

## TINJAUAN PUSTAKA

Inseminasi buatan pada hewan peliharaan mulai dirintis oleh seorang ahli fisiologi dari Itali, yaitu Spallanzani pada tahun 1780. Pada tahun 1922 di Rusia, Ivanof untuk pertama kalinya berhasil melakukan inseminasi buatan pada sapi dan domba (Enos, 1960). Dengan menerapkan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi tersebut, maka semakin pesat perkembangan peternakan di negara-negara yang sudah maju. Pelaksanaan inseminasi buatan pada suatu populasi ternak yang besar, akan dijumpai suatu masalah dimana berahi dari ternak dalam populasi tersebut tidak bersamaan, sehingga harus dibutuhkan banyak tenaga inseminator yang selalu siap sedia pada setiap saat. Beberapa gangguan reproduksi juga sering ditemukan antara lain, berahi yang tak jelas, sistik ovarium dan lain-lain.

Sejarah Penemuan

Diawal tahun 1930 diketahui suatu zat yang dapat mengakibatkan kontraksi kuat pada rahim wanita atau relaksasi dalam memberikan penyegaran pada mani pria, oleh para ahli penyakit alat-alat kelamin wanita di New York (Kurzrok dan Lieb, 1930). Kemudian Von Euler padatahun 1935 menamakan zat tersebut Prostaglandin, yang diperoleh dari ekstrak atau sekresi kelenjar prostat dan vesika seminalis manusia dan beberapa spesies lainnya (kera, domba dan kambing), yang jika diberikan pada hewan dapat menurunkan tekanan

darah, memacu kontraksi usus dan uterus (Euler, 1936; Rowson, Tervit dan Brand, 1972; Inskeep, 1973). Penyelidikan lebih lanjut terhadap kegunaan Prostaglandin yang dilakukan oleh Rowson et al (1972), Inskeep (1973) dan Roche (1974), melaporkan bahwa pemberian Prostaglandin  $F_2$  alpha sangat efektif dalam menimbulkan regresi korpus luteum pada sapi dara atau sapi non-dara, kecuali pada hari pertama sampai dengan kari kelima setelah berahi (Louise, Hafs dan Seguin, 1973; Cooper, 1974).

### Isolasi

Setelah beberapa tahun bekerja pada identifikasi Prostaglandin, yang dimulai pada tahun 1949, Bergstrom, yang mendukung pendapat von Euler (1936), mengatakan bahwa kegiatan biologi dari ekstrak cairan seminal manusia disebabkan oleh asam lemak hidroksi yang tak jenuh dan dapat larut, berasal dari golongan lipida yang sangat aktif. Ia juga menemukan bahwa ekstrak cairan seminal tersebut mengandung lebih dari satu macam Prostaglandin. Bergstrom dan Sjövall (1957), melakukan ekstraksi kelenjar vesikular domba dan diperoleh dua macam bentuk Prostaglandin, yaitu  $PGE_1$  dan  $PGF_1$  alpha. Ekstrak ini secara murni berbentuk kristal. Walaupun mula-mula ditemukan dalam kelenjar kelamin pria dan kelenjar sekresi pembantu, sekarang diketahui pula bahwa Prostaglandin terdapat ter-

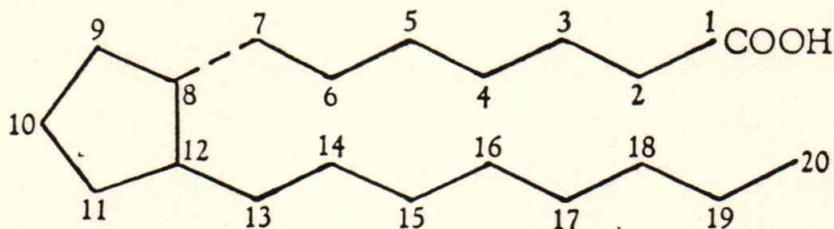
sebar luas pada cairan tubuh mamalia seperti ginjal, limpa, paru-paru, thymus, iris, thyroïd, jaringan lemak rahim, placenta, mukosa usus, lambung, susunan syaraf pusat, kelenjar adrenal, ovarium, cairan amnion dan lain-lain. Mereka mempunyai kegiatan biologi yang kuat, tergantung dari hubungannya dengan jaringan atau organ tertentu (Curtis-Prior, 1976).

### Susunan Kimia dan Penamaan

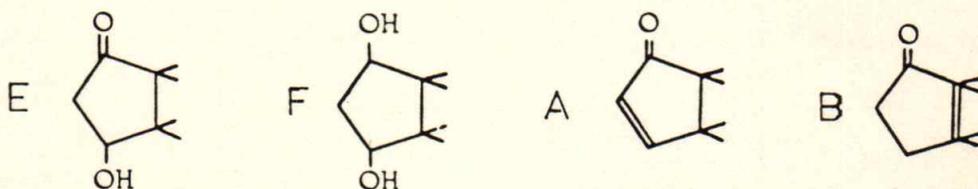
Susunan kimia dari Prostaglandin yang terdapat secara alami, metabolisme dan penamaannya belum lama ini dibahas oleh Schneider, (1972)., yang secara ringkas akan diterangkan di sini.

Susunan kimia Prostaglandin terdiri dari 20 atom C yang membentuk satu cincin siklopentana, dua rantai sisi alifatik dan sebuah gugus karboksil dari turunan asam Prostanoid. Secara klasik ada 14 macam Prostaglandin yang diketahui secara alami dan dikategorikan dalam 4 seri yang ditunjukkan oleh huruf E, F, A dan B, berdasarkan perbedaan ikatan pada 5 atom C yang membentuk cincin siklopentana, lihat gambar 2. Prostaglandin dari seri E dan F merupakan Prostaglandin utama ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGE_3$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGF_{3\alpha}$ ), sebab semua Prostaglandin lainnya berasal dari campuran tersebut. Semua Prostaglandin utama mempunyai gugus OH pada posisi atom C ke 15 dan satu "ikatan rangkap trans"

pada posisi atom C ke 13 dan 14, lihat pada gambar 5.

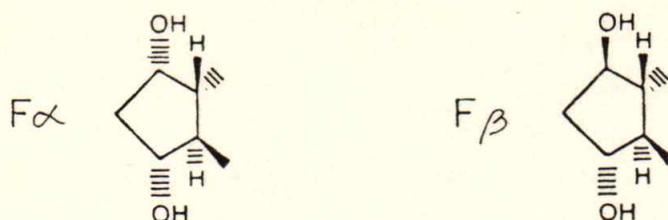


Gambar 1. Asam Prostanat. Kutipan dari Pickles, V. R. 1969. *Nature.*, 224:221-225.



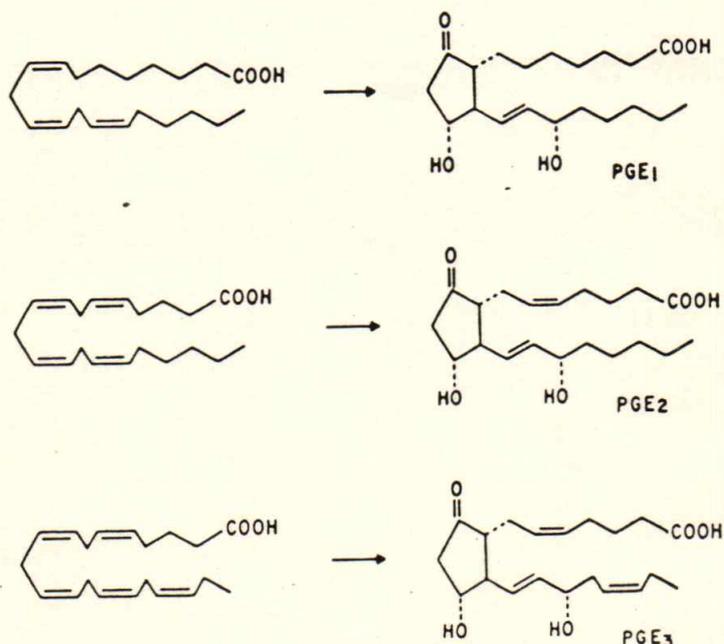
Gambar 2. Perbedaan susunan kimia pada cincin siklopentana yang membedakan seri dari Prostaglandin secara spesifik. Kutipan dari Oldham, S. 1970. *Manufact. Chem. Aerosol. News.* Nov., p 49.

Samuelsson, (1963)., mengatakan bahwa struktur Prostaglandin mempunyai kemungkinan membentuk stereoisomer. Sistem alpha/beta dipergunakan untuk merumuskan stereokimia dari pada kegunaan cincin siklopentana. Unsur alpha diorientasikan pada sisi yang sama dari cincin sebagai rantai alifatik yang menahan gugus karboksil (gugus hidroksi pada atom C ke 9 "Cis" terhadap rantai yang menahan gugus karboksil, menjadikan PGF secara alami), sedangkan unsur betha diorientasikan pada sisi cincin yang menahan rantai alkil (dari atom C ke 13 sampai dengan atom C ke 20). Lihat gambar 3.



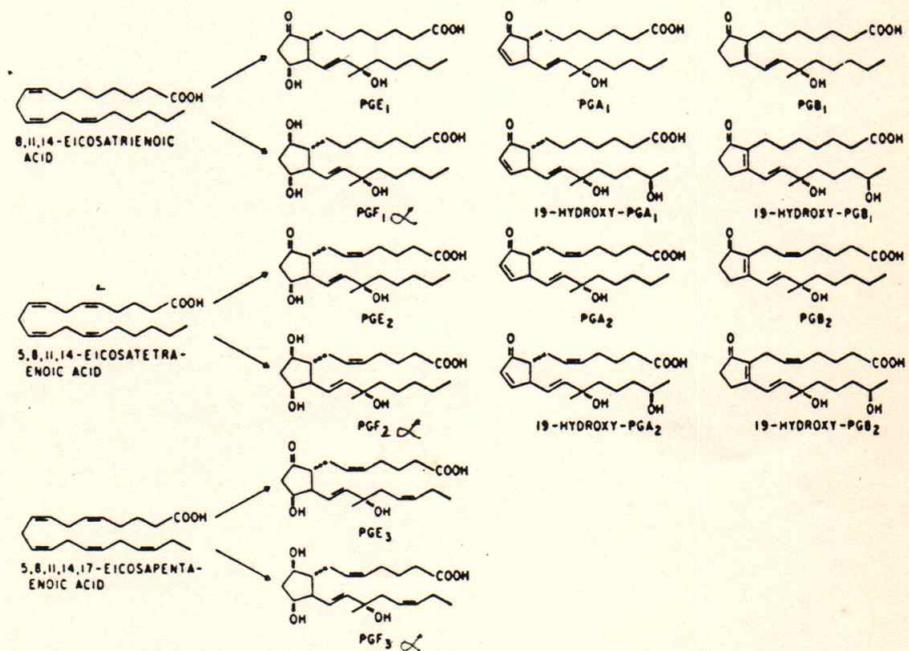
Gambar 3. Perbedaan struktur dasar antara Prostaglandin seri  $F\alpha$  dan  $F\beta$ . Kutipan dari Karim, S. M. M. and Rao, B. 1975. General Introduction and Comments. In: Prostaglandins and Reproduction. Edited by S.M.M. Karim. Lancaster. M.T.P., p 4.

Tanda angka setelah tanda huruf menunjukkan tingkat ketidak jenuhan (ikatan rangkap) yang terdapat pada rantai sisi alifatik dari molekul Prostaglandin, lihat gambar 4.



Gambar 4. Hubungan antara tipe asam lemak tak jenuh dengan Prostaglandin turunannya. Kutipan dari Oesterling, Morozowich and Roseman. 1972. J. Pharm. Sci., 61: 1861-1895.

Beberapa klasifikasi memasukkan seri 19-hidroksi Prostaglandin sebagai seri terpisah. Taylor dan Kelly, (1974)., memperlihatkan bahwa semen manusia juga mengandung 19-OH PGE<sub>1</sub> dan 19-OH PGE<sub>2</sub> (lihat gambar 5.).



Gambar 5. Struktur kimia dari Prostaglandin yang terdapat secara alami berikut bahan dasarnya. Kutipan dari Higgins and Braunwald. 1972. Am. J. Med., 53:92-112.

### Biosintesa

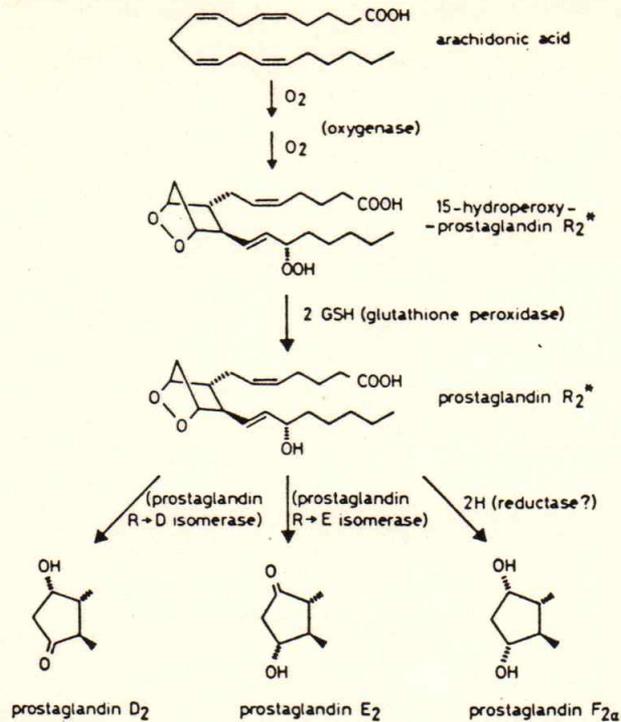
Bahan dasar untuk biosintesa Prostaglandin terdiri dari 3 asam lemak tak jenuh yaitu :

- 8.11.14-eicosatrienoic acid (bis-dihomo- $\gamma$ -linolenic acid).
- 5.8.11.14-eicosatetraenoic acid (arachidonic acid).
- 5.8.11.14.17-eicosapentaenoic acid.

Semua bahan dasar ini turunan dari asam lemak esensial yaitu asam linoleat. Biosintesa Prostaglandin dari asam lemak ini di bawah kontrol "Microsomal synthetase system" (Prostaglandin synthetase). (Van Drop, Beerthuis, Nugteren dan Vonkeman, 1964a). Biosintesa Prostaglandin terdapat banyak pada organ dan aktifitasnya dapat dihambat oleh obat-obat anti radang non steroid, misalnya Aspirin, Indomethacin, Fenamates (Collier dan Flower, 1971; Ferreira, Mondaca dan Vane, 1971; Orczyk dan Behrman, 1972; Vane, 1973; Lands dan Rome, 1975). Kemudian van Drop et al (1964b) menunjukkan bahwa Prostaglandin  $E_1$ ,  $E_2$ , dan  $E_3$  dapat dibentuk dengan menginkubasikan ekstrak kelenjar vesikular domba yaitu bis-dihomo- $\gamma$ -linolenic acid, Arachidonic acid dan 5.8.11.14.17-eicosapentaenoic acid. (lihat gambar 5).

Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa reaksi biosintesa Prostaglandin tidaklah sederhana, tetapi berlangsung dalam serangkaian langkah (Nugteren, Beerthuis dan Van Drop, 1966; Nugteren dan Hazelhof, 1973). Baru-baru ini mekanisme dari biosintesa Prostaglandin telah diusulkan yang terdiri dari 3 langkah enzimatis (Samuelsson, Granstrom dan Hamberg, 1967; Hamberg dan Samuelsson, 1973) yaitu:

- i. 2 tahap oksigenasi
- ii. Reduksi dari grup 15-hydroperoxy
- iii. Isomerisasi enzimatis atau reduksi dari 9.11-cyclic endoperoxide (lihat gambar 6).



Gambar 6. Biosintesa Prostaglandin dari asam Arachidonat. Kutipan dari Nugteren and Hazelhof. 1973. *Biochim. Biophys. Acta.*, 326:448-461.

### Pengukuran Aktifitas dari " Prostaglandin Synthetase "

Prostaglandin synthetase adalah enzim kompleks yang khas terdapat dalam sel-sel mikrosom, konsentrasi yang terbesar ada di jaringan vesika seminalis. Aktifitas dari enzim ini kemungkinan diatur oleh adrenalin dan GSH.

Ramwell, (1973)., mengemukakan bahwa secara teori ada 4 macam metoda yang dapat digunakan untuk mengukur aktifitas enzim tersebut :

- a. Metoda elektroda oksigen.
- b. Metoda konversi menjadi Prostaglandin B.
- c. Metoda reaksi Zimmerman.
- d. Metoda Radioimmunoassay (RIA).

a. Metoda elektroda oksigen.

Terdahulu telah ditunjukkan bahwa langkah utama sintesa Prostaglandin adalah persekutuan dari dua molekul oksigen ke dalam substrat Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) menjadi 15-hydroperoxy PGR<sub>2</sub>. Pengukuran secara langsung dari peningkatan oksigen dengan menggunakan elektroda, bagaimanapun tak mungkin dipraktekkan oleh karena akan didapat hasil-hasil yang tak diinginkan (Kajita and Nagasawa, 1968).

b. Metoda konversi menjadi Prostaglandin B.

Penambahan alkali pada Prostaglandin E dapat merubahnya menjadi Prostaglandin B yang mempunyai penyerapan maksimum pada panjang gelombang 278 nm. Walaupun dengan ikut sertanya persekutuan dari kofaktor hydroquinone dan hasil-hasil yang warnanya berbeda, justru merupakan penyebab kesulitan-kesulitan yang bersangkutan dengan tehnik ini.

c. Metoda reaksi Zimmerman.

Reaksi berdasarkan pada interaksi dari alkali m-dinitro benzene dengan bagian dari cincin siklopentana yang menghasilkan khromogen berwarna merah tua dengan penyerapan maksimum pada panjang gelombang 560 nm. Reaksi ini kebanyakan digunakan untuk menentukan 17-keto steroid dan memungkinkan digunakan untuk pengujian aktifitas enzim Prostaglandin synthetase berdasarkan pengukuran jumlah Prostaglandin yang dihasilkan (Corker, Noryberski and Thow, 1962).

d. Metoda Radioimmunoassay (RIA).

Penggunaan metoda Radioimmunoassay untuk pengukuran nilai hormon berkembang dengan cepatnya dalam dekade terakhir ini. Metoda RIA ini merupakan metoda yang dapat mengukur dengan ketelitian sampai  $10^{-9}$  gram (pico gram). Adanya C-arachidonic acid murni sebagai bahan dasar Prostaglandin menjadikan metoda ini sebagai metoda yang terpilih, yang mana penggunaan dari bahan dasar atau bentuk hasilnya yang diukur. Smith dan Lands, (1972)., melakukan pengukuran nilai dari hasil Prostaglandin yang terpisah pada lapisan tipis khromatografi.

Peranan Prostaglandin dalam Reproduksi

1. Peranan pada alat-alat reproduksi jantan.

Walaupun sejarah penemuan Prostaglandin didapatkan pada cairan kelenjar seminal dan air mani, tetapi sedikit sekali penelitian tentang peranan Prostaglandin pada alat-alat reproduksi jantan. Eliasson dan Risley, (1966)., menduga bahwa konsentrasi Prostaglandin yang kecil dalam vesika seminalis marmot, dapat membantu pengosongan kelenjar tersebut dan dengan demikian membantu ejakulasi. Namun dalam vas deferens kelinci, Prostaglandin E menghambat produksi "catecholamine" (Curtis-Prior, 1976). Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa fertilitas jantan berhubungan erat dengan konsentrasi Prostaglandin dalam cairan seminal (Bygdeman, Fredricsson, Svanborg dan Samuelsson, 1970).,

dikatakan bahwa rendahnya konsentrasi Prostaglandin dalam cairan seminal (khususnya PGE) ditunjukkan dengan rendahnya jumlah sperma yang aktif.

## 2. Luteolisis (regresi dari korpus luteum).

Pentingnya rahim pada proses regresi korpus luteum pertama kali dikemukakan oleh Loeb, (1923)., yang memperlihatkan bahwa marmot yang diambil rahimnya tidak mengalami siklus regresi korpus luteum, oleh karena  $\text{PGF}_2\alpha$  terdapat secara melimpah di uterus maka Loeb menganggap bahwa  $\text{PGF}_2\alpha$  sebagai zat luteolisin. Mekanisme luteolitik Prostaglandin pada ovarium hingga saat ini masih diteliti terus, walaupun telah ada yang memberikan usul antara lain: Pharriss dan Wyngarden dalam McDonald, (1980)., mengatakan bahwa  $\text{PGF}_2\alpha$  menyebabkan penyempitan pada vena utero-ovarian sehingga sel-sel luteal mengalami kekurangan darah dan akhirnya merapuh (lisis). McCracken, Carlson, Glew, Goding, Baird, Green dan Samuelsson, (1972)., pada percobaannya memperlihatkan bahwa  $\text{PGF}_2\alpha$  dilepas secara teratur dari rahim domba ke dalam vena uterina dan dengan suatu mekanisme pemindahan melawan arus (counter-current) masuk ke-arteri ovarian menuju ovarium.

## 3. Menstruasi.

Pickles, (1957)., menggunakan istilah "menstrual stimulant" untuk cairan menstruasi wanita yang dapat merangsang aktifitas kontraksi miometrium ketika menstruasi.

Tahun 1965, Pickles, Hall, Best dan Smith memberi gagasan bahwa daya yang menyebabkan kekejangan dari  $\text{PGF}_2\alpha$  merupakan penyebab rasa sakit yang utama pada masa menstruasi. Ini berarti Prostaglandin yang dilepas selama menstruasi akan mendorong kontraksi miometrium dan mungkin berperan dalam penyempitan pembuluh darah yang menyebabkan degenerasi dan deskuamasi endometrium.

#### 4. Kontrasepsi.

Sejumlah penelitian kini diarahkan pada pemanfaatan Prostaglandin untuk kontrasepsi pada manusia. Alat kontrasepsi intra-rahim (IUCD) diduga bekerja dengan cara mengerahkan pengeluaran Prostaglandin secara lokal dan bersinabung ke dalam rahim sehingga merangsang kontraksi dan mempercepat Bergeraknya ovum sehingga mencegah pembuahan (Chaudhari, 1971). Namun pengaruh luteolitik Prostaglandin pada wanita belum ditemukan. Penggunaan Prostaglandin untuk merangsang kontraksi otot polos rahim sebagai kontrasepsi, sebelum ataupun sesudah implantasi secara teknis memang dapat dilakukan tetapi secara moral perlu ditinjau kembali.