Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi mengandung kombinasi estrogen dan progesteron sintetik atau hanya progestin. Estrogen menekan *Follicle Stimulating Hormon* (FSH) dan mencegah perkembangan folikel dominan. Estrogen juga menstabilkan bagian dasar endometrium dan memperkuat kerja progestin. Progestin menekan peningkatan *Luteinizing Hormon* (LH) sehingga mencegah ovulasi. Progestin juga menyebabkan penebalan mukus leher rahim sehingga mempersulit perjalanan sperma dan atrofi

endometrium sehingga menghambat implantasi. Salah satu metode kontrasepsi hormonal adalah kontrasepsi pil KB.

Kontrasepsi hormonal (oral/pil KB) merupakan kontrasepsi yang mengandung kombinasi estrogen seperti *etinilestradiol* dan satu dari beberapa steroid C_{19} dengan aktivitas progesteron seperti noretindron atau hanya progestin. Estrogen menekan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan mencegah perkembangan folikel dominan. Estrogen juga menstabilkan bagian dasar endometrium dan memperkuat kerja progestin. Progestin menekan peningkatan *Luteinizing Hormone* (LH) sehingga mencegah ovulasi. Progestin juga menyebabkan penebalan mukus leher rahim sehingga mempersulit perjalanan sperma dan atrofi endometrium sehingga menghambat implantasi (Departemen Kesehatan RI, 2006).

Hormon steroid kontrasepsi terutama tersedia dalam bentuk oral meskipun sediaan implantasi subkutan (suntikan) dan insersi vagina (IUD) juga dikembangkan. Per oral hormon kontrasepsi yang digunakan mungkin dalam bentuk pil kombinasi, sekuensial, mini atau paska senggama dan bersifat reversibel. Kontrasepsi oral kombinasi (KOK) menghambat ovulasi dan menginduksi perubahan lendir serviks dan endometrium sehingga transpor sperma dan implantasi embrio menjadi sulit (Herman, 1996).

Kontrasepsi steroid sangat efektif, relatif aman dan mudah digunakan, sedangkan prospek pengembangan metode nonsteroid yang baru sulit sehingga penelitian dewasa ini lebih menekankan pada pengembangan sistem baru dalam pemberian kontrasepsi steroid. Beberapa diantara steroid aktif oral yang mula-mula digunakan untuk inhibisi ovulasi (mencegah ovulasi) memiliki aktivitas estrogenik bawaan dan beberapa sediaan progestin ternyata terkontaminasi oleh estrogen. Kenyataan ini mendukung kenyataan bahwa estrogen meningkatkan efek supresif (menekan) progestin dan mendukung penggunaan kombinasi keduanya. Untuk meminimalkan efek samping dengan tetap menjamin fungsi kontrasepsi maka berdasarkan pengalaman dosis progestin dan estrogen harus dikurangi (Herman, 1996).

Kontrasepsi dengan progestogen saja kurang efektif dibandingkan dengan kombinasi dan penggunaannya sering terbatas pada wanita dengan fertilitas yang memang sudah berkurang seperti yang lebih tua atau sedang menyusui atau dalam hal KOK merupakan kontraindikasi. Pemberian progestogen saja secara suntik menghambat ovulasi lebih baik dari pada per oral tetapi menimbulkan gangguan

menstruasi tidak seperti halnya pemakaian oral. Dalam usaha untuk mengurangi efek samping, dosis estrogen dikurangi dan pembuatan progestogen yang lebih baru serta metode pemakaian juga diperbaiki (Herman, 1996).

B. Mengetahui Jenis Kontrasepsi oral (pil KB)

Jenis pil KB kombinasi ada tiga jenis yaitu pil KB monofasik, bifasik dan trifasik uraian selengkapnya sebagai berikut.

1. Monofasik

Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen/progestin dalam dosis yang sama, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif. Pil yang mengandung 20-35 μg *etinilestradiol* adalah pil yang paling banyak digunakan. Hanya dua pil yang sekarang mengandung 50 μg estrogen. Dari pil-pil yang mengandung 20 μg estrogen, Loestrin 20 kurang memiliki pengendalian siklus yang baik. Pil KOK 15 μg yang mengandung *Desogestrel* atau *Levonorgestrel* (LNG) dipasarkan di benua Eropa, namun belum tersedia di Inggris (Glasier dan Ailsa, 2006).



Gambar 4. Pil KB monofasik
(<http://www.m-apotek.com>, 2012)

Komposisi

Pil ini terdiri atas 21 tablet masing-masing mengandung 2 mg *Cyproterone Acetate* dan 0.03 mg *Etinilestradiol* serta 7 tablet placebo (tanpa hormon).

Dosis dan Cara Pemakaian

Satu tablet diminum tiap hari selama 28 hari berturut-turut. Kemasan berikutnya dimulai setelah tablet pada kemasan sebelumnya habis. Tidak menggunakan kontrasepsi hormon sebelumnya (pada bulan yang lalu).

Pemakaian tablet harus dimulai pada hari ke-1 dari siklus alami wanita (yaitu hari pertama menstruasi). Tablet yang pertama harus diambil dari bagian *starter pack* kalender dengan memilih tablet sesuai untuk hari dalam seminggu (misalnya "Sen" untuk Senin).. Tablet ini ditelan utuh dengan sedikit cairan. Tidak peduli jam berapa hari tablet diambil, tetapi setelah pasien telah memilih waktu tertentu, tablet harus diambil sedekat mungkin pada saat yang sama setiap hari. Sebuah tablet kemudian diambil setiap hari dalam arah yang ditunjukkan oleh panah sampai kemasan kosong.

Pemakaian selanjutnya

Jika kemasan pertama pil ini telah habis, mulailah kemasan yang baru tanpa terputus pada hari berikutnya, sekali lagi pilih tablet pada bagian *starter pack* sesuai dengan hari pada saat itu.

2. Bifasik

Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen/progestin dalam dua dosis yang berbeda, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif.



Gambar 5. Pil KB bifasik

(<http://www.pharmaoffshore.com>, 2012)

Komposisi

Terdiri dari 16 tablet putih berisi estradiol valerate 2 mg dan 12 tablet pink berisi estradiol valerate 2 mg dan *Cyproterone Acetate* 1 mg.

Cara pemakaian

Minumkan tablet putih satu kali sehari selama 16 hari dilanjutkan dengan tablet pink satu kali sehari hingga habis.

3. Trifasik

Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen/progestin dalam 3 dosis yang berbeda, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif. Pil trifasik dirancang untuk mengurangi dosis total steroid selama 21 hari, sementara pada saat yang sama juga menyamai fluktuasi estrogen dan progesteron yang khas terjadi selama siklus menstruasi.

Secara histologis terbentuk endometrium yang tampak lebih normal, namun belum terdapat bukti kuat adanya pengendalian siklus yang lebih baik pada pemakaian jangka panjang (lebih dari 6 bulan). Selain itu, walaupun trifasik LNG memiliki dosis total steroid yang lebih rendah, namun obat-obat yang lebih baru (tri-minulet dan triadene) tidak memilikinya dibandingkan dengan alternatif monofasik (Glasier dan Ailsa, 2006:39).



Gambar 6. Pil KB trifasik
(<http://www.dechacare.com>, 2012)

Komposisi

Tiap kemasan pil ini berisi 28 tablet. Tablet-tablet ini disusun dalam kemasan menurut urutan sebagai berikut: 6 tablet kuning tua dari 0,03 mg etinilestradiol dan 0,05 mg levonorgestrel, 5 tablet putih dari 0,04 mg etinilestradiol dan 0,075 mg levonorgestrel, 10 tablet kuning dari 0,03 mg etinilestradiol dan 0,125 mg levonorgestrel, 7 tablet inert merah dari 31,835 mg laktosa.

Dosis dan Cara Pemakaian

Satu tablet sehari untuk 28 hari berturut-turut dalam urutan yang tepat seperti diuraikan di atas. Tablet-tablet diminum terus menerus tanpa dihentikan. Segera setelah satu kemasan habis, mulailah dengan kemasan yang baru dan diminum seperti diuraikan di atas. Dianjurkan tablet pil ini diminum setiap hari pada waktu yang sama, sebaiknya

setelah makan atau pada waktu mau tidur. Bila pemakai merasa mual, sebaiknya tablet diminum dengan susu.

Siklus pertama:

Selama pemakaian siklus pertama, pasien dianjurkan meminum satu tablet setiap hari selama 28 hari berturut-turut, dimulai dari hari pertama dari siklus haid (hari kesatu datangnya haid adalah hari pertama). Pendarahan akan terjadi sebelum tablet pil ini terakhir diminum.

Siklus-siklus berikutnya:

Pemakai hendaknya segera mulai kemasan berikutnya walaupun perdarahan masih berlangsung. Tiap 28 hari penggunaan pil ini dimulai pada hari yang sama seperti pada pemakaian pertama kalinya pada bagian foil berwarna merah dan mengikuti jadwal yang sama. Meskipun terjadinya kehamilan sangat kecil bila tablet digunakan sesuai petunjuk bila perdarahan tidak terjadi setelah tablet terakhir diminum, kemungkinan hamil harus dipertimbangkan.

Bila pasien tidak menuruti cara penggunaan yang tertera (lupa satu atau lebih tablet atau mulai minum tablet yang terlupa pada hari terlambat daripada seharusnya) kemungkinan hamil harus dipertimbangkan pada saat tidak terjadi haid dan dilakukan cara-cara diagnostik yang tepat sebelum pengobatan dilanjutkan. Bila pasien telah mengikuti petunjuk pengobatan dan telah minum tablet dua siklus berturut-turut tidak terjadi haid, tidak terjadinya kehamilan harus benar-benar dipastikan oleh dokter atau petugas kesehatan yang ditunjuk sebelum penggunaan tablet kontrasepsinya dilanjutkan (Glasier dan Ailsa, 2006:40-41).

4. Tablet-tablet yang Terlupa Diminum

Pemakai harus diinstruksikan untuk meminum tablet yang terlupa secepatnya setelah teringat. Bila dua tablet berturut-turut terlupakan, keduanya harus diminum setelah teringat. Tablet berikutnya harus diminum pada waktu yang sama. Tiap saat pasien terlupakan satu atau dua tablet, ia harus juga menggunakan cara kontraseptiva tambahan non steroid (misalnya cara mekanis) sampai ia telah meminum satu tablet tiap hari untuk 7 hari berturut-turut. Bila tiga tablet berturut-turut selain tablet berwarna merah terlupakan, semua pengobatan harus dihentikan dan sisa obat harus dibuang. Siklus tablet yang baru harus dimulai pada hari kedelapan setelah tablet terakhir diminum dan suatu kontraseptiva tambahan non steroid (misalnya cara mekanis) sampai ia

telah meminum satu tablet tiap hari untuk 14 hari berturut-turut (Glasier dan Ailsa, 2006:42).

C. Manfaat

Manfaat penggunaan pil KB adalah sebagai berikut.

- Memiliki efektifitas yang tinggi (hampir menyerupai efektifitas tubektomi), bila digunakan setiap hari (1 kehamilan per 1000 perempuan dalam tahun pertama penggunaan).
- Risiko terhadap kesehatan sangat kecil.
- Tidak mengganggu hubungan seksual.
- Siklus haid menjadi teratur, banyaknya darah haid berkurang (mencegah anemia), tidak terjadi nyeri haid.
- Dapat digunakan jangka panjang, selama perempuan masih ingin menggunakannya.
- Dapat digunakan sejak usia remaja hingga menopause.
- Mudah dihentikan setiap saat.
- Kesuburan segera kembali setelah penggunaan pil dihentikan.
- Membantu mencegah kehamilan ektopik, kanker ovarium, kanker endometrium, kista ovarium, penyakit radang panggul, kelainan jinak pada payudara, dismenore, akne (jerawat) (Proverawati, 2010).

D. Keterbatasan

Keterbatasan penggunaan pil KB adalah sebagai berikut.

- Mahal dan membosankan karena harus menggunakannya tiap hari.
- Mual terutama pada 3 bulan pertama.
- Perdarahan bercak atau perdarahan sela terutama 3 bulan pertama.
- Pusing dan nyeri payudara.
- Berat badan naik sedikit tetapi pada perempuan tertentu kenaikan berat badan justru memiliki dampak positif.
- Tidak boleh diberikan pada perempuan menyusui (mengurangi ASI).
- Pada sebagian kecil perempuan dapat menimbulkan depresi dan perubahan suasana hati sehingga keinginan untuk melakukan hubungan seksual berkurang.

- Dapat meningkatkan tekanan darah dan terensi cairan, sehingga risiko stroke dan gangguan pembekuan darah pada vena dalam sedikit meningkat. Pada perempuan usia >35 tahun dan merokok perlu hati-hati .

E. Wanita yang dapat menggunakan Pil kombinasi

Pada prinsipnya hampir semua ibu boleh menggunakan pil kombinasi, seperti:

- Usia reproduksi.
 - Telah memiliki anak ataupun yang belum.
 - Gemuk atau kurus.
 - Setelah melahirkan dan tidak menyusui.
 - Pasca keguguran.
 - Anemia karena haid berlebihan.
 - Nyeri haid hebat, siklus haid tidak teratur.
 - Kelainan payudara jinak.
 - Gangguan faktor pembekuan darah atau DM tanpa komplikasi pada ginjal, pembuluh darah, mata dan saraf.
 - Penyakit tiroid, radang panggul, endometriosis atau tumor ovarium jinak.
 - Menderita TB kecuali yang sedang menggunakan rifampisin.
 - Varises vena.
- (Proverawati, 2010).

F. Wanita yang tidak boleh menggunakan Pil kombinasi

Wanita yang tidak boleh menggunakan Pil kombinasi antara lain sebagai berikut.

- Hamil atau dicurigai hamil.
 - Menyusui eksklusif.
 - Perdarahan pervaginam yang belum diketahui penyebabnya.
 - Penyakit hati akut.
 - Perokok dengan usia >35 th.
 - Riwayat penyakit jantung, stroke, hipertensi > 180/110 mmHg.
 - Riwayat gangguan faktor pembekuan darah atau DM > 20th.
 - Kanker payudara atau yang dicurigai kanker payudara.
 - Migrain dan gejala neurologis fokal (epilepsi/ riwayat epilepsi).
 - Tidak dapat menggunakan pil secara teratur setiap hari.
- (Proverawati, 2010).

G. Waktu mulai menggunakan pil kombinasi

Seorang perempuan dapat menerima persediaan kontrasepsi oral kombinasi beserta instruksi yang tepat mengenai cara menggunakan pil jika perempuan tersebut layak secara medis, antara lain sebagai berikut (Sukandar, 2008).

1. Siklus menstruasi normal

Akseptor dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi dalam 5 hari pertama siklus menstruasi. Tidak diperlukan perlindungan kontrasepsi tambahan. Jika dipastikan tidak hamil, akseptor juga dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi kapanpun. Jika sudah melebihi 5 hari pertama siklus menstruasi, akseptor harus pantang berhubungan seksual atau menggunakan perlindungan kontrasepsi tambahan selama 7 hari berikutnya (Sukandar, 2008).

2. Amenorik

Jika dipastikan tidak hamil, akseptor dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi kapanpun. pengguna harus pantang berhubungan seksual atau menggunakan perlindungan kontrasepsi tambahan selama 7 hari berikutnya (Sukandar, 2008).

3. Pascapersalinan (menyusui)

Jika sudah melebihi 6 bulan pascapersalinan dan amenorik, akseptor dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi seperti pada perempuan amenorik lainnya. Jika sudah melebihi 6 bulan pascapersalinan dan sudah kembali menstruasi, pengguna dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi seperti pada perempuan lain yang memiliki siklus menstruasi normal. Perempuan dalam masa pascapersalinan yang kurang dari 6 minggu, terutama sedang menyusui, tidak boleh menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Pada perempuan dalam masa pascapersalinan yang melebihi 6 minggu tapi kurang dari 6 bulan, terutama sedang menyusui, penggunaan kontrasepsi oral kombinasi biasanya tidak dianjurkan kecuali tidak ada metode lain yang sesuai atau metode lain yang ada tidak dapat digunakan.

4. Pascapersalinan (tidak menyusui)

Jika belum kembali menstruasi dan berada dalam masa 21 hari pascapersalinan atau lebih, akseptor dapat segera memulai kontrasepsi

oral kombinasi selama dipastikan tidak hamil. akseptor harus pantang berhubungan seksual atau menggunakan kontrasepsi tambahan selama 7 hari berikutnya. Jika sudah kembali menstruasi, akseptor dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi seperti pada perempuan yang memiliki siklus menstruasi normal lainnya.

Penggunaan kontrasepsi oral kombinasi biasanya tidak dianjurkan kecuali tidak ada metode lain yang sesuai, atau metode lain yang ada tidak dapat digunakan (Sukandar, 2008).

5. Pasca-aborsi

Seorang perempuan dapat segera memulai kontrasepsi oral kombinasi pasca-aborsi. Tidak diperlukan perlindungan kontrasepsi tambahan (Sukandar, 2008).

6. Berganti dari metode hormon lain

Jika metode hormon sebelumnya digunakan secara konsisten dan benar atau perempuan tersebut dipastikan tidak hamil, akseptor dapat segera memulai kontrasepsi oral kombinasi. Tidak perlu menunggu siklus menstruasi berikutnya. Jika metode yang digunakan sebelumnya adalah metode suntik, pengguna harus memulai kontrasepsi oral kombinasi pada jadwal suntikan berikutnya. Tidak diperlukan perlindungan kontrasepsi tambahan (Sukandar, 2008).

7. Berganti dari metode non-hormon (selain Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR))

Akseptor dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi dalam 5 hari pertama siklus menstruasi. Tidak diperlukan perlindungan kontrasepsi tambahan. Jika dipastikan tidak hamil, akseptor juga dapat segera memulai kontrasepsi oral kombinasi kapanpun. Jika sudah melebihi 5 hari pertama siklus menstruasi, akseptor harus pantang berhubungan seksual atau menggunakan perlindungan kontrasepsi tambahan selama 7 hari berikutnya (Sukandar, 2008).

8. Berganti dari AKDR (termasuk AKDR-Levonorgestrel (LNG))

Akseptor dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi dalam 5 hari pertama siklus menstruasi. Tidak diperlukan perlindungan kontrasepsi tambahan. AKDR dapat dilepas pada saat itu juga. Jika dipastikan tidak hamil, akseptor juga dapat memulai kapanpun. Jika pengguna sudah aktif secara seksual dalam siklus menstruasi kali ini dan sudah melebihi 5 hari

pertama siklus menstruasi, AKDR sebaiknya dilepas pada siklus menstruasi berikutnya. Jika akseptor belum aktif secara seksual dalam siklus menstruasi kali ini dan sudah melebihi 5 hari pertama siklus menstruasi, pengguna harus pantang berhubungan seksual atau menggunakan perlindungan kontrasepsi tambahan selama 7 hari berikutnya. Jika perlindungan tambahan ini diberikan oleh AKDR pada pengguna, AKDR sebaiknya dilepas pada siklus menstruasi berikutnya. Jika akseptor amenorik atau mengalami perdarahan yang tidak teratur, pengguna dapat memulai kontrasepsi oral kombinasi seperti pada perempuan amenorik lainnya (Sukandar, 2008).

H. Hormon yang Terkandung dalam Kontrasepsi Oral (pil KB)

Dalam satu pil terdapat hormon baik estrogen maupun progesteron sintetik. Pil diminum setiap hari selama tiga minggu diikuti dengan satu minggu tanpa pil atau plasebo. Estrogennya adalah *etinilestradiol* atau *mestranol* dalam dosis 0,05; 0,08; 0,1 mg per tablet. Progestinnya bervariasi (Departemen Kesehatan RI, 2006). Pil KB biasanya mengandung kombinasi dari hormon estrogen sintetik dan hormon progestin sintetik. Hormon estrogen sintetik seperti etinilestradiol (EE) atau mestranol (diubah di hati menjadi etinilestradiol yang aktif), dosis yang umum dipakai saat ini adalah 20-100 mcg, dan yang paling banyak dipakai adalah 30-35 mcg EE kemudian hormon progestin sintetiknya seperti kelompok norethindrone (norethindrone asetat, ethinodiol diasetat, lynestrenol, norethinodrel) atau kelompok norgestrel (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodene). Dosis progestin dari kelompok norethindrone bervariasi antara 0,4-2 mg. sedangkan dosis progestin dari kelompok norgestrel bervariasi antara 0,05-0,15 mg (Hartanto, 2004).

I. Mekanisme Kerja Hormon yang Terkandung Pada Pil KB

Secara umum pil kombinasi berkerja dengan cara menekan ovulasi, mencegah implantasi, mengentalkan lendir serviks sehingga sulit dilalui sperma, dan pergerakan sperma terganggu sehingga transportasi sperma menuju ovum akan terganggu. Pemakaian estrogen dan progestin dapat mengganggu fertilitas (kesuburan) dengan berbagai cara dan jelas bahwa campuran keduanya menghambat ovulasi. Pengukuran FSH dan LH dalam system sirkulasi darah menunjukkan bahwa kombinasi estrogen progesteron menekan kedua hormon. Jelas bahwa ovulasi dapat dicegah baik dengan inhibisi stimulus ovarium maupun pencegahan

pertumbuhan folikel (Herman, 1996). Ovulasi mungkin dapat dihambat karena terganggunya fungsi poros hipotalamus-hipofisis-ovarium dan karena modifikasi dari FSH dan LH pada pertengahan siklus yang disebabkan oleh progesteron (Hartanto, 2004:99).

Meskipun ovulasi tidak dicegah, kontrasepsi oral dapat bekerja langsung pada saluran kelamin. Endometrium harus berada dalam status perkembangan yang tepat di bawah pengaruh estrogen dan progesteron untuk terjadinya implantasi embrio dan hampir tidak mungkin terjadi implantasi pada endometrium yang berubah akibat pengaruh sebagian besar penekan (hormon sintetik dalam pil KB). Demikian pula lendir serviks yang banyak mengandung air pada saat ovulasi dianggap sangat menguntungkan bagi sperma dan lendir kental yang dihasilkan karena pengaruh progesteron merupakan lingkungan yang tidak mendukung bagi sperma untuk menuju sel telur (Herman, 1996).

Tabel 1. Komposisi dan dosis beberapa kontrasepsi oral

Estrogen (mg)	Progesterin I (mg)
Kombinasi	
0,02 etinilestradiol	1,0 noretindronasetat
0,03 etinilestradiol	0,3 norgestrel
0,03 etinilestradiol	1,5 noretindronasetat
0,03 etinilestradiol	0,15 levonorgestrel
0,035 etinilestradiol	0,4 noretindron
0,035 etinilestradiol	0,5 noretindron
0,035 etinilestradiol	1,0 etinodioldiasetat
0,035 etinilestradiol	1,0 noretindron
0,05 mestranol	1,0 noretindron
0,05 etinilestradiol	0,5 norgestrel
0,05 etinilestradiol	1,0 noretindronasetat
0,05 etinilestradiol	1,0 noretindron
0,05 etinilestradiol	1,0 noretindronasetat
0,05 etinilestradiol	2,5 noretindronasetat
Sekuenial	
0,03;0,04;0,03 etinilestradiol	0,05;0,075;0,125 levonorgestrel
0,035 etinilestradiol	0,5;1,0;0,5 noretindron
0,035 etinilestradiol	0,5;0,75;1,0 noretindron
0,035 etinilestradiol	0,5;1,0 noretindron
Pil mini	
-	0,35 noretindron
-	0,075 norgestrel
Pil pasta senggama	
Dietiistilbestrol	

(Sumber: Herman, 1996).

Dalam 48 jam setelah pemberian progesteron sudah tampak lendir serviks yang kental, sehingga kemampuan bergerak spermatozoa sangat terlambat (Hartanto, 2004:99). Lendir serviks menjadi lebih sedikit dan kental dengan daya renggang yang rendah sehingga transportasi dan penetrasi sperma terganggu. Tipe lendir serviks seperti ini ditimbulkan oleh KOK pada semua dosis dan menimbulkan efek kontraseptif tambahan apabila tetap terjadi ovulasi (Glasier dan Ailsa, 2006).

Dosis sangat kecil progesteron dapat mengubah struktur endometrium dan konsistensi lendir serviks tanpa memutus siklus atau menghambat ovulasi. Dewasa ini kontrasepsi progestin tunggal menekan bervariasi FSH, LH dan ovulasi lebih rendah dari pada kombinasi. Dengan pemakaian harian kontinu, menstruasi terjadi tetapi panjang siklus dan durasi pendarahan sangat bervariasi. Progesteron yang terbaru yang disebut generasi ke-3 (desogestrel, gestoden, norgestimat) sangat poten kemampuannya untuk mencegah ovulasi pada sel telur dan transformasi endometrium sehingga tidak mendukung kehamilan. Ketiganya merupakan antiestrogen lemah dengan aktivitas androgenik yang lebih kecil dari pada pendahulunya dan berkaitan dengan lebih sedikit perubahan dari metabolisme lipoprotein serta mungkin karbohidrat (Herman, 1996). Mekanisme kerja pil KB dalam tubuh dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Mekanisme kerja pil KB

BAB 4

METODE PEMBUATAN PREPARAT
PERMANEN UTERUS

Hewan percobaan Mencit (*Mus musculus*) baik kontrol maupun perlakuan ditimbang berat badannya, kemudian dilakukan *vaginal swab* untuk mengetahui siklus estrusnya dan pengamatan tingkah laku. Kemudian dianastasi dengan cara dibius menggunakan eter. Mencit dianastasi pada saat berada pada masing-masing siklus estrus, yaitu 4 ekor dianastasi pada fase proerstrus, 4 ekor pada fase estrus, 4 ekor pada fase metestrus, dan 4 fase diestrus. Kemudian abdomen dibuka, diambil uterusnya dengan hati-hati dengan cara menggantung tepat pada bagian *istmus* tuba fallopi kiri dan kanan (yaitu bagian yang paling dekat dengan uterus). Kemudian uterus dibersihkan dari seluruh *ligament* yang melekat padanya (Narulita, dkk., 2016).

Selanjutnya uterus dibersihkan dari darah yang masih melekat, menggunakan kertas saring dengan satu kali tekanan. Kemudian berat uterus ditimbang menggunakan timbangan analitik dan selanjutnya dipisahkan antara tanduk kiri uterus kiri dan kanan, kemudian segera dimasukkan kedalam botol yang berisi larutan fiksatif *buffer* formalin 10% direndam selama 12-24 jam (Cromay, 2012). Botol yang berisi larutan fiksatif sebelumnya sudah diberi label dan untuk kedua kelompok pada setiap fasenya dan antara uterus kiri dan kanan. Setelah 24 jam dalam larutan *fixative buffer* formalin 10%, uterus memasuki tahapan-tahapan pembuatan preparat permanen menurut Carleton (1957) sebagai berikut.

- a. Dilakukan dehidrasi dengan direndam alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, 100% masing-masing selama 30 menit.
- b. Dimasukkan ke dalam xylol murni selama 1,5 jam.
- c. Dilakukan tahapan perantara sebelum infiltrasi yaitu perendaman di dalam larutan xylol : parafin (3:1), (1:1), (1:3) masing-masing selama 30 menit di dalam oven.
- d. Dilakukan infiltrasi dengan parafin keras 2 kali masing-masing selama 30 menit di dalam oven.
- e. Tahap selanjutnya adalah *embedding* atau penanaman, organ dimasukkan ke dalam kotak parafin hingga seluruh organ terbenam dengan baik.

- f. Cetakan parafin yang sudah dingin, dimasukkan ke dalam lemari es selama 1 malam.
- g. Selanjutnya ke proses *sectioning* atau pengirisan, setelah melalui pendinginan dalam blok parafin, parafin disayat dengan ketebalan yang sudah ditentukan sebelumnya yaitu 5 μ m.
- h. Setelah dilakukan penyayatan, spesimen ditempel di atas kaca benda dengan perekat gliserin putih telur. Setelah agak kering, spesimen ditetesi formalin 4%.
- i. Selanjutnya spesimen disimpan dalam inkubator pada suhu 30°C selama 1 hari.
- j. Setelah 1 hari, dilanjutkan dengan proses pewarnaan yang sebelumnya spesimen terlebih dahulu ditetesi dengan xylol (disebut proses deparafinisasi) selama 3 menit, selanjutnya dilakukan dehidrasi dengan alkohol absolut selama 3 menit dan dilanjutkan dengan alkohol 95%-90%-80%-70% masing-masing selama 1 menit lalu dimasukkan dalam air selama 10 menit. Kemudian dilakukan pewarnaan dengan hematoxylin selama 5 menit, dan selanjutnya dibersihkan dengan air.
- k. Pewarnaan selanjutnya dengan menggunakan eosin dengan cara sebagai berikut, setelah distaining dengan hematoxylin, spesimen ditetesi dengan HCl dalam alkohol 70% selama 5 menit yang bertujuan untuk menghilangkan sisa hematoxylin. Setelah itu, ditetesi eosin selama 5 menit. Kemudian dimasukkan ke dalam alkohol 0%, 80%, 90%, 95% masing-masing selama 15 menit, lalu dimasukkan kedalam alkohol absolut selama 15 menit. Selanjutnya penjernihan dengan menggunakan xylol 15 menit serta dibersihkan.
- l. Penempelan dengan entelan yang kemudian ditutup dengan kaca penutup.
- m. Mengamati preparat yang dibuat dengan menggunakan mikroskop perbesaran 100X.
- n. Pengukuran dapat dilakukan dengan menggunakan optilab / mikrometri.

BAB 5 PENGARUH KONTRASEPSI HORMONAL TERHADAP ORGAN DAN FISIOLOGI

A. Pengaruh Hormon Progesteron yang Terdapat Di Dalam Pil KB terhadap Rahim (Uterus)

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Narulita, *et al.* (2017) pengaruh hormon progesteron yang terdapat dalam pil KB terhadap tebal endometrium menggunakan mencit (*Mus musculus*) sebagai hewan percobaannya dan dengan menggunakan dua sistem kelompok perlakuan yaitu kontrol dan perlakuan progesteron, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata yang sangat nyata tebal endometrium antara kontrol (0,2032 mm) dan perlakuan progesteron (0,2324 mm). Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 2. sebagai berikut.

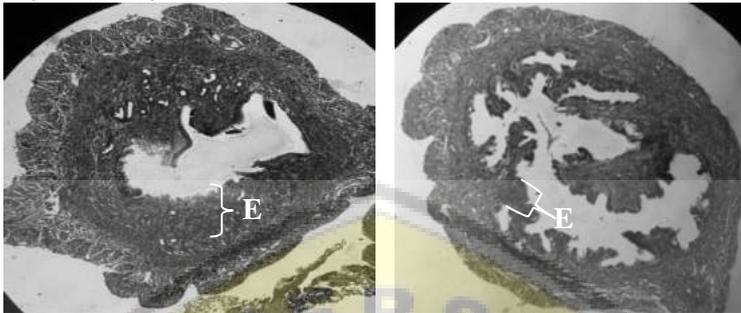
Tabel 2. Perbedaan tebal endometrium antara kontrol dan perlakuan progesteron

Perlakuan	Tebal Endometrium (mm)
	Rerata ± SD
Kontrol	0,2032 ± 0,02364
Progesteron	0,2324 ± 0,02141

Ket: SD (standar deviasi)

Hormon progesteron mengatur pertumbuhan lapisan endometrium pada fase luteum, progesteron yang disekresikan oleh korpus luteum merangsang perkembangan dan pemeliharaan berkelanjutan dari endometrium, yang meliputi perbesaran arteri yang mengalirkan darah ke dinding uterus dan pertumbuhan kelenjar endometrium yang mensekresikan cairan nutrient yang dapat menyokong embrio sebelum embrio terimplantasi dalam dinding rahim. Jadi ketika progesteron diinduksi ke dalam tubuh mencit hal ini akan merangsang penebalan pada bagian endometrium uterus mencit sehingga endometrium menjadi semakin tebal. Organ target progesteron yang lain adalah uterus, dimana progesteron membantu implantasi ovum (Anwar, 2005). Penebalan endometrium pada uterus terutama pada

luteal (estrus) disebabkan karena adanya pengaruh progesteron terhadap sel-sel epitel endometrium.



Gambar 8. Penampang membujur uterus mencit (*Mus musculus*). (a) Perlakuan progesteron, (b) Perlakuan control. E=endometrium. Perbesaran 10x10 (Narulita, *et al.*, 2017).

Progesterin menekan peningkatan (LH) sehingga mencegah ovulasi. Progesterin juga menyebabkan penebalan mukus leher rahim sehingga mempersulit perjalanan sperma dan atrofi endometrium sehingga menghambat implantasi (Departemen Kesehatan RI, 2006). Kontrasepsi oral kombinasi (KOK) menghambat ovulasi dan menginduksi perubahan lendir serviks dan endometrium sehingga transpor sperma dan implantasi embrio menjadi sulit. Dosis sangat kecil progesteron dapat mengubah struktur endometrium dan konsistensi lendir serviks tanpa memutus siklus atau menghambat ovulasi. Dengan pemakaian harian kontinu, menstruasi terjadi tetapi panjang siklus dan durasi pendarahan sangat bervariasi. Progesteron yang terbaru yang disebut generasi ke-3 (desogestrel, gestoden, norgestimat) sangat poten kemampuannya untuk inhibisi ovulasi dan transformasi endometrium sehingga tidak mendukung kehamilan (Herman, 1996).

Kadar progesteron yang berlebihan menyebabkan pola endometrium yang abnormal sehingga menjadi tidak baik untuk implantasi. Pemberian progesteron *eksogenous* dapat mengganggu kadar puncak FSH dan LH, sehingga meskipun terjadi ovulasi, produksi progesteron yang berkurang dari korpus luteum menyebabkan penghambatan dari implantasi. Pemberian progesteron secara sistemik dan untuk jangka waktu yang lama menyebabkan endometrium mengalami keadaan istirahat atau atrofi (Hartanto, 2004). Ada pil KB yang mengandung *ethinylestradiol* (35 µg) dan *cyproterone acetate* (2 mg) (Canadian Medical Association, 2003). *Cyproterone acetate*

merupakan derivat dari *17-hydroxyprogesteron* sehingga akan memiliki kemampuan untuk mencegah kehamilan.

Cyproterone acetate sebagai progestin sintetik yang terdapat dalam pil KB dapat menghambat ovulasi karena terganggunya fungsi poros hipotalamus-hipofisis-ovarium dan karena modifikasi dari FSH dan LH pada pertengahan siklus (Hartanto, 2004). Meskipun ovulasi tidak dicegah, kontrasepsi oral dapat bekerja langsung pada saluran kelamin. Endometrium harus berada dalam status perkembangan yang tepat di bawah pengaruh progesteron dan progesteron untuk terjadinya nidasi dan hampir tidak mungkin terjadi implantasi pada endometrium yang berubah akibat pengaruh sebagian besar penekan. Demikian pula lendir serviks yang banyak mengandung air pada saat ovulasi dianggap esensial bagi sperma, tetapi lendir kental yang dihasilkan karena pengaruh progesteron merupakan lingkungan yang tidak mendukung bagi sperma (Herman, 1996).

B. Pengaruh Hormon Progesteron yang Terdapat Di Dalam Pil KB terhadap Kadar Estradiol (Estrogen)

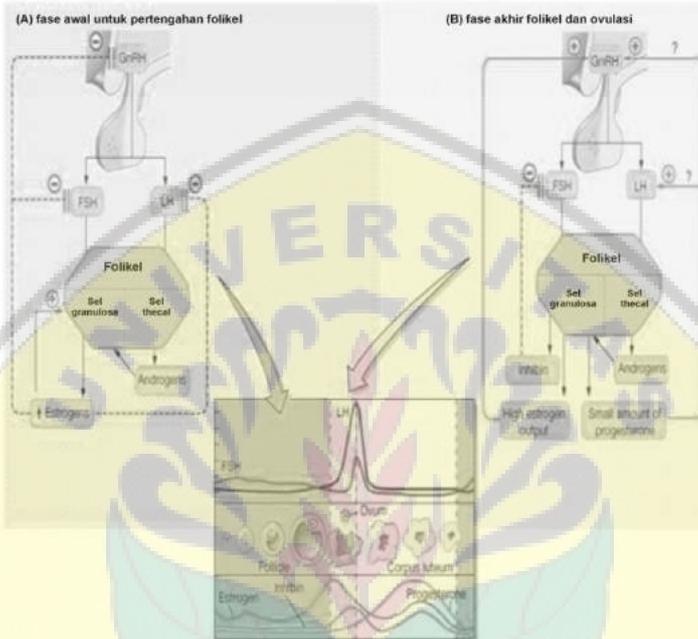
Berdasarkan penelitian yang dilakukan Narulita, *et al.* (2017) pengaruh hormon progesteron yang terdapat dalam pil KB terhadap kadar estradiol antara perlakuan kontrol dan perlakuan progesteron, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata kadar estradiol antara perlakuan kontrol dan perlakuan progesteron. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 3 sebagai berikut.

Tabel 3. Perbedaan kadar estradiol antara kontrol dan perlakuan progesteron

Perlakuan	Kadar Estradiol (pg/mL)
	Rerata ± SD
Kontrol	44,59 ± 3,97023
Progesteron	50,38 ± 1,70063

Perbedaan kadar estradiol antara perlakuan kontrol dan perlakuan progesteron memang memiliki perbedaan yang tidak nyata. Hal ini dapat diasumsikan kemungkinan disebabkan karena hormon estradiol (estrogen) dan progesteron bekerja secara umpan balik negatif untuk menghentikan pelepasan GnRH oleh hipotalamus, serta pelepasan FSH (pengaruh estrogen) dan LH (pengaruh progesteron) oleh pituitari. Dengan kata lain dengan menghambat pelepasan LH, progesteron akan

mencegah ovulasi, adanya progesteron sintetik yang diinduksi ke dalam tubuh dapat mengakibatkan konsentrasi progesteron dalam tubuh meningkat, sehingga tingkat estradiol dalam tubuh tidak dapat meningkat secara signifikan (Narulita, *et al.*, 2017).



Gambar 9. Mekanisme umpan balik negatif pelepasan FSH (pengaruh estrogen) dan LH (pengaruh progesteron) oleh pituitari (Anwar, 2005).

Selama siklus menstruasi yang normal, konsentrasi FSH akan mulai meningkat pada hari-hari pertama. FSH merangsang folikel tersier pada ovarium untuk tumbuh menjadi folikel de Graaf, lapisan sel teka interna dan sel granuloze pada folikel de graaf menghasilkan estrogen. Semakin masak atau semakin besar diameter folikel de graaf semakin tinggi pula produksi estrogen. Estrogen mempunyai daya mencegah produksi FSH dan daya perangsang terhadap produksi LH. Kadar estrogen mencapai derajat ketinggian tertentu maka terjadi pelepasan LH dari hipofisa anterior, kadar LH dalam darah mendadak meningkat hingga terjadilah ovulasi. Setelah ovulasi terjadi, kadar LH menurun dengan cepat namun tidak sampai batas minimum, melainkan cukup untuk merangsang sel teka interna untuk membentuk *corpus luteum*. Korpus

luteum memproduksi hormon progesteron yang meredakan aktivitas estrogen (Shaw, *et al.*, 2010).

Kadar FSH akan lebih cepat meningkat dibandingkan LH dan akan mencapai puncak pada fase folikular, tetapi akan menurun sampai kadar yang terendah pada fase preovulasi karena pengaruh peningkatan kadar progesteron lalu akan meningkat kembali pada fase ovulasi. Regulasi LH selama siklus menstruasi, kadarnya akan meninggi di fase folikular dengan puncaknya pada pertengahan siklus, bertahan selama 1-3 hari, dan menurun pada fase luteal (Anwar, 2005).

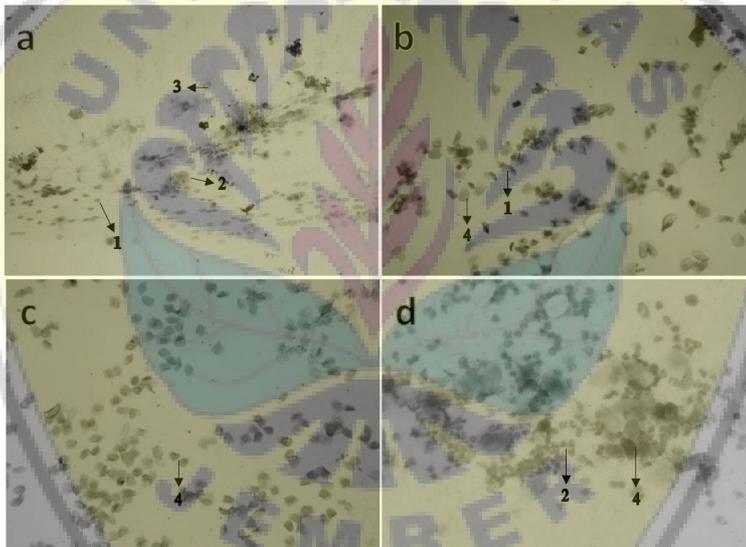
C. Pengaruh Fase Siklus Estrus terhadap Tebal Endometrium

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Narulita, *et al.* (2017) pengaruh fase siklus estrus terhadap tebal endometrium sangat nyata. Ketebalan endometrium antara perlakuan kontrol dengan perlakuan progesteron tiap fasenya terdapat perbedaan. Rerata tebal endometrium perlakuan progesteron tiap fase siklusnya lebih besar dari pada rerata tebal endometrium kontrol tiap fase siklus estrusnya. Tebal endometrium terbesar yaitu fase estrus pada perlakuan progesteron, yaitu 0,2500 mm. Sedangkan, tebal endometrium terkecil pada fase diestrus perlakuan kontrol, yaitu sebesar 0,1733 mm. Fase estrus pada perlakuan progesteron memiliki rerata tebal endometrium paling tinggi sedangkan fase diestrus pada perlakuan kontrol memiliki rerata tebal endometrium terendah.

Pada fase diestrus endometrium berada pada tahap awal persiapan siklus sehingga kondisi endometriurnya masih tipis dari pada fase yang lain. Siklus estrus sebenarnya mirip dengan siklus menstruasi dimana ovulasi terjadi pada suatu waktu dalam siklus itu setelah endometrium mulai menebal dan teraliri banyak darah, karena menyiapkan uterus untuk kemungkinan implantasi embrio. Satu perbedaan antara kedua jenis siklus itu melibatkan nasib lapisan uterus jika kehamilan tidak terjadi. Siklus estrus dapat diamati dengan membuat apusan vagina.

Hasil apusan vagina fase diestrus (Gambar 9) menunjukkan sel epitel berinti, leukosit serta adanya lendir. Fase proestrus ditandai dengan sel epitel yang berbentuk oval, berwarna biru dengan sel-sel epitel yang mengalami penandukan (kornifikasi) pada hasil apus vagina. Hasil apus vagina pada fase estrus ditandai dengan sel-sel epitel yang mengalami penandukan (kornifikasi), tanpa inti dan berwarna pucat. Fase metestrus ditandai dengan hasil apus vagina berupa sel epitel

terkornifikasi dan keberadaan leukosit. Pada siklus menstruasi, endometrium akan meluruh dari uterus melalui serviks dan vagina dalam pendarahan yang disebut sebagai menstruasi. Pada siklus estrus, endometrium diserap kembali oleh uterus dan tidak terjadi pendarahan yang banyak. Pada masa diestrus terjadi regresi fungsional korpus luteum. Uterus kecil, anemik dan hanya agak kontraktile. Mukosa vagina tipis dan leukosit bermigrasi melinasinya, memberikan preparat apusan vagina hampir semata-mata terdiri atas sel-sel leukosit dan sel epitel berinti. Uterus menjadi sangat kecil dan *anemic* selama diestrus, menunjukkan bahwa sementara korpus luteum tetap ada, organ ini mensekresikan progesteron hanya sebentar saja selama siklus reproduksi (Narulita, *et al.*, 2017).



Gambar 10. Preparat apusan vagina pada siklus estrus.a. Diestrus, b. Proestrus, c. Estrus, d. Metestrus. (1) sel epitel berinti; (2) leukosit; (3) lender; (4) epitel menanduk. Perbesaran 10x10 (Narulita, *et al.*, 2017).

Tabel 4. Perbedaan tebal endometrium tiap fase siklus estrus

Perlakuan	Tebal Endometrium (mm)			
	Diestrus	Proestrus	Estrus	Metestrus
	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD
Kontrol	0,173 ± 0,006*	0,207 ± 0,021	0,207 ± 0,021*	0,227 ± 0,006
Progesteron	0,240 ± 0,027*	0,210 ± 0,017	0,250 ± 0,010*	0,230 ± 0,017

* Perbedaan yang sangat nyata dengan taraf signifikansi 0,05 menggunakan One Way Anova

Dari penelitian Narulita, *et al.* (2017), pada Tabel 4 dapat diketahui bahwa ketebalan endometrium antara perlakuan kontrol dengan perlakuan progesteron tiap fasenya terdapat perbedaan, dimana pada fase diestrus tebalan endometrium perlakuan progesteron lebih tebal dari pada perlakuan kontrol (0,2400 mm > 0,1733 mm), pada fase proestrus ketebalan endometrium perlakuan progesteron lebih tebal dari pada perlakuan kontrol (0,2100 mm > 0,2067 mm). Pada fase estrus ketebalan endometrium perlakuan progesteron lebih tebal dari pada perlakuan kontrol (0,2500 mm > 0,2067 mm), pada fase metestrus ketebalan endometrium perlakuan progesteron lebih tebal dari pada perlakuan kontrol (0,2300 mm > 0,2267 mm).

Fase estrus pada perlakuan progesteron memiliki rerata tebal endometrium paling tinggi. Hal ini dapat disebabkan karena pada fase estrus endometrium berada pada kondisi siap implantasi dengan lapisan endometrium yang paling tebal dan pada fase ini betina siap menerima jantan untuk melakukan perkawinan. Pada saat progesteron beraksi terhadap uterus, endometrium bertambah tebal secara mencolok. Diameter dan panjang kelenjar meningkat secara cepat, menjadi bercabang dan berkelok-kelok sehingga kondisi ini dapat digunakan untuk mempersiapkan implantasi jika terjadi fertilisasi, maka endometrium memertebal lapisan fungsionalnya mengakibatkan kondisinya menjadi lebih tebal dibandingkan fase yang lain (Narulita, *et al.*, 2017).

Tebal endometrium meningkat dari 3-5 mm pada fase proliferasi menjadi 10 mm pada periovulasi dan mencapai 13 mm pada fase sekresi (Fleischer, *et al.*, 2003). Menurut Hartanto (2004) jika pada fase estrus tersebut diinduksi dengan hormon progesteron maka menyebabkan pola endometrium yang abnormal sehingga menjadi tidak baik untuk implantasi. Meskipun terjadi ovulasi, produksi progesteron yang berkurang dari korpus luteum dapat menyebabkan penghambatan implantasi embrio.

D. Pengaruh Hormon Estrogen terhadap Siklus Estrus

Mamalia selain primata tidak mengalami haid, dan daur seksual mereka disebut **siklus estrosa**. Daur ini diberi nama demikian karena adanya periode “panas” (estrus) yang mencolok pada saat ovulasi, yang biasanya merupakan satu-satunya waktu dimana terjadi peningkatan keinginan seksual pada hewan betina. Pada spesies-spesies yang

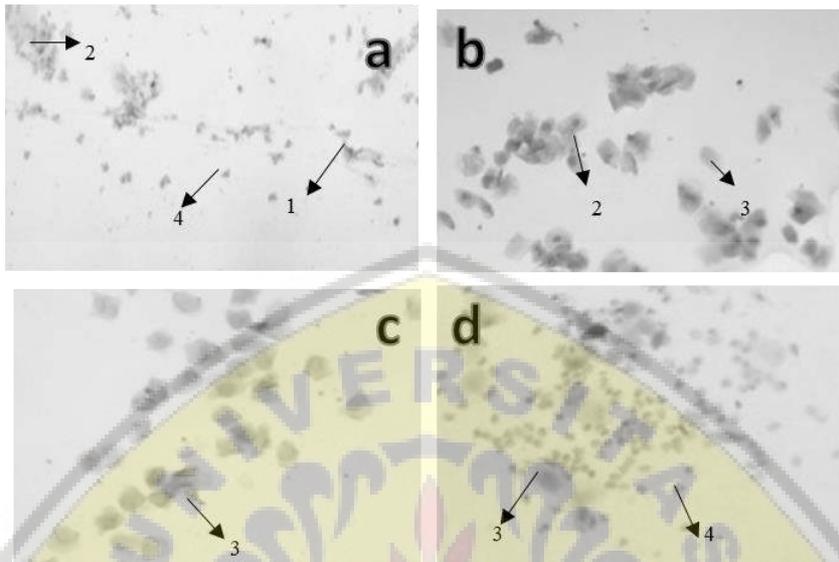
mengalami ovulasi spontan dengan siklus estrosa, misalnya tikus, tidak terdapat perdarahan vagina episodik tetapi proses-proses endokrin yang mendasari pada prinsipnya sama seperti proses pada daur haid (Ganong, 2003).

Siklus estrus merupakan salah satu aspek reproduksi yang menggambarkan perubahan kandungan hormon reproduksi yang disebabkan oleh aktivitas ovarium dibawah pengaruh hormon gonadotrophin. Perubahan kandungan hormon reproduksi selanjutnya menyebabkan perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi. Siklus estrus pada mencit terdiri dari 4 fase utama, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus (Taylor, 1994). Siklus ini dapat dengan mudah diamati dengan melihat perubahan sel-sel penyusun lapisan epitel vagina yang dapat dideteksi dengan metode apus vagina pewarnaan Giemsa (Brancroft and Steven, 1999).

Hasil apus vagina menunjukkan hasil yang bervariasi sepanjang siklus estrus, terdiri dari sel epitel berinti, sel epitel yang mengalami kornifikasi, leukosit serta adanya lendir (Taylor, 1994). Fase proestrus merupakan fase persiapan dari siklus birahi, setiap jenis hewan betina yang berada dalam fase ini mulai menampakkan gejala birahi walaupun belum mau menerima pejantan untuk kopulasi (McDonald dalam Zulfiati, 2003). Hasil apus vagina pada fase ini ditandai dengan sel epitel yang berbentuk oval, berwarna biru dengan inti sel berwarna merah muda pada hasil apus vagina (Taylor, 1994). Pada mencit, fase ini terjadi selama 12 jam (Nalbandov, 1990).

Fase estrus adalah periode yang ditandai oleh keinginan birahi dan penerimaan pejantan oleh hewan betina. Fase ini berlangsung selama 12 jam (Toelihere, 1979). Hasil apus vagina pada fase estrus ditandai dengan sel-sel epitel yang mengalami penandukan (kornifikasi), tanpa inti dan berwarna pucat. Fase metestrus ditandai dengan hasil apus vagina berupa sel epitel terkornifikasi dan keberadaan leukosi (Taylor, 1994).

Fase ini berlangsung selama 12 jam (Nalbandov, 1990). Diestrus adalah fase terakhir dan terlama dari siklus birahi mammalia yaitu berlangsung selama 65 jam (Toelihere, 1979). Hasil apus vagina fase diestrus menunjukkan sel epitel berinti, leukosit serta adanya lendir (Taylor, 1994). Perubahan struktur epitel penyusun dinding vagina merupakan hasil regulasi hormon reproduksi yang terjadi selama satu siklus estrus, terutama hormon estrogen (Sitasiwi, 2007). Gambaran apusan vagina yang dilakukan untuk mengetahui fase penyusun siklus estrus yang dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 11. Fase penyusun siklus estrus. (a) Diestrus, (b) Proestrus, (c) Estrus, (d) Metestrus. Keterangan: 1. Lendir; 2. Sel epitel berinti; 3. Sel epitel menandung; 4. Leukosit. Perbesaran 100x. (Sumber: Narulita, *et al.*, 2016)

Siklus estrus yang terjadi pada hewan-hewan tersebut dapat dijadikan suatu indikasi yang baik untuk mengetahui pengaruh hormon yang terkandung dalam KOK terhadap siklus estrus hewan mamalia tersebut. Selain itu hal ini baik pula untuk mengetahui pengaruh hormon yang terkandung dalam KOK terhadap kondisi organ dan fisiologi reproduksinya. Jadi akan sangat baik jika kita dapat mengetahui proses siklus estrus tersebut berlangsung (Narulita, *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian dari Narulita, *et al.* (2016), bahwa rerata panjang siklus estrus setelah induksi estrogen yang berasal dari KOK didapat hasil pada perlakuan kontrol dan perlakuan estrogen tidak sama, pada perlakuan estrogen rerata panjang fase diestrus hanya berlangsung selama ± 24 jam sedangkan pada perlakuan kontrol dan keadaan normal fase diestrus berlangsung selama ± 65 jam. Fase proestrus pada perlakuan estrogen hanya berlangsung selama < 12 jam, sedangkan pada perlakuan kontrol dan keadaan normal fase proestrus berlangsung selama ± 12 jam. Fase estrus pada perlakuan estrogen berlangsung selama ± 72 jam, sedangkan pada perlakuan kontrol dan keadaan normal fase estrus berlangsung selama ± 12 jam. Fase metestrus pada perlakuan estrogen berlangsung selama < 12 jam, sedangkan pada perlakuan

kontrol dan keadaan normal fase metestrus berlangsung selama \pm 12 jam.

Terjadinya percepatan fase diestrus pada mencit perlakuan disebabkan karena kadar estrogen yang berada di dalam tubuh meningkat tajam. Pada keadaan normal, kadar estrogen pada fase diestrus menurun sehingga merangsang FSH untuk pertumbuhan folikel. Folikel ini akan menaikkan kadar estrogen sehingga terjadi penebalan epitel vagina untuk memasuki fase proestrus (Partodiharjo, 1980:183). Fase proestrus pada mencit perlakuan berlangsung lebih cepat daripada kontrol, hal ini dikarenakan kadar estrogen mempengaruhi peningkatan LH (*Luteinizing Hormone*) yang langsung berada pada dosis yang tinggi dalam kurun waktu yang relatif singkat, dengan demikian akan mempercepat terjadinya LH *surge* yang menandai berakhirnya fase proestrus. Hal tersebut akan memperpendek waktu terjadinya fase proestrus. Setelah terjadi LH *surge* maka mencit segera memasuki fase estrus. Di dalam fase inilah terjadi peristiwa yang menyebabkan lepasnya ovum ke dalam oviduk (Karlina, 2003).

Pada fase estrus, mencit perlakuan mengalami fase estrus enam kali lebih lama dibandingkan dengan kontrol atau kondisi normal. Hal tersebut dikarenakan pada mencit perlakuan yang diinduksi dengan pil KB, terjadi penambahan hormon estrogen yang melebihi normal yang menyebabkan proliferasi yang terjadi pada sel-sel epitel endometrium uterus, epitel vagina, dan epitel duktus mammae. Proliferasi tersebut terjadi secara tidak langsung yang dibantu oleh faktor parakrin yang dihasilkan sel stroma akibat induksi estrogen (Buchanan dalam Kusmana, 2007). Faktor parakrin yang berperan memberikan sinyal untuk menginduksi proliferasi diduga berupa *growth factor* (GF) (Kusmana, 2007).

Ketebalan lapisan epitel vagina kemungkinan juga dipengaruhi oleh adanya diferensiasi sel-sel epitel vagina. Diferensiasi merupakan perubahan struktural maupun fungsional sel menuju kematangan (*maturity*). Diferensiasi sel dapat dilihat dari perubahan sitologi sel epitel vagina, yaitu sel-sel parabasal menjadi sel superfisial pada lapisan epitel vagina. Hal tersebut yang kemudian menyebabkan keratinisasi pada lapisan bagian atas epitel vagina (Buchanan dalam Kusmana, 2007). Namun karena perlakuan estrogen terus menerus mendapatkan induksi estradiol dari luar maka menyebabkan kadar estradiol pada mencit tersebut tinggi sehingga lama fase penyusunan siklus estrus menjadi kacau.

E. Pengaruh Hormon Estrogen terhadap Kadar Estradiol

Estrogen merupakan hormon seks steroid yang berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan seksual sekunder betina, seperti kelenjar mammae dan organ reproduksi yang lain. Hormon ini terutama disekresi oleh sel-sel granulosa penyusun folikel ovarium. Struktur hormon estrogen tersusun atas 18 atom C, gugus -OH fenolik pada C-3, sifat aromatik cincin A dan tidak mempunyai gugus metil pada C-10 (Dellman dan Brown, 1992; Hamilton, *et al.*, 2017). Bentuk hormon estrogen dalam tubuh hewan betina berupa estradiol 17- β , estron dan estriol, namun yang paling poten dan dijumpai dengan jumlah yang cukup tinggi dan paling poten dalam tubuh adalah estradiol 17- β (Dellman and Brown, 1995; Ganong, 2003; Johnson and Everitt dalam Sitasiwi, 2007; Hamilton, *et al.*, 2017).

Aksi estrogen dalam jaringan atau sel target, membutuhkan reseptor estrogen yang dikendalikan oleh gen pada kromosom (Johnson and Everitt dalam Sitasiwi, 2007; Ganong, 2003). Aktivitas estrogen di dalam sel dimulai setelah terjadi ikatan estrogen dengan reseptor di dalam sitosol. Kompleks estrogen dan reseptor selanjutnya berdifusi ke dalam inti sel dan melekat pada DNA. Ikatan kompleks estrogen-reseptor dengan DNA menginduksi sintesis dan ekspresi mRNA berupa sintesis protein sehingga meningkatkan aktivitas sel target, yang ditunjukkan dengan terjadinya proliferasi sel (Johnson and Everitt dalam Sitasiwi, 2007; Hiller, 1995; Ganong, 2003; Campbell *et al.*, 2004).

Berdasarkan penelitian Narulita, *et al.* (2016) mengenai pengaruh hormon estrogen yang terdapat dalam pil KB terhadap kadar estradiol antara kontrol dan perlakuan estrogen menunjukkan bahwa rerata kadar estradiol perlakuan estrogen berbeda nyata dengan kadar estradiol kontrol. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 5. Sebagai berikut.

Tabel 5. Pengaruh hormon estrogen terhadap kadar estradiol (pg/mL).

Perlakuan	Rerata \pm SD
Kontrol	44,6900 \pm 3,97023
Estrogen	52,3433 \pm 0,85031

Hal ini dapat diasumsikan karena dua persen estradiol beredar bebas di dalam darah, 60% berikatan dengan albumin dan 38% berikatan dengan **gonadal steroid binding globulin (GBG)** yang juga mengikat testosterone. Sebagian besar estrogen diproduksi dari ovarium. Kadar puncak estrogen pada saat sebelum ovulasi dan saat pertengahan fase

luteal. Pada wanita normal, kecepatan sekresi pada fase folikular awal 36 pg /hari, sebelum ovulasi 380 pg/hari dan 250 pg/hari selama fase mid luteal. Setelah menopause sekresi estrogen menurun kadarnya. Pada pria kecepatan produksi estradiol 50 pg/hari (Ganong, 2003).

Meskipun terjadi mekanisme umpan balik negatif antara estrogen dan progesteron. Estrogen menurunkan sekresi FSH melalui umpan balik negatif (***negative feed back***). Sedangkan pada sekresi LH, disamping sisi estrogen menghambat LH melalui umpan balik negatif, disisi lain juga meningkatkan sekresi LH melalui mekanisme umpan balik positif (Ganong, 2003). Estrogen sintetik yang masuk ke dalam tubuh akan menyebabkan kadar estrogen (estradiol) dalam darah semakin meningkat. Kerja progesteron untuk menekan kadar estrogen (estradiol) dalam darah akan mengalami kesulitan sebab sifat dari etinil estradiol sintetik tersebut yang susah untuk didegradasi. Turunan etinil estradiol adalah suatu estrogen kuat dan relatif aktif bila diberikan per oral, karena resisten terhadap metabolisme hati (Ganong, 2003).

Fluktuasi hormon estradiol 17- β selama satu siklus estrus sejalan dengan perkembangan folikel dalam ovarium. Saat perkembangan folikel (fase folikular) hormon ini mengalami kenaikan secara bertahap, seiring perkembangan folikel primer menjadi folikel tersier. Puncak sekresi hormon estradiol terjadi sebelum masa ovulasi. Setelah terjadi ovulasi dan terbentuk korpus luteum pada ovarium (fase luteal), hormon ini mengalami penurunan secara bertahap sampai akhir fase luteal (Johnson and Everitt dalam Sitasiwi, 2007; Chateu and Boehm, 1995).

F. Pengaruh Hormon Estrogen terhadap Endometrium Uterus

Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon yang sedang terjadi pada hewan tersebut (Johnson and Everitt; Dellman and Brown dalam Sitasiwi, 2007). Ketebalan endometrium sangat dipengaruhi oleh fase pada siklus menstruasi maupun siklus estrus, dikarenakan terjadi fluktuasi perubahan kadar hormon estrogen dan progesteron pada setiap fasenya.

Pada penelitian Narulita, *et al.* (2016) didapat bahwa rerata ketebalan endometrium pada mencit yang di induksi estrogen ($0,2132 \text{ mm}^2$) lebih tebal daripada kontrol ($0,2032 \text{ mm}^2$) dan pada fase diestrus memiliki perbedaan ketebalan yang sangat nyata antara mencit yang

diinduksi estrogen dengan mencit kontrol. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 6 dan Tabel 7 sebagai berikut.

Tabel 6. Pengaruh hormon estrogen terhadap tebal endometrium (mm²).

Perlakuan	Rerata±SD
Kontrol	0,2032±0,02364
Estrogen	0,2132±0,1326

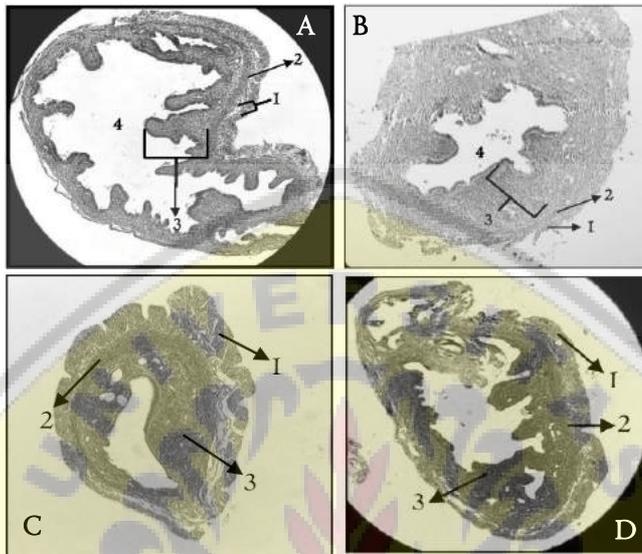
Tabel 7. Perbedaan tebal endometrium pada setiap fase penyusun siklus estrus (mm²)

Perlakuan	Tebal Endometrium (mm ²)			
	Diestrus	Proestrus	Estrus	Metestrus
	Rerata±SD	Rerata±SD	Rerata±SD	Rerata±SD
Kontrol	0,1733±0,00577*	0,2067±0,0208	0,2067±0,0208	0,2267±0,0058
Estrogen	0,2100±0,02000*	0,2167±0,0058	0,2233±0,0116	0,2067±0,0153

Bertambah tebalnya endometrium terjadi karena diasumsikan penambahan hormon yang berasal dari KOK. Pada KOK tersebut terkandung *etinyl estradiol* yang merupakan hormon estrogen sintetis dan *levonorgestrel* yang merupakan progesteron sintetis. *Etinyl estradiol* yang diinduksikan tersebut mempengaruhi konsentrasi estradiol yang berikatan dengan albumin maupun globulin dalam darah untuk di transportasikan ke seluruh tubuh (Narulita, *et al.*, 2016).

Etinyl estradiol mengakibatkan peningkatan ketebalan epitel endometrium, menambah lebar dan panjang diameter pembuluh darah, konfigurasi kelenjar semakin berkelok-kelok, stroma semakin longgar (Mescher, 2007). Hal ini berkaitan dengan kadar estradiol di sirkulasi dan konsentrasi maksimum reseptor estrogen di endometrium (Adinegara, 2006). Reseptor estrogen yang paling banyak ditemukan di epitel maupun stroma endometrium adalah reseptor α (Gruber, 2002). Estrogen berikatan pada RE α stroma yang kemudian akan mengaktifkan faktor parakrin untuk menginduksi mitosis sel-sel epitel. Faktor parakrin berupa *epidermal growth factor* (EGF) akan teraktivasi oleh ikatan reseptor *tirosin kinase* yang terdapat pada epitel (Clarke *et al* dalam Kusmana, 2007). Mitosis yang terjadi pada setiap sel epitel kemudian akan menyebabkan epitel tersebut berproliferasi sampai batas optimum, dan dapat dilihat pada ketebalan epitel yang semakin meningkat (Alarid *et al*, 1999). Faktor-faktor itulah yang menyebabkan ketebalan endometrium mencit perlakuan lebih tebal dibandingkan kontrol meskipun tidak signifikan. Perbedaan yang tidak signifikan tersebut diasumsikan karena pada kontrol juga masih terdapat estradiol yang

secara alami dihasilkan oleh ovarium akibat mekanisme hormon di dalam tubuh sesuai dengan fase pada siklus estrusnya.



Gambar 12. Penampang membujur endometrium mencit (*Mus musculus*) (A) Fase proestrus pada kontrol, (B) Fase proestrus dengan perlakuan estrogen; (C) Fase diestrus pada kontrol, dan (D) Fase diestrus dengan perlakuan estrogen. Perbesaran 100x. 1. Perimetrium; 2. Miometrium; 3. Endometrium; 4. Lumen (Narulita, *et al.*, 2016).

Fase diestrus memiliki pengaruh yang signifikan yang artinya terdapat perbedaan yang nyata pada tebal endometrium antara mencit perlakuan dengan kontrol karena pada mencit kontrol sudah menghasilkan estrogen dari fase diestrus yang lebih lama dibandingkan dengan fase diestrus mencit perlakuan yang lebih singkat, dengan adanya induksi hormon estrogen yang berasal dari KOK dari luar pada mencit perlakuan maka kondisi estrogen di dalam mencit perlakuan lebih besar dibanding mencit kontrol sehingga mencit perlakuan memiliki endometrium yang jauh lebih tebal. Hormon yang masuk pada mencit perlakuan tidak hanya estrogen sintetik melainkan juga progesteron sintetik. Hal ini juga ikut mempengaruhi ketebalan endometrium pada tiap fasenya. Sedangkan pada fase yang lain hasilnya berpengaruh tidak signifikan yang artinya perbedaan tebal endometrium antara mencit perlakuan dengan mencit kontrol tidak jauh berbeda (Narulita, *et al.*,

2016). Perbedaan ketebalan endometrium antara perlakuan dan kontrol pada fase diestrus dapat dilihat pada Gambar 11.

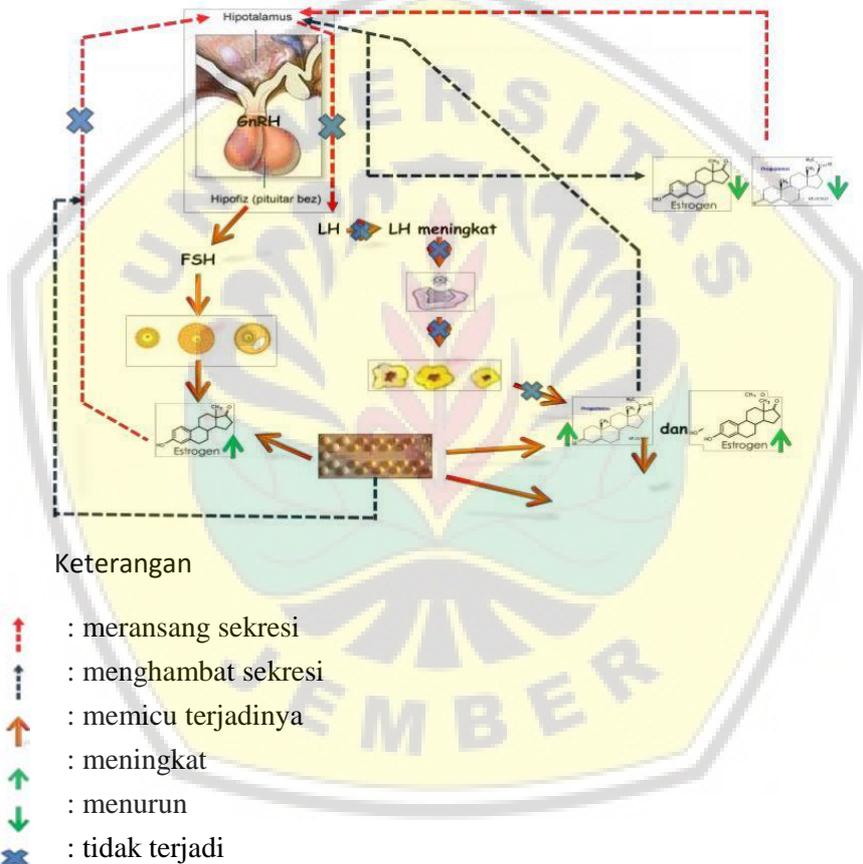
Pada keadaan normal, fase diestrus merupakan fase ketika *corpus hemorrhagicum* mengkerut menjadi korpus luteum sehingga produksi estrogen turun dengan cepat sampai batas minimum. Hal ini menyebabkan kelenjar endometrium berdegenerasi yang akhirnya hanya tinggal permukaan kelenjar yang cetek. Penurunan ini diikuti oleh kenaikan produksi FSH untuk pertumbuhan folikel. Folikel yang tumbuh secara berangsur menaikkan kadar estrogen dalam darah yang merangsang produksi prostaglandin. Prostaglandin menyebabkan korpus luteum berregresi dan produksi progesterin secara tajam menurun maka estrogen akan meningkat yang akan memasuki fase proestrus (Shaw, *et al.*, 2010).

Adapun pada perlakuan mencit diinduksi estradiol maka pada fase diestrus yang harusnya estrogen berada pada batas minimum sehingga endometrium menipis, namun karena adanya estradiol yang diinduksikan maka kadar estrogen pada tubuh meningkat dan menyebabkan terjadinya proliferasi. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya perbedaan ketebalan endometrium yang signifikan antara perlakuan estrogen dengan kontrol. Induksi estrogen yang terus-menerus juga ikut mempengaruhi keadaan endometrium pada fase proestrus dan estrus. Dimana pada keadaan normal, pada fase proestrus dan estrus terjadi peningkatan estrogen yang menyebabkan proliferasi endometrium. Sedangkan pada perlakuan, mencit mendapatkan penambahan estradiol sehingga kadar estrogen lebih banyak sehingga proliferasi juga meningkat (Narulita, *et al.*, 2016).

Adapun pada mencit perlakuan progesteron sintetik juga ikut diinduksikan mulai berpengaruh pada fase estrus akhir. Pada fase estrus akhir yang harusnya terjadi peningkatan LH itu tidak terjadi pada mencit perlakuan estrogen. Hal ini dikarenakan progesteron sintetik yang ikut diinduksikan menghambat sekresi LH dan meningkatkan efek inhibisi estrogen yang mencegah ovulasi (Ganong, 2003), sehingga ovulasi pada mencit perlakuan estrogen tidak terjadi.

Terhambatnya sekresi LH ini akan merangsang sel *teca interna* untuk membentuk *corpus luteum* dan menghasilkan progesteron secara alami seperti pada keadaan normal, namun karena pada mencit perlakuan juga mendapatkan induksi progesteron sintetik sehingga kadar progesteron di dalam tubuh mencit perlakuan tersebut meningkat. Peningkatan progesteron yang melebihi normal ini mengakibatkan penurunan jumlah

reseptor estrogen di endometrium, penurunan multiplikasi sel, dan meningkatkan kecepatan perubahan 17β -estradiol menjadi estrogen yang kurang aktif (Ganong, 2003; Taitel dan Kafrissen, 1995), sehingga kelenjar endometrium menjadi atropi dan epitelnya tidak aktif (Suparto, 2007). Hal inilah yang menyebabkan endometrium pada perlakuan estrogen lebih tipis dibandingkan dengan kontrol. Adapun skema mekanisme kerja hormon estrogen yang diinduksikan tergambar pada Gambar 11 berikut.



Gambar 13. Skema mekanisme kerja hormon estrogen yang diinduksi pada mencit perlakuan (Narulita, *et al.*, 2016).

BAB 6 PENUTUP

Terlepas dari pro dan kontra penggunaan pil kontrasepsi dalam mencegah kehamilan, banyak wanita Indonesia tetap menggunakannya sebagai pengatur jarak kelahiran. Dalam penggunaannya diperlukan pengetahuan yang memadai terkait dengan manfaat dan pengaruhnya terhadap struktur dan fisiologi tubuh wanita, khususnya terhadap sistem reproduksi itu sendiri. Cara pemakaian yang benar mutlak diperlukan. Ketika menggunakannya sesuai aturan, kontrasepsi hormonal dapat bekerja dengan efektivitas optimal hingga 99%, dan semakin menurun pada penggunaan dengan faktor tipikal tertentu. Resiko yang diperoleh pada penggunaan yang tidak benar, selain meningkatkan risiko kehamilan yang tidak disengaja, juga dapat menimbulkan bercak pendarahan.

Mode of action dari pil kontrasepsi terhadap tiap-tiap individu berbeda, namun secara umum relatif sama. Selain bekerja pada taraf regulasi hormon dalam sistem vaskuler, hormon dalam pil kontrasepsi juga memberikan pengaruh terhadap struktur uterus dan keadaan mukosa serta sel epitel vagina, seperti yang telah diuraikan dalam bab-bab sebelumnya. Penelitian dari beberapa ilmuwan di Amerika dan Inggris membuktikan bahwa penggunaan pil KB terbukti dapat melindungi wanita dari kanker ovarium, bahkan hingga 20 tahun pasca penggunaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adinegara, R. 2006. *Penambahan Etinil Estradiol pada Induksi Ovulasi Menggunakan Klomifen Sitrat*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Anwar, R. 2005. *Sintesis, Fungsi dan Interpretasi Pemeriksaan Hormon Reproduksi*. Bandung: Fakultas Kedokteran UNPAD.
- Guyton, A.C. 1990. *Fisiologi Manusia*. Jakarta: Buku kedokteran EGC. Alih bahasa: Petrus Andrianto.
- BKKBN. 2016. *Laporan Kinerja Instansi Pemerintah 2015*. Dalam www.bkkbn.go.id. Diakses tanggal 9 Februari 2017.
- Brancroft, J.D. dan A. Stevens. 1999. *Theory and Practise of Histological Techniques*. Fourth Ed. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Canadian Medical Association. 2003. *Diane-35*. Dalam <http://science-department-pharmacology-progesterone.pdf>. Diakses tanggal 06 Maret 2015.
- Cromey, Douglas W. 2012. *Formaldehyde Fixatives*. SWEHSC Cellular Imaging Core Newsletter.
- Cummings, B. 2004. *Reproductive System*. New York : Person education Inc.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Paduan Pelayanan Keluarga Berencana*. Jakarta: Dep.Kes.
- Ganong, W. F. 2003. *Review of Medical Physiology*. International Edition. San Fransisco: Mc Graw Hill Book.
- Gardner, G.O. 1995. *Anatomi Kajian Ranah Tubuh Manusia*. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Glasier, A. dan Ailsa, G. 2006. *Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi*. Edisi 4. Jakarta: EGC. Alih bahasa: Brahm U.
- Guyton, J.H. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta : EGC.
- Hamilton, K.J., Hewitt, S.C., Arao., Y., Korach, K.S. 2017. Chapter Four: Estrogen Hormone Biology. *Current Topics in Developmental Biology*, 125: 109-146.
- Hartanto, H. 2004. *Keluarga Berencana dan Kontrasepsi*. Jakarta: Pustaka Sinar Harapan.

- Herman. 1996. *Kontrasepsi Hormonal*. Dalam http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/cdk_108_obat_tradisional.pdf. Diakses tanggal 9 Februari 2016.
- Kanasaki, H., Oride, A., Mijidori, T., Sukhbaatar, U., Kyo, S. 2017. How is GnRH regulated in GnRH-producing neurons? Studies using GT1-7 cells as a GnRH-producing cell model. *Gen Com Endocrinol*, 247:138-142.
- Mochtar, R. 1998. *Sinopsis Obstetri Fisiologi, Obstetri Patologi*. Jakarta : EGC.
- Muchsin, R. 2009. *Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamate terhadap Histologi Endometrium Mencit (Mus musculus L)*. Medan: Universitas Sumatera Utara Press.
- Millar, R.P., Lu, Z.L., Pawson, A.J., Flanagan, C.A., Morgan, K., Maudsley, S.R. 2004. Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev*.25:235.
- Nalbandov, A. V. 1990. *Fisiologi Reproduksi pada Mammalia dan Unggas*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Narulita, E., Prihatin, Jekti dan Dewi, R.S. 2016. Pemanfaatan Hasil Induksi Hormon Estrogen terhadap Kadar Estradiol dan Histologi Uterus Mencit (*Mus musculus*) sebagai Buku Suplemen Sistem Reproduksi di SMA. *Bioedukatika*, (4)2:1-7.
- Narulita, E. Prihatin, J., Anam, K., Oktavia, F.A.R.H. 2017. Perubahan Kadar Estradiol dan Histologi Mencit (*Mus musculus*) Betina dengan Induksi Progesteron Sintetik. *Biosfera*, (34)3:12-19.
- Partodihardjo, S. 1980. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta: Mutiara.
- Pearce, E. 1997. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Jakarta : Penerbit PT Gramedia.
- Proverawati. 2010. *Akseptor pil KB*. Dalam <http://www.library.upnvj.ac.id/pdf/4s1kedokteran/BAB%20II.pdf> . Diakses tanggal 9 Februari 2016.
- Sitasiwi, J. 2007. *Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17- β dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (Mus musculus L.) selama Satu Siklus Estrus*. Semarang: Universitas Diponegoro Press.
- Setiadji. 2007. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Yogyakarta : Graha ilmu.
- Shaw, N. D., Histed, S. N., Srouji, S. S., Yang, J., Lee, H., & Hall, J. E. 2010. Estrogen Negative Feedback on Gonadotropin Secretion: Evidence for a Direct Pituitary Effect in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(4), 1955–1961.
- Sherwood. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta : EGC.

Sukandar. 2008. *Kontrasepsi*.

<http://www.library.upnvj.ac.id/pdf/fileKebidanan/BAB%20II.pdf>.

Diakses tanggal 9 Februari 2015.

Taylor, P. 1994. *Practical Teratology*. London: WB Saunders Co.

Xiang, W., Zhang, B., Lv, F., Feng, G., Chen, L., Zhang, K., Cao, C., Wang, P., Chu, W. 2017. The potential regulatory mechanisms of the gonadotropin-releasing hormone in gonadotropin transcriptions identified with bioinformatics analyses. *Reproductive Biology and Endocrinology*,15:46.

Wiknojosastro, H. 1997. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.

Yatim, W. 1994. *Reproduksi dan Embriologi*. Bandung : Tarsito.



GLOSARIUM

ADH (anti diuretic hormone) : hormon yang diproduksi dalam hipotalamus yang berfungsi untuk menghambat pengeluaran kemih oleh nephron ginjal.

Adrenal : kelenjar di atas ginjal yang menghasilkan hormon.

AKDR (Alat Kontrasepsi Dalam Rahim): alat kontrasepsi yang dipasang di dalam rahim.

Aktivator : zat yang dapat merangsang perkembangan jaringan otot; zat penyebab aksi dari suatu enzim.

Akseptor : orang yang sedang menjalankan atau menggunakan metode KB

Androgen : hormon kelamin yang dihasilkan oleh testis yang menyebabkan timbulnya tanda-tanda kedewasaan pada laki-laki.

Androsterone : hormon androgen yang terdapat dalam urin.

Antiandrogen : sejenis bahan kimia yang dapat menghambat pekerjaan androgen.

Anti-progrestin : melawan pekerjaan progrestin (progesteron sintesis); menghambat masuknya progesteron ke dalam sel.

ATP : adenosin triphosphate; ikatan energi kimia yang terdapat dalam sel semua organisme; molekul koenzim yang tersusun dari ikatan adenin purin yang terikat pada gula yang mengandung 5 atom C yaitu ribosa dan 3 gugus fosfat. Hidrolisis ATP digunakan untuk mentransfer energi saat sel sedang bekerja.

Atrofi : pengecilan atau penyusutan jaringan otot atau jaringan saraf.

Anemic : Berkaitan dengan anemia , kondisi memiliki kurang dari jumlah normal sel darah merah atau kurang dari jumlah normal hemoglobin dalam darah.

Blastocyst : Sebuah struktur berdinding tipis berongga dalam perkembangan embrio awal yang berisi sekelompok sel yang disebut massa sel bagian dalam dari mana embrio muncul.

Chorionic gonadotrophin : hormon yang merangsang korion.

DNA : deoxyribonucleic acid; substansi genetika yang berupa dua unting pita yang mengandung senyawa protein dan asam nukleat. Polinukleotida tersusun atas nukleotida yang terdiri atas gula, fosfat dan basa nitrogen.

Efektor : organ atau jaringan yang memberikan reaksi terhadap rangsangan.

Efektor alosterik : molekul yang dapat bergabung dengan enzim pada lokasi alosterik yang dapat mengakibatkan terjadinya penghambatan.

EGF : *Epidermal Growth Factor*; faktor yang dapat mendorong jenis sel tertentu untuk membelah (proliferasi).

Endometrium : selaput lendir yang melapisi rahim binatang menyusui.

Epitelium : jaringan sel hewan yang terdiri atas satu lapis sel atau lebih dan membentuk selaput pembungkus yang menutupi suatu permukaan atau menyelubungi suatu saluran.

Estradiol : hormon yang termasuk dalam hormon esterogen.

Estriol : zat yang terkandung pada air seni wanita yang dibentuk di dalam estron dengan menambahkan kalium bisulfat.

Estrogen : hormon kelamin wanita yang dihasilkan oleh indung telur yang berfungsi untuk merangsang munculnya tanda kelamin sekunder wanita.

Estrone : salah satu kelompok hormon estrogen.

Ethinyl oestradiol : etinil estradiol; estrogen (estradiol) sintesis yang mengandung gugus etinil yang digunakan untuk alat kontrasepsi atau obat.

Fallopian tube : tuba falopi; bagian rahim yang menonjol dan bagian ujungnya menampung ovum yang berovulasi dari ovarium, disebut juga saluran telur, memiliki selaput lendir bersilia yang berfungsi untuk mengayuhkan spermatozoa yang datang dari vagina.

Fase : suatu tahap atau stadium yang khas; tingkat-tingkat pembelahan sel.

Fase folikel : salah satu fase dalam daur ovarium.

Fase ischemic : awal fase menstruasi pada dinding rahim.

Fase lutein : fase yang mengikuti fase folikel dalam ovarium.

Fase menstruasi : fase haid yang terjadi pada dinding rahim. Fase apabila oosit tak dibuahi sehingga nidasi (implantasi, pertanaman) embrio pada dinding rahim tak terjadi.

Fase proliferasi : fase awal dari telur uterus.

Fase sekresi : tahap pengeluaran getah yang mengiringi fase proliferasi.

Fimbria : saluran indung telur tempat terjadinya proses pembuahan.

Fimbriae : tepi organ, bentuknya bergerigi atau berumbai.

Follicle stimulating hormon : disingkat FSH; hormon yang digetahkan hipofisa yang dapat berfungsi untuk merangsang pertumbuhan gonad yang berfungsi mendorong pertumbuhan folikel ovarim pada wanita, serta mendorong spermatogenesis dan memelihara pertumbuhan sel-sel spermatogenik hingga menjadi spermatozoa pada pria.

Follicular : mengandung folikel.

FSH : *Follicle Stimulating Hormone*; pertumbuhan folikel ovarium pada betina yang irangsang oleh hormon hipofisa.

FSH-RH : *Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone*; hipotalamus otak yang menggetahkan neurohormon untuk merangsang hipofisa menggetahkan FSH.

Genitalia : alat kelamin; berhubungan dengan alat kelamin; organ-organ reproduksi.

Germinal epithelium : lapisan epitel yang menghasilkan sel benih dan terletak dalam jaringan gonad.

Germinal epitel : epitel germinal; pada epidermis mamalia terdapat lapisan stratum germinativum yang sel-selnya membelah terus untuk menghasilkan sel epidermis baru.

Germinal vesicle : gembungan yang mengandung inti bersama sedikit ooplasma dalam oosit.

GHR : *Growth Hormone; Releasing Hormone*; hormon yang dihasilkan oleh hypothalamus di bawah otak yang mengontrol pengeluaran hormon pertumbuhan.

Globulin : protein yang berfungsi untuk menyusun antibodi untuk membunuh bibit penyakit; cairan sederhana yang terdapat pada berbagai jaringan binatang dan tanaman yang membeku karena panas, tak larut dalam air tetapi larut dalam cairan garam.

Globulin alfa : salah satu bagian plasma darah yang bertugas mengalirkan hormon.

Globulin beta : protein plasma darah yang berhubungan dengan transportasi trombin dan protrombin.

Globulin gamma : suatu kelompok protein serum yang mengandung banyak antibodi.

Gonad : kelenjar kelamin; kelenjar yang terdapat pada alat kelamin yang mengasilkan hormon kelamin.

- Gonadotrophic hormone** : hormon pengontrol gonad yang dihasilkan oleh hipofisa.
- GRH** : *growth hormone releasing hormone* yaitu hormon yang dihasilkan oleh hypothalamus di bawah otak, mengontrol pengeluaran hormon pertumbuhan (STH) oleh hypophysis.
- GTP** : guanosin tri-posfat; simpanan energi bentuk lain di samping ATP yang umum terdapat dalam sel.
- HCG** : *Human Choronic Gonadotropin*; plasenta yang menghasilkan hormon gonadotropin pada ibu hamil muda.
- Hiperplasia** : pembesaran atau pembengkakan jaringan yang terjadi secara tidak normal yang disebabkan meningkatnya jumlah sel yang dibentuk; pembentukan jaringan yang berlebihan karena adanya penambahan jumlah sel.
- Hipofisa** : hypophysis; raja kelenjar buntu yang terletak di dasar hypothalamus otak, di tengah, dan pada cekungan tulang sphenoid yang disebut sella turcica.
- Hipoplasia** : pertumbuhan yang tidak normal; keadaan suatu organ yang memiliki ukuran lebih kecil jika dibandingkan dengan ukuran normalnya yang disebabkan karena tidak sempurnanya perkembangan.
- Histologi** : mikroanatomi; ilmu yang mempelajari tentang jaringan; ilmu yang mempelajari tentang susunan jaringan tubuh dan bagian-bagian benda hidup yang hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop.
- Histon** : protein yang banyak mengandung asam amino arginin dan lisin yang membentuk lilitan DNA dalam kromatin; sejenis protein yang larut di dalam air tetapi tidak larut dalam amonia encer.
- Hormon** : suatu zat kimia yang memiliki peranan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan suatu individu.
- Hormon androgen** : testosteron; hormon yang mempengaruhi timbulnya karakteristik pria atau sifat-sifat kelamin sekunder pada laki-laki, misalnya suara yang besar, dada bidang dan timbulnya jenggot.
- Hormon estradiol** : estrogen; hormon yang dihasilkan oleh folikel di dalam ovarium. Hormon ini bekerja mempengaruhi perkembangan karakter wanita, mempengaruhi pematangan sel kelamin dan pertumbuhan alat kelamin sekunder.
- Hormon estrogen** : hormon yang berfungsi mengendalikan tanda-tanda kamin sekunder pada wanita, misalnya payudara membesar, suara nyaring atau kulit yang halus.

Hormon folikel stimulating: hormon yang berfungsi untuk mengatur perkembangan ovarium pada wanita dan terhadap pemasakan folikel, sedangkan pada pria berfungsi untuk mengatur perkembangan buah zakar dan pembentukan sperma.

Hormon gonadotrof : hormon yang akan mempengaruhi atau merangsang pertumbuhan gonad.

Hormon luteinizing: hormon yang menyebabkan terjadinya ovulasi (pemasakan sel telur) pada wanita dan membentuk korpus luteum dari folikel, sedangkan pada pria berfungsi untuk mengatur pembuatan hormon testosteron.

Hormon oksitosin : hormon yang berfungsi untuk mempengaruhi pengeluaran air susu pada saat menyusui, merangsang kontraksi otot rahim pada saat melahirkan dan membantu penyaluran spermatozoa serta mempengaruhi pengeluaran hormon dari hipofisi bagian depan.

Hormon progesteron : hormon yang berfungsi menjaga kehamilan, serta mengatur perkembangan dan pertumbuhan kelenjar air susu.

Hormon prolaktin : hormon yang berfungsi untuk mempengaruhi pertumbuhan kelenjar air susu. Pada mamalia kelenjar ini berfungsi memelihara korpus luteum selama kehamilan.

Hormon testosteron : hormon yang berfungsi untuk mengendalikan timbulnya tanda-tanda kelamin sekunder pada laki-laki, misalnya suara membesar, dada bidang, atau munculnya kumis.

Hymen : selaput dara tipis sebagai penerusan epidermis yang berbentuk setengah lingkaran yang terletak di tepi mulut vagina.

Hypothalamus : bagian bawah thalamus di lantai diencephalon yang mengandung sel neurosekretor yang menghasilkan neurohormon yang bekerja mengontrol penggetahan suatu hormon oleh hipofisa.

Implantasi : nidasi, penanaman jaringan; pelekatan embrio pada dinding uterus; masuknya ovum yang telah dibuahi ke dalam endometrium.

IUD : *Intra-Uterine Device*; alat kontrasepsi yang dimasukkan ke dalam rahim.

Karsinoma : tumor menular yang berasal dari jaringan epitel.

Kelenjar : organ yang menghasilkan bahan tertentu untuk diekskresikan atau untuk digunakan di dalam tubuh; alat tubuh yang menghasilkan getah.

Konsepsi : pembuahan benih; percampuran antara inti sel jantan dan inti sel betina.

Kontrasepsi : cara untuk mencegah terjadinya kehamilan.

Kontraseptif : bersifat mencegah kehamilan.

Kopulasi : persatuan seksual yang terjadi antara jantan dan betina; kegiatan hubungan kelamin yang memberikan jalan masuknya spermatozoa ke dalam tubuh betina.

Korpus albicans : badan dalam ovarium yang berwarna putih yang terjadi karena degenerasi fibrotik korpus luteum.

Korpus luteum : badan yang terdapat dalam ovarium yang terjadi setelah ovulasi dan memiliki warna kuning yang mengeluarkan hormon estrogen dan progesteron; massa jaringan kuning yang secara cepat mengisi ruang yang ada dalam folikel de Graaf setelah melepaskan ovum.

LNG (Levonorgestrel) : progestin sintetik yang konfigurasi absolutnya menyerupai D-steroid alami.

Maturasi : proses pematangan; proses menjadi dewasa.

Mesometrium : ligamen yang menggantung rahim ke dinding tubuh di punggung; alat yang berfungsi untuk menggantung uterus dan saluran-saluran yang berhubungan dengan uterus.

Miometrium : otot rahim.

NKKBS : Norma Keluarga Kecil Bahagia Dan Sejahtera; merupakan tujuan dari program KB (keluarga berencana).

Oksitosin : hormon yang dihasilkan oleh neurohipofisa yang bekerja untuk merangsang kontraksi otot polos dinding rahim selama coitus dan melahirkan.

Ovari : gonad betina atau kelenjar reproduksi sebagai tempat berkembang telur dan hormon yang mengatur sifat-sifat kelamin betina.

Ovarium : indung telur; kelenjar kelamin pada perempuan yang menghasilkan telur.

Ovulasi : proses dalam siklus menstruasi wanita yang matang folikel ovarium pecah dan pelepasan sebuah ovum (juga dikenal sebagai oosit, sel telur).

Ovum : sel telur atau sel reproduksi pada wanita.

Patogenik : memiliki sifat dapat menimbulkan penyakit.

Pembelahan mitosis : proses pembelahan inti sel menjadi dua inti sel baru melalui tahap-tahap tertentu dan menghasilkan sel anak dengan jumlah dan jenis kromosom yang sama dengan sel induknya.

Perimetrium : lapisan serosa yang merupakan bagian viseral dari peritoneum.

Proesterus : periode persiapan untuk terjadinya ovulasi.

- Progesterin** : progestogen sintetik yang memiliki efek progestinik mirip dengan progesteron.
- Prolaktin** : hormon protein yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari bagian bawah yang berfungsi untuk merangsang keluarnya air susu pada mamalia; hormon hipofisis yang merangsang produksi sumsum dihasilkan hipofisa pars interior.
- Proliferasi** : pertumbuhan yang disebabkan oleh pembelahan sel yang aktif dan bukan disebabkan karena penambahan ukuran sel.
- Rahim** : bagian yang melebar pada ujung saluran telur mamalia yang berfungsi sebagai tempat pertumbuhan embrio hingga menjadi bayi yang siap dilahirkan oleh induknya; kantung selaput dalam perut untuk tempat janin (bayi).
- RNA** : asam ribonukleat; substansi genetik yang terdiri dari satu unting senyawa protein dan asam nukleat.
- Siklus** : deretan perubahan-perubahan yang dianggap mengarah kembali pada titik permulaan.
- Uterus** : rahim; tempat tumbuhnya embrio mamalia; bagian saluran telur yang membesar yang bermodifikasi untuk tempat perkembangan anak atau telur.
- Vagina** : saluran yang berasal dari uterus hingga ke pembukaan luar dari saluran kelamin betina tempat menerima penis dari jantan selama kopulasi.

INDEKS

A

Adrenal 3
AKDR 36, 37
Akseptor 34, 35, 36, 37
Androgen 15, 40
Atrofi 23, 24, 45
Anemic 53

B

Bipasik 25, 27

D

Diestrus 19, 41, 49, 50
DNA 59

E

EGF 63
Endometrium 4, 5, 6, 7, 10, 12,
13, 16, 17, 21, 23, 24, 28, 31,
38, 40, 44, 45, 46, 49, 50, 52,
53, 54, 58, 61, 62, 63, 64, 65,
66
Estradiol 11, 19, 23, 25, 26, 27, 28,
29, 37, 46, 47, 48, 59, 60, 61,
62, 63, 65, 66
Estrogen 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
15, 16, 17, 23, 24, 25, 28, 37,
38, 39, 40, 48, 49, 54, 56, 57,
58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65,
66

F

Fase sekresi 12

Follicle stimulating hormon 23
FSH 9, 10, 14, 15, 38, 46, 47, 48,
49, 57, 60, 64

G

Genitalia 3,
Globulin 12,60,62
Gonad 9

H

Hiperplasia 12
Hipofisa 48
Histologi 2, 41
Hypothalamus 3

I

Implantasi 3, 4, 13, 16, 18, 22, 23,
24, 38, 44, 45, 46, 50, 53, 54
IUD 1,22,24

K

Kelenjar 5, 6, 13, 17, 44, 54, 59,
62, 64, 66
Konsepsi 4, 18, 21
Kontrasepsi 1, 2, 21, 22, 23, 24,
25, 26, 30, 33, 34, 35, 36, 37,
38, 39, 40, 45, 46, 67
Kontraseptif 39
Kopulasi 3, 55
Korpus luteum 8, 11, 12, 16, 17,
44, 46, 49, 53, 54, 61, 64,

L

LH 9, 10,14, 15, 16, 23, 24, 38, 40,
45, 46, 47, 48, 49, 58, 60, 65
Levonorgestrel 25, 28, 29, 36, 37,
38, 39, 62,

M

Menstruasi 5, 12, 13, 14, 16, 17,
25, 26, 28, 34, 35, 36, 37, 40,
45, 48, 49, 50, 52, 61
Metestrus 19, 41, 52, 53, 55, 56,
57, 62
Miometrium 4, 6
Monofasik 25, 26, 28,

O

Ovari 7
Ovarium 3, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16,
17, 18, 19, 31, 33, 38, 46, 48,
55, 59, 60, 61, 63
Ovulasi 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12,
13, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 25,
38, 39, 40, 45, 46, 47, 49, 50,
54, 60, 61, 65
Ovum 3, 7, 13, 14, 15, 21, 38, 45,
58

P

Progesterin 2, 20, 23, 24, 25, 27, 28,
37, 38, 39, 40, 45, 46, 64
Proliferasi 10, 54, 58, 59, 63, 65

R

Rahim 13, 14, 23, 24, 36, 44, 45
RNA 59

S

Siklus
3,5,8,11,12,13,14,16,17,18,25
,26,28,29,30,31,32,34,35,36,3
7,38, 40, 41, 45, 46, 48, 49,
50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59,
61, 62, 63

T

Testosteron 9, 10, 60

U

Uterus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14,
16, 18, 21, 41, 44, 45, 50, 52,
53, 54, 58, 61

V

Vagina 3, 4, 5, 14, 18, 19, 24, 33,
41, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57,
58, 67

RIWAYAT PENULIS



ERLIA NARULITA, Penulis lahir di Jember pada 5 Juli 1980. Telah menempuh pendidikan dasar di SDN Jember Lor V, sedangkan pendidikan menengah di SMPN 2 Jember dan SMAN 1 Jember. Penulis menyelesaikan studi strata satu di Pendidikan Biologi FKIP Universitas Jember lulus tahun 2002. Pendidikan strata dua di Pascasarjana Bioteknologi ITB lulus tahun 2011. Pendidikan doktor di *Department of Molecular Biotechnology, Graduate School of Advanced Science of Matter, Hiroshima University* (Jepang) lulus tahun 2016. Sejak tahun 2006 bekerja sebagai staf pengajar di Program Studi Pendidikan Biologi Jurusan PMIPA Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember. Mengampu mata kuliah Fisiologi Hewan, Anatomi Fisiologi Manusia, Genetika, Biologi Sel dan Bioteknologi. Fisiologi manusia merupakan salah satu bidang penelitian yang ditekuni sejak tahun 2006. Pengalaman penelitian di bidang ini telah mengantarkannya menjadi salah satu wakil Indonesia sebagai *Young Researcher* dalam *The 61th Lindau Nobel Laureates Meeting dedicated for Physiology/Medicine* di Jerman pada tahun 2011.



JEKTI PRIHATIN, lahir di Kabupaten Banyuwangi pada 9 Oktober 1965. Telah menempuh pendidikan dasar di SDN 4 Kebumen dan lulus pada tahun 1997, sedangkan pendidikan menengah pertama di SMPN 1 Kebumen dan lulus pada tahun 1981 dan menempuh pendidikan menengah atas di SMA Negeri Kebumen lulus tahun 1984. Selanjutnya merantau ke Yogyakarta untuk menempuh pendidikan jenjang sarjana di Fakultas PMIPA, IKIP Yogyakarta dan lulus tahun 1991. Pendidikan magister ditempuh di UGM pada Fakultas Biologi dan lulus tahun 2001. Sedangkan program doktor diselesaikan tahun 2014 di Universitas Negeri Malang (UM). Bekerja sebagai tenaga pengajar di Prodi Pendidikan Biologi FKIP Universitas Jember sejak 1991 hingga sekarang. Mata kuliah yang diampu antara lain Perkembangan Hewan, Struktur Hewan, Taksonomi Hewan dan Pengembangan Bahan Ajar.

Anggota APPTI No. 036/KTA/APPT/2012

Anggota IKAPI No. 127/JTI/2015

Jember University Press
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121
Telp. 0331-330224, psw. 0319
E-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

