

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Biologi Umum Mencit

Mencit merupakan salah satu hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian (Hetherington dalam Monk 1987). Hewan ini dinilai cukup efisien dan ekonomis karena ukurannya yang kecil, cepat berbiak dan mudah dipelihara (Hetherington dalam Monk 1987).

Mencit liar atau mencit rumah adalah hewan yang semarga dengan mencit laboratorium. Hewan tersebut tersebar di seluruh dunia dan sering ditemukan di dekat atau di dalam gedung dan rumah yang dihuni manusia. Mencit juga banyak ditemukan di daerah lain yang tidak dekat dengan manusia, asal ada makanan dan tempat berlindung. Semua galur mencit yang ada sekarang ini merupakan turunan dari mencit liar yang sudah ditenakan secara selektif (Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

Sistem taksonomi untuk mencit menurut Arrington (1972) adalah termasuk ke dalam Kingdom: Animalia, Filum: Chordata, Subfilum: Vetebrata, Kelas: Mamalia, Ordo: Rodensia, Genus: *Mus* dan Spesies: *Musculus*

Sedangkan biologi mencit dijelaskan oleh Smith dan Mangkoewidjojo (1988) adalah sebagai berikut :

| | |
|------------------------|--------------------------------------|
| Lama hidup | : 1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun |
| Lama produksi ekonomis | : 9 bulan |
| Lama bunting | : 19-21 hari |
| Umur disapih | : 21 hari |
| Umur dewasa | : 35 hari |
| Umur dikawinkan | : 8 minggu (jantan dan betina) |
| Siklus kelamin | : poliestrus |
| Siklus estrus (berahi) | : 4-5 hari |
| Lama estrus | : 12-14 jam |
| Perkawinan | : pada waktu estrus |
| Berat dewasa | : 20-40 g jantan, 18-35 g betina |
| Berat lahir | : 0,5-1,0 g |
| Jumlah anak | : rata-rata 6, bisa mencapai 15 ekor |

| | |
|---------------------|---|
| Pernapasan | : 140-180/menit, dapat turun menjadi 80 dengan anestesi dan naik sampai 230 jika dalam keadaan stres. |
| Denyut jantung | : 600-650/menit, dapat turun menjadi 350 dengan anestesi atau naik sampai 750 dalam keadaan stres. |
| Konsumsi oksigen | : 2,38-4,48 ml/g/jam |
| Volume darah | : 75-80 ml/kg |
| Hb | : 13-16 g/ 100 ml |
| Puting susu | : 10 puting, 3 pasang di daerah dada dan 2 pasang di daerah perut |
| Perkawinan kelompok | : 4 betina dengan 1 jantan |
| Aktivitas | : nokturnal (malam) |

2.2. Ovarium

Ovarium adalah organ reproduksi primer (esensial) pada betina. Ovarium dapat bersifat endokrin, karena mampu mensekresikan hormon-hormon kelamin betina seperti estrogen dan progesteron (Toelihere 1981) dan bersifat sitogenik karena menghasilkan sel telur (oosit). Estrogen dapat mempertahankan sistem saluran kelamin betina dan sifat-sifat kelamin sekunder sedangkan progesteron digunakan untuk implantasi, mempertahankan kebuntingan dan stimulasi kelenjar susu. Hormon tersebut akan diserap langsung ke dalam peredaran darah (Frandsen 1992). Selama atau segera setelah siklus estrus folikel membesar dan ovum akan mengalami pemasakan. Pemecahan folikel atau ovulasi terjadi secara spontan pada kebanyakan spesies hewan atau akan mengalami regresi jika fase estrus tidak terjadi (Frandsen 1992). Bentuk dan ukuran ovarium berbeda-beda menurut spesies dan fase siklus estrus. Pada sapi, domba dan babi ovulasi terjadi pada bagian ovarium yang tidak bertaut pada mesovarium yang menonjol ke dalam cavum abdominalis (Toelihere 1981).

Masih menurut Toelihere (1981), ovarium terdiri dari medula dan korteks, dikelilingi oleh epitel kecambah dan pada umumnya bertambah berat 4 sampai 7 kali berat sewaktu lahir pada saat hewan pubertas. Medula ovarium terdiri dari jaringan ikat fibro-elastik yang tidak teratur, sistem syaraf dan pembuluh darah yang memasuki ovarium melalui *hilus* (pertautan antara ovarium dan mesovarium). Pembuluh darah tersusun dalam satu bentuk spiral yang definitif.

Korteks mengandung folikel-folikel atau CL pada berbagai tingkat perkembangan.

2.3. Perkembangan folikel

Pembentukan folikel dikenal sebagai folikulogenesis. Proses tersebut terjadi bersamaan dengan proses oogenesis yaitu pembentukan sel kelamin (gamet) betina atau oosit (Djuwita *et al.* 2000). Masih menurut Djuwita *et al.* (2000) oogenesis terjadi dalam dua tahap :

1. Tahap pranatal

Setelah sel benih primordial bermigrasi menuju kelenjar kelamin, sel-sel ini akan segera berdiferensiasi menjadi oogonia. Oogonia akan mengalami sejumlah pembelahan mitosis, lalu sel tersebut akan tersusun dalam kelompok-kelompok yang dikelilingi oleh sel epitel pipih yang berasal dari epitel pada lapisan permukaan kelenjar kelamin. Setelah membelah secara mitosis, oogonia akan berdiferensiasi menjadi oosit primer. Segera setelah terbentuk, oosit primer akan menggandakan DNA-nya dan memasuki tahap profase dari pembelahan meiosis pertama. Sebuah oosit primer bersama dengan sel epitel pipih yang mengelilinginya dikenal sebagai folikel primordial.

2. Tahap pascanatal

Menjelang kelahiran, semua oosit primer telah menyelesaikan tahap profase pembelahan meiosis pertama, tetapi tidak memasuki tahap metafase melainkan akan mengalami masa istirahat pada tahap *diploten (diktioten)* yaitu suatu tahap istirahat yang ditandai oleh adanya jalinan halus kromatin. Pada tahap diploten, membran inti masih utuh dan nukleolus tampak jelas yang dikenal dengan tahap *geminal vesicle (GV)*. Oosit tetap pada tahap profase dan tidak menyelesaikan pembelahan meiosis pertamanya sebelum mencapai masa pubertas.

Memasuki masa pubertas oosit primer pada tahap diploten mulai membesar, sedangkan sel epitel yang mengelilinginya berubah dari pipih menjadi kuboid. Folikel ini disebut folikel primer. Pada mulanya sel folikel berhubungan erat dengan oosit, tetapi segera setelah itu sel folikel berhubungan dengan suatu lapisan zat aseluler dan terdiri dari mukopolisakarida yang diendapkan pada permukaan oosit. Zat yang dihasilkan sel folikel ini berangsur-angsur menjadi tebal membentuk *zona pelusida*.

Dengan berangsurnya perkembangan, sel folikel mulai berproliferasi sambil membentuk beberapa lapisan seluler yang tebal di sekeliling oosit, dikenal sebagai folikel sekunder. Selanjutnya dibawah pengaruh gonadotropin dari hipofisa anterior, sel-sel folikuler terus berkembang menjadi beberapa baris seluler hingga membentuk *antrum folikuli* dan folikel tersebut disebut folikel tersier (folikel antral). Pada awalnya ruang-ruang tersebut terpisah, tetapi kemudian menyatu membentuk ruang seperti bulan sabit. Sel folikuler di sekitar oosit tetap utuh dan membentuk *kumulus ooforus*. Oosit memasuki tahap diakinesis, dilanjutkan dengan metafase I, anafase I dan telofase I. Inti bergerak ke tepi, membran inti dan nukleolus menghilang, dikenal dengan *germinal vesicle break down (GVBD)*. Antrum folikuli akan terus bertambah besar seiring dengan perkembangan folikel tersier sampai menjelang ovulasi. Pada saat ini folikel tersier disebut folikel de Graaf. Folikel tersier memiliki tiga lapis jaringan ikat (Senger 1999) yaitu, teka eksterna (lapis luar yang berangsur-angsur akan bersatu dengan stroma ovarium), teka interna (lapis bagian dalam yang kaya akan pembuluh darah) dan lapis sel granulosa atau biasa disebut membrana granulosa yang terletak di bawah teka interna. Sel granulosa dapat menghasilkan berbagai macam material dan pembentukan reseptor FSH. Produk paling penting oleh sel tersebut adalah estrogen, inhibin dan cairan folikel. Sel granulosa dipercaya berperan untuk pematangan oosit. Ketika terjadi ovulasi sel telur akan dilontarkan keluar folikel masuk ke tuba falopii, setelah itu sisa folikel ovulasi akan berkembang menjadi korpus hemoragikum (korpus rubrum). Selanjutnya korpus hemoragikum yang berupa bekuan darah akan berkembang menjadi korpus luteum yang mengandung sel lutein (menghasilkan hormon progesteron yang berfungsi menjaga kebuntingan).

2.4. Siklus Reproduksi

Reproduksi pada hewan betina merupakan proses yang kompleks dan dapat terganggu pada berbagai stadium sebelum dan sesudah permulaan reproduksi (Toilehere 1981). Hewan betina harus menghasilkan oosit yang matang untuk diovulasikan pada waktu yang tepat dan memperlihatkan estrus sebelum waktu ovulasi sehingga kemungkinan penyatuan spermatozoa dan oosit dan kemungkinan pembuahan dapat dipertinggi.

Sekali pubertas telah tercapai dan musim reproduksi telah dimulai, estrus pada hewan betina tidak bunting terjadi menurut siklus ritmik yang khas. Interval

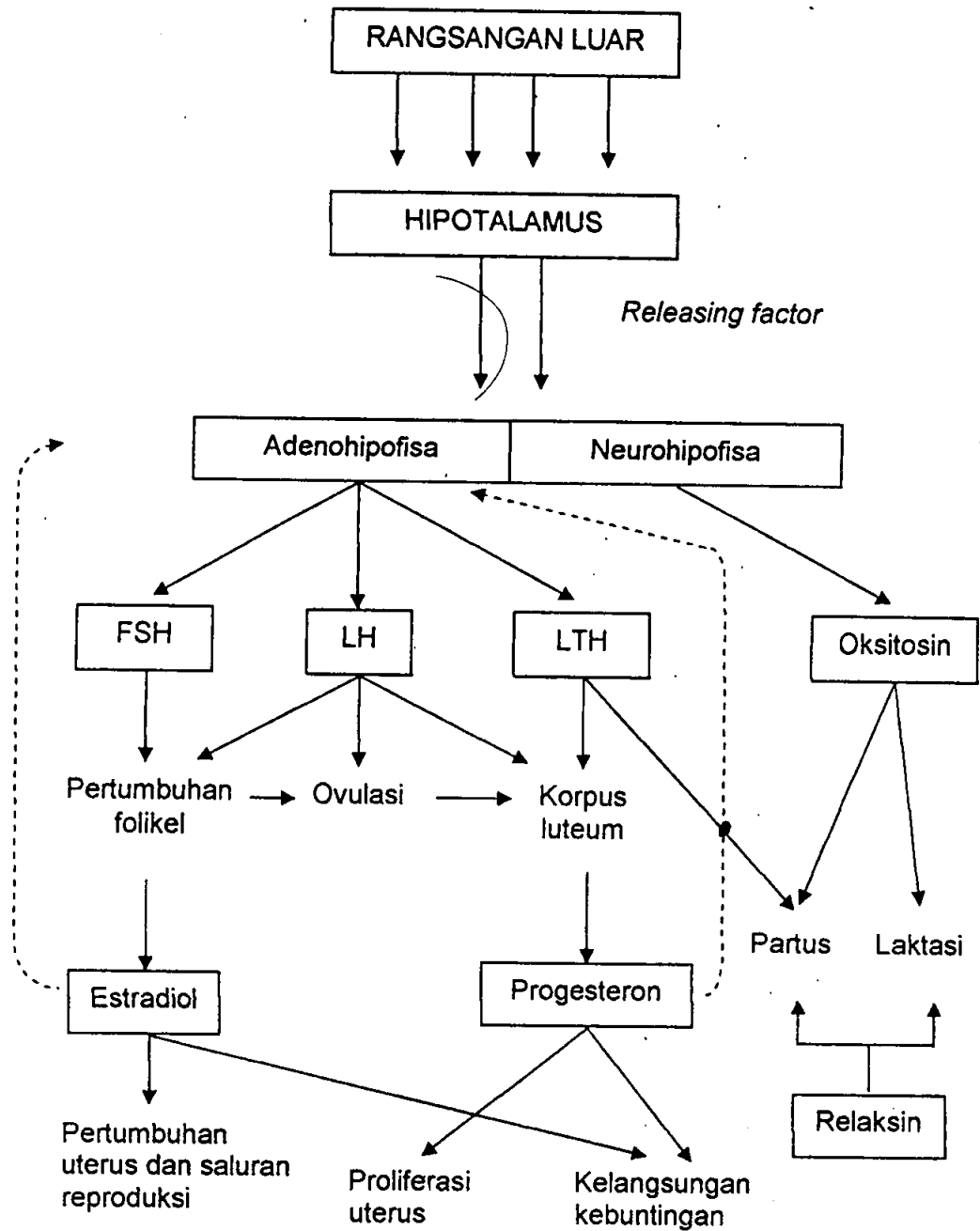
antara timbulnya satu periode birahi (estrus) ke permulaan periode birahi berikutnya dikenal sebagai suatu siklus birahi (siklus estrus). Interval-interval ini disertai oleh seri perubahan-perubahan fisiologis dalam saluran kelamin betina (Toelihere 1981).

Beberapa hewan liar seperti beruang dan serigala adalah monoestrus artinya mereka hanya mengalami satu periode estrus per tahun. Hewan-hewan betina spesies lain adalah poliestrus karena memiliki banyak periode estrus dalam siklus-siklus tertentu menurut musim atau sepanjang tahun. Walaupun setiap spesies mempunyai ciri-ciri khas dari pola siklus birahnya, namun pada dasarnya adalah sama. Siklus birahi umumnya dibagi atas empat fase (Toelihere 1981) yaitu: proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Masing-masing fase adalah subdivisi dari fase folikular (proestrus dan estrus) dan fase luteal (metestrus dan diestrus) (Senger 1999).

Proestrus adalah fase sebelum estrus yaitu periode dimana folikel de Graaf tumbuh dibawah pengaruh FSH dan menghasilkan sejumlah estradiol yang makin bertambah. Sistem reproduksi memulai persiapan-persiapan untuk pelepasan ovum dari ovarium. Estrus adalah periode yang ditandai oleh keinginan berkelamin dan penerimaan pejantan oleh betina. Selama periode ini umumnya hewan betina akan mencari dan menerima pejantan untuk berkopulasi (Senger 1999). Folikel de Graaf membesar dan menjadi matang serta ovum mengalami perubahan-perubahan ke arah pematangan. Estradiol yang dihasilkan oleh folikel de Graaf yang matang selanjutnya menyebabkan perubahan-perubahan pada saluran reproduksi dan keinginan berkelamin.

Metestrus adalah periode sesudah estrus dimana korpus luteum tumbuh cepat dari sel granulosa folikel yang telah pecah di bawah pengaruh LH dari adenohipofisa. Metestrus sebagian besar berada di bawah pengaruh progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Progesteron menghambat sekresi FSH oleh adenohipofisa sehingga menghambat pembentukan folikel de Graaf yang lain dan mencegah terjadinya estrus. Diestrus adalah periode terakhir dan terlama siklus estrus pada hewan mamalia. Korpus luteum menjadi matang dan pengaruh progesteron terhadap saluran reproduksi menjadi nyata. Endometrium lebih menebal dan kelenjar-kelenjar mengalami hipertrofi, serviks menutup dan lendir vagina mulai kabur dan lengket. Selaput mukosa vagina pucat dan otot uterus mengendor. Endometrium dan kelenjar-kelenjarnya menjadi atrofi atau beregresi ke ukuran semula. Mulai terjadi perkembangan folikel-folikel primer,

sekunder dan akhirnya kembali ke proestrus (Toelihere 1981). Pengaruh hormon-hormon pada hewan betina selama siklus estrus dan kebuntingan disajikan secara ringkas pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram skematik peranan hormon-hormon reproduksi pada hewan betina. Garis putus-putus menunjukkan mekanisme umpan balik (Dimodifikasi dari Toelihere, 1981).

2.5. PMSG

Pregnant mares serum gonadotrophin (PMSG) pertama kali ditemukan oleh Cole dan Hart (1930) dalam Hunter (1995). Hormon tersebut mencapai puncak produksi kira-kira antara 40 sampai 150 hari kebuntingan, PMSG diketahui berasal dari sekresi mangkuk endometrium. Menurut Cole dan Hart (1930), Day dan Rowlands (1940), Allen (1969) dalam Hunter (1995) hormon ini diperkirakan merangsang pembentukan korpus luteum tambahan atau folikel berlutein yang diperlukan untuk mempertahankan kebuntingan. Hormon ini digunakan untuk induksi superovulasi pada mencit. Keberhasilan respon ovulasi tergantung dari beberapa variabel diantaranya umur, berat badan, dosis, waktu administrasi dan strain dari mencit (Hogan *et al.* 1986). Hunter (1995) menambahkan bahwa respon ovarium terhadap PMSG dipengaruhi juga oleh lingkungan dan bangsa hewan. Menurut Menzer dan Schams (1979) dalam Hunter (1995) penyuntikan PMSG pada kuda tidak memicu pertumbuhan folikel atau ovulasi. Dalam darah tepi PMSG mempunyai waktu paruh 40-125 jam, lebih lambat dinonaktifkan daripada sediaan gonadotrofin asal hipofisa.

PMSG memiliki aktivitas campuran FSH dan *lutinizing hormone* (LH) dengan aktivitas FSH yang lebih kuat. Metode uji aktivitas bisa dilihat dari peningkatan berat ovarium atau uterus matang pada mencit atau tikus, kornifikasi vagina, bentuk dari korpus luteum dan ovulasi pada kelinci (Butt 1975).

2.6. Transplantasi Ovarium

Transplantasi adalah penanaman jaringan yang diambil dari tubuh yang sama atau individu lain (Kumala *et al.* 1998). Menurut Tizard (1988) penanaman jaringan pada individu yang sama disebut autotransplantasi, sedangkan jika menggunakan individu yang berbeda tetapi memiliki genetika yang sama atau kembar identik disebut isotransplantasi. Alotransplantasi adalah transplantasi yang dilakukan terhadap individu yang berbeda tetapi dari spesies yang sama. Transplantasi yang dilakukan pada individu yang berbeda dari spesies yang berbeda disebut xenotransplantasi. Pada autotransplantasi, penolakan jaringan hampir tidak ada karena jaringan yang ditransplantasikan merupakan jaringan milik sendiri, sebaliknya pada allotransplantasi dan xenotransplantasi respon penolakan atau penerimaannya dapat terjadi bergantung kepada histokompatibilitas dari donor dan resipien. Untuk mengatasi respon penolakan pada allotransplantasi dan xenotransplantasi, ovarium dapat ditransplantasikan

kepada resipien imunodefisiensi, misalnya mencit tanpa timus (*athymic mice*) (Gunasena *et al.* 1997) atau SCID mice (Gosden *et al.* 1994, Weissman *et al.* 1999).

Ginjal merupakan salah satu tempat untuk transplantasi ovarium heterotopik. Transplantasi ovarium di subkapsula ginjal telah dilaporkan oleh para peneliti sebelumnya. Mohamad *et al.* (2004) membandingkan siklus estrus, bobot uterus dan periode bunting semu pada mencit yang mengalami autotransplantasi ovarium di subkutan dan subkapsula ginjal. Cox *et al.* (1996) telah melaporkan transplantasi ovarium fetus yang dibekukan kepada resipien mencit dewasa.

Transplantasi ovarium dapat dilakukan di beberapa tempat diantaranya di bawah kapsula ginjal (Snow *et al.* 2002), di testis (Ogawa *et al.* 1999), di subkutan (Mohamad *et al.* 2004) dan rongga peritonium (Callejo *et al.* 1999). Terdapat kekurangan dan kelebihan transplantasi ovarium di subkutan dan subkapsula ginjal. Kekurangan transplantasi di subkapsula ginjal adalah ruang untuk transplantasi ovari tidak terlalu besar dan secara teknik lebih sulit dilakukan, tetapi kelebihannya adalah persembuhan lebih cepat jika dibandingkan dengan transplantasi di subkutan (Mohamad *et al.* 2004).