

DASAR-DASAR
ENDOKRINOLOGI

Rudy Agung Nugroho

Dasar-Dasar **ENDOKRINOLOGI**

Penulis : Rudy Agung Nugroho

Editor : Kiswanto
Triana Fitriastuti

ISBN : 978-602-6834-XX-X
© 2016. Mulawarman University Press

Edisi : Desember 2016

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang.
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

Isi di luar tanggung jawab percetakan.

Nugroho, R. A. 2016. Dasar-Dasar Endokrinologi. Mulawarman University Press. Samarinda



**Mulawarman
University PRESS**

Penerbit
Mulawarman University PRESS
Gedung LP2M Universitas Mulawarman
Jl. Krayan, Kampus Gunung Kelua
Samarinda - Kalimantan Timur - INDONESIA 75123
Telp/Fax (0541) 747432; Email : mup@lppm.unmul.ac.id

**Terima Kasih
dan Penghargaan Tertinggi**
Kepada

**Istri dan Anak-Anakku Tercinta
Anna Sari, Manda dan Pertha**
atas segala kesabaran, pengertian dan dukungan dalam pekerjaan

Kedua Orangtua dan Saudara Terkasih
atas dukungan dan doa yang tiada akhir

Prakata

Endokrinologi merupakan bagian ilmu biologi dan fisiologi hewan. Bidang ilmu endokrinologi terutama menyajikan pengetahuan mengenai hormon, baik ditinjau dari anatomi kelenjar, fisiologi dan biokimiawi. Endokrinologi merupakan mata kuliah penunjang bagi mahasiswa biologi, peternakan, perikanan dan kedokteran. Beberapa buku endokrinologi dalam bahasa Indonesia telah beredar di pasaran, namun beberapa belum lengkap dalam berbagai penyajian maupun isinya. Buku ini hadir sebagai pelengkap yang dikemas sedemikian rupa untuk memudahkan pembaca mengerti akan dasar-dasar endokrinologi sehingga membantu proses belajar-mengajar menjadi lebih optimal. Buku ini dilengkapi berbagai gambar yang akan memudahkan pembaca memahami isi teks.

Materi buku disesuaikan silabus mata kuliah Fisiologi Hewan dan Endokrinologi yang diperkaya pengetahuan praktis serta hasil penelitian dari jurnal-jurnal ilmiah. Materi yang disampaikan meliputi pengetahuan dasar hormon, berbagai kelenjar endokrin, struktur kimiawi hormon, dan mekanisme kerja hormon, serta efek biologi hormon terhadap tubuh.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen senior yang telah memberikan ilmu Fisiologi Hewan/Endokrinologi, Civitas Universitas Atma Jaya Yogyakarta khususnya Fakultas Teknobiologi, dan Civitas Program Studi Biologi Fakultas MIPA Universitas Mulawarman. Penulis berharap buku ini berguna bagi semua pihak yang membutuhkan. Penulis mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan buku ini di masa mendatang.

Samarinda, Desember 2016

Rudy Agung Nugroho

Daftar Isi

PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
Bab 1.	
TINJAUAN UMUM KELENJAR ENDOKRIN	
A. Hormon Tropik dan Nontropik	4
B. Klasifikasi Biokimia Hormon	5
C. Karakteristik Sistem Hormon	8
D. Mekanisme Kerja Hormon	9
E. Sekresi Hormon	16
F. Transport dan Clearance Hormon dalam Darah	17
G. Interaksi Hormon	19
H. Reseptor Hormon dan Aktivasinya	20
I. Pengukuran Kadar Hormon dalam Darah	21
Bab 2.	
HIPOTALAMUS	
A. Tinjauan Umum Hipotalamus	27
B. Fungsi Kelenjar Hipotalamus	29
Bab 3.	
KELENJAR HIPOFISIS	
A. Anterior Hipofisis	32
B. Lobus Intermedier	37
C. Posterior Hipofisis	38
Bab 4.	
KELENJAR PINEAL	
A. Anatomi dan Histologi Kelenjar Pineal	40
B. Sintesis Melatonin	42
C. Fungsi Biologi Melatonin	45
Bab 5.	
KELENJAR TIMUS	
A. Anatomi dan Histologi Kelenjar Timus	47
B. Bagian Kortek Timus	48
C. Bagian Medula Timus	49

Bab 6.

KELENJAR TIROID DAN PARATIROID

A. Tinjauan Umum	50
B. Regulasi Tiroid	51
C. Kalsitonin	53
D. Kelenjar Paratiroid	55

Bab 7.

ADRENAL

A. Anatomi Kelenjar Adrenal	58
B. Hormon Kortek Adrenal	61
C. Regulasi Hormon Kortek	62
D. Biosintesis Hormon Kortek Adrenal	63
E. Hormon Medula Adrenal	65

Bab 8.

PANKREAS

A. Anatomi Pankreas	67
B. Glukagon	70
C. Sekresi Glukagon	71
D. Insulin	72
E. Sintesis dan Sekresi Insulin	73
F. Mekanisme Kerja Insulin	76
G. Bioteknologi Insulin	77

Bab 9.

TESTIS DAN PENGENDALIAN FUNGSI GONAD JANTAN

A. Anatomi dan Histologi Testis	79
B. Testis Sebagai Kelenjar Endokrin	80
C. Sel Leydig	82
D. Lintasan Hipotalamus - Hipofisis - Sel Leydig	84
E. Lintasan Hipotalamus - Hipofisis - Tubulus Seminiferus Testis ...	85
F. Testosteron	85
G. Biosintesis Testosteron	87
H. Pengaruh Fotoperiode Terhadap Testis	91

Bab 10.

OVARIUM

A. Corpus Luteum	95
B. Hormon Progesterone dan Fungsinya	95
C. Biosintesis dan Sekresi Progesteron	97
D. Hormon Estrogen dan Fungsinya	99
E. Macam Hormon Estrogen	100
F. Sintesa Hormon Estrogen	102
G. Mekanisme Aksi Estrogen	105

Bab 11.

HORMON GASTROINTESTINAL

A. Pengantar Hormon Saluran Pencernaan	106
B. Regulasi Fungsi Hormon Gastrointestinal	106
C. Klasifikasi Hormon Gastrointestinal	106
D. Gastrin dan Regulasi Sekresinya	107
E. Kolesistokinin - Pankreosimin	108
F. Sekretin	110
G. Motilin	112
H. Struktur Ghrelin dan Reseptornya	112
I. Efek Fisiologi Ghrelin dan Kontrol Sekresi	113
J. Enteroglukagon dan Glucagon-Like Peptides	114

Bab 12.

REGULASI HORMON PADA INVERTEBRATA

A. Annelida	117
B. Moluska	118
C. Serangga	118
D. Kontrol Metamorfosis dan Pertumbuhan	119
E. Neuropeptida Insekta	120
F. Biosintesis dan Aksi Neuropeptida	123
G. Biosintesis Hormon Juvenile	123
H. Mekanisme Aksi Juvenile Hormone	124
I. Kontrol Sintesis Juvenile Hormone di Corpora Allata	126
J. Pengaruh JH Terhadap Aktivitas Enzim Kelenjar Sutra	129
K. Pengaruh Hormon Pada Kelenjar Sutra	131
L. Lingkup Mendatang	132
DAFTAR PUSTAKA	133

Daftar Tabel

1.1. Hormon dan Karakteristiknya	8
--	---

Daftar Gambar

1.1.	Organisasi Kerja Sistem Endokrin	2
1.2.	Kelenjar-Kelenjar Endokrin Pada Manusia	3
1.3.	Penggolongan Hormon Berdasarkan Struktur Kimia	7
1.4.	Mekanisme Dasar Kerja Hormon: (A) Autokrin; (B) Parakrin; dan (C) Endokrin	10
1.5.	Kerja Hormon Steroid (sumber: https://humanphysiology2011.wikispaces.com/04+Endocrinology)	11
1.6.	Mekanisme Umum Kerja Hormon Sesuai Struktur Kimia	12
1.7.	Prinsip Dasar Enzymlinked Immunosorbent Assay (ELISA)	24
2.1.	Lokasi Hipotalamus	28
2.2.	Hubungan antara Hipotalamus dan Hipofisis (sumber: http://dogsanddoubles.com/phototbdc/hypothalamus-pituitary)	29
3.1.	Kelenjar Hipofisis dan Hormon yang Disekresikannya	33
3.2.	Hormon-Hormon Kelenjar Adenohipofisis dan Organ Target	38
3.3.	Sistem Stimulasi dan Inhibisi Hormon Antara Hipotalamus, Hipofisis dan Organ Target	39
4.1.	Letak Kelenjar Pineal	40
4.2.	Sel-Sel Kelenjar Pineal/Pinealosit (sumber: http://ouhsc.edu/histology/Glass%20slides/41_02.jpg)	41
4.3.	Jalur Inervasi dan Regulasi Sekresi Melatonin	42
4.4.	Sintesis Melatonin dari Serotonin	44
5.1.	Anatomi dan Histologi Kelenjar Timus	49

6.1.	Letak Kelenjar Tiroid dan Paratiroid	51
6.2.	Regulasi Kelenjar Tiroid oleh Hipotalamus	53
7.1.	Letak Kelenjar Adrenal	59
7.2.	Lapisan dan Zona Kelenjar Adrenal	61
7.3.	Regulasi Bagian Kortek Kelenjar Adrenal	63
7.4.	Biosintesis Hormon Kortikal dari Kolesterol (Rastogi, 2007)	65
7.5.	Struktur Kimia Adrenalin dan Noradrenalin	66
8.1.	Pankreas dan Pulau Langerhans	68
8.2.	Insulin dan Glukagon Beserta Fungsinya Terkait Kadar Gula dalam Darah	72
8.3.	Produksi Insulin di Sel Beta Pankreas (Longo et al., 2011)	74
8.4.	Mekanisme Kerja Insulin (Longo et al., 2011)	76
8.5.	Pembuatan DNA Rekombinan untuk Produksi Insulin	78
9.1.	Anatomi Histologi Testis	81
9.2.	Sel Leydig dan Tubulus Seminiferus (de Kretser, 1988)	84
9.3.	Struktur Kimia Hormon Testosteron	85
9.4.	Sintesis Pregnenolon dan Progesteron dari Kolesterol	88
9.5.	Perubahan Progesteron Menjadi Androstenedion dan Testosteron dalam Sel Penghasil Androgen	89
9.6.	Jalur Biosintesis Androgen Melalui Progesteron	90
9.7.	Jalur Biosintesis Androgen Melalui Dehidroepiandrosteron	91
10.1.	Ovarium dan Bagian-Bagiannya	94
10.2.	Tiga Bentuk Hormon Estrogen	101

10.3.	Jalur Biosintesis Estrogen	104
10.4.	Mekanisme Kerja Hormon Estrogen (Wise, 2008)	105
11.1.	Sintesis Hormon Gastrin	108
11.2.	Pengaturan Kerja Kolesistokinin (CCK)	109
11.3.	Regulasi Hormon-Hormon Gastrointestinal	110
11.4.	Produk Utama Proglukagon	115

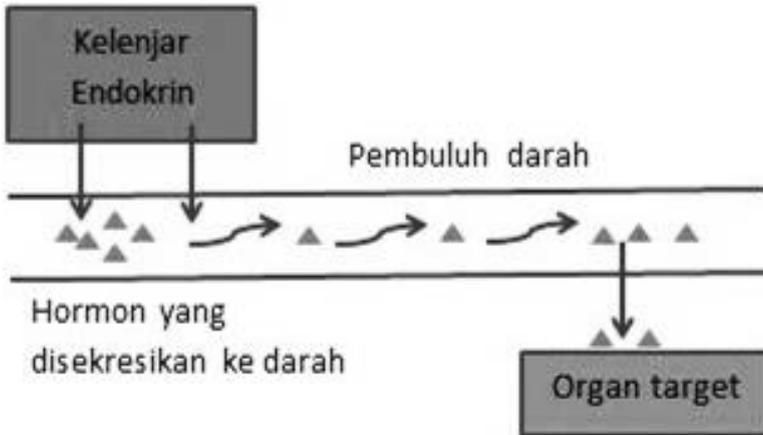
Tinjauan Umum Kelenjar Endokrin

Kelenjar endokrin merupakan sekelompok sel yang berfungsi mensekresikan senyawa kimia (hormon) dan mendistribusikan melalui peredaran darah menuju sel/jaringan/organ yang memerlukan (target). Hormon yang disekresikan oleh kelenjar endokrin pada umumnya menuju organ target/sasaran yang letaknya cukup jauh dari tempat sekresinya. Hormon pada umumnya diproduksi kelenjar endokrin saat dibutuhkan dan dalam jumlah sedikit, namun mempunyai dampak respon yang luas. Hormon bertindak sebagai pembawa pesan kimiawi (*messenger*) untuk dibawa ke organ sasaran dan diterjemahkan pesan yang didapat di organ tersebut.

Kelenjar endokrin atau sistem hormonal bersama sistem saraf melakukan pengontrolan dan mengkoordinasi sistem-sistem dalam tubuh hewan. Kedua sistem itu bekerjasama dalam rangka mempertahankan keadaan homeostasis tubuh. Perbedaannya, hormon bekerja dengan cara mensekresikan hormon, sedangkan saraf bekerja dengan mensekresikan neurotransmitter yang dihasilkan di ujung akhiran saraf (*postsinapsis*).

Perbedaan lain antara sistem hormon dengan sistem saraf adalah respon sistem endokrin bekerja lebih lambat daripada sistem saraf. Potensial aksi sistem saraf dapat bekerja dalam waktu 2-3 milidetik, sedangkan sistem hormon mungkin membutuhkan waktu beberapa menit hingga jam untuk memberikan respon tanggapan. Akan tetapi aksi atau

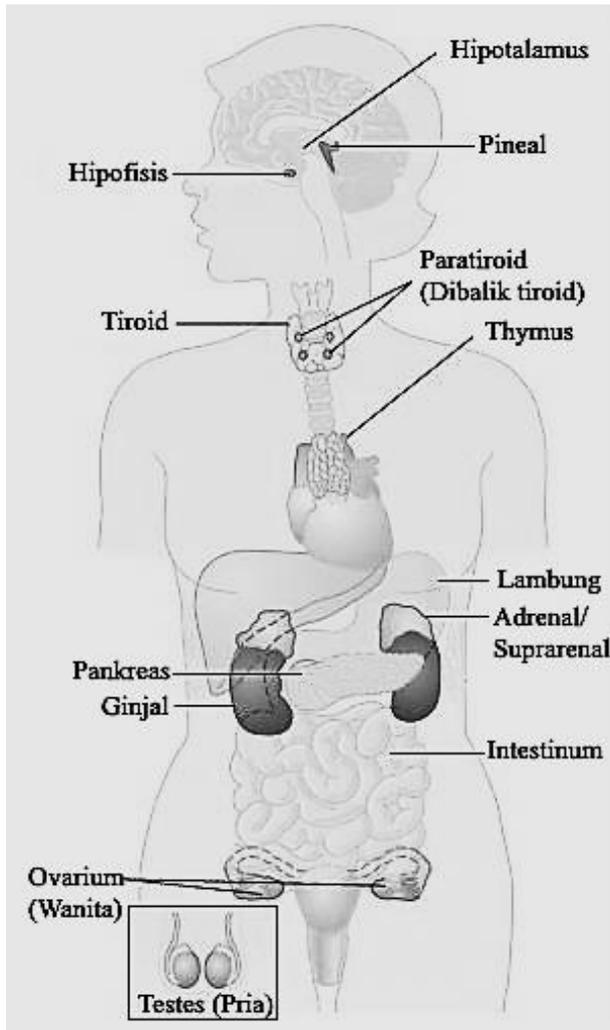
tanggapan sistem hormon lebih lama durasinya dibandingkan dengan sistem saraf. Sebagai contoh, gerak refleks yang terjadi pada hewan dapat berlangsung hanya hitungan milidetik, sedangkan proses pertumbuhan yang dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan berlangsung tahunan dalam melakukan fungsinya.



Gambar 1.1. Organisasi Kerja Sistem Endokrin

Secara umum fungsi kelenjar endokrin dapat disebutkan sebagai berikut:

1. Mensekresikan hormon yang dialirkan langsung ke dalam darah (tanpa saluran khusus/*ductless*) yang diperlukan sel/jaringan/organ tubuh tertentu.
2. Bertindak mengontrol aktivitas kelenjar tubuh
3. Merangsang aktivitas kelenjar tubuh
4. Merangsang pertumbuhan jaringan
5. Pengaturan metabolisme, proses oksidasi, meningkatkan absorpsi glukosa pada usus halus
6. Mempengaruhi metabolisme lemak, protein, karbohidrat, vitamin, mineral, dan air.
7. Memelihara lingkungan internal tubuh agar tetap optimal dan homeostatis.



Gambar 1.2. Kelenjar-Kelenjar Endokrin Pada Manusia

Organ endokrin tersusun dari sel-sel sekretori yang dapat dibedakan menjadi dua macam, yaitu:

1. Sel-sel endokrin sejati

Dikenal juga dengan nama sel endokrin klasik. Kelompokan sel ini mempunyai fungsi sebagai penghasil hormon dan bentuknya khas namun tidak seperti sel saraf. Sel ini dapat berupa sel tunggal ataupun multiseluler. Sel kelenjar ini mensekresikan hormon secara langsung ke dalam peredaran darah. Tipe sel-sel kelenjar ini dapat ditemukan

pada hewan dengan sistem sirkulasi baik di vertebrata maupun invertebrata. Pada hewan invertebrata, studi sel-sel kelenjar endokrin beserta hormon sering dilakukan pada kelompok Insekta, Crustacea, Cephalopoda, dan Moluska.

2. Neurosekretori

Sel-sel tipe neurosekretori merupakan sel yang berbentuk seperti sel saraf namun mampu menghasilkan hormon. Sel-sel neurosekretori yang menghasilkan hormon dapat disebut sebagai neuroendokrin. Beberapa contoh sel-sel neuroendokrin terdapat di hipotalamus

Berdasarkan sifat kelarutannya, hormon dikelompokkan menjadi hormon yang larut dalam air dan yang larut dalam lemak. Hormon yang larut dalam air termasuk polipeptida (misal insulin, glukagon, hormon adrenokortikotropik, gastrin) dan katekolamin (dopamin, norepinefrin, epinefrin). Sedangkan hormon yang larut dalam lemak termasuk golongan steroid (estrogen, progesteron, testosteron, glukokortikoid, aldosteron) dan tironin (misal tiroksin). Perbedaan sifat kelarutan hormon mempengaruhi mekanisme kerja hormon. Hormon yang larut dalam air bekerja melalui sistem mesenger-kedua, sementara hormon steroid dapat menembus membran sel dengan bebas.

A. Hormon Tropik dan Nontropik

Hormon dibedakan berdasarkan sifat kerjanya dalam menstimulasi organ target. Berdasarkan kriteria itu, hormon dapat dibedakan sebagai hormon tropik dan nontropik. Hormon tropik merupakan hormon yang bekerja mempengaruhi kelenjar endokrin lain untuk mensekresikan hormonnya. Sebagai contoh: *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) yang disekresikan hipofisis akan bekerja pada organ endokrin (Kelenjar tiroid) dan memicu sekresi hormon tiroksin. Contoh lain *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH). Hormon ini disekresikan hipofisis dan bekerja di bagian kortek adrenal untuk menstimulasi disintesisnya hormon kortisol.

Sementara itu, hormon nontropik merupakan hormon yang bekerja di jaringan target non-endokrin. Contohnya: parathormon, merupakan hormon yang disekresikan kelenjar Paratiroid dan bekerja pada jaringan tulang untuk menstimulasi dibebaskannya kalsium dalam darah. Contoh lain adalah Aldosteron yang dibebaskan dari bagian kortek adrenal dan bekerja di organ ginjal untuk menstimulasi reabsorpsi natrium ke dalam darah.

B. Klasifikasi Biokimia Hormon

Secara struktur kimiawi, hormon diklasifikasikan ke dalam 3 (tiga) golongan, yaitu

1. Steroid
2. Protein (100 asam amino) dan Polipeptida (kurang 100 asam amino)
3. Amina

Hormon kelompok steroid diproduksi oleh bagian kortek adrenal, testes, Ovarium, dan plasenta. Kelompok hormon ini disintesis dari bahan dasar kolesterol, bersifat larut dalam lipid, bersifat lipofilik atau hidrofobik sehingga hormon ini dapat melintasi membran sel dengan mudah dan terikat dengan reseptornya yang berada di intraseluler. Meskipun hormon ini hanya disimpan dalam jumlah sedikit di sel endokrin penghasilnya, sejumlah besar ester kolesterol yang tersimpan di vakuola sitoplasma dapat dengan cepat dimobilisasi untuk sintesis steroid setelah adanya stimulus. Kebanyakan kolesterol di dalam sel penghasil steroid berasal dari plasma, tapi sintesis de novo juga terjadi di sel penghasil steroid.

Hormon golongan protein dan peptida bersifat larut dalam air atau hidrofilik dan disintesis di retikulum endoplasma granuler (REG) pada sel endokrin dimulai dari prekursor hormon yang belum mempunyai aktivitas biologis sebagai hormon, kemudian menjadi prohormon dan dibawa ke badan Golgi dan dikemas dalam vesikel sekretorik pada akhirnya vesikel disimpan di sitoplasma, apabila dikeluarkan dengan cara eksositosis.

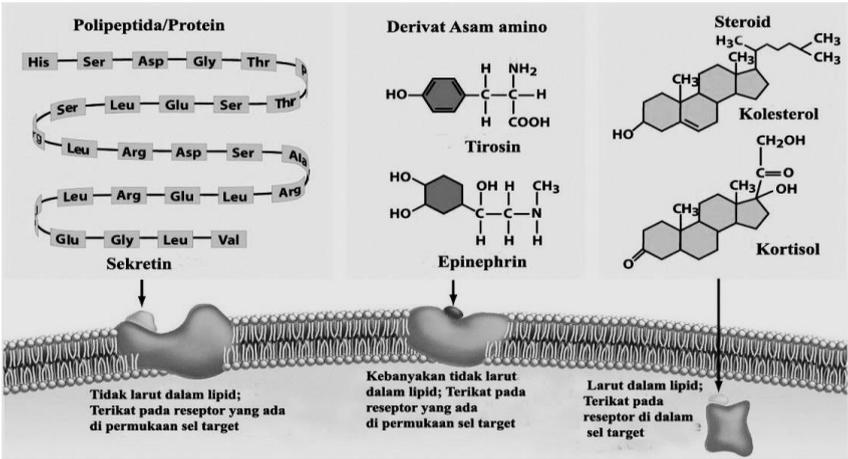
Hormon amina berasal dari tirosin. Dua kelompok hormon yang berasal dari tirosin adalah hormon-hormon kelenjar tiroid dan medulla adrenal, dibentuk oleh aksi enzim-enzim yang berada di kompartemen sitoplasmik sel kelenjar. Hormon tiroid disintesis dan disimpan di kelenjar tiroid dan berikatan dengan makromolekul protein tiroglobulin yang disimpan di folikel besar di kelenjar tiroid. Sekresi hormon terjadi ketika amina dipisahkan dari tiroglobulin dan hormon berbentuk bebas sekresi dalam aliran darah. Setelah memasuki peredaran darah, kebanyakan hormon tiroid berkombinasi dengan protein plasma, khususnya thyroxine-binding globulin, yang perlahan-lahan melepaskan hormon ke jaringan target.

Contoh lain hormon amina adalah epineprin dan norepineprin yang dibentuk medulla adrenal dan disekresikan empat kali lebih banyak epineprin daripada norepinephrine. Sementara itu hormon amina lain yaitu katekolamin disimpan di granula sekretori dan dibebaskan oleh sel-sel medulla adrenal dengan cara eksositosis, masuk ke dalam peredaran darah dalam bentuk bebas atau berkonjugasi dengan substansi lain.

Hormon berstruktur kimiawi polipeptida/protein, pada umumnya disimpan di vesikula sekretori dan dibebaskan jika dibutuhkan. Hormon tipe ini berukuran mulai dari peptide rantai pendek dengan tiga asam amino (*thyrotropin releasing hormone*) hingga tersusun hampir 200 asam amino (*growth hormone* dan *prolaktin*). Pada umumnya, polipeptida dengan 100 atau lebih asam amino disebut protein dan jika kurang dari 100 asam amino disebut peptida.

Hormon protein dan peptida disintesis pada bagian retikulum endoplasma granular dan umumnya disintesis dalam bentuk protein berukuran besar namun tidak aktif (*preprohormone*). Preprohormone itu kemudian dipecah membentuk prohormone. Bentuk tersebut kemudian ditransfer menuju apparatus Golgi untuk dikemas dalam bentuk granula sekretori. Di dalam proses ini, enzim di vesikel akan memecah prohormone

dan mengubah menjadi hormon yang aktif dan fragmen yang tidak aktif. Vesikel disimpan dalam sitoplasma dan kebanyakan terikat membrane sel hingga disekresikan apabila diperlukan. Sekresi hormon (juga bagian fragmen yang tidak aktif) terjadi ketika vesikel sekretori menyatu dengan membrane sel dan kandungan granula keluar ke cairan interstisiil atau langsung dicurahkan ke pembuluh darah dengan cara eksositosis. Dalam banyak kasus, stimulus terjadinya eksositosis adalah karena peningkatan konsentrasi kalsium sitosolik disebabkan depolarisasi plasma membran. Stimulasi reseptor permukaan sel endokrin menyebabkan peningkatan siklo *adenosine monophosphate* (cAMP) dan aktivasi protein kinase, yang menginisiasi sekresi hormon tersebut. Peptida hormon pada umumnya terlarut dalam air, memungkinkan kemudahan masuk ke dalam sistem sirkulasi dan dibawa ke jaringan target.



Gambar 1.2. Penggolongan Hormon Berdasarkan Struktur Kimia

Selain dibedakan berdasarkan sifat kelarutan, struktur kimiawi, hormon juga dibedakan berdasarkan fungsi umumnya, yaitu:

1. Hormon perkembangan atau *growth hormone*, yaitu hormon yang memegang peranan di dalam perkembangan dan pertumbuhan.
2. Hormon metabolisme, hormon yang termasuk golongan ini mengatur proses homeostasis glukosa dalam tubuh. Fungsi ini dikendalikan dan

diatur bermacam-macam hormon, contoh glukokortikoid, glukagon, dan katekolamin.

3. Hormon tropik, hormon kelompok ini dihasilkan oleh struktur khusus dalam pengaturan fungsi endokrin yakni kelenjar hipofisis sebagai hormon perangsang pertumbuhan folikel (FSH) pada ovarium dan proses spermatogenesis (LH).
4. Hormon pengatur metabolisme air dan mineral, contoh kelompok hormon ini adalah kalsitonin dihasilkan oleh kelenjar tiroid untuk mengatur metabolisme kalsium dan fosfor.

Tabel 1.1. Hormon dan Karakteristiknya

Karakteristik	Hormon Steroid	Hormon Peptide/Protein	Hormon Amina	
			Hormon Tiroid	Katekolamin
Sintesis	Disintesis sesuai kebutuhan; berbahan dasar kolesterol	Disintesis dahulu; berbahan dasar asam amino	Disintesis dahulu; disimpan sebagai bagian thyroglobulin	Disintesis dahulu; bbahan berasal dari tyrosine
Transport di darah	Terikat pada karier protein	Terlarut dalam plasma	Terikat pada karier protein	Terlarut dalam plasma
Half life	Panjang	Pendek	Panjang	Pendek
Lokasi reseptor	Di dalam nucleus sel	Permukaan membran sel	Di dalam nucleus sel	Permukaan membrane sel
Mekanisme aksi	Aktivasi gen	Sistem pembawa pesan kedua (Second messenger)	Aktivasi gen	Sistem pembawa pesan kedua (Second messenger)
Respon organ target	Sintesis enzim baru	Modifikasi enzim yang sudah ada	Sintesis enzim baru	Modifikasi enzim yang sudah ada
Tempat Produksi	Kortek adrenal, testes, ovarium, plasenta	Hipotalamus, hipofisis, thyroid, Paratiroid, pankreas	Kelenjar tiroid	Medulla adrenal

C. Karakteristik Sistem Hormon

Hormon mempunyai mempunyai karakteristik unik dan berbeda dari sistem-sistem lain di dalam tubuh. Karakteristik sistem hormon dapat dijelaskan di bawah ini:

1. Hormon mempunyai pola sekresi yang pulsatif dan siklik dan bersifat naik turun pada kurun waktu tertentu, sebagai contoh hormon-hormon

yang mengatur siklus menstruasi yaitu estrogen. Estrogen merupakan hormon dengan hormon reproduksi yang disekresikan dengan pola non siklik dan titik puncak dan lembah pola sekresinya menyebabkan menstruasi.

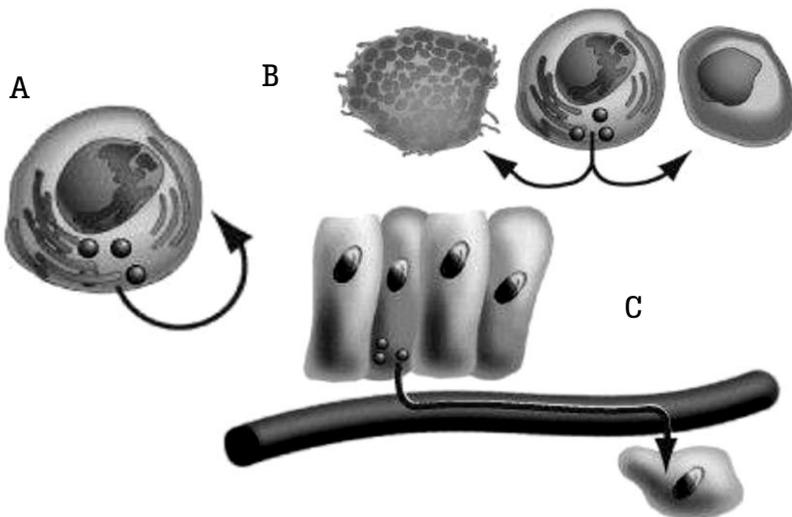
2. Sekresi hormon bergantung kepada substrat atau senyawa lain, sebagai contoh hormon Paratiroid yang mengatur kadar kalsium dalam tubuh, sekresinya dipengaruhi oleh kadar kalsium dalam serum darah.
3. Beberapa hormon mempunyai pola sekresi diurnal, yaitu sekresi akan naik turun dalam periode 24 jam. Sebagai contoh hormon kortisol yang akan meningkat pada pagi hari, namun akan turun di malam hari.
4. Hormon bekerja dengan mekanisme umpan balik baik positif maupun negatif. Dengan sistem ini, sekresi hormon akan memastikan kondisi tubuh dalam keadaan optimal untuk kelangsungan metabolismenya. Sebagai contoh kadar hormon testosteron dalam darah akan diatur dengan sistem umpan balik negatif. Artinya jika kadarnya telah cukup atau naik, maka ada mekanisme menurunkan atau mempertahankan kadar testosteron dalam darah. Sebaliknya, jika kadar testosteron turun, maka tubuh memberikan umpan balik agar kadarnya dinaikkan. Sementara itu contoh umpan balik positif adalah hormon oksitosin. Hormon oksitosin yang menstimulasi kontraksi otot saat melahirkan. Oksitosin akan diproduksi lebih banyak ketika kontraksi otot tersebut makin hebat.
5. Hormon bersifat dependen dan independen. Artinya, sekresi hormon dari satu kelenjar akan menginduksi sekresi hormon dari kelenjar lain.
6. Hormon hanya bekerja pada sel/jaringan/organ tertentu yang reaktif dan mempunyai reseptor yang spesifik.

D. Mekanisme Kerja Hormon

Untuk dapat memahami mekanisme kerja hormon, maka perlu diketahui konsep komunikasi sel. Sel berkomunikasi satu dengan yang

lainnya melalui sinyal kimiawi. Sinyal kimiawi tersebut dapat berupa molekul kimia sederhana seperti derivat asam amino atau derivat asam lemak, atau senyawa yang lebih kompleks seperti peptida, protein, atau steroid. Komunikasi biasanya terjadi antar sel di dalam jaringan atau organ, juga dengan jarak tertentu dalam rangka integrasi aktivitas sel atau jaringan di organ yang berbeda. Untuk terjadi komunikasi antar sel, maka permukaan/membran sel harus melakukan kontak atau ada substansi kimia yang terpisah dari permukaan sel atau molekul yang dapat melintas dari sitosol sel ke sel yang lain melalui tautan (*gap junction*).

Untuk komunikasi dengan sel dekatnya, sinyal kimiawi dibebaskan suatu sel di ekstraseluler menuju sel yang ada di sekitarnya. Mekanisme ini dinamakan parakrin atau sekresi lokal. Kadang-kadang respon sel yang timbul karena hasil sekresinya sendiri. Mekanisme komunikasi ini disebut autokrin. Namun apabila letak sel, jaringan/organ jauh dari sumber dilepaskannya sinyal kimiawi, maka molekul kimiawi pembawa pesan tadi dilewatkan pembuluh darah dan menuju organ target. Metode komunikasi itu dinamakan endokrin atau sekresi internal, sementara hasil sekretnya disebut hormon.

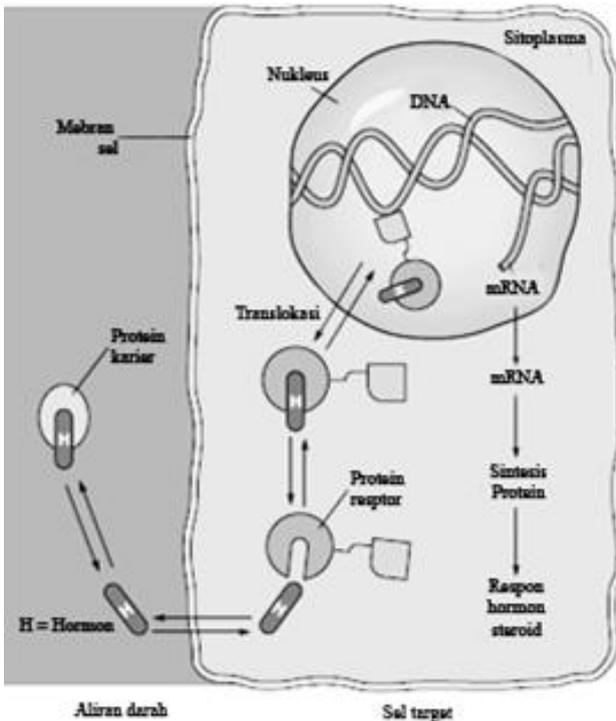


Gambar 1.3. Mekanisme Dasar Kerja Hormon: (A) Autokrin; (B) Parakrin; dan (C) Endokrin

Dalam bekerja terhadap sel target, hormon mempunyai tiga mekanisme kerja utama, yaitu:

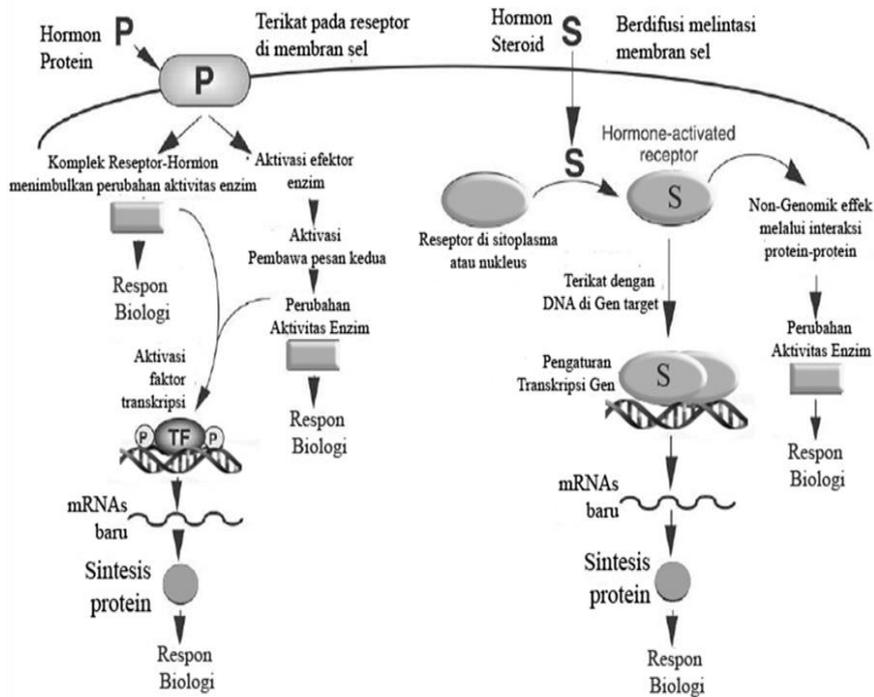
1. Mengubah permeabilitas saluran (membran) dengan bekerja pada protein saluran (protein kanal) yang sudah ada;
2. Bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua (*second messenger*) untuk mempengaruhi aktivitas sel;
3. Pengaktifan gen spesifik untuk sintesis protein baru.

Hormon dalam bekerja juga memerlukan reseptor spesifik. Reseptor pada umumnya adalah molekul protein dengan struktur tertentu sehingga hanya melakukan pengikatan dengan hormon/analog dengan struktur hormon tertentu. Reseptor hormon terletak di membrane sel/sitoplasma sel. Dengan demikian hormon yang dibebaskan ke dalam darah hanya bekerja pada sel atau jaringan tertentu yang mempunyai reseptor spesifik terhadap hormon tersebut.



Gambar 1.4. Kerja Hormon Steroid (sumber: <https://humanphysiology2011.wikispaces.com/04+Endocrinology>)

Gambar di atas menunjukkan mekanisme aksi hormon steroid di target sel. Hormon steroid dapat melewati membran sel dan bersatu dengan reseptor protein di sitoplasma. Komplek steroid protein kemudian masuk ke nucleus dan mengaktifasi sintesis mRNA. mRNA kemudian menuju sitoplasma dan mengaktifasi sintesis protein bersama dengan ribosom.



Gambar 1.6. Mekanisme Umum Kerja Hormon Sesuai Struktur Kimia

Berdasarkan lokasinya, reseptor hormon dibagi menjadi 3 (tiga) kelompok yaitu:

1. Reseptor membran (secara umum untuk hormon protein, peptida, dan katekolamin)
2. Reseptor sitoplasma (steroid)
3. Reseptor nukleus (tiroid dan steroid)

Selain itu, reseptor hormon juga dibedakan berdasarkan hubungan dengan kanal ion, protein G, enzim intraseluler pada sel target, yakni:

1. Reseptor hormon terhubung dengan kanal ion

Pada kenyataannya substansi neurotransmitter seperti asetilkolin, norepinephrine, berkombinasi dengan reseptor di membran post-sinapsis. Hal tersebut menyebabkan perubahan struktur reseptor, biasanya terjadi pembukaan atau penutupan kanal untuk satu atau lebih ion. Sebagai contoh, pembukaan atau penutupan ion kanal natrium yang terikat dengan reseptor, kanal lain kalium dan kalsium. Pergerakan ion melalui kanal selanjutnya menyebabkan efek bertahap pada sel post-sinapsis. Meskipun sejumlah hormon beraksi melalui aktivasi reseptor ion kanal, kebanyakan hormon membuka dan menutup kanal ion melakukannya dengan cara tidak langsung karena terhubung dengan protein G atau reseptor hormon terhubung enzim.

2. Reseptor hormon terhubung dengan protein G

Banyak hormon mengaktifasi reseptor yang secara tidak langsung mengatur aktivitas protein target (contoh: enzim atau kanal ion) dengan melakukan pasangan dengan sekelompok protein membran sel yang disebut heteromerik GTP-binding protein (G protein). Ada lebih dari 1000 protein G terikat reseptor yang telah diketahui, semuanya mempunyai segemne transmembran keluar dan masuk membran sel. Sebagian sisi reseptor menembus membran sel (khususnya bagian ekor sitoplasmik dari reseptor) berikatan dengan protein G yang termasuk 3 bagian subunit (trimerik) yaitu subunit: α , β , dan γ . Pada saat ligand (hormon) berikatan bagian ekstraseluler reseptor, perubahan konformasi terjadi di reseptor yang akan mengaktifasi protein G dan menginduksi signal intraseluler baik membuka atau menutup kanal ion membran sel atau perubahan aktivitas enzim di sitoplasma sel.

Protein G trimerik, dinamakan demikian karena kemampuan mengikat nuklotida guanosisin. Pada keadaan inaktif: subunit α , β , γ , dan protein G membentuk kompleks mengikat *guanosine diphosphate* (GDP) di

subunit α . Pada saat reseptor aktif, terjadi perubahan konformasi yang menyebabkan kompleks GDP trimerik protein G berasosiasi dengan bagian sitoplasmik reseptor dan terbentuk *guanosine triphosphate* (GTP) dari GDP. Pemindahan GDP menjadi GTP menyebabkan subunit α mengalami disosiasi dari kompleks trimerik dan berasosiasi dengan protein signal intraseluler lain. Sebaiknya protein ini meningkatkan aktivitas kanal ion atau enzim intraseluler seperti *adenylyl cyclase* atau *phospholipase C* yang kemudian meningkatkan fungsi sel. Terjadinya signal cepat berhenti saat hormon dipindahkan dan subunit α inaktif sendiri mengubah ikatan GTP menjadi GDP, kemudian subunit α akan bergabung dengan subunit β dan γ membentuk kondisi inaktif, protein G trimerik terikat membran.

Beberapa hormon berikatan dengan protein G inhibitory (G_i protein), Sementara yang lain berikatan dengan protein G stimulatory (G_s protein). Sehingga, tergantung berikatan dengan G_i protein atau G_s protein, hormon bisa meningkatkan atau menurunkan aktivitas enzim intraseluler. Sistem kompleks protein G membran menyediakan banyak potensial respon sel terhadap hormon berbeda di berbagai jaringan target dalam tubuh.

3. Reseptor hormon terhubung enzim

Beberapa reseptor ketika diaktivasi, berfungsi langsung sebagai enzim atau berhubungan erat dengan enzim yang diaktifkan. Komplek reseptor enzim merupakan protein yang melintasi membran hanya sekali, berbeda dengan reseptor protein G tujuh transmembran. Reseptor kompleks enzim mempunyai sisi pengikatan hormon sendiri di bagian sisi luar membran sel dan sisi katalitik atau pengikatan enzim di sisi dalam. Pada saat hormon terikat di bagian ekstraseluler reseptor, enzim di dalam membran sel dengan segera diaktifkan (jarang inaktif). Meskipun banyak reseptor terikat enzim mempunyai aktivitas enzim intrinsik, yang lainnya tergantung pada enzim yang berhubungan erat dengan reseptor untuk menghasilkan perubahan fungsi sel.

Contoh reseptor terikat enzim adalah reseptor leptin. Leptin merupakan hormon yang disekresikan sel lemak dan mempunyai banyak efek fisiologi, terutama pada pengaturan keseimbangan energi. Reseptor leptin merupakan anggota keluarga besar reseptor cytokine. Pada reseptor leptin, satu dari jalur signal terjadi melalui tyrosine kinase dari keluarga janus kinase (JAK), JAK2. Reseptor leptin merupakan dimer (dua bagian) dan mengikat leptin di bagian ekstraseluler reseptor, memungkinkan fosforilasi dan aktivasi asosiasi intraseluler molekul JAK2. Molekul JAK2 yang aktif kemudian memfosforilasi residu tyrosine yang lain di dalam kompleks reseptor leptin-JAK2 untuk mediasi signal intraseluler. Signal intraseluler termasuk fosforilasi protein signal transduser dan aktivator transkripsi (STAT = *Signal Transducer and Activator Transcription*) yang mengaktifasi transkripsi oleh gen target leptin untuk menginisiasi sintesis protein. Fosforilasi JAK2 memicu aktivasi jalur enzim intraseluler lain seperti mitogen-activated protein kinases (MAPK) dan phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Beberapa efek leptin terjadi begitu cepat sebagaimana hasil aktivasi enzim intraseluler sementara yang lain terjadi lebih lambat dan membutuhkan sintesis protein baru.

Contoh lain, hormon yang secara luas digunakan untuk mengontrol fungsi sel adalah hormon yang terikat dengan reseptor transmembran yang khusus, yang kemudian menjadi enzim adenyl cyclase yang aktif pada tahap akhir di bagian dalam sel. Siklase ini mengkatalisis pembentukan cAMP yang mempunyai efek multifungsi di dalam sel untuk mengontrol aktivitas sel. cAMP disebut juga *second messenger* (pembawa pesan kedua) karena bukan hormonnya sendiri yang secara langsung membuat perubahan di dalam sel, melainkan cAMP bertindak sebagai pembawa pesan kedua yang menyebabkan timbulnya efek. Dari sekian hormon peptida, seperti *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP), cGMP yang hanya sedikit berbeda dari cAMP, bertindak seperti halnya sebagai pembawa pesan kedua.

E. Sekresi Hormon

Beberapa hormon seperti epinephrine dan norepinephrine disekresi setelah kelenjar mendapat stimulus, dan akan tanggap dalam beberapa detik hingga menit. Hormon lain seperti tiroksin/hormon pertumbuhan mungkin membutuhkan waktu beberapa bulan untuk menimbulkan efek. Dengan arti lain, tiap hormon mempunyai karakteristik waktu efek yang berbeda serta durasi yang berlainan dalam rangka kontrol dan homeostatis tubuh.

Konsentrasi hormon di dalam darah atau tubuh yang diperlukan untuk kontrol fungsi metabolik dan fungsi endokrin jumlahnya sangat sedikit. Konsentrasi di dalam darah berkisar antara 1 picogram di tiap milliliter darah hingga beberapa milligram per milliliter darah. Demikian pula laju sekresinya juga hanya sangat sedikit, kisaran mikrogram hingga milligram per hari.

Meskipun konsentrasi hormon dalam plasma darah berfluktuasi dalam menanggapi respon stimuli yang terjadi tiap hari, namun fluktuasi hormon tersebut dikarenakan adanya pengendalian umpan balik. Umpan balik yang biasa terjadi adalah umpan balik negatif, untuk memastikan aktivitas hormon pada jaringan target tetap pada level yang diperlukan. Setelah adanya stimulus menyebabkan dibebaskannya hormon dari sel endokrin, produk yang dihasilkan sel target cenderung untuk menekan pembebasan hormon dari sel kelenjar. Dengan kata lain, hormon mempunyai efek umpan balik negatif untuk mencegah over produksi atau overaktivitas dari jaringan target. Mekanisme umpan balik negatif hormon ini dapat terjadi pada setiap tataran termasuk ditingkat transkripsi gen, translasi yang terlibat dalam sintesis hormon dan tahap pematangan hormon serta pembebasan hormon dari tempat produksinya.

Selain mekanisme umpan balik negatif, kerja hormon juga dikontrol melalui umpan balik positif. Umpan balik positif ini akan menyebabkan sekresi tambahan hormon tersebut. Sebagai contoh adalah hormon LH

(*luteinizing hormone*) yang merupakan hasil stimulasi estrogen di Adenohipofisis sebelum terjadinya ovulasi. Sekresi LH kemudian akan beraksi di Ovarium untuk menstimulasi tambahan sekresi hormon estrogen, sehingga akan makin banyak sekresi LH. Pada akhirnya di level tertentu, mekanisme umpan balik positif ini akan berganti dengan mekanisme umpan balik negatif jika konsentrasi hormon sudah pada level yang optimum diperlukan.

Selain mekanisme umpan balik negatif dan positif, pembebasan hormon juga terjadi secara siklik. Kontrol sekresi hormon mengalami variasi periode waktu dan dipengaruhi oleh perubahan musim, tahapan Perkembangan dan penuaan, siklus diurnal, siklus bangun dan tidur. Sebagai contoh, sekresi hormon pertumbuhan meningkat sekresinya selama periode awal tidur namun menurun pada periode tidur berikutnya. Dalam banyak hal, variasi siklik sekresi hormon dikarenakan aktivitas jalur neural yang mengontrol pembebasan hormon.

F. Transport dan *Clearence* Hormon dalam Darah

Hormon yang larut dalam air (peptida dan katekolamin) terlarut dalam plasma dan ditransport dari tempat sintesis ke jaringan target, dengan cara keluar melalui kapiler, menuju cairan interstisiil, dan akhirnya ke target sel. Sementara itu hormon steroid dan thyroid, bersirkulasi di dalam darah dengan cara terikat pada protein pembawa. Biasanya kurang dari 10% hormon steroid atau thyroida ada dalam bentuk bebas. Sebagai contoh, lebih dari 99% hormon tiroksin di dalam darah terikat pada protein. Namun, kompleks protein-hormon tidak dapat dengan Mudah berdifusi melintasi kapiler dan mengakses ke sel target, sehingga tetap inaktif sampai protein dan hormon tersebut terdisosiasi. Sejumlah besar hormon terikat pada protein bertindak sebagai cadangan. Terikatnya hormon pada protein ini sangat memperlambat *clearance* hormon dari plasma.

Terdapat dua faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi hormon dalam darah. Satu, adalah laju sekresi hormon dalam darah dan kedua laju pembuangan hormon dari darah yang dinamakan *metabolic clearance rate* (MCR). Nilai MCR biasanya mengekspresikan jumlah milliliter plasma yang kehilangan hormon tiap menitnya. Untuk kalkulasi *clearance rate* ini, diperlukan nilai 1) laju kehilangan hormon dari plasma per menit dan 2) konsentrasi hormon tiap milliliter plasma. Dari dua nilai itu, MCR (*metabolic clearance rate*) dapat dikalkulasi dengan rumus:

$$\text{MCR} = \frac{\text{Laju kehilangan hormon dari plasma}}{\text{Konsentrasi hormon tiap milliliter plasma}}$$

Hormon dibuang dari plasma dengan berbagai cara, yaitu: 1) destruksi metabolik oleh jaringan, 2) berikatan dengan jaringan, 3) ekskresi oleh hepar ke dalam bilus, dan 4) ekskresi oleh ginjal ke urin. Untuk hormon tertentu, MCR mungkin menyebabkan kelebihan konsentrasi hormon di dalam sirkulasi cairan tubuh. Sebagai contoh hal tersebut terjadi pada beberapa hormon steroid dengan kondisi hepar yang mengalami penyakit, karena hormon akan berkonjugasi utamanya dengan hepar dan kemudian dibuang ke bilus.

Hormon kadang-kadang didegradasi di sel target oleh proses enzimatik yang menyebabkan endositosis kompleks hormon-reseptor di membrane sel. Hormon tersebut kemudian dimetabolisme di dalam sel dan pada umumnya reseptor akan kembali di daur ulang di membran sel. Kebanyakan hormon peptida dan katekolamin terlarut dalam air dan bersirkulasi bebas di dalam darah. Kedua tipe hormon tersebut biasanya didegradasi oleh enzim dalam darah dan jaringan serta diekskresikan oleh ginjal dan hepar, selanjutnya hanya tinggal beberapa menit di dalam darah.

Hormon yang terikat dengan protein mempunyai waktu *clearance* yang lebih lambat dan tinggal di peredaran darah untuk beberapa jam atau

bahkan hari. Sebagai contoh, waktu paruh steroid adrenal di sirkulasi berkisar antara 20-100 menit, Sementara waktu paruh hormon tiroid terikat protein lebih lama, sekitar 1-16 hari.

G. Interaksi Hormon

Hormon dapat bekerja bersama-sama (lebih dari satu macam hormon) untuk mempengaruhi satu jaringan target. Dengan demikian, respon dari jaringan target tergantung tidak hanya pada efek hormon secara individu tapi juga juga interaksi hormon tersebut di jaringan target. Ada tiga macam interaksi hormon yang telah diketahui, yaitu:

1. Sinergisme
2. Permisif
3. Antagonisme

Dalam interaksi sinergisme, saat dua hormon saling berinteraksi di jaringan target, kombinasi efek kedua hormon tersebut lebih besar. Dengan kata lain, efek kombinasi kedua hormon lebih besar daripada hanya efek yang dihasilkan dari satu jenis hormon. Sebagai contoh: epinephrine, kortisol, dan glucagon merupakan tiga hormon tugasnya masing-masing menaikkan kadar gula darah. Kenaikan gula darah karena pengaruh satu hormon lebih rendah jika dibandingkan dengan kombinasi ketiga hormon tersebut.

Interaksi permisif saat satu hormon meningkatkan responsifitas jaringan target terhadap hormon kedua. Dengan kata lain, hormon yang pertama akan meningkatkan aktivitas hormon kedua. Sebagai contoh, pematangan sistem reproduksi memerlukan hormon reproduksi dari hipotalamus, hipofisis dan gonad serta keberadaan hormon dari kelenjar tiroid. Meskipun hormon tiroid tidak berpengaruh langsung ke sistem reproduksi, namun ketiadaan hormon tiroid menghambat perkembangan sistem. Sehingga hormon dari kelenjar tiroid mempunyai efek permisif pada sistem reproduksi yang memfasilitasi kematangan seksual.

Efek antagonism terjadi apabila satu hormon bertindak berlawanan dengan efek hormon lain. Sebagai contoh, insulin akan menurunkan kadar gula dalam darah dan memfasilitasi pembentukan lipid. Sementara, glucagon meningkatkan kadar gula dalam darah dan memicu degradasi lipid. Sehingga dapat dikatakan bahwa kedua hormon ini mempunyai interaksi yang antagonis.

H. Reseptor Hormon dan Aktivasinya

Langkah pertama aksi hormon adalah pengikatan pada reseptor yang spesifik pada target sel. Sel yang kehilangan reseptor untuk hormon tidak akan memberikan respon. Reseptor untuk beberapa hormon berada dalam membrane sel target, sementara reseptor hormon lain berada di sitoplasma atau nucleus. Hal tersebut biasanya akan menginisiasi reaksi bertingkat (cascade) dalam sel. Tiap langkah reaksi menjadi teraktivasi sehingga dengan konsentrasi hormon yang sedikit saja akan mempunyai efek yang besar.

Reseptor protein merupakan protein besar dan tiap sel yang harus distimulasi biasanya mempunyai 2000-100.000 reseptor. Tiap reseptor biasanya sangat spesifik untuk satu hormon. Hal tersebut berarti hormon hanya bekerja spesifik terhadap sel target tertentu. Jaringan target yang dipengaruhi oleh hormon pasti mengandung reseptornya yang spesifik. Berikut ini adalah lokasi-lokasi reseptor hormon:

1. Permukaan membran: reseptor untuk hormon protein, peptida, dan katekolamin
2. Sitoplasma sel: reseptor untuk hormon steroid
3. Dalam nukelus: reseptor untuk hormon thyroid dan mempunyai hubungan langsung dengan satu atau lebih kromosom

Jumlah reseptor pada target sel pada umumnya tidak konstan dari hari ke hari atau bahkan menit ke menit. Protein reseptor terkadang inaktif atau rusak selama fungsinya berjalan dan pada waktu lain mengalami

reaktivasi atau pembentukan baru oleh mekanisme pembentukan protein di sel. Sebagai contoh: peningkatan konsentrasi hormon dan peningkatan pengikatan dengan reseptor pada sel target kadang-kadang menyebabkan jumlah reseptor yang aktif akan menurun. Menurunnya regulasi (*down regulation*) reseptor ini dapat terjadi sebagai akibat:

1. inaktivasi beberapa molekul reseptor;
2. inaktivasi beberapa molekul protein sinyal intraseluler;
3. adanya pengasingan Sementara reseptor dari dalam sel, jauh dari sisi aksi hormon yang berinteraksi dengan reseptor membran sel;
4. destruksi reseptor oleh lisosom; atau
5. penurunan produksi reseptor.

Pada setiap kasus tersebut, penurunan regulasi reseptor akan menyebabkan turunnya responsivitas jaringan target terhadap hormon. Beberapa hormon menyebabkan kenaikan regulasi reseptor dan protein sinyal intraseluler sehingga hormon yang menstimulasi akan menginduksi lebih banyak dari normal pembentukan reseptor atau molekul sinyal intraseluler dengan mekanisme manufacturing protein sel target. Cara lain adalah dengan meningkatkan ketersediaan reseptor untuk berinteraksi dengan hormon. Pada saat hal tersebut terjadi, jaringan target menjadi lebih sensitif secara bertahap untuk menstimulasi hormon.

I. Pengukuran Kadar Hormon dalam Darah

1. Radioimmunoassay

Teknik Radioimmunoassay (RIA) merupakan salah satu metode deteksi hormon paling sensitif yang didasarkan pada interaksi antigen dengan antibodi. Hormon bertindak sebagai antigen dan diberi label radio aktif (radioisotop) dapat digunakan untuk mendeteksi hormon dalam sampel. Jenis isotop yang umum digunakan untuk teknik RIA adalah ^3H , ^{14}C , dan ^{125}I . Dengan menggunakan teknik ini, sejumlah antibodi diimobilisasi pada suatu fase padat (dinding tabung plastik). Sampel yang

ada mengandung antigen (misal untuk pengukuran hormon testosteron) ditambahkan dengan sejumlah tertentu molekul berlabel radioisotop (^{125}I) yang berinteraksi dengan antibodi pada tabung. Metode ini mempunyai prinsip kompetisi antara hormon tidak berlabel dengan berlabel (jumlah/kadarnya diketahui). Apabila menggunakan metode ini, maka diperlukan kurva standar penentuan kadar hormon dalam sampel. Nilai intensitas signal radiasi yang terbaca pada Gamma Counter dari biomolekul berlabel radioaktif yang terikat pada antibody (menempel pada dinding tabung) berbanding terbalik dengan konsentrasi biomolekul dalam sampel.

Teknik RIA mempunyai beberapa keuntungan utama dibandingkan dengan teknik immunoassays lainnya, Keuntungan keuntuangan tersebut antara lain sensitivitas yang lebih tinggi, deteksi sinyal mudah dan stabil, waktu test relatif cepat. Namun metode RIA tentu memiliki kelemahan utama adalah risiko kesehatan dan keselamatan yang ditimbulkan karena penggunaan radioisotope dan menghasilkan limbah berbahaya. Dengan alasan-alasan tersebut dalam praktek laboratorium klinis rutin dengan immunoassay enzim telah banyak menggantikan teknik RIA.

Teknik RIA dapat diterapkan dalam berbagai penelitian atau kepentingan medis yang terkait dengan hormon, diantaranya adalah:

- a. Riset mengenai diabetes baik tentang insulin, kekurangan hormon pada penderita diabetes.
- b. Diagnosa fungsi tiroid dengan menggunakan RIA untuk pengukuran hormon thyroid-stimulating (TSH) pada kondisi hipotiroid.
- c. Pengukuran hormon testosteron pada laki-laki untuk penentuan menentukan status infertilitas.
- d. Pengukuran hormon laktogen plasenta sebagai penentu kehamilan.

2. ELISA

Teknik ELISA atau *Enzim Linked Immunosorbent Assay*, pertama kali diperkenalkan oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall pada tahun 1971.

Pada awalnya ELISA dipakai dalam bidang imunologi untuk menganalisis interaksi antara antigen dan antibodi suatu sampel. Adanya interaksi tersebut ditandai dengan menggunakan enzim yang berfungsi sebagai sinyal.

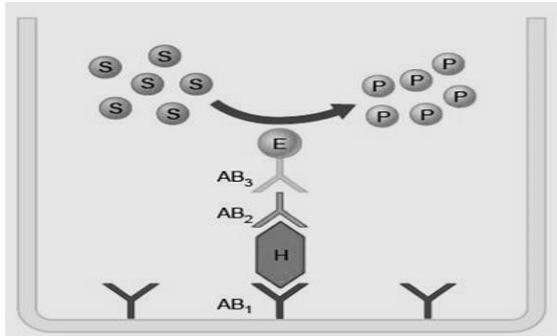
Dalam perkembangan lebih lanjut, metode ELISA dapat diaplikasikan dalam uji kuantitatif untuk mengukur kadar antibodi atau antigen yang diuji menggunakan alat bantu berupa spektrofotometer atau ELISA reader dengan cara menentukan jumlah penambahan atau kadar antibodi atau antigen, sehingga dapat dibuat suatu kurva standard dan kadar antibodi atau antigen yang tidak diketahui dapat ditentukan.

Secara umum teknik ELISA mempunyai kelebihan dan kekurangan. Kelebihannya antara lain teknik pengerjaan relatif sederhana, relatif ekonomis dan hasil memiliki tingkat sensitivitas cukup tinggi. Sementara kekurangannya antara lain:

- a. Jenis antibodi hanya antibodi monoklonal (antibodi yang hanya mengenali satu antigen)
- b. Harga antibodi monoklonal relatif lebih mahal daripada antibodi poliklonal
- c. Pada beberapa macam teknik ELISA, dapat terjadi kesalahan pengujian akibat kontrol negatif yang menunjukkan respon positif disebabkan inefektivitas dari larutan bloking sehingga antibodi sekunder atau antigen asing dapat berinteraksi dengan antibodi bertaut enzim signal dan menimbulkan signal.

Teknik ELISA ini dapat digunakan untuk mengukur hampir semua jenis protein, termasuk hormon. Teknik ini memadukan antara spesifisitas antibodi dengan sensitivitas enzim assay. Teknik ini biasanya dijalankan dengan menggunakan sumuran-sumuran (wells) kecil berjumlah 96. Tiap sumuran sudah dilapisi dengan antibodi (AB1) spesifik terhadap hormon yang akan diteliti. Sampel atau standar kemudian ditambahkan ke dalam sumuran, diikuti dengan antibodi kedua (AB2) yang juga spesifik terhadap

hormon, tetapi mempunyai sisi pengikatan terhadap hormon. Antibodi ketiga (AB3) kemudian ditambahkan yang dapat mengenali AB2 dan berikatan dengan enzim yang akan mengubah substrat (S) menjadi produk (P) dan akan mudah dideteksi menggunakan kolorimetri atau metode optikal flouresens.



Gambar 1.7. Prinsip Dasar *Enzymlinked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Berdasarkan gambar di atas, prinsip dasar ELISA (*enzym-linked immunosorbent assay*) untuk pengukuran hormon (H). AB₁ dan AB₂ merupakan antibodi yang mengenali hormon pada sisi pengikatan, dan AB₃ merupakan antibody yang mengenali AB₂. E merupakan enzim yang terikat pada AB₃ yang mengkatalisis pembentukan produk (P) warna flouresen dari substrat (S). Jumlah produk yang diukur menggunakan metode optikal dan proporsional terhadap jumlah hormon di tabung (*well*) jika ada kelebihan antibodi di dalam tabung (*well*).

Secara umum, teknik ELISA dibedakan menjadi 2 (dua) jenis, yaitu teknik ELISA kompetitif yang menggunakan konjugat antigen-enzim atau konjugat antibodi-enzim, dan teknik ELISA nonkompetitif menggunakan dua antibodi (primer dan sekunder). Beberapa macam teknik ELISA yang relatif sering digunakan antara lain:

a. ELISA Direct

Teknik ELISA direct (langsung) ini merupakan teknik ELISA yang paling sederhana. Teknik ini seringkali digunakan untuk mendeteksi

dan mengukur konsentrasi antigen sampel ELISA direct menggunakan suatu antibody spesifik (monoklonal) untuk mendeteksi keberadaan antigen yang diinginkan pada sampel yang diuji.

b. ELISA Indirect

Teknik ELISA indirect (tidak langsung) pada dasarnya juga merupakan teknik ELISA yang paling sederhana, hanya saja dalam teknik ELISA indirect yang dideteksi dan diukur konsentrasinya adalah antibody. ELISA indirect menggunakan suatu antigen spesifik (monoklonal) serta antibody sekunder spesifik tertaut enzim signal untuk mendeteksi keberadaan antibody yang diinginkan pada sampel yang diuji.

c. ELISA Sandwich

Teknik ELISA jenis ini menggunakan antibody primer spesifik untuk menangkap antigen yang diinginkan dan antibody sekunder tertaut enzim signal untuk mendeteksi keberadaan antigen yang diinginkan. Pada dasarnya, prinsip kerja ELISA sandwich mirip dengan ELISA direct, hanya pada ELISA sandwich, larutan antigen yang diinginkan tidak perlu dipurifikasi. Namun, karena antigen yang diinginkan itu harus dapat berinteraksi dengan antibody primer spesifik dan antibody sekunder spesifik tertaut enzim signal, maka teknik ELISA sandwich cenderung dikhususkan pada antigen memiliki minimal 2 sisi antigenic (sisi interaksi dengan antibodi) atau antigen yang bersifat multivalent seperti polisakarida atau protein.

d. ELISA Biotin Sterptavidin (Jenis ELISA Modern)

Pada perkembangan selanjutnya, teknik ELISA sandwich ini juga dikembangkan untuk mendeteksi antibody dengan tingkat sensitivitas relatif lebih tinggi. Teknik ini dikenal sebagai teknik ELISA penangkap antibody, dimana prinsip kerjanya sama dengan ELISA sandwich, hanya yang digunakan dalam teknik ini adalah antigen penangkap dan antigen detector (antigen bertaut enzim signal, bersifat opsional apabila antibodi yang diinginkan tidak bertaut dengan enzim signal).

e. ELISA Kompetitif

Teknik ELISA jenis ini juga merupakan pengembangan teknik ELISA terdahulu. Prinsip dasar dari teknik ini adalah menambahkan suatu kompetitor ke lubang mikrotiter. Teknik ELISA kompetitif ini dapat diaplikasikan untuk mendeteksi keberadaan antigen atau antibodi.

f. ELISA Multiplex

Teknik ELISA ini merupakan pengembangan teknik ELISA untuk pengujian secara simultan, sedangkan prinsip dasarnya mirip dengan teknik ELISA terdahulu.

Hipotalamus

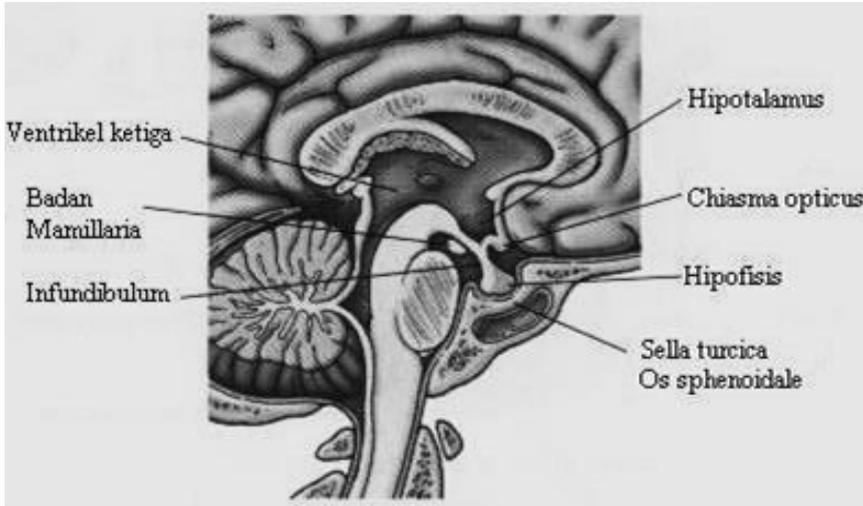
A. Tinjauan Umum Hipotalamus

Hipotalamus merupakan kelenjar utama di dalam tubuh hewan. Banyak yang menyebutkan bahwa kelenjar hipotalamus sebagai “master gland” karena menghasilkan hormon-hormon pengatur sekresi hormon bagi kelenjar endokrin lain. Hipotalamus mempunyai berat sekitar 5 gr dan menempati bagian kurang dari 1% volume otak.

Sesuai namanya, hipotalamus adalah bagian dasar diencephalon yang terletak di bawah thalamus, dekat ventrikel ketiga (*ventrikulus tertius*) yang berfungsi sebagai pusat kendali tertinggi sistem kelenjar endokrin. Bagian atas hipotalamus dibatasi oleh *sulcus hipotalamus* dan meluas mulai dari *interventricular foramen* hingga *cerebral aqueduct*, berbatasan dengan thalamus. Sementara batas bagian anterior dijumpai *anterior commisura*, *lamina terminalis* dan *chiasma opticus*. Bagian posterior berbatasan dengan tegmentum otak tengah (*midbrain*) dan badan *mammillary* bagian inferior. Bagian lateral dibatasi *substantia innominate*, *kapsula interna*, *nucleus subthalamic* dan *cerebral peduncle*.

Sebagian hipotalamus tersusun atas sekelompok sel saraf dan secara simetris berada di sekitar ventrikel ketiga. Kelompok sel saraf itu mempunyai fungsi neuroendokrin dan dibedakan menjadi dua kelompok. Kelompok pertama adalah pasangan *Nucleus Suprachiasmaticus* (SCN) atau *Nukleus Supraoptikus* dan *Nucleus Paraventricularis* (PVN) di bagian anterior hipotalamus. Kelompok lainnya secara kolektif disebut sebagai

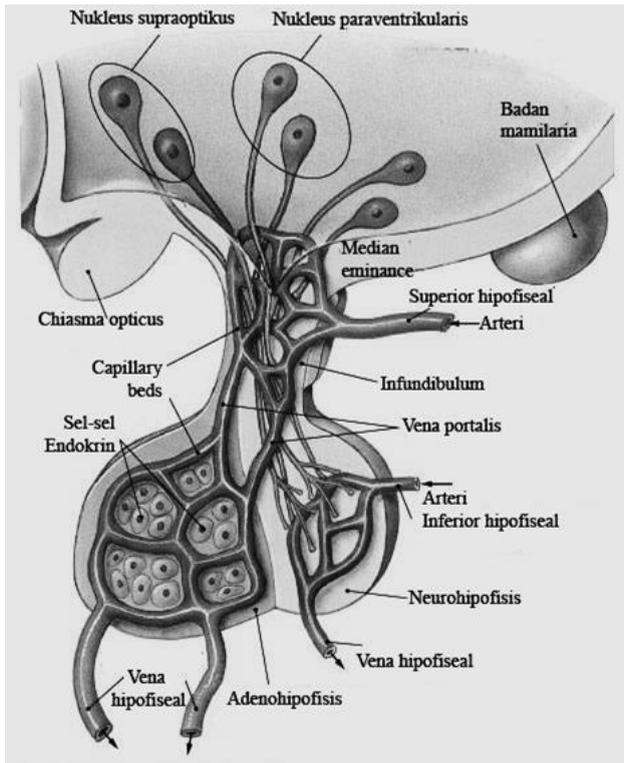
hypothalamic-hypophyseotropic nuclei yang berada di bagian posterior. SCN dan PVN tersusun atas badan-badan sel saraf dengan akson yang menjulur ke emenensia mediana dan kemudian menuju neurohipofisis. Akson-akson dari SCN dan PVN disebut sebagai tractus supraoptico-para-ventriculohipophysial.



Gambar 2.1. Lokasi Hipotalamus

SCN hipotalamus kelompok mamalia nampaknya berfungsi sebagai jam biologi atau circadian pacemaker. Di samping bertindak sebagai jam biologi, SCN dan PVN mensekresi hormon antidiuretik (ADH) atau vasopresin dan oksitosin. Produk hormon tersebut ditransport secara aksoplasmik menuju kelenjar hipofisis posterior (neurohipofisis) melewati akson di sepanjang infundibulum.

Sementara itu, sel-sel saraf di *hypothalamic-hypophyseotropic nuclei* berukuran kecil. Sel saraf ini berakhir di lapisan terluar emenensia mediana dan berhubungan dengan kapiler darah plexus primarius. Ujung sel saraf ini mengandung vesikel kecil berdiameter 80-120 nm dan dengan teknik immunohistokimia dapat ditunjukkan bahwa bagian tersebut berfungsi sebagai penyimpan hormon-hormon pembebas yang mengatur adenohipofisis.



Gambar 2.2. Hubungan antara Hipotalamus dan Hipofisis (sumber: <http://dogsanddoubles.com/photobdc/hypothalamus-pituitary>)

Gambar di atas menunjukkan bagian neurohipofisis menjadi tempat penyimpanan dari hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus. Sementara, sekresi hormon-hormon yang dihasilkan di adenohipofisis dipengaruhi hormon-hormon pembebas yang dihasilkan di hipotalamus.

B. Fungsi Kelenjar Hipotalamus

Hipotalamus mempunyai tugas utama merespon sinyal lingkungan baik internal maupun eksternal. Sebagai contoh, respon perubahan suhu tubuh, rasa lapar, naik dan turunnya kadar gula dalam tubuh, tekanan darah, kecemasan dan rasa stres. Ritme tubuh yaitu irama biologi juga menjadi tugas pokok hipotalamus untuk mengendalikan irama tersebut tetap dalam kondisi homeostatis dan optimal untuk tubuh.

Dalam kaitannya dengan hipofisis, hipotalamus sebagai bagian dari sistem endokrin bertugas mengontrol sintesis dan sekresi hormon-hormon hipofisis. Hipotalamus melakukan kendali dengan melepaskan sejumlah hormon yang bekerja baik untuk merangsang atau menghambat hipofisis. Hormon-hormon yang dihasilkan kelenjar hipotalamus beserta dengan fungsinya antara lain:

1. ACTH : Adrenocortico Releasing Hormon
2. ACIH : Adrenocortico Inhibiting Hormon
3. TRH : Tyroid Releasing Hormon
4. TIH : Tyroid Inhibiting Hormon
5. GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
6. GnIH : Gonadotropin Inhibiting Hormon
7. PTRH : Paratyroid Releasing Hormon
8. PTIH : Paratyroid Inhibiting Hormon
9. PRH : Prolaktin Releasing Hormon
10. PIH : Prolaktin Inhibiting Hormon
11. GRH : Growth Releasing Hormon.
12. GIH : Growth Inhibiting Hormon
13. MRH : Melanosit Releasing Hormon
14. MIH : Melanosit Inhibiting Hormon

Salah satu hormon pembebas yang dihasilkan oleh hipotalamus berkaitan dengan fungsi gonad adalah Gonadotropine Releasing Hormone (GnRH). Hormon itu mempengaruhi adenohipofisis untuk melepaskan hormon gonadotropin yaitu *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH). Setelah hormon FSH dan LH disekresikan maka akan menuju organ target yaitu alat reproduksi dan melakukan aksinya. Untuk hal ini akan lebih dijelaskan di bagian hormon reproduksi.

Kelenjar Hipofisis

Hipofisis terletak dekat dengan dasar otak di sebelah posterior *chiasma nervus opticus*. Hipofisis terlindungi di dalam *sella turcica* yaitu cekungan *os sphenoidale*. Kelenjar ini tergantung pada bagian inferior hipotalamus dan saling berhubungan melalui infundibulum. Kelenjar hipofisis menerima pasokan darah dari arteria hipofisialis superior dan inferior, dengan percabangan menembus tangkai hipofisis (Hadley, 1996). Sistem porta hipotalamo-hipofisialis membawa darah dari emenensia mediana yang menerima hormon hipotalamus. Informasi hormon tersebut diteruskan menuju Pleksus sekundarius yang terletak di antara sel-sel epitel pars distalis melalui vena porta hipotalamo-hipofisialis.

Kelenjar hipofisis manusia dibedakan menjadi dua bagian yaitu anterior hipofisis (adenohipofisis) dan posterior hipofisis (neurohipofisis). Kelenjar hipofisis manusia dewasa mempunyai berat sekitar 0,6 gr dengan dimensi 13mm (transversal); 6,9mm (vertikal) dan 9mm (anterioposterior). Kelenjar hipofisis dibatasi bagian durameter dan berada di fossa hipofiseal (*Sella tursica*), bagian yang berada di tulang sphenoid. Di dalam sella tursica ini, kelenjar hipofisis dipisahkan dari bagian sinus sphenoid oleh lempengan tulang yang tipis. *Sella tursica* melindungi bagian bawah anterior dan posterior hipofisis. Bagian tuberculum sella merupakan bagian pertulangan yang berada di ceruk anterior hipofisis, sementara di bagian tengah dan anterior tonjolan clinoid berada di bagian anterolateral di dalam tulang sphenoid.

Sementara bagian sisi posterior sella tursica ditandai adanya sella dorsum dan posterior clinoid yang berada di kedua sisi. Di bagian akhiran teratas, hipofisis dilindungi oleh diafragma sella (perluasan dari durameter dengan bagian terbuka di sebelah transversal oleh tangkai hipofisis) dari tekanan cairan serebrospinal (cerebro spinal fluid = CSF). Chiasma opticus berada di anterior tangkai hipofisis (pituitary stalk). Sementara di kedua sisi akhiran lateral hipofisis terdapat sinus cavernosus, jaringan luas Pembuluh darah vena berdinding tipis yang dibatasi tulang temporalis, tulang sphenoid, dan dura lateral sella tursica.

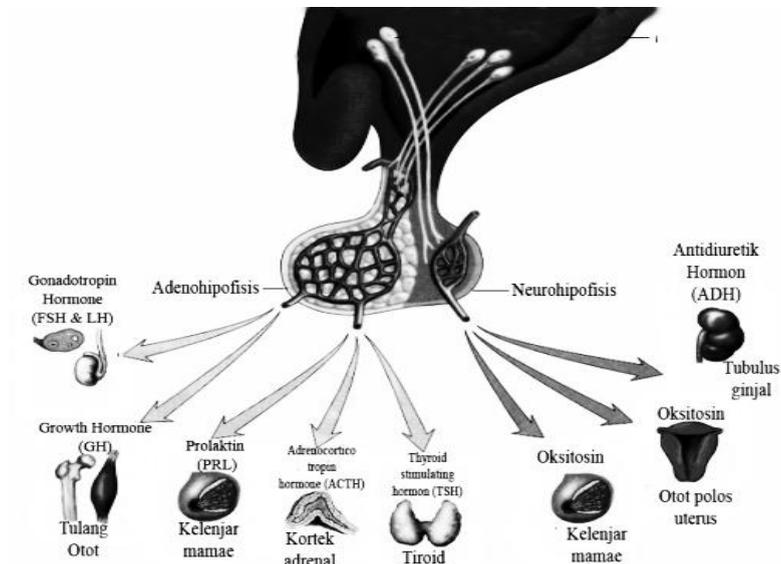
Berdasarkan sifat-sifat sel-sel penyusun dan macam sekret yang dihasilkan, hipofisis dibedakan menjadi 2 (dua) bagian besar yaitu adenohipofisis dan neurohipofisis. Adenohipofisis merupakan bagian glanduler yang terdiri dari pars distalis, pars tuberalis dan pars neuralis (Turner dan Bagnara, 1976; Hadley, 1996; Martini, 1998) Bagian lobus anterior hipofisis sendiri dapat dibedakan menjadi bagian pars distalis (Pars glandularis) yang menempati 80% kelenjar, pars tuberalis, dan pars intermedia yang terletak di antara pars distalis dan pars tuberalis. Bagian pars intermedia (lobus intermedia) mengalami rudimenter pada manusia, namun pada spesies lain berkembang baik. Bagian pars tuberalis (pars infundibularis) adalah bagian perluasan ke arah depan dari lobus anterior.

A. Anterior Hipofisis

Anterior hipofisis berasal dari bagian oral ectoderm dan mempunyai aktivitas sebagai kelenjar endokrin, dengan kelompok sel di dalam folikel-folikel. Jenis-jenis sel serta komposisi sel sekretorik yang dijumpai di bagian anterior hipofisis antara lain:

1. Kurang lebih 50% sel yang berada di anterior hipofisis merupakan somatotrof memproduksi hormon pertumbuhan (growth hormone/GH). Sebagian besar Kelompokan sel tersebut berada di bagian sisi lateral lobus anterior, tetapi dapat pula tersebar di bagian median.

2. Sekitar 15% sel-sel prolaktin (PRL) mensekresikan laktotrof berada di anterior hipofisis dan secara acak terdistribusi pada lobus, namun kebanyakan di bagian posteriomedial dan posterolateral.
3. Kortikotrof yang mengekspresikan propiomelanokortin (POMC = Propiomelanocortin) merupakan precursor dari adrenokortikotropin hormon (ACTH), melanokortin hormon (MSH), lipotropik hormon (LPH), dan endorfin. Kortikotrof menempati 15% sel-sel di anterior hipofisis. Sel-sel tersebut mengelompok di bagian sentral mukoid, tetapi juga tersebar di bagian lateral.
4. Sel-sel gonadotrof menghasilkan luteinizing hormon (LH) dan folikel stimulating hormon (FSH). Sekitar 10% dari populasi sel anterior hipofisis manusia. Pada tikus sel gonadotrof, jumlahnya bervariasi sesuai umur, jenis kelamin, dan status hormonal. Sel-sel gonadotrof tersebar di bagian pars distalis dan merupakan bagian utama dari pars tuberalis.
5. Sel-sel tyrotrof merupakan kelompok sel yang kurang melimpah, hanya sekitar 5% dari total populasi sel dan kebanyakan dijumpai di bagian anteromedial kelenjar, namun juga dijumpai di bagian pars tuberalis.



Gambar 3.1. Kelenjar Hipofisis dan Hormon yang Disekresikannya

Kebanyakan sel neuroendokrin maupun sel sekretorik tersebar di bagian anterior hipofisis. Di dalamnya termasuk sel-sel folikular yang mengelilingi folikel-folikel, sel agranulat folikulostelate dengan tonjolan percabangan sitoplasma, juga dijumpai sel-sel yang tidak mensekresikan hormon spesifik dan mitokondria yang kaya dengan oncocytes.

Bagian anterior hipofisis atau disebut adenohipofisis merupakan bagian kelenjar hipofisis dengan aktivitas sekretorik yang tinggi dan mengandung sel-sel epitelium yang dikelilingi area sinusoidal yang luas. Secara histologi, terdapat tiga macam jenis sel yaitu asidofilik, basofilik dan kromofob. Hormon yang dihasilkan di bagian adenohipofisis adalah Growth Hormon (GH)/Somatotropik Hormon (SH); Adrenokortikotropik Hormon (ACTH); Tiroid Stimulating Hormon (TSH); Folikel Stimulating Hormon (FSH); Luteinizing Hormon (LH); dan Luteotropik Hormon (LTH) atau Prolaktin (PRL). Kelima hormon yang terakhir bersifat tropik yaitu hormon yang bekerja pada kelenjar endokrin lain sebagai organ target.

1. Growth Hormon (GH) atau Somatotropik Hormon (SH)

Growth Hormon (GH) dikenal dengan nama Somatotropik Hormon merupakan hormon yang menstimulasi pertumbuhan jaringan. Hormon ini disekresikan oleh sel asidofil dari adenohipofisis. Sekresi berlebihan dari GH, sebelum penyatuan dari epifisis akan menyebabkan kelainan pertumbuhan yang dinamakan gigantisme. Hal itu karena pertumbuhan cepat atau akselerasi pertumbuhan tulang. Jika epifisis sudah menutup, maka pertumbuhan tulang tidak memanjang namun menyamping dan menebal pada beberapa tempat.

Hormon pertumbuhan ini berpengaruh pada otot, ginjal, jaringan adiposa dan hepar. Sementara itu, somatotropin memfasilitasi sintesis protein dan katabolisme asam amino. Hormon ini menyokong transfer asam amino dari darah ke sel-sel otot yang berdampak pada keseimbangan positif nitrogen.

Hormon pertumbuhan (GH) juga mempunyai efek diabetogenik, yaitu anti-insulin. Pemberian GH berdampak naiknya kadar gula dalam darah. Pemberian yang berlangsung lama akan menyebabkan kerusakan pada pulau-pulau Langerhans pankreas dan memicu diabetes militus. Meskipun aktivitas GH pada metabolisme karbohidrat belum sepenuhnya diketahui, GH dapat menurunkan laju penggunaan glukosa dalam darah. Selain berpengaruh gula darah, GH mempunyai hubungan metabolisme lipid. Hormon ini membantu memobilisasi lemak ke hepar, meningkatkan jumlah hormon yang mungkin menghasilkan ketonemia dan ketonuria. Pada betina, perkembangan kelenjar mammae dipengaruhi somatotropin.

2. Adrenokortikotropik Hormone (ACTH)

Adrenokortikotropik Hormone (ACTH) merupakan hormon dengan rantai polipeptida panjang, mengandung 39 unit asam amino. Hormon ini mengontrol fungsi kortek adrenal dengan cara mengatur pengeluaran glukokortikoid dari kortek adrenal. Pemberian ACTH akan menstimulasi pembebasan hormon kortikol (kortisol, kortikosterone dan aldosterone). ACTH berpengaruh terhadap jaringan adiposa dan meningkatkan konsentrasi asam lemak dalam darah. Hormon ini juga bertindak terhadap pengaturan sekresinya sendiri dari hipofisis. Dosis tinggi ACTH akan menghambat produksi ACTH sendiri dari adenohipofisis. Selain itu, pengaturan melanophore juga di bawah kontrol ACTH.

Pengaturan sekresi ACTH dari adenohipofisis diatur dalam dua cara, yaitu ada bukti sel-sel neurosekretori bagian posterior hipotalamus dan median eminence mensekresikan substansi neurohumoral ke sistema portal hipofisis yang akan menuju bagian sinusoid adenohipofisis dan menstimulasi sel-sel di bagian tersebut untuk memproduksi hormon. Substansi kimia neurohumoral itu merupakan faktor pembebas berupa rantai polipeptida pendek. Faktor pembebas yang berhasil dipurifikasi disebut sebagai corticotropic releasing factor (CRF). Cara kedua dalam

mengontrol sekresi ACTH yaitu melalui level plasma glukokortikoid melalui mekanisme umpan balik.

3. Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

Hormon yang dikeluarkan bagian adenohipofisis ini mengatur fungsi kelenjar tiroid dengan menstimulasi pembentukan tiroksin dan membebaskan dari kelenjar tiroid. TSH merupakan hormon glikoprotein dengan berat molekul berkisar 28.000 MW dan disekresikan dari sel basofil. Konsentrasi TSH dalam peredaran darah dikontrol oleh Thyroid Releasing Factor (TRF) dari hipotalamus.

4. Follicle Stimulating Hormone (FSH)

Follicle Stimulating Hormone (FSH) merupakan satu diantara tiga hormon gondadotropin. Pada hewan betina, hormon ini memacu pertumbuhan dan pemasakan folikel deGraff dengan cara produksi estrogen. Pada Jantan, hormon ini menginduksi perkembangan epitelium germinal tubulus seminiferus. Penghilangan hipofisis akan menyebabkan degenerasi atau atropi gonad. FSH yang berhasil di purifikasi dari hipofisis domba mempunyai berat molekul sekitar 67.000 MW. Hormon FSH ini diatur sekresinya oleh hipotalamus dengan cara mensekresikan Follicle Stimulating Hormone Releasing Factor (FSHRF).

5. Luteinizing Hormone (LH)

Luteinizing Hormone (LH) juga dikenal dengan nama Interstitiil Cell Stimulating Hormone (ICSH). Pada betina, hormon ini bisa memacu pembentukan korpus luteum yang mensekresikan progesteron. Pada jantan, ICSH menstimulasi sel-sel interstisiil di testis untuk memproduksi testosteron. ICSH merupakan hormon protein dengan berat molekul bervariasi 30.000-100.000 MW tergantung sumbernya. Regulasi produksi ICSH dikontrol hormon gonad yang beredar di darah dan Luteinizing Hormone Releasing Factor (LHRF).

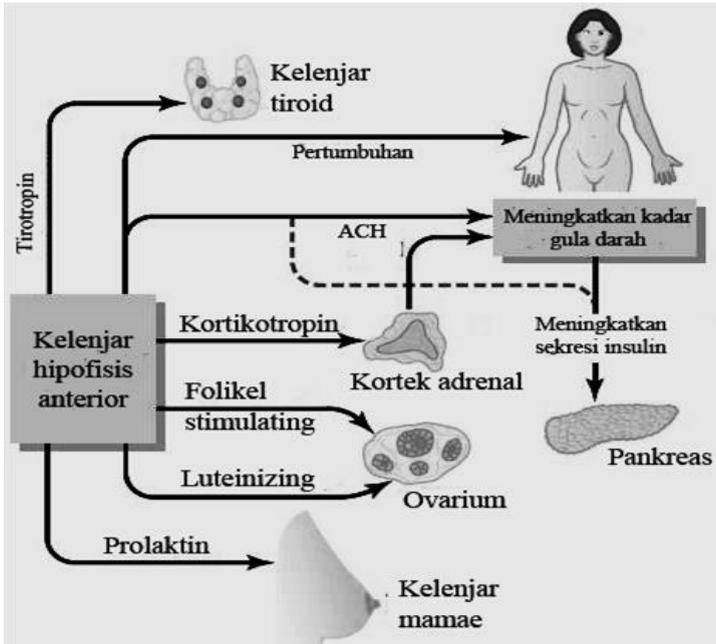
6. Luteotropik Hormon (LTH) atau Prolaktin (PRL)

Luteotropic Hormone (LTH) atau Prolactin ini kadang disebut sebagai hormon laktogenik yang bertanggung jawab untuk memelihara korpus luteum saat terjadi kehamilan. Pada tikus, peranan LTH sudah dapat dideterminasi dengan baik, namun pada primata fungsi LTH belum diketahui dengan baik peranan sepenuhnya. Hormon ini memacu perkembangan kelenjar mammae dan pembentukan serta sekresi air susu selama periode laktasi. Sementara itu, peranan hormon ini pada jantan belum diketahui sepenuhnya.

Hormon prolaktin merupakan protein dengan berat molekul sekitar 25.000-30.000MW dan mengandung glukosa. Hormon tropik ini disekresikan dari bagian adenohipofisis dan diatur oleh kadar hormon itu sendiri, seperti halnya hormon tiroksin dalam mengatur hormon TSH dalam darah.

B. Lobus Intermedier

Secara embriologi, lobus intermedier mempunyai asal yang sama dengan bagian adenohipofisis. Bagian lobus intermedier ini kadang susah dibedakan dengan bagian adenohipofisis. Lobus ini mensekresikan hormon intermedin atau Melanocyte Stimulating Hormone (MSH). Pada ikan, amfibi, dan reptil, hormon ini membantu dalam proses pigmentasi kulitnya. Demikian juga pada manusia, pigmentasi warna kulit menjadi gelap, juga karena pengaruh hormon MSH ini. Pada manusia, hormon ini merupakan polipeptida yang mengandung 13-18 hingga 22 asam amino. Pengaturan hormon ini dipicu oleh adanya sinar matahari. Adanya sinar matahari yang mengenai kulit akan menyebabkan kenaikan hormon MSH dan menyebabkan pigmentasi di kulit. Hasil riset menunjukkan bahwa, hipotalamus juga berperan dalam sekresi MSH. Jika terjadi kerusakan hipotalamus, maka terjadi sekresi MSH dan menyebabkan kulit menjadi gelap.



Gambar 3.2. Hormon-Hormon Kelenjar Adenohipofisis dan Organ Target

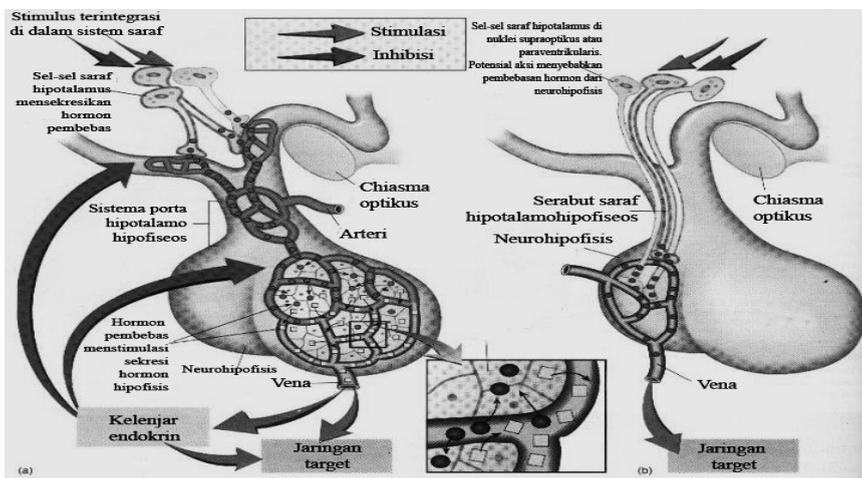
C. Posterior Hipofisis

Bagian posterior hipofisis atau disebut neurohipofisis merupakan derivat dari ektodermal dan berasal dari pertumbuhan dari otak primitif, infundibulum, dari dasar otak. Secara histologi, bagian posterior hipofisis, terdiri atas sekumpulan terminal akson yang berasal dari badan sel saraf sekretori (neurosekretori) magnoseluler yang berada di paraventrikular hipotalamus dan nuclei supraoptikus. Akson tersebut melintasi bagian tangkai infundibulum dan berakhir pada bagian posterior hipofisis, dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan dan sekresi hormon vasopressin serta oksitosin ke dalam sistem sirkulasi. Sekumpulan sel yang disebut Glial-like Cells (Pituicytes) berada tersebar di antara terminal akson. Ditinjau dari sisi anatomi, bagian neurohipofisis ini berhubungan dengan hipotalamus melalui poros hipotalamo-hipofiseos yang membentuk komponen sistem neurosekretori hipotalamus. Hormon di neurohipofisis sebenarnya disekresikan dari hipotalamus dan ditransport serta disimpan

di bagian lobus posterior ini. Hasil ekstraksi kasar dari lobus posterior ini, setidaknya ada dua komponen hormon penting dan tersusun dari 8 macam asam amino. Hormon tersebut adalah oksitosin dan vasopresin.

Hormon Oksitosin tersusun atas 8 asam amino dengan cincin disulfida dan mempunyai berat molekul sekitar 1.025 MW. Hormon ini mempunyai efek stimulasi terhadap otot-otot di uterus dan memacu proses partus atau kelahiran. Hormon ini juga menstimulasi sekresi air susu dari kelenjar mammae dan stimulusnya diperoleh dari bayi yang menghisap kelenjar mammae.

Hormon Vasopresin yang dihasilkan dari bagian neurohipofisis ini juga disebut sebagai Antidiuretic Hormone (ADH) dan tersusun dari 8 asam amino dengan cincin disulfida. Hormon ini meningkatkan retensi air di ginjal, sehingga dinamakan antidiuretic hormone. Sekresi atau inhibisi ADH ini dikendalikan osmoreseptor yang ada di hipotalamus. Kelebihan air akan menghambat sekresi ADH dan menimbulkan diuresis, sementara kekurangan cairan tubuh menstimuli sekresi hormon ini. Penghilangan hipofisis posterior akan berdampak poliuria disertai dengan polidipsia namun tanpa glikosuria. Pada umumnya, pelukaan pada lobus posterior akan menyebabkan kondisi tersebut.

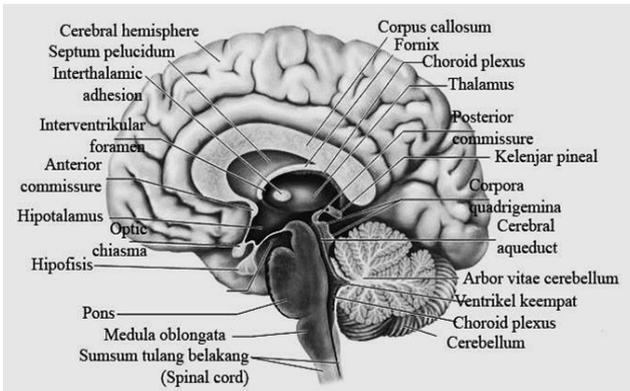


Gambar 3.3. Sistem Stimulasi dan Inhibisi Hormon Antara Hipotalamus, Hipofisis dan Organ Target

Kelenjar Pineal

A. Anatomi dan Histologi Kelenjar Pineal

Kelenjar pineal berbentuk kerucut seperti buah pinus yang lalu digunakan sebagai dasar pemberian nama. Kelenjar ini sangat kecil, pada manusia berukuran panjang 6,5 mm, lebar 4 mm. Kelenjar pineal melekat ke otak lewat tangkai yang dilapisi endotelium. Kelenjar pineal merupakan bagian dari epitalamus dan berkedudukan di posterior atap ventrikel ketiga. Epitalamus sendiri merupakan daerah kecil di bagian superior dan posterior thalamus. Ukuran kelenjar pineal bervariasi. Pada manusia, kurang lebih berukuran 1 cm panjangnya, sementara pada anjing hanya 1 mm. Sementara beratnya relatif ringan, berkisar antara 18-346 mg.

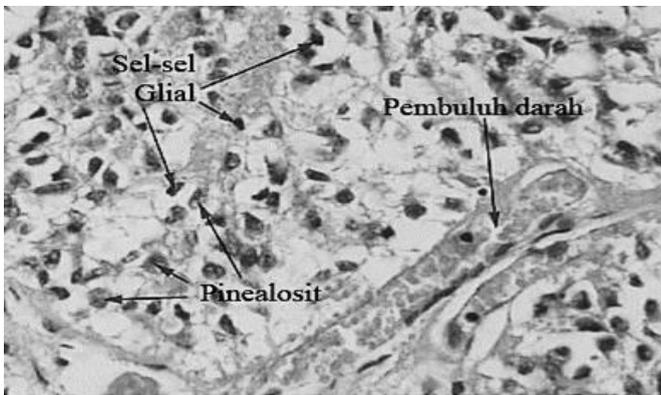


Gambar 4.1. Letak Kelenjar Pineal

Bagian dasar dari pineal melekat di bagian otak melalui sebuah tangkai pendek disebut *peduncle*, yang membagi menjadi dua lamina, yakni lamina superior dan lamina inferior. Kelenjar pineal berhubungan

erat dengan ruangan otak (ventrikel ketiga). Bagian utama kelenjar pineal diselubungi jaringan tela choroidea dari ventrikel ketiga. Bagian tersebut berada di antara ruangan subarachnoid dan terbenam dalam cairan cerebrospinal (cerebro spinal fluid) subarachnoid.

Kelenjar pineal tersusun atas sel-sel saraf, sel-sel glia dan sel sekretorik khusus yang disebut pinealosit. Pinealosit merupakan derivat lapisan endodermal epitalamus. Sel-sel tersebut terdiri dari sel gelap dan sel terang yang keduanya terlihat jelas pada sediaan histologi pineal mamal. Sel-sel gelap saling berhubungan melalui pertautan erat menunjukkan adanya hantaran isyarat listrik antara sel satu dengan yang lainnya.



Gambar 4.2. Sel-Sel Kelenjar Pineal/Pinealosit (sumber: http://ouhsc.edu/histology/Glass%20slides/41_02.jpg)

Setidaknya terdapat beberapa tipe sel lain yang telah teridentifikasi di samping pinealosit, antara lain:

1. Pinealosit

Pinealosit merupakan sel-sel utama pada kelenjar pineal yang menghasilkan melatonin. Keberadaan pinealosit bisa diketahui dengan pewarnaan khusus yaitu metode impregnasi perak. Sitoplasmanya bersifat basofilik.

2. Interstitial cells

Sel-sel ini terletak di antara pinealosit. Sel ini mempunyai nucleus yang memanjang dan sitoplasma nampak lebih gelap daripada pinealosit

3. Perivascular phagocyte

Sel ini terletak antara pembuluh darah di sekitar kelenjar pineal.

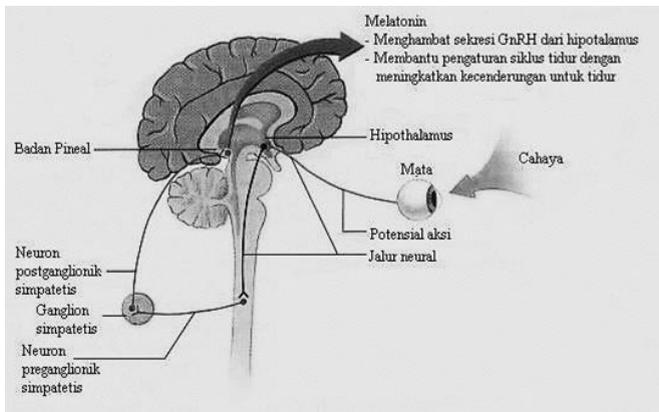
4. Pineal neuron

Pada kelompok vertebrata tingkat tinggi, neuron-neuron juga ditemui di kelenjar pineal, namun hal ini tidak dijumpai pada rodensia

5. Peptidergic neuron-like cells

Pada beberapa spesies, dijumpai tipe sel-sel ini. Sel-sel ini mungkin mempunyai fungsi pengaturan parakrin

Kelenjar pineal diinervasi oleh serabut saraf postganglionik yang berasal dari ganglia cervicalis superior dan merupakan organ effektor dari sistem saraf otonom. Akson yang berupa serabut efferen di retina (serabut retinohipotalamikus) berjalan sebagai nervus optikus menuju chiasma nervus optikus. Dari bagian hipotalamus kemudian turun ke medulla spinalis dan berakhir pada saraf simpatetik preganglionik, yang kemudian menginervasi *ganglion cervicale superior*. Bagian ini merupakan asal saraf postganglionik yang menuju pineal. Jalur invasi kelenjar pineal ini berkaitan fungsi gonad dengan disekresikannya hormon melatonin.



Gambar 4.3. Jalur Inervasi dan Regulasi Sekresi Melatonin

B. Sintesis Melatonin

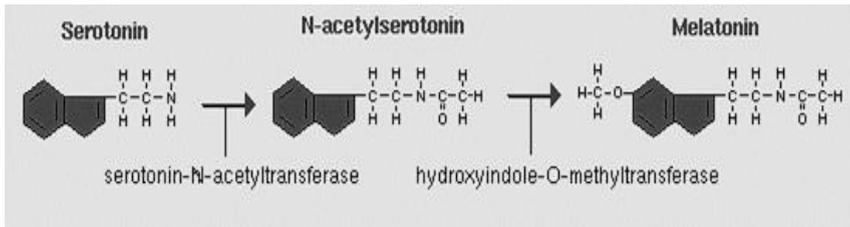
Melatonin pertama kali berhasil diisolasi pada tahun 1958 oleh seorang profesor dermatology yang bernama Aaron B. Lerner. Senyawa ini

menjadi populer sebagai suplemen dan disarankan sebagai penyembuh jetlag dan kelainan tidur lainnya. Sementara berbagai kondisi seperti kelainan yang berhubungan dengan perubahan musim, mungkin juga berhubungan dengan tingkat produksi melatonin di otak. Melatonin yang dibebaskan oleh pineal akan melewati aliran darah atau cairan ventrikel ketiga ke kelenjar hipofisis anterior untuk menghambat sekresi hormon gonadotropin. Sekresi melatonin pada mamal meningkat saat malam hari dan turun di pagi hari. Produksi melatonin pada mamal memperlambat pemasakan sperma, sel telur dan organ reproduksi dengan mengurangi laju sekresi GnRH yang dihasilkan di hipotalamus.

Melatonin merupakan hormon dengan berat molekul ringan (sekitar MW 232) dan termasuk dalam kelompok hormon lipofilik yang dapat dengan mudah menembus membran dan fluida sel. Hormon melatonin dapat mudah menembus plasenta menuju fetus, kemudian ditransfer ke bayi melalui air susu, serta melintasi sawar darah di otak (Blood-brain barrier).

Sekitar 70% melatonin yang bersirkulasi di dalam tubuh terikat pada albumin. Konsentrasi melatonin di plasma darah, cerebrospinal, urin, saliva, limpa, cairan seminal, air susu serta cairan amniotic, menurun pada saat siang hari dan mencapai konsentrasi mencapai puncaknya pada malam hari. Kelenjar pineal sendiri tidak mempunyai tempat cadangan atau penyimpanan hormon melatonin yang diproduksinya, sehingga setelah diproduksi, hormon melatonin segera dicurahkan ke aliran darah dan ke dalam cairan tubuh.

Melatonin dihasilkan oleh pinealosit dari bahan dasar asam amino triptofan yang diubah menjadi serotonin melalui beberapa tahapan reaksi dengan bantuan enzim-enzim tertentu. Di dalam kelenjar pineal, serotonin mengalami asetilasi kemudian metilasi menjadi melatonin. Proses sintesis ini dipengaruhi keberadaan cahaya yang masuk melalui mata.



Gambar 4.4. Sintesis Melatonin dari Serotonin

Dalam sintesis melatonin terdapat dua enzim yang peka terhadap pengaruh cahaya yaitu *N-acetyltransferase* (NAT) dan *Hidroxyindole-O-Methyltransferase* (HIOMT). NAT bertanggung jawab dalam N-asetilasi serotonin dan HIOMT berperan dalam O-metilasi cincin indol dan aktivitas atau kerja kedua enzim ini dihambat oleh adanya cahaya. Oleh karena itu, kelenjar pineal dinyatakan sebagai photoneuroendocrine transducer dalam mensekresikan hormon melatonin. Ketika cahaya menembus retina, impuls dari serabut saraf simpatetik lalu dilanjutkan menuju kelenjar pineal oleh neurotransmitter norepinephrine dan akan mempengaruhi sintesis melatonin dalam pinealosit.

Melatonin yang telah bersirkulasi dalam tubuh dimetabolisme di dalam hepar dan metabolitnya secara bertahap diekskresikan melalui urin. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa jalur utama metabolisme melatonin merupakan proses hidrosilasi posisi rantai enam karbonnya oleh enzim di hepar membentuk 6-hydroxymelatonin, yang kemudian akan berkonjugasi membentuk 6-sulphatoxymelatonin (aMT6s) dan konjugat glucuronide. Studi pada manusia menyebutkan bahwa, dengan menggunakan melatonin berlabel, 60-80% diekskresikan sebagai aMT6s and 13-27% sebagai konjugat glucuronide. Sementara penelitian pada mencit, 70% akan diekskresikan dalam urin sebagai aMT6s dan 6% sebagai konjugat glucuronide. Pada tikus, 55% diekskresikan sebagai aMT6s dan 30% sebagai konjugat glucuronide. Dengan demikian jelas bahwa jumlah relative sulfat dan konjugat glucuronide yang diekskresikan bergantung pada jenis hewan.

C. Fungsi Biologi Melatonin

Kelenjar pineal mempunyai peranan penting dalam pengaturan irama bangun-tidur yang disebut irama sirkadian (sleep-wake alert, circadian circle) dan pengaturan fisiologi reproduksi. Dalam kaitannya dengan aktivitas reproduksi, melatonin memegang peranan penting dalam pengaturan fisiologi reproduksi hewan terutama dalam menanggapi adanya perubahan musiman panjang hari terang (daylength). Di tempat dengan perbedaan musim yang jelas, hewan seperti hamster, kuda, dan domba mempunyai musim kawin yang tertentu. Di luar musim kawin, pada umumnya gonad hewan tersebut menjadi tidak aktif (sebagai contoh, hewan jantan gagal dalam memproduksi spermatozoanya). Namun seiring mendekati ke musim kawin, gonad mulai aktif kembali. Hal tersebut sangat dipengaruhi dengan panjang pendeknya pencahayaan atau masa terang (lama waktu siang hari) dan masa gelap (lama waktu malam hari). Dengan kata lain panjang pendeknya hari siang dan malam menjadi sinyal bagi kelenjar pineal dalam memproduksi melatonin untuk pengaturan siklus reproduksi. Hal tersebut dibuktikan hamster yang dihilangkan kelenjar pinealnya, gagal mempersiapkan diri untuk musim kawinnya. Sehingga terbukti kelenjar pineal memegang peranan penting sebagai jam biologi melalui sekresi melatonin.

Kelenjar pineal akan meningkat aktivitasnya pada malam hari dengan mensekresikan melatonin. Semakin banyak melatonin ini beredar ke seluruh tubuh, maka tubuh merespon dengan rasa kantuk. Mekanisme hormonal ini merupakan salah satu mekanisme pertahanan tubuh, karena dengan beristirahat, tubuh memiliki cukup waktu untuk mengadakan perbaikan bagian sel-sel tubuh yang rusak.

Terdapat sejumlah perbedaan irama produksi melatonin antar spesies, termasuk waktu puncak dihasilkannya hormon melatonin di malam hari, durasi sekresi melatonin di malam hari, waktu atau hubungan fase puncak sekresi dengan irama aktivitas fisiologi tubuh lainnya. Pada

beberapa hewan terutama yang hidup pada empat musim atau dengan perbedaan panjang pendek siang hari yang cukup mencolok, mempunyai fungsi fisiologi kelenjar pineal berbeda pula. Di samping itu sensitivitas organ target melatonin berubah dengan meningkatnya panjang waktu siang hari (hari terang).

Meningkatnya konsentrasi melatonin dalam plasma darah pada malam hari berarti juga menunjukkan bahwa tiap organ dalam tubuh mempunyai kepekaan terhadap perubahan fotoperiode lingkungannya. Konsentrasi melatonin dalam plasma darah digunakan oleh tubuh sebagai refleksi internal jam biologi (biological clock) harian maupun tahunan. Segala perubahan dalam pola sekresi melatonin akan membuat hewan dapat mengantisipasi kondisi iklim di masa mendatang. Contoh yang paling mudah adalah hubungan sekresi melatonin dengan siklus fisiologi reproduksi pada hewan beberapa rodensia. Pada hewan itu, melatonin berpengaruh terhadap sistem reproduksi, baik dalam hal inisiasi maupun penundaan fungsi reproduksi, sehingga dapat memastikan keturunan hewan tersebut terlahir pada kondisi iklim yang cocok untuk bertahan hidup. Di samping itu, melatonin mengatur sejumlah besar fungsi sistem organ dalam memastikan kondisi hibernasi musiman dan pertumbuhan hewan tepat pada musim dan waktunya.

Hormon melatonin yang disekresikan oleh pineal mempunyai keterkaitan erat dengan pulau-pulau langerhans di pankreas. Melatonin berhubungan dengan sekresi insulin serta glucagon dalam modulasi pengaturan kadar gula dalam darah. Selain berpengaruh terhadap sekresi hormon pada organ pankreas, keberadaan hormon melatonin berpengaruh terhadap sekresi hormon tiroid dengan difasilitasi adanya dengan adanya poros pineal-hipotalamus-hipofisis-tiroid. Terdapat pola regulasi dan ekspresi protein reseptor melatonin di kelenjar tiroid pada mencit albino jantan dan betina pada kelompok umur yang berbeda.

Kelenjar Timus

A. Anatomi dan Histologi Kelenjar Timus

Kelenjar timus merupakan organ yang berperan dalam sistem imun dalam tubuh. Timus berkaitan dengan keberadaan limfosit, salah satu jenis sel darah putih yang berperan dalam perlawanan tubuh terhadap adanya infeksi. Kelenjar timus berperan dalam sistem pertahanan tubuh dengan menghasilkan *hormone thymosin*, *thymic humoral factor*, *thymic factor* dan *thymopoietin*. Gangguan timus akan menyebabkan sistem pertahanan tubuh menjadi menurun, lemah bahkan dapat menimbulkan masalah yang berat dalam melawan penyakit.

Setelah lahir, ukuran timus sangat kecil, beratnya kira-kira 10 gram. Ukurannya bertambah setelah masa remaja antara 30-40 gram dan setelah dewasa akan mengerut. Perkembangan tymus bervariasi sesuai dengan umur seseorang, perkembangannya mencapai maksimum pada masa pubertas kemudian berangsur menyusut. Hal ini disebabkan adanya pengaruh hambatan hormon steroid gonad dan adrenal juga pengaruh ini dipakai sebagai parameter untuk kortikosteroid.

Timus terletak di sepanjang rongga trakea di rongga dada bagian atas, tepatnya di dalam mediastinum di belakang tulang sternum, kira-kira setinggi bifurkasio trakea. Timus dibedakan menjadi dua lobus. Dua lobus tersebut saling berhubungan secara erat dan bersatu dalam jaringan ikat. Masing-masing lobus terdiri atas ribuan lobulus yang masing-masing tersusun atas lapisan korteks dan medula. Tiap lobulus dilapisi oleh kapsul

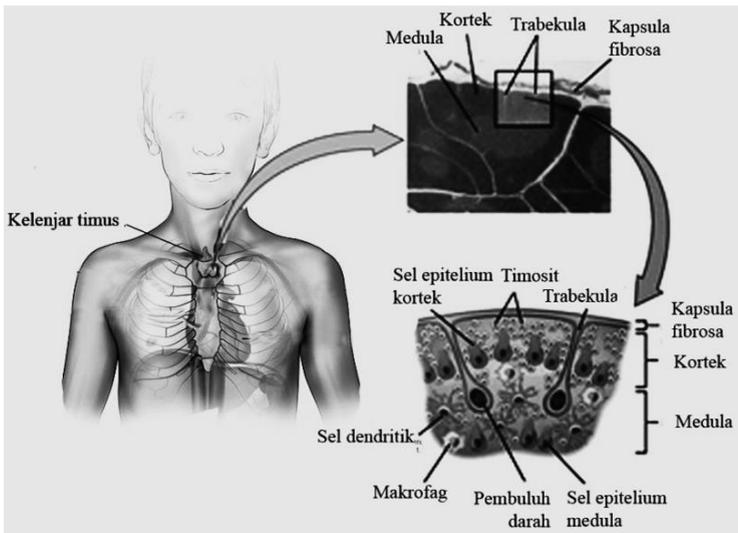
berupa jaringan pengikat longgar tipis dan berlanjut masuk ke dalam dan membagi lobus menjadi lobuli berukuran 0,5–2mm. Jaringan parenkim timus terdiri dari anyaman sel-sel retikuler dan saling berhubungan tanpa adanya jaringan pengikat lain, di antara sel retikuler terdapat limfosit. Sel retikulernya berbentuk stelat seperti di dalam nodus lymphaticus dan lien, namun berasal dari endoderm. Hubungan tersebut nampak di daerah medula hingga membentuk struktur epitel yang dinamakan korpuskulum hassalli (thymic corpuscle). Setiap lobus terdiri dari cortex dan medulla.

Di dalam kelenjar timus tidak dijumpai pembuluh aferen dan sinus limfe. Pembuluh eferen terutama berjalan ke jaringan ikat interlobular. Sementara itu, cabang nervus vagus dan nervus simpatis servikalis yang mencapai timus jumlahnya sedikit. Jaringan saraf di timus terutama tersebar pada dinding pembuluh darah. Arteri yang ada di timus berasal dari arteri torasika interna dan arteri tiroidea inferior. Cabang-cabangnya kemudian berjalan sepanjang trabekula dan diselubungi oleh sel retikulat epitel yang memasuki lobus perbatasan korteks dan medula. Arteriole kemudian bercabang banyak dan kapiler-kapilemnya memberi suplai darah ke korteks dan sedikit yang memasok ke medula. Darah yang melalui venaula pasca kapiler berproliferasi di korteks memasuki sistem pembuluh darah. Darah venaula kembali ke trabekula interlobularis dan selanjutnya ke vena brakiosepalika dan vena tiroidea.

B. Bagian Kortek Timus

Bagian kortek timus menghasilkan limfosit berbagai ukuran. Limfosit dengan ukuran besar banyak dijumpai di bagian perifer, semakin ke arah jumlah limfosit kecil makin bertambah, sehingga kortek bagian dalam sangat padat oleh limfosit kecil. Di bagian kortek juga terjadi proses proliferasi dan degenerasi, banyak dijumpai makrofag dengan jumlah yang sedikit dan berada tetap di dalam kortek. Plasmasit dalam parenkim terkadang juga ditemukan dalam jumlah sedikit.

Bagian kortek mendapat suplai darah dari percabangan arteriola yang terdapat di perbatasan antara bagian kortek dan medula. Hanya sedikit terjadi perpindahan makromolekul dari darah ke parenkim yang melintasi dinding kapiler kortek, sedang di medulla pembuluh darah lebih bersifat permeabel. Oleh karena itu, limfosit yang ada di bagian kortek dilindungi terhadap pengaruh makromolekul dengan adanya *blood-timus barrier*. Sementara, pembuluh limfe di jaringan pengikat penyekat lobulus.



Gambar 5.1. Anatomi dan Histologi Kelenjar Timus

C. Bagian Medula Timus

Di bagian medulla timus, dijumpai sel retikuler dengan jumlah banyak dan bentuk bervariasi, yaitu dengan tonjolan sitoplasma dan tanpa tonjolan sitoplasma. Dijumpai pula sel retikuler dengan bentuk pipih dan tersusun konsentris membentuk *Corpusculum Hassali*. Sel-sel itu saling berhubungan sebagai desmosome. Selain itu, bagian tengah mengalami degenerasi dan terkadang terjadi kalsifikasi. Tidak begitu banyak limfosit dijumpai di bagian medulla timus, ukurannya kecil. Jika dibandingkan limfosit di bagian kortek, sitoplasmanya banyak namun bentuknya tidak teratur. Di medulla juga dijumpai sejumlah kecil makrofag dan eosinofil.

Kelenjar Tiroid dan Paratiroid

A. Tinjauan Umum

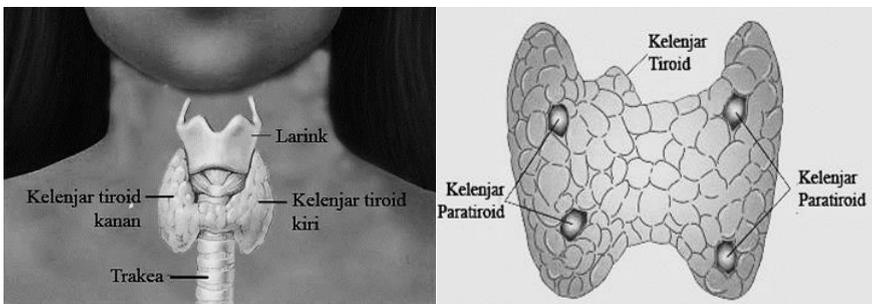
Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin berdiameter sekitar 5 cm dan terletak di kedua sisi trakea. Kelenjar ini terdiri atas dua lateral lobus. Pada manusia, berat kedua lobus sekitar 25 mg. Kelenjar disuplai darah oleh arteri tiroid superior kanan dan kiri. Terdapat sejumlah besar saluran yang tersusun dari epitel kuboid atau kolumnar. Lumen dari saluran tersebut berisi massa koloid. Kelenjar ini diinervasi oleh dua percabangan saraf autonom. Serabut postganglionik yang berasal dari superior dan inferior ganglion cervicalis, sementara serabut parasimpatis berasal dari nervus vagus. Inervasi bertanggung jawab terhadap lairan darah dan bukan padasekresi kelenjar.

Kelenjar tiroid menghasilkan hormon tiroid yang mengendalikan kecepatan metabolisme tubuh. Hormon tiroid mempengaruhi kecepatan metabolisme tubuh melalui 2 cara, yaitu:

1. Merangsang hampir setiap jaringan tubuh untuk menghasilkan protein
2. Meningkatkan jumlah oksigen yang digunakan oleh sel.

Atas pengaruh hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis lobus anterior, kelenjar tiroid dapat memproduksi hormon tiroksin. Adapun fungsi dari hormon tiroksin adalah mengatur pertukaran zat metabolisme tubuh dan mengatur pertumbuhan. Fungsi kelenjar tiroid sendiri antara lain:

1. Tiroksin essential untuk pertumbuhan normal tubuh, pematangan tulang, dan perkembangan mental. Sekresi thyroid yang tidak cukup menyebabkan kemuduran pertumbuhan dan perkembangan mental. Percobaan pada kecebong, kekurangan thyroksin menghambat metamorfosis. Anak-anak yang kekurangan hormon ini menyebabkan kelemahan otot, pertumbuhan abdomen yang tidak normal.
2. Menginduksi proses oksidasi.
3. Mengatur penggunaan oksidasi di sel-sel tubuh, kecuali otal, testis, uterus, limpa dan nodus limfatikus.
4. Mengatur karbon dioksida.
5. Metabolik dalam hati pengaturan susunan kimia dalam jaringan.
6. Tiroksin meningkatkan basal metabolic rate (BMR).
7. Tiroksin akan meningkatkan sintesis protein dan membantu regulasi metabolisme lipid dan menstimualsi sintesis kolesterol.
8. Hormon tiroksin mempengaruhi cardiac output. Jika hormon turun kadarnya, maka detak jantung juga akan menurun.
9. Tiroksin akan meningkatkan laju penyerapan glukosa dari saluran pencernaan.



Gambar 6.1. Letak Kelenjar Tiroid dan Paratiroid

B. Regulasi Tiroid

Thyroid Stimulating Hormone (TSH), yang diproduksi dan disekresi adenohipofisis berfungsi mengatur tiroid. TSH merangsang kelenjar tiroid dan memacu laju sekresi hormon tiroksin dalam darah. Peningkatan

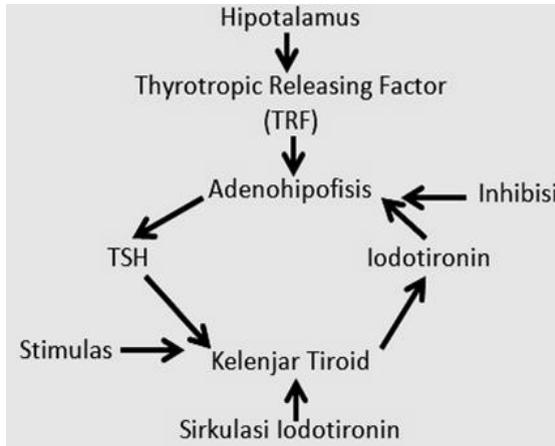
aktivitas disertai dengan bertambahnya ukuran kelenjar tiroid, sekresi tiroglobulin yang semakin cepat, adanya perubahan tiroglobulin menjadi hormon tiroid menjadi lebih cepat dan pada akhirnya kadar hormon tiroid yang disekresikan juga akan makin meningkat. Sebaliknya dalam keadaan kadar hormon tiroid dalam darah turun, produksi TSH akan meningkat dan berimbang pada iodotironine yang lebih banyak disekresikan hingga kondisi TSH dan tiroid seimbang. Regulasi sekresi antara tiroid dengan TSH juga dilakukan dengan mekanisme umpan balik.

Terdapat 4 (empat) macam substansi yang disekresikan kelenjar tiroid yaitu thyroxine (tetraiodothyronine); 3,5,3'-triiodothyronine; 3,3',5-triiodothyronine; dan 3,3'-diiodothyronine dan keempatnya disebut iodotironin-T3 dan T4. Hormon 3,5,3'-triiodothyronine merupakan hormon yang paling aktif serta 5 kali lebih kuat dibanding thyroxine. Hormon T3 dan T4 berfungsi memacu metabolisme zat, meningkatkan katabolisme protein serta lemak, memacu sekresi hormon pertumbuhan. Produksi panas juga akan ditingkatkan dengan semakin naiknya produksi T3 dan T4. Di samping itu perkembangan sel-sel saraf juga dipengaruhi oleh keberadaan hormon T3 dan T4.

Dalam pembentukan hormon tiroid, unsur iodine dibutuhkan. Jumlah iodine sendiri di plasma sangat sedikit, kira-kira 6 µg, kebanyakan ada dalam bentuk iodotironin. Kebutuhan iodine untuk manusia sekitar 25 µg per hari. Pada umumnya, unsur iodine ini terakumulasi di kelenjar tiroid. Di dalam kelenjar tiroid, tiroglobulin yang telah terbentuk akan dihidrolisis oleh enzim proteolitik dan hormon tiroid dibebaskan ke dalam aliran darah dalam jumlah sekitar 300 µg per hari. Tiroksin dalam bentuk bebas hanya berkadar kecil dijumpai dalam aliran darah, sisanya terikat pada protein dan sejumlah kecil di ekskresikan ke urin sebagai buangan akhir dalam bentuk iodin anorganik.

Di dalam sintesis hormon thyroid, iodine dari asupan makanan diubah dalam bentuk iodida dan diserap masuk ke dalam aliran darah dan

ditransport secara aktif ke dalam kelenjar. Di dalam kelenjar, iodida mengalami oksidasi dan bereaksi dengan tyrosine untuk membentuk monoiodothyronine serta dua molekul diiodothyrosine untuk membentuk tetraiodothyronine.



Gambar 6.2. Regulasi Kelenjar Tiroid oleh Hipotalamus

C. Kalsitonin

Kalsitonin merupakan hormon peptida yang disekresikan kelenjar tiroid dan mempunyai fungsi umum menurunkan konsentrasi kalsium plasma. Efek kerja dari kalsitonin dapat dikatakan antagonis dengan PTH. Namun, secara kuantitatif efek kalsitonin lebih kurang daripada PTH dalam regulasi konsentrasi ion kalsium.

Sintesis dan sekresi kalsitonin terjadi di bagian sel parafolikuler atau sel C yang berlokasi pada cairan interstisiil di antara folikel-folikel kelenjar tiroid. Sel C ini hanya menempati sekitar 1% dari kelenjar tiroid manusia dan hanya bersisa sedikit pada kelompok hewan tingkat rendah seperti ikan, amfibi, reptil dan burung. Kalsitonin tersusun atas peptida dengan 32 asam amino dengan total berat molekul sekitar 3400 mw.

Stimulus utama sekresi kalsitonin adalah konsentrasi plasma ion kalsium meningkat. Hal ini berkebalikan dengan sekresi PTH, yaitu distimulasi oleh turunnya konsentrasi kalsium. Pada hewan yang berusia

muda dan sedikit dijumpai pada yang tua. Peningkatan konsentrasi kalsium plasma sekitar 10% menyebabkan peningkatan dua kali lipat sekresi kalsitonin. Setelah meningkat maka terjadi kontrol mekanisme umpan balik untuk meregulasi kalsium plasma.

Pada beberapa hewan muda, kalsitonin menurunkan konsentrasi ion kalsium dengan cepat, setelah kira-kira satu menit diinjeksi dengan kalsitonin. Hal tersebut dapat terjadi melalui dua cara, yaitu:

1. Efek yang segera terjadi adalah dengan menurunkan aktivitas absorpsi osteoklas dan mungkin terjadi efek osteolitik dari membran osteositik yang ada di dalam tulang, sehingga mengakibatkan pergeseran keseimbangan laju deposisi kalsium pada pertukaran garam kalsium tulang. Efek ini sangat signifikan pada hewan muda karena adanya proses pertukaran yang cepat antara laju absorpsi dan deposisi kalsium.
2. Efek lebih panjang dari kalsitonin adalah menurunkan pembentukan osteoklas baru. Hal tersebut juga terjadi karena reabsorpsi osteoklastik tulang memicu aktivitas osteoblastik, menurunkan jumlah osteoklas dan diikuti dengan penurunan jumlah osteoblas.

Selanjutnya, selama waktu panjang, hasilnya adalah pengurangan osteoklastik dan aktivitas osteoblastik dan konsekuensinya juga terjadi efek jangka pendek pada konsentrasi ion kalsium di plasma. Kalsitonin juga mempunyai efek minor terhadap pengangkutan kalsium di tubulus ginjal dan intestinum. Efek ini berkebalikan dengan PTH.

Kalsitonin mempunyai efek lemah terhadap konsentrasi kalsium plasma pada orang dewasa. Efek lemah ini terjadi karena kalsitonin dalam plasma jumlahnya dua kali lipat. Pertama, pengurangan konsentrasi ion kalsium disebabkan oleh peningkatan kalsitonin dalam waktu satu jam terhadap stimulasi sekresi PTH yang akan mengesampingkan efek efek kalsitonin. Pada saat kelenjar tiroid di angkat dari tubuh, kalsitonin tidak disekresikan lagi, konsentrasi ion kalsium dalam darah tidak dapat diukur lagi. Hal ini menunjukkan efek pengabaian kontrol sistem PTH.

Pada manusia dewasa, laju harian absorpsi dan deposisi kalsium sangat kecil dan bahkan setelah laju absorpsi diturunkan kalsitonin, masih ada efek konsentrasi ion kalsium dalam plasma. Efek kalsitonin pada anak-anak lebih besar karena remodeling tulang terjadi sangat cepat, dengan absorpsi dan deposisi kalsium sebesar 5 gr atau lebih per hari atau setara 5-10 kali total kalsium di cairan ekstraseluler. Demikian halnya pada penyakit yang berhubungan dengan tulang, seperti Paget's disease, yaitu aktivitas osteoklastik sangat tinggi, kalsitonin juga mempunyai efek yang lebih besar dalam menurunkan absorpsi kalsium.

D. Kelenjar Paratiroid

Kelenjar paratiroid terdapat di bagian dorsal kelenjar tiroid. Kelenjar ini menempel pada bagian anterior serta posterior di kedua lobus kelenjar tiroid, dua tertanam di kutub superior kelenjar tiroid dan dua di kutub inferior. Kelenjar ini mempunyai ukuran panjang sekitar 6 mm, lebar 3 mm, dan ketebalan 2 mm.

Kelenjar paratiroid terusun sebagian besar oleh dua macam sel yaitu *chief cells* dan *oxyphil cells*. Dari kedua macam sel tersebut, *chief cells* merupakan populasi sel terbesar di kelenjar paratiroid. Secara umum hormon ini memproduksi parathormon (PTH), yang berperan dalam metabolisme kalsium dalam tubuh. Apabila sekresi hormon itu meningkat maka kadar kalsium dalam darah meningkat dan dapat menyebabkan pengendapan kalsium dalam ginjal. Sebaliknya, jika kadar parathormon dalam tubuh menurun, maka menyebabkan kejang pada otot. Adapun fungsi spesifik dari PTH dijelaskan sebagai berikut:

1. Meningkatkan kadar kalsium di dalam darah dengan melepaskan kalsium dari tulang.
2. Menaikkan penyerapan (absorpsi) kalsium dari makanan dalam usus.
3. Meningkatkan penyerapan kembali (reabsorpsi) kalsium di dalam tubulus ginjal.

Kelenjar menghasilkan hormon paratiroid dan merupakan hormon utama yang mengatur metabolisme kalsium untuk mempertahankan kadar kalsium plasma pada batas normal. Fungsi utama hormon paratiroid mempertahankan kadar kalsium dalam cairan ekstraseluler agar selalu dalam keadaan homeostatis. Kadar kalsium dalam cairan ekstraseluler sendiri dipengaruhi beberapa hal, yaitu: proses absorpsi kalsium di saluran pencernaan, deposit kalsium dalam tulang serta mobilisasinya, dan pengeluaran kalsium lewat urin, feses, keringat serta air susu. Sementara itu hormon PTH juga berpengaruh dalam mobilisasi kalsium tulang dan terkait kadar kalsium dalam darah. Apabila kadar kalsium dalam darah rendah maka sekresi PTH ditingkatkan. Jika terjadi hipokalsemia yang berkepanjangan maka menyebabkan hipertrofi dan hiperplasi kelenjar paratiroid.

Dalam kondisi hipokalsemi, yaitu kadar kalsium dalam darah yang rendah, sekresi hormon paratiroid berlangsung dalam beberapa tahap, yakni:

1. Sel-sel paratiroid dengan waktu cepat akan mensekresikan hormon paratiroid yang sudah tersedia dalam sel dalam keadaan hipokalsemi.
2. Aktivitas sel kelenjar paratiroid menghasilkan hormon paratiroid lebih banyak dalam waktu beberapa jam
3. Jika hipokalsemia masih terjadi, maka dalam beberapa hari terjadi penggandaan sel untuk memperbanyak masa sel kelenjar paratiroid.

Dalam keadaan normal, hormon paratiroid bisa mempertahankan konsentrasi kalsium plasma sehingga tidak menyebabkan hipokalsemia. Hormon paratiroid bekerja dengan tulang dan ginjal secara langsung, sedangkan secara tidak langsung dengan usus halus dengan perantara metabolisme vitamin D.

Hormon paratiroid bekerja pada tulang dengan cara meningkatkan reabsorpsi kalsium serta fosfat. Sementara itu kerja hormon paratiroid pada ginjal melalui dua mekanisme, yakni:

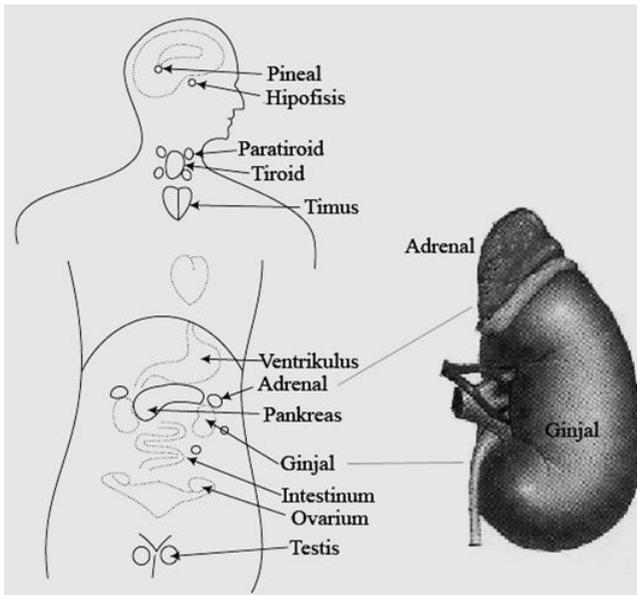
1. Hormon paratiroid akan meningkatkan reabsorpsi kalsium namun menurunkan reabsorpsi fosfat. Reabsorpsi kalsium di ginjal terjadi pada daerah tubulus proksimal (60%). Sementara sekitar 25% pada lengkung Henle dan 15% terjadi pada tubulus distal.
2. Hormon paratiroid meningkatkan kerja enzim 1α -dihidroksilase yang ada di bagian ginjal yang akan berakibat meningkatnya perubahan 25 hidroksi-kolekalsiferol menjadi $1,25$ dihidroksikolekalsiferol.

A. Anatomi Kelenjar Adrenal

Kelenjar adrenal atau kelenjar suprarenal berjumlah sepasang dan terletak di permukaan anterior/superior ginjal pada kedua sisinya. Secara umum, fungsi kelenjar adrenal yaitu mengatur keseimbangan air, elektrolit dan garam-garam, mengatur dan mempengaruhi metabolisme lemak, hidrat arang serta protein, mempengaruhi aktifitas jaringan limfoid.

Kelenjar adrenal pada manusia panjangnya 4-6 cm, lebar 1-2 cm, dan tebal 4-6 mm. Bersama-sama kelenjar adrenal mempunyai berat lebih kurang 8 gr, tetapi berat dan ukurannya bervariasi bergantung umur dan keadaan fisiologi. Pada umumnya kelenjar adrenal ukurannya lebih besar pada wanita dan pada tikus atau mencit menunjukkan perbedaan ukuran strain yang berbeda.

Kelenjar ini berbentuk piramid dan dikelilingi jaringan ikat padat kolagen yang mengandung jaringan lemak. Selain itu setiap kelenjar ini dibungkus kapsul jaringan ikat cukup tebal dan membentuk sekat/septa ke dalam kelenjar. Jaringan ikat fibrosa mengelilingi kelenjar adrenal dan membagi kelenjar menjadi daerah kortek sebelah luar serta daerah medulla sebelah dalam. Pada kebanyakan mamalia (mencit hanya punya dua zona) daerah kortek dibedakan menjadi tiga zona. Zona terluar yaitu zona subcapsular atau dikenal dengan zona glomerulosa tersusun atas sel-sel kecil dengan nukleus besar. Dijumpai kapiler-kapiler darah di antara sel-sel tersebut.



Gambar 7. 1. Letak Kelenjar Adrenal

Sekresi hormon dari zona glomerulosa dirangsang oleh angiotensin II Sistem Renin Angiotensin atau *Renin Angiotensin System* (RAS) menghasilkan mineralokortikoid terutama aldosteron serta sejumlah kecil deoksi kortikosteron. Hormon aldosteron kemudian bekerja merangsang tubulus renalis ginjal untuk reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium. Hal ini untuk mencegah kemungkinan terjadi hipovolemia dan hiperkalemia. Sekresi aldosteron juga dirangsang oleh kondisi hipovolemia secara tidak langsung. Keadaan hipovolemia akan mengakibatkan sel Juxtaglomerulo Renalis mensekresikan renin. Renin kemudian mengubah angiotensin I (A-I) menjadi angiotensin II (A-II). Angiotensin II selanjutnya merangsang sekresi aldosteron. Sementara itu, hiperkalemia langsung merangsang sekresi aldosteron; namun sekresi ini dihambat *atrial natriuretic factor* (ANF = ANP) dan Dopamin.

Setelah zona glomerulosa, dijumpai zona luas yang dinamakan zona fasikulata yang tersusun atas sel-sel lebih tebal daripada zona glomerulosa dan dipisahkan jaringan ikat. Sel-sel tersebut berbentuk polihedral besar

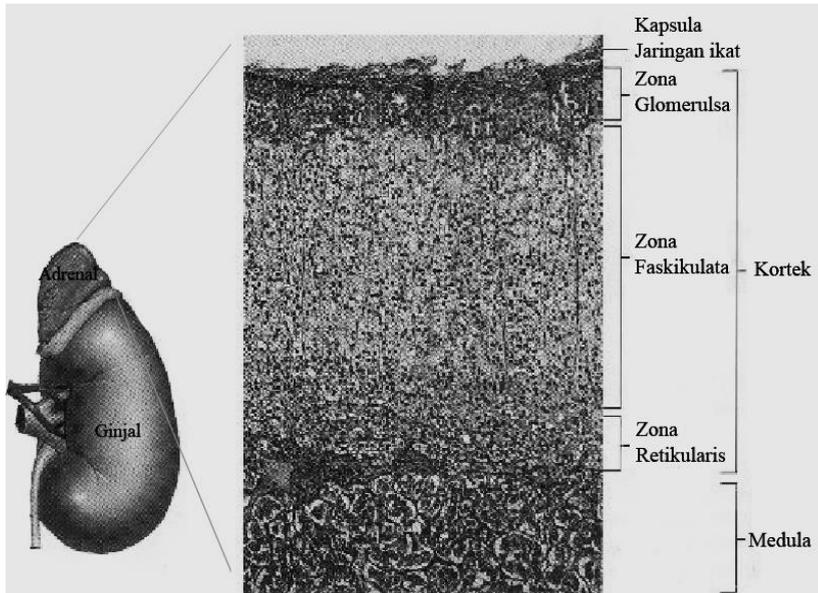
dengan sitoplasma basofilik dan tersusun berderet lurus dengan ketebalan dua sel. Bagian sinusoid venosa bertingkat yang jalannya berjajar dan diantara deretan itu. Sel-sel di zona fasikulata mengandung tetes-tetes lipid, fosfolipid, asam lemak, lemak dan kolesterol dan dijumpai banyak mengandung vitamin C.

Zona fasikulata dirangsang *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) yang dihasilkan oleh adenohipofisis, untuk menghasilkan kortisol dan sejumlah kecil kortikosteroid. Kortisol adalah glukokortikoid utama yang dihasilkan oleh zona fasikulata dan zona retikularis. Kortisol ini kerjanya antagonis dengan insulin, yaitu menyebabkan hiperglikemia dengan cara menekan sekresi insulin namun meningkatkan glukoneogenesis di hepar. Hormon kortisol ini berdampak penting terhadap metabolisme glukosa.

Sekresi kortisol sendiri mempunyai pola kadar tertinggi pada waktu pagi hari (saat bangun) dan kadar terendah saat malam hari. Pola tersebut dinamakan pola sekresi diurnal. Pola tersebut berkaitan dengan produksi ACTH yang meningkat sekresinya saat dini hari sekitar jam 02.00 dan akan mulai menurun sekitar pagi hari jam 08.00. Turunnya produksi ACTH ini akan diikuti oleh turunnya produksi kortisol saat sore hari, mencapai kadar terendah 2/3 kadar di pagi hari. Sebaliknya sekresi puncak kortisol akan terjadi pada pukul 06.00 hingga 08.00.

Zona paling dalam di lapisan kortek dikenal dengan zona retikularis. Zona ini berada di lapisan kortek dan medulla. Pada beberapa hewan seperti tikus atau mencit, zona ini muncul pada jantan dan betina sebelum matang seksual. Zona ini kemudian menghilang saat jantan matang seksual dan betina saat bunting pertama kali. Zona retikularis tersusun atas deretan sel berbentuk bulat bercabang dan saling berkesinambungan. Sel tersebut ditengarai mengandung Vitamin C serta sebagai penghasil hormon seksual seperti progesterone, estrogen dan androgen. Hormon androgen ini sekresinya juga dirangsang oleh ACTH dengan sinergisme gonadotropin. Kelompok hormon androgen ini mempunyai efek yang

menyerupai hormon sek pada laki-laki. Selain itu, kelenjar adrenal juga mensekresikan sejumlah kecil hormon seks wanita yaitu estrogen.



Gambar 7.2. Lapisan dan Zona Kelenjar Adrenal

B. Hormon Kortek Adrenal

Bagian kortek adrenal memegang peranan dalam kelangsungan hidup. Jika bagian kortek ini dihilangkan, maka akan menyebabkan kematian, Namun tidak dengan bagian medulla adrenal. Hal tersebut disebabkan bagian kortek adrenal ini mensekresikan hormon-hormon penting bagi kelangsungan hidup tubuh. Ekstrak kasar bagian kortek adrenal mengandung setidaknya dua fraksi yang berbeda, yaitu bagian kristalin dan amorf. Ada sekitar 30 senyawa steroid yang diidentifikasi dari bagian kristalin yang berfungsi mengontrol metabolisme mineral, karbohidrat, serta protein dan fungsi seksual. Sementara itu, satu hormon yaitu aldosterone dapat diisolasi dari bagian amorf ekstrak kortek.

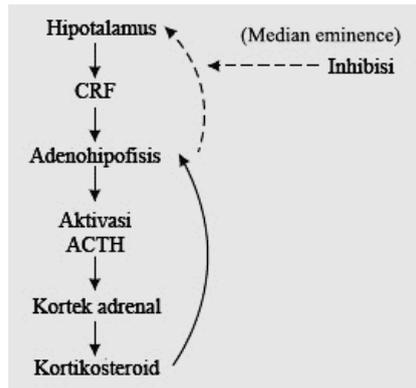
Secara kimiawi, hormon kortek adrenal merupakan hormon steroid yang mempunyai struktur dasar cincin siklopentanofenantren. Hormon-hormon kortek adrenal dapat dikelompokkan sebagai berikut:

1. Glukokortikoid (metabolokortikoid) yaitu hormon yang berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat dan protein, contohnya kortison, kortisol, hidrokortison. Sementara itu prednisone dan prednisolone merupakan hormon sintesis.
2. Hormon Mineralokortikoid yang berpengaruh terhadap metabolisme Natrium dan Kalium, contohnya aldosterone.
3. Hormon Androgen, yang termasuk dalam kelompok hormon sex dan hormon anabolik. Korteks adrenal juga mensekresikan dua hormon sex yaitu testosteron dan estrogen. Androgen korteks kelenjar adrenal ini bertanggung jawab terhadap perkembangan karakter sex sekunder dan memacu sintesis protein. Pada saat disekresi dengan jumlah normal, hormon ini tidak menyebabkan kondisi maskulin. Namun sekresi yang berlebihan sebelum pubertas menyebabkan perkembangan karakter sex sekunder yang abnormal. Estrogen sendiri disekresikan dari bagian korteks kelenjar adrenal dalam jumlah yang sedikit.

C. Regulasi Hormon Korteks

Sekresi hormon korteks diatur ACTH hipofisis. ACTH meregulasi zona fasikulata dan sebagian zona glomerulosa. Terdapat hubungan antara glukokortikoid dengan ACTH. Pada saat steroid menurun, ACTH akan disekresikan lebih banyak. Sementara itu pemberian steroid akan menghambat sekresi ACTH. Produksi endogen ACTH hipofisis ditekan saat adanya pemberian ACTH. Sama halnya ketika kortison diberikan pada saat tertentu, akan menyebabkan atrofi korteks adrenal dan sekresi endogen kortikoid ditekan.

Adanya faktor Corticotropin Releasing Hormone (CRH) yang dibebaskan bagian median eminence hipotalamus akan menginduksi pembebasan ACTH dari adenohipofisis. Selanjutnya, aktivitas korteks akan diatur oleh ACTH. Jalur regulasi aktivitas korteks adrenal digambarkan sebagai berikut



Gambar 7.3. Regulasi Bagian Kortek Kelenjar Adrenal

D. Biosintesis Hormon Kortek Adrenal

Semua kortikosteroid disintesis dari kolesterol sebagai prekursor. Progesteron merupakan produk intermediet yang membentuk prekursor utama untuk sintesis aldosterone, kortikosterone, dan kortisol. Kelompok hormon Glukokortikoid seperti kortison dan kortisol mempunyai fungsi sebagai berikut:

1. Metabolisme karbohidrat.

Glukokortikoid menyebabkan hiperglikemia. Hormon ini cenderung meningkatkan kadar gula darah dan membantu deposisi glikogen di hepar. Hal tersebut difasilitasi proses glukoneogenesis dari bahan protein dan lemak. Namun kortikosteroid tidak meningkatkan laju penggunaan glukosa di jaringan tubuh.

2. Metabolisme lemak.

Glukokortikoid meningkatkan metabolisme lemak dengan mengubah lemak menjadi glukosa. Hormon ini cenderung selektif meredistribusi timbunan lemak. Metabolisme lemak terlalu aktif akan memberikan dampak ketonemia dan ketonuria.

3. Metabolisme protein.

Glukokortikoid seperti halnya kortisol dan kortikosteron membantu mengurangi protein dalam tubuh dan mengubahnya menjadi glukosa

melalui proses glukoneogenesis. Selanjutnya aksi hormon ini bersifat antianabolik.

4. Sifat antiinflamasi.

Steroid membantu menekan reaksi inflamasi akut tanpa pembentukan antibody.

5. Anti alergi

6. Reaksi stress.

Steroid membantu dalam melawan bentuk situasi stress dalam tubuh dengan cara perlawanan dalam tubuh yang tidak seperti biasanya.

7. Anti fibroblastik.

Pertumbuhan jaringan fibroblastik ditekan oleh adanya hormon ini.

8. Diuresis.

Apabila glukokortisteroid berkurang maka terjadi diuresis. Hormon kelompok ini akan meningkatkan filtrasi glomerulus dan mencegah intoksikasi air dengan memastikan permeabilitas tubulus ginjal. Secara normal, fungsi ini dikendalikan oleh vasopressin, namun jika tidak ada vasopressin maka glukosteroid akan mengambil alih fungsi ini.

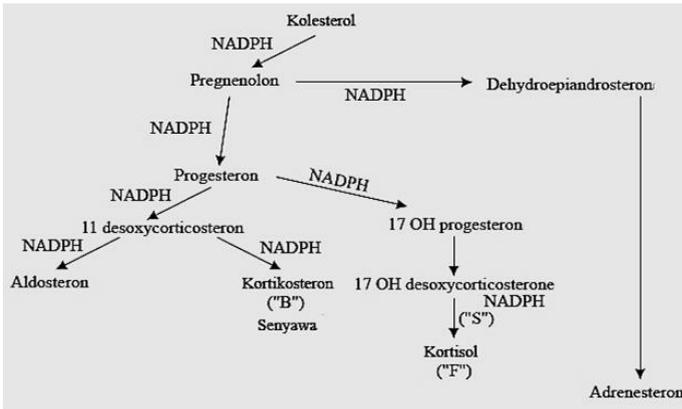
9. Anti leukemik.

Hormon ini akan mengurangi jumlah limfosit dan eosinophil yang bersirkulasi, namun akan meningkatkan jumlah Eritrosit.

Kelompok hormon Mineralokortikoid bekerja pada tubulus ginjal dan epitel gastrointestinal untuk meningkatkan absorpsi ion natrium dalam proses pertukaran untuk ekskresi ion kalium atau hidrogen. Sekresi aldosteron tidak terlalu dipengaruhi ACTH. Hormon ini disekresikan sebagai tanggap terhadap adanya peredaran angiotensin II di aliran darah. Peningkatan kadar aldosteron berdampak meningkatnya reabsorpsi ion natrium oleh ginjal dan saluran gastrointestinal dan mengembalikan tekanan darah ke level normal. Sekresi aldosteron juga akan meningkat oleh adanya kondisi hiperglikemia.

Beberapa fungsi penting lain dari kelompok mineralokortikoid adalah:

1. Meningkatkan reabsorpsi natrium dari urin, saliva, keringat, dan sekret gastrik.
2. Kalium diekskresikan melalui tubulus renalis menyebabkan kalium diuresis. Di sisi lain natrium akan diserap kembali dengan pengaruh mineralokortikoid.



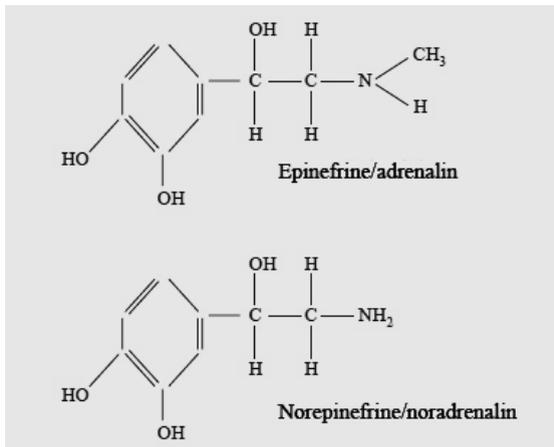
Gambar 7.4. Biosintesis Hormon Kortikal dari Kolesterol (Rastogi, 2007)

E. Hormon Medula Adrenal

Sel-sel penyusun medula adrenal berbentuk tidak teratur namun punya hubungan erat dengan pembuluh darah. Sel-sel sekretori tersebut merupakan modifikasi sel-sel saraf dan berhubungan dengan saraf preganglionik dari sistem saraf pusat. Sel-sel medula adrenal mensekresi epinefrin (adrenalin) dan norepinefrin (noradrenalin). Epinefrin dan norepinefrin disebut katekolamin karena disekresikan untuk merespon kondisi stres fisik atau mental. Hormon medula adrenal ini dikeluarkan setelah sistem saraf simpatik dirangsang ketika sedang stress. Sekresi hormon ini dirangsang oleh asetilkolin, berasal dari preganglionik saraf simpatis yang menginervasi medula adrenal. Impuls saraf berasal dari hipotalamus dalam respon terhadap stres untuk mempersiapkan tubuh untuk respon *fight-or-flight* (darurat). Hormon-hormon bagian medula

adrenal tersebut dilepaskan ke dalam aliran darah mengikat ke reseptor adrenergik yang hadir pada sel target.

Epinefrin sendiri merupakan hormon utama yang disekresikan oleh bagian adrenal, meliputi hampir 75-80%. Epinefrin dan norepinefrin berfungsi meningkatkan denyut jantung, laju pernapasan, peningkatan laju metabolisme, kontraksi otot jantung, tekanan darah, dan kadar glukosa darah. Kedua hormon tersebut mempercepat pemecahan glukosa di otot rangka dan lemak untuk disimpan dalam jaringan adiposa. Hormon epinefrin ini juga berfungsi melancarkan arus darah ke otak dan otot, memicu pelebaran pembuluh darah kecil di paru-paru, jantung, ginjal, dan otot, dan berkurangnya pasokan darah ke kandung kemih, usus serta otot yang membuat lapisan otot organ tersebut mengalami relaksasi.



Gambar 7.5. Struktur Kimia Adrenalin dan Noradrenalin

Sementara itu, hormon norepinefrin atau noradrenalin mempunyai efek mirip dengan epinefrin yaitu merupakan hormon stres yang mempengaruhi amigdala otak, daerah pusat perhatian dan tanggapan terkendali. Sekresi hormon norepinefrin menyebabkan penyempitan pembuluh darah, menyebabkan peningkatan tekanan darah, penurunan denyut jantung dan meningkatkan aliran darah melalui arteri coroner, Peningkatan laju dan kedalaman pernapasan, dan membantu otot polos dinding usus.

A. Anatomi Pankreas

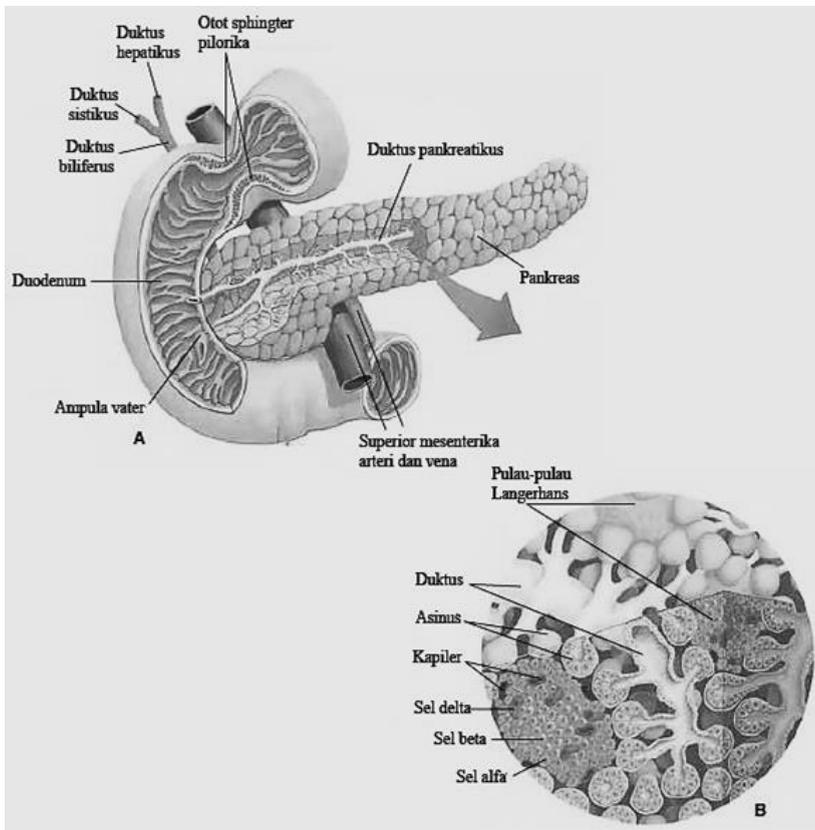
Kelenjar pankreas terletak di belakang lambung di depan vertebra lumbalis I dan II. Pankreas sebagai kelenjar berfungsi ganda yaitu fungsi kelenjar eksokrin dan kelenjar endokrin. Sebagai kelenjar eksokrin, pankreas substansi-substansi, diantaranya berupa enzim untuk membantu proses pencernaan makanan, Sementara fungsi sebagai kelenjar endokrin, pankreas mensekresikan hormon untuk pengaturan kadar glukosa.

Secara embriologi, pankreas berasal dari dua tonjolan duodenum yang terletak di bagian ventral dan dorsal. Pankreas sendiri merupakan kelenjar endokrin yang terletak di bagian dalam rongga abdomen. Organ pankreas dibedakan atas tiga bagian, yaitu kepala (caput), badan (corpus) dan ekor (caudal).

Ditinjau dari sisi histologi, pankreas dapat dibedakan menjadi dua macam jaringan, yaitu bagian eksokrin dan bagian endokrin. Bagian eksokrin pankreas terutama berkaitan dengan sekresi enzim pencernaan dan proses pencernaan. Sekresi enzim pankreas terutama berlangsung akibat stimulasi pankreas oleh kolesistokinin (CCK), merupakan suatu hormon yang dikeluarkan usus halus. Rangsangan yang menyebabkan pengeluaran CCK adalah adanya campuran partikel makanan yang masuk ke duodenum dalam campuran makanan dari lambung. Enzim pankreas disekresi sebagai preenzim inaktif yang diaktivasi jika sudah mencapai duodenum. Enzim pengaktivasi termasuk tripsin, amilase dan lipase yang

bertanggung jawab mencerna protein menjadi asam amino, karbohidrat menjadi bentuk gula sederhana serta lemak menjadi asam lemak dan monogliserida atau sebaliknya. Campuran dari makanan dari lambung disebut kimus (*chyme*).

Bagian endokrin pankreas yaitu pulau Langerhans (*Langerhans islet*) yang tersebar di seluruh pankreas dan berbentuk bundar, tidak teratur dan terdiri dari sel-sel pucat dengan banyak pembuluh darah. Pulau-pulau Langerhans dipisahkan secara tidak sempurna oleh jaringan retikuler tipis dari jaringan eksokrin disekitarnya dengan sedikit serat-serat retikulin di dalam pulau-pulau tersebut.



Gambar 8.1. Pankreas dan Pulau Langerhans

Pulau-pulau langerhans merupakan kumpulan sel-sel yang lahir sebagai pertumbuhan keluar dari dinding saluran pankreas sewaktu

kehidupan embrional. Meskipun mereka terkait dengan saluran pankreas itu sendiri, namun mereka tidak mengeluarkan sekresi dalam tubulanya. Dalam preparat hematoksilin dan eosin, pulau-pulau itu tampak sebagai kumpulan sel-sel berbentuk bola yang berwarna pucat tersusun dalam bentuk tali-tali yang beranastomosis. Diantara tali-tali sel itu terdapat berhamburan sejumlah besar kapiler darah. Dinding pembuluh darah ini mempunyai kontak erat dengan sel-sel yang menyusun tali-tali tersebut, suatu susunan yang mempermudah pertukaran sekresi antara sel-sel dan pembuluh darah yang dikelilingi oleh membran dasar yang lebih tipis daripada dalam eksokrin pankreas.

Di dalam pulau-pulau Langerhans setidaknya ditemukan beberapa macam populasi sel, antara lain:

1. Sel alfa (α), dapat diketahui dengan menggunakan pewarnaan khusus yaitu khrom hematoksilin-floksin. Dengan menggunakan pewarnaan itu memungkinkan identifikasi berdasarkan perbedaan reaksi warna granula dalam sel-sel. Dengan pewarna khrom hematoksilin-floksin, granula sel nampak dengan warna intensif merah, sedangkan granula dari sel-sel beta (β) dengan jumlah lebih besar, nampak lebih besar dan berwarna biru tua. Sel juga mengandung gelembung sekretoris, dengan bagian tengah kedap electron dikitari oleh bahan yang kurang padat dan batas inti kadang-kadang tidak teratur.
2. Sel beta (β) cenderung menduduki posisi di tengah pulau Langerhans. Mereka bertanggung jawab untuk sekresi insulin, suatu hormon yang bersangkutan dengan pengontrolan penggunaan zat makanan setelah makan. Sel-sel beta itu serupa penampilannya dengan sel alfa dalam ukuran dan bentuknya dan hanya dapat dibedakan dari sel-sel beta dengan pewarna-pewarna khusus oleh sifat-sifat ultrastruktural. Sel mengandung banyak granula yang berukuran 300 nm, cirri khasnya adalah adanya kristaloid rhomboid atau poligonal ditengah, mungkin kristaloid tersebut merupakan insulin.

3. Sel delta mempunyai sejumlah besar granula yang terikat membran, dengan ukuran yang sedikit lebih besar dan berat jenis lebih rendah dari pada granula sel-sel alfa (α). Selnya seringkali berbentuk bulat dengan sitoplasma yang pucat dan nukleus berbentuk bola. Sel-sel delta biasanya dijumpai dalam kumpulan sel-sel alfa (α). Sel delta ditunjukkan dengan metode imunohisto kimiawi yang mengandung somatostatin, polipeptida yang dapat mengatur insulin dan glucagon. Sel delta umumnya terletak berdekatan dengan sel alfa, tetapi berukuran sedikit lebih besar dari sel alfa. Mengandung gelembung sekretoris yang berbeda-beda ukurannya, berkisar antara 300-350 nm dengan granula homogen, memiliki kepadatan yang rendah sampai sedang.
4. Beberapa penulis juga mengenal jenis sel lain, yaitu sel-C (clear), yang mempunyai sitoplasma pucat, sedikit organel dan tidak mempunyai butiran-butiran sekresi sementara sel-C tidak bergranula.
5. Selain sel-sel di atas, pada manusia juga dapat ditemukan sel F yang menghasilkan polipeptida pankreas.

B. Glukagon

Glukagon memicu hepar mengubah glikogen menjadi glukosa, dan prosesnya disebut sebagai glikogenolisis (pemecahan glikogen). Adanya proses ini juga akan meningkatkan penggunaan lipid dan kelebihan asam amino untuk neragi produksinya. Sementara itu, gluconeogenesis (proses pembentukan glukosa baru) merupakan proses konversi kelebihan asam amino menjadi karbohidrat sederhana yang memungkinkan masuk ke dalam reaksi resiparsi seluler. Efek dari glucagon adalah meningkatkan kadar gula darah dan membuat semua tipe komponen makanan dapat diubah menjadi energi produksi. Sekresi glucagon sendiri distimulasi oleh hipoglikemia, kondisi kadar gula rendah dalam tubuh. Kondisi tersebut biasa terjadi pada saat puasa, stress fisiologi dan olahraga.

Selain berperan dalam proses di atas, glukagon juga menimbulkan berbagai efek pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Kerja glukagon terhadap karbohidrat dipicu oleh kenaikan pembentukan dan pembongkaran glukosa oleh hepar dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau disebut juga efek hiperglikemik. Sementara itu laju sintesis glikogen menurun dan glikogenolisis mengalami peningkatan serta meningkatkan laju glukoneogenesis.

Pengaruh glukagon terhadap metabolisme lemak adalah memacu katabolisme lemak dan menghambat sintesis trigliserida. Glukagon akan menyebabkan terjadinya ketogenesis atau pembentukan keton di hepar dengan cara perubahan asam lemak menjadi badan keton. Hal tersebut menyebabkan kadar asam lemak dan badan keton dalam darah menjadi naik. Sementara efek glukagon terhadap metabolisme protein dengan cara penghambatan sintesis protein dan peningkatan katabolisme protein yang terjadi di hepar. Stimulasi glukoneogenesis menyebabkan efek simultan terhadap efek katabolik glukagon di hepar. Namun efek glukagon ini tidak menyebabkan efek bermakna terhadap kadar asam amino yang ada di dalam darah. Hal tersebut dikarenakan glukagon tidak mempengaruhi protein otot yang merupakan cadangan protein utama di dalam tubuh.

C. Sekresi Glukagon

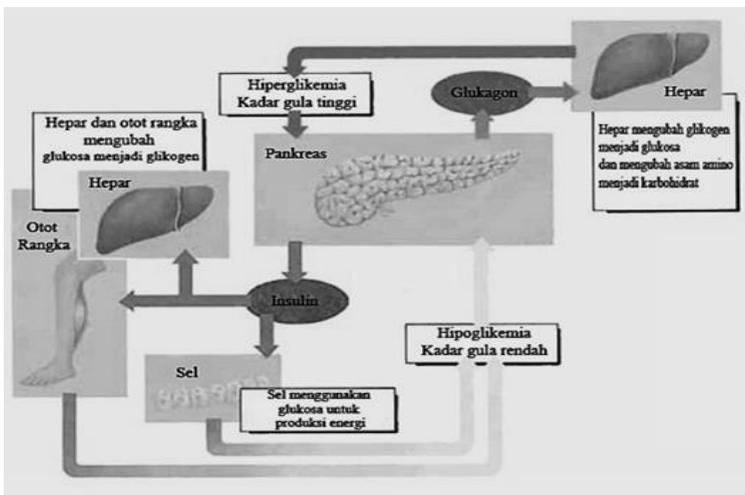
Mirip dengan sekresi insulin, sekresi glukagon juga dipengaruhi langsung oleh kadar gula darah. Sel-sel alfa pankreas akan meningkatkan sekresi glukagon sebagai tanggapan Penurunan kadar gula dalam darah. Efek ini berkebalikan dengan insulin, dan terdapat hubungan umpan balik negatif langsung antara konsentrasi glukosa darah dan kecepatan sekresi sel alfa, tetapi hubungan tersebut berlawanan arah dengan efek glukosa darah pada sel beta dalam menghasilkan insulin. Selain kadar gula dalam darah, adanya Penurunan konsentrasi asam lemak dalam darah juga merangsang pengeluaran glukagon dan menghambat pengeluaran insulin

oleh pankreas, keduanya merupakan mekanisme kontrol umpan balik negatif untuk memulihkan kadar asam lemak darah ke normal.

D. Insulin

Insulin meningkatkan transport glukosa dari peredaran darah menuju sel dengan cara menaikkan permeabilitas membran sel terhadap glukosa. Sel di organ otak, hepar dan ginjal tidak tergantung kepada insulin untuk pengambilan glukosa. Saat glukosa sudah masuk dalam sel, glukosa akan digunakan dalam respirasi sel untuk menghasilkan energi. Hepar dan otot tulang juga mengadakan perubahan glukosa ke glikogen yang dikenal sebagai Glikogenesis, artinya produksi glikogen dan akan disimpan untuk digunakan sebagai cadangan dan dapat dirombak jika dibutuhkan.

Selain keperluan di atas, insulin penting dalam proses metabolisme tipe makanan lain. Insulin memungkinkan sel dapat menggunakan asam lemak dan asam amino untuk digunakan dalam sintesis lipid dan protein (tidak untuk produksi energi). Tanpa kehadiran insulin, kadar gula darah cenderung naik dan sel mengakumulasi kelebihan asam lemak. Insulin lalu mengalami penurunan seiring penggunaan glukosa untuk produksi energi. Kondisi antagonis glukagon dan insulin digambarkan berikut ini:



Gambar 8.2. Insulin dan Glukagon Beserta Fungsinya Terkait Kadar Gula dalam Darah

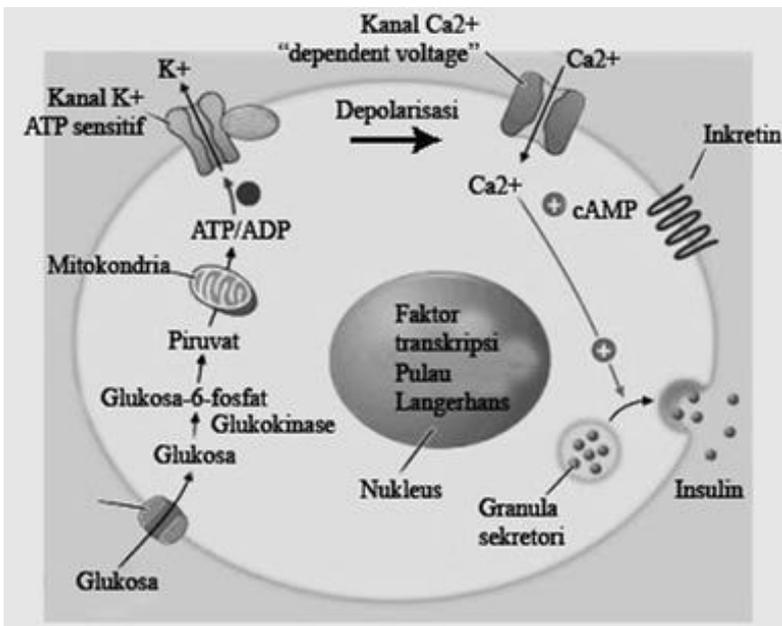
Insulin merupakan hormon vital, tanpa kehadiran insulin, tubuh tidak bertahan lama. Defisiensi insulin atau fungsi terkait dinamakan diabetes melitus. Sekresi insulin distimulasi kondisi hiperglikemia atau kadar gula darah tinggi dalam darah. Kondisi ini terjadi setelah makan, khususnya makan makanan banyak mengandung karbohidrat. Glukosa yang diserap dari usus kecil dalam darah, insulin kemudian disekresikan untuk membuat sel dapat menggunakan glukosa untuk energi intermediet. Pada saat yang sama, kelebihan glukosa akan disimpan di hepar dan otot sebagai glikogen. Di bagian pankreas seperti disebutkan sebelumnya ada Kelompok sel delta. Sel itu menghasilkan somatostatin, yang hampir identic dengan penghambat pertumbuhan yang dihasilkan di hipotalamus. Somatostatin pankreas bekerja secara lokal untuk menghambat sekresi insulin dan glukagon dan nampaknya dengan memperlambat absorpsi hasil akhir dari digesti usus halus.

E. Sintesis dan Sekresi Insulin

Tahap pertama adalah proses glukosa melewati membran sel. Untuk dapat melewati membran sel beta dibutuhkan bantuan senyawa lain. GLUT 2 yang terdapat dalam sel beta diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari dalam darah melewati membran. Kemudian molekul glukosa mengalami proses glikolisis dan fosforilasi di dalam sel, dan kemudian membebaskan molekul ATP.

ATP itu akan mengaktifkan penutupan kanal K pada membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya tahap depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh tahap pembukaan kanal Ca. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca sehingga menyebabkan peningkatan kadar ion Ca intrasel. Suasana seperti ini dibutuhkan untuk proses sekresi insulin melalui mekanisme yang cukup rumit dan belum seutuhnya dapat dijelaskan.

Namun demikian dapat ditelusuri bahwa sintesis insulin diawali dengan bentuk preproinsulin atau precursor insulin (berat molekul 11.500) yang terjadi di retikulum endoplasma sel beta pankreas. Preproinsulin kemudian dipecah menjadi proinsulin oleh enzim peptidase. Penyusunan proinsulin, dimulai dari bagian terminal amino, adalah rantai B - peptida C penghubung - rantai A. Molekul proinsulin menjalani serangkaian pemecahan peptida tapak-spesifik sehingga terbentuk insulin yang "mature" dan peptida C dalam jumlah ekuimolar dan disekresikan dari granul sekretorik (*secretory vesicle*) pada sel beta pankreas. Dengan adanya enzim peptidase, proinsulin kemudian diubah menjadi insulin dan peptida C (C-peptide) dan disekresikan bersama-sama melewati membran sel jika dibutuhkan.



Gambar 8.3. Produksi Insulin di Sel Beta Pankreas (Longo et al., 2011)

Produksi dan sekresi insulin dari sel beta pankreas dipicu oleh kenaikan kadar glukosa dalam darah (kadar glukosa > 3,9 mmol/L atau 70 mg/dl akan merangsang sintesis insulin). Pada saat glukosa meningkat, glukosa harus dapat melintasi membran sel dengan cara mengadakan

ikatan dengan senyawa pembawanya yaitu *glucose transporter* (GLUT). GLUT dapat ditemukan di sel beta pankreas yang mengangkut glukosa dari aliran darah melewati membran sel dan pada akhirnya masuk ke dalam sel. Glukosa yang telah masuk ke dalam sel beta pankreas akan mengalami glikolisis dan fosforilasi dan pada akhirnya ATP diproduksi.

ATP yang dihasilkan diperlukan untuk mengaktivasi penutupan protein kanal ion K di membran sel beta pankreas. Penutupan tersebut menyebabkan ion K tidak dapat keluar dari sel beta pankreas. Hal ini akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta pankreas karena adanya perubahan muatan. Perubahan muatan tersebut terjadi karena jumlah ion yang keluar masuk melewati membran sel dan diikuti terbukanya kanal ion Ca. Pembukaan kanal ion Ca menyebabkan ion Ca masuk ke dalam sel dan meningkatkan kadar ion Ca di dalam sel. Penumpukan ion Ca di dalam sel menyebabkan terjadinya sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Insulin selanjutnya akan dibebaskan ke dalam darah.

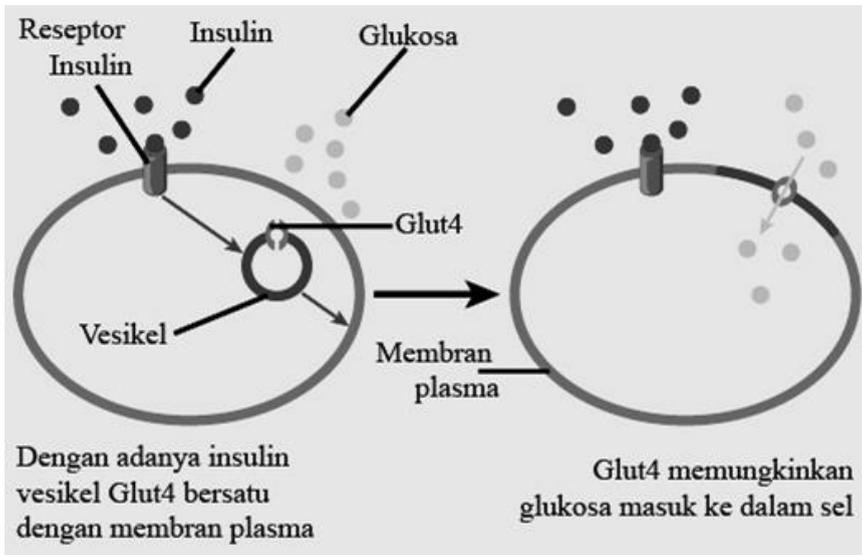
Pada dasarnya sekresi insulin oleh beta pankreas dilakukan sesuai kebutuhan tubuh dan terjadi dalam dua fase sehingga dikatakan bersifat bifasik atau mempunyai dua puncak kadar tertinggi. Sekresi bifasik akan terjadi jika ada rangsangan adanya glukosa dalam darah. Sekresi insulin di fase satu pada umumnya bersifat sangat cepat dan akan berakhir dengan cepat pula. Kondisi itu diperlukan sebagai antisipasi kenaikan glukosa dalam darah yang meningkat tajam setelah makan dan fase satu tersebut akan menjamin proses metabolisme glukosa berlangsung normal.

Sementara itu, sekresi insulin fase dua ditandai meningkatnya kembali sekresi insulin secara perlahan dan akan dipertahankan dalam rentang periode waktu yang relatif lama. Sekresi insulin fase dua ini terjadi setelah fase satu. Jumlah sekresi insulin dalam fase dua tergantung kepada kadar glukosa dalam darah saat akhir fase satu. Jika fase satu cukup kadar insulinnya, maka fase dua akan berjalan dengan normal, namun jika fase satu tidak cukup maka saat fase kedua akan disekresikan insulin lebih

banyak. Sekresi insulin yang berlebih pada fase dua akan menyebabkan keadaan hiperinsulinemia yang ditujukan untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah dalam keadaan normal.

F. Mekanisme Kerja Insulin

Kerja insulin dimulai ketika hormon tersebut terikat dengan sebuah reseptor glikoprotein yang spesifik pada permukaan sel target. Reseptor insulin terdiri dari dua heterodimer yang terdiri atas dua subunit yang diberi simbol α dan β . Subunit α terletak pada ekstrasel dan merupakan sisi berikatan dengan insulin. Subunit β merupakan protein transmembran yang melaksanakan fungsi sekunder yang utama pada sebuah reseptor yaitu transduksi sinyal.



Gambar 8. 4. Mekanisme Kerja Insulin (Longo et al., 2011)

Ikatan ligan menyebabkan autofosforilasi beberapa residu tirosin yang terletak pada bagian sitoplasma subunit β dan kejadian ini akan memulai suatu rangkaian peristiwa kompleks. Reseptor insulin memiliki aktivitas intrinsik tirosin kinase dan berinteraksi dengan protein substrat reseptor insulin (IRS dan Shc). Sejumlah protein penambat (docking

protein) mengikat protein selular dan memulai aktivitas metabolik insulin [GrB-2, SOS, SHP-2, p65, p110 dan phosphatidylinositol 3 kinase (PI-3-kinase)]. Insulin meningkatkan transport glukosa melalui lintasan PI-3-kinase dan Cbl yang berperan dalam translokasi vesikel intraselular yang berisi transporter glukosa GLUT 4 pada membran plasma. Aktivasi jalur sinyal reseptor insulin menginduksi sintesa glikogen, protein, lipogenesis dan regulasi berbagai gen dalam perangsangan insulin (Powers, 2005).

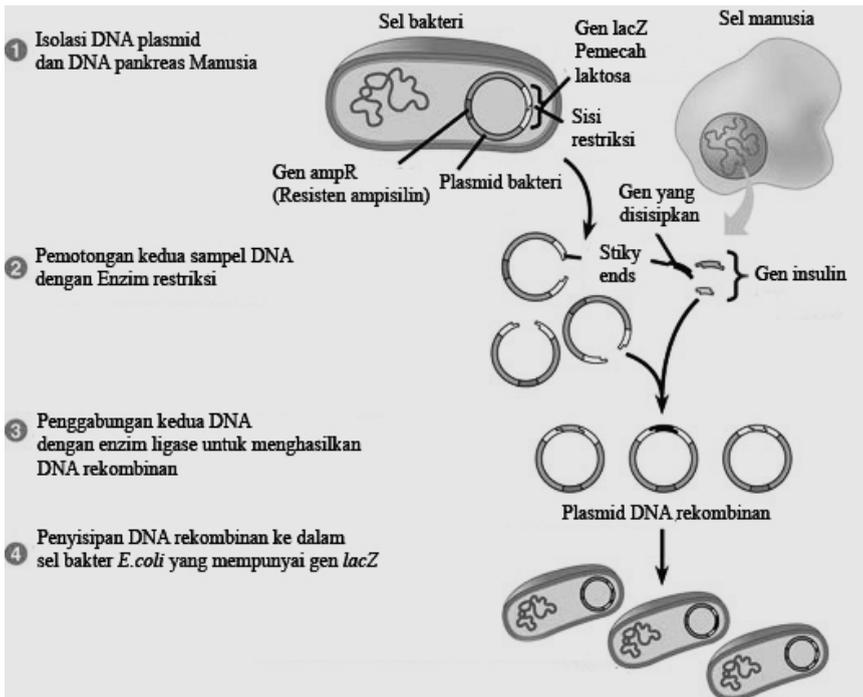
G. Bioteknologi Insulin

Di era bioteknologi, sintesis insulin bisa dilakukan dengan bantuan bakteri *Escherichia coli*. Dengan menggunakan teknologi plasmid, harga insulin menjadi jauh lebih murah daripada teknologi yang sebelumnya. Gambaran umum pembuatan insulin menggunakan teknologi plasmid dari bakteri *E. coli* dijelaskan sebagai berikut:

1. Isolasi plasmid dari *E. coli*. Plasmid sendiri merupakan materi genetik bakteri berupa DNA berbentuk siklik.
2. Isolasi plasmid. Plasmid yang telah diisolasi lalu direstriksi (dipotong) pada untai DNA tertentu menggunakan enzim *restriksi endonuklease*. Persiapkan pula potongan DNA yang diisolasi dari sel pankreas pengkode gen insulin.
3. Untai DNA dari gen insulin dilekatkan pada plasmid menggunakan enzim DNA ligase. Hasil penggabungan dinamakan DNA rekombinan.
4. DNA rekombinan kemudian disisipkan kembali ke sel bakteri.
5. Bakteri *E. coli* dibiakkan dalam medium dan akan dihasilkan koloni bakteri yang mampu menghasilkan insulin. Sebelumnya dilakukan pemilihan koloni bakteri yang mengandung DNA rekombinan.

Pemilihan bakteri dengan DNA rekombinan dilakukan dengan cara mengidentifikasi koloni bakteri yang didapatkan dari DNA rekombinan dengan menggunakan probe. Probe adalah utas RNA atau rantai tunggal DNA berlabel radioaktif, isotope/fluorescent dan bisa berpasangan dengan

basa N (Nitrogen) spesifik dari DNA rekombinan. Probe yang digunakan dalam pembuatan insulin ini adalah jenis probe ARNd berasal dari gen pengkode gen insulin pankreas manusia. Pemilihan bakteri rekombinan dilakukan dengan cara menempatkan koloni bakteri pada kertas filter dan disinari sinar UV. Bakteri yang diberi probe/fluorescent akan bersinar. Bakteri itu yang digunakan dan dikembangkan sebagai bakteri dengan DNA rekombinan yang mampu menghasilkan insulin.



Gambar 8.5. Pembuatan DNA Rekombinan untuk Produksi Insulin

Testis dan Pengendalian Fungsi Gonad Jantan

A. Anatomi dan Histologi Testis

Testis (jamak = testes) merupakan gonad yang berfungsi ganda yaitu eksokrin dan endokrin. Secara fungsional, fungsi eksokrin testis adalah menghasilkan sel kelamin (gamet) jantan yang disebut spermatozoa. Dalam konteks tersebut testis dianggap sebagai kelenjar sitogenik.

Secara anatomi, bentuk, ukuran, dan lokasi testis bervariasi antar spesies, tetapi mempunyai struktur dasar yang mirip. Struktur anatomi testis dari potongan anterior posterior maka nampak tunica albuginea. Tunica albuginea ini akan berlanjut ke dalam parenkim testis, yang disebut septula testis. Bagian septula testis kemudian membagi testis menjadi beberapa lobus testis. Di daerah posterio yang tidak dicapai oleh septula testis, tersusun atas jaringan ikat fibrosa yang memadat yang disebut mediastinum testis. Sementara itu, parenkim testis yang terletak dalam lobulus testis terdiri atas tubulus seminiferous yang nampak seperti benang benang halus berkelok-kelok. Tubulus seminiferus tersusun atas:

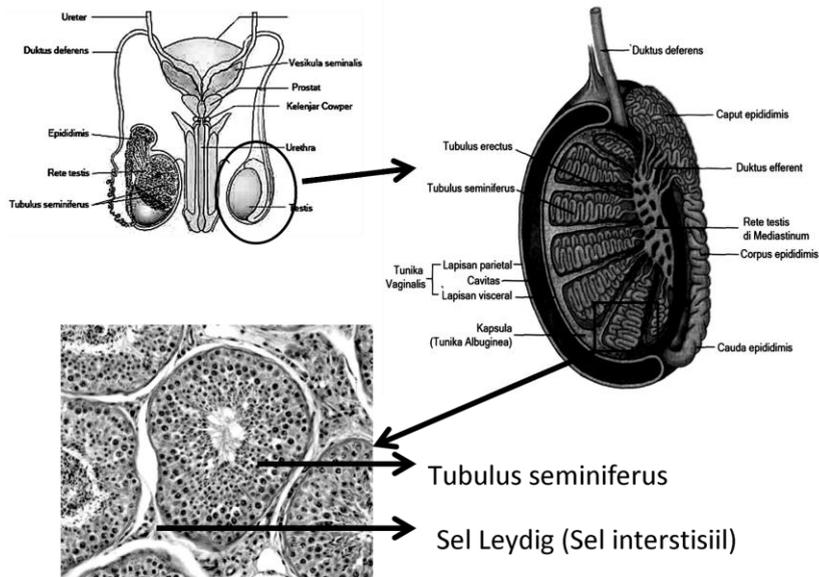
1. Tunika fibrosa yang tersusun atas beberapa lapisan fibroblas. Lapisan paling dalam melekat pada jaringan penyambung dekat dengan lamina basalis.
2. Lamina basalis

3. Epitel germinativum tersusun atas dua jenis sel yaitu sel-sel sertoli (bersifat nutritif) dan sel-sel yang merupakan turunan spermatozoa atau seminal.

Tubulus seminiferus merupakan bagian testis yang berisi sel berlapis kompleks, bergaris tengah sekitar 150-250 μm dan panjang 30-70 cm. Tubulus semineferus tersebut dikelilingi oleh kapsul berserabut atau trabekula melintas masuk dari tunica albuginea membentuk kerangka/stroma untuk mendukung tubulus semineferosa. Trabekula ini bergabung membentuk korda fibrosa, yaitu mediastinum testis. Rete testis terdiri dari saluran-saluran yang beranastomose dalam mediasinum testis. Saluran-saluran tersebut terletak di antara tubulus semineferosa dan duktuli eferen yang berhubungan dengan duktus epididimis dalam kepala (caput) epididimis.

B. Testis Sebagai Kelenjar Endokrin

Testis juga bersifat endokrin karena dapat menghasilkan sekret internal berupa hormon testosteron yang dilepaskan oleh sel-sel interstisil atau sel Leydig atas pengaruh Luteinizing Hormone (LH). Fungsi testis sebagai gonad diatur oleh dua hormon gonadotropin hipofisis yaitu FSH (folicle stimulating hormon) dan LH (luteinizing hormon). Inisiasi dan pemeliharaan spermatogenesis normal merupakan aksi kedua hormon itu. LH menstimulus sel Leydig mensintesis testosteron. Testosteron akan memelihara spermatogenesis, namun hormon ini tidak dapat bertindak sebagai inisiator. Aksi dari FSH dan testosteron dalam spermatogenesis tidak secara langsung pada sel germinativum, tetapi melalui sel Sertoli yang memicu produksi beberapa substansia penting untuk pemasakan sperma. Salah substansi yang teridentifikasi pada fluid testis tikus adalah *Androgen Binding Protein*, yang mengikat testosteron. Sekresi dari dua hormon yang mengatur fungsi testis dikendalikan GnRH (Gonadotropin releasing hormon) yang dihasilkan oleh hipotalamus.



Gambar 9. 1. Anatomi Histologi Testis

Pada beberapa hewan mamalia produksi hormon gonadotropin oleh hipofisa selalu dikontrol, sehingga jumlah pengeluaran selalu normal. GnRH yang termasuk dalam hormon peptida ini dari hipotalamus akan dibawa menuju anterior hipofisis melalui hypophyseal porta system. Sekresi dari unit hipotalamohipofisis selanjutnya diatur menggunakan mekanisme umpan balik yang melibatkan hormon steroid, gonadotropin dan *gonadal peptide hormon*. Kedua hormon steroid ini bertindak sebagai penghambat yang berasal sel Sertoli di testis. Peningkatan konsentrasi sirkulasi testosteron akan menghambat pembebasan LH.

Berfungsinya secara normal bagian media hipotalamus, hipofisa dan sel leydig yang mampu bekerja secara optimal merupakan faktor yang penting dalam pengelolaan spermatogenesis agar dapat berjalan normal. Ketiga struktur tersebut membentuk sistem neuroendokrin dan melalui sistem porta hipotalamus hipofisa, Pengontrolan itu sebagian dilakukan oleh testosteron darah melalui mekanisme umpan balik negatif, maka hipotalamus dapat mengatur faktor pembebas (*releasing factor*) agar kadar testosteron plasma dapat berubah dan terkendali.

C. Sel Leydig

Sel Leydig merupakan tempat sintesis androgen testikular, terutama sebagai tempat sintesis hormon testosteron. Enzim steroidogenik banyak terdapat di sel Leydig. Sel Leydig terletak di jaringan interstitialis, tersusun berkelompok. Sel Leydig pada mamalia kadang-kadang berkelompok mengelilingi pembuluh darah, sedangkan pada tikus dan mencit sering terdapat pada peritubuler atau terletak di tengah jaringan interstitialis. Sel Leydig berbentuk poligonal dengan diameter 10-20 μ m. Pada manusia diameternya sekitar 15 μ m, sedang pada tikus 10 μ m. Sel Leydig tersusun rapat dengan inti di tengah, bulat besar dan nukleolus yang jelas.

Di dalam sitoplasma sel Leydig terdapat organela-organela, yaitu retikulum endoplasma halus, retikulum endoplasma kasar, mitokondria, aparatus golgi, granula lipofusin, lisosom, dan tetes-tetes lemak. Organela yang dominan dalam sitoplasma sel Leydig mamal adalah retikulum endoplasma halus, yang permukaannya terdapat tempat untuk bekerjanya sejumlah enzim penting dalam berbagai macam konversi steroidogenik.

Ada korelasi kuat antara sekresi testosteron dengan retikulum endoplasma halus dan membran Golgi dalam sitoplasma sel Leydig. Hal ini menunjukkan peran organela-organela itu dalam menentukan banyaknya testosteron yang dihasilkan oleh sel-sel Leydig. Inklusiones lemak juga banyak terdapat dalam sitoplasma sel Leydig. Pada mencit, tiap-tiap sel Leydig mengandung 147 inklusiones lemak dengan diameter kira-kira 1 μ m dan merupakan 6% volume sitoplasma. Inklusiones lemak ini adalah tempat penyimpanan dan/atau sintesis kolesterol kemungkinan juga berperan dalam metabolisme asam lemak dan reaksi steroidogenik.

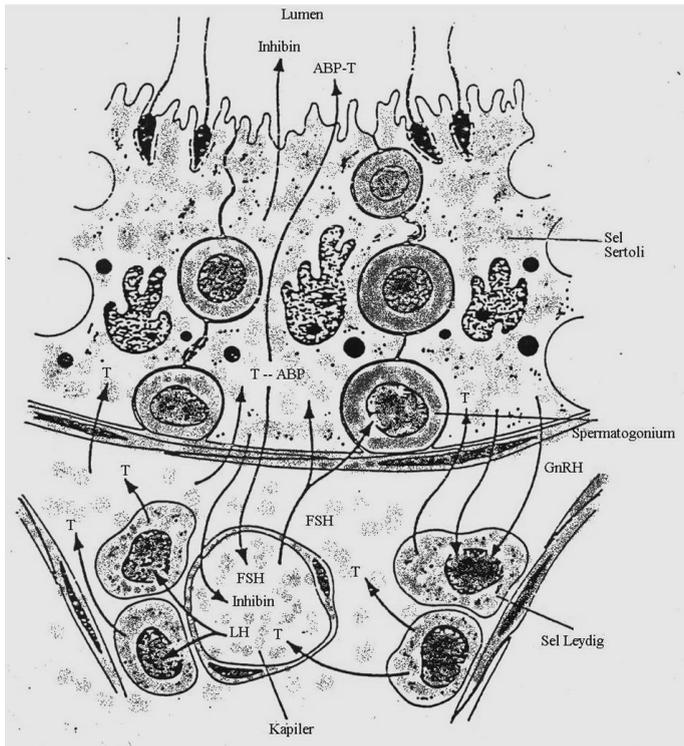
Lisosom umumnya juga tampak dalam sitoplasma sel Leydig, dan akan meningkat jumlahnya setelah terjadi penghambatan pada biosintesis kolesterol. Jika sekresi gonadotropin ditekan dengan jalan hipofisektomi atau implant testosteron, sel Leydig akan atropi dan beberapa kristaloid akan tampak dalam sitoplasma. Kristaloid akan tampak pada sel Leydig

yang menghasilkan tetosteron yang sangat sedikit setelah masa pubertas, sel Leydig banyak mengandung retikulum endoplasma halus dan mitokondria, menunjukkan aktivitas steroidogeniknya.

Pada rodensi laboratorium dan spesies lain memperlihatkan lonjakan proliferasi sel Leydig pada waktu kehidupan akhir fetal dan postnatal dengan permulaan spermatogenesis. Rangsangan proliferasi cepat pada sel Leydig fetal adalah HCG, dan kemungkinan LH, sehingga akan meningkatkan kadar tetosteron intratestikular dan steroid lain. Penurunan tajam dalam sejumlah steroid yang disekresi sel Leydig dalam testis. Turunnya jumlah sel Leydig pada saat perinatal diduga karena proses kematian sel, dan dediferensiasi kembali sel-sel fibroblastik (de Kretser dan Karr, 1988).

Pengaturan FSH dalam fungsi sel Leydig saat pemasakan testikuler telah dipelajari pada tikus immature. Pemberian FSH mempercepat hipertrofi dan hiperplasia sel interstitialis, yang akan ditransformasi menjadi sel Leydig. Dengan perlakuan FSH, sejumlah sel Leydig tampak muncul dari jaringan peritubuler. Jaringan target FSH adalah tubulus seminiferus, sehingga pengaruh perlakuan FSH pada sel Leydig diduga karena disekresikannya substansi oleh tubulus seminiferus yang mungkin berfungsi untuk pematangan sel Leydig (de Kretser dan Karr, 1988).

Sebagian kecil androgen yang memasuki tubulus seminiferus akan diubah menjadi estrogen oleh sel Sertoli di bawah pengaruh FSH, atau androgen tersebut dikeluarkan dari sel Sertoli menuju cairan ekstraseluler untuk berikatan dengan Androgen Binding Protein (ABP). Androgen Binding Protein dihasilkan oleh sel Sertoli di bawah pengaruh FSH. Adanya androgen di sekitar spermatisit disebabkan oleh adanya ABP. Inisiasi meiosis spermatisit primer disebabkan oleh tetosteron. Produksi ABP dan pengikatan tetosteron oleh ABP terjadi sebelum kompleks tetosteron-ABP ditransfer ke epididimis. Tetosteron di epididimis untuk merangsang sekresi epididimis dalam pemeliharaan spermatozoa.



Gambar 9.2. Sel Leydig dan Tubulus Seminiferus (de Kretser, 1988)

D. Lintasan Hipotalamus – Hipofisis – Sel Leydig

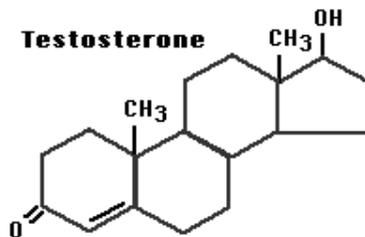
Di daerah hipotalamus terdapat neuron-neuron peptinergik yang mensekresikan GnRH. Hormon pelepas ini akan menstimulir sel-sel basofil pada bagian distalis lobus anterior hipofisis untuk mensekresi ICSH yang mengatur sekresi testosteron dan sedikit hormon steroid testis misalnya estradiol oleh sel interstitialis Leydig. Selanjutnya kenaikan konsentrasi testosteron dan estradiol sampai tingkat tertentu, secara umpan balik akan menghambat pembebasan GnRH oleh hipotalamus. Penghambatan ini akan menyebabkan pembebasan ICSH dari lobus anterior hipofisis terhambat sehingga testosteron dalam darah menjadi turun. Konsentrasi testosteron yang menurun merangsang pembebasan ICSH dari hipofisis, yang dapat menstimulasi produksi testosteron (Austin and Short, 1984; Carson, 1981; Chuseri, 1986; Nablandov, 1990).

E. Lintasan Hipotalamus – Hipofisis – Tubulus Seminiferus Testis

Hormon pelepas gonadotropin (GnRH) yang dihasilkan hipotalamus berfungsi untuk menstimulir sel-sel basofil hipofisis untuk memproduksi FSH yang memegang peranan dalam spermatogenesis. Kerja FSH ini dibantu ICSH. Testosteron akan berikatan dengan ABP dan selanjutnya kompleks tersebut memacu spermatogenesis. FSH tidak secara langsung digunakan oleh sel spermatogenik tetapi akan menstimulasi sel Sertoli untuk meningkatkan aktivitas adenilat siklase, cAMP dan protein inhibin serta mempermudah sintesis ABP (Chuseri, 1980; Junqueira dan Carneiro, 1980). Pengaturan umpan balik untuk sekresi FSH diatur oleh protein inhibin dan sekresi protein diatur oleh FSH. Jika derajat spermatogenesis telah mencukupi untuk reproduksi jantan, sel Sertoli akan mensekresikan protein inhibin. Protein ini mempengaruhi bagian distalis hipofisis agar menekan produksi FSH (Krieger dan Hughs, 1980 dalam Chuseri, 1986).

F. Testosteron

Hormon testosteron merupakan hormon seks yang penting pada individu jantan. Hormon tersebut termasuk dalam golongan hormon steroid derivat molekul prekursor kolesterol, disekresikan oleh sel Leydig di bawah pengaruh LH.



Gambar 9.3. Struktur Kimia Hormon Testosteron

Sel Leydig mengandung enzim kadar tinggi yang dibutuhkan untuk pengubahan langsung kolesterol menjadi testosteron. Produksi testosteron sebagian akan disekresikan ke dalam darah dan akan diedarkan ke sel-sel

target. Sebagian lagi akan masuk ke tubulus seminiferus dan berperan penting dalam proses spermatogenesis Testosteron masuk ke dalam tubulus seminiferus melewati sel Sertoli. Sel Sertoli mempunyai reseptor androgen khusus yang menjadi perantara efek testosteron (Bardin et al., 1988). Di dalam testis, kadar testosteron standar sekitar 200 kali lebih besar dari kadar dalam sirkulasi dan didapatkan dalam bentuk terikat dengan ABP (Ross dan Reith, 1985). Testosteron sebagian besar (95%) disekresikan oleh sel Leydig yang berada dalam jaringan interstitialis testis, dan 5% diproduksi oleh kelenjar adrenal (Adimoelja, 1987).

Dalam plasma darah pria, testosteron merupakan androgen utama. Pada umumnya didapatkan dalam bentuk terikat dengan suatu molekul protein (Binding Protein), sekitar 38% terikat pada protein albumin, 60% terikat pada protein globulin, yaitu *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). Dengan terikat seperti itu androgen tersebut menjadi lebih mudah dapat memasuki sel-sel targetnya dan memberikan efek fisiologis. Sebagian kecil testosteron (sekitar 2%) dalam peredaran darah berbentuk testosteron bebas (Wilson, 1996).

Testosteron disebut juga sebagai prohormon, karena untuk menjadi hormon yang fungsional, testosteron masih harus dikonversikan menjadi 5α -dehidro-testosteron (DHT) oleh 5α -reduktase. Di samping DHT terikat pada reseptor intraselluler, DHT juga beredar dalam plasma darah dengan kadar kira-kira 10% dari kadar testosteron (Ganong, 1995). Sama halnya steroid yang lain, testosteron membentuk suatu ikatan kompleks dengan reseptor intraselluler, kemudian mempengaruhi transkripsi beberapa gen pada DNA dalam nukleus. Dalam sel sasaran, ikatan antara reseptor dan testosteron kurang stabil dibanding ikatan DHT dengan reseptor, sehingga pembentukan DHT memperbesar kerja testosteron (Ganong, 1995).

DHT tidak disimpan dalam tubuh, tetapi segera dipakai atau dipecah menjadi bentuk lain seperti androtestosteron atau epiandrosteron yang relatif inaktif. Bentuk inaktif ini disekresikan melalui urine, empedu atau

feses (Turner dan Bagnara, 1976). Inaktivasi testosteron terutama terjadi di dalam hepar menyangkut oksidasi gugus 17-OH, reduksi cincin A, dan reduksi gugus 3-keto (Hadley, 1996).

Testosteron dalam darah terikat pada protein darah, sehingga secara normal tidak melintasi filtrasi glomerulus ginjal. Protein darah pengikat androgen ini adalah ABP. *Androgen Binding Protein* disintesis oleh sel Sertoli kemudian ditransfer ke dalam lumen tubulus seminiferus untuk berikatan dengan androgen yang mempengaruhi spermatogenesis (Norris, 1980). Hampir 100% testosteron dalam plasma darah terikat pada protein, yaitu 65% terikat pada globulin yang disebut *Gonadal Steroid Binding Globulin* (GBG) dan 33% pada albumin (Ganong, 1995). Kadar hormon testosteron, LH, FSH dan GnRH secara normal senantiasa dipertahankan dalam keadaan tetap dan dinamis oleh suatu pengaturan umpan balik (Granner, 1985).

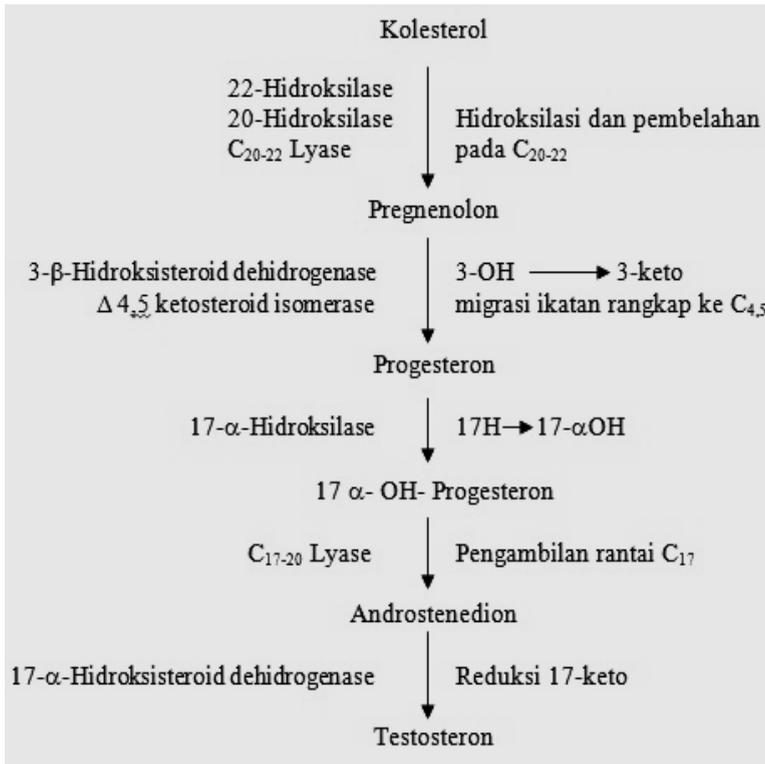
Secara biologis testosteron mempunyai pengaruh untuk memacu pertumbuhan dan perkembangan serta aktivitas fungsional organ-organ asesori seks jantan untuk memelihara tanda-tanda seks sekunder dan perilaku seks jantan (Guyton, 1986).

G. Biosintesis Testosteron

Biosintesis testosteron terjadi pada sel Leydig dengan substrat kolesterol bebas. Kolesterol yang berada di dalam sel Leydig merupakan ester kolesterol yang tidak aktif. Aktifnya kolesterol dari ester kolesterol ditimbulkan oleh aksi LH yang merangsang sel Leydig membentuk *Cyclic-Adenosine Monophosphate* (cAMP). Akhirnya cAMP akan meningkatkan pembentukan kolesterol dari ester serta akan mengaktifkan pemecahan kolesterol menjadi progesteron.

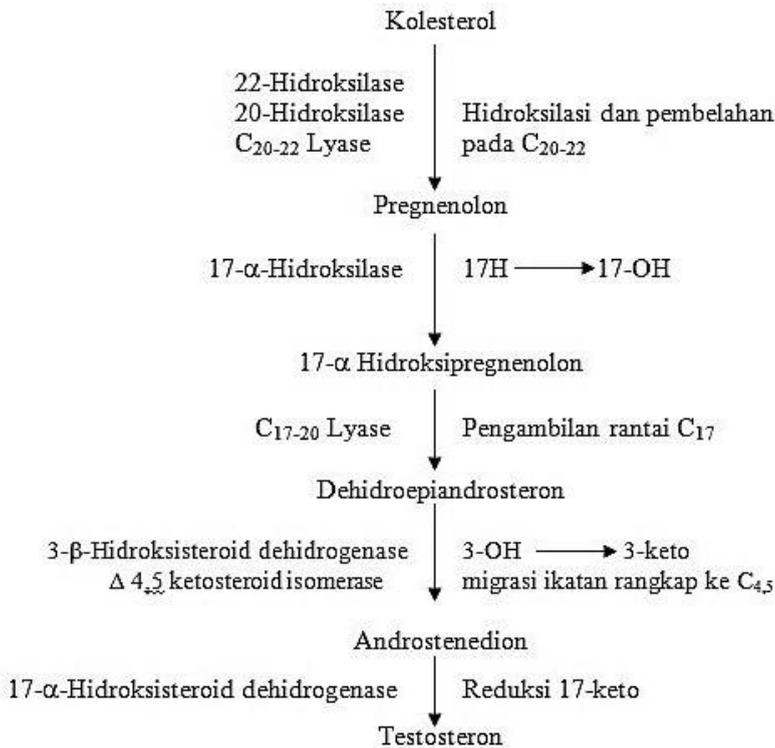
Biosintesis androgen memerlukan kolesterol sebagai prekursor. Kolesterol disintesis dalam kelenjar adrenal atau diambil dari plasma darah. Kolesterol diambil dari plasma darah memerlukan HDL (Lipoprotein

yang terbentuk dari kolesterol diubah menjadi 17- α -Hidroksipregnenolon dibantu enzim 17- α -Hidroksilase. Selanjutnya 17- α -Hidroksipregnenolon diubah menjadi dehidroepiandrosteron dengan bantuan enzim C₁₇₋₂₀ lyase. Kemudian terbentuk androstenedion dibantu enzim 3- β -Hidroksisteroid dehydrogenase dan Δ 4,5 ketosteroid isomerase. Akhirnya terbentuk testosteron dengan bantuan enzim 17 β -Hidroksisteroid dehydrogenase.



Gambar 9.6. Jalur Biosintesis Androgen Melalui Progesteron

Pada beberapa jaringan sasaran, terjadi konversi dari androgen menjadi estrogen melalui aromatisasi cincin A dan hilangnya atom C-19 (Norris, 1980). Beberapa sasaran androgen seperti *prostata, vesicula seminalis, ren, penis*, dan neuron-neuron hipotalamus tertentu melakukan metabolisme testosteron menjadi dehidrotestosteron. Dehidrotestosteron kemudian memasuki inti sel dan mempengaruhi reaksi sel (Turner dan Bagnara, 1988).



Gambar 9.7. Jalur Biosintesis Androgen Melalui Dehidroepiandrosteron

H. Pengaruh Fotoperiode Terhadap Testis

Irama dan tingkat pencahayaan berpengaruh terhadap siklus pemasakan gonad mamalia. Terdapat hubungan perubahan fotoperiode dan siklus seksual mamalia. Penelitian yang telah dilakukan oleh Bertoni, et al (1992), menyebutkan bahwa cahaya lingkungan secara tidak langsung mengatur sistem reproduksi Hamster. Hasil penelitian lain Steger, et al. (1983), menyebutkan bahwa Syrian Hamster jantan dewasa ketika diberi perlakuan fotoperiode yang pendek (kurang dari 12,5 jam/hari) fungsi reproduksinya mengalami depresi, penurunan berat testis dan kelenjar asesori reproduksi. Sementara itu beberapa penelitian mengenai tangapan fotoperiodik telah diteliti pada beberapa spesies mamalia, khususnya pada golden Hamsters (Turek et al.,1975; Grocock, 1980). Golden Hamster yang

ditempatkan pada siklus terang-gelap (*Light : Dark / L : D*) 14L : 10D menyebabkan pertumbuhan testis yang cepat dan terpeliharanya kondisi reproduksi yang aktif hingga lebih dari 80 minggu. Namun ketika Hamster dipindahkan ke hari pendek (1L : 23D), semuanya mengalami regresi testis dalam 10 minggu.

Secara garis besar aktivitas testis dalam kaitannya dengan proses spermatogenesis dipengaruhi oleh dua faktor yaitu faktor internal dan eksternal. Faktor internal seperti temperatur tubuh, lokasi testis dan kontrol hipofisis merupakan faktor yang mempengaruhi spermatogenesis. Cahaya dideteksi oleh retina yang dihubungkan kelenjar pineal melalui jalur multisinaptis retinohipotalamus. Kelenjar pineal berfungsi sebagai fotoneuroendokrin transducer yang mensekresikan hormon melatonin sebagai respon fotoperiode. Melatonin selanjutnya bertindak sebagai mediator pengaruh fotoperiode terhadap aksi reproduksi neuroendokrin.

Mata merupakan fotoreseptor cahaya pada rodentia. Informasi mengenai kondisi cahaya menuju pada jam biologi disampaikan melalui traktus retinohipotalamus (kumpulan serabut syaraf menghubungkan antara lapisan fotosensitif bagian retina mata dengan hipotalamus).

Ovarium

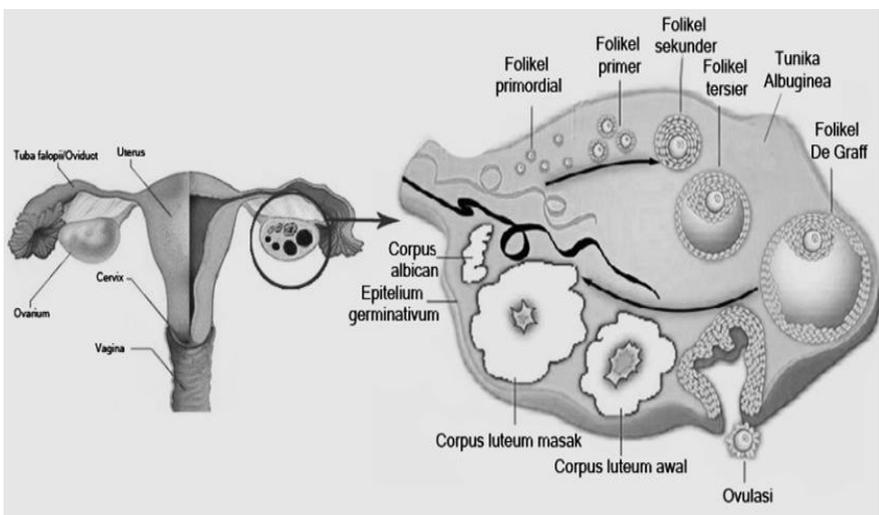
Pada mamalia, ovarium merupakan gonad betina yang bertanggung jawab terhadap diferensiasi dan pembebasan sel telur (oosit) yang masak. Sel telur yang masak tersebut kemudian akan melalui proses fertilisasi. Ovarium juga berperan sebagai kelenjar endokrin yang menghasilkan hormon steroid untuk menyokong perkembangan karakteristik dan sifat-sifat sekunder seksual serta mensupport kehamilan. Selain itu, ovarium berfungsi mengeluarkan hormon steroid dan peptida seperti estrogen dan progesteron. Hormon-hormon itu penting dalam proses pubertas wanita dan ciri-ciri seks sekunder. Estrogen dan progesteron berperan dalam persiapan dinding uterus untuk implantasi telur yang telah dibuahi. Peran lain ovarium adalah memberikan sinyal kepada kelenjar hipotalamus dan pituitari (hipofisis) dalam mengatur siklus menstruasi.

Secara anatomi, ovarium (contoh pada sapi) mempunyai bentuk ovoid dan berukuran sekitar 4 x 2 x 1.5 cm. Ovarium berada di peritoneal, daerah pelvis dan diikat suatu ligament yang disebut sebagai mesovarium. Peritoneum yang melapisi permukaan ovarium disebut epitelium germinativum ovarium. Sementara itu, lapisan lebih dalamnya berupa jaringan ikat padat yang disebut tunika albuginea. Lapisan setelah tunika albuginea adalah kortek yang tersusun atas folikel-folikel telur yang sedang berkembang yang dilingkupi oleh fibroblast, kolagen dan serat elastis. Bagian terdalam ovarium adalah medula, yang tersusun atas pembuluh darah, pembuluh limfatik dan serabut saraf.

Di dalam ovarium terjadi proses perkembangan sel telur (oogenesis). Sel-sel telur yang sedang berkembang itu disertai dengan perkembangan kelompok sel yang disebut sel folikel. Pada manusia, perkembangan oogenesis mulai dari oogonium menjadi oosit terjadi pada embrio dalam kandungan dan oosit tidak akan berkembang menjadi ovum sampai dimulainya masa pubertas.

Pada masa pubertas, ovum yang sudah masak akan dilepaskan dari sel folikel dan dikeluarkan dari ovarium. Proses pelepasan ovum masak dari ovarium disebut ovulasi. Ketika folikel telah mengalami ovulasi, maka akan terjadi perubahan pada sel-selnya dibawah pengaruh luteinizing hormone (LH). Mulanya folikel akan menjadi *corpus hemorrhagicum* (ditandai perdarahan di tempat bekas ovulasi), berkembang menjadi *corpus luteum* (berwarna kuning) dan aktif menjalankan fungsinya, dan pada akhirnya mengalami degenerasi menjadi *corpus albican* (warna menjadi putih). Sel ovum siap untuk dibuahi oleh sel spermatozoa dari pria, yang apabila berhasil bergabung akan membentuk zigot.

Ovarium mempunyai dua fungsi yaitu menyimpan ovum (telur) yang dilepaskan satu setiap bulan, dan memproduksi hormon estrogen dan progesteron.



Gambar 10. 1. Ovarium dan Bagian-Bagiannya

A. Corpus Luteum

Corpus luteum adalah massa jaringan kuning di dalam ovarium yang dibentuk oleh sebuah folikel yang telah masak dan mengeluarkan ovumnya. Dalam uteri, corpus luteum menghasilkan hormon progesteron yang berguna mengatur siklus menstruasi, mengembangkan jaringan glandul mammae, menyiapkan uteri pada waktu kelahiran dan melindungi dari kanker endometrium. Corpus luteum akan berhenti memproduksi progesteron pada saat ovum tidak dibuahi dan berkembang menjadi corpus albikan. Pada saat ini, lapisan uterus akan meluruh keluar dari uterus.

Progesteron dan estrogen adalah dua hormon yang paling penting dalam tubuh wanita. Kedua hormon ini adalah hormon steroid yang bertanggung jawab untuk berbagai karakteristik dalam tubuh perempuan. Namun, banyak perbedaan kedua hormon ini. Estrogen dan progesteron adalah hormon seks utama dalam tubuh wanita. Mereka memainkan peran penting dalam proses kehamilan, siklus menstruasi dan lain-lain dalam tubuh wanita. Ketika membandingkan estrogen dan progesteron, telah diamati bahwa banyak persamaan kedua hormon ini daripada perbedaannya. Keseimbangan hormon ini harus dijaga. Estrogen dan progesteron bekerjasama untuk mempertahankan siklus menstruasi yang normal dan kehamilan.

B. Hormon Progesterone dan Fungsinya

Progesteron merupakan hormon yang berfungsi selama masa pubertas, menstruasi, dan kehamilan. Pria juga mensekresikan hormon progesteron, namun wanita memproduksi hormon progesteron dua kali lebih banyak dibanding pria. Progesteron banyak dideteksi di ovarium, kelenjar adrenal, dan plasenta. Hormon ini termasuk dalam golongan steroid dan merupakan hormon progestogen yang banyak terdapat secara alami. Hormon ini merupakan bentukan dari pregnenolon yang dihasilkan

oleh kelenjar dan berasal dari kolesterol darah. Progesteron diproduksi dan disekresi di ovarium, terutama dari korpus luteum pada fase luteal atau sekretoris siklus haid. Selain itu, hormon ini juga disintesis di korteks adrenal, testis dan plasenta. Sintesis dan sekresinya dirangsang oleh LH.

Pada pertengahan fase luteal kadarnya mencapai puncak kemudian menurun dan mencapai kadar paling rendah pada akhir siklus haid, yang diakhiri perdarahan haid. Bila terjadi konsepsi, implantasi terjadi pada 7 hari setelah fertilisasi dan segera terjadi perkembangan trofoblas yang mengeluarkan hormon gonadotropin korion dalam sirkulasi. Progesteron bertanggung jawab terhadap perubahan endometrium pada paruh kedua siklus menstruasi, perubahan siklik dalam serviks dan vagina. Progesteron menyiapkan lapisan uterus (endometrium) untuk penempatan telur yang telah dibuahi dan perkembangannya, dan mempertahankan uterus selama kehamilan.

Hormon progesteron dapat juga ditemukan di urin beberapa hari sebelum waktu perdarahan menstruasi yang berikutnya. Demikian pula pada bulan pertama kehamilan, saat fungsi korpus luteum dipertahankan dan hormon gonadotropin akan terus disekresi sampai akhir kehamilan trimester I. Sementara itu, pada bulan kedua dan ketiga plasenta yang sedang tumbuh mulai mensekresi estrogen dan progesteron, mulai saat ini sampai partus, korpus luteum tidak diperlukan lagi. Sekresi progesteron selama fase folikuler hanya beberapa milligram sehari, lalu kecepatan sekresi ini terus meningkat menjadi 10 sampai 20 mg pada fase luteal sampai beberapa ratus milligram pada akhir masa kehamilan. Pada pria sekresi ini hanya mencapai 1-5 mg sehari, dan nilai ini kira-kira sama dengan wanita pada fase folikuler.

Hormon progesteron memiliki banyak peranan dalam pengaturan siklus reproduksi pada wanita, diantaranya adalah:

1. Pengaturan siklus menstruasi. Dalam pengaturan siklus menstruasi, hormon progesteron bekerjasama dengan hormon estrogen melalui

mekanisme umpan balik terhadap FSH dan LH. Sekresi secara bergantian hormon tersebut sangat menentukan siklus menstruasi.

2. Hormon progesteron mempengaruhi penebalan dinding endometrium dari uterus dalam persiapan proses nidasi/implantasi jika terjadi fertilisasi antara spermatozoa dan ovum.
3. Di dalam masa kehamilan, hormon progesteron dibutuhkan dalam kadar cukup di masa awal kehamilan. Hormon ini dapat menghambat terjadinya kontriksi uterus dan menjaga serta mempertahankan embrio yang terimplantasi di dinding endometrium uterus tidak mengalami keguguran atau kelahiran dini/prematur. Hormon progesteron juga menjaga tonus myometrium agar tidak terjadi kontriksi.
4. Menaikkan suhu tubuh serta laju respirasi dalam rangka penyesuaian masa awal kehamilan.
5. Pada kehamilan trisemester pertama, hormon progesteron dapat mengendalikan gairah seksual
6. Adanya hormon progesteron dapat berfungsi mengentalkan sekret vagina sebagai bahan proteksi terhadap kemungkinan adanya infeksi
7. Hormon progesteron dapat digunakan sebagai kontrasepsi. Beberapa contoh seperti kontrasepsi oral (progesterone only pill) atau melalui suntikan.
8. Hormon progesteron berperan dalam persiapan periode laktasi. Progesteron sel alveoli pada kelenjar mammae untuk berproliferasi dan mengadakan perluasan. Progesteron menyebabkan pembesaran pada kelenjar mammae. Dengan adanya sinergi kerjasama dengan prolaktin dari kelenjar hipofisis, kelenjar mammae membesar dan mensekresikan ASI.

C. Biosintesis dan Sekresi Progesteron

Ovarium, tepatnya di korpus luteum merupakan tempat produksi dan sekresi hormon progesteron. Hormon ini diproduksi pada fase luteal

atau sekretoris siklus haid. Selain ovarium, bagian kortek adrenal, testis serta plasenta juga menghasilkan progesteron. Sekresi hormon tersebut di stimuli oleh LH.

Kadar hormon progesteron mencapai titik tertinggi pada saat pertengahan fase lutel dan mengalami penurunan hingga titik terendah pada akhir siklus haid. Namun apabila terjadi konsepsi dan implantasi maka akan terjadi Perkembangan zigot dan mempunyai daerah yang Dinamakan trofoblas. Bagian trofoblas ini akan mengeluarkan hormon gonadotropin korion. Hormon tersebut dapat dijumpai di dalam urin beberapa hari sebelum waktu taksiran masa perdarahan haid yang berikutnya.

Fungsi korpus luteum dalam menghasilkan hormon progesteron dipertahankan pada bulan pertama. Sementara hormon gonadotropin akan diproduksi dan disekresikan hingga trisemester pertama masa kehamilan. Plasenta yang tumbuh kemudian akan mulai mensekresikan hormon progesteron pada bulan kedua dan ketiga hingga sampai masa kelahiran (partus) tiba. Pada bulan kedua dan ketiga itulah korpus luteum sudah mulai tidak digunakan.

Kadar progesteron selama fase folikular hanya sedikit, sekitar beberapa milligram per hari (pria sekitar 1-5 mg per hari) dan mengalami peningkatan hingga mencapai 10-20 mg per hari pada fase luteal. Jumlah tersebut terus meningkat mencapai beberapa ratus milligram dalam sehari pada masa akhir kehamilan.

Progesteron disintesis dari bahan kolesterol pada setiap jaringan steroidogenik. Umumnya kolesterol disintesis di hepar dan kemudian diangkat menuju jaringan steroidogenik, seperti corpus luteum untuk membentuk lipoprotein. Lapisan sel granulosa serta sel-sel theca interna padacorpus luteum, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) serta hidrolisis cadangan ester kolesterol menjadi sumber utama kolesterol untuk memproduksi hormon steroid. Terdapat

dua tahapan biosintesis progesteron melalui reaksi enzimatik. Tahap pertama kolesterol akan diubah menjadi pregnenolon steroid intermediet dan dikatalisis enzim sitokrom P-450, 3 β -hidroksisteroid dehydrogenase. Reaksi perubahan ini terjadi di mitokondria.

D. Hormon Estrogen dan Fungsinya

Estrogen adalah sekelompok senyawa steroid, dan mempunyai struktur dasar kimia berintikan steroid. Hormon ini secara fisiologik, sebagian besar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi wanita. Pada pria juga diproduksi estrogen, namun kadarnya jauh lebih sedikit. Hormon ini termasuk zat lipofil yang kurang kelarutannya dalam air. 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.

Fungsi utama estrogen adalah sebagai hormon seks wanita dan berhubungan erat dengan sifat alat kelamin primer dan sekunder wanita. Sifat-sifat kelamin sekunder pada wanita meliputi Perkembangan pinggul dan payudara, serta terlibat dalam penebalan endometrium maupun dalam pengaturan siklus menstruasi atau siklus estrus pada hewan betina.

Estrogen diketahui juga berfungsi sebagai antioksidan. Kolesterol LDL lebih mudah menembus plak di dalam dinding nadi pembuluh darah apabila dalam kondisi teroksidasi. Peranan estrogen sebagai antioksidan adalah untuk mencegah proses oksidasi LDL, sehingga kemampuan LDL untuk menembus plak akan berkurang. Pada saat menopause, kadar estrogen dalam darah mulai berkurang dan dapat menimbulkan efek berkeringat pada waktu tidur, dan kecemasan yang berlebihan, termasuk meningkatnya resiko mengidap berbagai penyakit. Ovarium pada saat menopause tidak lagi menghasilkan estradiol (E2) atau inhibin dan progesteron dalam jumlah yang bermakna, dan estrogen hanya dibentuk dalam jumlah kecil. Oleh karena itu, FSH (*Folicle Stimulating Hormone*)

dan LH (*Luteinizing Hormone*) tidak lagi dihambat oleh mekanisme umpan balik negatif estrogen dan progesteron yang telah menurun dan sekresi FSH dan LH menjadi meningkat dan FSH dan LH plasma meningkat ke tingkat yang tinggi. Fluktuasi FSH dan LH serta berkurangnya kadar estrogen menyebabkan munculnya tanda dan gejala menopause, antara lain rasa hangat yang menyebar dari badan ke wajah (*hot flashes*), gangguan tidur, keringat di malam hari, perubahan urogenital, osteopenia/kepadatan tulang rendah.

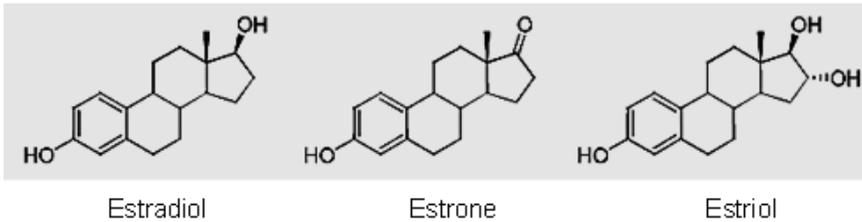
E. Macam Hormon Estrogen

Hormon estrogen dapat dibedakan menjadi tiga macam, yaitu:

1. Estradiol (E2) adalah estrogen terkuat, diproduksi oleh ovarium dan bertanggungjawab terhadap tumbuh kembangnya payudara. Pada masa reproduksi, estradiol diproduksi sebanyak 0,09-0,25 mg/hari. Sementara kadar estradiol dalam darah berkisar antara 20-500 pg/ml. Kadar estradiol mencapai puncaknya pada saat 2 hari sebelum ovulasi dengan kadar mencapai 150-400 pg/ml. Setelah ovulasi kadar estradiol menurun, untuk kemudian meningkat lagi sampai kira-kira hari ke 21, selanjutnya hormon ini menurun lagi sampai akhir siklus. Saat wanita mengalami menopause, kadar estradiol di bawah 10 pg/ml. Sebagai perbandingan, kadar estradiol laki-laki berkisar antara 15-25 pg/ml.
2. Estrone (E1) merupakan estrogen yang lebih lemah, diproduksi oleh ovarium dan jaringan lemak. Produksi estron di dalam tubuh wanita sekitar 0,11-0,26 mg/hari dan dalam darah kadar estron berkisar antara 50-400 pg/ml. Sementara kadar estron pada laki-laki 40-75 pg/ml. Saat wanita mengalami masa menopause, kadar estron di bawah 30 pg/ml,
3. Estriol (E3) adalah estrogen terlemah dari ketiga estrogen utama, dibuat di dalam tubuh dari estrogen-estrogen lain.

Selain tiga bentuk di atas, berbagai zat alami maupun buatan juga telah ditemukan dan diidentifikasi memiliki aktivitas mirip estrogen. Zat

buatan yang bersifat seperti estrogen disebut xenoestrogen, sedangkan dietilstilbestrol, merupakan senyawa estrogen sintetik pertama yang sampai sekarang masih banyak digunakan karena potensi estrogeniknya cukup kuat. Bahan alami dari tumbuhan yang memiliki aktivitas seperti estrogen disebut fitoestrogen. Beberapa senyawa lain nonsteroid yang berasal dari tanaman, ternyata juga memperlihatkan aktivitas estrogenik. misalnya flavon, isoflavon dan derivat kumestan.



Gambar 10.2. Tiga Bentuk Hormon Estrogen

Estrogen dibagi menjadi dua, yaitu: Estrogen Alami dan Estrogen Sintesis. Estrogen Alami adalah estrogen yang diproduksi folikel ovarium serta adrenal dan testis, merupakan hormon steroid yang memiliki 18 atom karbon dengan cincin-A (aromatik) tidak tersaturasi. Sedangkan Estrogen Sintesis merupakan senyawa sintesis (buatan) yang mempunyai efek estrogenik kuat bila diberikan secara oral.

Berdasarkan struktur kimia, estrogen yang digunakan dalam terapi dibagi menjadi 2 (dua) kelompok, yaitu:

1. Steroid

Ketiga estrogen alami utama dalam perempuan estron (E1), estradiol (E2), dan estriol (E3). Estradiol (E2) adalah bentuk dominan pada wanita tidak hamil, estron diproduksi selama menopause, dan estriol merupakan estrogen utama kehamilan. Dalam tubuh, semua diproduksi dari androgen melalui tindakan enzim. Meskipun orang sering menganggap estrogen sebagai entitas tunggal, hormon ini sebenarnya tiga molekul biokimiawi berbeda yang secara alami tubuh memproduksi. Ketiga molekul estrogen memiliki kegiatan yang berbeda yang membuat mereka lebih atau kurang

estrogenik. Estrone lebih lemah dari estradiol. Estron dibuat dari lemak tubuh. Dari menarche dengan menopause estrogen utama adalah 17β -estradiol. Pada wanita postmenopause lebih estron hadir dari estradiol. Ia wujud dengan banyak untuk wanita yang putus-haid. Estradiol adalah dihasilkan dari testosteron dan estron dari androstenedion oleh aromatase. Estradiol dibuat dari ovarium dan memberikan penampilan melengkung pada wanita. Estriol hadir dalam jumlah kecil dan sebagian besar dibuat selama kehamilan. Premarin, obat estrogenik yang sering diresepkan, mengandung estrogen dan steroid equilin equilenin, selain estron sulfat tetapi karena resiko kesehatan, lebih banyak estrogen genetik bernama Progy Nova (estradiol valerat) sekarang lebih sering diresepkan.

2. Nonsteroid

Berbagai bahan sintesis dan alami telah diidentifikasi yang juga memiliki aktivitas estrogenik. Zat sintesis dari jenis ini dikenal sebagai xenoestrogens. Tanaman produk dengan aktivitas estrogenik yang disebut fitoestrogen. Sementara yang dihasilkan oleh jamur dikenal sebagai mycoestrogens.

F. Sintesa Hormon Estrogen

Wanita pertama kali memproduksi estrogen sekitar usia 8-13 tahun. Kadar hormon estrogen akan meningkat seiring dengan perkembangan folikel dalam ovarium. Produksi hormon estrogen pertama kali merupakan tanda mulainya masa pubertas. Estrogen mengakibatkan organ reproduksi seperti uterus, vagina, tubai fallopii (saluran dari indung telur atau ovarium ke rahim) mengalami perkembangan. Hormon ini diproduksi oleh Folikel Graaf dan pembentukannya dirangsang oleh Follicle Stimulating Hormone (FSH). Selain FSH, Luteinizing Hormone (LH) juga diketahui berperan dalam sel theka untuk meningkatkan aktivitas enzim pembelah rantai sisi kolesterol melalui pengaktifan ATP menjadi cAMP, dan dengan melalui beberapa proses reaksi enzimatik terbentuklah androstenedion, kemudian

androstenedion dibentuk dalam sel theca berfungsi kedalam sel granulosa, selanjutnya melakukan aromatisasi membentuk estron dan estradiol 17β .

Sintesis hormon estrogen terjadi di dalam sel-sel theca dan sel-sel granulosa ovarium, dimana pembentukannya melalui serangkaian reaksi enzimatik dan dalam hal ini kolesterol merupakan prekursor dari hormon tersebut. Kolesterol secara berurutan mengalami perubahan menjadi pregnenolon, progesteron, 17-hidroksi progesteron, androstenedion dan testoteron. Androstenedion kemudian diubah menjadi estron, sedangkan testoteron diubah menjadi estradiol 17β , baik di sel theca maupun sel granulosa pada folikel ovarium.

Kolesterol sebagai prekursor steroid di simpan dalam jumlah yang banyak pada sel-sel theca. Pematangan folikel yang mengakibatkan meningkatnya biosintesa steroid dalam folikel yang diatur oleh hormon gonadotropin (FSH dan LH). Secara umum, proses pembentukan hormon steroid dapat terjadi reaksi-reaksi sebagai berikut:

1. Reaksi desmolase: pemecahan / pembelahan rantai samping.
2. Konversi kelompok hidroksi menjadi keton atau kelompok keton menjadi kelompok hidroksil: reaksi dehidrogenase.
3. Reaksi hidroksilasi: perubahan kelompok OH.
4. Pemindehan hidrogen: terbentuknya ikatan ganda
5. Saturasi: penambahan hidrogen untuk mengurangi ikatan ganda

Kolesterol mengandung 27 atom karbon, setelah hidroksilasi dari kolesterol pada atom C20 dan atom C22 terjadi pemecahan rantai samping menjadi bentuk pregnenolon dan asam isocaproat. Pemecahan ini karena adanya enzim 20β hidroksilasi dan 22β hidroksilasi, serta adanya peran LH dalam meningkatkan aktivitas enzim. Setelah menjadi pregnenolon, proses pembentukan estrogen ada dua cara yaitu:

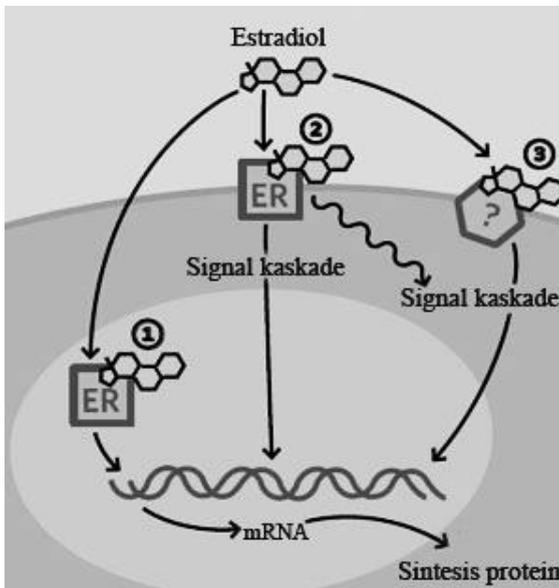
1. Jalur $\Delta^5 - 3\beta$ hidroksi steroid atau disebut Jalur Pregnenolon

Jalur ini melalui pembentukan dehidroepiandrosteron. Progesteron dibentuk dari pregnenolon melalui penghilangan atom hidrogen dari C3

G. Mekanisme Aksi Estrogen

Aksi estrogen di sel target membutuhkan reseptor estrogen yang dikendalikan gen pada kromosom. Estradiol merupakan hormon inti, artinya estradiol akan berikatan dengan reseptornya yang berada dalam sel dan mengaktifasi atau deaktifasi transkripsi dalam nukleus. Kompleks estrogen dan reseptor selanjutnya berdifusi ke dalam inti sel dan melekat pada DNA. Estradiol berinteraksi dengan reseptor sel target yaitu reseptor $Er\alpha$ atau $Er\beta$ yang berada di sitoplasma sel. Setelah terjadi pengikatan dengan reseptor estradiol itu, reseptor dapat masuk ke nukleus sel target dan menginduksi pembentukan mRNA. Messenger RNA ini kemudian akan berinteraksi dengan ribosom untuk produksi protein spesifik.

Hormon steroid berdifusi melalui membran sel dan terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein sitoplasmik spesifik. Afinitas terhadap reseptor bervariasi dengan estrogen spesifik aktivasi kompleks steroid-reseptor memasuki nukleus dan berinteraksi dengan kromatin inti untuk memulai sintesa RNA hormon spesifik yang menjadi perantara sejumlah fungsi fisiologis.



Keterangan

- 1) Estradiol bersama reseptornya beraksi di nukleus untuk mempengaruhi transkripsi;
- 2) Reseptor estrogen terdapat di membran sel;
- 3) Mekanisme bypass estrogen dan reseptornya dalam mempengaruhi ekspresi gen.

Gambar 10.4. Mekanisme Kerja Hormon Estrogen (Wise, 2008)

Hormon Gastrointestinal

A. Pengantar Hormon Saluran Pencernaan

Hormon gastrointestinal atau disebut hormon saluran pencernaan (Gut Hormone), merupakan sekumpulan hormon yang disekresikan oleh sel-sel enteroendokrin yang berada di lambung, pankreas, dan intestinum tenue. Sel-sel enteroendokrin pada kenyataannya tidak mengumpul menjadi satu membentuk kelenjar namun sel-sel itu tersebar di saluran pencernaan. Mekanisme kerja hormonnya menggunakan aksi autokrin dan parakrin yang terintegrasi di semua fungsi saluran pencernaan.

B. Regulasi Fungsi Hormon Gastrointestinal

Regulasi fungsi hormon gastrointestinal melalui dua cara yaitu:

1. Regulasi endokrin: sel enteroendokrin mensekresikan peptida/hormon melalui pembuluh darah untuk mengontrol organ target, contohnya gastrin dan sekretin
2. Regulasi parakrin: peptida pengatur disekresikan sel enteroendokrin dan beraksi pada sel-sel di sekitarnya dengan cara difusi melalui ruang interstisiil, contohnya histamin dan 5-HT.

C. Klasifikasi Hormon Gastrointestinal

Hormon gastrointestinal dapat dibedakan berdasarkan struktur kimiawinya, yaitu:

1. Kelompok gastrin-kolesistokinin, contohnya gastrin dan kolesistokinin
2. Kelompok sekretin, contohnya sekretin, glukagon, vasoaktif intestinal peptida (VIP) dan gastric inhibitory peptide (GIP)
3. Kelompok somatostatin
4. Kelompok motilin
5. Ghrelin
6. Substansi P

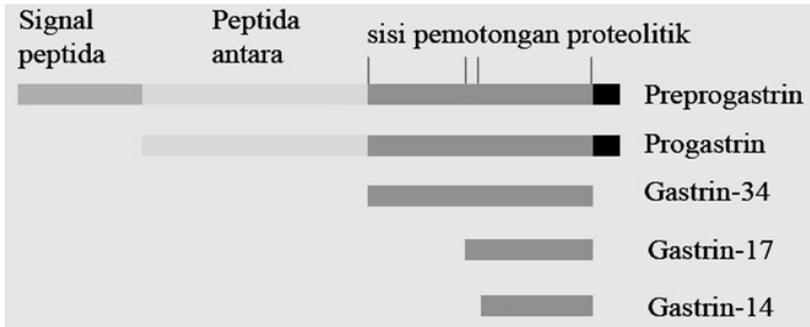
D. Gastrin dan Regulasi Sekresinya

Gastrin merupakan hormon peptida yang menstimulasi sekresi asam gastrik atau asam lambung yaitu HCl oleh sel-sel parietal di lambung (Ventrikulus) dan membantu kerja lambung dalam proses pencernaan makanan. Hormon ini disekresikan sel G di bagian antrum ventrikulus, duodenum, dan pankreas. Hormon tersebut akan terikat pada reseptornya yaitu kolesistokinin B reseptor untuk menstimulasi pembebasan histamin di sel enterokromafin (Enterochromaffin-like cells). Pengeluaran gastrin diinduksi oleh pompa K^+/H^+ ATPase ke dalam membran apikal sel parietal, yang menyebabkan kenaikan pembebasan H^+ . Sebaliknya pembebasan hormon gastrin ini dihambat oleh kondisi pH yang asam ($pH < 2$).

Hormon gastrin merupakan peptida linier yang disintesis dalam bentuk prehormon dan dipecah pada saat post translasi untuk membentuk kelompok peptida yang identik dengan karboksitermini. Bentuk utama bersirkulasi adalah gastrin-34 (Big Gastrin), namun aktivitas biologinya ada dalam bentuk peptida pendek (Gastrin-14 atau minigastrin). Lebih lanjut lagi, aktivitas biologinya ada pada lima asam amino terminal dari gastrin yang disebut juga dengan pentagastrin. pentagastrin ini dengan kolesistokinin adalah identik yang menjelaskan mengapa keduanya overlapping dalam kerjanya.

Reseptor gastrin merupakan salah satu reseptor yang mengikat kolesistokinin dan dikenal dengan nama CCK-B reseptor. Reseptor CCK-B

tersebut merupakan keluarga reseptor protein G berpasangan (G protein-couple receptor). Pengikatan gastrin akan menstimulasi peningkatan Ca^{2+} intraseluler, aktivasi protein kinase C, dan produksi inositol fosfat.



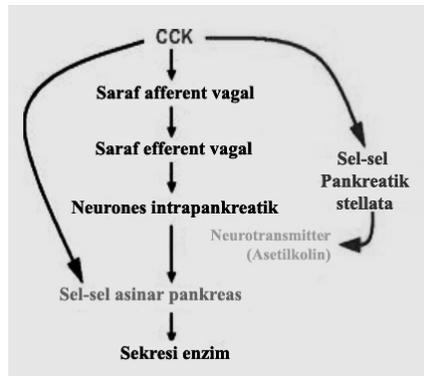
Gambar 11.1. Sintesis Hormon Gastrin

E. Kolesistokinin - Pankreosimin

Hormon kolesistokinin-pankreosimin adalah hormon berperan penting dalam memfasilitasi pencernaan di intestinum tenue. Hormon ini disekresikan dari bagian sel epitel mukosa di segmen pertama intestinum tenue (Duodenum). Hormon ini menyebabkan dibebaskannya enzim-enzim pencernaan dan bilus dari pankreas dan kantung empedu. Hormon kolesistokinin pankreosimin (Cholecystokinin-Pancreozymine = CCK) ini disintesis oleh sel I di epitel mukosa usus halus. Hormon ini disekresikan di duodenum, segmen pertama dari usus halus (intestinum tenue).

Seperti disebutkan sebelumnya, bahwa kolesistokinin dan gastrin mempunyai struktur sangat mirip. Seperti halnya gastrin, kolesistokinin merupakan peptida linier disintesis sebagai prohormon, lalu dipecah dengan enzim proteolitik membentuk keluarga peptida yang mempunyai gugus karboksi yang sama. Hormon ini tersusun atas berbagai asam amino hasil modifikasi post translasi produk gen CCK yaitu preprokolesistokinin. Aktivitas biologinya berada di CCK-8 (8 asam amino), tetapi peptida 33, 38, dan 59 asam aminonya juga diproduksi. Di semua bagian peptida CCK, 7 residu tirosin dari akhiran yang tersulfatasi dibutuhkan agar mempunyai aktivitas biologi.

Dalam kerjanya, hormon CCK ini terikat pada dua reseptor. Reseptor CCKA dapat ditemukan melimpah di sel-sel asinar pankreas dan terdapat di saluran gastrointestinal, sedikit jumlahnya di sistem saraf pusat (Central nervous system = CNS). Sementara reseptor CCKB yang juga berfungsi sebagai reseptor gastrin, dapat ditemukan banyak di otak dan namun sedikit jumlahnya di saluran gastrointestinal serta lambung. Kedua reseptor itu mempunyai tujuh domain transmembran seperti reseptor protein G-coupled. CCK terikat pada reseptor untuk bisa mengaktifkan phospholipase C kemudian IP3 dan DAG, akan menyebabkan peningkatan intraseluler Ca, hasilnya mengaktifasi protein kinase dan membebaskan granul berupa enzim pankreatik.

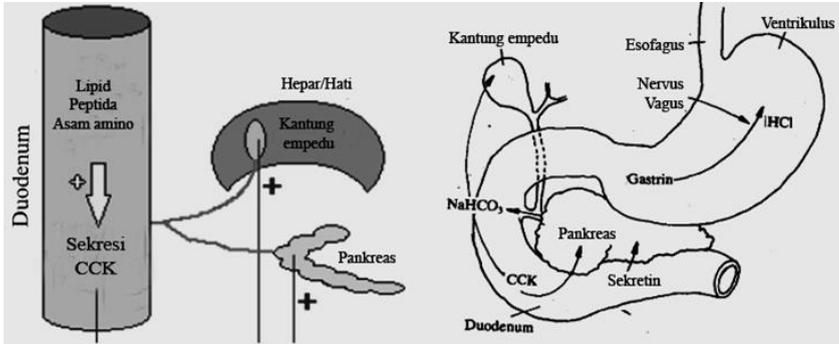


Gambar 11.2. Pengaturan Kerja Kolesistokinin (CCK)

Makanan yang masuk ke dalam intestinum tenue mengandung makromolekul seperti karbohidrat, protein dan trigliserida yang dicerna menjadi molekul-molekul mikro seperti asam amino, monosakarida dan asam lemak sehingga memungkinkan untuk diserap. Pencernaan enzim dari pankreas dan garam bilus dari hepar (disimpan di kantung empedu) adalah faktor utama dalam pencernaan. Kolesistokinin ini merupakan stimulus utama dalam penghantaran enzim-enzim pankreatik dan bilus menuju ke intestinum tenue

Secara spesifik, kolesistokinin-pankreatosimin bertanggung jawab terhadap stimulasi pencernaan lipid dan protein Hormon CCK tersebut

berpengaruh terhadap kontraksi kantung empedu, relaksasi otot sphincter oddi, meningkatkan sekresi enzim pankreas, menguatkan efek sekretin dalam memproduksi getah pankreas yang bersifat alkalin, menurunkan pengosongan lambung, menginduksi rasa kenyang melalui hipotalamus.



Gambar 11.3. Regulasi Hormon-Hormon Gastrointestinal

Enzim-enzim pankreas dan bilus mengalir melalui sebuah saluran menuju duodenum, memicu pencernaan dan absorpsi molekul-molekul makanan dan kemudian menstimulasi sekresi kolesistokinin. Ketika absorpsi telah selesai berlangsung, sekresi kolesistokinin akan berhenti.

F. Sekretin

Intestinum tenue secara periodic selalu dipenuhi dengan asam yang berasal dari lambung dan sangat penting untuk mengatasi keasaman tersebut dari intestinum tenue untuk menghindari luka karena asam. Sekretin berfungsi sebagai penetralisir keasaman di intestinum tenue. Sekretin disekresi sebagai respon tanggapan kondisi asam di intestinum tenue dan stimulasi pankreas dan duktus biliferus untuk membebaskan sejumlah besar bikarbonat yang bersifat basa, yang akan menetralkan asam tersebut. Satu hal yang menarik, sekretin merupakan hormon yang diteliti pertama kalinya.

Sekretin disintesis sebagai preprohormon dan secara proteolitik diproses menjadi peptida rantai tunggal dengan 27 asam amino dengan

cara memindahkan signal peptida, amino dan perpanjangan karboksi terminal. sekuen dari peptida yang telah masak berhubungan dengan glukagon peptida intestinal vasoaktif, dan *gastric inhibitory peptide* (GIP).

Hormon GIP merupakan anggota sekretin. Pada awalnya ditemukan sebagai faktor di ekstrak intestinal yang menghambat motilitas gastrik dan sekresi asam, disebut sebagai enterogastrone. Seperti halnya sekretin, GIP disekresikan dari bagian mukosa epitel di bagian awal Intestinum tenue. Hormon GIP juga mampu meningkatkan pembebasan insulin sebagai akibat infusi glukosa. Dalam hal itu, GIP juga disebut sebagai *glucose-dependent insulinotropic peptide*.

Vasoactive intestinal peptida (VIP) merupakan peptida dengan 28 rantai asam amino yang berhubungan erat dengan sekretin. Hormon VIP ini awalnya diisolasi dari ekstrak intestinal dan menunjukkan aktivitas sebagai vasodilator. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa VIP terdistribusi secara luas pada sistem saraf pusat dan tepi, serta sebenarnya tidak dipertimbangkan sebagai hormon gastrointestinal. Tetapi penelitian terkini membuktikan bahwaVIP mempunyai sejumlah besar efek biologi yang berhubungan dengan sistem pencernaan. Hormon VIP nampaknya menginduksi relaksasi otot polos bagian otot polos bagian bawah sfingter esofagus, lambung dan kantung empedu. Di samping itu, VIP menstimulasi sekresi air dalam cairan pankreas dan bilus, menyebabkan penghambatan sekresi asam lambung serta absorpsi dari lumen intestinal.

Organ target utama sekretin adalah pankreas yang membebaskan cairan kaya bikarbonat dan mengalir menuju bagian pertama intestinum tenue (duodenum) melalui duktus pankreatikus. Ion bikarbonat bersifat basa, menetralsir keasaman dan mencegah luka bakar karena asam serta menstabilkan derajat keasaman agar enzim pencernaan lain bisa bekerja. Mirip sekretin yaitu adanya bikarbonat dari sel-sel duktus biliferus dialirkan ke intestinum tenue. Saat pH intestinum dapat dikembalikan menjadi normal, maka sekresi dari sekretin akan dihentikan.

G. Motilin

Motilin merupakan peptida dengan 22 asam amino, disekresikan oleh endokrinosit di mukosa intestinum tenue proksimal. Berdasarkan dari susunan asam amino, motilin tidak berhubungan dengan hormon-hormon yang lain. Motilitin bertugas dalam pengontrolan pola kontraksi otot polos di bagian atas saluran gastrointestinal. Ada dua status dasar motilitas lambung dan intestinum tenue, yaitu pada saat makanan ada di saluran tersebut status di antara pencernaan makan satu dengan yang lain.

Motilin disekresikan ke sirkulasi selama makanan dalam lambung dan intestinum tenue pada interval sekitar 100 menit. Sekresi motilin yang melimpah ini berhubungan kontraksi yang mengosongkan lambung dan intestinum tenue dari material pencernaan (*migrating motor complex*). Kontrol sekresi motilin sampai sejauh ini belum diketahui dengan pasti, meskipun beberapa studi menyarankan kondisi pH alkalin di duodenum akan menstimulasi pembebasan motilin. Studi lain yang menarik menyebutkan erythomycin dan beberapa antibiotika bertindak sebagai antagonis nonpeptida motilin dan kadang digunakan sebagai pemicu motilitas gastrointestinal. Pemberian dosis rendah erythromycin akan menginduksi migrasi kompleks motor yang mendukung sekresi motilin.

H. Struktur Ghrelin dan Reseptornya

Ghrelin disintesis sebagai preprohormon dan kemudian secara proteolitik diubah menjadi peptida dengan 28 asam amino. Hal unik dalam sintesis hormon ghrelin yaitu adanya modifikasi rantai hormon dalam bentuk asam n-oktanoik yang terikat pada salah satu rantai asam amino dibutuhkan untuk aktivitas biologinya. Sebagian besar sumber ghrelin yang bersirkulasi berasal dari saluran gastrointestinal, utamanya dari lambung namun juga ada dalam jumlah sedikit dari intestinum. Bagian hipotalamus di otak merupakan sumber ghrelin, sejumlah kecil dihasilkan juga dari plasenta, ginjal serta kelenjar hipofisis.

Reseptor ghrelin lebih dahulu dikenal sebelum hormon ghrelin ditemukan. Sel-sel yang berada di hipofisis anterior dijumpai mengandung reseptor ghrelin yang ketika diaktivasi akan menstimulasi sekresi hormon pertumbuhan. Reseptor ghrelin itu kemudian diberi nama *growth hormone secretagogue receptor* atau GHS-R. Sementara itu, ligand untuk GHS-R pertama kali dikabarkan pada tahun 1999 sebagai ghrelin, dan nama ghrelin diberikan karena kemampuannya untuk memacu sekresi hormon pertumbuhan (ghre = tumbuh).

Aktivitas ghrelin memodulasi perilaku makan dan keseimbangan energi dapat dijelaskan dengan baik oleh keberadaan reseptor ghrelin di area hipotalamus yang berhubungan pengaturan rasa lapar. Reseptor juga ditemukan dalam jumlah banyak di area otak seperti hippocampus dan daerah tegmental. Tentu saja, ghrelin mengaktifasi beberapa sirkuit yang sama dan terlibat dalam metabolisme obat-obatan yang mungkin juga berhubungan dengan efek hormon terhadap rasa lapar.

I. Efek Fisiologi Ghrelin dan Kontrol Sekresi

Setidaknya terdapat 2 (dua) aktivitas biologi utama ghrelin yang dijelaskan sebagai berikut:

1. Stimulasi sekresi hormon pertumbuhan: ghrelin sebagai ligand GHS-R, menstimulasi sekresi hormon pertumbuhan. Adanya signal ghrelin terintegrasi dengan hormon pembebas hormon pertumbuhan dan somatostatin untuk mengontrol waktu dan kelimpahan sekresi hormon pertumbuhan.
2. Regulasi keseimbangan energi: Pada rodensia dan manusia, ghrelin berfungsi untuk meningkatkan rasa lapar melalui pusat rasa lapar di hipotalamus. Hal ini menjadi masuk akal ketika berhubungan dengan peningkatan konsentrasi plasma ghrelin selama periode berpuasa. Hal ini juga terjadi pada manusia yang diinjeksi dengan ghrelin yang akan meningkat rasa laparnya.

Ghrelin nampaknya meningkatkan penggunaan lipid di jaringan adiposa, yang kadang jika dipikirkan terjadi paradoks dengan hormon pertumbuhan yang mempunyai efek berlawanan. Secara keseluruhan, ghrelin nampaknya merupakan satu diantara beberapa signal hormon yang mengkomunikasikan tahap keseimbangan energi dalam tubuh dengan otak. Efek lain ghrelin yaitu menstimulasi pengosongan lambung dan mempunyai beberapa efek positif terhadap fungsi kardiovaskuler. Namun sejauh ini belum jelas apakah efek kardiovaskuler merupakan efek langsung ghrelin atau merupakan efek tidak langsung dari kemampuan ghrelin dalam menstimulasi sekresi hormon pertumbuhan.

J. Enteroglukagon dan Glucagon-Like Peptides

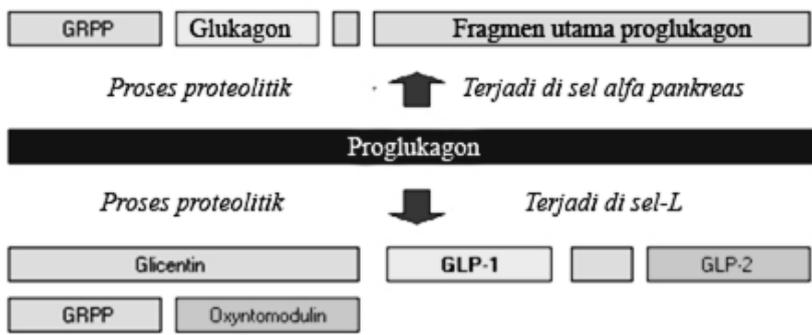
Glukagon merupakan hormon peptida yang disekresikan dari pulau Langerhans pankreas yang berperan dalam kontrol metabolisme glukosa. Seperti telah dijelaskan di bab sebelumnya, glukagon awalnya disintesis sebagai protein proglukagon, pada mamal di kodekan dengan gen tunggal. Di dalam sel alfa pankreas, proglukagon dikonversikan menjadi glukagon dan beberapa sekuen peptida inaktif oleh reaksi proteolitik. Menariknya, gen proglukagon juga diekspresikan di bagian terminal Intestinum tenue dan Intestinum crassum yang nantinya dihasilkan beberapa peptida yang berbeda dengan sifat karakteristik glukagon. Jalur alternatif proglukagon yang terjadi di endokrinosit intestinum disebut sel-L. Oleh karena peptida yang dihasilkan tersebut mempunyai reaksi silang dengan antisera dalam melawan glukagon, sehingga kelompok peptida tersebut dinamakan enteroglukagon, dan terkadang secara kolektif dinamakan "proglucagon-derived peptides".

Pada pankreas dan intestinum, setidaknya ada 3 (tiga) tipe produk peptida proglukagon yang dapat dikenal sebagai berikut:

1. Peptida dengan aktivitas biologi yang telah diketahui (warna kuning), yaitu glukagon dan glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

2. Peptida yang mungkin mempunyai aktivitas biologi (warna cyan) kurang terkarakterisasi, yaitu glucagon-like peptide-2 (GLP-2) dan oxyntomodulin
3. Peptida yang tidak menunjukkan aktivitas biologi (warna abu-abu), yaitu *glicentin*, *glicentin related pancreatic peptide*, fragmen utama proglukagon.

Setiap peptida di atas disekresikan ke dalam aliran darah setelah proses ingesti makanan yang mengandung karbohidrat atau lipid.



Gambar 11.4. Produk Utama Proglukagon

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) memiliki efek utama meningkatkan pembebasan insulin sebagai respon stimulus glukosa dan bersamaan menekan sekresi glukagon. Sebagai akibatnya, injeksi hormon ini akan menurunkan kadar glukosa darah, tidak saja pada orang normal namun juga pada penderita diabetes tergantung insulin dan yang tidak tergantung insulin. Untuk alasan ini, GLP-1 sering digunakan dalam penelitian yang terkait terapi diabetes. GLP-1 berpotensi menghambat beberapa aspek fungsi pencernaan termasuk pengosongan lambung, sekresi gastrik dan sekresi pankreatik. seperti halnya peptida intestinal, GLP-1 juga disintesis pada otak, dan memainkan peranan penting dalam kontrol pencernaan makanan. Sementara itu, Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) tidak begitu jelas terkarakterisasi, namun beberapa penelitian menyebutkan hormon ini berperan dalam stimulasi proliferasi sel epithelial intestinal.

Oxyntomodulin diketahui mempunyai kemiripan dengan glukagon, namun dengan adanya ekstensi 8 asam amino di rangkaian C-terminus. Telah terbukti secara laboratoris, hormon ini mempunyai aktivitas seperti glukagon namun hal ini diragukan peranan fisiologinya secara signifikan, karena hormon ini terikat pada reseptor glukagon dengan afinitas yang rendah terhadap glukagon. Efek lain dari telah didemonstrasikan termasuk dalam penghambatan sekresi gastrik dan motilitas, serta penghambatan sekresi pankreatik.

Regulasi Hormon Pada Invertebrata

Para ahli biologi telah menduga sejak lama bahwa berbagai aktivitas seperti moulting (ganti kulit), perubahan warna, siklus reproduksi dan perilaku hewan kelompok invertebrata juga dikontrol oleh hormon. Sel-sel neurosekretori pada otak diduga menjadi tempat utama sekresi hormon pada invertebrata. Neurosekresi dapat terjadi langsung ke cairan jaringan atau melalui organ neurohemal seperti pada serangga. Selain neurosekresi dari otak, hormon pada invertebrata juga diproduksi oleh organ-organ bukan saraf, seperti halnya organ-organ pada arthropoda. Umumnya hormon-hormon pada invertebrata berpengaruh pada siklus reproduksi dan pengaturan pertumbuhan yang tergantung pada faktor ekologi. Berikut ini dijabarkan beberapa hormon-hormon di invertebrata seperti annelida, Moluska, dan sejumlah serangga serta crustacea.

A. Annelida

Bagian ganglia cerebral annelida mempunyai sel-sel neurosekretori yang berpola sekresi musiman dan berhubungan dengan pertumbuhan dan reproduksi. Sel otak membebaskan hormon yang struktur kimiawinya belum sepenuhnya diketahui. Hormon yang dibebaskan dari sel-sel otak dini mungkin menghambat perkembangan sel-sel germinal seperti halnya pada nereid atau menstimulasi karakter seksual pada oligochaeta.

B. Moluska

Neurosekretori pada Moluska memiliki pengaruh terhadap proses reproduksi. Adanya variasi musiman dan sekresi dari sel neurosekretori diteliti pada Moluska dan diperoleh bahwa hormon itu mempengaruhi produksi telur atau sperma. Dalam kasus cephalopoda (sebagai contoh Octopus), ada beberapa kelenjar optik yang mengatur waktu pematangan seksual baik pada jantan maupun betina. Kelenjar-kelenjar optik tersebut dipercaya mensekresikan hormon yang mengatur gonad di bawah kontrol saraf di otak.

C. Serangga

Proses pertumbuhan, perkembangan dan metamorphosis pada serangga dikontrol oleh mekanisme hormon yang sudah diketahui dengan baik. Sel-sel neurosekretorinya berada pada otak yang terdiri atas pars intercerebralis, corpora cardiac, dan sub-oesophageal ganglia. Selain itu, kelenjar endokrin yang lain termasuk kelenjar prothoracic dan corpora allata. Kelenjar neural dan kelenjar-kelenjar endokrin merupakan kelenjar yang saling terkait dan berkoordinasi dalam aktivitas sekretorinya seperti halnya pada vertebrata.

Sel-sel neurosekretori pada otak berada di bagian dorsal dan lateral dari otak yang mempunyai hubungan dengan saraf. Pada tahap larva, sel-sel neurosekretori akan masuk dalam tahap aktivitas neurosekretori dan menghasilkan senyawa-senyawa penting yang berhubungan dengan proses metamorphosis. Sel-sel neurosekretori pada pars intercerebralis menghasilkan hormon tropic yaitu ecdysotropin yang kemudian ditransfer ke corpora cardiatata (organ neurohemal) melalui transport aksonik. Corpora cardiac letaknya berdekatan dengan otak. Selain itu, kelenjar prothoracic merupakan organ yang mempunyai percabangan dan bisa ditembus oleh tracheae dan saraf dari ganglion sub-oesophageal. Kelenjar prothoracic berdegenerasi selama periode post pupasi.

Corpora allata pada umumnya berjumlah sepasang dikelilingi oleh jaringan ikat dan berada di belakang corpora cardiac serta menerima persarafan darinya. Ada rantai aktivitas sel-sel neurosekretori pada tahap larva instar, yakni pertama-tama sel-sel neurosekretori menjadi aktif, kemudian kelenjar prothoracic dan pada akhirnya sel-sel corpora allata, meskipun peristiwa ini sudah dipelajari pada banyak macam serangga, riset yang paling baik telah dilakukan di *Rhodnius* (Wiggsworth).

D. Kontrol Metamorfosis dan Pertumbuhan

Perkembangan post embrionik serangga dimulai dengan peristiwa menetas, diikuti periode pertumbuhan dan dilanjutkan dengan beberapa periode moulting. Periode moulting atau eksdysis ini disebut metamorfosis yang diikuti dengan perubahan karakter, pematangan seksual, perubahan morfologi eksternal dan transformasi organ-organ eksternal. Dalam kasus metamorphosis tidak sempurna (hemimetabola) seperti pada belalang dan kecoa, organ-organ dewasa muncul tanpa transformasi pada tingkat larva. Karakter larva akan menghilang secara bertahap dan organ-organ dewasa akan mengalami rudimenter seperti sayap, alat genital tambahan. Pada serangga dengan metamorphosis sempurna (holometabola) seperti kupu-kupu dan ngengat, perkembangan awal tahap larva merupakan tahap pupal tanpa makanan. Dalam tahap menuju dewasa, rudimenter internal sayap larva, dan genital appendage.

Hormon dari sel-sel neurosekretori akan mengaktivasi kelenjar prothoracic untuk mensekresikan ecdysone yang kemudian menginisiasi alterasi jaringan dalam proses metamorphosis. Hormon moulting yang nyata sebenarnya berasal dari kelenjar prothoracic yang membutuhkan stimulus yang berkelanjutan dari sekresi sel-sel neurosekretori hingga periode kritisnya tercapai. Selama masa larva instar, aksi dari ecdysone dikontrol hormon juvenile (JH) yang disekresikan oleh corpora allata. Pada konsentrasi tinggi, JH akan membuat jaringan lebih responsif

terhadap hormon prothoracic. Namun apabila konsentrasi JH sangat menurun, transformasi ke dewasa akan terjadi. Hal tersebut menjelaskan periode akhir larva berhenti total. Implantasi corpora allata larva ke dalam pupa muda akan mencegah metamorphosis ke dewasa dan membuat moulting pupa akan dimulai lagi.

Lalu bagaimanakah sebenarnya mekanisme pengaturan hormon ini? Beberapa hipotesis diajukan oleh para ahli, diantaranya:

1. Kondisi nutrisi tertentu dari larva yang dibutuhkan oleh sel-sel neurosekretori menjadi aktif.
2. Impuls saraf berpengaruh terhadap irama sekresi. Kelenjar prothoracic menerima persarafan dari ganglion sub-oesophageal.
3. Sel-sel neurosekretoricorpora cardiaca bertindak sebagai sarana transport dan penyimpanan hormon pada otak.
4. Hormon juvenile (JH) yang disekresikan oleh corpora allata bersifat nonspesifik dan bertanggung jawab terhadap pemeliharaan karakter larva. Fungsi lainnya adalah memelihara aktivitas sekretori kelenjar prothoracic.

E. Neuropeptida Insekta

Istilah neuropeptida pertama kali diperkenalkan Wied dan Tim untuk peptida mediator struktur kimia yang dikenal dan disekresikan oleh sel saraf. Setelah beberapa dekade, banyak peptida yang diidentifikasi dari sistem saraf vertebrata dan invertebrata dan berada di saraf serta sistem endokrin non saraf. Daftar neuropeptida yang telah diidentifikasi dari sistem saraf invertebrata semakin meningkat dibandingkan sebelum tahun 1983. Pada saat itu hanya sekitar 7 struktur neuropeptida yang baru diketahui. Saat ini lebih dari 40 neuropeptida invertebrata telah diketahui, namun sedikit informasi mengenai fungsi fisiologi neuropeptida insekta. Sebelum konsep neuropeptida jelas didefinisikan, ilmuwan terdahulu memperkenalkan frase "neuron peptidergic" untuk mengacu pada neuron

cholinergic, adrenergic atau aminergic. Saat ini, terminology hanya diarahkan pada neuron yang mensintesis peptida untuk membebaskan substansi signal pada ujung akhiran baik di pembuluh darah (dikenal dengan neurohormon peptida) atau dalam sel tetangga melalui peptidergic, sinapsis melalui kontak sinapsis atau mekanisme parakrin.

Beberapa ilmuwan juga memperkenalkan istilah neurotropik untuk karakterisasi saraf dan elusidasi struktur neuropeptida. Saat ini, dari berbagai kajian studi, sangat lebih jelas bahwa neuropeptida memainkan peranan penting dalam mengendalikan fungsi otak insekta dan perilaku yang berbeda. Berdasarkan kesamaan struktur primer, neuropeptida dikelompokkan menjadi 3 (tiga) yaitu: (1) Intragenik; (2) Intraspesifik; dan (3) Trans-spesifik.

Kelompok intragenik merupakan peptida yang dibebaskan dari precursor yang sama dengan proteolysis yang terbatas. Sebagai contoh: Bovine proenkephalin yang mengandung 6 kopi [Met] enkephalin dan 1 kopi [Leu] enkephalin; dan prekursor FMRFa, prekursor Aplysia yang mengandung 26 kopi FMRFa dan 3 kopi FLRFa. Kelompok intraspesifik merupakan peptida yang mirip dan disintesis pada organisme yang sama namun dibebaskan dari precursor yang berbeda. Sebagai contoh: relatif polipeptida pankreas (PP) NPY yaitu Neuropeptida (NP) dengan terminal N dan t C tirosin (Y) dengan N dan C terminal tirosin (Y) residu dari otak babi; dan PYY yaitu Peptida (P) dengan N dan C terminal tirosin (Y) residu dari usus babi. Trans-spesifik merupakan peptida yang mirip, disintesis dan disintesis dalam jumlah relatif pada hewan. Contoh: AKHs (Adipose-Kinetic Hormones) arthropoda dan nonapeptida neurohipofisis.

Kelompok utama hormon yang disintesis insekta dijelaskan sebagai berikut:

1. Hormon sesungguhnya (hormon neuropeptida) yang diproduksi oleh sel-sel neurosekretori. Hormon yang berbeda merupakan kelompok hormon yang mengatur fisiologi, perkembangan dan perilaku insekta.

2. Hormon juvenile dan ecdisteroid yang diproduksi di kelenjar hormon epithelial. Peptida hormon itu disintesis pada sel neurosekretori yang keberadaannya berlimpah tidak saja di otak tetapi hampir keseluruhan sistem saraf.

Sepasang corpora cardiaca (CC), organ neurohemal yang utama, adalah sumber produk neurosekretori berasal dari otak dan neuropeptida endogen. Sementara itu, organ perisimpatik akan membebaskan material neurosekretori dari saraf ventral. Hormon sesungguhnya didefinisikan beberapa kriteria tertentu sebagaimana penyimpanan dan pembebasan dari neurohemal dan ditransportasikan melalui hemolimph. Namun, dalam banyak kasus, kriteria tersebut tidak terbukti dan selanjutnya jarang dikenal sebagai neuropeptida daripada neurohormon.

Pada dekade akhir ini, adanya elusidasi struktur primer dari neuropeptida insekta terutama dikarenakan ketersediaan metode Isolasi yang makin meningkat dengan menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), metode deteksi kimia protein, otomatisasi sekuen asam amino protein dan spektrofotometer massa. Hormon neurosekretori yang pertama diteliti berasal dari kingdom Animalia, baik vertebrata maupun invertebrata. Hormon dari otak insekta dideskripsikan sebagai faktor endokrin menginduksi pupa ngengat Gypsy (*Lymantria dispar*). Hormon neurosekretori saat itu dikenal sebagai hormon otak dan sekarang dikenal sebagai prothoracicotropic hormone (PTTH).

Secara kimia, PTTH adalah peptida yang menstimulasi sepasang kelenjar endokrin thorak (*Prothoracic glands*) untuk mensintesis dan membebaskan ecdysone, sebuah steroid yang penting untuk keseluruhan perkembangan insekta. Selanjutnya PTTH memainkan peranan penting dalam jaringan endokrin dengan mengontrol perkembangan insekta. Bukti pertama hormon dapat mengontrol metabolisme internediet pada insekta ada pada mobilisasi karbohidrat pada kecoak dan metabolisme lipid pada belalang. Meskipun struktur peptida kebanyakan spesies insekta telah

diketahui dan sebagian besar adalah data fisiologi peptida adipokinetik belalang dan peptida hypertrehalosemic kecoak, namun minim informasi mengenai neuropeptida dan hormon juvenile pada ulat sutera.

F. Biosintesis dan Aksi Neuropeptida

Bagian corpora cardiaca (CC) dari insekta merupakan organ neurohemal yang utama dari sistem endokrin yang menyimpan dan membebaskan neurohormon. Neurohormon tersebut disintesis oleh sel neurosekretori di otak. Sebagai tambahan, beberapa insekta seperti belalang, mengandung sel neurosekretori intrinsik yang diklasterisasi bersama-sama. Sel neurosekretori intrinsik mengandung sejumlah besar granula sekretori yang padat elektron. Granula tersebut merupakan sumber hormon adipokinetik (AKH). Fraksi yang menyimpan AKH akan dibebaskan dari CC menuju hemolimph yang dikontrol oleh octopamine dan adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP). Pembebasan peptida di dalam hemolimph kemudian diikuti Transportasi ke sel Sasaran, terikat pada reseptor spesifik yang terikat di membran.

G. Biosintesis Hormon Juvenile

Hormon Juvenile atau *Juvenile hormones*(JH) memainkan peranan unik hampir semua aspek perkembangan insekta dan reproduksinya termasuk embriogenesis, moulting larva, determinasi caste metamorfosis di kehidupan sosial insekta, Sintesis vitelogenin, dan perkembangan Ovarium, determinasi fase pada locust dan aphids, regulasi diapause larval dan dewasa, polimorfisme warna dan berbagai variasi aspek metabolisme yang berhubungan dengan fungsi fisiologi.

Struktur kimia JH pertama kali dideterminasi oleh Roller et al. menggunakan analisis MS, NMR dan teknik mikroderivasi. Hormon (JH-I, C18JH) menunjukkan sesquiterpenoid tidak biasa, dengan gugus epoksi didekat satu ujung akhir dan sebuah metil ester di ujung akhir lainnya.

Juvenile hormone II (C17JH) pernah diidentifikasi oleh Meyer et al. (1968) dan JH-III (C16JH) oleh Judy et al. (1973). Juvenile hormone III merupakan bentuk utama dari JH yang ditemukan di Orthopteroidea, Coleoptera, Hemiptera dan Hymenoptera.

Lepidoptera mempunyai keunikan tersendiri yaitu dijumpai adanya campuran antara JH-I and JH-II. Namun bagian *corpora allata* (CA) dari ngengat tembakau (hornworm) *Manduca sexta* yang mensekresikan JH-III sebagai tambahan JH-II dan JH-I. Pejantan dari tertentu dari Lepidoptera mensekresikan asam JH acids (JHA-I, JHA-II, JHA-III, iso-JHA-II) dari bagian CA yang kemudian akan dimetilasi pada kelenjar aksesoris. Methyl farnesoate (MF), ester sesquiterpenoid asiklik yang berkaitan erat dengan JH-III dalam hal struktur juga secara tentatif ditambahkan ke group asam JH. Methyl farnesoate dideteksi dalam kadar yang cukup tinggi dari embrio kecoa, *Nauphoeta cinerea* yang dihasilkan secara in vitro oleh CA.

H. Mekanisme Aksi Juvenile Hormone

Istilah juvenile hormone berasal dari kenyataan yang memblokir tahapan perkembangan nimfa menjadi imago atau perkembangan pupa menjadi insekta dewasa. Juvenile hormon mengontrol perubahan antara jalur alternatif perkembangan titik variasi pada siklus hidup insekta. Untuk dukungan peran JH, banyak peneliti berasumsi bahwa perbedaan konsentrasi hormon sangat bertanggung jawab untuk spesifikasi jalur perbedaan. Kebanyakan kerja kontrol hormon untuk moulting dan metamorfosis memberikan hasil yang konsisten dengan hipotesa bahwa metamorfosis pada insekta holometabolous disebabkan penurunan bertahap titer JH. Insekta holometabolous berlanjut sebagai larva hanya pada konsentrasi JH yang tinggi, tetapi pupa terjadi pada saat JH secara bertahap menurun menjadi konsentrasi sedang atau bahkan rendah, sementara insekta dewasa dibentuk tanpa kehadiran JH.

Sintesis JH-III, kehilangan cabang homolog rantai samping diketahui sekarang mengikuti jalur yang sama dengan tahap awal sintesis kolesterol. Prekursor untuk rangka karbon adalah dua unit karbon (C-2) yang merupakan produk metabolisme glukosa, leusine, isoleusine dan threonine, serta precursor asetat. Tiga unit C-2 dalam bentuk acetyl CoA menuju kondensasi enzimatis membentuk C-6 intermediet 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Senyawa HMG-CoA mengalami reduksi menjadi mevalonate dengan HMG-CoA reduktase yang membutuhkan NADPH sebagai donor electron. Tahap berikutnya dalam Biosintesis JH adalah konversi mevalonat menjadi 3-isopentenyl pyrophosphate (IPP) yang mengalami isomerisasi menjadi 3,3'-dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP). Tahap terakhir adalah kondensasi dua unit IPP dan satu unit DMAPP untuk membentuk unit dasar farnesyl pyrophosphate. Farnesyl pyrophosphate kemudian dikonversi menjadi farnesol. Farnesol dioksidasi menjadi farnesal oleh dehydrogenase yang membutuhkan NAD, yang kemudian dioksidasi menjadi asam farnesoik oleh dehydrogenase yang lain dan juga membutuhkan NAD. Tahap akhir dari Biosintesis adalah pembentukan methyl ester pada C-1 dan epoksidasi pada posisi C-10/C-11.

Rantai tahap dua terminal dalam biosintesis JH kebalikan pada Lepidoptera (sebagai contoh asam farnesois menjadi asam epoksifarnesoik kemudian baru menjadi JH-III) ketika dibandingkan dalam ordo pada situasi yang lain.

(asam farnesoik \rightarrow methyl farnesoate \rightarrow JH-III)

Prekursor cabang dari JH0, JH-I dan JH-II berasal dari propionyl-CoA. Sementara cabang unit homoisoprenoid dibentuk dari kondensasi 1 propionyl-CoA dan 2 unit acetyl-CoA units dan yang dihasilkan dari Sintesis homomevalonate intermediate yang komposisinya bervariasi di bentuk JH yang berbeda. Pada JH0 disusun oleh unit 3 homomevalonate, JH-I dari 2 homomevalonate dan 1 unit mevalonate, serta JH-II mengandung unit homomevalonate dan unit 2 mevalonate units.

I. Kontrol Sintesis Juvenile Hormone di Corpora Allata

Kemampuan corpora allata (CA) untuk mensintesis JH dikontrol oleh sinyal stimulasi dan inhibisi yang akan mencapai kelenjar melalui hemolimph atau via koneksi saraf. Mekanisme kontrol yang utama spesies insekta yang ada di sel neurosekretori otak melibatkan stimulasi tiap CA dan melibatkan mekanisme paracrine pada sel-sel kelenjar. Neuropeptida yang menstimulasi (misal: allatotropin) dan yang menghambat (misal: allatostatina) produksi JH telah dapat diisolasi dari otak beberapa spesies insekta.

Temuan peptida yang telah diekstrak secara kasar dan dimurnikan ini diperoleh dari beberapa spesies insekta dapat menstimulasi laju produksi JH oleh CA secara *in vitro* dan hal tersebut membuktikan adanya allatotropins. Ekstrak otak dari larva *Manduca sexta* nampaknya mengandung faktor yang menstimulasi sintesis JH. Tridecapeptida telah berhasil diisolasi dan diidentifikasi dari kepala *M. sexta* dewasa dan mengaktivasi sintesis JH pada insekta dewasa namun menunjukkan tidak ada pengaruh terhadap CA larva atau pupa.

Sintesis allotropin tidak mengaktivasi CA pada kumbang, *Tenebrio molitor*, locust, *Schistocerca gregaria*, kecoak, *Periplaneta americana* tetapi menstimulasi CA ngengat (*noctuid*), *Heliothis virescens*. Allatotropin, neurohormon yang disekresikan oleh sel median neurosekretori atau *median neurosecretory cells* (MNC) di otak, menstimulasi CA untuk memproduksi dan sekresi JH pada ulat sutra *Philosamia ricini* Biosduval. Allatotropin yang disintesis secara kimiawi digunakan oleh ulat sutra strukturnya analog dengan allatotropin yang diisolasi dan diidentifikasi pada *Manduca sexta*.

Berat kokon, cangkang kokon dan produksi sutra dari *Philosamia ricini* meningkat dengan perlakuan JH, hydropene dan methoprene jika dibandingkan dengan kontrol. Sementara itu, analog allatotropin non-acetylated (ATANA) menstimulasi laju sintesis JH. Asam propionic setelah

katabolisme diubah menjadi propionyl-CoA dan cabang ethyl digunakan baik untuk sintesis JH-I atau JH-II pada serangga Lepidoptera.

Selain itu juga dilaporkan bahwa dua analog allatotropin (ATAA and ATANA) meningkatkan laju biosintesis ketiga jenis homolog JH. Namun, JH-II menunjukkan stimulasi yang lebih tinggi. Perkembangan serangga dikontrol oleh JH yang dihasilkan hanya oleh corpora allata (CA), sebuah kelenjar kecil yang berada di otak. Ketiga jenis hormone (JH-I, JH-II and JH-III) telah diisolasi tidak hanya dari hemolimph dan ekstrak seluruh tubuh, namun dari inkubasi CA secara *in vitro*. Pada serangga, aktivitas CA dikontrol oleh otak yang dimediasi oleh neuropeptide. Tingkat aktivasi CA dengan adanya analog allatotropin (sintetik) diinkubasi pada waktu yang lama meningkatkan biosintesis JH dari 3 hingga 6 kali dibandingkan dengan kontrol dengan kondisi eksperimen yang sama.

Di insekta, metamorfosis diinisiasi oleh ecdysteroid pada saat konsentrasi JH di hemolimph sangat rendah atau tidak terdeteksi. Penyebab utama menurunnya titer JH adalah inaktivasi CA, kelenjar yang mensekresi JH. Biosintesis JH diregulasi melalui faktor neurohormonal atau peptida yang disekresikan dari otak.

Saat ini, sejumlah peptida yang mempengaruhi CA telah dijabarkan. Faktor lingkungan dan lingkungan mempengaruhi sel neurosekretori di otak dan mempengaruhi aktivitas CA melalui material peptidergic baik yang ditransportasi secara langsung ke CA oleh akson atau dibebaskan ke dalam hemolimph. Peptida-peptida tersebut dapat menstimulasi atau menghambat (allatostatin dan allatinhinin). Banyak kontrol saraf yang didemonstrasikan pada beberapa insekta dan umumnya aktivitasnya adalah menghambat. Mekanisme regulasi CA nampaknya berbeda antara spesies satu dengan lainnya. Peptida-peptida yang mengatur biosintesis JH di *Manduca sexta* yang inkubasi dengan waktu yang lama dan pendek. Sementara itu aksi analog allatotropic yang disintesis setelah modifikasi pada terminal N dan C serta disubstitusi norleucine untuk methionine

pada posisi 7 dan 8 berhubungan dengan fragmen aktif (amino acids -5-13) dari Mas-AT. Potensi allatotropin telah dievaluasi dengan mengukur secara in vitro laju biosintesis JH di CA *Manduca sexta*.

Dua sintetik analog (ATAA-allatotropin analogues acetylated dan ATANA-allatotropin analogues non-acetylated) diuji dan menghasilkan aktivitas in vitro yang sama. Substitusi methionine pada posisi 7 dan 8 oleh norleusine juga mempunyai efek yang sama aktivitas biologi peptide. Pada umumnya dua analog itu meningkatkan laju biosintesis ketiga homolog, tetapi JH-II menunjukkan stimulasi yang paling tinggi. Inkubasi dengan periode yang lama pada CA betina dewasa dari *Manduca sexta* dengan adanya ATANA mengaktivasi CA untuk mensintesis lebih banyak JH. Selanjutnya, sekitar 4 kali pada interval 3-6 jam dan sekitar 6 kali pada 6-9 jam dan 9-12 jam pada kondisi inkubasi yang sama. Tingkat aktivasi CA (control) tanpa ATANA juga ditemukan 1-2 kali lebih banyak pada 6-9 jam dan 9-12 jam.

Pola yang sama dari aktivitas CA juga dilaporkan Gadot et al. (1987) yang menyebutkan bahwa CA dari belalang betina yang matang seksual, *Locusta migratoria* dengan inkubasi selama 24-48 jam menunjukkan tanda kenaikan aktivitas JH dibandingkan level awal yang lebih rendah. Kadar JH yang lebih tinggi disebabkan aktivitas endogeneous JH-III CA matang atau keberadaan beberapa inhibitor in vivo yang nampaknya dibebaskan selama masa inkubasi yang lama.

Sebagai tambahan, allatotropin alam tidak mempunyai pengaruh terhadap aktivitas CA kumbang betina dewasa (*Tenebrio molitor*), belalang (*Schistocerca nitans*), dan kecoak (*Periplaneta americana*). Namun, allatotropin pada *Manduca sexta* menstimulasi biosintesis JH dengan kuat pada CA ngengat betina noctuid dewasa (*Heliothis virescens*).

Biosintesis JH dihambat oleh dua macam peptida, yaitu allatostatin dan allatinhinin. Isolasi struktur primer allatostatiin berasal dari otak *Diploptera punctata* betina dewasa yang dilakukan Woodhead et al. (1989)

yang juga mempelajari aktivitas allatostatina natural dan sintetik dengan CA *in vitro* untuk reversibilitas dan spesifisitas species sintetik allatostatina dan hasilnya memang reversible.

Laju JH disimpan kembali pada level pretreatment setelah CA ditransfer ke medium normal. Namun sebaliknya, allatostatina *Manduca sexta* yang berasal dari otak instar kelima dan tahap selanjutnya menghambat CA dengan stabil. Pembebasan allatostatina terjadi hanya dengan periode setelah makan pada tahapan larva akhir. Allatostatina mencegah CA untuk merespon faktor penstimulus dengan meningkatkan produksi JH. Secara *in vitro*, allatostatina tidak mempunyai efek menentang terhadap CA dan paparan lama dibutuhkan untuk menghambat respon CA. Isolasi dan karakterisasi peptida itu telah dipelajari dengan baik. Studi menggunakan desorpsi laser spektroskopi massa menunjukkan bahwa berat molekulnya sekitar 894 Dalton (Prof. G. Bhaskaran, Texas A&M University, USA, 1995 dalam komunikasi personal dengan Unni, et al. 2008). Menurut Bhaskaran et al. (1990), CA dari *Manduca sexta* dihambat selama periode larva instar terakhir oleh allatostatina.

Sifat fungsional peptida berbeda dari allatostatina yang menghambat secara reversible dan dapat dibalik oleh pembuangan hormone peptida. Sebuah pendekatan *in vitro* pada studi otak ulat sutera telah berhasil dicoba. Otak dari instar kelima larva hari kedua dari ulat sutera adalah mampu membentuk ketahanan hidup secara *in vitro* selama 14-16 jam pada suhu 37°C dalam keadaan gelap. Media otak disubjekkan dengan berbagai variasi teknik pemisahan molekuler untuk mengisolasi neuropeptida. Berat molekul dari protein atau peptida ditemukan berkisar antara 23kDa-40 kDa.

J. Pengaruh JH Terhadap Aktivitas Enzim Kelenjar Sutra

Pengaruh JH-II terhadap aktivitas trehalase dan fosforilase serta tingkat disakarida trehalosa pada larva ulat sutera muga (*Antheraea*

assama) telah diteliti sebelumnya oleh Choudhury dan Unni (1997) yang menemukan bahwa pemberian JH secara tropikal terhadap ecdysis instar kelima larva selama periode larva di kelenjar sutra cenderung untuk menurunkan aktivitas trehalase (dari 4.61 hingga 25.98 unit) dan meningkatkan aktivitas fosforilase (dari 3.40 hingga 82.80 unit), sementara pada hemolimph, aktivitas enzim-enzim itu ditemukan tidak signifikan. Namun JH nampaknya juga meningkatkan level trehalose di kelenjar sutra (dari 29.60 hingga 89.23 mg/gm) dan menurun pada hemolimph. Studi-studi lain juga menyebutkan bahwa aplikasi JH dan analognya menyebabkan variasi perubahan biokimiawi dalam jaringan. Aplikasi JH juga meningkatkan berat badan larva, berat kokon dan berat selubung sutra. Hal tersebut mungkin dapat terjadi karena efek stimulasi tidak langsung JH pada sel-sel kelenjar sutra untuk mensekresikan lebih banyak protein sutra dan memberikan pengaruh secara langsung hormone dalam memperpanjang instar terakhir untuk memproduksi lebih banyak sutra.

Pengamatan yang sama dilaporkan oleh kelompok yang sama pada efek JH-III terhadap enzim trehalase, fosforilase, metabolisme trehalose, glikogen pada kelenjar sutra dan hemolimph ulat sutra non mulberry (*Philosamia ricini*) selama periode larva dan penggulungan. Aplikasi tropik JH meningkatkan aktivitas trehalase pada kelenjar sutra di hari kedua instar kelima dan tahapan awal penggulungan. Pada tahap awal aplikasi JH, aktivitas fosforilase meningkat di kelenjar sutra tetapi rendah di hemolimph. Kadar trehalose yang rendah telah diteliti pada kelenjar sutra (selama periode sebelum menggulung dan saat menggulung) serta pada hemolimph larva yang telah diperlakukan. Kadar glikogen pada kelenjar sutra ulat sutra yang diperlakukan ditemukan pada kadar rendah pada tahap awal dan akhir instar kelima yang meningkat bersamaan dengan waktu penggulungan, sementara di hemolimph kadarnya menurun pada perlakuan JH dan meningkat pada tahap berikutnya.

K. Pengaruh Hormon Pada Kelenjar Sutra

Pada kebanyakan Lepidoptera dan Tricoptera, bagian posterior kelenjar mensekresikan fibroin dan satu atau beberapa protein berukuran kecil. Dalam persiapan proses menetas, kelenjar sutra lepidopteran menjadi bersifat sekretorik dan selama tiap tahapan moulting, serangga meningkatkan potensial sekresinya dengan bertambahnya ukuran dan ploiditas. Hal tersebut dikarakterisasi dengan meningkatnya fungsi di tiap instar sesuai dengan pola larva dan dimanifestasikan dengan inisiasi transkripsi RNA, dengan laju sintesis protein yang tinggi selama periode makan dan dengan ketiadaan aktivitas tersebut pada periode moulting berikutnya.

Pada tahap instar terakhir, kelenjar sutra berkembang sesuai pola metamorfik yang berbeda dari tahapan larva sebelumnya dengan peningkatan fungsi dan pemrograman kelenjar sutra untuk histolysis. Perkembangan kelenjar sutra ditingkatkan dengan perlakuan hormone pada larva. Hambatan JH terhadap fungsi kelenjar sutra, mencegah degenerasi dan secara tidak langsung menyebabkan peningkatan produksi sutra.

Dosis rendah ekdysteroid akan menstimulasi perkembangan kelenjar sutra untuk meningkatkan fungsinya, sementara dosis tinggi menyebabkan regresi dan degenerasi. Analog JH dan senyawa anti JH digunakan dalam kultur berseri untuk mengontrol kelimpahan dan kualitas sutra. Perubahan dari larva menuju pola perkembangan metamorfik disebabkan karena sejumlah kecil titer JH.

Sejumlah kecil JH pada instar larva terakhir berpengaruh terhadap kelenjar sutra melalui pengaturan makan dan waktu moulting. Fungsi kelenjar sutra tergantung suplai nutrisi yang distimulasi neurohormon otak. Sedikit peningkatan titer ekdysteroid berhubungan dengan terminasi Waktu makan dan inisiasi proses coccon mungkin berimplikasi pada kulminasi proteolysis dan saat inisiasi fungsi regresi pada kelenjar sutra.

L. Lingkup Mendatang

Ulat sutera dapat saja dieksploitasi untuk menghasilkan biomolekul dan protein penting dengan teknik biomolekuler dan rekayasa genetik. Dengan teknik standar rekayasa genetika, gen-gen yang berguna dapat dimanipulasi untuk menghasilkan biomolekul komersial. Gen-gen yang diintroduksi dari insekta yang terbaik dalam hal ini sutera yang unggul ke dalam ulat sutera untuk meningkatkan produktivitas.

Sementara itu hubungan antara sel-sel neurosekretori, materials neurosekretori, protein dan peptida yang berhubungan dengan JH telah dijabarkan dengan jelas. Selanjutnya, pengaruhnya di biosintesis sutera di kelenjar sutera telah dijelaskan dengan JH sintetik dan analoginya di ulat sutera tertentu. Studi aplikasi faktor-faktor yang ada di ulat sutera pada skala laboratorium dan kajian lapangan menyebabkan respon signifikan terhadap ulat sutera dalam hal pertumbuhan larva yang lebih baik, berat kelenjar sutera dan hasil panen serat sutera.

Daftar Pustaka

- Bertoni, E., P. M. Sprenkle, J. P. Hanifin, M. H. Stetson, and G. C. Brainard. 1992. Effect of Short Photoperiod on ATPase in the Testis of the Immature Siberian Hamster. *Biol Reprod* 47: 509-513.
- Bhaskaran, G., K. H. Dahm, P. Barrer, J. L. Pacheco, K. E. Peck, and M. Muszynska-Pytel. 1990. Allatohibin, a Neurohormonal Inhibitor of Juvenile Hormone Biosynthesis in *Manduca sexta*. *General and Comparative Endocrinology* 78: 123-136.
- Bowen, R. 2003. The Pineal Gland & Melatonin. <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/otherendo/pineal.html>.
- Dardente, H., D. G. Hazlerigg, and F. J. Ebling. 2014. Thyroid Hormone and Seasonal Rhythmicity. *Frontier in Endocrinology* 5.
- Franson, R. D. 1992. *Anatomi dan Fisiologi Ternak*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Gadot, M., A. Rafaeli, and S. W. Applebaum. 1987. Partial Purification and Characterization of Locust Allatotropin I. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology* 4: 213-223.
- Goodman, H. M. 2010. *Basic Medical Endocrinology*. Elsevier Science.
- Grocock, C. A. 1980. Effects of Age on Photo-Induced Testicular Regression, Recrudescence, and Refractoriness in the Short-Tailed Field Vole *Microtus agrestis*. *Biology of Reproduction* 23: 15-20.
- Hall, J. E. 2011. *Guyton & Hall Physiology Review*. Elsevier Health Sciences. <http://biologimediacentre.com/bioteknologi-5-membuat-insulin-dengan-bantuan-e-coli/>.
http://science.taskermilward.org.uk/mod/Year%209/YrBiol/9Biol_10.htm
<https://www.boundless.com/biology/textbooks/cellular-respiration-7/regulation-of-cellular-respiration-79/regulatory-mechanisms-for-cellular-respiration-369-11595/>
- Judy, K. J., D. A. Schooley, L. L. Dunham, M. Hall, B. J. Bergot, and J. B. Siddall. 1973. Isolation, Structure, and Absolute Configuration of a New Natural Insect Juvenile Hormone from *Manduca sexta*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 70: 1509-1513.
- Kay, I. 1998. *Introduction to Animal Physiology*. Springer.

- Laskar, P, S. Acharjee, S.S. 2015. Effect Exogenous Melatonin on Thyroxine (T4), Thyrotropin (TSH) Hormone Levels and Expression Patterns of Melatonin Receptor (MT1 and MT2) Proteins on Thyroid Gland during Different Age Groups of Male and Female Swiss Albino Mice. *Advances in BioResearch* 6: 7-14.
- Longo, D., A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, J. Jameson, and J. Loscalzo. 2011. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education.
- Luke, J. A. 1997. *The Effect of Fluoride on The Physiology of The Pineal Gland*, University of Surrey, Guilford.
- McCorry, L. K. 2008. *Essentials of Human Physiology for Pharmacy*, Second Edition. CRC Press.
- Melmed, S., and P. M. Conn. 2007. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Humana Press.
- Meyer, A. S., H. A. Schneiderman, E. Hanzmann, and J. H. Ko. 1968. The Two Juvenile Hormones from The Cecropia Silk Moth. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 60: 853-860.
- Pearce, E. C. 2009. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Peschke, E., I. Bähr, and E. Mühlbauer. 2013. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships Between Melatonin, Insulin and Glucagon. *International Journal of Molecular Science* 14: 6981-7015.
- Rastogi, S.C. 2007. *Essentials of Animal Physiology*. New Age International (P) Limited, Publishers.
- Setiadi. 2007. *Anatomi & Fisiologi Manusia*. Graha Ilmu Diana, Surabaya.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia, dari Sel ke Sistem*. 2ed. EGC, Jakarta.
- Steger, R., A. Bartke, B. Goldman, M. Soares, and F. Talamantes. 1983. Effects of Short Photoperiod on The Ability of Golden Hamster Pituitaries to Secrete Prolactin and Gonadotropins In Vitro. *Biology of Reproduction* 29: 872-878.
- Turek, F. W., J. A. Elliot, J. D. Alvis, M. Menaker. 1975. Effect of Prolonged Exposure to Nonstimulatory Photoperiods on the Activity of the Neuroendocrine-Testicular Axis of Golden Hamsters. *Biology of Reproduction* 13: 475-481.
- Van De Graaff, K. M., and R. W. Rhees. 2001. *Schaum's Easy Outline of Human Anatomy and Physiology*. McGraw-Hill.
- Wise, P. 2008. *Clearing Estrogen's Bad Name The Scientist: Exploring Life, Inspiring Inovation* No. 2015. LabX Media Group The Scientist: Exploring Life, Inspiring Inovation, Canada.