

# Ilmu Reproduksi Ternak

*by* Tita Damayanti

---

**Submission date:** 21-Sep-2018 03:41PM (UTC+0800)

**Submission ID:** 1005848587

**File name:** Ilmu\_Reproduksi\_Ternak.pdf (13.83M)

**Word count:** 48677

**Character count:** 320113

## Ilmu Reproduksi Ternak

Pasal 72 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 29 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).

# Ilmu Reproduksi Ternak

Dr. Tita Damayanti Lestari, drh., MSc.  
Prof. Dr. Ismudiono, drh., MS.



Airlangga University Press



© 2014 Airlangga University Press

AUP 500/01.508/01.14-B3E

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2014

Penerbit:

Airlangga University Press (AUP)

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: aup.unair@gmail.com

Dicetak oleh: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)  
(PNB 003/01.14/AUP-B3E)

**Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)**

Tita Damayanti Lestari

Ilmu reproduksi ternak / Tita Damayanti Lestari,  
Ismudiono. -- Surabaya: Airlangga University Press  
(AUP), 2014.

xx, 183 hlm.; 15,8 x 23 cm.

Bibliografi : hlm. 179-182

ISBN 978-602-7924-41-3

I. Reproduksi binatang

II. Ismudiono

I. Judul

573.6

14 15 16 17 18/ 9 8 7 6 5 4 3 2 1

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

# Sambutan

## Dekan Fakultas Peternakan

### Universitas Padjadjaran

---

11

Mewujudkan cita-cita pemenuhan kebutuhan daging dan susu nasional seharusnya menjadi tantangan bagi semua pihak yang berkecimpung di bidang peternakan, tidak terkecuali pihak Perguruan Tinggi sebagai penghasil sumberdaya manusia peternakan. Kontribusi yang bisa diberikan diantaranya dalam bentuk informasi ilmiah terkait dengan permasalahan reproduksi yang selama ini menjadi salah satu kendala dalam pengembangan populasi ternak, khususnya ternak ruminansia.

Buku *Ilmu Reproduksi Ternak* yang ditulis oleh Dr. Tita Damayanti Lestari, drh., MSc. dan Prof. Dr. Ismudiono, drh., MS. merupakan salah satu informasi ilmiah yang memberikan pengetahuan dan membantu pemahaman tentang seluk beluk bagaimana hewan ternak bereproduksi. Buku ini memaparkan aktivitas reproduksi ternak, mulai dari anatomi dan fisiologi organ reproduksi ternak jantan dan betina, proses terbentuknya sel benih spermatozoa dan sel telur, regulasi hormon dalam reproduksi, sampai terjadinya proses kebuntingan dan kelahiran.

Mengingat isinya dan penulisannya yang enak dibaca dan relatif mudah dipahami, buku ini diharapkan dapat menjadi pegangan mahasiswa program sarjana maupun pascasarjana Fakultas Peternakan Universitas Padjadjaran sebagai sumber daya manusia yang akan membangun dunia peternakan ke depan.

Bandung, 2 Desember 2013

Dekan  
Fakultas Peternakan  
Universitas Padjadjaran

Dr. Ir. Iwan Setiawan, DEA

# Kata Pengantar

---

Puji syukur kepada Allah swt atas selesainya penulisan buku Ilmu Reproduksi Ternak. Pemahaman tentang ilmu reproduksi ternak diperlukan karena merupakan ilmu yang mendasari perkembangbiakan ternak. Buku ini membahas anatomi dan fisiologi alat reproduksi ternak jantan dan betina, endokrinologi, siklus reproduksi, kebuntingan dan kelahiran serta fisiologi kelenjar susu dari beberapa jenis ternak.

Buku ini diharapkan dapat menjadi salah satu acuan bagi mahasiswa Fakultas Peternakan, Kedokteran Hewan, Sarjana Peternakan, Dokter Hewan dan semua pihak yang berminat dalam mempelajari reproduksi ternak.

Materi yang tersaji dalam buku ini sangat terbatas, oleh karena itu pembaca disarankan melengkapi dengan membaca rujukan daftar pustaka yang tercantum pada bagian akhir buku.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu penerbitan buku ini.

Bandung, Desember 2013  
Penulis

# Daftar Isi

---

<b>Sambutan Dekan Fakultas Peternakan Universitas Padjajaran</b>	v
<b>Kata Pengantar</b> .....	vii
<b>Daftar Isi</b> .....	ix
<b>Daftar Tabel</b> .....	xiii
<b>Daftar Gambar</b> .....	xv
<b>Daftar Singkatan</b> .....	xix
<b>Bab 1 Pendahuluan</b> .....	1
Perkembangbiakan Hewan .....	2
Parthenogenesis .....	3
Embriologi Alat Kelamin.....	4
Perkembangan Alat Kelamin Betina .....	5
<b>Bab 2 Anatomi dan Fisiologi Alat Reproduksi</b> .....	7
Anatomi dan Fisiologi Alat Kelamin Jantan.....	7
Anatomi dan Fisiologi Alat Kelamin Betina .....	33
<b>Bab 3 Endokrin Reproduksi</b> .....	49
Klasifikasi dan Kegunaan Hormon.....	50
Mekanisme Kerja Hormon Protein .....	51
Mekanisme Kerja Hormon Steroid.....	51
Anatomi Hipotalamus dan Hipofisis .....	54
Adenohipofisis .....	57
Neurohipofisis.....	58
Hormon-Hormon yang Berasal dari Hipotalamus.....	58

	Hormon-Hormon Steroid dari Gonad.....	66
	Hormon-Hormon dari Uterus.....	73
	Peneraan Konsentrasi Hormon.....	75
<b>Bab 4</b>	<b>Siklus Reproduksi</b> .....	81
	Fisiologi Prenatal dan Neonatal .....	81
	Pubertas.....	82
	Siklus Birahi.....	85
	Ovulasi.....	95
	Pengaruh Sinkronisasi Birahi terhadap Transpor Spermatozoa .....	99
<b>Bab 5</b>	<b>Kebuntingan dan Kelahiran</b> .....	115
	Kebuntingan .....	115
	Fisiologi Induk Selama Kebuntingan.....	117
	Perubahan Organ Reproduksi Selama Kebuntingan .....	119
	Regulasi Hormone Selama Kebuntingan .....	120
	Perubahan Fisik.....	122
	Plasenta.....	124
	Nutrisi Fetus dan Metabolisme .....	129
	Hubungan Immunologik Induk-Fetus.....	130
	Komponen-Komponen dari Sistem Imun pada Saluran Reproduksi.....	131
	Pengaturan Hormone Steroid .....	133
	Respon Terhadap Spermatozoa .....	134
	Perubahan-Perubahan Immunologik Selama Kebuntingan	135
	Implikasi Immunologi pada Kebuntingan .....	135
	Kelahiran.....	136
<b>Bab 6</b>	<b>Diagnosa Kebuntingan</b> .....	145
	Non Return Rate to Estrus (Nr) .....	146
	Eksplorasi/Palpasi Rektal.....	146
	Ultrasonografi.....	153
	Diagnosa Immunologik.....	155
	Diagnosa Kebuntingan Berdasarkan Konsentrasi Hormon	158

Progesteron .....	158
Estron Sulfat .....	159
Gonadotropin .....	160
Maternal Recognition of Pregnancy .....	160
Peran Hormon .....	163
<b>Bab 7 Kelenjar Susu .....</b>	<b>167</b>
Anatomi Makroskopis Kelenjar Susu .....	167
Morfologi.....	170
Pengaturan Hormon pada Perkembangan dan Fungsi Kelenjar Mammae .....	173
Regulasi Hormonal .....	174
Sekresi Susu .....	175
Pengeluaran Air Susu ( <i>Milk Let Down</i> ) .....	176
<b>Daftar Pustaka.....</b>	<b>179</b>
<b>Glosarium .....</b>	<b>183</b>

## Daftar Tabel

---

Tabel 1.	Variasi komposisi semen dari beberapa spesies hewan	11
Tabel 2.	Hormon-Hormon Reproduksi.....	52
Tabel 3.	Nomenklatur LH dan FSH Releasing Hormone.....	60
Tabel 4.	Lama siklus birahi, lama birahi dan ovulasi .....	85
Tabel 5.	Perbandingan ukuran ova dari beberapa mammalia	94
Tabel 6.	Perbandingan lama kebuntingan pada beberapa hewan ternak.....	116
Tabel 7.	Hormon Kebuntingan pada Kuda .....	121
Tabel 8.	Beberapa Teori Inisiasi Partus.....	137
Tabel 9.	Mekanisme Inisiasi Partus pada beberapa Ternak ....	138
Tabel 10.	Tahapan pada proses kelahiran dan mekanisme yang mengiringinya .....	141
Tabel 11.	Diagnosa Kebuntingan pada Sapi, Kerbau dan Kuda melalui palpasi rektal.....	151
Tabel 12.	Kriteria diagnostik dan ketepatan teknik ultrasonografi	154
Tabel 13.	Beberapa keuntungan menggunakan alat ultrasonografi pada ternak.....	154
Tabel 14.	Diagnosa Kebuntingan berdasarkan metoda Imunologik pada Ternak.....	156
Tabel 15.	Diagnosa kebuntingan dengan metode imunologi pada ternak.....	157
Tabel 16.	Perbandingan kelenjar susu pada beberapa ternak ..	168

# Daftar Gambar

---

<b>Gambar 1.</b>	Alat reproduksi sapi jantan .....	7
<b>Gambar 2.</b>	Alat reproduksi jantan pada beberapa hewan.....	8
<b>Gambar 3.</b>	Skema kontrol endokrin terhadap fungsi testes Kontrol hormonal, hubungan hipotalamus- hipofisis dan gonad .....	13
<b>Gambar 4.</b>	Pembentukan Spermatozoa (Spermatogenesis) ...	15
<b>Gambar 5.</b>	Sistem tubulus pada testes dan epididymis.....	23
<b>Gambar 6.</b>	Potongan melintang skrotum beserta testes .....	24
<b>Gambar 7.</b>	A. Kelenjar Asesoris dan B. Glans Penis pada beberapa hewan.....	31
<b>Gambar 8.</b>	Potongan melintang penis sapi .....	32
<b>Gambar 9.</b>	Komparatif anatomi alat reproduksi betina pada beberapa hewan .....	34
<b>Gambar 10.</b>	Sistem Reproduksi Sapi Betina .....	35
<b>Gambar 11.</b>	Ovarium mammalia.....	37
<b>Gambar 12.</b>	Mekanisme Kerja Hormon.....	52
<b>Gambar 13.</b>	Skema pelepasan releasing neurohormon yang berasal dari sel saraf hipotalamus ke dalam pembuluh portal untuk ditransport ke hipofisis anterior melalui saluran portal hipotalamo-hipofisis.....	56
<b>Gambar 14.</b>	Anatomi Hipotalamus & Hipofisis .....	57
<b>Gambar 15.</b>	Rumus bangun hormon steroid .....	66
<b>Gambar 16.</b>	Biosintesis hormone steroid dari kolesterol .....	67

<b>Gambar 17.</b>	Testosteron bukan merupakan bentuk biologi aktif, tetapi diubah dalam bentuk dehidrotosteron yang akan berikatan dengan reseptor pada inti sel .....	69
<b>Gambar 18.</b>	Struktur kimia zat yang aksi biologiknya mirip estrogen yang berasal dari tanaman.....	70
<b>Gambar 19.</b>	Struktur kimia Di Ethyl Stilbestrol (DES).....	71
<b>Gambar 20.</b>	Transpor spermatozoa dan hambatannya di dalam alat reproduksi betina .....	100
<b>Gambar 21.</b>	Serangkaian kejadian di dalam saluran reproduksi betina; mulai dari penangkapan sel telur oleh fimbriae, fertilisasi, cleavage dan perkembangan blastosis .....	104
<b>Gambar 22.</b>	Perkembangan zygote sampai dengan Blastosis..	109
<b>Gambar 23.</b>	Proses gastrulasi.....	109
<b>Gambar 24.</b>	Membran ekstra embrionik .....	111
<b>Gambar 25.</b>	Klasifikasi tipe plasenta berdasarkan distribusi villi khorion .....	125
<b>Gambar 26.</b>	Hubungan antara kotiledon (induk) dengan mikrokotiledon (fetus) .....	126
<b>Gambar 27.</b>	Bentuk hubungan khorion dan karunkula pada domba .....	127
<b>Gambar 28.</b>	Hubungan (pertautan) antara khorion dan karunkula pada sapi .....	127
<b>Gambar 29.</b>	Hubungan antara khorion dan endometrium pada Kuda dan Babi .....	127
<b>Gambar 30.</b>	Konsentrasi hormon dalam plasma pada domba sekitar waktu kelahiran ( $PGF_2\alpha$ ) di dalam sirkulasi vena uterina, dan hormon-hormon lain dalam sirkulasi perifer), pada hari 0 kelahiran.....	143
<b>Gambar 31.</b>	Konsentrasi hormon dalam plasma pada sapi sekitar waktu kelahiran ( $PGF_2\alpha$ ) di dalam sirkulasi vena uterina, dan hormon-hormon lain dalam sirkulasi perifer), pada hari 0 kelahiran.....	144
<b>Gambar 32.</b>	Tulang pelvis tampak anterior dan lateral .....	147

<b>Gambar 33.</b>	Posisi uterus pada sapi dara dan sapi dewasa (sudah pernah beranak) Dalam keadaan tidak bunting...	148
<b>Gambar 34.</b>	Posisi uterus dalam rongga pelvis pada palpasi rektal pada umur kebuntingan 30 hari .....	149
<b>Gambar 35.</b>	Posisi uterus pada palpasi rektal pada umur kebuntingan 60 dan 90 hari .....	150
<b>Gambar 36.</b>	Selaput fetus dengan kotiledon pada umur kebuntingan 90 hari dan terabanya fremitus arteria uterina media pada umur kebuntingan 4 bulan .....	152
<b>Gambar 37.</b>	Prinsip dari peneraan progesteron (P4) untuk diagnosa kebuntingan pada ternak. Test dilakukan pada susu atau darah selama satu siklus dari perkawinan atau inseminasi.....	158
<b>Gambar 38.</b>	Prinsip Hemagglutination Test untuk deteksi eCG atau PMSG. Inhibisi terhadap hemaglutinasi hasilnya positif berarti terjadi kebuntingan. Apabila terjadi hemaglutinasi artinya negatif yaitu tidak bunting .....	160
<b>Gambar 39.</b>	Mekanisme kerja interferon-tau (IFN- $\tau$ ) pada endometrium uterus sapi, kambing dan domba .....	163
<b>Gambar 40.</b>	Kelenjar susu sapi .....	168
<b>Gambar 41.</b>	Sistem kelenjar Mammae .....	169
<b>Gambar 42.</b>	Struktur puting.....	169
<b>Gambar 43.</b>	Diagram Alveolus, lobus saluran dan sisterna kelenjar susu .....	171
<b>Gambar 44.</b>	Diagram pembuluh darah arteri yang menyuplai darah ke ambing.....	172
<b>Gambar 45.</b>	Pengeluaran air susu ( <i>milk let down</i> ). Isapan pada puting susu merangsang saraf ke hipotalamus untuk mensekresikan oksitosin dari hipofisis posterior yang akan merangsang mioepithel untuk kontraksi memeras alveoli dan menyebabkan pengeluaran air susu.....	176

## Daftar Singkatan

---

ABP	Androgen Binding Protein
ATP	Adenosine Triphosphate
ATP	Adenosine Triphosphate
bPSPB	Bovine Pregnancy Specific Protein B
bTP-1	bovine Trophoblast Protein-1
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate
CASA	Computer-assisted Sperm Analysis
CL	Corpus Luteum
CLP	Corpus Luteum Persistence
DNA	Deoxyribonucleic Acid
eCG	Equine Chorionic Gonadotrophin
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Assay
EPF	Early Pregnancy Factor
EPSI	Endometrium Prostaglandin Synthesis Inhibitor
ER	Estrogen Reseptor
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin releasing Hormone
GPC	Gliceryl Phosphorile-choline
HI	Hemagglutination – Inhibition
HPG	Hypothalamic-Pituitary-Gonadal
IB	Inseminasi Buatan
ICF	Impedance Change Frequency
ICSH	Interstitiil Cell Stimulating Hormone
IFN- $\tau$	Interferon-tau
LH	Luteinizing Hormone
NR	Non Return to Estrus
oTP-1	ovine Trophoblast Protein-1
OTR	Reseptor Oxytocin

PGC	Premordial Germ Cell
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2 $\alpha$	Prostaglandin F2 $\alpha$
PMSG	Pregnant Mare Serum Gonadotrophin
PSA	Pregnancy-Associated Antigen
PSP60	Pregnancy Serum Protein 60
RIA	Radio Immuno Assay
RNA	Ribonucleic Acid
SQA	Sperm Quality Analyser
TEM	Transmission Electron Microscope
UTJ	Utero - Tubal Junction
UTMP	Uterin Milk Protein

Dahulu kala manusia selalu bertanya-tanya tentang asal mula terbentuknya suatu individu baru, tetapi karena keterbatasan peralatan maka perkembangan pengetahuan mengenai reproduksi sangat lamban. Sebuah dokumen tua di Yunani, mencatat kejadian-kejadian pengamatan reproduksi oleh Aristoteles yang hidup pada tahun 364–322 SM pada bukunya yang berjudul *De Generation Animalium*. Di dalam buku tersebut dituliskan suatu teori bahwa seorang anak itu berasal dari kumpulan darah menstruasi, karena sekian lama seorang ibu tidak menstruasi, maka darah mengumpul dan menjadi seorang anak. Hal ini disebabkan adanya aktivasi oleh cairan yang berasal dari penis sewaktu ejakulasi. Aristoteles juga mencatat pengamatannya pada sapi yang baru dikastrasi yang ternyata masih bisa membuahi. Sehingga ia berkesimpulan bahwa testes pada pejantan tidak mempunyai pengaruh langsung terhadap kesuburan pejantan. Fungsi testes hanya merupakan bandul pemberat supaya pipa-pipa saluran dalam badan tetap terentang dan tidak melipat sehingga aliran tidak terbandung. Pada waktu itu juga berkembang aliran *Pangenesis* yang menyatakan bahwa semen adalah cairan yang berasal dari seluruh bagian tubuh yang disalurkan ke penis melalui pipa-pipa reproduksi.

Pada tahun 1573 Coiter melakukan pengamatan terhadap korpus luteum, kemudian pada tahun 1672 disusul oleh de Graaf seorang bangsa Belanda ahli fisiologi dan histologi yang melakukan pengamatan terhadap folikel yang masak. Cakrawala pengetahuan tentang reproduksi dan dunia ilmu pengetahuan sedikit terkuak ketika pada tahun 1677 mikroskop ditemukan oleh Anthony van Leewenhock. Pada waktu itu diketahui bahwa pada semua spesies hewan jantan memproduksi jasad renik yang bergerak di dalam semennya. Jasad renik tersebut disebut sebagai *Animalcules*. Pada waktu itu timbul teori-teori baru mengenai

kebuntingan. Teori Preformationist yang menyatakan bahwa embrio sepenuhnya terjadi hanya dari telur atau animalcules saja dan bentuk pertama embrio disebut sebagai Humunculus yang telah ada dalam tubuh ayah atau induk dalam keadaan cukup lengkap hanya sangat halus dan tak dapat dilihat. Aliran yang lain adalah Epigenist yang menyatakan bahwa embrio terjadi dari penyatuan bibit yang berasal dari betina dan animalcules. Ternyata aliran Preformationist gugur setelah Swammerdam melaporkan dari hasil pengamatannya bahwa telah terjadi penyerbuan telur-telur katak oleh animalcules di luar tubuh katak.

Pada tahun 1780 seorang bangsa Itali yaitu Spalanzani melakukan percobaan dengan mencoba menyaring semen katak dengan kertas saring ke dalam bejana yang berisi air dan telur katak. Ternyata setelah dilakukan pengamatan masih ada beberapa kecebong yang merupakan hasil pembuahan. Hasil ini membuat semakin bingung walaupun tanpa disadari telah terjadi kesalahan pada waktu penyaringan semen, sehingga ada beberapa spermatozoa yang lolos. Walaupun demikian ternyata bahwa percobaannya membawa hikmah yang sangat besar yaitu telah terjadi pengenceran semen, dari setetes semen masih dapat membuahi telur dalam 12 liter air. Hal ini merupakan dasar pengenceran semen untuk inseminasi buatan di kemudian hari.

Dengan berjalannya waktu dan diketemukan peralatan-peralatan yang lebih modern, maka semakin berkembang pengetahuan tentang reproduksi.

## **PERKEMBANGBIAKAN HEWAN**

Pada dasarnya perkembangbiakan pada makhluk hidup dibagi menjadi:

Perkembangbiakan Asexual: yaitu suatu proses perkembangbiakan yang ditandai dengan tidak adanya gabungan atau persatuan antara sel jantan (sel spermatozoa) dengan sel telur (ovum). Perkembangbiakan ini terjadi hanya pada makhluk hidup tingkat rendah. Perkembangbiakan asexual dapat dibedakan atas:

Pembelahan (Fussion) yaitu dari satu sel akan membelah menjadi dua sel dan dari dua sel menjadi empat sel demikian seterusnya. Inti sel membelah, demikian pula sitoplasmanya. Contoh: paramecium, bakteri.

Budding yaitu suatu proses perkembangbiakan yang dicirikan dengan pembentukan kuncup-kuncup dari makhluk induknya, kemudian kuncup-kuncup itu melepaskan diri menjadi makhluk hidup baru. Contoh: Hydra.

Regeneratif/Vegetatif. Suatu proses perkembangbiakan asexual yang dicirikan dengan terbentuknya makhluk hidup baru dari potongan-potongan makhluk hidup yang lama. Contoh: Golongan anelida.

Perkembangbiakan Sexual yaitu suatu proses perkembangbiakan yang dicirikan dengan adanya penyatuan dari sel-sel germinatif yaitu sel benih dari jantan dengan sel benih dari betina sehingga terbentuk individu baru. Pada individu golongan tinggi, sel germinatif dihasilkan oleh organ yang disebut Gonad. Sel spermatozoa dihasilkan oleh testes sedangkan sel telur (ovum) dihasilkan oleh ovarium. Peristiwa penyatuan antara sel benih jantan (spermatozoa) dan sel benih betina (ovum) disebut Pembuahan (Fertilisasi) yang menghasilkan zygote.

Fertilisasi dibedakan:

External Fertilization (pembuahan di luar) yaitu proses pembuahan di mana sel telur dan sel spermatozoa dilepaskan secara bebas oleh masing-masing si betina dan si jantan ke luar (ke dalam air) kemudian terjadi penggabungan yang terjadi di dalam air sehingga menghasilkan zygote. Contoh: Katak dan ikan.

Internal Fertilization (pembuahan di dalam) yaitu proses pembuahan melalui kopulasi sehingga sel benih jantan dipindahkan ke dalam saluran alat kelamin betina yang sudah mengandung sel telur, kemudian terjadi penggabungan dan menghasilkan zygote.

## **PARTHENOGENESIS**

Suatu proses pembuahan dari sel telur yang sudah dewasa tanpa adanya pembuahan oleh sel benih jantan. Kejadian ini bisa terjadi secara alamiah misalnya pada lebah maupun artifisial dengan melakukan aktivasi sel telur secara fisik maupun kimiawi, tetapi individu yang dihasilkan adalah haploid ( $1n$ ) dan mandul.

Perkembangbiakan sexual terdapat dalam beberapa bentuk:

Ovipharous: yaitu perkembangbiakan seksual yang ditandai dengan si betina dan si jantan melepaskan sel benihnya di luar tubuh dan fertilisasi terjadi di luar tubuh, tidak terjadi kopulasi dan sel telur yang dilepas di luar tubuh sangat permiabel terhadap sel spermatozoa. Contoh: Ikan, katak.

Ovivipharous: yaitu perkembangbiakan seksual yang ditandai dengan si betina melepas sel telur ke dalam saluran reproduksinya, terjadi kopulasi, pembuahan terjadi di dalam saluran kelamin betina. Sel

telur tidak permiabel di luar tubuh induknya. Individu yang terbentuk untuk sementara (24 jam) berada di dalam alat kelamin betina, kemudian pertumbuhan selanjutnya terjadi di luar saluran kelamin betina. Contoh: Unggas, reptil.

Viviparous: Yaitu perkembangbiakan seksual yang ditandai dengan si betina melepaskan sel telurnya di dalam saluran reproduksinya, terjadi kopulasi, fertilisasi terjadi di dalam saluran kelamin betina. Individu yang terbentuk mengadakan perkembangan dan pertumbuhan di dalam saluran reproduksi betina sampai dilahirkan. Contoh: golongan primata dan mamalia.

### **EMBRIOLOGI ALAT KELAMIN**

Pada masa prenatal, yaitu pada stadium indifferen di mana kedua jenis kelamin embrio belum dapat dibedakan, di dalam tubuh embrio terdapat sepasang calon gonad. Calon gonad ini disebut *anlage* atau primordium dari kelenjar gonad. Tempat calon gonad ini di lereng medial dari *pronepros* kelamin. Bagian utama dari gonadal ini disebut *genital ridge* yang terdiri dari *cortex* di bagian luar dan *medulla* di bagian dalam. Fungsi gonad yang terbentuk akan menjadi normal bila *genital ridge* memperoleh apa yang disebut sebagai *Premordial Germ Cell (PGC)* atau sering disebut *primary sex cell*. *Premordial germ cell* ini berasal daerah kantong kuning telur (*endoderm*) yang dibawa ke daerah *genital ridge* melalui dua cara yaitu melalui peredaran darah (pada gol burung) dan gerakan amuboid (pada mamalia). Bilamana dalam perjalanannya mengalami hambatan, misalnya karena radiasi maka terjadi kerusakan pada PGC dan gonad yang terjadi nantinya menjadi steril. Hal ini menunjukkan bahwa tanpa adanya PGC yang masuk ke dalam gonad akan berakibat tidak berkembangnya gonad menjadi kelenjar kelamin, yaitu testes atau ovarium.

Pertumbuhan calon gonad menjadi testes akan diikuti oleh pertumbuhan pada bagian-bagian medullanya, sedangkan apabila menjadi ovarium akan diikuti perkembangan dari bagian-bagian korteknya. Perkembangan alat kelamin jantan setelah PGC bermigrasi dan sampai di *germinal ridge*, maka PGC akan dikelilingi oleh sel-sel epitel *germinal ridge*. Pada saat PGC sampai di *germinal ridge*, maka *germinal ridge* akan melengkung ke atas ke arah rongga coelom dan dari sel-sel mesenkim yang melepaskan diri akhirnya membentuk *primitive sex cord*. Sel-sel epitel dari *germinal ridge* yang terletak pada permukaan gonad disebut:

Bagian korteks gonad, sedangkan primitive sex cord akan menjadi bagian medula dari gonad. Selanjutnya bila embrio menjadi jantan, maka PGC akan menuju ke bagian medula gonad dan akan masuk ke dalam primitive sex cord, di mana proses ini akan mengawali pembentukan tubulus seminiferus. Sel-sel yang berasal dari permukaan gonad akan menjadi sel-sel penunjang (sel Sertoli) dan sel-sel interstitiil (sel Leydig) yang berasal dari sel-sel epitel yang tidak ikut membentuk tubulus seminiferus di mana akhirnya PGC akan berkembang menjadi sel-sel spermatogonia. Rete testis berkembang dari sel-sel epitel pada bagian dorsal gonad dan akan berhubungan dengan tubulus seminiferus, sedangkan tunika albugenia yang nantinya sebagai pembungkus testis berkembang dari sel-sel mesenkim gonad.

Pada stadium indifferent ini dikenal adanya tubulus/ductus mesonephricus (ductus Wolfii) dan tubulus/ductus paramesonephricus (ductus Mulleri) yang terdapat secara berpasangan. Bila individu berkembang menjadi jantan, maka tubulus/ductus mesonephricus (saluran Wolfii) berkembang menjadi saluran alat kelamin jantan yaitu vas efferens, epididimis, vas deferens, ampulla, ductus ejakulatorius dan vesikula seminalis. Sedangkan ductus paramesonephricus (saluran Muller) pada individu yang akan menjadi jantan akan mengalami rudimenter dan sisanya pada hewan jantan dewasa ditemukan sebagai uterus maskulinus, bersamaan dengan berkembangnya kelenjar prostata yang berasal dari tonjolan endodermal yang terletak pada garis primitive uretra. Alat kelamin luar pada masa embrional terbentuk dari calon saluran reproduksi yang berjalan ke bagian caudal yang berakhir pada sinus urogenitalis. Pada bagian paling caudal dari sinus urogenitalis terdapat pembengkakan yang disebut sebagai genital swelling yang pada perkembangan selanjutnya menjadi genital tubercle dan pada bagian akhir membentuk lipatan genital atau *genital fold*. Sehingga pada akhirnya pada hewan jantan *genital tubercle* akan berkembang menjadi penis; *genital fold* akan berkembang menjadi preputium dan *genital swelling* akan menjadi kantung scrotum.

## **PERKEMBANGAN ALAT KELAMIN BETINA**

Perkembangan alat kelamin betina meliputi 3 unsur pokok yaitu gonad, premordial germ cell (PGC) dan duktus paramesonephricus.

Terbentuknya ovarium terjadi setelah PGC mengalami migrasi dan masuk ke bagian korteks dari gonad. Pada awal terbentuknya, ovarium menyerupai testes yang kemudian pada bagian korteksnya terjadi

proliferasi sel-sel epitel korteks yang disebut germinal epitelium yang nantinya membentuk sejumlah oogonia. Selanjutnya pada bagian medula gonad terlihat suatu anyaman jaringan ikat, pembuluh darah, syaraf dan pembuluh limfe. Saluran kelamin betina berkembang dari saluran Muller (duktus paramesonephrikus) yang nantinya berkembang menjadi tuba falopii, uterus, serviks dan bagian proksimal vagina. Sedangkan bagian distal vagina dan kelenjar-kelenjar Bartholini terbentuk dari sinus urogenitalis. Pada individu betina duktus mesonephricus (sal Wolfii) mengalami rudimenter dan pada hewan betina didapati sebagai saluran Gardner.

Alat kelamin luar pada hewan betina pada perkembangan embrionalnya sama dengan pada hewan jantan, hanya terdapat perbedaan yaitu *genital tubercle* akan berkembang menjadi clitoris; *genital fold* akan menjadi labia minora dan *genital swelling* akan menjadi labia mayora. Sedangkan selaput hymen (selaput dara), tumbuh dan berkembang dari hasil invaginasi dinding dorsal sinus urogenitalis dan sinus urogenitalis sendiri akan berkembang menjadi urethra, vestibulum vagina dan vulva.

# ANATOMI DAN FISIOLOGI ALAT REPRODUKSI

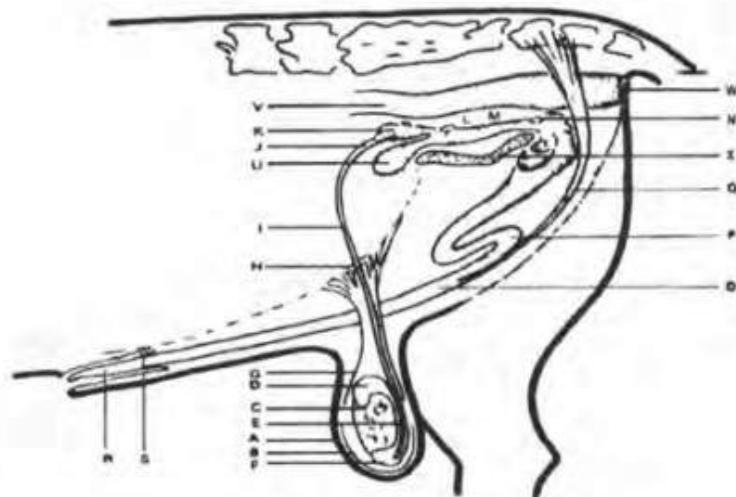
## Bab 2

### ANATOMI DAN FISIOLOGI ALAT KELAMIN JANTAN

Susunan anatomi alat kelamin hewan jantan pada umumnya terdiri dari:

1. Alat reproduksi utama yaitu gonad atau testis
2. Saluran alat reproduksi yang terdiri dari epididymis, vas deferens, ampulla dan urethra; kelenjar aksesoris yaitu kelenjar vesikula seminalis atau vesikularis, kelenjar prostata dan kelenjar bulbo urethralis atau Cowpers.
3. Alat reproduksi luar yaitu penis dan preputium serta skrotum.

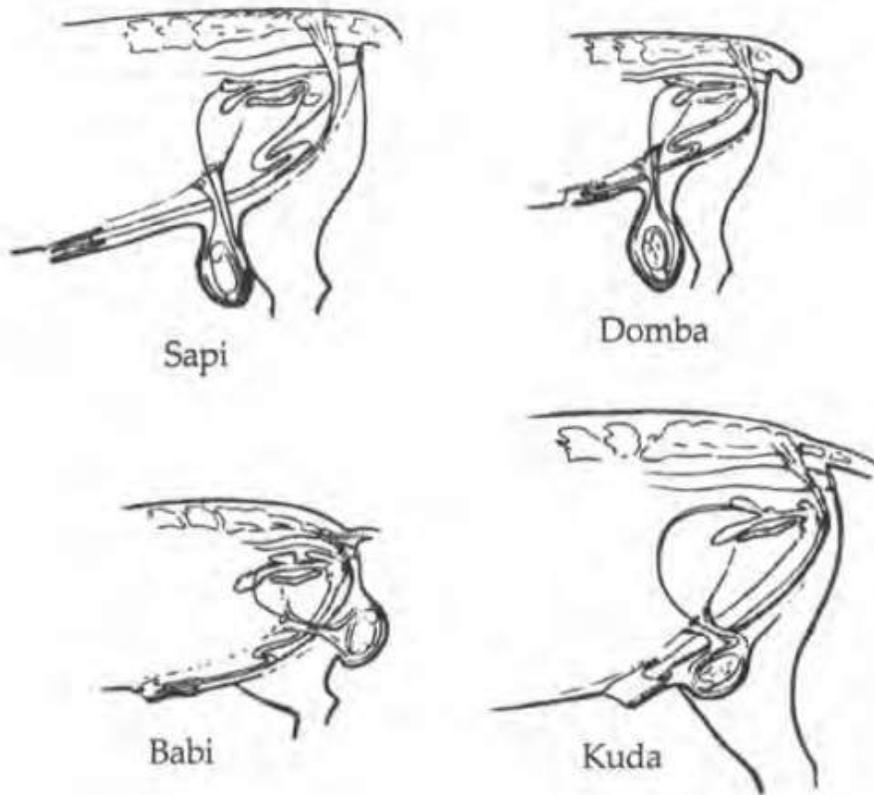
Alat reproduksi jantan dapat dilihat pada Gambar 1, sedangkan komparatif alat reproduksi ternak jantan dapat dilihat pada Gambar 2.



Keterangan:

- |                      |                         |                             |                    |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------|
| A. Kulit Skrotum     | G. Muskulus Cremaster   | M. Urethra                  | S. Preputium       |
| B. Muskulus Dartos   | H. Cincin Inguinal      | N. Kelenjar Bulbourethralis | U. Kandung kencing |
| C. Testes            | I. Vas deferens         | O. Penis                    | V. Rektum          |
| D. Kaput Epididymis  | J. Ampulla              | P. Flexura sigmoidea        | W. Anus            |
| E. Korpus Epididymis | K. Kelenjar vesikularis | Q. Muskulus Retraktor Penis | X. Pelvis          |
| F. Kauda Epididymis  | L. Kelenjar prostata    | R. Glans Penis              |                    |

**Gambar 1.** Alat reproduksi sapi jantan (Sumber: Hafez, E.S.E., 1987)



**Gambar 2.** Alat reproduksi jantan pada beberapa hewan (Sumber: Hafez, E.S.E., 1987)

### Testis

Testes dari beberapa spesies hewan agak berbeda dalam hal bentuk, ukuran dan lokasinya, walaupun struktur penyusun utamanya sama. Pada kebanyakan mamalia, testes terletak pada daerah pre pubis, merupakan kelenjar tubular berbentuk bulat lonjong terdapat sepasang kiri dan kanan. Kedudukan testes berbeda menurut spesies hewan, pada kuda testes hampir longitudinal sedangkan pada pemamah biak vertikal dan pada anjing, kucing serta babi terletak miring dorso caudal.

Testes terbungkus dalam kantong skrotum, di mana dalam skrotum berisi dua lobi testes yang masing-masing lobi mengandung satu testes. Pada golongan rodensia, testes dapat dengan mudah berpindah-pindah dari dalam skrotum ke dalam rongga perut. Hal ini terjadi pada musim kawin, di mana testes berada dalam skrotum, sedang di luar musim kawin testes berada di dalam rongga perut. Testes dapat menggantung di dalam skrotum secara bebas dengan bantuan korda spermatika, yang di dalamnya mengandung duktus deferens, pembuluh darah dan syaraf serta pembuluh limfe. Pada keadaan normal, kedua testes mempunyai besar

yang sama, berkonsistensi tidak keras dan dapat bergerak bebas ke atas dan ke bawah di dalam skrotum. Testes terbungkus oleh kapsul berwarna putih mengkilat yang disebut tunika albuginea. Tunika ini membungkus erat kapsul dan mengandung pembuluh darah yang terlihat berkelok-kelok serta pembuluh syaraf.

### Histologi Testes

Testes terdiri dari kelenjar-kelenjar yang berbentuk tubulus, dibungkus oleh selaput tebal yang disebut tunika albugenia. Pada sudut posterior organ ini terbungkus oleh selaput atau kapsula yang disebut sebagai mediastinum testes. Septula testes merupakan selaput tipis yang meluas mengelilingi mediastinum sampai ke tunika albugenia dan membagi testes menjadi 250–270 bagian berbentuk piramid yang disebut lobuli testes. Isi dari lobulus adalah tubulus seminiferus, yang merupakan tabung kecil panjang dan berkelok-kelok memenuhi seluruh kerucut lobulus. Muara tubulus seminiferus terdapat pada ujung medial dari kerucut. Pada ujung apikal dari tiap-tiap lobulus akan terjadi penyempitan lumen dan akan membentuk segmen pendek pertama dari sistem saluran kelamin yang selanjutnya akan masuk ke rete testes. Dinding tubulus seminiferus terdiri dari tiga lapisan dari luar ke dalam yaitu tunika propria, lamina basalis dan lapisan epitelium. Tunika propria terdiri atas beberapa lapisan fibroblas, yang berfungsi sebagai alat transportasi sel spermatozoa dari tubulus seminiferus ke epididymis dengan jalan kontraksi. Lapisan epitel pada tubulus seminiferus terdiri dari dua jenis sel yaitu sel-sel penyokong yang disebut sebagai sel Sertoli dan sel-sel spermatogonium. Sel-sel spermatogonium merupakan sel benih yang sejati, karena dari sel-sel inilah dihasilkan spermatozoa melalui pembelahan sel. Sel-sel spermatogonium tersusun dalam 4–8 lapisan yang menempati ruang antara membrana basalis dan lumen tubulus. Sel Sertoli berbentuk panjang, berdasar luas, melekat pada membrana basalis, berfungsi merawat sel spermatozoa yang baru saja terbentuk, menghasilkan semacam hormon (inhibin), menghasilkan protein pembawa hormon jantan (ABP = Androgen Binding Protein) dan menghasilkan cairan testes. Di antara lobuli pada testes didapatkan tunika vaskulosa yang merupakan jaringan yang bentuknya mirip jaringan ikat. Pada jaringan ini didapatkan sel-sel yang berbentuk poligonal yang disebut sebagai sel interstitiil atau sel Leydig yang merupakan sistem endokrin.

## Fisiologi Testes

Testes sebagai organ kelamin utama mempunyai dua fungsi yaitu:

1. Fungsi reproduktif: menghasilkan sel spermatozoa
2. Fungsi endokrinologis: menghasilkan hormon jantan atau androgen.

Sel spermatozoa dihasilkan di dalam tubuli seminiferi atas pengaruh FSH (Follicle Stimulating Hormone), sedangkan testosteron diproduksi oleh sel-sel interstitial yang disebut sebagai sel Leydig oleh pengaruh ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone). Proses pembentukan sel spermatozoa disebut Spermatogenesis, yang terdiri dari dua tahapan yaitu Spermatocytogenesis dan Spermiogenesis. Pada waktu lahir tubuli seminiferi tidak berlumen dan hanya ada dua jenis sel yaitu spermatogonia dan sel-sel indierent. Selama pubertas, tubuli seminiferi mulai berlumen dan epitel kecambah berubah dari bentuk sederhana menjadi bentuk kompleks yang khas bagi hewan jantan dewasa. Spermatozoa dibentuk dari sel-sel induk yang diploid, yaitu spermatogonia tipe A yang terletak pada membrana basalis. Proses spermatogenesis merupakan proses yang kompleks meliputi pembelahan dan defrensiasi sel.

Selama proses tersebut, jumlah khromosom direduksi dari diploid ( $2n=60$ ) pada sapi, menjadi haploid ( $n$ ) pada setiap sel, demikian juga terjadi reorganisasi komponen-komponen inti sel dan sitoplasma secara meluas.

Spermatocytogenesis adalah proses pembentukan spermatosit primer dan sekunder dari spermatogonia tipe A yang dikendalikan oleh FSH dari hipofisis anterior, sedangkan spermiogenesis adalah proses pembentukan spermatozoa dari spermatid yang dikendalikan oleh LH dan testosteron.

Secara umum spermatogenesis dibagi dalam empat fase, yang pada awalnya sel-sel kelamin jantan berkembang secara progresif dan bermigrasi dari membrana basalis ke arah lumen tubulus seminiferi, dimana pada waktu itu berhubungan dengan sitoplasma sel-sel Sertoli yang bertugas memberi makan (mengasuh). Fase I berlangsung selama 15–17 hari dimana terjadi pembelahan mitotik, spermatogonia menjadi dua anak sel yaitu spermatogonium dormant yang menjamin kontinuitas spermatogonia dan satu spermatogonium aktif yang membagi diri empat kali sehingga akhirnya membentuk 16 spermatosit primer ( $2n$ ). Fase II berlangsung 15 hari di sini terjadi pembelahan meiotik dari spermatosit primer ( $2n$ ) menjadi spermatosit sekunder ( $n$ ). Fase III berlangsung beberapa jam, terjadi pembelahan spermatosit sekunder menjadi spermatid. Fase IV berlangsung 15 hari, terjadi metamorphosis, di mana spermatid menjadi

spermatozoa muda tanpa pembelahan sel. Spermatozoa muda ini tidak segera masuk ke dalam lumen tubuli seminiferi melainkan dirawat dahulu oleh sel-sel Sertoli sampai protein droplet yang masih ada pada bagian pangkal ekor atau lehernya menjadi kecil. Sel-sel Sertoli ini selain bertugas

**Tabel 1.** Variasi komposisi semen dari beberapa spesies hewan

Konstituen Semen	Sapi	Domba	Babi	Kuda
Ejakulat Volume (ml)	3-8	0,8-1,2	150-200	60-100
pH	6,9 (6,4-7,8)	6,9 (5,9-7,3)	7,5 (7,3-7,8)	7,4 (7,2-7,8)
Konsentrasi spermatozoa (juta/ml)	500-2000	2000-3000	200-300	150-300
Jumlah Spermatozoa/ ejakulat (miliar)	5-15	1,6-3,6	30-60	5-15
Spermatozoa Motil (%)	40-75	60-80	50-80	40-75
Morfologi normal (%)	65-95	80-95	70-90	60-90
Air, g/100 ml	90 (87-9,5)	85	95 (94-98)	98
Natrium mg/100 ml	230 (140-280)	190 (120-250)	650 (290-850)	70
Kalium mg/100 ml	140 (80-210)	90 (50-140)	240 (30-380)	60
Kalsium mg/100 ml	44 (35-60)	11 (6-15)	5 (2-5)	20
Magnesium mg/100 ml	9 (7-12)	8 (2-13)	11 (5-14)	3
Klorida mg/100 ml	180 (110-290)	86	330 (260-430)	270 (90-450)
Fruktosa mg/100 ml	530 (150-900)	250	13 (3-50)	2 (0-6)
Sorbitol mg/100 ml	(10-140)	72 (26-120)	12 (6-18)	40 (20-60)
Asam Sitrat mg/100 ml	720(340-1150)	140 (110-260)	130 (30-330)	26 (8-53)
Inositol mg/100 ml	35 (100-500)	12 (7-14)	530 (380-630)	30 (20-47)
Glycerilphosphoryl Cholin (GPC) mg/100 ml	350 (100-500)	1650 (1100-2100)	(110-240)	(40-100)
Ergothionin mg/100 ml	Kosong	Kosong	17 (6-23)	(40-110)
Protein, g/100 ml	6,8	5,0	3,7	1,0
Plasmalogen mg/100 ml	(30-90)	380	Kosong	Kosong

Sumber: Toelihere MRT, 1985

sebagai pengasuh spermatozoa muda ternyata juga memproduksi hormon yang disebut sebagai Inhibin demikian juga sel Sertoli memproduksi suatu protein pengikat hormon jantan yang berfungsi dalam transport hormon tersebut di dalam darah disebut sebagai Androgen Binding Protein (ABP). Secara teoritis pada sapi dan domba, sebuah spermatogonia tipe A berkembang menjadi 16 spermatosit primer dan 64 spermatozoa. Karena spermatogenesis pada sapi berlangsung 50–62 hari, pada domba dan babi masing-masing 46–49 dan 35–46 hari, maka waktu yang dibutuhkan dari spermatogonium A sampai menjadi spermatozoa yang diejakulasikan pada sapi dan domba kira-kira 60–70 hari sedangkan pada babi 50–60 hari.

Jumlah spermatozoa untuk setiap hewan berbeda-beda. Tidak ada korelasi ukuran badan dengan jumlah spermatozoa yang dihasilkan per ejakulat. Berikut ini adalah variasi komponen ejakulat/semen pada beberapa spesies hewan.

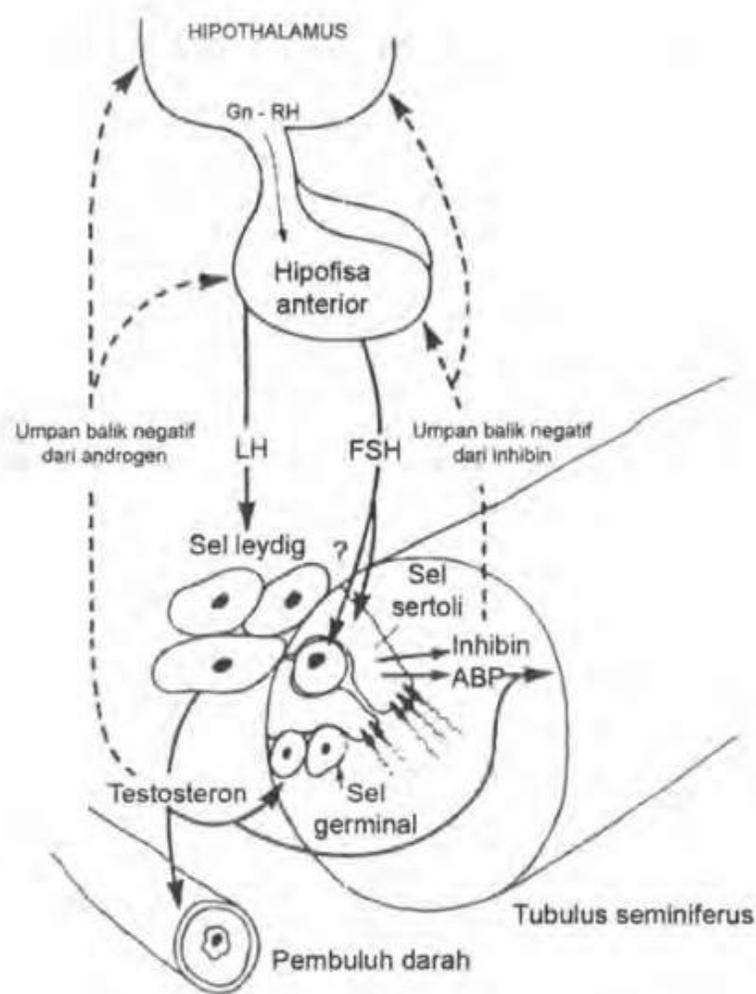
### Regulasi Hormon dalam Spermatogenesis

Dalam regulasi hormonal terhadap fungsi testes distimulasi oleh hormon gonadotropin yang secara langsung dikontrol oleh hormon gonadotropin releasing hormone (GnRH) dari hipotalamus. Oleh stimulasi dari hormon gonadotropin dari hipofisis anterior (LH dan FSH) terhadap testes, utamanya FSH akan menstimulasi sel-sel germinatif dari tubulus seminiferus untuk proses spermatogenesis selain itu FSH juga menstimulasi sel sertoli yang berada di tubulus seminiferus untuk mensekresikan ABP (Androgen Binding Protein) dan Inhibin. LH akan merangsang sel interstitial Sel Leydig yang berada pada jaringan interstitial testes untuk mensekresikan hormon Androgen. ABP merupakan protein pembawa hormon androgen dalam transport di pembuluh darah. Apabila produksi spermatozoa dianggap berlebih maka inhibin akan melakukan kontrol (negative feedback mechanism) terhadap hipotalamus dan hipofisis anterior akibatnya terjadi hambatan terhadap sekresi hormon gonadotropin releasing hormone dan hormon gonadotropin (FSH) yang akan berakibat menurunnya stimulasi terhadap spermatogenesis. Kontrol terhadap sekresi hormon gonadotropin lainnya yaitu LH juga terjadi melalui mekanisme penghambatan oleh hormon androgen yang diproduksi oleh sel Leydig. Hormon androgen melakukan kontrol melalui umpan balik negatif (negative feedback mechanism) terhadap hipotalamus dan hipofisis anterior sehingga hormon gonadotropin menurun sekresinya,

akibatnya stimulasi terhadap sel Leydig untuk menghasilkan hormon androgen juga menurun sekresinya.

### Poros Hipotalamus-Hipofisis-Gonad

Poros hipotalamus-hipofisis-gonad (Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) bertanggung jawab terhadap regulasi hormon reproduksi di dalam tubuh hewan. Pada manusia poros ini bertanggung jawab terhadap regulasi siklus menstruasi dan mengontrol produksi testosteron dan spermatogenesis. Fungsi utama poros ini pada hewan jantan adalah steroidogenesis dan spermatogenesis, poros ini juga berperan penting dalam setiap proses 1) perkembangan fenotip embrio; 2) pematangan seksual pada saat pubertas; 3) fungsi endokrin testis yang menginduksi



**Gambar 3.** Skema kontrol endokrin terhadap fungsi testes Kontrol hormonal, hubungan hipotalamus- hipofisis dan gonad (Sumber: Hafez, E.S.E., 1987)

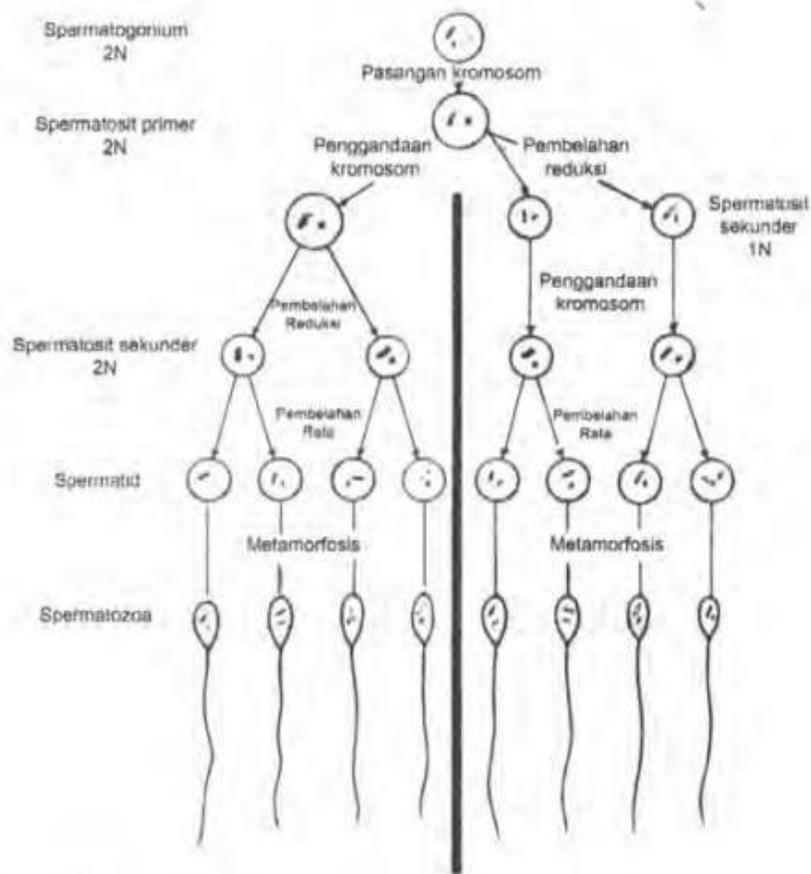
produksi testotestosterone; dan 4) fungsi eksokrin testis, yakni menginduksi produksi spermatozoa.

Hipotalamus merupakan pusat pengintegrasian poros reproduktif hormonal, Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) yang diproduksi dialirkan melalui sistem portal ke adenohipofisis menyebabkan disekresikan dan dilepaskannya hormon FSH dan LH. Pemberian GnRH secara intra vena, menyebabkan pelepasan LH yang cepat dan meningkatkan konsentrasi FSH dalam aliran darah.

Follicle Stimulating Hormone (FSH) adalah hormon gonadotropin yang disekresikan oleh hipofisis anterior dan mempunyai peran utama terhadap testis, akan berikatan dengan reseptor pada testis yang kemudian akan menyebabkan efek pada steroidogenesis dan gametogenesis. Protein yang dihasilkan oleh testis yaitu inhibin dan aktivin, mempengaruhi pelepasan FSH oleh hipofisis anterior. Peningkatan inhibin terjadi sebagai respons peningkatan FSH, kemudian terjadi umpan balik negatif terhadap hipofisis anterior untuk mengurangi pelepasan FSH. Sebaliknya Aktivin mempunyai kemampuan untuk merangsang pelepasan FSH dari hipofisis.

Pada gambar 3 digambarkan skema kontrol endokrin terhadap fungsi testes, GnRH yang disekresikan oleh hipotalamus merangsang disekresikannya FSH dan LH dari hipofisis anterior, LH merangsang sel interstitial testis (sel Leydig) untuk mensekresikan androgen terutama testotestosterone. Testotestosterone yang dialirkan ke dalam darah akan menyebabkan perkembangan sekunder seks karakteristik dan perkembangan serta pemeliharaan saluran reproduksi jantan. Androgen menekan sekresi GnRH, FSH dan LH melalui mekanisme umpan balik negatif, testotestosterone juga disekresikan ke dalam tubulus seminiferus yang mempunyai peran penting untuk proses spermatogenesis. FSH yang disekresikan akan berikatan dengan reseptor pada Sel Sertoli untuk merangsang sekresi Androgen Binding Protein (ABP), konversi testotestosterone menjadi dihidrotestosterone dan estrogen, merangsang spermatocitogenesis dan spermiogenesis serta sekresi inhibin. Inhibin yang sekresinya dialirkan ke dalam darah dan melalui mekanisme umpan balik negatif terhadap FSH tetapi tidak demikian terhadap sekresi LH.

Inhibin merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi oleh Sel Sertoli yang berperan secara nyata menghambat produksi dan sekresi FSH oleh hipofisis anterior. Terdapat dua bentuk molekuler aktif inhibin di dalam sirkulasi, yaitu inhibin A dan inhibin B. Inhibin A disusun oleh



Gambar 4. Pembentukan Spermatozoa (Spermatogenesis)

sub unit  $\alpha$  dan  $\beta A$  dan inhibin B disusun oleh sub unit  $\alpha$  dan  $\beta B$ . Molekul inhibin bersifat antagonis terhadap aktivin

Jaringan testes mempunyai kemampuan memproduksi spermatozoa yang luar biasa. Pada sapi satu gram tununan testikular menghasilkan rata-rata  $9 \times 10^6$  spermatozoa per hari. Spermatozoa yang baru terbentuk dan tidak bergerak diangkut dari tubulus seminiferus melalui rete testis oleh suatu arus cairan yang berasal dari tubuli seminiferi dan rete testis ke dalam duktuli efferentes yang bermuara ke dalam duktus epididymis.

Fungsi endokrinologis dari testes adalah menghasilkan hormon jantan atau androgen. Testes memproduksi androgen jauh sebelum terjadi spermatogenesis yang sempurna (pada sapi 1,5 bulan), dimana hormon ini diproduksi oleh sel-sel interstitiil yang disebut sel Leydig. Sel-sel interstitiil adalah sel-sel yang terdapat di antara lobuli, berbentuk poligonal teranyam bersama tununan pengikat.

## Morfologi dan Motilitas Spermatozoa

Walaupun ukuran dan bentuk spermatozoa berbeda pada berbagai jenis hewan namun struktur morfologiknya adalah sama. Panjang dan lebar kepala kira-kira 8,0 sampai 10,0 mikron kali 4,0 sampai 4,5 mikron pada spermatozoa sapi, domba dan babi, dan 7,0 mikron kali 2,7 sampai 4,0 mikron pada spermatozoa kuda. Tebal kepala lebih kurang 0,5 sampai 1,5 mikron atau kurang pada semua spesies. Badan atau bagian tengah spermatozoa mempunyai panjang satu setengah sampai dua kali panjang kepala, 10,0 sampai 15,5 mikron, dan diameter sekitar 1,0 mikron pada semua spesies. Ekor spermatozoa panjangnya 35,0 sampai 45,0 mikron dan diameternya 0,4 sampai 0,8 mikron. Panjang keseluruhan spermatozoa pada hewan mencapai 50 sampai 70 mikron. Permukaan spermatozoa dibungkus oleh suatu membran lipoprotein. Apabila sel spermatozoa tersebut mati, maka permeabilitas membrannya meningkat terutama pada pangkal kepala, dan hal ini merupakan dasar pewarnaan spermatozoa yang membedakan spermatozoa yang hidup dari yang mati dengan menggunakan zat warna eosin negrosin.

Pengamatan spermatozoa secara ultrastruktur berguna untuk mengetahui komponen-komponen penyusun spermatozoa secara detil. Melalui pengamatan ini dapat diketahui terjadinya penyimpangan atau struktur yang tidak normal dari organel-organel sel. Ultrastruktur spermatozoa dapat diamati dengan menggunakan mikroskop electron transmisi (TEM).

### Kepala Spermatozoa

Bagian kepala spermatozoa didominasi oleh inti sel yang mengandung materi genetic (DNA dan RNA). Informasi genetic yang dibawa oleh spermatozoa diterjemahkan dan disimpan di dalam molekul DNA yang tersusun oleh banyak nukleotida. DNA adalah materi penterjemah genetic yang sangat padat. Setiap spermatozoa mengandung lebih kurang 2.5 milyar informasi penting untuk membentuk fetus walaupun diperlukan 300 milyar spermatozoa untuk membentuk satu gram DNA. Pada mamalia sifat-sifat hereditas terdapat di dalam inti spermatozoa termasuk penentuan kelamin embrio. Sebagai hasil pembelahan reduksi selama proses spermatogenesis, spermatozoa hanya mengandung setengah jumlah DNA pada sel-sel somatik dari spesies yang sama dan terbentuklah dua macam spermatozoa, spermatozoa yang membawa khromosom-X akan menghasilkan embrio betina, sedangkan spermatozoa yang mengandung

khromosom-Y akan menghasilkan embrio jantan. Pada unggas adalah sebaliknya, spermatozoa X untuk jantan dan Y untuk betina. Secara morfologik kedua macam spermatozoa ini tidak dibedakan. Banyak percobaan-percobaan telah dilakukan untuk memisahkannya dengan elektroforesis, sedimentasi dan setrifugasi serta antibodi dengan maksud mengendalikan *sex ratio*. Bentuk kepala spermatozoa bermacam-macam, pada spermatozoa sapi dan manusia berbentuk bulat memanjang (oval), pada golongan unggas seperti gelombang, pada tikus dan mencit seperti sabit (sickle) dengan ujung kepala bagian posterior tumpul dan bagian anterior meruncing sedangkan leher sangat pendek. Dua pertiga kepala spermatozoa ditutupi oleh akrosom. Akrosom terletak di bagian ujung kepala di antara membran inti dan membran sel. Membran luar akrosom berhadapan dengan membran sel sedang membran dalam akrosom melapisi membran inti sel. Di antara kedua membran ini terdapat matriks akrosom. Matriks akrosom tersebut mengandung berbagai enzim hidrolitik antara lain hialuronidase dan akrosin. Enzim tersebut dikeluarkan dalam rangkaian reaksi akrosom.

Terbentuknya kompleks akrosom, berasal dari vesikel yang ada di sitoplasma yang dibentuk oleh kompleks golgi, terakumulasi di tepi inti dan bergabung membentuk vesikel pro-akrosom. Bentuk awal vesikel adalah pipih, berkembang menjadi vesikel pro-akrosom berbentuk granula di bagian luar inti. Granula ini kemudian melekat pada membran vesikel yang berhubungan dengan inti. Antara inti dan vesikel terdapat lapisan padat elektron, antara lapisan tersebut, terbentuk lapisan epinuklear dan daerah sub-akrosomal. Kompleks akrosom mulai menyelubungi inti dan membentuk kompleks akrosom dan perforatorium. Di akrosom terdapat dua komponen yang dapat diidentifikasi, yaitu vesikel akrosom eksternal dan mangkok sub akrosomal internal. Vesikel akrosomal dibentuk dari korteks dan matriks elektronik. Mangkok sub-akrosomal kemudian berkembang, melingkar dan merata. Di bagian atas inti dan mangkok sub-akrosomal terdapat daerah epinuklear. Perforatorium adalah bagian kecil yang terdapat antara akrosom dan inti yang dikelilingi oleh mangkok sub-akrosomal. Sebagian dari perforatorium dan vesikel akrosom diidentifikasi sebagai daerah sub-akrosomal.

Bagian leher spermatozoa (connecting piece) merupakan bagian yang menghubungkan kepala dengan ekor spermatozoa. Bagian ekor spermatozoa berasal dari sentriol dan struktur tambahan yang terletak pada selaput inti spermatid.

## Ekor Spermatozoa

Ekor spermatozoa panjangnya berkisar 40–50 mikron dibagi atas tiga bagian, bagian tengah (*middle piece*), bagian utama (*principle piece*) dan bagian ujung/akhir (*end piece*) yang berasal dari centriol spermatid selama spermiogenesis. Pembagian tersebut berdasarkan letak, struktur dan fungsinya. Ujung anterior bagian tengah yang berhubungan dengan kepala dikenal sebagai *daerah implantasi*. Dengan menggunakan mikroskop elektron dapat diketahui bahwa daerah implantasi mengandung centriol proksimal. Organel sel yang ada di ekor spermatozoa selain mitokondria, mikrofibril juga sitoplasma dalam jumlah sedikit. Sebagian besar sitoplasma penyusun spermatozoa telah diabsorpsi oleh sel Sertoli di tubulus seminiferus saat spermiogenesis. Ekor spermatozoa pada bagian *middle piece* merupakan inti ekor atau *axial core* tersusun dari membran sel, mitokondria dan serabut tebal penyusun aksonema yang terdiri atas dua serabut sentral dikelilingi oleh cincin konsentrik terdiri atas 9 fibril rangkap yang berjalan dari daerah implantasi sampai bagian ujung ekor. Di bagian tengah ekor spermatozoa, kesebelas fibril tersebut di atas dikelilingi lagi oleh 9 fibril yang lebih kasar. Pada bagian utama ekor, kesembilan fibril terluar yang kasar makin menipis dan akhirnya menghilang, meninggalkan kesebelas serabut inti ekor. Sepanjang bagian utama, fibril-fibril dibungkus oleh suatu selubung ekor fibrosa. Bagian utama ekor mengandung sebagian besar mekanisasi daya gerak spermatozoa. Pada bagian ujung ekor yang pendek inti ekor tidak mempunyai selubung dan fibril luar yang sembilan buah tidak ada. Mitokondria terletak pada bagian ini tersusun secara spiral dan dilindungi dari lingkungan luar oleh membrane sel. Mitokondria merupakan tempat untuk sintesis energy (Adenosine Triphosphate, ATP) yang digunakan untuk pergerakan spermatozoa. Pergerakan terjadi dengan mengubah energi kimia menjadi energi kinetik. Bentuk ultrastruktur *middle piece* pada penampang membujur berturut-turut dari luar adalah membrane sel, mitokondria, serabut tebal, dan serabut halus (mikrotubulus). Setiap organel tersebut mempunyai peran dalam menjalankan fungsi spermatozoa. Serabut tebal dan serabut halus merupakan organel penyusun aksonema yang berperan sebagai motor penggerak terjadinya motilitas spermatozoa. Melalui potongan membujur tampak bahwa susunan mitokondria melingkari serabut tebal yang ada di dalamnya. Di antara mitokondria dan serabut tebal terdapat ruang atau rongga yang berisi matriks sel. Bagian yang paling dalam tampak susunan serabut halus (mikrotubulus).

Aksonema yang terdapat di sepanjang ekor spermatozoa membantu pergerakan ekornya. Bagian ini terdiri atas 9 pasang mikrotubulus bagian perifer serabut tebal (*peripheral dense fiber*). Antara mikrotubulus satu dan lainnya dihubungkan oleh bagian yang disebut *dynein arm* dan *radial spokes*, serta satu pasang mikrotubulus terletak di bagian tengah atau sentral. Pada bagian *principle piece* juga tersusun oleh aksonema (9 + 2 mikrotubulus), sedangkan bagian *end piece* terdapat mikrotubulus dan aksonema yang berfungsi dalam pergerakan spermatozoa. Pergerakan ekor spermatozoa terjadi karena adanya gerakan sinergis antara penyusun aksonema spermatozoa. Sinkronisasi antara gerakan bagian penyusun aksonema, yaitu jari-jari radial (*radial spoke*), rantai Nexin dan lengan Dynein membuat gelombang gerakan ekor spermatozoa sehingga spermatozoa dapat bergerak ke depan atau ke arah lain.

#### Abnormalitas Morfologik Spermatozoa

Penyimpangan morfologik dari struktur spermatozoa yang normal dipandang sebagai abnormal. Pada umumnya abnormalitas pada spermatozoa terjadi pada kepala atau ekor. Abnormalitas diklasifikasikan berdasarkan perolehannya yaitu abnormalitas primer dan abnormalitas sekunder. Abnormalitas primer terjadi pada waktu spermatogenesis di dalam tubuli seminiferi, sedangkan abnormalitas sekunder terjadi sesudah spermatozoa meninggalkan tubuli seminiferi yaitu selama perjalanannya melalui saluran epididymis, selama ejakulasi atau dalam manipulasi ejakulat termasuk pemanasan yang berlebihan, pendinginan yang cepat, kontaminasi dengan air, urin atau zat kimia. Abnormalitas spermatozoa ini dapat diamati dengan jelas di bawah mikroskop terutama menggunakan mikroskop fase kontras sesudah dilakukan pewarnaan. Abnormal primer meliputi kepala yang terlampau besar (*macrocephalic*), kepala yang terlampau kecil (*microcephalic*), kepala pendek melebar, pipih memanjang, dan piriformis; kepala rangkap (*ganda*), ekor ganda, bagian tengah yang melipat, membengkok, membesar, filiformis atau bertaut abaxial pada pangkal kepala, dan ekor yang melingkar, putus atau terbelah. Sedangkan yang termasuk dalam abnormalitas sekunder adalah ekor yang terputus, kepala tanpa ekor, bagian tengah yang melipat, adanya butiran-butiran protoplasma proksimal atau distal dan akrosom yang terlepas. Klasifikasi abnormalitas di atas tidak mutlak, karena spermatozoa tanpa ekor dapat pula disebabkan oleh gangguan-gangguan patologik, terpapar panas dan dingin pada testes atau defisiensi pakan. Beberapa abnormalitas spermatozoa bersifat genetik.

Setiap spermatozoa abnormal tidak dapat membuahi sel telur tanpa memandang apakah abnormalitas yang bersifat primer atau sekunder. Pada suatu ejakulat (semen) yang terdapat abnormalitas spermatozoa belum mencapai 20 persen dari total spermatozoa semen tersebut, maka masih dapat dipakai untuk inseminasi.

### Motilitas Spermatozoa

Spermatozoa dalam menjalankan fungsinya untuk fertilisasi dilengkapi dengan kemampuan untuk bergerak (motilitas). Motilitas atau daya geraknya inilah yang dijadikan ukuran atau cara yang paling sederhana dalam melakukan penilaian suatu ejakulat (semen), walaupun penilaian mikroskopik tersebut bersifat subyektif. Metoda yang dapat dipakai untuk menentukan motilitas spermatozoa disebut metoda "jembatan penghambat" (impedance bridge) yang mengukur perubahan resistensi listrik suatu suspensi semen. Frekuensi perubahan penghambatan atau "impedance change frequency (ICF) berkorelasi dengan aktivitas suspensi semen yang pekat. Metoda terbaru dengan menggunakan alat modern secara otomatis diantaranya adalah *computer-assisted sperm analysis (CASA)* dan *sperm quality analyser (SQA)*.

Motilitas spermatozoa dalam saluran reproduksi jantan terjadi secara pasif. Sifat motilitas spermatozoa akan tampak setelah bercampur dengan sekresi dari kelenjar aksesoris pada saat ejakulasi. Faktor-faktor yang mendasari aktivasi ini adalah pergerakan ion-ion, perubahan viskositas medium spermatozoa, alkalinasi sitoplasma, dan peningkatan cyclic adenosine monophosphate (cAMP) intraseluler.

Spermatozoa dapat bergerak aktif setelah mengalami maturasi di epididymis. Pada saat maturasi terjadi perubahan-perubahan yang meliputi ukuran, bentuk, struktur organ mitokondria, fungsi imunitas, sifat permeabilitas membran plasma, daya tahan terhadap perubahan fisikokimia, dan ultrasruktur akrosom. Bagian ekor spermatozoa mengandung semua sarana yang dibutuhkan untuk motilitas. Pada bagian ini dijumpai banyak mitokondria sebagai sumber energy untuk pergerakan. Energi yang diperlukan dalam bentuk ATP. Energi yang dikeluarkan menyebabkan terjadinya dua macam pergerakan. Pertama gerakan gelombang ke ujung arahnya melingkari batang tubuh bagian tengah terus ke ujung ekor (makin ke ujung semakin lemah). Kedua, gerakan yang bersifat sirkuler tetapi arahnya melingkari batang tubuh

bagian tengah terus ke ujung ekor. Resultan dari kedua gerakan ini menyebabkan spermatozoa motil.

Kecepatan motilitas spermatozoa dipengaruhi oleh banyak faktor di antaranya adalah faktor umur dan obat atau bahan kimia. Semakin tua seekor hewan jantan, terjadi peningkatan abnormalitas pada bagian ekor (midpiece) sehingga mempengaruhi motilitasnya. Demikian pula dengan terapi obat atau bahan kimia juga dapat menurunkan persentase motilitas spermatozoa. Setiap spermatozoa mempunyai kategori motilitas. Terdapat empat kategori motilitas, yaitu sangat cepat (rapid progressive), lambat (slow progressive), sangat lambat (non-progressive), dan tidak bergerak (immotile). Tingkat kecepatan tersebut menentukan keberhasilan fertilisasi. Sebagian besar spermatozoa bergerak aktif ke depan dengan berputar pada porosnya. Gelombang kelenturan pergerakan diawali dari bagian leher dan dilanjutkan sampai ke ekor. Pergerakan posisi dari kepala-leher dan kembali ke kepala inilah yang menyebabkan pergerakan memutar.

## Epididymis

Epididymis merupakan saluran reproduksi jantan yang terdiri dari tiga bagian yaitu kaput epididymis, korpus epididymis dan kauda epididymis. Kaput epididymis merupakan muara dari sejumlah duktus efferentes dan terletak pada bagian ujung atas dari testes.

Korpus epididymis merupakan saluran kelanjutan dari kaput yang berada di luar testes, sedangkan kauda epididymis merupakan kelanjutan dari corpus yang terletak pada bagian ujung bawah testes. Dinding epididymis terdiri dari lapisan otot sirkuler dan epitel berbentuk kubus. Batas antara ketiga bagian dari epididymis dibedakan berdasarkan susunan histologinya. Pada bagian kaput secara histologis dicirikan atas epitel dengan stereo silia yang tinggi, pada bagian corpus dengan stereo silia yang tidak lurus dan lumen lebih lebar, sedangkan bagian kauda ditandai stereo silia yang pendek, lumen yang lebih lebar dan banyak timbunan sel spermatozoa. Testis dan bagian-bagiannya terlihat pada Gambar 5.

### Fisiologi Epididymis

Epididymis mempunyai 4 fungsi utama yaitu transportasi, konsentrasi, pendewasaan dan penyimpanan spermatozoa.

## **Transportasi**

Pengangkutan spermatozoa dari rete testes ke duktus efferentes terjadi oleh tekanan cairan dan jumlah spermatozoa yang diproduksi secara tetap dan bertambah banyak. Dalam perjalanannya melalui duktus efferentes dibantu oleh silia yang bergerak secara aktif ke arah luar dan gerakan kontraksi peristaltik dari otot dinding duktus epididymis. Gerakan ini tidak selalu ada, bergantung adanya rangsangan preejakulasi. Pengangkutan spermatozoa dari epitel kecaambah sampai ke kauda epididymis pada sapi selama 7-9 hari dan bergantung pada frekuensi ejakulasi.

## **Konsentrasi**

Massa spermatozoa yang dialirkan ke duktus epididymis mengandung sekresi dari testes dengan konsentrasi 25.000-30.000 sel/mm<sup>3</sup>, selama perjalanannya di epididymis air diresorpsi oleh dinding saluran terutama pada kaput, sehingga sesampai pada bagian kauda konsentrasi spermatozoa menjadi sangat tinggi yaitu 4.000.000 sel atau lebih per mm<sup>3</sup>.

## **Pendewasaan**

Sewaktu spermatozoa meninggalkan tubulus seminiferus, masih mempunyai butiran sitoplasma (cytoplasmic droplet) yang membalut bagian lehernya. Ini menandakan bahwa spermatozoa tersebut masih muda. Dalam perjalanannya di duktus epididymis, butiran sitoplasma tersebut berpindah ke ekor bagian bawah, sampai akhirnya hilang sama sekali dari ekornya. Pendewasaan spermatozoa tersebut mungkin disebabkan atas pengaruh sekresi dari sel-sel epitel pada duktus epididymis.

## **Penyimpanan**

Pada bagian kauda epididymis merupakan tempat penyimpanan spermatozoa. Konsentrasi spermatozoa didapatkan sangat tinggi pada bagian tersebut, selain tempatnya yang relatif luas juga kondisi pada kauda epididymis ini optimal untuk mempertahankan kehidupan spermatozoa.

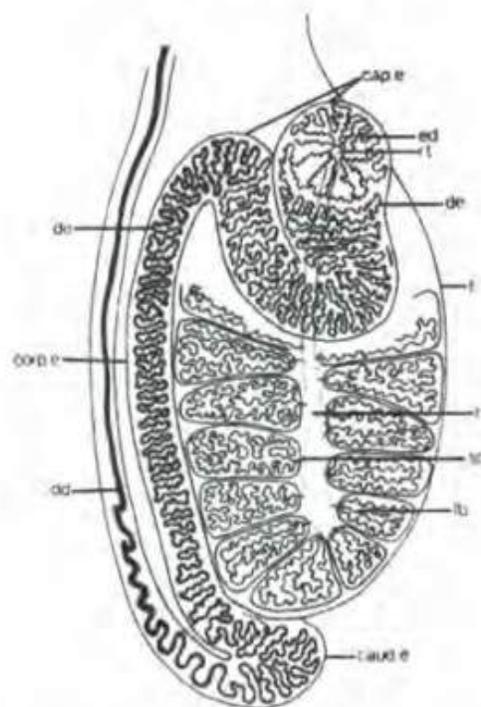
## **Duktus Deferens dan Ampula**

Duktus (vas) deferens merupakan saluran yang menghubungkan kauda epididymis dengan urethra. Dindingnya mengandung otot polos yang berperan dalam pengangkutan spermatozoa. Diameter vas deferens

2 mm dengan konsistensi seperti tali, berjalan sejajar dengan corpus epididymis. Dekat dengan kepala epididymis, vas deferens menjadi lurus dan bersama-sama dengan pembuluh darah, limfe dan saraf membentuk funiculus spermaticus yang berjalan melalui canalis inguinalis ke dalam cavum abdominal. Kedua vas deferens (kiri dan kanan terletak sebelah menyebelah di atas vesica urinaria lambat-laun menebal dan membesar membentuk ampullae ductus deferens.

### Fisiologi Duktus deferens dan Ampula

Vas deferens atau duktus deferens berfungsi mengangkut spermatozoa dari kauda epididymis ke urethra. Dindingnya yang mengandung otot-otot licin penting dalam mekanisme pengangkutan spermatozoa pada waktu ejakulasi. Di dekat kaput epididymis, vas deferens menjadi lurus dan berjalan bersama-sama pembuluh darah, limfe dan serabut syaraf bersama membentuk funiculus spermaticus yang berjalan melalui canalis inguinalis ke dalam cavum abdominalis. Kedua vas deferens yang terletak sebelah menyebelah kandung kencing berangsur-angsur membesar

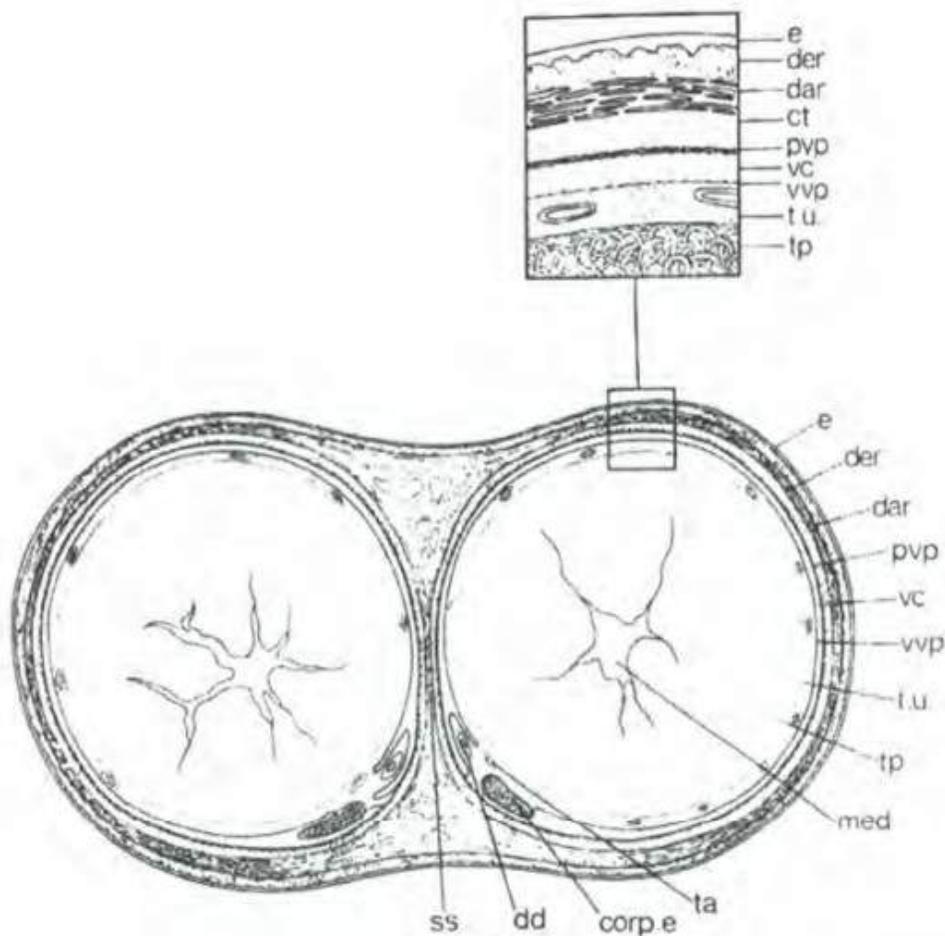


**Gambar 5.** Sistem tubulus pada testes dan epididymis (Hafez ESE, 2000)

Keterangan: *Cap.e*, Kaput Epididymis; *caud.e.*, kauda epididymis; *corp. e*, korpus epididymis; *dd*, ductus deferens; *de*, ductus epididymis; (*ed*) *d ef.* ductus efferens, *lb*, lobulus dengan tubulus seminiferus; *rt*, rete testes; *st* tubulus seminiferi; *t*, testis

membentuk ampullae duktus deferen. Penebalan ampulla disebabkan karena banyak terdapat kelenjar pada dinding saluran. Kelenjar-kelenjar ampulla mensekresikan fruktosa dan asam sitrat

Pada sapi ampulla mempunyai panjang 10–14 cm dengan diameter 1,0–1,5 cm, sedangkan pada kuda panjang 15–24 cm dengan diameter 2–2,5 cm. Ampulla ini tidak didapatkan pada anjing dan kucing, sedangkan pada babi kecil. Kelenjar-kelenjar ampulla bersifat tubuler dan secara histologik mirip dengan struktur kelenjar vesikularis. Kedua ampulla pada sapi terletak sebelah dorsal dari leher vesica urinaria dan bermuara bersama



**Gambar 6.** Potongan melintang skrotum beserta testes (Hafez ESE 2000)

Keterangan: ed, epidermis; der, dermis; dar, tunika dartos; corp.e, korpis epididymis; (ct) jl. jar.ikat longgar; dd, duktus deferens; med, mediastinum testes; ss, septum skrotum; (tu) ta, tunika albugenia, (tp) jp, jar.parenkim; (ta) a, arteria

saluran ekretoris kelenjar vesikularis ke dalam urethra dengan orificium berbentuk celah pada setiap sisi colliculus seminalis.

### **Skrotum**

Skrotum adalah kantong testes. Adanya lapisan-lapisan pada skrotum mempunyai fungsi ganda yaitu selain sebagai peredam kejut apabila ada benturan fisik, juga sebagai pelindung terhadap temperatur lingkungan.

Sebagai pelindung, skrotum dengan otot-otot licinnya, lapisan fibrosa dan kulit berfungsi menunjang dan melindungi testes dan epididymis. Untuk berlangsungnya spermatogenesis yang optimal diperlukan suhu tetap pada testes, 4–7° C di bawah suhu tubuh. Fungsi pengaturan suhu atau thermoregulator ini dikerjakan oleh dua otot yaitu musculus cremaster eksternus dan internus, serta tunika dartos. Otot ini akan berkontraksi bila suhu lingkungan menurun, sehingga menarik skrotum dan membawa testes mendekati tubuh sebagai sumber panas. Sebaliknya otot ini akan merelaks apabila suhu lingkungan tinggi, sehingga skrotum mengendor dan memanjang menjauhkan testes dari tubuh. Mekanisme termoregulator ini mulai terjadi sewaktu hewan mencapai masa pubertas dan dipengaruhi oleh hormon jantan.

Faktor lain yang membantu mekanisme termoregulator adalah mekanisme pertukaran panas yang dipengaruhi oleh posisi arteri testikuler dan plexus venous pampiniformis yang hanya sedikit dipisahkan oleh jaringan ikat di dalam funiculus spermaticus. Posisi arteria dan vena yang dekat ke permukaan testis cenderung untuk mempertinggi kehilangan panas secara langsung. Potongan melintang skrotum yang menunjukkan beberapa lapisan dan potongan melintang testes terlihat pada Gambar 6.

### **Kelenjar-Kelenjar Aksesoris**

Kelenjar seks pelengkap atau kelenjar aksesoris (Gambar 7A) bervariasi antara spesies dalam hal bentuk dan ukurannya. Pada babi mempunyai kelenjar vesikulaseminalis dan bulbo urethralis yang menyebabkan besarnya volume semen yang dihasilkan. Yang termasuk kelenjar seks pelengkap adalah vesikula seminalis atau vesikularis, kelenjar prostata dan kelenjar bulbo urethralis atau cowper's

#### **Kelenjar Vesikula Seminalis**

Pada sapi kelenjar ini terdapat sepasang, berlobus jelas dan berada di dalam lipatan urogenital lateral dari ampula. Kelenjar vesikularis pada

tiap spesies berbeda. Pada sapi, berukuran 10–15 cm dan diameter 2–4 cm. Pada sayatan kelenjar ini berwarna kekuningan biasanya menyendol keluar dari permukaan sayatan. Pada sapi kelenjar ini berlobi dengan septa muskuler yang kuat di antara lobuli. Saluran-saluran sekretoris yang berbelit dan bercabang mempunyai diameter 0.3 mm dan terletak sentral. Sekresi kelenjar ini pada postmortem merupakan cairan berwarna keruh dan lengket. Sekresi tersebut mengandung protein, kalium, asam sitrat, fruktose dan beberapa enzim dalam konsentrasi tinggi pH berkisar 5,7–6,2. Sekresi kelenjar ini membentuk 50% dari volume ejakulat normal pada sapi.

#### Kelenjar Prostata

Kelenjar ini pada sapi terletak mengelilingi urethra dan terdiri dari dua bagian yaitu badan prostata (*corpus prostatae*) dan prostata disseminata atau prostata yang kriptik (*pars disseminata prostatae*). Badan prostata berukuran 2,5–4 cm dan tebal 1,0–1,5 cm. Pars disseminata mengelilingi urethra pelvis, berukuran panjang 10–12 cm dan tertutup oleh otot urethra. Sekresi kedua bagian ini berjalan melalui saluran-saluran kecil dan banyak yang bermuara ke dalam urethra. Pada domba dan kambing kelenjar ini tidak mempunyai korpus, hanya ada pars disseminata yang berdifusi dengan sebagian besar urethra pelvis. Sekresi dari kelenjar prostata melalui beberapa muara kecil masuk ke dalam urethra. Kelenjar ini pada sapi tidak terlalu berkembang seperti pada golongan primata

#### Kelenjar Cowper

Terdapat sepasang, berbentuk bulat dan kompak, berselubung tebal dan pada sapi lebih kecil daripada kuda yang berukuran 2,5–5 cm. Kelenjar ini terletak diatas urethra dekat jalan keluar dari cavum pelvis. Saluran-saluran sekretoris dari setiap saluran bergabung membentuk saluran sekretoris yang panjangnya 2–3 cm. Kedua saluran eksretoris kelenjar ini mempunyai muara kecil terpisah di tepi lipatan mukosa urethra. Kelenjar Cowper, pada sapi letaknya lebih ke kaudal, yaitu pada belokan di mana urethra menikung ke bawah sewaktu urethra mau keluar dari ruang pelvis. Cairan yang menetes dari preputium sapi sebelum penunggangannya adalah sekresi kelenjar cowper, kemungkinan besar fungsinya adalah untuk membersihkan dan menetralkan urethra dari bekas urine dan kotoran lainnya sebelum ejakulasi. Derajat keasaman kedua cairan sekresi tersebut berkisar 7,5–8,2.

## Urethra

Urethra adalah saluran urogenetalis untuk menyalurkan urine dan semen. Urethra membentang dari daerah pelvis ke penis dan berakhir pada ujung glans sebagai orificium urethrae externa. Urethra dibedakan atas tiga bagian yaitu a. Bagian pelvis, saluran silindrik dengan panjang 15–20 cm diselubungi oleh otot urethra yang kuat dan terletak pada lantai pelvis; b. Bulbus urethrae, adalah bagian yang melengkung seputar arcus ischiadicus dan c. bagian penis

Saluran lumen urethra pada bagian pelvis mempunyai luas hampir dua kali lipat dari lumen-lumen urethra pada bagian lain. Sebelum ejakulasi, konsentrasi spermatozoa dari ampula bercampur dengan cairan-cairan kelenjar pelengkap pada urethra bagian pelvis. di sebelah caudal dari leher vesica urinaria terdapat suatu penonjolan sebesar kacang yang disebut sebagai colliculus seminalis disebelah dorsal terdapat muara bersama ampula dan saluran-saluran eksretoris kelenjar-kelenjar vesikularis. Colliculus seminalis terutama terdiri dari jaringan cavernosus (jaringan yang mengandung buluh-buluh darah lebar) yang menutup leher vesica urinaria sewaktu ejakulasi dan mencegah masuknya semen ke dalam vesica atau mencegah bercampurnya semen dengan urine. Saluran pengeluaran untuk kelenjar prostata berbentuk pintu-pintu kecil dan banyak, tersusun dalam deretan sepanjang dinding urethra. Kedua pintu saluran eksretoris kelenjar Cowper terletak sedemikian rupa sehingga sekresinya dapat mencuci bagian distal urethra, sehingga ia bebas dari urine sebelum ejakulasi.

### Mekanisme Ejakulasi

Pada bagian pangkal urethra, terdapat bagian yang meluas dengan struktur dinding otot polos, bermuara kelenjar-kelenjar vesikularis, prostata dan ampula dari vas deferens. Sesaat sebelum kopulasi terjadi (di mana terjadi peningkatan libido/telah terjadi perangsangan), masa spermatozoa yang berkonsentrasi tinggi serta non motil dikeluarkan oleh ampula ke pangkal urethra yang meluas. Pada waktu yang bersamaan keluar pula sekresi kelenjar - kelenjar vesikularis dan prostata, bercampur di bagian yang luas dari urethra. Sementara itu, muara vesica urinaria yaitu pada colliculus seminalis telah lama tertutup, yaitu sebelum spermatozoa dan sekresi dari kelenjar-kelenjar vesikularis dan prostata masuk ke urethra. Tertutupnya colliculus seminalis ini disebabkan oleh jaringan yang penuh dengan pembuluh-pembuluh darah yang disebut

dengan cavernosus, yang terdapat di sepanjang tepi colliculus seminalis berisi darah. Tertutupnya colliculus seminalis ini perlu untuk mencegah bercampurnya semen dengan urine. Pada waktu telah terjadi peningkatan libido/perangsangan kelenjar Cowper yang bermuara paling kaudal dari bagian urethra yang meluas, bertugas membersihkan urethra dari sisa-sisa urine dan sekaligus menetralkannya karena pH-nya yang basa. Cara berkontraksi dari dinding pangkal urethra sangat mendadak sehingga sekresinya keluar dengan memancar.

### Fisiologi Semen

Semen adalah sekresi kelamin jantan yang secara normal di ejakulasikan ke dalam saluran kelamin betina sewaktu kopulasi. Semen terdiri dari dua bagian, sel spermatozoa atau disingkat spermatozoa atau sel-sel kelamin jantan yang tersuspensi di dalam suatu cairan atau medium semi-gelatinous yang disebut plasma semen. Sel spermatozoa dihasilkan di dalam testes, sedangkan plasma semen adalah campuran sekresi yang berasal dari epididymis, dan kelenjar-kelenjar kelamin pelengkap seperti vesikularis dan prostata. Produksi spermatozoa oleh testes maupun produksi plasma semen oleh kelenjar-kelenjar kelamin dikontrol oleh hormon. Testes dipengaruhi oleh hormon FSH dan LH dari hipofisis anterior, sedangkan testes sendiri menghasilkan hormon testosteron yang mengontrol perkembangan dan sekresi kelenjar-kelenjar kelamin.

Perbedaan anatomis kelenjar-kelenjar kelamin pelengkap pada berbagai spesies hewan, menyebabkan pula perbedaan volume dan komposisi semen pada spesies-spesies tersebut. Semen pada sapi dan domba mempunyai volume yang kecil dengan konsentrasi spermatozoa yang tinggi, sehingga memberi warna krem, semen kuda dan babi mempunyai volume yang lebih besar dengan konsentrasi spermatozoa yang rendah sehingga warna semennya keputih-putihan. Perbedaan utama lainnya adalah bahwa sapi dan domba ber-ejakulasi secara cepat, sedangkan ejakulasi pada kuda dan babi berlangsung beberapa menit. Semen kuda dan babi terdiri dari fraksi-fraksi pra-sperma, kaya spermatozoa dan post-sperma. Fraksi post spermatozoa umumnya bersifat gelatinous, tetesan cairan post-coital yang keluar dari penis kuda pada waktu turun dari menaiki kuda betina adalah bagian dari fraksi post-sperma.

## Plasma Semen

Sekitar 90 persen volume semen sapi terdiri dari plasma semen, bahkan pada babi spermatozoa hanya membentuk 2–5 persen dari volume semen.

Fungsi utama plasma semen adalah sebagai suatu medium pembawa spermatozoa dari saluran reproduksi hewan jantan ke dalam saluran reproduksi hewan betina. Fungsi ini dapat dijalankan karena pada banyak spesies, plasma semen mengandung bahan-bahan penyanggah dan makanan sebagai sumber energi bagi spermatozoa baik yang dipergunakan secara langsung (misalnya fruktosa dan sorbitol) maupun secara tidak langsung (misalnya GPC).

Sifat-sifat fisik dan kimiawi semen berbeda-beda pada setiap spesies hewan sebagian besar ditentukan oleh plasma semen. Plasma semen mempunyai pH sekitar 7.0 dan tekanan osmotis sama dengan darah. Kation-kation utama di dalam semen adalah natrium dan kalium, sedangkan kalsium dan magnesium berada dalam konsentrasi rendah. Konsentrasi kalium di dalam spermatozoa lebih tinggi daripada di dalam plasma semen, sedangkan konsentrasi natrium sebaliknya. Semen juga mengandung larutan-larutan penyanggah (buffer) seperti sitrat dan bikarbonat, tetapi bahan-bahan penyanggah ini tidak dapat mempertahankan pH netral menghadapi jumlah asam laktat yang terbentuk dari pemecahan fruktosa di dalam plasma semen sapi dan domba. Mucoprotein, peptida, asam-asam amino bebas, lipida, asam-asam lemak, vitamin-vitamin dan beberapa enzim dapat ditemukan di dalam plasma semen pada beberapa spesies hewan.

Bahan organik yang ditemukan pada plasma semen meliputi fruktosa, asam sitrat, sorbitol, inositol, gliserilfosforil-kholin (GPC), ergotionin dan prostaglandin. Pada domba, sapi, babi dan kuda, fruktosa, sorbitol, asam sitrat dan inositol dihasilkan oleh kelenjar-kelenjar vesikularis walaupun dalam tingkat yang berbeda. Fruktosa merupakan gula yang ditemukan di dalam semen sapi, domba dan babi yang berasal dari glukosa darah. Semen kuda hanya mengandung sedikit fruktosa bahkan pada beberapa spesies misalnya anjing tidak terdapat sama sekali. Konsentrasi fruktosa dalam semen sapi dan domba sangat tinggi dan merupakan makanan utama bagi spermatozoa. Sorbitol juga terdapat dalam semen dan dapat dioksidasi menjadi fruktosa oleh sel-sel spermatozoa untuk dikonsumsi kemudian.

Asam sitrat ditemukan di dalam semen sapi dalam konsentrasi tinggi, tetapi tidak dipakai sebagai sumber energi oleh spermatozoa. Inositol juga ditemukan dalam jumlah yang banyak di dalam semen babi, tetapi sama seperti asam sitrat tidak dimetabolisir oleh spermatozoa. Gliseril fosforil-kholin suatu basa nitrogen terdapat dalam konsentrasi tinggi pada plasma semen ternak besar dan terutama dihasilkan oleh epididymis. GPC tidak dapat dipergunakan langsung oleh spermatozoa, tetapi suatu enzim di dalam sekresi saluran reproduksi betina dapat merombaknya menjadi kesatuan-kesatuan yang lebih sederhana, sehingga dapat dimanfaatkan oleh spermatozoa, oleh sebab itu GPC merupakan sumber energi bagi spermatozoa di dalam alat kelamin betina.

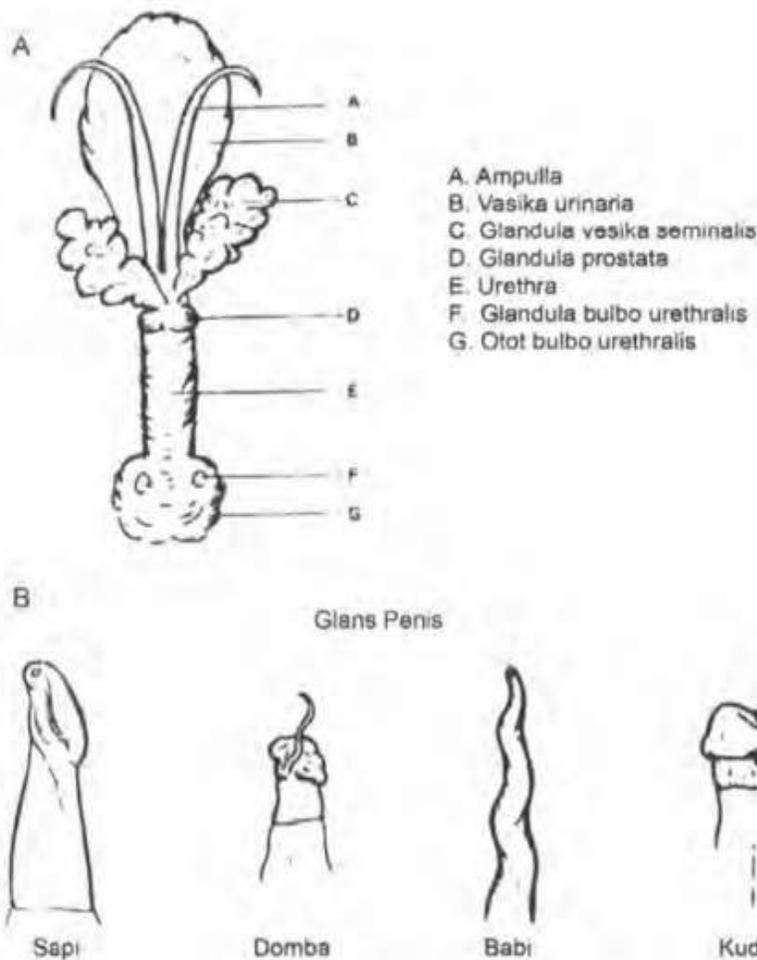
Ergotionin suatu basa nitrogen yang mengandung sulfur, terdapat dalam jumlah yang cukup banyak pada semen kuda dan babi. Persenyawaan ini terutama dihasilkan oleh ampula pada kuda dan kelenjar vesikularis pada babi.

Prostaglandin yang dianggap sebagai hormon lokal terdapat dalam konsentrasi tinggi pada semen domba, kambing, kerbau dan manusia dan disekresikan oleh kelenjar prostata dan vesikularis. Prostaglandin pada hewan jantan mungkin memegang peranan penting dalam pengosongan kelenjar-kelenjar prostata dan vesikularis sewaktu kopulasi. Prostaglandin di dalam semen yang diejakulasikan ke dalam vagina pada waktu koitus akan memasuki uterus dan menggertak kontraksi myometrium yang secara pasif membantu pengangkutan semen ke tempat pembuahannya di tuba fallopii.

## Penis

Penis mempunyai tugas ganda yaitu pengeluaran urine dan peletakan semen ke dalam saluran reproduksi betina. Penis terdiri atas bagian akar, badan dan ujung yang berakhir pada glans penis. Penis membentang dari arcus ischiadicus pelvis sampai ke daerah umbilikal pada dinding ventral perut yang ditunjang oleh fascia penis dan kulit. Di depan skrotum penis terletak di dalam preputium. Bagian ujung penis disebut glans penis terletak bebas di dalam preputium. Beberapa tipe glands penis pada beberapa hewan terlihat pada Gambar 7B. Bagian penis terdiri dari corpus cavernosum penis yang relatif besar dan diselaputi oleh selubung fibrosa tebal berwarna putih, tunika albuginea. Di bagian ventral terdapat corpus cavernosum urethrae, suatu struktur yang relatif lebih kecil yang mengelilingi urethra. Pada bagian glans penis kedua corpus tersebut

bersatu dan disebut sebagai corpus fibrosum. Kedua corpora cavernosa bersifat seperti spons dan terbagi atas rongga-rongga yang dapat dianggap sebagai kapiler-kapiler yang sangat membesar dan bersambung dengan venae penis. Ereksi penis disebabkan oleh pembesaran rongga-rongga ini oleh berkumpulnya darah. Pemberian darah ke penis diselenggarakan oleh a.pudenda interna ke crus penis, a.obturator ke corpus penis dan a.pudenda eksterna yang membentuk a.dorsalis penis sesudah melewati canalis inguinalis. Syaraf-syaraf yang menginervasi penis adalah syaraf otonom dari plexus pelvici, sedangkan syaraf-syaraf pudenda dan hemoroidalis yang merupakan syaraf motorik menginervasi m retraktor penis. Glans penis banyak mengandung serabut syaraf dan ujung-ujung syaraf yang berasal dari n.dorsalis penis suatu cabang n.pudenda. Pada hewan mammalia terdapat dua tipe penis yaitu tipe fibro elastis yang terdapat pada hewan sapi, kerbau, kambing, domba dan babi. Pada penis

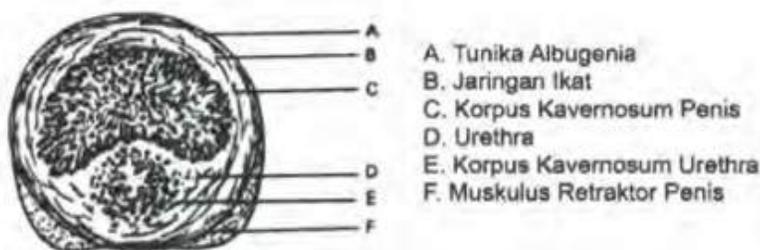


**Gambar 7.** A. Kelenjar Asesoris dan B. Glans Penis pada beberapa hewan (Sumber: Hafez E.S.E., 1987)

tipe ini selalu dalam keadaan agak kaku dan kenyal walaupun dalam keadaan tidak aktif atau non-erect, di mana perbedaan panjang penis antara ereksi dan tak ereksi adalah 3:2. Hal ini disebabkan karena struktur/bentuk S pada penis. Bagian yang berongga pada waktu aktif kelamin terisi darah dan menjadi tegang tanpa memperbesar volume penis. Penis tipe vaskuler didapatkan pada hewan kuda, gajah dan primata. Pada penis tipe ini, banyak mengandung serabut-serabut otot dan tidak mempunyai flexura sigmoidea. Pada waktu tidak ereksi penis terasa lunak, sedangkan pada waktu ereksi ukuran panjang dan diameternya menjadi dua kali lipatnya. Pada domba penis berukuran 5–7,5 cm dengan flexura sigmoid yang berkembang baik, diameter relatif kecil yaitu 1,5–2 cm. Pada glans penis terdapat penonjolan filiformis sepanjang 4–5 cm, yang disebut prosesus urethrae yang mengandung bagian terminal urethra. Pada Babi sapi flexura sigmoid terletak pada prescrotal. Pada cranial penis tidak terdapat glans penis, tetapi berputar seperti spiral ke arah yang berlawanan dengan arah jarum jam. Panjang penis 45–55 cm dan pada waktu kopulasi sepanjang 20–35 cm bagian penis tersembul keluar dari mulut preputium. Pada kuda yang bertipe vaskuler, tidak mempunyai flexura sigmoid. Panjang penis mencapai 50 cm dengan diameter 2,5–6 cm. Urethra menonjol keluar sebagai suatu saluran sepanjang 2,5 cm prosesus urethrae didalam suatu legokan pada permukaan glans penis yang disebut fossa glandis. Potongan melintang penis sapi yang menunjukkan bagian-bagiannya terlihat pada Gambar 8.

### Preputium

Preputium adalah invaginasi berganda dari kulit yang menyelubungi bagian bebas penis sewaktu tidak ereksi dan menyelubungi badan penis kaudal sewaktu ereksi. Preputium sapi mempunyai panjang 35–40 cm



Gambar 8. Potongan melintang penis sapi (Sumber: Hafez E.S.E., 1987)

dengan diameter 4 cm. Pada orificium ditumbuhi oleh rambut-rambut preputial yang panjang dan kasar. Dinding preputium dilapisi oleh epitel kelenjar yang berbentuk tabung, sedangkan sekresinya bersifat cairan kental berlemak. Sekresi ini biasanya bercampur dengan reruntuhan epitel dan bakteri pembusuk, merupakan kerak basah dan berbau busuk disebut smegma preputii

## ANATOMI DAN FISILOGI ALAT KELAMIN BETINA

Susunan anatomi alat kelamin betina pada umumnya terdiri dari:

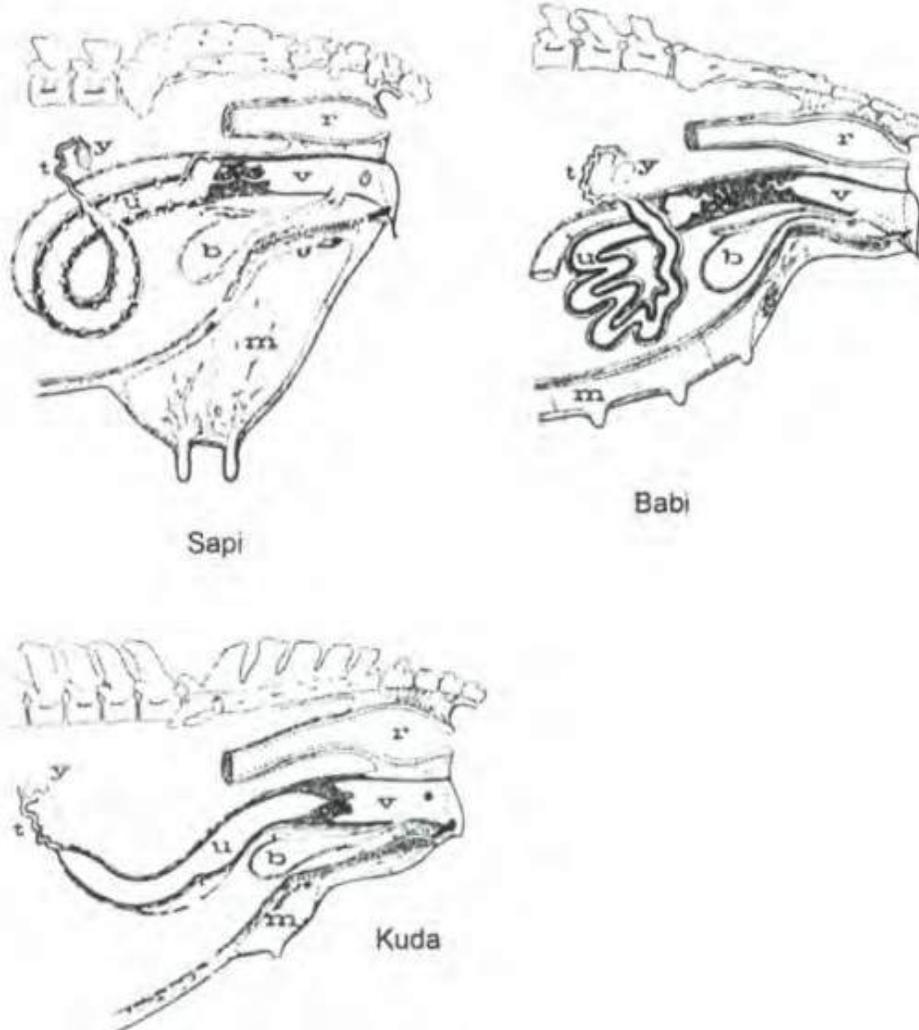
- A. Alat kelamin utama: gonad atau ovarium
- B. Saluran Reproduksi yang terdiri dari tuba falopii, uterus, serviks dan vagina
- C. Alat kelamin luar yang terdiri dari vulva dan clitoris

Anatomi alat reproduksi betina pada beberapa hewan tertera pada Gambar 9. Gambar 10 menampilkan sistem reproduksi sapi betina.

### Ovarium

Pada umumnya ovarium terdapat dua buah, kanan dan kiri dan terletak di dalam pelvis. Bentuk dan ukuran ovarium berbeda-beda menurut spesies dan fase dari siklus birahi. Pada sapi, berbentuk oval dengan ukuran yang bervariasi dengan panjang 1,3–5 cm, lebar 1,3–3,2 cm dan tebal 0,6–1,9 cm. Pada Domba ovarium berbentuk lonjong dengan panjang berkisar 1,3–1,9 cm, sedangkan pada kuda berbentuk ginjal dengan ukuran panjang 4,0–8,0 cm, lebar 3,0–6,0 cm dan tebal 3,0–5,0 cm. Ovarium pada babi, berbentuk lonjong dengan bentuknya seperti setangkai buah anggur karena banyaknya folikel dan korpus luteum.

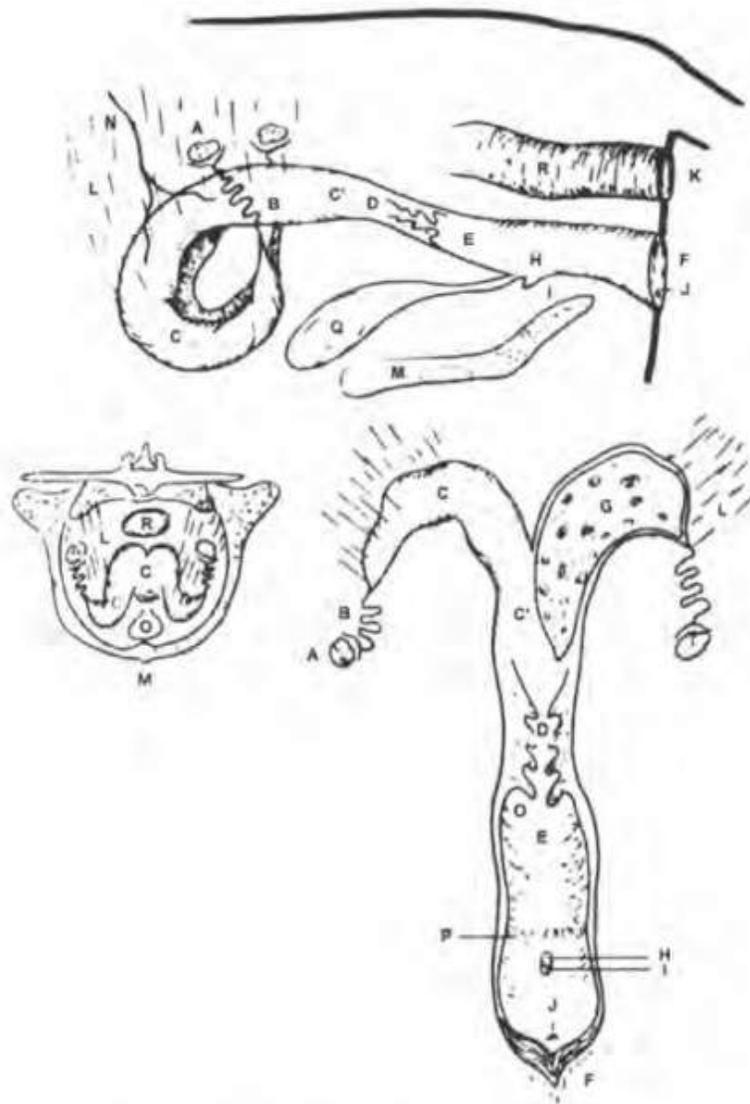
Pada sapi umumnya ovarium kanan agak lebih besar daripada ovarium kiri, hal ini disebabkan karena secara fisiologik lebih aktif. Ovarium secara normal, terletak pada perbatasan kranial ligamentum lata uteri pada lantai ventrolateral pelvis dekat ke gerbang dalam pelvis. Ovarium terletak pada kantong yang dibentuk oleh ligamen utero-ovarica dan mesovarium yang disebut sebagai bursa ovarii. Pada umumnya ovarium bertaut pada mesovarium, sedangkan bagian ovarium yang tidak bertaut pada mesovarium menonjol pada kavum abdomen dan pada permukaan inilah folikel ovarium menonjol keluar.



**Gambar 9.** Komparatif anatomi alat reproduksi betina pada beberapa hewan (Hafez ESE, 1987)

Keterangan: b. kandung kencing; m, kelenjar mammae; r, rektum; t, oviduct; u, uterus; c, vagina; x, serviks; y, ovarium

Ovarium terdiri dari bagian dalam yang disebut medulla dan bagian luar yaitu cortex. Pada bagian medulla dari ovarium, terdiri dari jaringan ikat fibro elastik yang tidak teratur, dan sistem saraf serta pembuluh darah dan limfe yang memasuki ovarium melalui hilus (pertautan antara ovarium dan mesovarium). Pada bagian cortex terdiri dari sel epitel berbentuk kubus yang disebut sebagai epitel kecambah (germal epithelium) yang pada waktu permulaan masa perkembangan embrio berubah menjadi oosit primer. Jaringan ikat pada cortex mengandung banyak fibroblast, beberapa kolagen dan serabut retikuler, buluh-buluh



**Gambar 10.** Sistem Reproduksi Sapi Betina (Sumber: Hafez ESE, 1987)

Keterangan: A, Ovarium, B, Oviduct; C, Kornua uteri; C', Korpus uteri; D, Serviks; E, Vagina; F, Vulva; G, Karunkula; H, Orificium urethra; I, Diverticulum sub urethra; J, Klitoris; K, Anus; L, Ligamentum penggantung; M, pelvis; N, Arteria uterine; O, Fornix; P, Hymen; Q, Kandung Kencing; R, Rektum

darah, lymfe, syaraf dan serabut-serabut otot polos. Suatu jaringan ikat yang meliputi permukaan ovarium yang terdiri dari kapsul pengikat dari serat-serat kolagen disebut sebagai tunika albugenia.

Pemberian darah pada ovarium berasal dari arteria ovarii, yang merupakan cabang dari arteria utero-ovarii. Sedangkan invasi saraf dilakukan oleh syaraf-syaraf autonom dari plexus ovarii yang berasal dari plexus-plexus renalis dan aorticus.

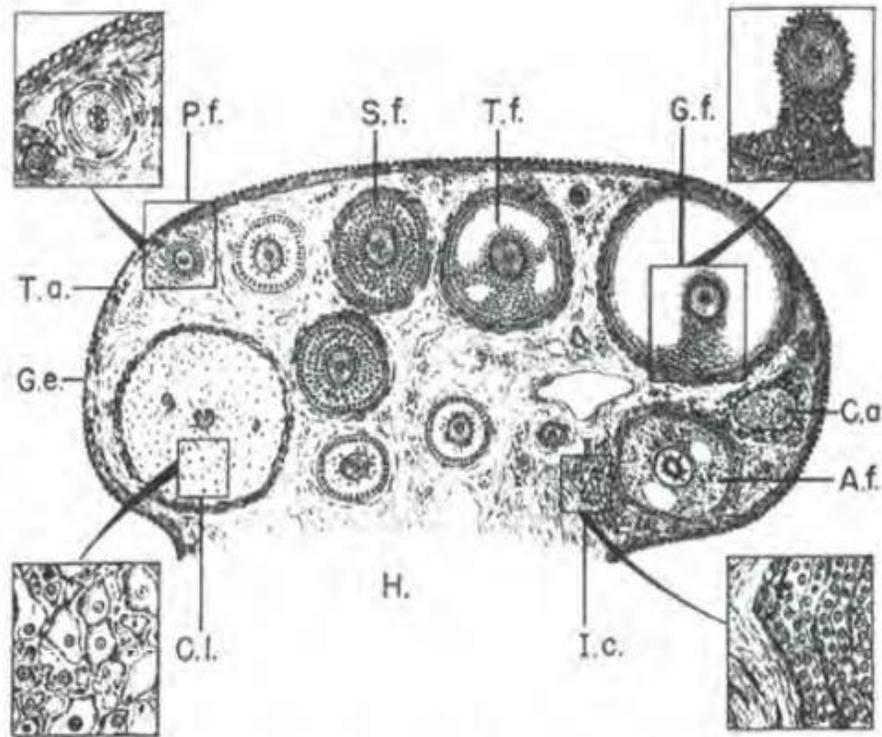
## Fisiologi Ovarium

Ovarium mempunyai dua fungsi utama yaitu 1. Fungsi Reproduksi dalam hal menghasilkan sel telur (ova) dan 2. Fungsi Endokrinologis dalam menghasilkan hormon estrogen, Progesteron dan Relaxin.

Dua komponen penting yang terdapat pada ovarium yaitu folikel dan korpus luteum. Folikel pada ovarium berasal dari epitel benih yang melapisi permukaan ovarium. Dalam mencapai perkembangan, folikel melalui tingkatan-tingkatan perkembangan folikel primer, sekunder, tersier (yang sedang bertumbuh) dan de Graaf (yang matang).

Tahapan pertama perkembangan folikel terjadi pertumbuhan pada waktu hewan betina masih berada di dalam kandungan dan setelah lahir. Dalam tahap ini terjadi folikel primer yang berasal dari satu sel epitel benih yang membelah diri. Sel yang nantinya menjadi sel telur berada di tengah-tengah dikelilingi oleh sel-sel kecil hasil pembelahan tadi. Sel-sel kecil ini merupakan lapisan sel yang tebal yang disebut membrana granulosa. Folikel primer ini kebanyakan berada langsung di bawah kulit ovarium yang tipis dan disebut tunika albugenia. Folikel primer selain letaknya yang berada di permukaan juga ovanya belum terbungkus oleh membrana viteline. Pertumbuhan pada tahap kedua meliputi pertumbuhan folikel primer menjadi sekunder ini terjadi pada waktu betina telah lahir dan menjalani proses pendewasaan tubuh. Tidak semua folikel primer berkembang menjadi sekunder tetapi hanya sebagian saja, menurut perkiraan kurang dari sepertiga jumlah folikel primer. Folikel sekunder dapat dibedakan secara mikroskopis, selain lebih besar bentuknya karena jumlah sel-sel granulosanya telah lebih banyak, juga terletak agak jauh dari permukaan ovarium. Ovumnya telah mempunyai pembungkus tipis yang disebut membrana viteline, serta terdapatnya membran yang lebih tebal yang disebut zona pelucida.

Pada tahap ketiga terjadi perkembangan selanjutnya folikel sekunder menjadi folikel tertier yang ditandai dengan lebih banyaknya sel-sel granulosa, sehingga folikel tampak lebih besar dan letaknya lebih jauh dari permukaan. Pertumbuhan sel-sel granulosa yang terdapat pada permukaan folikel lebih cepat, sehingga di bagian dalam terjadi ruangan yang disebut Antrum Folliculi yang berisi cairan folikel yang disebut sebagai Liquor Folliculi yang kaya akan protein dan estrogen. Perkembangan folikel sekunder menjadi folikel tertier ini terjadi pada waktu hewan menjadi dewasa dan dilanjutkan pada waktu hewan mengalami siklus birahi.



**Gambar 11.** Ovarium mammalia (Toelihere MRT, 1985)

Keterangan: (A.f) F.a, folikel atretik; (C.a) K.a, Korpus albicans; (C.L) K.l, Korpus Luteum; G.e, Germinal epitel; (G.f)F.g, Folikel de Graaf; (T.f) F.t, Folikel tersier; H, hilus; I.s, Interstitiel sel; (P.f) F.p, Folikel primer; (S.f) F.s, Folikel Sekunder; T.a, Tunika albugenia (Dimodifikasikan dari Hafez E.S.E.(2000))

Pertumbuhan folikel tertier menjadi folikel de Graaf oleh beberapa peneliti dikatakan hanya terjadi proses pemasakan saja, sebab folikel tertier hanya berbeda dalam besarnya dan terjadi hanya beberapa hari menjelang estrus. Pada folikel de Graaf, sel telur atau sel telur terbungkus oleh masa sel yang disebut cumulus oophorus (discus poligerus). Diameter folikel de Graaf berbeda-beda menurut jenis hewan. Karena ukurannya bertambah besar, folikel de Graaf yang matang menonjol keluar melalui cortex ke permukaan ovarium. Beberapa lapisan yang membentuk folikel de Graaf dari dalam keluar adalah sel-sel granulosa. Sel-sel ini melapisi dinding antrum, juga menjadi cumulus oophorus, masa sel yang membungkus dan terletak paling dekat dengan sel telur disebut Corona radiata. Pada beberapa hewan misalnya babi, sel-sel corona radiata ini tetap melekat pada sel telur pada saat setelah ovulasi. Pada sapi, sel telur yang telah diovolasikan masih disertai beberapa lapis sel granulosa. Diduga sel-sel

ini berfungsi untuk memperluas permukaan sel telur, guna memudahkan penangkapan spermatozoa. Lapis kedua setelah sel-sel granulosa adalah lapisan theca folikuli yang terdiri dari theca externa yang fibrous dan theca interna yang vaskuler, selapis membran basal dan selapis tenunan pengikat. Diduga estrogen disekresikan langsung oleh sel-sel theca interna ke dalam folikel melalui suatu lapisan dasar, membrana propria, yang memisahkan theca interna dari membrana granulosa. Jumlah folikel de Graaf yang terbentuk per siklus birahi, bergantung pada faktor keturunan dan faktor lingkungan. Pada sapi dan kuda, satu folikel biasanya berkembang lebih cepat daripada folikel yang lain, sehingga pada setiap estrus hanya satu sel telur yang diovulasikan, folikel-folikel selebihnya beregresi dan menjadi atretik. Pada babi pada setiap estrus terdapat 10–12 folikel yang matang, sedangkan pada domba dan kambing terdapat 1–3 folikel yang dapat mencapai kematangan. Jumlah dan derajat kematangan folikel dipengaruhi oleh sekresi hormon gonadotropin dari hipofisis. Pemberian hormon gonadotropin dari luar dapat merangsang jumlah folikel yang menjadi matang, fenomena ini dipergunakan untuk melakukan superovulasi.

Jumlah oosit pada waktu hewan betina dilahirkan banyak, tetapi setelah mencapai pubertas terjadi penurunan jumlah oosit tersebut. Hal ini disebabkan karena kegagalan folikel menjadi matang, tidak berovulasi tetapi malahan berdegenerasi disebut folikel atresi. Folikel atresi adalah folikel tertier yang besar dan mendekati menjadi folikel de Graaf atau telah menjadi folikel de Graaf tetapi tidak berhasil pecah pada waktu ovulasi. Pada gambaran histologis folikel atresi ini ditandai dengan afinitas terhadap zat warna lebih besar daripada folikel yang normal. Pada folikel atresi, membran sekeliling sel telur menghisap zat warna tua atau ungu lebih baik daripada membran folikel normal. Sering kali terdapat bintik lemak dan granula-granula di dalam sel telurnya, dinding sel telur keriput, sel telur terlepas dari cumulus oophorus dan melayang di dalam cairan folikel. Keadaan atresia folikel ini merupakan kelainan apabila terjadi dalam jumlah yang banyak.

### **Korpus Luteum dan Korpus Albikan**

Segera setelah ovulasi, terjadi kawah pada permukaan ovarium, yang merupakan folikel yang telah melepaskan isinya dan kemudian terisi darah dan cairan limfe. Secara makroskopis terlihat berwarna merah dan disebut sebagai Korpus Rubrum atau corpus haemorrhagicum. Pada fase ini hewan sudah tidak menunjukkan birahi dan fase ini dalam siklus birahi disebut

sebagai fase luteal. Selanjutnya darah akan membeku dan terjadi resorpsi serta dimulai proses luteinisasi. Luteinisasi adalah proses pembentukan korpus luteum oleh sel-sel granulosa dan sel-sel theca. Pertambahan besar dari korpus luteum sesuai dengan bertambahnya umur korpus tersebut. Pembesaran ini disebabkan oleh terjadinya hipertrofi dan hiperplasia dari sel-sel granulosa dan theca. Warna korpus luteum berbeda-beda menurut spesies dan siklus birahi. Pada sapi dan kuda sel-sel lutein mengandung pigmen lipochrom kuning, lutein.

Pada domba dan babi korpus luteum berwarna merah daging karena sel-sel granulosanya tidak mengandung pigmen tersebut. Bentuk korpus luteum pada sapi dan domba terletak pada permukaan ovarium, sedangkan pada kuda korpus luteum sama sekali terkubur di dalam stroma ovarium.

Pertambahan besar korpus luteum sangat cepat pada permulaan pertumbuhannya. Pada sapi ukuran terbesar korpus luteum dicapai pada umur 7 hari sesudah ovulasi dan tetap tidak berubah sampai umur 12 hari. Apabila terjadi kebuntingan, korpus luteum akan dipertahankan terus besarnya, dan berfungsi terus selama masa kebuntingan kecuali pada kuda. Pada sapi korpus luteum kebuntingan ini bertambah besar sampai bulan kedua dan ketiga, kemudian menurun sampai bulan keempat dan keenam masa kebuntingan, selanjutnya relatif konstan sampai partus. Jika tidak terjadi fertilisasi/kebuntingan, korpus luteum mengalami regresi, sel-sel berdegenerasi dan seluruh bagian mengecil. Pengecilan korpus luteum itu disertai dengan munculnya sel-sel tenunan pengikat, lemak dan struktur semacam hyalin diantara sel-sel luteum. Bekas tempat korpus luteum itu berubah menjadi jaringan parut berwarna coklat keputihan atau coklat keputih-putihan yang disebut sebagai Korpus Albicans. Regresi korpus luteum pada sapi yang tidak bunting dimulai hari ke 14–15 sesudah birahi. Regresi berlangsung secara cepat dengan ukuran tinggal separuh dari normal dalam waktu 36 jam.

Korpus luteum memegang peranan yang penting dalam reproduksi, dimana sebelum menjadi korpus luteum, sel-sel granulosa dan theca yang membentuk folikel de Graaf menghasilkan hormon estrogen. Segera setelah ovulasi, sel-sel granulosa dan theca menjadi sel-sel lutea dan menghasilkan progesteron.

Dikenal 3 macam korpus luteum yaitu: 1. Korpus luteum periodikum atau korpus luteum spurium yaitu korpus luteum yang tumbuh dan beregresi dalam siklus birahi. 2. Korpus luteum graviditatum atau korpus luteum verum adalah korpus luteum yang tetap dipertahankan selama masa kebuntingan dan berfungsi merawat kebuntingan dengan sekresi

hormon progesteron. Korpus luteum persisten (KLP) adalah korpus luteum yang terdapat pada hewan betina yang mengalami keadaan patologis pada uterusnya. Hewan betina yang terdapat KLP ini tidak birahi walaupun tidak bunting, hal ini disebabkan karena tidak diproduksi PGF2 $\alpha$  dari uterus dalam keadaan patologik. Seperti diketahui bahwa peran PGF2 $\alpha$  adalah mereresikan korpus luteum, akibat tidak diproduksi PGF2 $\alpha$  tersebut maka korpus luteum akan menetap.

Regresi korpus luteum pada sapi betina yang tidak bunting dimulai 14–15 hari sesudah estrus dan berlangsung secara cepat.

### **Tuba Falopii atau Oviduk**

Tuba falopii merupakan saluran reproduksi betina yang kecil, berliku-liku dan kenyal serta terdapat sepasang. Pada sapi dan kuda panjang oviduk berkisar 20–30 cm dengan diameter 1,5–3 mm, sedangkan pada babi dan domba panjang oviduk mencapai 15–30 cm. Tuba falopii terikat pada penggantung yang disebut sebagai mesosalpinx dan dibagi menjadi tiga bagian yaitu Infundibulum dengan fimbriae, ampulla dan isthmus. Infundibulum merupakan bagian dari tuba falopii yang paling dekat dengan ovarium, bentuknya menyerupai corong dengan tepi yang tidak teratur dan berjumbai-jumbai yang disebut sebagai fimbriae. Dinding tuba falopii terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan mukosa, lapisan muskularis dan lapisan serosa. Pada lapisan mukosa didapatkan rambut-rambut getar yang bergerak ke arah uterus. Lapisan urat daging licin, terdiri dari tiga lapisan, lapisan yang paling tebal berada dekat sambungan dengan uterus dan berangsur menipis ke arah infundibulum. Lapisan tengah yaitu lapisan urat daging melingkar merupakan lapisan tertebal dan kedua belah sisi dilapisi oleh lapisan urat daging membujur yang tipis.

Pada saat ovulasi, sel telur disapu ke dalam ujung tuba falopii yang berfimbriae. Kapasitasi spermatozoa, fertilisasi dan pembelahan embrio terjadi di dalam tuba falopii. Pengangkutan spermatozoa ke tempat fertilisasi dan pengangkutan sel telur ke uterus untuk perkembangan selanjutnya diatur oleh kerja silia dan kontraksi otot-otot yang dikordinir oleh hormon-hormon yang berasal dari ovarium yaitu estrogen dan progesteron. Sekresi cairan luminal oviduk merupakan lingkungan yang baik untuk terjadinya fertilisasi dan permulaan perkembangan embrio. Cairan ini disekresikan secara aktif oleh lapisan epitel oviduk dan kadarnya diatur oleh hormon-hormon yang berasal dari ovarium. Volume cairan oviduk ini bervariasi selama siklus birahi. Volume tersebut rendah selama fase luteal, meninggi

pada permulaan estrus dan mencapai maksimum sehari kemudian, lalu menurun kembali selama fase luteal.

Di bagian pertemuan oviduk dengan uterus didapatkan konstruksi muskulatur yang khusus untuk setiap spesies hewan. Konstruksi tersebut disebut Utero - Tubal Junction (UTJ). Pada sapi dan domba UTJ tidak mencolok bentuknya, tetapi sangat jelas pada babi dan kuda. Fungsi UTJ pada umumnya adalah untuk menyeleksi spermatozoa yang masuk ke dalam oviduk dari uterus.

## Uterus

Merupakan saluran reproduksi hewan betina yang diperlukan untuk penerimaan sel telur yang telah dibuahi, nutrisi dan perlindungan fetus. Pada umumnya uterus hewan terdiri dari sebuah korpus uteri dan dua buah kornua uteri serta sebuah serviks. Uterus bergantung pada ligamentum lata atau mesometrium yang bertaut pada dinding ruang abdomen dan ruang pelvis.

Pada hewan betina dikenal beberapa macam tipe uterus yaitu :

- *Tipe Didelphia* yaitu saluran reproduksi yang seluruhnya terbagi dua. Masing-masing vagina, serviks, korpus uteri terbagi dua. Hewan yang mempunyai uterus tipe ini adalah golongan hewan berkantung misalnya, oposum atau kanguru dan platypus. Untuk menyesuaikan penis dari hewan jantannya berbentuk garpu bercabang dua, sehingga pada waktu kopulasi cabang tersebut masuk ke dalam kedua vaginanya dalam waktu yang sama.
- *Tipe Duplex* adalah tipe uterus yang tidak mempunyai korpus uteri, serviksnya dua buah dan kedua kornuanya terpisah sama sekali. Tipe ini terdapat pada kelinci, mencit, tikus dan marmot.
- *Tipe Bicornua* adalah tipe uterus di mana hanya mempunyai satu serviks, korpus uteri sangat pendek. Tipe uterus ini didapatkan pada babi.
- *Tipe Bipartite* adalah tipe uterus yang hanya mempunyai satu serviks uteri, korpus uteri jelas dan cukup panjang serta kedua kornua uteri dan sebagian korpus dipisahkan oleh septum. Tipe ini didapatkan pada sapi, kucing, anjing, dan domba.
- *Tipe Simplex* adalah tipe uterus di mana tidak didapatkan kornua uteri, korpus uterinya besar dan servik hanya satu. Tipe ini didapatkan pada hewan primata.

Uterus menerima pemberian darah dari A.uterina media, A Utero-ovarica dan suatu cabang dari A. pudenda interna. Inervasi ke uterus terdiri dari serabut-serabut saraf simpatik dari daerah lumbal dan thoracal caudal. Serabut-serabut saraf parasimpatik berasal dari syaraf-syaraf sacral pertama sampai ketiga. Pada sapi, uterus berbentuk bicornis, dengan korpus uteri berukuran panjang 2–4 cm dan kornua uteri 20–40 cm serta diameter 1,25–5 cm pada keadaan tidak bunting. Kedua kornua uteri disatukan oleh ligamen-ligamen intercornuale dorsal dan ventral. Pada kuda uterus yang tidak bunting berbentuk huruf T dengan kornua tegak lurus terhadap corpus uteri. Korpus uteri hampir sama ukurannya dengan kornua uteri yaitu panjang 15–25 cm, lebar 4–7,5 cm dan diameter 2–5 cm. Pada kuda perkembangan kornua uteri tidak begitu baik karena perkembangan fetus terjadi di corpus uteri.

Pada domba bentuk dan letak uterus sama dengan sapi, dengan panjang kornua 10–12 cm dan korpus panjang 1–2 cm. Pada babi, korpus uteri mencapai panjang kira-kira 5 cm dengan kornua uteri yang berkeluk-luku.

### Struktur Uterus

Dinding uterus terdiri tiga lapisan yaitu selaput mukosa dan sub mukosa yang disebut sebagai *endometrium*, lapisan yang berada di tengah merupakan lapisan otot yang disebut sebagai *myometrium* dan lapisan luar yaitu lapisan serosa yang disebut sebagai *perimetrium*.

Endometrium merupakan struktur glanduler yang terdiri dari lapisan epitel yang membatasi rongga uterus. Kelenjar-kelenjar uterus tersebar di seluruh endometrium, kecuali pada *caruncula*. Kelenjar-kelenjar tersebut bercabang, tubuler, berkeluk-luku terutama pada ujungnya. Jumlah kelenjar makin banyak ke arah kornua uteri dan mengurang ke arah serviks. Kelenjar uterus dianggap mempunyai fungsi penting untuk pemberian makanan dalam bentuk susu uterus.

21 Pada hewan pemamah biak, permukaan endometrium terdapat penonjolan-penonjolan seperti cendawan dan tidak berkelenjar yang disebut sebagai *carunculae*. *Carunculae* ini tersusun dalam 4 baris mulai dari corpus uteri ke kedua kornua uteri dan terdiri dari jaringan ikat seperti yang ditemukan pada stroma ovarium. Pada *carunculae* ini nantinya plasenta bertaut. Beberapa peneliti menyebutkan bahwa penonjolan tersebut sebagai *cotyledone*, sebagian peneliti lainnya menyatakan bila telah bertaut dengan plasenta disebut sebagai cotyledon. Uterus sapi memiliki

70–120 carunculae yang masing-masing berdiameter 15 cm, sedangkan pada waktu bunting carunculae terlihat seperti spons karena banyak kripta yang menerima villi chorion.

Uterus kuda dan babi tidak mempunyai carunculae, mukosanya ditandai oleh lipatan-lipatan longitudinal yang jelas yang memasuki serviks dan membentuk orificium interna dan externa. Myometrium merupakan lapisan yang tertebal daripada ketiga lapisan lainnya. Terdapat tiga lapisan pada myometrium dari luar ke dalam yaitu serabut-serabut otot polos yang berjalan longitudinal, lapis tengah yang mengandung buluh darah dan syaraf, sedangkan lapis ketiga merupakan lapis otot polos yang berjalan sirkuler. Lapis vaskuler yang ada didalamnya merupakan lapis yang terpenting, karena di lapisan vaskuler inilah terletak semua persyarafan dan vaskularisasi uterus.

### Fisiologi Uterus

Uterus mempunyai beberapa fungsi penting dalam proses reproduksi. Pada waktu birahi, kelenjar-kelenjar endometrium menghasilkan cairan uterus. Walaupun dalam jumlah sedikit, cairan tersebut sangat diperlukan bagi spermatozoa yang masuk ke dalam uterus untuk proses kapasitasi. Pada waktu kopulasi uterus berkontraksi dan kontraksi ini masih berjalan walaupun kopulasi telah selesai. Kontraksi ini sangat diperlukan bagi pengangkutan spermatozoa dari uterus ke oviduk. Setelah ovulasi, oleh pengaruh hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum, uterus menjadi tenang, sementara itu kelenjar-kelenjar endometrium mulai tumbuh memanjang dan menghasilkan sekresinya. Bila sel telur yang telah dibuahi masuk ke dalam uterus, maka cairan uterus merupakan substrat yang cocok bagi pertumbuhan embrio muda. Cairan luminal uterus merupakan kombinasi antara plasma darah dan sekresi kelenjar uterus.

Endometrium memetabolisir hidrat arang, lipida, protein untuk memenuhi kebutuhan-kebutuhan makanan sel, perbanyakkan jaringan uterus secara cepat, dan perkembangan konseptus. Variasi-variasi metabolik siklik pada jaringan endometrium terdiri dari perubahan-perubahan konsentrasi sintesa asam nukleat, adanya glukosa dan jumlah glikogen cadangan. Reaksi-reaksi ini bergantung pada empat fenomena (a) Reaksi-reaksi enzimatik dalam metabolisme glukosa, (b) Peningkatan sirkulasi melalui arterial-arterial spiral, (c) Perubahan-perubahan morfologik yang terjadi di dalam endometrium dan myometrium, dan (d) Kerja stimulasi

hormon-hormon ovarial dan hormon-hormon lainnya. Dua substansi yang mempunyai arti khusus di dalam metabolisme endometrium adalah glukosa dan glikogen. Glukosa dikonversikan menjadi glukosa-6-fosfat oleh hexokinase diduga terjadi pada waktu melewati dinding sel. Dari bentuk glukosa-6-fosfat dapat mengalami sejumlah konversi lebih lanjut, misalnya glukosa-6-fosfat dapat kembali ke pool glukosa, atau dapat dimetabolisir melalui Emden Meyerhof-Pernas atau putaran hexose monofosfat. Yang pertama untuk menghasilkan energi, yang kedua untuk membentuk pentosa bagi sintesa asam nukleat dan zat-zat reduksi ( $\text{NADPH}_2$ ) yang diperlukan bagi reaksi-reaksi anabolik. Nasib metabolik lain adalah konversi menjadi glikogen yang kemudian disimpan di dalam kelenjar.

Enzim-enzim endometrial dan myometrial yang menyebabkan perubahan-perubahan siklik dalam metabolisme uterus berada di bawah pengaturan hormonal. Peranan enzim-enzim khusus untuk implantasi dan perkembangan fetus masih terus diteliti. Hormon-hormon yang berasal dari ovarium memegang peranan penting dalam pengaturan metabolisme uterus. Pertumbuhan uterus (sintesis protein dan pembelahan sel) distimulir oleh hormon estrogen dan selama proses tersebut banyak terpakai energi dalam bentuk ATP. Estrogen menyebabkan hiperaemia yang disusul oleh peningkatan asam amino, sintesa asam nukleat dan retensi nitrogen. Hormon ini juga merangsang pengikatan fosfor, metabolisme oksidasi, glikolisa aerobik dan anaerobik serta deposisi glikogen.

Respon endometrium terhadap progesteron meliputi pertumbuhan yang cepat, peningkatan yang mencolok jumlah DNA dan RNA serta kehilangan air. Suatu perubahan yang dengan cepat terjadi dalam metabolisme pada waktu sel telur atau embrio melewati utero tubal. Komposisi biokimiawi cairan myometrium tergantung pada fase siklus birahi, misalnya jumlah glikogen meningkat selama fase luteal jadi bertepatan dengan periode aktivitas spontan yang terendah. Jika hewan bunting, uterus membesar perlahan-lahan sesuai dengan pertumbuhan embrio. Pembesaran ini disebut sebagai evolusi uteri, selama periode kebuntingan, sifat kontraksi dinding uterus tertahan. Setelah selesai melahirkan, uterus mengalami perubahan pengecilan hingga mencapai dimensi tidak bunting. Proses pengecilan ini disebut involusi uteri, proses ini berlangsung cukup lama pada sapi sekitar 60 hari, sedangkan pada babi kurang lebih selama 30 hari.

## Hubungan Uterus dan Ovarium

Uterus dan ovarium mempunyai hubungan kerja timbal balik di mana korpus luteum merangsang uterus untuk menghasilkan suatu substansi yang sebaliknya melisisikan korpus luteum. Substansi luteolitik ini yang dibentuk oleh endometrium adalah prostaglandin  $F2\alpha$  yang berdifusi dari vena uterus langsung ke dalam arteri ovarium. Jadi adanya uterus penting untuk regresi korpus luteum secara normal. Histerektomi atau penyingkiran sebagian sebagian atau seluruh uterus akan mengakibatkan perpanjangan fungsi korpus luteum. Stimulasi uterus selama fase permulaan siklus birahi akan mempercepat regresi korpus luteum dan menyebabkan estrus yang dipercepat.

## Serviks

Serviks merupakan otot sphincter yang terletak di antara uterus dan vagina. Struktur serviks pada hewan mamalia berbeda-beda tetapi umumnya dicirikan adanya penonjolan-penonjolan pada dindingnya. Pada ruminansia penonjolan-penonjolan ini terdapat dalam bentuk lereng-lereng transversal dan saling menyilang, disebut cincin-cincin annuler. Cincin-cincin ini sangat nyata pada sapi (biasanya 4 buah) yang dapat menutup rapat serviks secara sempurna. Pada babi cincin-cincin tersebut tersusun dalam bentuk sekrup ulir (pembuka tutup botol) yang disesuaikan dengan perputaran spiralis penis babi.

Dinding serviks terdiri dari mukosa, muskularis dan serosa. Mukosa serviks tersusun dalam lipatan-lipatan, berepithel kolumnar tinggi. Sel-sel goblet pada lumen serviks berlipat-lipat dan bercabang-cabang hingga permukaan sekretorisnya menjadi luas. Sekresinya bersifat mukus, jumlah dan viskositasnya berubah menurut fase siklus birahi. Lapisan otot serviks kaya akan jaringan fibrosa, serabut-serabut otot polos, jaringan kolagen dan jaringan elastis.

## Fisiologi Serviks

Fungsi servik yang utama adalah menutup lumen uterus sehingga tidak memberi kemungkinan untuk masuknya jasad renik ke dalam uterus. Lumen serviks selalu tertutup kecuali pada waktu birahi dan melahirkan. Pada waktu birahi hanya terbuka sedikit untuk memberi jalan masuk bagi semen.

Pada waktu birahi sel-sel goblet pada dinding lumen serviks menghasilkan sekresi yang banyak mengandung air. Cairan serviks ini pada sapi terang tembus, jernih dan bersih. Pada kebanyakan sapi cairan ini cukup banyak jumlahnya hingga keluar dari vulva dan dapat dipakai sebagai tanda bahwa sapi dalam keadaan birahi. Fungsi dari cairan serviks adalah memberi jalan dan arah bagi spermatozoa yang disemprotkan oleh penis dalam vagina. Spermatozoa yang akan berenang mengikuti arah asal cairan tersebut. Sekaligus fungsi cairan serviks juga menyeleksi spermatozoa yang tidak berenang menuju ke depan akan tidak dapat masuk ke dalam serviks, melainkan akan berputar-putar di muka serviks.

Pada hewan bunting, sekretum yang bersifat mukus dari kanalis servikalis menutup os serviks. Pada sapi yang bunting seringkali sekretum ini berlebihan hingga meleleh keluar melalui vagina dan vulva. Sekretum yang kental, yang merupakan sumbat pada kanalis servikalis, sesaat sebelum kelahiran, yaitu pada stadium pembukaan serviks, mencair. Mungkin pencairan ini terjadi di bawah pengaruh suatu hormon. Setelah sumbatnya mencair, serviks keseluruhannya merileks.

### Vagina dan Alat Kelamin Bagian Luar

Vagina merupakan bagian saluran reproduksi betina yang memanjang dari mulut serviks bagian luar (portio vaginalis cervicis) sampai tepat di depan (cranial) dari muara urethra. Vagina terbagi atas bagian vestibulum yaitu bagian ke sebelah luar yang berhubungan dengan vulva dan portio vaginalis cervicis yaitu bagian ke sebelah serviks. Batas kedua bagian tersebut tepat pada munculnya muara urethra. Di antara kedua bagian tersebut terdapat selaput tipis yang merupakan sekat, disebut sebagai hymen. Selaput ini terbentang transversal menutup vagina. Histologik hymen ini terdiri dari lapisan epitel sisik. Pada umumnya hymen ini karena tipisnya robek dan hilang pada waktu hewan mencapai dewasa.

Hymen dapat menetap dalam berbagai derajat pada semua spesies, dari suatu pita tipis dan vertikal sampai suatu struktur yang sama sekali tidak tembus dan disebut sebagai hymen imperforata. Legokan yang dibentuk oleh serviks ke dalam vagina disebut fornix. Legokan fornix ini dapat membentuk suatu lingkaran penuh sekeliling serviks seperti pada kuda, atau tidak ada sama sekali seperti pada babi. Pada sapi dan domba ditemukan legokan fornix ini dibagian dorsal. Pada mukosa vagina tidak didapatkan kelenjar dan terdiri dari lapisan epitel sisik (stratified squamous epithelium). Lapisan otot pada vagina terdiri dari dua lapis,

yaitu lapis tipis merupakan lapisan otot polos memanjang (longitudinal) pada bagian luar dan lapis otot polos melingkar (circular) yang agak tebal pada bagian dalam. Di antara kedua lapis otot tersebut terdapat tenunan pengikat dan banyak pula plexus-plexus vena dan beberapa kelompok syaraf perasa.

Vagina sapi mencapai panjang 25–30 cm pada keadaan tidak bunting. Pada kuda berukuran panjang 20–35 cm dan diameter 10-13 cm. Pada domba vagina berukuran panjang 7,5–10 cm, sedangkan pada babi berukuran panjang 7,5–11,5 cm.

### 13 Alat Kelamin Luar

Alat kelamin luar terdiri atas klitoris, vulva dan beberapa kelenjar yang berada pada vestibulum vulvae.

Klitoris secara embriologik homolog dengan penis, sedangkan vulva homolog dengan skrotum. Pada bagian alat kelamin luar ini banyak ujung-ujung syaraf perasa. Klitoris dapat sedikit berereksi karena mengandung sepasang unsur cavernosus kecil, sedangkan vulva dapat menjadi tegang karena bertambahnya volume darah yang mengalir di dalamnya.

Pertemuan antara vagina dan vestibulum ditandai dengan adanya muara urethra externa yaitu orificium urethrae externa. Pada posterior dari muara urethra di lantai vestibulum, terdapat suatu kantong buntu yang disebut diverticulum suburethralis yang ditemukan pada domba, sapi dan babi. Disekitar vulva terdapat kelenjar-kelenjar Bartholini yang menghasilkan cairan kental, sangat aktif pada waktu estrus, mempunyai struktur tubo-alveoler serupa dengan kelenjar bulbo-urethralis pada hewan jantan.

Labia atau bibir vulva secara normal selalu rapat tidak menganga dan lubang vulva terletak tegak lurus terhadap lantai pelvis. Dinding labia mayora banyak mengandung kelenjar-kelenjar sebaceous dan tubuler, deposit-deposit lemak dan jaringan elastik serta selapis otot polos yang tipis. Labia minora adalah bibir yang lebih kecil dengan jaringan ikat di dalamnya, pada permukaannya banyak mengandung kelenjar sebaceous.

Lapis muskulatur pada vagina tidak sebaik lapis-lapis muskulatur dibagian serviks maupun uterus tetapi masih tetap terdiri dari dua lapis yaitu lapis memanjang (longitudinal) tipis yang merupakan lapis luar dan lapis lingkar (circulair) agak tebal di bagian dalam. Di antara kedua lapisan muskulatur tersebut, terdapat tenunan pengikat longgar maupun padat. Disini banyak terdapat plexus-plexus vena dan beberapa

kelompok sel-sel syaraf perasa. Hewan betina yang normal dan tidak bunting epitel vaginanya secara periodik berubah. Perubahan ini berada di bawah pengaruh hormon yang disekresikan oleh ovarium. Epitel itu bisa berbentuk kubus, dapat pula berbentuk tipis berlapis-lapis serupa sisik, tergantung pada status hewan betina tersebut berada dalam siklusnya. Perubahan histologik pada vagina mempunyai hubungan dengan perubahan pada ovariumnya.

Pada vagina tidak didapati kelenjar, kalau terdapat lendir pada vagina hewan birahi, maka lendir itu berasal dari serviks. Alat kelamin luar terdiri atas vestibulum dan vulva sedangkan vulva sendiri terdiri dari: labia mayora, labia minora, commisura dorsalis dan ventralis serta clitoris. Labia atau bibir vulva secara normal selalu berdekatan tidak menganga dan lubang vulva terletak tegak lurus terhadap lantai pelvis. Dinding labia mayora banyak mengandung kelenjar-kelenjar sebaceous dan tubuler, deposit-deposit lemak, jaringan elastik dan selapis otot licin.

Pada kebanyakan ternak, klitoris berukuran panjang 5-10 cm tersembunyi di dalam jaringan antara vulva dan arcus ischiadicus. Pada sapi, sebagian terbesar klitoris terkubur dalam mukosa vestibulum, Pada kuda klitoris berkembang baik, glans klitoris yang terlihat dari luar panjangnya mencapai 2,5-5 cm. Kontraksi otot-otot sphincter pada vestibulum dan vulva mengangkat klitoris dan menonjolkannya keluar diantara bibir vulva. Kejadian ini disebut kerlingan klitoris (winking of the clitoris) yang sering dan jelas terlihat sewaktu birahi.

<sup>8</sup> Hormon berasal dari bahasa Yunani kuno yaitu *Hormaein* yang mempunyai arti yang menimbulkan gairah. Definisi klasik hormon adalah suatu zat kimia organik yang diproduksi oleh sel-sel khusus yang sehat, dirembeskan melalui aliran darah, dalam jumlah sedikit dan dapat menghambat atau merangsang aktivitas fungsional dari target organ atau jaringan. Hormon-hormon yang mempengaruhi proses reproduksi terutama berasal dari hipotalamus, hipofisis, gonad, plasenta dan uterus. Cabang Biologi (biological science) yang mempelajari tentang ikhwal hormon dan reseptornya disebut Endokrinologi. Beberapa teknik dalam endokrinologi misalnya:

- *Ablation*: Teknik ini dilakukan dengan cara membedah dan membuang kelenjar endokrin untuk mempelajari gejala yang timbul akibat kekurangan suatu hormon yang diproduksi oleh kelenjar tersebut. Salah satu cara ablation adalah kastrasi pada hewan jantan, untuk mempelajari perubahan ciri fisik yang terjadi akibat hilangnya hormon androgen yang diproduksi oleh testes.
- *Replacement therapy*: Cara ini dipergunakan untuk mengetahui sindroma yang terjadi akibat dilakukannya ablasi dengan cara melakukan implantasi kembali organ yang diablasi atau dengan menyuntikkan ekstrak kasar (Crude extract) kelenjar yang diablasi tersebut.
- *Isolasi Hormon*: Isolasi dan pemisahan hormon dari substansi lainnya pada ekstrak kasar kelenjar endokrin termasuk prosedur pemisahan secara kimia untuk mengukur konsentrasi suatu hormon. Apabila suatu hormon dapat diisolasi dan kemudian struktur kimianya dapat diketahui maka hormon tersebut dapat dibuat sintetisnya.
- *Regulasi Kelenjar Endokrin*: Perubahan sintesis dan sekresi hormon dari suatu kelenjar endokrin dapat dipelajari dalam kondisi fisiologis dengan teknik assay. Efek suatu hormon dalam melakukan kontrolnya

terhadap reproduksi dapat dipelajari dengan mengaplikasikannya pada produksi hewan dan kedokteran manusia.

## KLASIFIKASI DAN KEGUNAAN HORMON

Kebanyakan hormon-hormon pada mamalia terlibat dalam beberapa aspek reproduksi mamalia. Keterlibatan tersebut dapat terjadi secara langsung yaitu mempengaruhi aktivitas reproduksi dapat juga tidak langsung yaitu dengan mempengaruhi lingkungan di dalam tubuh yang pada akhirnya akan berpengaruh terhadap reproduksi. Berdasarkan tipe dan aksinya hormon reproduksi dibagi dalam dua kelompok:

- Hormon utama reproduksi yaitu hormon-hormon yang langsung terlibat dalam beberapa aspek reproduksi seperti spermatogenesis, ovulasi, kelakuan seksual, fertilisasi, implantasi, kebuntingan, kelahiran, laktasi dan kelakuan induk.
- Hormon metabolik yang mempengaruhi reproduksi yaitu hormon-hormon yang berperan terutama dalam proses metabolisme secara umum yang pada akhirnya akan mempengaruhi reproduksi. Hormon-hormon metabolik akan menjaga kondisi hewan sehingga dapat berespons secara baik terhadap hormon utama reproduksi.

Hormon-hormon reproduksi dibagi dalam tiga katagori menurut struktur kimianya yaitu:

1. Golongan protein
2. Golongan steroid
3. Golongan asam lemak
4. Golongan Amine

<sup>8</sup> Hormon protein atau polipeptida bermolekul besar dengan berat molekul 300–70.000 dalton dengan sifat-sifat mudah dipisahkan oleh enzim sehingga tidak dapat diberikan melalui oral tetapi harus diberikan melalui suntikan, misalnya oxytocin, FSH, dan LH.

<sup>8</sup> Hormon steroid merupakan derivat dari kholesterol mempunyai berat molekul 300–400 dalton. Hormon steroid alami tidak efektif apabila diberikan melalui oral, tetapi steroid sintetis dan yang berasal dari tumbuhan dapat diberikan melalui oral ataupun suntikan, misalnya testosteron.

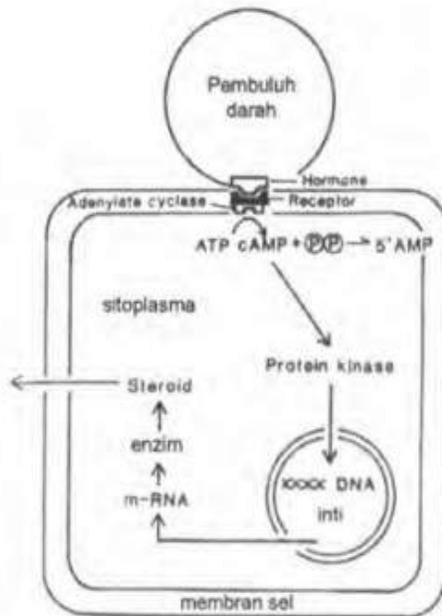
8 Hormon asam lemak merupakan derivat dari asam Arachidonat mempunyai berat molekul 400 dalton dan hanya dapat diberikan melalui suntikan. Hormon Amine merupakan derivat dari tyrosin atau tryptophan, misalnya melatonin.

### **MEKANISME KERJA HORMON PROTEIN**

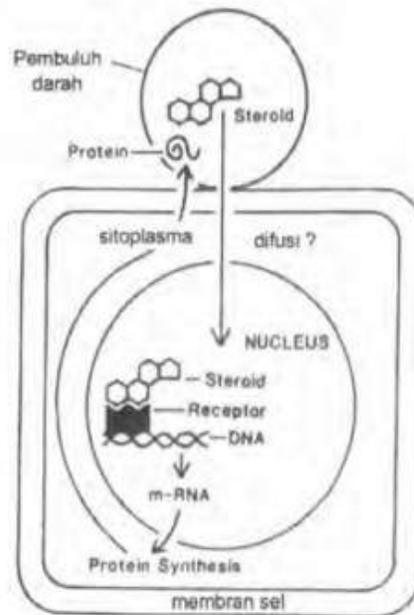
Hormon protein dan polipeptida melakukan regulasi fungsi sel melalui pengikatan pada reseptor yang spesifik dari membran sel yang mengontrol aktivitas enzim adenylate cyclase, yang bertanggung jawab terhadap katalisasi konversi adenosin triphosphate (ATP) menjadi cyclic Adenosin Mono Phosphate (cAMP) dan Pyrophosphate. Menurut "Second messenger" hipotesis dari Sutherland dan Rall (1960) messenger pertama (First messenger) adalah hormon itu sendiri yang akan berikatan dan berinteraksi dengan reseptor yang terdapat pada permukaan sel dari target organ. Hal ini akan menimbulkan reaksi peningkatan atau penurunan aktivitas dari enzim adenylate cyclase yang terdapat pada membran sel sehingga kemudian akan meningkatkan atau menurunkan konsentrasi cAMP yang merupakan messenger kedua (Second messenger). cAMP beraksi pada enzim yang disebut sebagai proteinkinase yang terdiri dari dua sub unit yang berbeda yaitu sub unit regulator dan sub unit katalitik. Bila cAMP berkombinasi dengan sub unit regulator maka akan menyebabkan disosiasi dari dua sub unit tersebut. Bila berkombinasi dengan sub unit regulator maka sub unit katalitik akan dihambat. Bila bebas, sub unit katalitik akan aktif dan katalisasi fosforilasi satu atau lebih protein spesifik dengan sel. Fosforilasi yang terjadi dalam inti akan mempengaruhi informasi genetik DNA untuk memproduksi enzim spesifik yang mempengaruhi transkripsi RNA, sehingga akan mempengaruhi sintesis mRNA baru yang kemudian di dalam sitoplasma akan mensintesis protein yang baru yang berperan penting dalam pembentukan enzim dalam biosintesis steroid.

### **MEKANISME KERJA HORMON STEROID**

Menurut Gorski *et al.* (1984) hormon-hormon steroid dapat bebas melalui membran sel dan sitoplasma sel sebelum berikatan dengan reseptor di dalam inti. Lewatnya steroid melalui membran sel dan sitoplasma kemungkinan melalui difusi biasa. Ikatan hormon steroid dengan reseptor akan berakibat dimulainya sintesis mRNA yang spesifik di mana



Gambar A. skema mekanisme kerja hormon protein



Gambar B. Skema mekanisme kerja hormon steroid

**Gambar 12.** Mekanisme Kerja Hormon (Hafez ESE, Jainudeen, and Rosnina, 2000)

kemudian akan ditranslokasikan ke sitoplasma kemudian langsung terjadi sintesis protein yang spesifik. Gambar kerja hormon protein dan steroid tertera pada Gambar 12.

**Tabel 2.** Hormon-Hormon Reproduksi

Sumber	Hormon	Fungsi
Hipotalamus	Releasing Hormon	
	- LH-RH	- Merangsang Pelepasan FSH & LH
	- TRH	- Merangsang Pelepasan TSH & Prolaktin
	Prolaktin Inhibiting Factor	- Menghambat Pelepasan Prolaktin
	Oxytocin	- Merangsang Kontraksi Uterus, partus, transport spermatozoa dan ovum, pancaran air susu
Hipofisis Anterior	Folicle Stimulating Hormone (FSH)	- Merangsang pertumbuhan folikel, spermatogenesis, sekresi estrogen

Lanjutan Tabel 2

Sumber	Hormon	Fungsi
Plasenta	Luteinizing Hormone (LH)	- Merangsang ovulasi, fungsi korpus luteum, merangsang sekresi progesteron, estrogen dan androgen, inisiasi laktasi, merangsang fungsi korpus luteum dan sekresi progesteron pada beberapa spesies, inisiasi kelakuan keibuan, inisiasi pertumbuhan jaringan dan tulang
	Human Chorionic Gonadotrophin (HCG) (hanya di primata)	- Identik dengan aktivitas LH, mempertahankan korpus luteum kebuntingan (graviditatum) pada primata
	Pregnant Mare Serum Gonadotrophin (PMSG)	- Identik dengan aktivitas FSH, merangsang pembentukan Korpus luteum accesoris pada kuda
Gonad	Placental lactogen Protein B	- Regulasi nutrisi induk ke fetus
	Estrogen	- belum diketahui
	Progesteron	- Inisiasi tingkah laku seksual, merangsang ciri seks sekunder, pertumbuhan saluran reproduksi, kontraksi uterus, pertumbuhan saluran kelenjar susu, kontrol pelepasan-pelepasan gonadotropin, merangsang uptake kalsium pada tulang, efek anabolik.
Uterus	Androgen	- Sinergis efek dengan estrogen dalam inisiasi tingkah laku birahi dan penyiapan saluran reproduksi untuk inplantasi, merangsang pertumbuhan alveoli kelenjar susu kontrol sekresi gonadotropin
	Inhibin	- Perkembangan dan pemeliharaan kelenjar seks asesori, merangsang ciri seks sekunder dan kelakuan seksual, spermatogenesis, efek anabolik.
	Relaxin PGF <sub>2</sub> α	- Menghambat pelepasan FSH - Dilatasi serviks - Kontraksi uterus, luteolitik

(Sumber: Hafez ESE, Jainudeen, and Rosnina, 2000)

## **ANATOMI HIPOTHALAMUS DAN HIPOFISIS**

### **Hipotalamus**

Hipotalamus terletak pada dasar otak, pada bagian anterior berbatasan dengan optic chiasma, bagian posterior berbatasan dengan mammillary bodie, bagian dorsal dengan thalamus dan bagian ventral dengan tulang sphenoid. Hipotalamus terdiri dari banyak pasangan nucleus bilateral. Pada bagian medial dari hipotalamus diketahui sebagai ventrikel ketiga dari otak yang terbagi dalam banyak pasangan-pasangan nucleus. Hipotalamus ini sebenarnya merupakan bagian dari diencephalon yang membentuk dasar dan bagian dari dinding ventrikel ketiga pada otak. Hipotalamus meliputi optik chiasma, tuber cinereum, mammillary bodies, media eminence, infundibulum (tangkai hipofisis) dan neurohipofisis. Kecuali dalam dua bagian terakhir ini, pada bagian-bagian hipotalamus terdapat nuclei yang merupakan pusat-pusat otonomi syaraf. Meskipun dalam membicarakan hipofisis infundibulum dan neurohipofisis dianggap bagian dari kelenjar, namun secara histologik bagian-bagian itu adalah bagian dari hipotalamus, karena merupakan ujung-ujung dari sel syaraf yang ada dalam hipotalamus.

Bagian infundibulum terdiri atas axon yang tidak bermedula, neuroglia dan tenunan pengikat. Axon-axon ini terentang dari daerah median eminence, berjalan sejajar satu sama lain dan ujung-ujungnya ada yang berakhir dalam infundibulum ada pula yang terus memanjang dan berakhir di neuro-hipofisis. Sebagian besar axon-axon ini berasal dari dua pasang nuclei dalam hipotalamus yaitu nukleus supraoptikus dan nukleus paraventricularis. Fungsi hipotalamus yaitu menerima informasi dari indra, mengintegrasikannya dan membagi-bagi serta menyalurkan ke alat-alat yang berkepentingan.

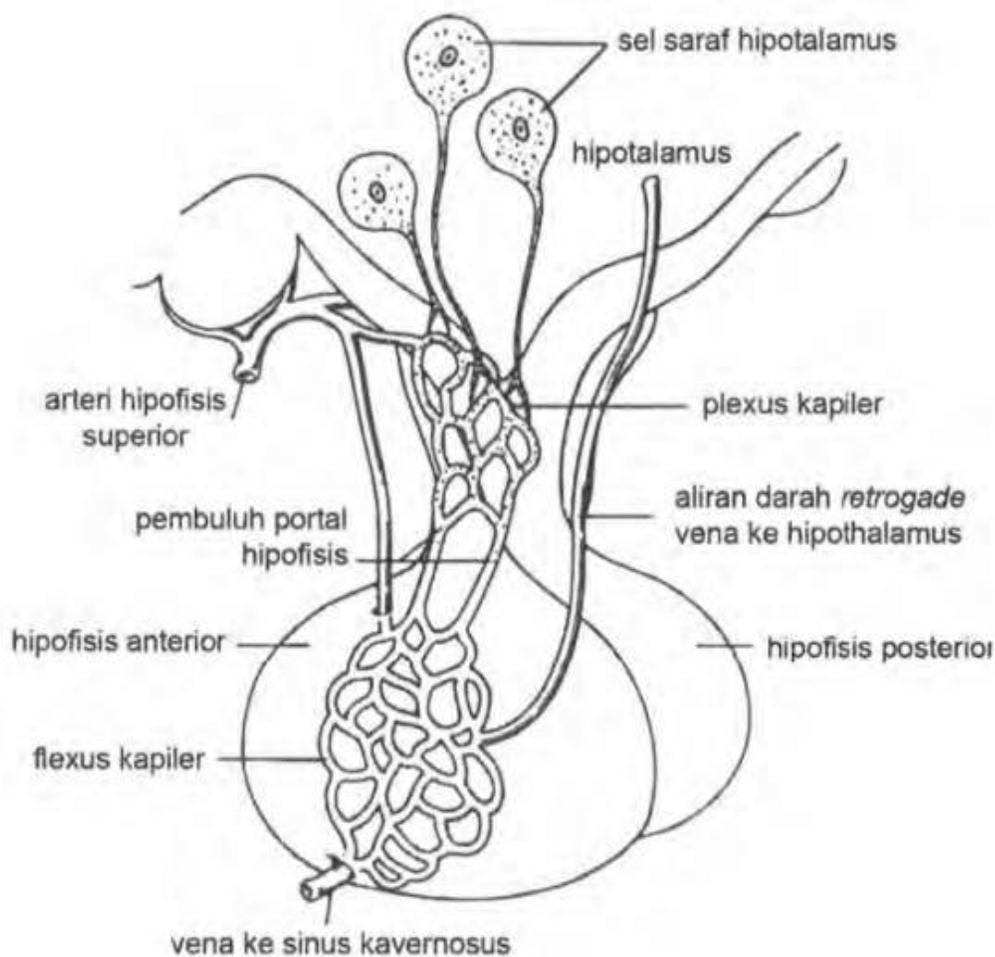
### **Hipofisis**

Kelenjar hipofisis atau disebut juga pituitary gland, pertama kali menjadi perhatian seorang ahli anatomi bangsa Yunani, Visalius yang menyangka bagian dari otak tersebut menghasilkan lendir kental yang mengalir ke hidung, dan nama dari lendir kental dalam hidung tersebut adalah pitu, maka bagian dari otak tersebut diberi nama pituita, kini nama tersebut berubah menjadi pituitary. Berbagai dugaan mengenai fungsi sebenarnya dari benda tersebut dikemukakan orang, hingga pada tahun 1871 Lorain menghubungkan adanya kerusakan pada benda bulat

di bawah otak ini dengan adanya gangguan pertumbuhan. Sejak itu tercipta nama baru yaitu hypophysis yang berasal dari bahasa Yunani yaitu Hypon berarti di bawah, phyein berarti tumbuh. Beberapa peneliti mengemukakan pendapatnya bahwa peranan kelenjar ini sangat penting karena mengatur hampir semua mekanisme hidup yang terdapat dalam tubuh dan mekanisme yang dapat menyelamatkan keturunan species makhluk hidup. Karena peranannya yang sangat penting maka hipofisis disebut "master gland". Kelenjar hipofisis terletak di bawah hipotalamus pada lekukan sphenoid yang bentuknya mirip pelana kuda Turki maka bagian ini disebut "Sella Turcica". Pada saat perkembangan embrional, kelenjar hipofisis dibentuk dari perkembangan ektoderm usus dari atap langit-langit mulut dan neural ectoderm dari perkembangan hipotalamus. Kedua asal ini bersatu membentuk kelenjar hipofisis menjadi dua bagian utama yaitu bagian anterior dan bagian posterior hipofisis. Bagian dari langit-langit kemudian terlepas dan bergabung dengan bagian otak yang tumbuh kebawah dan tidak melepaskan diri dari otak, melainkan masih dihubungkan dengan bagian yang disebut sebagai tangkai dari hipofisis. Hipofisis yang berasal dari langit-langit mulut disebut sebagai adeno hipofisis dan yang berasal dari syaraf disebut sebagai neurohipofisis.

Menurut bentuk morfologi, neuro hipofisis terdiri dari tangkai dan pars nervosa, sedangkan adenohipofisis terdiri dari pars distalis, pars tuberalis dan pars intermedia. Bentuk dan besar kelenjar hipofisis pada berbagai spesies hewan berbeda. Pada manusia sebesar biji kacang kapri, sedangkan pada sapi sebesar biji kacang tanah.

Vaskularisasi pada hipotalamus-hipofisis mempunyai keunikan di mana darah arterial yang masuk ke hipofisa melalui arteri hipofisis superior dan inferior. Arteri hipofisis superior terbentuk dari lingkaran kapiler pada median eminence dan pars nervosa. Dari kapiler-kaliper ini aliran darah mengalir ke pembuluh portal hipotalamus-hipofisis, yang turun kebawah pada tangkai hipofisis dan berakhir pada kapiler di hipofisis anterior. Sistem portal dimulai dan diakhiri pada kapiler-kapiler tanpa melalui jantung. Sistem portal hipotalamo-hipofisis ini merupakan sarana transport hormon-hormon dari hipotalamus ke hipofisis anterior. Arteria hipofisis superior berfungsi untuk transport darah ke hipofisis anterior dan posterior. Kejadian ini sangat penting karena memungkinkan pengaliran langsung dan cepat hormon-hormon yang berasal dari hipotalamus dalam jumlah yang sangat kecil ke adenohipofisis tanpa mengalami pengenceran atau berkurang jumlahnya. Tidak hanya aliran darah dari hipotalamus ke hipofisis tetapi juga darah vena mengalir

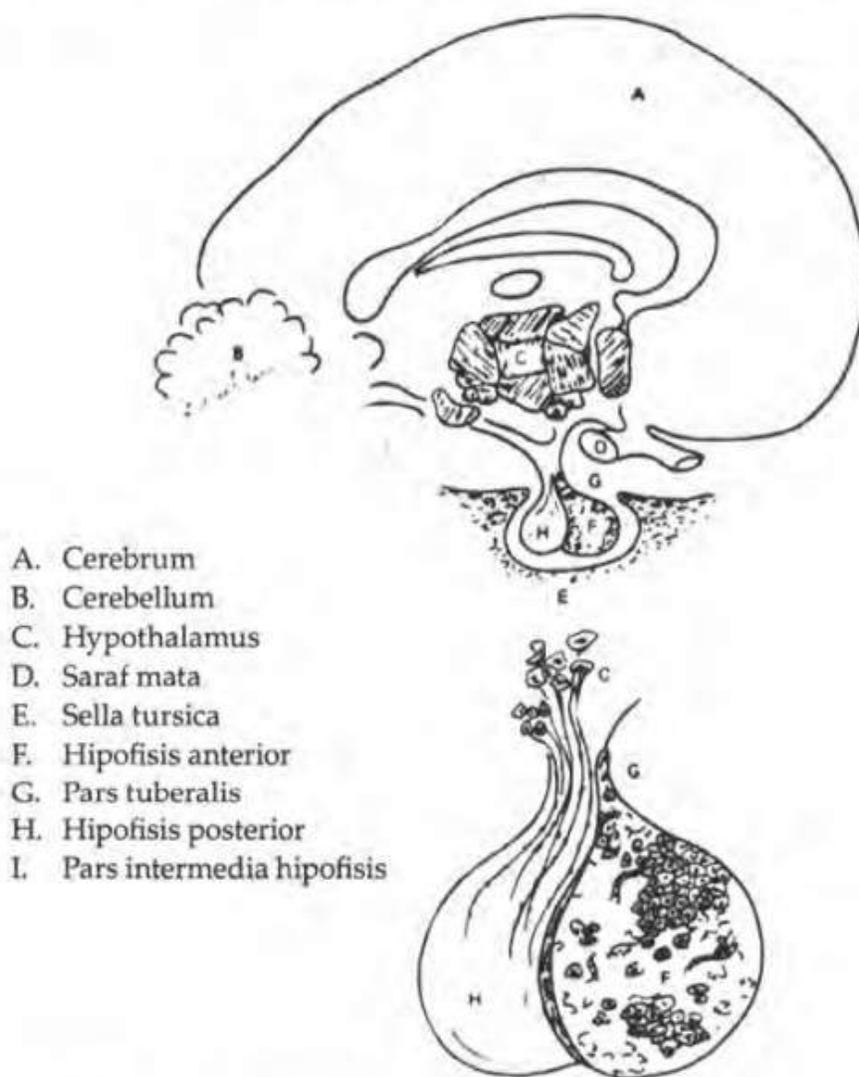


**Gambar 13.** Skema pelepasan releasing neurohormon yang berasal dari sel saraf hipotalamus ke dalam pembuluh portal untuk ditransport ke hipofisis anterior melalui saluran portal hipotalamo-hipofisis (Reeves JJ, 1987)

ke hipofisis anterior melalui aliran balik (retrograde) ke hipotalamus. Kejadian ini secara fisiologik mempunyai arti yang penting sebab hal ini berhubungan dengan regulasi negatif feedback hipotalamus oleh hormon-hormon dari hipofisis. Tipe feedback ini disebut sebagai short-loop feedback. Pemberian syaraf ke kelenjar hipofisis ini terdiri dari serabut-serabut simpatis dari plexus perivaskuler, serabut-serabut para simpatis dan traktus hipotalamo-hipofiseal. Pars distalis tampaknya tidak mengandung serabut syaraf. Ujung-ujung serabut syaraf hanya terdapat di dalam pars tuberalis terutama pada neurohipofisis dimana serabut-serabut syaraf dari hipotalamus berakhir. Skema terlihat pada Gambar 13, sedangkan anatomi hipotalamus dan hipofisis tertera pada Gambar 14.

## ADENOHIPOFISIS

Bagian utama dari adenohipofisis adalah pars distalis, yang mengandung sel-sel kelenjar yang mensekresikan STH, ACTH, TSH, FSH, LH dan LTH. Berdasarkan daya serapnya terhadap pewarna, sel-sel dapat dibedakan menjadi chromophob dan chromophil. Sel-sel chromophob tidak mengandung granula yang mengambil warna, sedangkan sel-sel chromophil menunjukkan daya pewarnaan tertentu. Berdasarkan zat warna yang diambilnya sel-sel chromophil dibedakan menjadi sel-sel acidophil yaitu sel yang menunjukkan sifat pewarnaan asam sedangkan sel basophil menunjukkan sifat pewarnaan basa. Pars tuberalis adalah suatu pertumbuhan keluar epitelium tipis dari pars distalis dan mengelilingi tangkai neural. Bagian ini sangat banyak mengandung buluh-buluh darah,



**Gambar 14.** Anatomi Hipotalamus & Hipofisis (Reeves JJ, 1987)

serabut syaraf dan sedikit sel-sel kelenjar, serta tidak mempunyai fungsi endokrin. Pars intermedia terdapat terjepit di antara pars nervosa dan pars distalis, bentuknya panjang dan tipis yang terdiri atas beberapa lapis sel. Pada beberapa spesies hewan misalnya burung dan ikan paus tidak terdapat pars intermedia. Hormon yang diproduksi oleh pars intermedia ini adalah MSH (Melanocyte Stimulating Hormone atau Melanotropin).

## **NEUROHIPOFISIS**

Susunan histologik dari neurohipofisis telah diuraikan dalam pembicaraan hipotalamus, yang penting ialah bahwa dalam bagian ini terdapat ujung-ujung axon dari sel syaraf yang ada di hipotalamus. Sebagian besar axon-axon ini berasal dari dua pasang nuklei yang ada di hipotalamus yaitu nuklei supraopticus dan nuklei paraventrikularis. Neuro-secretory (sekresi sel syaraf) berasal dari badan sel, yang turun kebawah menuju tangkai dan neurohipofisa. Material neuro sekretori ini dalam axon dapat dilihat dengan mikroskop elektron. Material ini seolah-olah ditempatkan dalam kantong-kantong yang sangat kecil berdinding tipis. Bintik-bintik kecil koloid ini pertama kali ditemukan oleh Herring pada tahun 1908, sehingga untuk menghargai nama Herring bintik-bintik koloid tersebut dinamakan *Herring bodies*. Penyelidikan selanjutnya menemukan bahwa herring bodis juga ditemukan pada syaraf dalam nukleus supraoptikus dan paraventrikularis, tapi yang terbanyak pada ujung-ujung axon yang ada pada neurohipofisis.

## **HORMON-HORMON YANG BERASAL DARI HIPOTHALAMUS**

### **Oxytocin**

Hormon Oxytocin dan Vasopressin disintesis di hipotalamus dan disimpan dalam neurohipofisis (hipofisis posterior). Kedua hormon ini merupakan hormon peptida pertama yang dapat diidentifikasi dan disintesis pada tahun 1953. Oxytocin ditemukan pada hampir semua mamalia. Arginine vasopressin disebut juga anti diuretic hormon (ADH) dapat diidentifikasikan pada golongan marsupalia (hewan berkantung). Lysine vasopressin diidentifikasikan pada babi sedangkan kedua tipe hormon ini dapat diketemukan pada warthog, peccary dan hippopotamus. Vasotocin adalah hormon dari hipotalamus yang ditemukan pada burung yang mempunyai aksi kombinasi seperti oxytocin dan vasopressin.

Oxytocin dan vasopressin disintesis pada nucleus Supraopticus dan nucleus Paraventricular dari hipotalamus dan hanya disimpan dan kemudian dilepaskan dari neurohipofisis. Hormon-hormon dari hipotalamus ini disintesis bersama sama dengan protein pembawa (carrier protein) yang disebut sebagai neurophysins. Kompleks neurophysin I dan oxytocin merupakan prohormon untuk oxytocin. Seperti layaknya neurosekresi yang lain, oxytocin dan vasopressin ditransport dalam vesikula-vesikula kecil yang tertutup oleh membran. Vesikula-vesikula sekretori mengalir ke bawah melalui axon syaraf hipotalamus-hipofisis oleh arus axoplasmik dan kemudian disimpan pada ujung saraf kemudian ke kapiler pada neurohipofisis sampai kemudian dilepas ke dalam sirkulasi darah. Oxytocin juga disintesis di korpus luteum pada domba, sapi dan manusia. Jadi oxytocin mempunyai dua sumber yaitu pada ovarium dan hipotalamus.

Oxytocin dalam bahasa Yunani berarti "cepat lahir" jadi sesuai dengan namanya mempunyai peranan dalam proses kelahiran yaitu kontraksi otot uterus. Oxytocin juga menyebabkan peningkatan frekuensi kontraksi pada oviduk dan juga transport gamet jantan dan betina dalam oviduct. Bagaimana mekanisme kerja oxytocin dalam meningkatkan kontraksi otot uterus belum diketahui, meskipun diketahui bahwa estrogen meningkatkan kepekaan otot polos uterus terhadap oxytocin. Pada bangsa burung dan reptil, vasotocin tampaknya berperan penting dalam kontraksi dari kelenjar shell dan vagina pada waktu oviposisi.

Refleks pancaran air susu (Milk ejection atau milk let down) merupakan contoh dari refleks neuroendokrin. Hewan betina yang sedang menyusui menjadi terkondisi oleh rangsangan visual dan tactile yang berhubungan dengan penyusuan (suckling) atau pemerahan (milking). Kondisi ini merangsang pengeluaran oxytocin ke dalam sirkulasi. Oxytocin kemudian beraksi terhadap sel myoepitel (sel otot polos) yang mengelilingi alveoli dari kelenjar susu. Kontraksi dari sel-sel myoepitel menyebabkan terperasnya alveoli, sehingga mendorong susu ke dalam duktus dari kelenjar susu dan menyebabkan milk let down. Beberapa peneliti menyatakan bahwa oxytocin eksogen mempunyai efek luteolitik pada sapi dan kambing, sedangkan apabila dilakukan immunisasi terhadap oxytocin akan menyebabkan terjadinya korpus luteum persisten pada domba. Hal ini menandakan bahwa oxytocin yang dihasilkan ovarium berperan terhadap fungsi korpus luteum dengan jalan menginduksi uterus untuk melepaskan PGF<sub>2</sub> alfa yang akan meregresikan korpus luteum.

Sebagai aplikasi Oxytocin seringkali dipergunakan pada peternakan untuk menginduksi pancaran air susu setelah partus jika terjadi masalah dan untuk menginduksi pengeluaran plasenta. Juga untuk membantu apabila terjadi kesukaran kelahiran.

### **Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH)**

Substansi yang berasal dari hipotalamus yang mengontrol pelepasan hormon dari hipofisis pada awalnya karena strukturnya belum diketahui disebut sebagai releasing faktor. Kemudian pada waktu struktur kimianya telah diketahui maka substansi tersebut disebut sebagai Releasing hormon (RH). Beberapa substansi dari hipotalamus yang menkontrol fungsi hipofisis yang belum diketahui struktur kimianya tetap disebut sebagai releasing factor.

Luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) merupakan hormon protein yang tersusun dari 10 asam amino (decapeptide) dengan berat molekul 1183 dalton. Hormon ini menginduksi pelepasan Luteinizing hormone (LH) dan Follicle Stimulating Hormone (FSH) dari hipofisis anterior. Terdapat dua tipe dasar analog LH-RH yang dapat disintesis. Waktu paruh (half life) dari LH-RH analog dalam sirkulasi identik dengan yang alami dan tidak berbeda dalam aktivitas biologik nya. Waktu paruh LH-RH adalah 7 menit pada domba. Pendeknya waktu paruh tersebut menyulitkan pemakaiannya pada industri peternakan.

Nomenklatur LH dan FSH releasing hormone sering membingungkan sebab banyak terminologi yang berbeda dipergunakan oleh beberapa laboratorium dan organisasi. Hendaknya ini disadari bahwa walaupun pemberian nama yang berbeda tetapi yang dimaksud adalah sama.

**Tabel 3.** Nomenklatur LH dan FSH Releasing Hormone

Nama	Singkatan
Luteinizing hormone releasing Hormone	LH-RH atau LRH
Luteinizing Hormone Releasing Hormone/ Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone	LH-RH/FSH-RH
Gonadotrophin releasing hormone	Gn-RH
Luteinizing Hormone Releasing Factor	LH-RF atau LRF
Luliberin	LH-RH
Gonadoliberin	Gn-RH
Cystorelin	Gn-RH
Factrel	Gn-RH

(Sumber: Reeves JJ, 1987)

## **Pelepasan LH dan FSH**

Pelepasan kedua hormon LH dan FSH dikontrol oleh LH-RH. Terdapat tiga struktur yang berbeda secara alami dalam pembentukan molekul LH-RH, dua diantaranya terdapat pada ayam dan yang satu terdapat pada bangsa ikan. Tampaknya yang terdapat pada katak strukturnya sama dengan struktur LH-RH pada mammalia. Aplikasi: LH-RH efektif dipergunakan pada kasus-kasus folikel sistik pada sapi. Pada kasus ini 100  $\mu$ g LH-RH dapat menginduksi pelepasan LH yang dapat menyebabkan terjadinya luteinisasi atau pecahnya folikel sistik. Pada sapi yang dilakukan pengobatan ini akan tampak birahi 19–23 hari kemudian.

## **HORMON-HORMON HIPOTHALAMUS YANG LAIN**

Hormon-hormon hipotalamus lain yang telah dapat diidentifikasi dan diisolasi adalah Tyrotrophin releasing Hormone (TRH), Somatostatin atau Growth Hormone Inhibiting Hormone (GH-IH), Growth Hormone Releasing Hormone (GH-RH) dan Corticotrophin Releasing Hormone (CRH).

## **Hormon Gonadotropin dari Hipofisis**

Hipofisis anterior mensekresikan tiga hormon gonadotropin yaitu Folikel stimulating hormon, Luteinizing hormon dan prolaktin. Hormon-hormon ini aksi utamanya bekerja pada gonad.

### **Follicle Stimulating Hormone (FSH)**

FSH juga disebut sebagai follicotrophin. Hipofisis anterior mensekresikan tiga hormon glikoprotein yaitu FSH, LH dan Thyroid Stimulating Hormon (TSH).

Struktur kimia hormon ini terdiri dari dua sub unit alfa dan beta. Sub unit alfa diidentifikasi pada beberapa spesies dari hormon FSH, LH dan TSH. Masing-masing hormon ini mempunyai berat molekul rata-rata 32.000 Dalton dengan masing-masing sub unit seberat 16.000 Dalton. Sub unit-sub unit alfa atau beta tersebut tidak mempunyai aktivitas biologik apabila bekerja sendiri-sendiri. Sub unit FSH  $\alpha$  terdiri dari 92 asam amino dengan karbohidrat pada asam amino nomor 52 dan 78, sedangkan sub unit  $\beta$  terdiri dari 108–118 asam amino dengan 2 gugusan karbohidrat pada asam amino nomor 7 dan 24. Waktu paruh (half life) FSH adalah 2–2.5 jam.

Pada hewan betina, FSH merangsang pertumbuhan dan maturasi dari Folikel de Graaf pada ovarium. FSH bukan penyebab terjadinya sekresi estrogen dari ovarium sendiri tetapi adanya LH yang merangsang produksi estrogen dari ovarium dan testis. Pada hewan jantan, FSH merangsang sel germinatif dari tubulus seminiferus dalam testes. FSH juga berperan dalam spermatogenesis pada spermatosit sekunder setelah dipengaruhi androgen pada fase akhir spermatogenesis. Pada wanita setelah menopause, pengeluaran FSH cenderung meningkat. Peningkatan ini menyebabkan konsentrasinya dalam darah meningkat dan dikeluarkan dari tubuh lewat ginjal melalui urin yang disebut sebagai Human Menopausal gonadotrophin (hMG). Aktivitas biologik hMG lebih tinggi daripada FSH yang disekresikan oleh wanita yang masih fertil. Hormon ini didalam perdagangan bernama Pergonal.

FSH dilapangan sering dipergunakan untuk merangsang perkembangan folikel untuk membuat superovulasi dalam program transfer embrio.

#### Luteinizing Hormone (LH)

Luteinizing hormone juga disebut sebagai Luteotrophin dan Interstitial Cell Stimulating Hormone (ICSH). Struktur Luteinizing hormone adalah hormon glikoprotein yang terdiri dari dua sub unit  $\alpha$  dan  $\beta$  dengan berat molekul 30.000 Dalton dan mempunyai waktu paruh 30 menit.

Konsentrasi basal LH beraksi bersama dengan FSH menginduksi sekresi estrogen dari folikel de Graaf. Membanjirnya LH pada saat pre ovulasi menyebabkan pecahnya dinding folikel dan terjadi ovulasi. Kejadian ini merupakan indikasi bahwa LH merupakan substansi luteotropik yang utama pada ternak. Demikian juga Prolaktin memegang peranan dalam memelihara aktivitas korpus luteum. Interstitial sel pada kedua ovarium dan testis dirangsang oleh LH. Pada pejantan Interstitial sel (sel Leydig) dirangsang LH untuk mensekresikan Androgen.

#### Prolactin (PRL)

Struktur Prolactin pada golongan Kambing terdiri dari 198 asam amino dengan berat molekul 24.000 Dalton. Hormon ini tidak mengandung karbohidrat. Struktur kimia prolaktin mirip dengan Growth Hormon dan pada beberapa spesies mempunyai kemiripan fungsi biologik.

Prolaktin termasuk dalam gonadotropik hormon sebab mempunyai aksi memelihara korpus luteum pada tikus dan mencit. Pada hewan

piaraan, tampak bahwa LH memegang peranan utama dalam memelihara korpus luteum. Prolaktin tampaknya kurang berperan dalam kompleks luteotropik. Tingkah laku keibuan pada beberapa spesies hewan juga dipengaruhi oleh prolaktin pada beberapa spesies hewan seperti pada burung dara baik pada yang jantan maupun betina dalam mengerami telurnya dan memberi makan anaknya. Pada hewan kelas rendah prolaktin juga lebih condong digolongkan dalam hormon metabolisme daripada hormon reproduksi. Pada wanita, konsentrasi prolaktin yang tinggi akan menekan menstruasi (galactorrhea-amenorrhea syndrome) meskipun pada sapi dan domba prolaktin tidak dihubungkan dengan kemampuan berkembang biak.

### **HORMON-HORMON DARI PLASENTA**

Plasenta tampaknya juga memproduksi hormon, baik yang telah dapat diidentifikasi ataupun yang mempunyai aktivitas biologik yang mirip. Yang termasuk dalam kelompok hormon plasenta adalah Pregnant Mare Serum Gonadotrophin (PMSG), Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) Placental Lactogen (PL) dan Protein B.

#### **Pregnant Mare Serum Gonadotrophin (PMSG)**

PMSG ditemukan pada serum bangsa kuda yang bunting. Struktur PMSG merupakan hormon glikoprotein terdiri dari dua sub unit  $\alpha$  dan  $\beta$  mirip dengan LH dan FSH tetapi dengan kandungan karbohidrat yang lebih tinggi terutama asam sialat. Kandungan asam sialat yang tinggi ini berakibat pada lebih panjangnya waktu paruh (long half life) beberapa hari dari PMSG. Jadi suntikan tunggal PMSG mempunyai efek biologi pada target sel lebih dari seminggu. Berat molekul PMSG bervariasi berkisar antara 60.000 Dalton. Gonadotropin dari plasenta ini disekresikan oleh cangkir-cangkir endometrium (endometrial cups) dari uterus bangsa kuda. Struktur ini dibentuk oleh sel tropoblast khusus yang berkembang dari endometrium uterus. Sekresi PMSG dipengaruhi oleh genotipe fetus. Sebagai contoh seekor kuda betina yang bunting dengan keledai maka didapatkan konsentrasi PMSG yang lebih rendah daripada bila dikawinkan dengan sesama kuda.

Cangkir-cangkir endometrium terbentuk sekitar umur kebuntingan 40 hari dan menetap sampai hari 85 kebuntingan. Sekresi PMSG merangsang pembentukan folikel pada ovarium seperti FSH. Beberapa folikel kemudian ovulasi tetapi sebagian besar mengalami luteinisasi

karena PMSG juga mempunyai efek seperti LH (LH like action). Korpus luteum tambahan yang terbentuk ini akan memproduksi progesteron yang penting untuk memelihara kebuntingan pada kuda. Jadi PMSG diterangkan mempunyai aksi biologik seperti FSH dan LH dimana efek FSH terlihat lebih dominan dari LH. PMSG diisolasi dari darah kuda betina yang bunting dan tidak ditemui dalam urin.

Aplikasi PMSG digunakan secara komersial dalam menginduksi superovulasi pada hewan sapi, domba dan babi tetapi tidak efektif pada kuda.

#### Human Chorionic Gonadotrophin (hCG)

Struktur kimia hCG diketahui merupakan glikoprotein yang terdiri dari sub unit  $\alpha$  dan  $\beta$  dengan berat molekul 40.000 Dalton. Sub unit  $\alpha$  terdiri dari 92 asam amino dan dua gugusan karbohidrat. Sub unit PMSG  $\alpha$  mirip dengan sub unit LH  $\alpha$  pada manusia, babi, domba dan sapi. Sub unit  $\beta$  terdiri dari 145 asam amino dengan 5 gugusan karbohidrat. hCG disintesis pada sel-sel syncytiotrophoblast dari plasenta golongan primata dan dapat ditemukan pada darah dan urin. Hormon ini dapat dideteksi pada urin 8 hari setelah konsepsi menggunakan teknik radioimmuno assay atau sehari setelah implantasi pada manusia. Human chorionic gonadotropin mempunyai aksi kombinasi FSH dan LH tetapi disini aksi biologik LH lebih dominan daripada FSH. Ini berguna untuk menkonversikan korpus luteum pada siklus menstruasi menjadi korpus luteum kebuntingan (Corpus Luteum Graviditatum).

Kesehatan hCG yang tampak pada kebuntingan dini manusia, maka hal ini dipergunakan sebagai tes kehamilan melalui urin dengan dasar imunologik. Aplikasi yang lainnya, karena mempunyai aksi yang dominan LH maka dipergunakan untuk mengobati kejadian sistik ovari pada sapi perah. Pemberian hCG 5000–10.000 IU dapat menyebabkan ovulasi dan pembentukan korpus luteum pada sistik ovari.

#### Placental Lactogen (PL)

Placental Lactogen adalah protein dengan susunan kimia mirip dengan prolaktin dan growth hormon. Berat molekul berkisar antara 22.000 dan 23.000 Dalton pada domba dan terdiri dari 192 asam amino. Placental lactogen dapat dijumpai pada manusia, tikus, kambing dan sapi. Hormon ini diisolasikan dari jaringan plasenta pada hewan sampai akhir

trimester kebuntingan. Fungsi dari PL tidak diketahui mungkin lebih cenderung mirip dengan growth hormon daripada prolaktin. Terdapat asumsi bahwa berhubungan dengan regulasi pemberian makan dari induk ke fetus. Plasental Lactogen mungkin berhubungan dengan produksi susu di mana terdapat lebih tinggi pada sapi perah daripada sapi potong.

#### Protein B

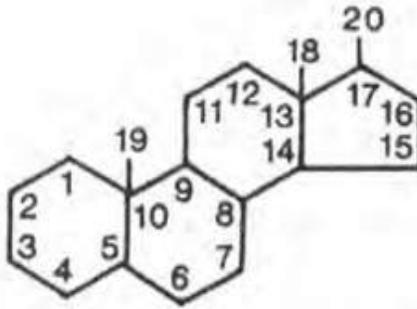
Struktur kimia: Protein B mempunyai waktu paruh yang panjang yaitu 7 hari. Hormon ini telah diisolasi dari jaringan plasenta sapi dan dapat diketemukan pada darah sapi bunting pada umur kebuntingan 22 hari setelah konsepsi. Hormon ini dapat ditemukan pada susu dan urin sapi. Dengan radioimmuno assay, protein B pada sapi juga ditemukan pada domba tetapi tidak ditemukan pada babi dan kuda. Aksi fisiologiknya masih belum diketahui tetapi diduga berhubungan dengan pengiriman pesan dari plasenta ke induk sapi atau domba agar mencegah perusakan korpus luteum spurium. Hormon plasenta ini mempunyai harapan untuk dikembangkan sebagai test kebuntingan pada sapi.

### **HORMON-HORMON YANG BERASAL DARI GONAD**

#### **Relaxin**

Hormon relaxin termasuk dalam hormon polipeptida yang terdiri dari sub unit  $\alpha$  dan  $\beta$  yang dihubungkan dengan dua jembatan disulfida. Hormon ini mempunyai berat molekul 5.700 Dalton dengan struktur kimia mirip dengan insulin tetapi mempunyai aksi biologik yang berbeda.

Relaxin terutama diproduksi oleh korpus luteum dari ovarium selama kebuntingan. Pada beberapa spesies, plasenta dan uterus juga menghasilkan relaxin. Secara fisiologik efek dari relaxin adalah menginisiasi (memekakkan) target jaringan terhadap estrogen. Aksi biologik yang utama dari relaxin adalah dilatasi serviks dan vagina selama kelahiran. Juga menghambat kontraksi uterus dan menyebabkan peningkatan pertumbuhan kelenjar susu bila diberikan bersama dengan estradiol. Pada Guinea pig, relaxin menyebabkan relaksasi dari simfisis pubis 6 jam setelah penyuntikan. Relaksasi simfisis pelvis juga terjadi pada beberapa spesies selama kelahiran. Walaupun struktur kimianya telah diketahui, tetapi belum ditemukan preparat komersialnya.



Gambar 15. Rumus bangun hormon steroid (Hafez ESE, Jainudeen, and Rosnina, 2000)

### Inhibin

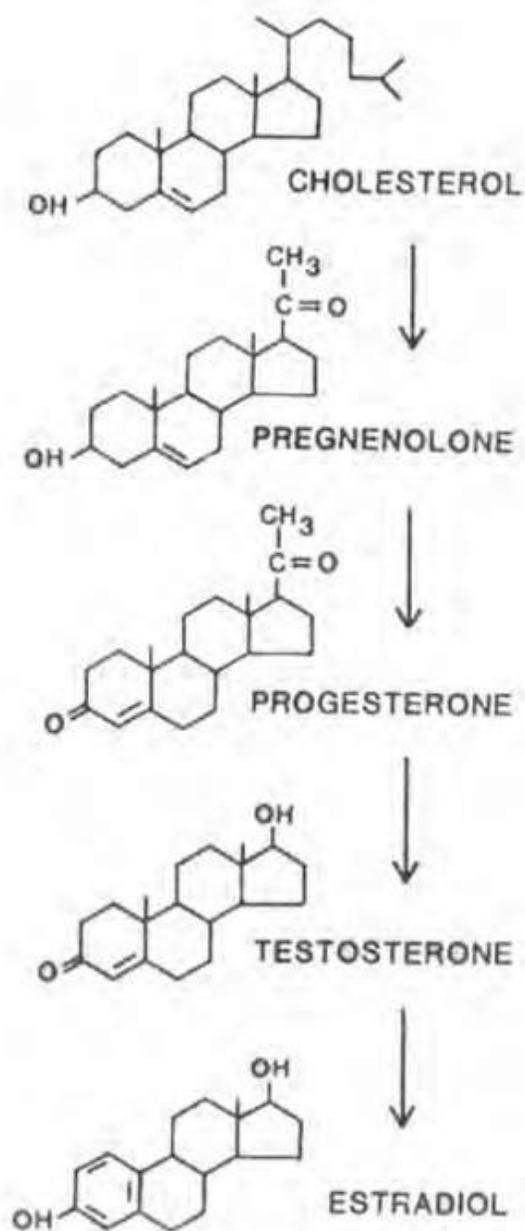
Inhibin juga disebut dengan folliculostatin, struktur kimia hormon ini belum diketahui. Hormon ini diproduksi oleh sel Sertoli pada hewan jantan dan sel granulosa pada hewan betina. Inhibin dapat menghambat pelepasan FSH dari hipofisis anterior tanpa mempengaruhi pelepasan LH. Mekanisme pengaturan pelepasannya belum diketahui.

### HORMON-HORMON STEROID DARI GONAD

Hormon-hormon steroid tidak saja diproduksi oleh ovarium dan testes, tetapi juga oleh plasenta dan korteks adrenal. Inti hormon steroid disebut sebagai cyclopentano-perhydrophenantrene yang mengandung satu buah cincin segi lima (cyclopentan) cincin dan tiga buah cincin segi enam (perhydrophenantrene) cincin A, B, dan C. Rumus bangun hormon steroid terlihat pada gambar 15. Dari jumlah karbon yang terdapat pada steroid, aksi biologiknya dapat diketahui, 18 atom karbon steroid mempunyai aktivitas estrogen, 19 karbon steroid mempunyai aktivitas sebagai progesteron dan 21 karbon steroid mempunyai aksi biologik sebagai progestogen. Biosintesis hormone steroid terlihat pada gambar 16.

### ANDROGEN

Nama umum hormon jantan adalah androgen. Di dalam tubuh terdapat empat macam yaitu testosteron, aetiocholanolon, androsteron dan dehydro-epi-androsteron. Dari keempat macam androgen tersebut, testosteron (17hydroxy andros-4-en-3-one) berpotensi sangat tinggi dibandingkan dengan ketiga androgen lainnya. Androsteron (3  $\alpha$  hydroxy-5  $\beta$ -androstano-17-one) berpotensi kurang lebih 1/10 dan testosteron, sedangkan dehydro-epi-androsteron (3  $\alpha$  hydroxy-androstan-17-one) berpotensi 1/30,



**Gambar 16.** Biosintesis hormone steroid dari kolesterol (Hafez ESE, Jainudeen, and Rosnina, 2000)

aetiocholanolon (3 hydroxy-5 -androstan-17-one) berpotensi jauh lebih kecil lagi. Pada hewan jantan androgen diproduksi oleh sel interstitial atau disebut sebagai sel Leydig dari testes, sejumlah terbatas juga diproduksi oleh korteks adrenal. Selain itu, dalam jumlah kecil juga dihasilkan oleh sel-sel theca dari folikel de Graaf atau folikel atretik. Pada kuda testosteron juga diproduksi di tubulus seminiferus dan epididymis dalam konsentrasi tinggi. Testosteron merupakan salah satu hormon androgen yang paling potensial ditranspor dalam darah dalam bentuk ikatan dengan protein (97-

99%) yaitu alfa globulin yang merupakan steroid-binding globulin. Pada sitoplasma sel target, testosteron dikonversikan menjadi dihidrotestosteron yang mempunyai aktivitas biologik terhadap reseptor pada inti sel. Dalam putarannya di dalam steroidogenesis, testosteron merupakan perubahan dari androsterone yang mengalami hydrogenasi atom H pada atom C nomor 17 dan dehidrogenasi atom H pada atom C nomor 3 yang semula dari ikatan alfa. Bagan steroidogenesis terlihat pada gambar 17. Androgen berperan merangsang spermatogenesis pada tahap akhir dan memperpanjang umur hidup spermatozoa di dalam epididymis. Selain itu juga merangsang pertumbuhan dan perkembangan dan aktivitas sekresi dari kelenjar asesoris pada hewan jantan seperti kelenjar prostata, bulbo uretralis dan vesikula seminalis, vas deferens penis dan skrotum, serta memelihara sifat seks sekunder dan tingkah laku kelamin atau libido dari pejantan.

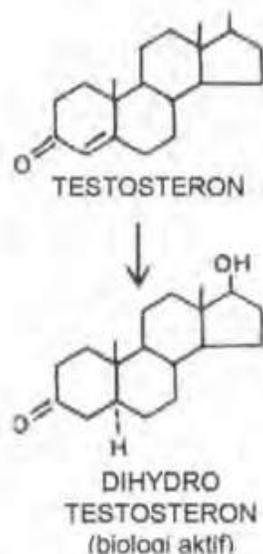
Hormon ini juga mempunyai aktivitas protein anabolik (retensi nitrogen) dan juga ditemukan merangsang perkembangan kelenjar keringat. Androgen juga mempunyai efek *negative feedback* terhadap axis hipotalamus-hipofisis dalam pelepasan FSH dan LH. Pada hewan jantan yang dikastrasi, konsentrasi LH dan FSH dalam sirkulasi darah akan meningkat.

Androgen sintetik, testosteron propionat diberikan pada sapi yang dipergunakan sebagai pejantan pengusik untuk mendeteksi birahi. Pada hewan domestik, androgen tidak mempunyai efek memperbaiki kualitas semen, pada kenyataannya tambah berakibat sebaliknya. Terdapat peningkatan kualitas semen pada manusia setelah penghentian pemberian testosteron secara tiba-tiba. Androgen juga dipergunakan oleh atlet untuk membesarkan otot. Androgen dapat diserap melalui kulit. Secara bioassay untuk menentukan adanya hormon testosteron ini pada ayam jantan ditandai dengan timbulnya jengger, penambahan berat testis dan berat badan.

Secara kuantitatif hormon ini dapat dipantau dengan menerapkan teknik Radio Immuno Assay.

## **ESTROGEN**

Substansi yang mempunyai aktivitas estrogenik dapat ditemukan baik pada hewan maupun pada tanaman. Terdapat sekurang-kurangnya 8 macam estrogen yang disekresikan oleh ovarium mamalia. Tiga unsur utama dari hormon estrogen yaitu estradiol ( $C_{18}H_{26}O_2$ ),

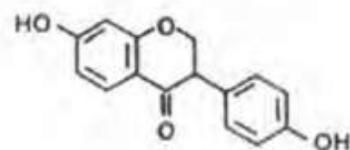


**Gambar 17.** Testosteron bukan merupakan bentuk biologi aktif, tetapi diubah dalam bentuk dehidrotestosteron yang akan berikatan dengan reseptor pada inti sel (Hafez ESE, Jainudeen, and Rosnina, 2000)

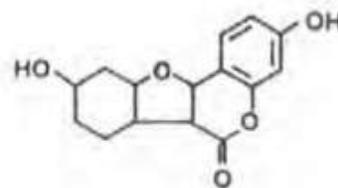
estron ( $C_{18}H_{25}O_2$ ) dan estriol ( $C_{18}H_{27}O_3$ ). Dalam sekresinya hormon estradiol merupakan proporsi yang paling banyak. Hormon estrogen ini diproduksi oleh sel-sel granulosa dari folikel pada fase antral hingga folikel de Graaf. Selain itu hormon ini juga dihasilkan oleh plasenta maternal, sehingga hormon estron tampak menonjol diekresikan melalui urine pada babi 3–4 minggu pada masa kebuntingannya. Sedangkan pada kuda bunting estradiol 17 alfa dan 17 beta ditemukan bersama-sama estron pada hari ke-54 dan mencapai puncaknya hari ke-150–300 masa kebuntingan. Pada sintesisnya, hormon ini termasuk unik disebut sebagai “two sel two-gonadotropin hipotesis” yang dapat terjadi pada betina dan jantan. LH merangsang sel theca dari folikel untuk mensekresikan testosteron. Testosteron ini kemudian mengalami aromatisasi menjadi estradiol pada sel granulosa di bawah pengaruh FSH. Jadi yang disebut sebagai “two-cell gonadotropin” model mirip juga dengan yang terjadi pada testes, dimana LH merangsang produksi testosteron pada sel Leydig dan FSH merangsang aromatisasi testosteron menjadi estrogen pada sel Sertoli dari tubulus seminiferus.

Seperti juga hormon Androgen, estrogen juga ditranspor di dalam darah dalam bentuk berikatan dengan protein. Dari semua hormon steroid estrogen mempunyai fungsi fisiologik yang paling luas. Estrogen berperan pada sistem saraf pusat dalam menginduksi tingkah laku birahi pada

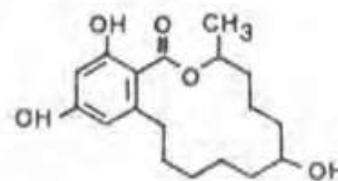
betina, meskipun untuk itu diperlukan sedikit konsentrasi progesteron dengan estrogen pada beberapa spesies hewan seperti domba dan sapi untuk menginduksi birahi. Ovulasi pertama pada domba pada saat pertama pubertas biasanya tanpa disertai gejala birahi sebab hanya estrogen yang terdapat dalam sirkulasi darah, tetapi pada ovulasi kedua estrogen yang berasal dari folikel dan progesteron yang berasal dari korpus luteum dari siklus sebelumnya bersama-sama dapat menginduksi birahi. Estrogen beraksi terhadap uterus untuk meningkatkan massa endometrium dan myometrium dalam bentuk hiperplasia dan hipertropia. Juga terhadap uterus meningkatkan amplitudo dan frekuensi kontraksi oleh pengaruh oksitosin dan prostaglandin  $F_{2a}$ . Perkembangan dari seks sekunder pada betina juga dipengaruhi estrogen. Estrogen merangsang perkembangan duktuli dan perkembangan kelenjar susu. Estrogen mempunyai efek positif dan negatif feedback mekanisme melalui hipotalamus terhadap pelepasan LH dan FSH. Negatif efek pada pusat tonus dan positif efek pada pusat



GENISTEIN

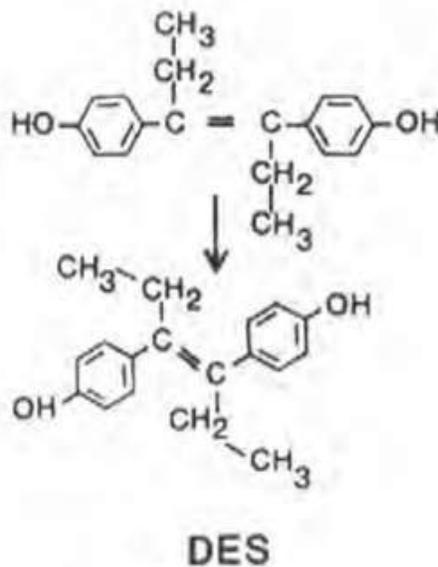


COUMESTROL



ZERANOL

Gambar 18. Struktur kimia zat yang aksi biologiknya mirip estrogen yang berasal dari tanaman (Reeves, 1987)



**Gambar 19.** Struktur kimia Di Ethyl Stilbestrol (DES) (Reeves, 1987)

preovulatori. Efek bukan terhadap reproduksi dari estrogen termasuk merangsang masukan (uptake) kalsium dan penulangan dari tulang. Estrogen menyebabkan pemasakan dari epifiseal pertumbuhan tulang rawan. Sebaliknya pada ruminansia estrogen juga mempunyai efek protein anabolisme yang menyebabkan peningkatan pertumbuhan dan perkembangan. Kemungkinan hal ini berhubungan dengan estrogen merangsang pelepasan GH dari hipofisis anterior. Estrogen yang berasal dari tumbuhan disebut isoflavons ditemukan terutama pada golongan leguminosae misalnya clover dan alfafa. Dua komponen yang menyebabkan infertilitas adalah coumestrol dan genistein. Zeranol merupakan komponen yang mempunyai aktivitas estrogen dan diproduksi oleh sebangsa jamur (mold). Zeranol diperdagangkan dalam bentuk imlant susuk) sub kutan pada telinga dengan nama dagang "Ralgro" dipergunakan untuk merangsang pertumbuhan di peternakan. Catatan: Komponen ini mempunyai aktivitas estrogen tetapi bukan merupakan steroid dengan 18 atom karbon ini disebut sebagai "nonsteroid plant estrogen". Nonsterod estrogen sintetik dipergunakan secara luas dalam peternakan terutama untuk meningkatkan berat badan pada ruminansia. Diethyl stilbestrol (DES) merupakan contoh kelasik sintetik estrogen non steroid yang dipergunakan sejak tahun 1950 an untuk merangsang pertumbuhan pada sapi dan domba. DES berikatan dengan reseptor estrogen dan menimbulkan aksi dengan potensi yang sama dengan 17 -estradiol. Preparat ini sekarang dihilangkan dari pasaran

untuk sapi, diganti dengan implant estrogen. Estrogen juga digunakan untuk melakukan abortus pada sapi dan domba sebab mempunyai efek luteolitik (regresi CL) kemungkinan disebabkan oleh prostaglandin  $F2\alpha$ . Pada babi, meskipun estrogen mempunyai efek luteotropik (membantu memelihara korpus luteum) dan juga dipergunakan untuk sinkronisasi birahi dalam peranannya memelihara fase luteal yang kemudian dihentikan secara tiba-tiba dan diikuti dengan pemberian  $PGF2a$  untuk meregresikan korpus luteum.

Secara kualitatif hormon ini dapat ditentukan dengan cara kimiawi dan bioassay, antara lain:

a. Cuboni test

Cara ini hanya dapat dilakukan pada kuda dan babi bunting setelah trimester kedua, tetapi pada saat birahi, test ini dapat menentukan adanya hormon ini. Test ini positif apabila ditandai dengan warna fluorescent hijau yang tampak di dalam tabung yang berisi campuran urine, HCl dan  $H_2SO_4$  pekat. Sedangkan reaksi negatif bila tampak campuran tersebut tetap berwarna coklat muda.

b. Penyuntikan pada tikus infantil

Cara ini dilakukan dengan memakai hewan coba tikus betina infantil (pra puber) dengan menyuntikkan urine yang diduga mengandung estrogen secara sub cutan. Tiga hari kemudian dibuat preparat ulas vagina, apabila tampak sel epitel bertanduk polimorph (cornified polymorph) dengan inti piknosis hingga karyoreksis atau tanpa inti, maka dinilai reaksi positif yang berarti spesimen tersebut mengandung estrogen. Secara kuantitatif, hormon ini dapat ditera dengan Radio Immuno Assay (RIA).

## **PROGESTOGEN**

Progestogen adalah nama umum untuk grup steroid yang terdiri dari 21 atom karbon, progesteron merupakan progestogen yang memiliki potensi paling kuat. Progesteron merupakan substansi intermedia dari sintesis androgen, estrogen atau kortisol dan disekresikan oleh sel-sel luteal dari korpus luteum. Hormon ini juga disekresikan oleh plasenta dan korteks adrenal. Progesteron ditranspor di dalam darah dalam bentuk berikatan dengan protein seperti androgen dan estrogen. Regulasi sekresi hormon progesteron belum diketahui secara baik, tetapi diduga terutama oleh pengaruh LH pada hewan domestik.

Progesteron berperan terhadap uterus pada waktu implantasi dan memelihara kebuntingan dengan meningkatkan kelenjar pada endometrium dan menghambat motilitas myometrium. Penghambatan kontraksi uterus, terutama melalui depolarisasi actin dan myosin dari otot myometrium. Progesteron beraksi sinergis dengan estrogen untuk menginduksi birahi pada domba juga sapi. Selain itu juga merangsang perkembangan jaringan sekretori (alveoli) dari kelenjar susu. Konsentrasi Progesteron yang tinggi menghambat birahi dan LH membanjir untuk ovulasi, jadi progesteron merupakan hormon penting dalam regulasi siklus birahi. Meskipun tidak sehebat kortisol, tetapi progesteron juga mempunyai efek anti radang seperti kortisol yaitu menurunkan jumlah sel-sel eosinofil yang sedang beredar di dalam darah. Oleh pengaruh hormon progesteron, baik pada vagina maupun pada serviks akan terjadi pengentalan eksresi epiteliumnya. Pada sapi pengentalan lendir tersebut merubah warna lendir dari terang tembus menjadi kuning kecoklat-coklatan, lendir kental ini merupakan sumbat yang baik untuk serviks.

Pada manusia dan hewan peliharaan, progesteron diberikan untuk mencegah terjadinya abortus. Hal yang umum dilakukan adalah sebagai kontrasepsi dalam bentuk pil atau suntikan untuk mencegah LH membanjir dan ovulasi. Pada sapi, progesteron sintetik (norgestomet) dipasaran dipergunakan untuk sinkronisasi birahi dengan nama dagang Synchronate B.

Melengstrol acetat (MGA) adalah progesteron sintetik yang dipergunakan untuk meningkatkan berat badan pada penggemukan sapi dara. MGA efektif hanya pada sapi dara dengan ovarium yang intact. Pemberian MGA secara berkesinambungan akan menghambat pelepasan LH dan menghambat ovulasi tetapi perkembangan folikel tetap. Estrogen yang dihasilkan oleh folikel tersebut akan meningkatkan sekresi GH yang akan meretensi nitrogen dan meningkatkan efisiensi pakan. Secara kuantitatif hormon progesteron dalam darah maupun air susu dapat ditera dengan RIA dan Elisa.

## **HORMON-HORMON DARI UTERUS**

### **Prostaglandin**

Tidak seperti hormon-hormon lainnya, prostaglandin tidak terlokasi pada jaringan tertentu. Kebanyakan prostaglandin bekerja lokal ditempat

diproduksi interaksi sel-to sel dan tidak sejalan dengan definisi klasik dari hormon. Beberapa macam prostaglandin juga ditranspor dalam darah menuju target jaringan jauh dari tempat diproduksinya. Diketahui bahwa terdapat 5 kelompok jenis prostaglandin, yaitu PGA, PGB, PGC, PGE dan PGF. Hanya PGE dan PGF saja yang mempunyai efek pada alat reproduksi. Struktur kimia Prostaglandin terdapat dalam sekurang-kurangnya 6 bentuk komponen dan sejumlah metabolit dengan efek farmakologik yang bermacam-macam. Prostaglandin terlibat dalam kontrol tekanan darah, lipolisis, sekresi lambung, pembekuan darah dan proses fisiologik umum lainnya seperti fungsi ginjal dan pernafasan. Konsentrasi prostaglandin dalam darah umumnya rendah tetapi meningkat dalam berbagai kondisi seperti dalam proses kelahiran. Prostaglandin cepat didegradasi dalam darah. Semua prostaglandin terdiri dari 20 karbon hidroksi asam lemak tidak jenuh dengan cincin cyclopentan. Asam lemak esensial Asam Arachidonat merupakan precursor dari prostaglandin yang berhubungan erat dengan reproduksi terutama prostaglandin F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α) dan Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). PGF<sub>2</sub>α mempunyai efek lebih baik daripada PGE dalam proses mereresikan korpus luteum.

PGE<sub>2</sub> merangsang kontraksi dari uterus, dilatasi pembuluh darah dan tidak mempunyai efek luteolitik. PGF<sub>2</sub>α merangsang kontraksi uterus dan membantu transport spermatozoa pada hewan jantan dan betina, menyebabkan konstiksi pembuluh darah dan menyebabkan luteolitik pada hewan ternak. Hipotesis yang mengatakan bahwa bagaimana PGF<sub>2</sub>α menginduksi regresi korpus luteum diperkenalkan oleh Niswander *et al.*, (1976). Mereka mengatakan bahwa venokonstriksi efek dari PGF<sub>2</sub>α mungkin yang menyebabkan adanya hipoksia yang kemudian menyebabkan luteolisis. Jika dilakukan pengambilan uterus pada sapi, babi dan domba atau kuda maka korpus luteum tidak akan regresi sampai pada pertengahan masa kebuntingan. Kasus ini tidak terjadi pada golongan primata, karena kontrol luteolisis tidak dari uterus sebab histerctomi tidak berpengaruh pada siklus. Bagaimana mekanisme PGF<sub>2</sub>α dari endometrium ke ovarium adalah unik di mana PGF<sub>2</sub>α langsung merembes melalui dinding vena utero ovarica ke arteri ovarica dan langsung ke korpus luteum.

Pada hewan peliharaan, peningkatan estrogen yang mana akan meningkatkan pertumbuhan myometrium, merangsang sintesis PGF<sub>2</sub>α dan pelepasannya. Jika hewan betina dalam keadaan bunting, signal-signal yang tidak diketahui dikirim dari embrio ke uterus untuk mencegah pelepasan PGF<sub>2</sub>α, jadi korpus luteum tetap dipertahankan. Pada sapi

dan domba,  $PGF2\alpha$  tidak menyebabkan korpus luteum regresi atau tetap selama lima hari dari siklus. Pada babi, tidak menyebabkan regresi sampai hari ke 12 dari siklus. Penyebab perbedaan ini adalah dalam ketahanan dari CL terhadap  $PGF2\alpha$  antar spesies, perbedaan treatment mempergunakan  $PGF2\alpha$  yang harus digunakan dalam sinkronisasi birahi pada spesies adalah berbeda. Jadi pada sapi seharusnya dilakukan pemberian dua kali dengan interval 10 hari dan rataan timbulnya birahi 3 hari setelah penyuntikan kedua.

Dalam dunia kedokteran hewan,  $PGF2\alpha$  secara luas digunakan dalam teknik breeding pada sapi dan kuda. Juga untuk gertak birahi atau penyerentakan birahi serta pengobatan pada endometritis purulenta, mumifikasi/mola dan aborus. Mekanisme kerjanya dengan cara meregresikan korpus luteum bila ada, sehingga menginduksi pertumbuhan folikel serta produksi estrogen. Mekanisme yang lain melalui kontraksi uterus.

### **PENERAAN KONSENTRASI HORMON**

Untuk menentukan konsentrasi hormon dari suatu cairan biologis yang berasal dari hewan atau manusia telah dikenal beberapa teknik antara lain:

1. Physicochemical assay/metode kimia
2. Bioassay/uji biologis
3. Binding assay

#### **Metode kimia**

Untuk menganalisa suatu zat kimia atau hormon dengan metode kimia ini, biasanya dipakai spectrofluorometry, tetapi metode ini dinilai kurang peka karena hanya dapat menera hormon hingga mikrogram saja. Selain itu masih juga bergantung pada apakah zat tersebut masih dapat memancarkan sinar fluorescent setelah direaksikan dengan zat lain atau tidak. Pada dasarnya prinsip kerja spektrofotometri ini lebih cepat bila dibandingkan dengan uji biologis atau binding assay, tetapi yang dapat diperiksa dengan menggunakan alat ini hanya zat kimia yang mampu menyerap sinar inframerah atau ultraviolet. Dengan demikian energi cahaya yang berasal dari zat kimia tadi dapat ditangkap oleh spektrofotometer dan dibaca pada gelombang tertentu. Dengan pertimbangan kurang peka, maka metode ini sudah tidak digunakan lagi

## Uji Biologis

Penentuan hormon dengan memanfaatkan metode ini diklasifikasikan kualitatif, sebab kalau suatu bahan mengandung zat atau hormon tertentu, maka hanya dapat diketahui respons biologisnya saja, tetapi berapa kandungan zat tersebut tidak dapat diketahui. Kelemahan lainnya adalah lamanya waktu yang diperlukan untuk mengamati respons perlakuan serta diperlukan biaya untuk pemeliharaan hewan coba.

Cara kerja uji biologis ini pada dasarnya adalah sebagai berikut:

Cairan yang diduga mengandung hormon disuntikkan dan akan menuju reseptor pada target organ yang menangkap hormon tersebut. Kemudian akan memberikan respons berupa pertumbuhan atau perkembangan organ target atau mensekresikan hormon lain. Sebagai contoh:

a. Uji Galimainini

Uji ini biasa dipakai untuk test kehamilan pada wanita. Spesimen berupa urine wanita, yang diduga mengandung hCG disuntikkan pada katak jantan dewasa. Uji dinyatakan positif apabila beberapa hari kemudian ditemukan spermatozoa pada kloaka katak tersebut. Prinsip kerja uji ini adalah pada urine wanita yang hamil terdapat hCG, yang apabila disuntikkan pada katak jantan akan merangsang sekresi hormon testosteron dan pendewasaan spermatozoa.

b. Penentuan adanya Estrogen

Penentuan adanya hormon estrogen ini digunakan sebagai uji kebuntingan pada kuda dan babi yaitu dengan jalan menyuntikkan urine kuda/babi yang diduga bunting, pada tikus putih betina prapuber. Apabila didapatkan hasil terjadi kornifikasi epitel polimorph pada preparat ulas vagina, maka uji dikatakan positif.

c. Penentuan adanya PMSG

Penentuan adanya PMSG ini digunakan sebagai uji kebuntingan pada bangsa kuda, yaitu dengan cara menyuntikkan serum darah kuda betina 40-120 hari setelah perkawinan. Uji ini dapat ditentukan dengan melihat hasil perubahan berupa pertumbuhan folikel dan ovulasi setelah 3-4 hari penyuntikan serum tersebut pada tikus betina prapuber.

d. Penentuan adanya Testosteron

Penentuan adanya hormon Testosteron ini dapat dilakukan dengan menyuntikkan spesimen yang dicurigai mengandung testosteron pada

ayam jantan muda. Pertumbuhan jengger dan adanya penambahan berat badan lebih cepat merupakan tanda yang positif.

### **Binding Assay**

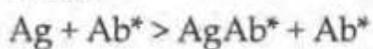
Pada uji ini dibedakan menjadi 2 bagian yaitu:

- Uji untuk menentukan reseptor
  - Uji untuk menentukan ligand (antigen)
- a. Uji untuk Penentuan reseptor sudah banyak ditinggalkan karena hasil yang didapat tidak memuaskan, lagi pula reseptor yang diuji dalam spesimen jumlah sampelnya tidak banyak.

Contoh uji ini adalah:

- IRMA (Immuno Radiometric Assay)
- IEMA (Immuno Enzymotetric Assay)

Kedua assay ini menggunakan antibody yang berlabel, sehingga timbul banyak kesukaran dalam penentuan konsentrasi suatu hormon yang berikatan dengan antibody ditambah antibody berlabel yang bebas.



Ag : antigen sampel

Ab\* : antibodi berlabel

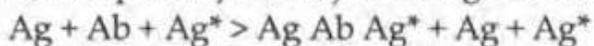
Ab : antibodi tak berlabel

- b. Uji Penentuan Ligand, disebut juga Ligand Assay sebab ligand atau antigen (hormon) dilabel baik dengan radionucleotida ataupun dengan enzym. Apabila ligand dilabel dengan radioaktif maka disebut sebagai Radioligand Assay atau yang dikenal dengan Radio Immuno Assay, sedangkan apabila ligand dilabel dengan enzym maka dikenal dengan Enzym Immuno Assay (EIA) atau Enzym Linked Immunosorbence Assay (ELISA).

Prinsip kerja uji ini adalah terjadi persaingan antara antigen yang berasal dari sampel (Ag) dengan antigen yang berlabel (Ag\*) dalam upaya menautkan diri pada reseptor dari antibodi.

Sehingga uji ini juga dikenal dengan Competitive Binding Assay.

Reaksi pada uji ini terjadi sebagai berikut:



Ag : Antigen sampel

Ag\* : Antigen berlabel

Ab : Antibodi spesifik

Penentuan konsentrasi hormon ini diklasifikasikan dalam penentuan yang kuantitatif dan dapat menera konsentrasi hormon cukup peka hingga mencapai konsentrasi nanogram ( $10^{-3}$  mikrogram), picogram ( $10^{-6}$  mikrogram) ataupun fentogram ( $10^{-9}$  mikrogram) dengan ketepatan yang cukup baik serta cepat dan mudah pelaksanaannya.

Berkaitan dengan uji diatas, maka dikenal beberapa jenis molekul label (tracer) untuk memberi tanda pada antigen ataupun antibodi, diantaranya berupa:

- Substansi Fluorescent
- Enzym
- Radioisotop

1. Uji Ligand dengan Bantuan Fluorescent

Uji ini sudah sangat jarang digunakan untuk menguji konsentrasi suatu hormon, sebab memerlukan waktu yang cukup lama, kurang spesifik dan membosankan dalam pengerjaannya. Prinsip kerja uji ini adalah menggunakan conjugate sebagai perantara hormon untuk dapat menimbulkan warna fluorescent yang diamati dengan menggunakan mikroskop fluorescent. Perhitungan binding yang terjadi didasarkan pada sinar fluorescent yang timbul, sehingga ada faktor subyektif.

2. Uji Ligand dengan Bantuan Enzym

Uji yang memanfaatkan enzim ini dikenal dengan sebutan Enzyme Immuno Assay (EIA) atau Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Enzim yang dapat dipakai untuk melabel suatu hormon atau antigen kuman ataupun parasit yaitu: peroksidase, fosfatase alkalis, glukosa oksidase, glukamilase, katalase dan glukosa 6 fosfat dehydrogenase. Metode ini mempunyai keunggulan terutama EIA yang diterapkan untuk memeriksa kuman atau parasit di lapangan. Sebab uji kualitatifnya, yaitu hanya dengan melihat intensitas warna yang terbentuk akibat terjadinya "absorbance" dapat ditentukan seekor hewan menjadi penderita atau tidak. EIA juga mempunyai kemampuan menera hormon secara kuantitatif, sebab "absorbance" (Kompleks hormon-antibodi-hormon berlabel dan conjugate) yang terbentuk dapat dibaca pada spektrofotometer. Pada pemeriksaan hormon sampai saat ini belum dapat ditentukan secara kualitatif dengan teknik ini.

3. Uji Ligand dengan Memanfaatkan Radionucleotida/Radioaktif = Radioligand Assay

Ada 3 macam yaitu:

- a. *Competitive Protein Binding Assay*: Uji ini sudah ditinggalkan karena kepekaan dan spesifikasinya kurang.
- b. *Radioreseptor Assay*: Uji ini bertujuan untuk menentukan reseptor hormon yang ada pada target organ membran sel. Pada dasarnya hormon reseptor yang akan diuji harus dilabel dulu dengan  $^{125}\text{I}$  atau  $^{131}\text{I}$  atau  $^{129}\text{I}$ , lalu hormon berlabel tersebut (misalnya  $^{125}\text{I}$ -LH) disuntikkan mencit, pada fase estrus, proestrus, metestrus ataupun diestrus. Selanjutnya dilakukan analisis ovariumnya dalam gamma counter, untuk mengetahui ada fase mana yang paling banyak menunjukkan penghitungan per menit (count per minutes = cpm), yang berarti reseptor hormon (LH) pada saat itu cukup banyak yang belum ditempati (berikatan) dengan LH dari hipofisa anterior. Tetapi karena ketepatan, kepekaannya rendah sedangkan biayanya cukup mahal, maka uji ini ditinggalkan.
- c. Radio Immuno Assay (RIA)

Uji ini pertama kali dimanfaatkan oleh Yalow dan Berson (1960) dari Swedia untuk menera konsentrasi insulin penderita kencing manis.

Radio Immuno Assay (RIA) ini dikenal 2 macam:

1. *Radioimmunoassay fase cair*: Pada teknik ini digunakan label Tritium ( $^3\text{H}$ ) untuk memberi tanda pada hormon yang akan diuji

Keuntungannya: Tidak berbahaya karena tritium memancarkan sinar alfa, walaupun waktu paruhnya sampai 5 tahun.

Kerugiannya:

- Limbah radioaktifnya cukup banyak
- Limbah radioaktif dan cairan pembawanya dapat menimbulkan iritasi dan mudah terbakar.
- Pelarut dan alat penera (liquid scintillation counter) lebih mahal.
- Diperlukan waktu yang lebih lama
- Harus dilakukan ekstraksi sampel terlebih dahulu

2. *Radioimmunoassay fase padat*: Radionukleotida yang digunakan pada teknik ini adalah  $^{125}\text{I}$  atau  $^{131}\text{I}$  yang memancarkan sinar gamma, sehingga radiasinya lebih

berbahaya. Hal ini disebabkan karena sinar gamma hampir sama dengan sinar X, dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang lebih luas dan lebih dalam bila dibandingkan dengan sinar alfa atau betha. Walaupun demikian dosis radioaktif juga berperan dalam pancaran sinar gamma tersebut.

Siklus reproduksi ialah rangkaian kejadian biologik kelamin yang berlangsung secara sambung-menyambung hingga terlahir generasi baru dari suatu makhluk hidup. Siklus reproduksi meliputi pubertas, musim kelamin, siklus birahi dan aktivitas seksual post partum. Beberapa faktor yang mempengaruhi siklus reproduksi adalah lingkungan, genetik, fisiologik, hormonal dan psikososial. Tingkat fertilitas suatu individu dimulai pada waktu pubertas dan dipertahankan selama beberapa tahun sebelum kemudian menurun selama proses ketuaan.

## **FISIOLOGI PRENATAL DAN NEONATAL**

### **Gonadotropin**

Sekresi hormon gonadotropin yaitu FSH dan LH serta releasing hormon (LH-RH) dari hipotalamus sebenarnya telah dimulai sejak kehidupan fetus. Pada domba dan sapi dimulai lebih dini yaitu segera setelah terjadi deferensiasi seks (umur kebuntingan 1 atau 2 bulan) sedangkan pada babi pada akhir kehidupan fetus (1,5 bulan setelah deferensiasi seks). Sekresi ini secara berkala menurun dan agak berkurang 2 bulan sebelum kelahiran pada sapi, dekat dengan kelahiran pada domba sedangkan pada babi 1 bulan setelah kelahiran. Pada waktu dimulai pubertas, gonadotropin akan meningkat.

### **Gonad**

Selama kehidupan prenatal dan neonatal, gametogenesis dan steroidogenesis tampak independen. Sementara itu pada waktu pubertas dimulai, keduanya akan tampak berhubungan erat.

**Testis:** Struktur dasar dari testis (tubulus seminiferus dan jaringan interstitiil) tidak berubah mulai dari deferensiasi seks pada kehidupan fetus sampai dimulai pubertas. Jaringan interstitiil mengisi ruang antara seks cord dan sel steroidogenik. Sel Leydig mensekresikan androgen segera setelah terjadi deferensiasi seks dan sebelum fungsi gonadotropin tergertak. Pada babi sekresi testosteron terjadi sekitar hari ke-55 ketika defresiasi sel Leydig, sekresi ini turun sampai fetus mulai mensekresikan LH segera sebelum kelahiran. Pada sapi dan domba, sekresi gonadotropin dimulai lebih awal, sel Leydig dari fetus cepat dirangsang oleh LH dan testosteron disekresikan.

**Ovarium:** Struktur dasar ovarium tidak jauh berbeda dengan pada testis. Seks cord dibentuk oleh sel somatik dan sel germinal tampak pada saat dimulai deferensiasi ovarium dan testis. Sementara struktur dasar tidak berubah seperti pada testis, pada ovarium sel germinal aktif membelah, dan akhirnya tiap oosit dibungkus oleh beberapa sel somatik untuk membentuk premordial folikel. Pada akhir oogenesis, ovarium mengandung berjuta-juta premordial folikel dengan dibatasi oleh jaringan intersitiil dan terletak sejajar dengan germinal epitelium. Oogonia dan oosit dibentuk selama pertengahan pertama kehidupan fetus pada domba dan sapi. Pembentukan oosit juga dimulai dini selama kehidupan fetus pada babi, meskipun oogenesis yang lengkap hanya selama minggu pertama setelah kelahiran. Gonadotropin tidak terlibat dalam multiplikasi oogonia atau dalam mitotik profase, fetus sapi terdapat 2.700.000 oosit pada hari ke-110 kebuntingan dan hanya 70.000 oosit yang terdapat pada waktu kelahiran. Pada saat akhir periode oogenesis beberapa premordial folikel terus tumbuh tetapi pada waktu lewat pubertas semuanya mengalami atresia. Ovarium juga mengandung jaringan intersitil. Pada waktu gonad mengalami deferensiasi seks jaringan intersitil utama juga menghasilkan estradiol, sebelum pembentukan oosit (pada fetus domba hari ke 30-50; sapi hari ke-60). Pada waktu pubertas estradiol hanya disekresikan oleh antral folikel yang berkembang. Theca interna dibentuk dari jaringan interstitiil, terutama mensekresikan testosteron yang mana kemudian dikonversikan menjadi estradiol oleh sel granular.

## **PUBERTAS**

Pubertas atau dewasa kelamin ialah periode kehidupan makhluk jantan dan betina di mana proses-proses reproduksi mulai terjadi yang ditandai oleh kemampuan untuk pertama kalinya memproduksi benih.

Kejadian pubertas didasari oleh penyesuaian secara bertahap antara peningkatan aktivitas gonadotropik dan kemampuan gonad secara simultan dalam steroidogenesis dan gametogenesis.

### **Mekanisme endokrin pada Pubertas**

Pada saat dimulai pubertas, konsentrasi gonadotropin dalam sirkulasi meningkat baik dalam peningkatan amplitudo maupun frekuensi dari impuls periodik dari gonadotropin.

Pada hewan jantan, sebagai respons dari sekresi gonadotropin, testosteron secara progresif meningkat dari konsentrasi yang rendah menuju ke konsentrasi dewasa. Setiap terjadi pulsus LH setiap satu jam kemudian diikuti oleh meningkatnya sekresi testosteron. Peningkatan testosteron yang tinggi dalam darah pada akhirnya akan menekan sekresi gonadotropin oleh umpan balik negatif (negative feedback effect).

Pada hewan betina, sekresi estrogen secara bertahap akan meningkat sejalan dengan respons dari gonadotropin pubertal yang meningkat sesuai dengan pembentukan folikel antral dimulai. Hal ini terjadi pada sapi dan domba. Di lain pihak, konsentrasi estrogen hanya meningkat pada babi 11 hari setelah lahir, pada waktu folikel antral pertama tampak, sementara sekresi gonadotropin dimulai 3 minggu sebelumnya.

### **Gametogenesis**

**Spermatogenesis:** Pada saat dimulainya pubertas pada babi, sapi dan domba jantan, sel gamet bermigrasi ke tepi tubulus seminiferus dan berdeferensiasi menjadi spermatogonia, juga terdapat pada sel pendukung sel Sertoli. Perubahan ini terjadi pada waktu prepubertas, di mana terjadi peningkatan sekresi gonadotropin. Sel Sertoli tetap terdapat selama seluruh kehidupan seksual dan jumlahnya merupakan faktor pembatas dalam produksi spermatozoa. Selama periode fetal dan neonatal testis tumbuh perlahan.

**Perkembangan folikel:** Folikel antral pertama tampak selama periode prepubertal (babi dan kelinci) atau lebih dini (pada sapi dan domba). Meskipun terjadi perkembangan yang lengkap dari folikel, meiosis oosit dan ovulasi hanya terjadi bila konsentrasi FSH dan LH yang tinggi seperti pada dewasa.

## Umur Pubertas

Pada keadaan perkawinan yang normal, pubertas terjadi pada kelinci umur 3–4 bulan, pada domba, kambing dan babi umur 6–7 bulan dan pada sapi umur 12 bulan serta pada kuda umur 15–18 bulan. Umur pubertas dipengaruhi oleh lingkungan fisik, fotoperiod, umur dan breed betina dan jantan, heterosis, temperatur lingkungan, berat badan yang dipengaruhi oleh nutrisi dan pertumbuhan sebelum dan sesudah sapih. Permulaan pubertas sangat erat berhubungan dengan berat badan daripada umur. Sapi perah akan timbul pubertas pada berat 30–40% dari berat dewasa, pada sapi potong 45–55% dari berat dewasa sedangkan pada domba Romney 40%, Suffolk 50% dan Blackface 63% dari berat dewasa. Tingkat nutrisi sangat berpengaruh terhadap umur pubertas. Pada hewan yang diberikan pakan baik maka akan memacu terjadinya pubertas lebih cepat bila dibandingkan dengan hewan yang kekurangan pakan. Pada babi pubertas dan keteraturan siklus birahi dipengaruhi oleh breed, tipe kandang dan musim selama dewasa kelamin.

Sapi yang diberi makanan yang berkualitas tinggi dari sejak lahir dapat mempercepat pubertas dan permulaan siklus birahi. Hal ini memungkinkan perkawinan atau inseminasi sapi dara tersebut pada umur muda dan diberi makanan yang baik semasa kebuntingan. Oleh sebab itu perkawinan sapi dara tidak ditentukan oleh umur tetapi oleh ukuran tubuhnya, sehingga ada sapi dara yang sanggup beranak pada umur 2 tahun tanpa kesulitan kelahiran. Sapi dara hasil persilangan cenderung untuk memperlihatkan estrus satu bulan lebih cepat daripada kedua orang tuanya. Bergantung pada tingkatan makanannya, sapi-sapi Eropa dapat memperlihatkan birahi pertama pada umur 7–18 bulan. Pada birahi pertama 74% sapi dara tidak memperlihatkan gejala birahi yang jelas atau birahi tenang. Pada birahi pertama, ovulasi hanya terjadi pada 13% sapi dara, tetapi kegagalan ovulasi jarang pada periode birahi berikutnya. Karena kondisi makanan ternak yang kurang baik di Indonesia, maka pubertas pada sapi dan kerbau di negeri ini dicapai pada umur yang lebih tua daripada sapi Eropa. Sapi Bali, Ongole dan Peranakan Ongole mencapai pubertas pada umur di atas 2 tahun. Pada kerbau tercatat umur pubertas sekitar 3,5 tahun.

**Tabel 4.** Lama siklus birahi, lama birahi dan ovulasi

Hewan	Siklus birahi	Lama birahi	Ovulasi
Domba	16-17 hari	24-36 jam	24-30 jam*
Kambing	21 hari/lebih pendek	32-36 jam	30-36 jam*
Babi	19-21 hari	48-72 jam	35-45 jam*
Sapi	21-22 hari	18-19 jam	10-11 jam**
Kuda	19-25 hari	4-8 hari	1-2 hari***
Kerbau	19-25 ( $\pm$ 21hari)	2-96 ( $\pm$ 42jam)	10-12 jam**

\* Dari dimulainya birahi

\*\* Setelah birahi berakhir

\*\*\* Sebelum akhir birahi

Sumber: Toelihere, 1985

### SIKLUS BIRAH

Siklus birahi ialah ritme fungsi faal tertentu dari sistem kelamin, yang terdapat pada hewan ternak setelah masa pubertas dicapai. Pada hewan ternak, perkawinan terbatas hanya pada waktu birahi yang kemudian diikuti dengan terjadinya ovulasi. Pada manusia dan primata, perkawinan tidak terbatas selama siklus menstruasi, sedangkan ovulasi terjadi pada pertengahan siklus. Lama siklus birahi dari berbagai hewan dapat dilihat pada Tabel 4.

Panjang siklus birahi pada domba adalah 16-17 hari; pada sapi, babi dan kambing 20-21 hari; pada kuda 20-24 hari. Secara lengkap panjang siklus birahi, lama birahi dan waktu ovulasi dapat dilihat pada Tabel 4.

Rataan lama birahi pada sapi dewasa 17,8 jam dengan kisaran 2,5-28 jam. Sedangkan bagi sapi dara adalah 15,3 jam. Bila ditinjau dari pengaruh bangsa, sapi-sapi Zebu dan persilangannya mempunyai lama birahi yang cukup pendek masing-masing 4,7 jam dan 7,4 jam, banyak sapi-sapi tersebut memperlihatkan birahi pada waktu malam dan pagi hari. Rataan lama birahi pada sapi potong atau sapi perah di daerah tropis umumnya lebih pendek, 12-13 jam dibandingkan dengan di daerah sub tropis.

Siklus birahi secara kasar dapat dibagi menjadi empat periode menurut perubahan-perubahan yang tampak maupun yang tidak tampak dari luar selama siklus birahi yaitu: proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Proestrus merupakan periode persiapan yang ditandai dengan pemacuan pertumbuhan folikel oleh FSH. Folikel yang sedang bertumbuh menghasilkan cairan folikel yang mengandung hormon estrogen yang lebih banyak. Hormon estrogen inilah yang akan mempengaruhi suplai

darah ke saluran alat kelamin dan meningkatkan pertumbuhannya. Vulva agak membengkak dan vestibulum menjadi berwarna kemerahan karena adanya kongesti pembuluh darah. Bagian vagina dan serviks membesar karena pembengkakan sel-sel mukosa dan dimulailah sekresi lendir dari saluran serviks. Proestrus pada sapi berlangsung selama 2–3 hari. Pada periode ini biasanya sapi akan menolak bila dinaiki pejantan maupun sesama betinanya, tetapi akan berusaha menaiki betina yang lainnya (Jumping heat).

Periode estrus merupakan masa keinginan kawin, periode ini ditandai dengan manifestasi birahi secara fisik. Sapi akan sering menguak dan biasanya tidak tenang, nafsu makan dan memamah biak menurun. Vulva makin membengkak dan mukosa vulva berwarna merah tua, terlihat jelas pengeluaran lendir yang terang tembus. Selama periode ini folikel terus berkembang dengan cepat. Gejala fisik yang jelas tampak dari luar dan sudah diketahui oleh peternak adalah 3A (Abang, Abuh dan Anget). Apabila sapi betina tersebut dilepas di padangan maka akan mencari pejantan untuk mengawininya dan akan menaiki sesama betina. Sapi yang tepat berada pada periode birahi ini apabila dikumpulkan dengan sesama betina akan memperlihatkan tingkah diam bila dinaiki (Standing heat). Gejala ini adalah yang terpenting dari gejala-gejala yang lain. Ekor biasanya diangkat dan lendir transparan menggantung di vulva atau terdapat di pantat atau ekor. Vulva membengkak, lunak, oedematous dan relaks. Sapi birahi yang terikat dikandang akan mengangkat tinggi kepalanya dan memperlihatkan kelakuan tidak tenang. Sapi yang birahi terlihat sering kencing. Sekitar 3–6 persen sapi yang bunting memperlihatkan tanda-tanda birahi. Hal ini umumnya terjadi pada trimester pertama atau rata-rata 63 hari masa kebuntingan.

Pada pemeriksaan vaginal, mukosa vagina merah dan oedematous. Lendir birahi yang cukup banyak 50–100 ml yang terdapat di dalam vagina berasal dari sel-sel selaput lendir serviks di bawah pengaruh estrogen. Pada puncak birahi viskositas lendir tersebut paling rendah dan elastisitas pengalirannya paling tinggi, apabila lendir tersebut dioleskan tipis pada gelas obyektif dan dikeringkan, maka NaCl yang terlihat dalam konsentrasi tinggi akan berkristalisasi dan memberikan pola aborisasi yang khas. Os servikalis eksterna berwarna merah jambu, oedematous, agak mengendor dan membuka pada waktu estrus. Pembuatan preparat ulas vagina selama proestrus dan estrus menunjukkan peningkatan jumlah sel-sel yang berkornifikasi, tetapi variasi perubahan tersebut terlampau besar antara individu sapi sehingga cara ini tidak dapat dipakai sebagai indikasi birahi.

Kira-kira 3 jam setelah perkawinan jumlah leukosit meningkat pesat. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya semen di dalam alat reproduksi hewan betina.

Metestrus ditandai dengan berhentinya birahi yang tiba-tiba. Pada periode ini terjadi ovulasi dengan pecahnya folikel dan rongga folikel secara berangsur-angsur akan mengecil, pengeluaran lendir dari serviks juga telah berhenti. Pada periode ini biasanya terdapat sapi-sapi yang mempunyai kebiasaan mengeluarkan darah segar dari saluran kelaminnya. Darah tersebut tidaklah banyak kurang lebih sebanyak dua sendok makan hal ini yang disebut sebagai Metestrus Bleeding/Metrorrhagia. Sebenarnya darah tersebut berasal dari pembuluh-darah kapiler pada saluran kelamin yang hiperaktif pada waktu periode estrus (oleh pengaruh hormon estrogen), kemudian oleh adanya penghentian estrus, pembuluh darah tiba-tiba kembali pada keadaan semula dan pada saat inilah banyak pembuluh kapiler pada saluran kelamin yang pecah sehingga terjadi perdarahan tersebut. Metrorrhagia ini terjadi pada 75% sapi dara dan 48% pada sapi induk. Beberapa peternak menganggap bahwa perdarahan metestrus sesudah perkawinan atau inseminasi merupakan kegagalan konsepsi. Ternyata bahwa 70 sampai 80 % sapi-sapi bunting mengalami metrorrhagia. Metrorrhagia pada sapi tidak sama dengan menstruasi pada primata. Metrorrhagia terjadi pada akhir fase estrogenik siklus birahi atau pada permulaan metestrus, sesudah estrogen di dalam darah menurun, sedangkan pada primata perdarahan terjadi pada akhir fase luteal siklus menstruasi sesudah progesteron menghilang.

Periode diestrus merupakan periode akhir dari siklus birahi, di mana ditandai dengan berkembangnya korpus luteum dan menghasilkan hormon progesteron. Oleh pengaruh hormon progesteron inilah endometrium menebal, kelenjar dan urat daging uterus berkembang, sebagai persiapan uterus untuk menampung dan memberi makan embrio serta pembentukan plasenta bila terjadi kebuntingan. Bila sel telur tidak terbuahi (tidak terjadi kebuntingan), korpus luteum akan tetap berfungsi selama kurang lebih 19 hari. Selama diestrus vagina terlihat pucat dan kering, mukus sedikit serta agak liat. Pada periode ini spekulum sulit dimasukkan ke dalam vagina

### **Perubahan Ovarium Selama Birahi**

Pemeriksaan rektal selama birahi dan selama satu sampai dua hari sebelum atau sesudah birahi, uterus biasanya menegang, kaku dan agak

oedematous karena rangsangan estrogenik terhadap urat daging dan tenunan uterus. Hal ini sangat jelas pada sapi dara. Biasanya satu sampai lima folikel kecil mulai berkembang tetapi mengalami atresia selama estrus dan sesudah ovulasi. Pada palpasi rektal sewaktu permulaan estrus, folikel mempunyai diameter 1.25 cm atau kurang, licin, konveks, tegang dan agak berfluktuasi karena adanya cairan folikel. Cairan tersebut berwarna keruh. Folikel de Graaf yang sudah matang berdiameter 1.5–2 cm. Pada waktu ovulasi hanya sedikit perdarahan yang terjadi pada tempat pecahnya folikel. Oleh karena adanya perdarahan tersebut maka bagian itu disebut sebagai corpus hemorrhagicum atau corpus rubrum (badan merah) karena warnanya yang merah. Warna merah tersebut berangsur-angsur berubah menjadi kekuningan menjelang hari ke-7 yang disebut sebagai korpus luteum (badan kuning). Korpus luteum berkembang cepat dari sel-sel granulosa folikel yang runtuh di bawah pengaruh LH dari hipofisa. Sel-sel granulosa tidak membagi diri, melainkan bertambah besar 25–30 mikron diameternya untuk membentuk korpus luteum yang matang. Kira-kira 48 jam setelah ovulasi korpus luteum berdiameter 1.5 cm dan berkriptasi pada waktu palpasi rektal. Sel-sel theca interna juga membesar dan ikut membentuk korpus luteum. Menjelang hari ke-7 sampai ke-8 sesudah ovulasi korpus luteum telah mencapai diameter 2–2.5 cm. Korpus luteum pada sapi dan kerbau umumnya berbentuk oval, dengan suatu penonjolan setinggi 0,5–1,0 cm ke atas permukaan ovarium. Korpus luteum yang siklik (periodicum) berukuran berat 4,1–7,4 gram, dan hampir sama dengan ukuran dan berat korpus luteum kebuntingan (graviditatum). Korpus luteum yang berongga disebut corpora lutea yang sistik. Folikel de Graaf yang gagal berovulasi tetapi terluteinisasi disebut sista luteal. Sista luteal yang patologik ini mempunyai permukaan yang konveks dan licin karena folikel berdinding tebal dan mengandung cairan dan gagal berovulasi. Makin matang, warna korpus luteum berubah menjadi oranye gelap dan merah bata. Akhirnya tenunan ini berdegenerasi menjadi suatu daerah fibrosa putih kecil, sebesar kepala paku, oleh sebab warnanya yang putih tersebut maka disebut sebagai corpus albicans.

Menurut aktivitas ovarium, siklus birahi dibagi menjadi dua fase yaitu:

Fase luteal atau fase progesteronik yaitu fase pada ovarium didapatkan korpus luteum yang aktif, korpus luteum telah berkembang dan progesteron merupakan hormon yang dominan. Pada domba berlangsung selama 14–15 hari; pada sapi dan babi 16–17 hari.

Fase folikuler atau fase estrogenik yaitu fase yang dimulai dari regresi korpus luteum sampai terjadinya ovulasi. Pada domba dan kambing 2–3 hari sedangkan pada sapi dan babi 3–6 hari.

Regresi dari korpus luteum bukan disebabkan oleh penurunan konsentrasi luteotropik hormon (LH dan Prolaktin) tetapi oleh aksi prostaglandin  $F2\alpha$ .

### **Pengaturan endokrin**

Siklus birahi diatur oleh mekanisme endokrin dan neuroendokrin yaitu hormon-hormon dari hipotalamus, gonadotropin dan hormon-hormon steroid yang disekresikan oleh ovarium dan testes. Pengaturan sekresi hormon gonadotropin selama siklus birahi diperlukan untuk keseimbangan antara interaksi hormon-hormon yang kompleks. Komponen hormon yang penting berpengaruh adalah Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH). Perubahan konsentrasi sintesis LH-RH dan pelepasannya memegang peranan dalam perubahan sekresi dari hormon gonadotropin.

Pada tingkat ovarium, periode birahi dicirikan dengan tingginya konsentrasi estrogen dari folikel de Graaf. Estrogen merangsang pertumbuhan uterus melalui mekanisme yang terkait hubungan hormon dan reseptor yang meningkat. Estrogen merangsang produksi prostaglandin dari uterus. Dilain pihak indomethacin beraksi menghambat produksi prostaglandin dari uterus. Indomethacin menghambat produksi enzim yang mempengaruhi proses reproduksi. Korpus luteum merupakan sumber utama produksi progesteron dan relaxin pada babi yang bunting, di mana relaxin berperan dalam proses kelahiran dan dimulainya laktasi. Konsentrasi hormon pada sapi, kecuali LH, relatif sangat rendah bila dibandingkan dengan ternak lain. Faktor pelepas LH dari hipotalamus meningkat mulai hari ke-20 sampai hari ke-7 dan menurun pada hari ke-11 sampai hari ke-18 siklus birahi. Periode penurunan faktor pelepas LH bersamaan dengan periode sekresi progesteron tertinggi. FSH dari hipofisis menurun dari maksimal 450 mikro gram pada hari ke-18 sampai minimum 122 mikro gram pada waktu birahi. LH dari hipofisa menurun dari 6178 mikro gram pada hari ke-20 menjadi 684 mikrogram pada hari kedua siklus berikutnya. Puncak konsentrasi LH di dalam darah, 20,8 mikro gram/100 ml terjadi 3 sampai 9 jam sesudah permulaan birahi atau 14 sampai 20 jam sebelum ovulasi. Konsentrasi LH di dalam serum darah meningkat 8 jam

sampai 16 jam sesudah permulaan estrus. Sapi dara berovulasi 24 sampai 36 jam, rata-rata 30 jam, sesudah puncak konsentrasi LH di dalam darah atau sesudah permulaan estrus.

Konsentrasi estrogen di dalam darah tertinggi pada hari ke-6 sampai ke-8 dan hari ke-8 sampai ke-20 dari siklus birahi. Korpus luteum mengandung lebih dari 90% progesterin yang terdapat pada kedua ovarium. Progesterin di dalam korpus luteum meningkat dari 14,2 mg pada hari ke-3 menjadi 107,5 mg pada hari ke-7 dan 267,2 mg pada hari ke-17. Hal ini sesuai dengan konsentrasi progesteron di dalam darah dan berat korpus luteum, yaitu 0,79 gram pada hari ketiga, 3,6 gram pada hari ke-7, 6,7 gram pada hari ke-15, 4,3 gram pada hari ke-16 dan 1,8 gram pada hari ke-20. Progesteron dalam jumlah kecil diproduksi juga di dalam kelenjar adrenal dan plasenta. Waktu paruh (Half Time) progesteron di dalam darah sapi sangat singkat, kira-kira 10–20 menit, yang menunjukkan kebutuhan suplai dalam jumlah banyak selama siklus birahi dan masa kebuntingan. Konsentrasi minimum yang diperlukan untuk mempertahankan kebuntingan adalah 100 mg progesteron. Konsentrasi progesteron menurun pada hari ke-16 dan ke-19 siklus birahi dan dalam waktu 48 jam sesudah partus ukuran korpus luteum menurun pada waktu yang sama.

Estrogen dan progesteron yang dihasilkan ovarium selama perkembangan preovulatorik bekerja secara sinergetik untuk ekspresi birahi. Korpus luteum dari siklus yang baru lalu mengandung cukup progesteron untuk beberapa hari setelah estrus. Progesteron dalam dosis tinggi 30–60 mg, menghambat birahi pada sapi yang diovariectomi dan disuntik estrogen.

### **Birahi Post Partum**

Selang waktu timbulnya birahi kembali setelah kelahiran (anestrus post partum) dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu lingkungan, genetik, fisiologik dan faktor metabolisme termasuk breed, strain, tingkat nutrisi, penyusuan (suckling), produksi susu, frekuensi pemerahan, tingkat potensi genetik dalam produksi susu. Birahi post partum juga dipengaruhi oleh kecepatan involusi uterus, kecepatan perkembangan folikel dari ovarium, konsentrasi gonadotropin dalam sirkulasi, konsentrasi estrogen dan progesteron, perubahan berat badan dan masukan energi. Pada sapi, keseimbangan energi adalah penting dalam menentukan timbulnya birahi post partum. Waktu yang dibutuhkan dalam involusi uterus adalah 4–6 minggu.

Pada babi dengan peternakan modern, diperlukan waktu yang singkat untuk birahi kembali setelah penyapihan. Beberapa faktor yang mempengaruhi penyapihan terhadap timbulnya birahi kembali adalah tipe makanan dan masukan pakan selama kebuntingan, pemberian lysine selama laktasi, masukan protein selama kebuntingan dan laktasi serta membatasi rangsangan penyusuan (suckling). Selang waktu antara partus dan birahi pertama adalah 30–76 hari sesudah partus pada sapi perah dan 40–45 hari pada sapi potong. Waktu yang dibutuhkan untuk involusi uterus berdasarkan palpasi rektal dan pengamatan klinis berkisar antara 26–52 hari pada sapi perah dan 38–56 hari pada sapi potong. Pada umumnya selang waktu antara partus dan estrus pertama postpartum adalah lebih lama pada sapi yang berproduksi tinggi, pada sapi yang disusui atau diperah 4 kali sehari, pada sapi yang diberi makan jelek atau kurang makan, dan pada sapi pluripara yang sudah pernah beranak 4 kali atau lebih. Aktivitas menyusukan anak mengurangi pelepasan hormon-hormon gonadotropin dan menghambat terjadinya birahi sesudah partus. Hal tersebut berhubungan dengan pengaruh pelepasan LH. Involusio uteri dapat diperpanjang pada sapi pluripara dibandingkan dengan premipara dan juga dipengaruhi oleh keadaan partus abnormal yang ditandai dengan distokia, retensio sekundinae, kelahiran kembar, metritis dan sebagainya. Progesteron dan estrogen memperpendek selang waktu antara partus dan ovulasi serta konsepsi berikut. Involusi uterus berjalan terus walaupun siklus reproduksi dan estrus tidak terjadi. Seringkali terjadi birahi tenang yang diikuti dengan ovulasi pada periode postpartum. Birahi tenang terjadi pada 77% ovulasi pertama postpartum, 54% pada ovulasi kedua dan 30% pada ovulasi ketiga postpartum, terutama pada sapi yang berproduksi tinggi. Korpus luteum yang sistik dan folikel yang sistik umum ditemukan dan kegagalan ovulasi mencapai 10%. Walaupun involusi uteri dapat dicapai dalam waktu 30 hari postpartum, tetapi tidak dianjurkan untuk menginseminasi dalam waktu 2 bulan setelah partus. Hal ini terlihat bahwa apabila dilakukan inseminasi sebelum 60 hari postpartum, angka konsepsi mencapai 48%, dibandingkan dengan 70 dan 76% bila inseminasi dilakukan antara 60 sampai 90 hari postpartum. Sapi yang diinseminasi pada periode birahi kedua memperlihatkan angka konsepsi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pada periode birahi pertama sesudah partus. Oleh sebab itu dianjurkan untuk menginseminasi sapi antara 60 sampai 90 hari postpartum. Pada sapi yang ditangani secara medis higienis sewaktu dan sesudah partus, inseminasi dapat dilakukan mulai 40 hari postpartum.

## **FOLIKULO GENESIS DAN OVULASI**

### **Folikulo genesis**

Cadangan folikel premordial dibentuk selama masa kehidupan foetus atau segera setelah lahir, beberapa folikel premordial tumbuh secara konstan selama kehidupan sampai cadangan habis. Perkembangan folikel diawali dengan pertumbuhan dan bertambah banyaknya jumlah sel pipih yang mengelilingi oosit. Sel-sel pipih ini lambat laun berubah menyerupai kubus, kemudian berjajar. Suatu lapisan sel tunggal kemudian akan menjadi dua lapis dan kemudian 3 lapis. Sel-sel tersebut kemudian menjadi bentuk kuboid dan kemudian lebih banyak lapisan sel yang terbentuk di sekitar oosit. Bila sel telur telah terbentuk sempurna, sel-sel mulai terpisah dan terbentuklah rongga diantaranya. Rongga ini berisi cairan dan perlahan-lahan menjadi rongga besar yang disebut Antrum. Sel-sel yang mengelilingi antrum tersebut disebut sel-sel granulosa. Sel telur terletak pada salah satu sisi folikel dalam benjolan sel-sel granulosa yang disebut Cumulus Oophorus atau Discus Proligerus. Sel-sel yang langsung mengelilingi sel telur membentuk mahkota atau cincin yang disebut Corona Radiata. Menjelang waktu ovulasi, banyak sel-sel cumulus oophorus terlepas dan sel telur bersama-sama corona radiata dan beberapa sel cumulus oophorus dibebaskan dari sel-sel granulosa yang masih tertinggal. Tebal lapisan sel-sel granulosa pada folikel hampir sama kecuali di tempat yang akan sobek pada waktu ovulasi, ditempat tersebut lapisan menjadi sangat tipis. Sel-sel yang terdapat di bagian luar dan mengelilingi folikel disebut sel-sel Theca. Lapisan theca yang terdalam disebut Theca Interna dan lapisan diluarnya disebut sebagai Theca Externa. Sel-sel Theca Interna dipisahkan dari sel-sel granulosa folikel oleh membrana propria. Sel-sel Theca Interna memegang peranan penting dalam sekresi hormon estrogen dan pembentukan korpus luteum sesudah ovulasi.

### **Cairan Folikel**

Cairan folikel terutama berasal dari plasma perifer secara transudasi menembus lamina dasar folikel dan mengumpul pada antrum yang telah terbentuk. Komposisi cairan folikel merupakan transudat serum yang dimodifikasi oleh aktivitas metabolisme folikel dan berisi bahan spesifik seperti steroid dan glikosteroid yang disintesis oleh dinding folikel. Selama pertumbuhan folikel, terdapat keseimbangan antara serum dan cairan folikel. Di dalam antrum folikel yang besar, cairan folikel mengandung konsentrasi estradiol 17 beta yang tinggi pada fase folikuler

dan progesteron pada waktu ovulasi. Pada polisistik ovarium, terdapat konsentrasi *androstendion* yang tinggi. Pada folikel yang masak terdapat sekresi hormon steroid terutama estradiol, progesteron, 4-androstendion dan beberapa non steroid aktif seperti oocyt maturation inhibitor (OMI) polipeptida dengan berat molekul 1500 dalton, luteinized inhibitor complex factor, inhibitory protein, relaxin, inhibin activatory protein (FSH-Suppressing Activity).

Beberapa fungsi dari Cairan Folikel adalah:

- Mengatur fungsi dari sel granulosa dalam menginisiasi pertumbuhan folikel dan steroidogenesis
- Pematangan oosit, ovulasi dan transport sel telur ke oviduct
- Menyiapkan folikel untuk pembentukan korpus luteum
- Sebagai faktor perangsang dan penghambat dalam pengaturan siklus folikel

Volume cairan yang dilepas pada waktu ovulasi merupakan komponen penting dalam mempengaruhi sekresi oviduct, yang berhubungan dengan lingkungan bagi metabolisme spermatozoa, kapasitasi dan perkembangan embrio dini.

### **Sel telur dan Ovulasi**

Bentuk sel telur sapi memiliki ciri-ciri yang sama dengan kebanyakan sel telur mamalia. Volume sitoplasmanya yang sedikit, berisi nukleus dan bahan kuning telur yang terbungkus oleh selaput vitellin atau vitellus. Selaput vitellin dibungkus dengan sempurna oleh zona pellucida yang transparan. Diantara vitellin dan zona pellucida terdapat ruangan sempit yang berisi cairan disebut ruangan perivitellin (Perivitellin space). Segera setelah ovulasi sel telur biasanya diselubungi oleh lapisan sel kumulus yang berbentuk mahkota yang disebut sebagai corona radiata. Pada beberapa spesies (kelinci, kucing, anjing, bajing) kumulus relatif tebal, tetapi pada sapi, domba, kuda dan manusia cumulus relatif tipis.

### **Oogenesis**

Selama folikel mengalami perkembangan, sel telur tetap berada pada tingkat awal pembelahan heterotipe. Menjelang ovulasi, bila sel-sel cumulus telah terlepas, mulailah tingkat akhir pendewasaan ovum. Mula-mula selaput inti menghilang dan kromosom-kromosom akan berpindah

Tabel 5. Perbandingan ukuran ova dari beberapa mammalia

Spesies	Diameter tanpa zona (mm)	Tebal zona (mm)
Marmot	0.095 (0.087–0.107)	0.012 (0.009–0.0149)
Kelinci	0.128 (0.110–0.146)	0.019 (0.011–0.023)
Babi	0.130	0.015
Sapi	0.131–0.148	0.013–0.020
Domba	0.147 (0.135–0.160)	0.014 (0.011–0.016)

Sumber: Toelihere, 1985

menuju ke permukaan ovum. Centrospher membelah dan kedua centriol yang terbentuk saling menjauh dan terbentuklah spindle di antaranya. Spindle selalu lebih dekat pada salah satu dinding tepi sel telur dan permukaan sel telur ini, bersama dengan sebagian sitoplasma terangkat melewati spindle. Bagian sitoplasma ini menjulur dari permukaan sel telur dan melewati spindle menyempit dan terjadilah badan kutub pertama. Disini terjadi pembelahan meiosis dan dibentuk badan kutub yang pertama dan oosit sekunder. Setiap belahan mendapat setengah dari pasangan kromosom asal. Pembentukan badan kutub yang kedua umumnya terjadi setelah ovulasi dan fertilisasi.

Terdapat perbedaan susunan kimiawi sel telur dari beberapa mamalia, terdapat perbedaan salah satunya adalah adanya butiran-butiran lemak yang kecil dan terang banyak terdapat pada rodensia, anjing dan kuda sehingga sitoplasmanya berwarna gelap. Pada sapi, domba dan kambing terdapat juga butiran lemak tetapi tidak banyak. Asam deoxyribonucleus terdapat tidak hanya pada nucleus, tetapi juga di dalam sitoplasma dan erat hubungannya dengan bahan nucleus karena dipakai sebagai bahan pembentukan nucleus dan pronucleus.

### Sel telur Sapi

Diameter sel telur sapi keseluruhan termasuk zona pelucida adalah 165 mikron sedangkan tebal zona pelucida adalah 12–15 mikron. Perbandingan ukuran sel telur beberapa mamalia dapat dilihat pada Tabel 5.

Sel telur yang telah diovulasikan mempunyai umur fertilitas tertentu. Beberapa peneliti menyatakan umur fertilitas sel telur sapi adalah 20–24 jam.

## **OVULASI**

Ovulasi adalah pecahnya folikel yang telah masak disertai keluarnya sel telur dari folikel tersebut. Ovulasi pada mamalia dapat terjadi pada suatu tempat dipermukaan ovarium kecuali pada hilus.

Pada kuda, ovulasi selalu terjadi pada area yang terbatas yang disebut sebagai Fossa Ovulasi. Pada sapi dan domba ovulasi dapat terjadi di sembarang tempat dengan memperhatikan tempat terdapatnya korpus luteum. Pada domba ovulasi tidak bergantung pada adanya korpus luteum. Tidak terdapat perbedaan antara ovarium kiri dan kanan pada kuda.

### **Mekanisme Ovulasi**

Proses terjadinya ovulasi merupakan rangkaian mekanisme fisiologik, biokemikal dan biofisikal, termasuk didalamnya adalah (1) mekanisme neuro-endokrin dan endokrin LH-RH, steroid dan prostaglandin (2) mekanisme neurobiokemikal dan farmakologik (3) mekanisme neuromuskular dan neurovaskular serta interaksi ensimatik.

Konsentrasi hormon gonadotropin sebelum ovulasi akan meningkatkan produksi prostaglandin pada folikel yang diproduksi oleh sel-sel granulosa. Prostaglandin akan merangsang kontraksi ovarium dan mengaktifkan fibroblast sel theca untuk berproliferasi dan mengeluarkan enzim proteolitik yang akan melunakkan dinding folikel dan lamina dasar. Hormon steroid terutama progesteron dalam hal ini juga berperan. Untuk terjadinya ovulasi, berlangsung disosiasi yang progresif dan dekomposisi dari beberapa lapisan sel pada sekeliling apeks folikel sebelum ovulasi. Hasil dari aktivitas enzim proteolitik yang diproduksi oleh sel-sel granulosa dan atau fibroblast merupakan respons terhadap pengaruh LH, progesteron dan prostaglandin.

### **Waktu Ovulasi**

Kebanyakan hewan berovulasi secara spontan menjelang akhir birahi, pada primata ovulasi terjadi pada pertengahan siklus menstruasi. Pada beberapa spesies (kelinci, cerpelai dan kucing) ovulasi terjadi hanya sesudah dirangsang dengan kopulasi (ovulasi tergertak).

Pada sapi ovulasi terjadi 22–36 jam sesudah permulaan birahi atau 11–12 jam setelah birahi berakhir.

## **TRANSPOR GAMET**

Sel Spermatozoa dan sel telur mamalia mengalami beberapa perubahan maturasi sebagai persiapan untuk fertilisasi. Sel spermatozoa dan sel telur mempunyai selang waktu hidup (fertil life) yang relatif pendek (20–48 jam). Terjadinya fertilisasi bergantung terutama pada transpor dari gamet di dalam saluran reproduksi betina. Transpor gamet di dalam saluran reproduksi betina merupakan kerja dari kontraksi saluran tersebut yang diatur oleh sistem saraf pusat, refleks dan aktivitas hormonal. Substansi farmakologik aktif dalam semen merangsang dan mengendalikan kontraksi saluran reproduksi betina. Silia dari oviduk dan sekresinya, serviks, uterotubal junction dan ampulary isthmus junction memegang peranan yang belum jelas.

### **Transpor Spermatozoa**

Setiap spesies hewan berbeda tempat deposit semen di dalam saluran reproduksi betina pada waktu kopulasi. Pada sapi dan domba, karena volume semen yang kecil maka didepositkan di ujung kranial dari vagina dan sebagian di serviks. Pada kuda dan babi yang besar volumenya, didepositkan melalui canalis servikalis yang relaksasi ke dalam uterus. Sel spermatozoa dalam transportnya terbilang unik, karena ditranspor melalui beberapa cairan yang berbeda fisiologik dan biokimianya misalnya, cairan testis, cairan epididimis, seminal plasma, cairan vagina, mukus serviks, cairan uterus, cairan oviduk dan cairan peritoneal. Faktor fisiokemikal dan imunologik dalam vagina dan serviks pada waktu inseminasi memegang peranan penting dalam daya kehidupan spermatozoa dan transpor ke uterus dan oviduk. Sekresi vagina menyebabkan spermatozoa tidak bergerak selama 1–2 jam setelah inseminasi. Plasma seminal memainkan peranan penting dalam transpor dan fisiologik spermatozoa. Dikenal tiga tahapan dalam transpor spermatozoa di dalam saluran reproduksi betina yaitu transpor spermatozoa secara cepat, kolonisasi dan lambat.

*Transpor cepat* dilakukan segera setelah inseminasi, sel spermatozoa akan menembus jonjot-jonjot lendir serviks yang kemudian secara cepat ditranspor melalui kanalis servikalis. Fase ini berlangsung 2–10 menit dan dibantu oleh motilitas spermatozoa, demikian juga peningkatan aktivitas kontraksi dari myometrium dan mesosalphinx selama koitus. Beberapa spermatozoa segera mencapai ostium serviks 1,5–3 menit setelah inseminasi. Jadi beberapa spermatozoa dapat mencapai tempat pembuahan secara cepat. Diketahui bahwa pembuahan terjadi hanya

bila sejumlah tertentu spermatozoa sampai pada tempat pembuahan. Transpor spermatozoa juga dilakukan secara *berkoloni*. Sejumlah kumpulan spermatozoa terjebak dalam lipatan mukosa yang kompleks dari kriptas serviks. Proses ini didorong oleh kenyataan bahwa jonjot dari lendir serviks menolong spermatozoa langsung ke kriptas serviks dimana reserve tersebut dibentuk. Walaupun beberapa sel leukosit diproduksi pada serviks tetapi masih lebih sedikit daripada yang terdapat pada vagina dan uterus. Pelepasan dari sel spermatozoa yang terjadi secara berkoloni ini penting bagi fertilitas. Timbunan sel spermatozoa paling banyak terdapat pada oviduk. Spermatozoa meninggalkan serviks melalui transpor aktif (motilitas) dan transpor pasif melalui kontraksi serviks dan uterus. Pada spesies hewan dimana semen diejakulasikan pada kornua uteri, timbunan spermatozoa terjadi di utero tubal junction, seperti misalnya pada babi, atau pada kelenjar uterus seperti pada anjing. Pada beberapa spesies hewan transportasi spermatozoa dipengaruhi oleh prostaglandin yang terdapat dalam semen.

Transpor spermatozoa *secara pelan* terjadi setelah timbunan spermatozoa pada reservoir telah cukup. Transpor ini berjalan secara pelan bergantung pada motilitas spermatozoa dan aktivitas kontraksi myometrium dan mesosalpinx. Transpor Spermatozoa pada Serviks, Mukosa serviks penuh dengan alur-alur dan celah-celah (kriptas) yang mempunyai beberapa fungsi: a) Menerima spermatozoa yang menembus untuk fertilisasi dan menghambat migrasi pada suatu fase dari siklus. b) Merupakan tempat reservoir spermatozoa. c) Melindungi spermatozoa dari lingkungan vagina yang tidak cocok dan dari fagositosis leukosit. d) Memberikan energi yang diperlukan spermatozoa. e) Sebagai saringan spermatozoa yang cacat atau tidak motil. f) Kemungkinan berperan dalam kapasitas spermatozoa. Lendir serviks yang berkumpul pada vagina, mengandung cairan yang berasal dari endometrium, oviduk, folikel dan peritoneal. Selain itu juga mengandung leukosit, reruntuhan sel-sel dari uterus dan serviks serta epitel vagina. Lendir serviks pada saat ovulasi, terbentuk dari makromolekul yang merupakan ikatan dari unit yang terdiri dari 100–1000 mikromolekul. Mikromolekul tersebut berangka oligosakarida dan ikatan asam sialat. Molekul organik dengan berat rendah termasuk gula (glukose, maltose dan mannose) serta asam amino. Lendir serviks juga mengandung protein, mikro elemen dan enzim. Keseimbangan fisiologik dari steroid yang berasal dari ovarium penting dalam inisiasi dan mempertahankan populasi spermatozoa dalam serviks setelah inseminasi, terutama setelah sinkronisasi birahi. Ketidak-

seimbangan hormon progesteron dan estrogen dapat mempengaruhi transport spermatozoa dengan cara mempengaruhi kuantitas dan kualitas terdistribusi dari sekresi lendir serviks atau motilitas dari saluran reproduksi.

### **Transpor Spermatozoa dalam Uterus dan Oviduk**

Aktivitas kontraksi dari vagina dan myometrium memegang peranan utama dalam transpor spermatozoa melalui uterus. Sejumlah besar spermatozoa menyerbu ke dalam kelenjar uterus. Hal ini merangsang endometrium mengeluarkan lekosit yang akan memfagosit sejumlah spermatozoa hidup maupun yang mati.

Transpor Spermatozoa dalam **Oviduk**. Oviduk mempunyai fungsi yang unik dalam transpor spermatozoa dan sel telur, di mana kedua fungsi transpor yang berlawanan tersebut dapat dijalankan secara simultan. Pola dan kecepatan transpor spermatozoa di dalam oviduk dikontrol oleh beberapa mekanisme seperti peristaltik dan antiperistaltik dari otot oviduk, kontraksi yang kompleks dari lipatan mukosa oviduk dan mesosalphinx, cairan yang ada dan aliran balik yang ditimbulkan oleh aliran silia. Pada oviduk burung dara, dan kura-kura, terdapat dua sistem kinosilia yang satu mengarah pada ovarium dan yang lainnya mengarah pada kloaka. Pola transpor spermatozoa melalui oviduk diselenggarakan oleh peristaltik dan antiperistaltik otot dan kontraksi dari lipatan mukosa serta mesosalphinx. Frekuensi dan amplitudo kontraksi dari otot oviduk sirkular dan longitudinal mesosalphinx dan mesotubarium dikontrol oleh hormon-hormon dari ovarium, adrenergik dan nonadrenergik, serta beberapa komponen plasma seminal seperti prostaglandin. Pola dan amplitudo kontraksi bervariasi pada tempat (segmen) yang berbeda dari oviduk. Pada isthmus, kontraksi peristaltik dan antiperistaltik bersifat segmental dan hampir terus menerus (berkesinambungan), sedangkan pada ampulla gelombang kontraksi peristaltik berlangsung segmental dan lebih lemah. Spermatozoa ditranspor ke ampulla dengan cara perubahan relaksasi dari ampullary-Isthmus junction atau oleh gerakannya sendiri, sampai sekarang belum diketahui.

Kontrol Endokrin terhadap Transpor Spermatozoa. Hormon-hormon yang berasal dari ovarium diketahui mempengaruhi transpor spermatozoa pada saluran reproduksi betina. Hormon yang berasal dari ovarium mempengaruhi a) struktur dan ultrastruktur serta aktivitas sekresi dari epitel serviks, uterus dan oviduk. b) aktivitas kontraksi dari otot uterotubal. c) Kualitas dan kuantitas karakteristik dari sekresi lendir

servik dan sekresi uterus serta oviduk. Perubahan-perubahan juga terjadi pada kandungan protein, aktivitas enzim, komposisi elektrolit, tegangan permukaan dan konduktivitas dari cairan tersebut. Peningkatan dari sejumlah estrogen endogen selama fase preovulasi atau pemberian sintetik estrogen akan menyebabkan perubahan pada lendir servik dimana akan lebih encer. Transpor spermatozoa di dalam saluran reproduksi betina juga dikontrol oleh hormon oksitosin dan sistem syaraf simpatik serta para simpatik. Epinephrin, acetylcholin, histamin dan beberapa vaso konstriktor berpengaruh dalam kontraksi uterus, tetapi pengaruhnya ringan. Hiperaktivasi dari motilitas spermatozoa, kecepatan spermatozoa dan pola motilitas spermatozoa dipengaruhi oleh tempat/segmen dari saluran reproduksi betina dimana spermatozoa tersebut ditranspor. Percepatan spermatozoa terjadi terutama pada oviduk mendekati waktu ovulasi dan mungkin berkaitan dengan kapasitas spermatozoa dan reaksi akrosom. Secara normal spermatozoa ditahan pada isthmus dari oviduk. Karakteristik fisik dari isthmus adalah sempitnya lumen, viskositas lendir isthmus, temperatur lokal yang lebih rendah, gerak dari silia prouterin dan kontraksi otot oviduk. Interaksi fisiologik antara spermatozoa dan lingkungan isthmus termasuk mempengaruhi motilitas spermatozoa. Keaktifan berenang spermatozoa juga dapat dipengaruhi dengan mengencerkan media yang terdapat pada isthmus dengan cara memberikan media buatan atau cairan ampula. Bila pyruvat terdapat dalam media tersebut, hiperaktivitas flagela dirangsang, tidak demikian bila hanya glukosa saja yang terdapat pada media tersebut. Ion  $K^+$  dan pyruvat mempunyai kebalikan terhadap motilitas spermatozoa. Bila konsentrasi ion  $K^+$  ditingkatkan, maka akan menghambat sedangkan bila piruvat meningkat, maka akan merangsang motilitasnya. Hal ini penting bagi penyiapan media untuk fertilisasi invitro. Keasaman (pH) cairan pada saluran reproduksi betina berbeda-beda. pH dari vagina umumnya adalah asam yaitu sekitar 4.0; lendir serviks 8.4; uterus 7.8; cairan oviduk 7.1–7.3 pada fase folikuler dan 7.5–7.8 pada fase luteal.

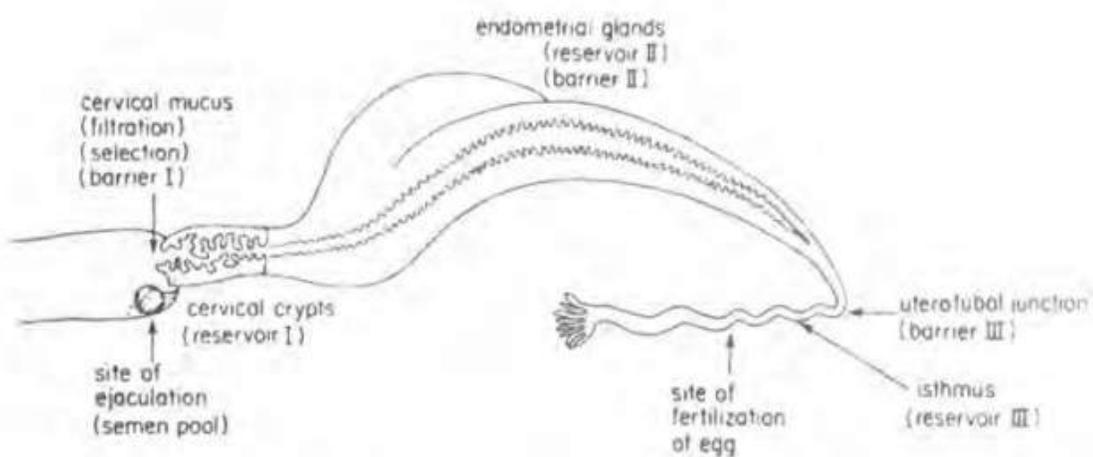
### **PENGARUH SINKRONISASI BIRAHİ TERHADAP TRANSPOR SPERMATOZOA**

Kemampuan hidup dan transpor spermatozoa di dalam alat reproduksi hewan betina umumnya menurun setelah perlakuan terhadap siklus birahi. Jumlah spermatozoa pada oviduk domba menurun setelah

dilakukan regulasi estrus dengan pemberian progestogen dan  $\text{PGF}_{2\alpha}$  setelah perlakuan pemasangan plastic device pada lumen uterus dan setelah domba merumput pada padang rumput dengan tanaman clover dengan kandungan estrogen yang tinggi dan setelah pemberian 25 mikro gram estradiol selama 14 hari. Regulasi estrus dengan menggunakan progestogen atau prostaglandin menyebabkan hanya sedikit spermatozoa yang sampai pada oviduk, sehingga menyebabkan rendahnya sel telur yang terbuahi dan rendahnya fertilitas.

Hambatan transpor spermatozoa pada awal yang tampak adalah pada serviks, terutama pada sepertiga anterior serviks. Regulasi estrus dengan menggunakan progestogen atau prostaglandin mengurangi jumlah spermatozoa pada sepertiga anterior serviks sebanyak 10% dari normal, dua jam setelah perkawinan. Tiga komponen yang ditambahkan pada semen yang dipergunakan untuk inseminasi dan menyebabkan peningkatan jumlah spermatozoa pada oviduk adalah kombinasi prostaglandin  $\text{E}_1$  dan  $\text{E}_2$  pada domba dan estradiol- $17\beta$  pada kelinci dan domba. Pada Gambar 20 terlihat beberapa hambatan yang dialami spermatozoa dalam perjalanannya menuju tempat fertilisasi untuk menghindari terjadinya polyspermia.

Diagram ini menunjukkan beberapa hambatan anatomis dan fisiologis untuk menyeleksi spermatozoa mencegah terjadinya polyspermia.



**Gambar 20.** Transpor spermatozoa dan hambatannya di dalam alat reproduksi betina (Sumber: Hafez ESE, 1987)

## **Penangkapan Sel Telur**

Lapisan massa cumulus oophorus yang mengandung oosit dan sel corona menempel pada stigma sehingga mudah disentuh oleh kinosilia dari fimbriae. Mula-mula sel telur ditranspor dengan sendirinya melalui ostium dan kemudian beberapa milimeter dari ampula gerakannya dipengaruhi oleh silia.

Mekanisme fisiologik penangkapan sel telur yang baru diovulasikan oleh oviduk, bergantung pada beberapa faktor: 1. Struktur yang khas fimbriae dari infundibulum dan hubungannya dengan permukaan ovarium pada saat ovulasi; 2. Pola pembebasan cumulus oophorus yang terdapat pada sel telur pada waktu ovulasi; 3. Biofisik yang terkandung dalam cairan folikuler yang mempengaruhi cumulus oophorus dan; koordinasi kontraksi dari fimbriae dan ligamen uteroovarica.

Pada waktu ovulasi, fimbriae penuh dengan darah sehingga mendekatkan pada permukaan ovarium oleh aktivitas otot dari mesotubarium. Fimbriae dan infundibulum terdiri dari struktur erektil yang kaya akan pembuluh darah dan jaringan otot. Selama estrus aliran darah ke fimbriae meningkat, sehingga menyebabkan tepi/ujung dari fimbriae menjadi oedematus. Aktivitas kontraktil dari fimbriae, oviduk dan ligamen sebagian dikordinasi oleh mekanise hormonal di mana didalamnya terlibat perbandingan estrogen dan progesteron.

## **Transpor Sel Telur di dalam Oviduk**

Waktu yang diperlukan untuk transpor sel telur pada setiap species berbeda. Pada sapi, domba dan babi, waktu yang diperlukan sel telur di dalam oviduk berkisar 72–90 jam.

Kecepatan transpor sel telur di dalam infundibulum ke Ampullary-Isthmus Junction (AIJ) berlangsung lebih cepat dibandingkan pada waktu di dalam bagian isthmus. Transpor sel telur di dalam oviduk bergantung pada beberapa faktor, diantaranya adalah frekuensi, kekuatan dan waktu kontraksi dari otot oviduk yang dipengaruhi oleh hormonal, farmakologik dan mekanisme saraf, cairan luminal yang dipengaruhi oleh arah dan kecepatan dari gerak kinosilia. Aktivitas sekresi dari sel tak bersilia pada epitel oviduk dipengaruhi oleh perbandingan estrogen-progesteron.

Menjelang ovulasi, estrogen merupakan hormon yang dominan. Estrogen bersama dengan oxytocin menyebabkan terjadinya gerakan peristaltik yang aktif. Setelah sel telur mendarat di permukaan fimbriae, telur digerakkan menuju infundibulum dan masuk ke dalam ampulla

yang mempunyai lumen yang luas. Perjalanan sel telur dalam ampula berlangsung cepat karena pengaruh estrogen masih kuat. Dalam perjalanannya mendekati AIJ sel telur bergerak lambat bahkan berhenti. Dikatakan bahwa sel telur beristirahat pada tempat ini selama dua hari. Setelah beristirahat di AIJ sel telur meneruskan perjalanannya dalam isthmus. Mula-mula cepat kemudian lambat dan mungkin berhenti sebentar sebelum memasuki uterus. Diperkirakan keberhentian ini diatur oleh UTJ.

Pada kebanyakan mamalia umur sel telur hanya 12 jam sampai 24 jam. Lebih dari periode ini sel telur mulai berdegenerasi dan kehilangan kemampuannya untuk berkembang, meskipun dibuahi.

## **FERTILISASI**

### **Pematangan Sel telur**

Pematangan sel telur dimulai pada waktu proses pembelahan miosis dari profase I menjadi masak selama folikulogenesis. Pematangan sel telur dan miosis belum lengkap sampai fertilisasi terjadi dan sel telur menjadi zygote.

### **Pematangan Sel Spermatozoa**

Sel spermatozoa memerlukan perubahan maturasi yang terjadi selama 10–15 hari ketika melewati epididymis. Perubahan maturasi sel spermatozoa bergantung pada sekresi epididymis dan waktu transpor yang sangat penting untuk dapat membuahi sel telur. Maturasi spermatozoa dimulai ketika spermatozoa lepas dari epitel tubulus seminiferus di testis dan berakhir saat reaksi akrosom di dalam saluran reproduksi betina. Spermatozoa yang dihasilkan di tubulus seminiferus adalah spermatozoa yang immotile yang dilepas di cairan luminal (di saluran tubulus seminiferus) dan selanjutnya ditranspor ke epididymis, yang nantinya akan mempunyai kemampuan untuk motil. Proses maturasi yang terjadi di epididymis dipengaruhi oleh hormone testosterone dan maturasi berakhir di tuba falopii (ampula oviduk). Selama proses maturasi, banyak sekali perubahan-perubahan yang terjadi pada spermatozoa, perubahan tersebut meliputi perubahan biofisik (morfologi dan fisiologis) dan biokimia (perubahan metabolisme sel). Perubahan itu tampak ketika proses spermiogenesis berakhir, spermatid berekor lepas dari epitel tubulus seminiferus. Sel spermatid tersebut kini disebut

spermatozoa (sel spermatogenik yang bebas/lepas dan mempunyai ekor untuk gerak). Perubahan morfologi spermatozoa di antaranya adalah hilangnya cytoplasmic droplet (sisa sitoplasma) spermatid, yang bergeser ke arah kaudal leher dan ekor spermatozoa menuju ujung midpiece lalu ke endpiece dan akhirnya menghilang. Perubahan biokimia selama maturasi tampak dari hasil metabolisme sel. Perubahan hasil dari metabolisme sel tersebut berkaitan dengan pola, efektifitas, dan kemampuan spermatozoa untuk bergerak dan melakukan pengenalan dengan zona pelusida saat penetrasi oosit. Selain itu membran spermatozoa mengalami perubahan komposisi senyawa protein-proteinyang dan diserapnya zat-zat hasil sekresi epitel epididymis yang penting untuk mempertahankan integritas struktur membran spermatozoa selama maturasi di epididymis. Perubahan-perubahan tersebut diperlukan untuk menjalankan fungsi spermatozoa dalam pengenalan dan interaksi dengan zona pelusida.

### **Kapasitasi**

Proses kapasitasi dimulai pada uterus, walaupun tempat utama proses kapasitasi adalah di oviduk khususnya pada bagian isthmus. Kemungkinan terjadi perubahan hilangnya sebagian komponen yang terdapat pada permukaan sel spermatozoa oleh sekresi dari cairan alat reproduksi sehingga menyebabkan lapisan fosfolipid menjadi tidak stabil dan menyebabkan aktivasi dari akrosom. Spermatozoa yang diejakulasikan dari alat kelamin jantan belum siap untuk fertilisasi, untuk persiapan fertilisasi tersebut, spermatozoa mengalami kapasitasi. Kapasitasi adalah suatu proses perubahan protein plasma seminal, reorganisasi lipid dan protein membrane plasma. Proses ini meliputi influx kalsium ekstraseluler, peningkatan siklik AMP (cAMP), dan penurunan pH intraseluler. Secara normal kejadian kapasitasi spermatozoa terjadi selama transport gamet. Lama waktu yang diperlukan untuk kapasitasi bervariasi di antara spesies hewan tetapi biasanya terjadi selama beberapa jam saja.

### **Pertemuan sel telur dan sel spermatozoa**

Pada hampir semua mamalia, fertilisasi dimulai sesudah "badan kutub" pertama disingkirkan, sehingga spermatozoa menembus masuk ke dalam sel telur sewaktu pembelahan reduksi kedua sedang berlangsung, kecuali pada kuda, spermatozoa masuk ke dalam sel telur sebelum pembelahan reduksi kedua dimulai. Tempat fertilisasi pada hampir semua

hewan ternak adalah bagian bawah ampula tuba falopii. Pada waktu masuk ke dalam ampula, zona pelusida sel telur masih diselubungi oleh sekelompok sel-sel granulosa yang masih disebut sel-sel cumulus. Pada beberapa ternak mamalia kecuali babi, sel-sel cumulus menghilang dari sel telur beberapa jam setelah ovulasi.

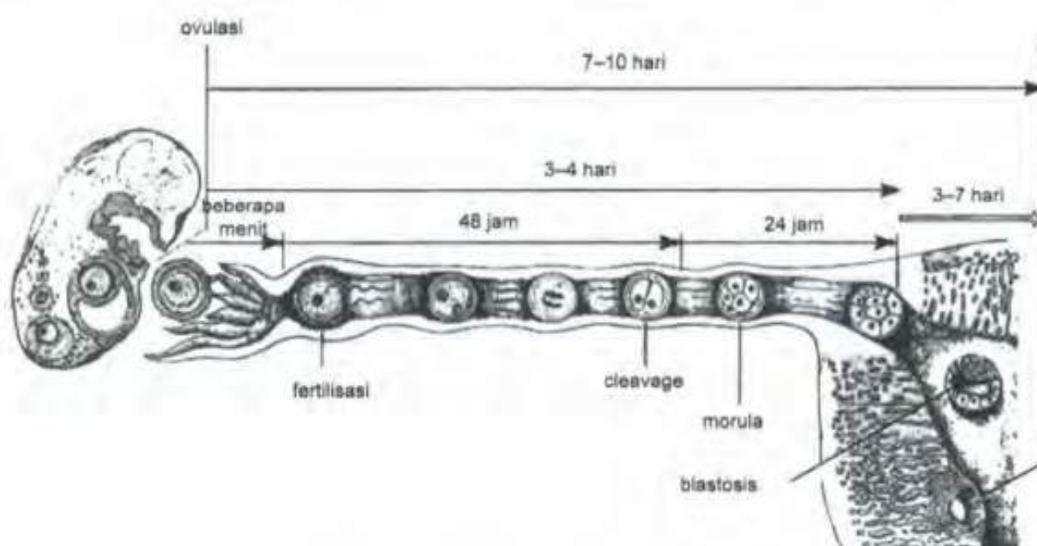
Proses fertilisasi pada mamalia memerlukan tiga fase kritis yaitu:

1. Sel spermatozoa harus menembus di antara sel-sel cumulus (bila ada).
2. Sel spermatozoa harus menyentuh dan menembus lapisan zona pellucida.
3. Penyatuan spermatozoa dengan membran plasma sel telur (membrane vitellium).

Proses penangkapan sel telur oleh fimbriae, dilanjutkan dengan terjadinya fertilisasi lalu berkembang menjadi blastosis dapat dilihat pada Gambar 21.

Enzim hyaluronidase yang terdapat pada akrosome spermatozoa sapi diperlukan untuk melakukan penetrasi cumulus oophorus. Sedangkan pada akrosome babi terdapat enzim Arylsulfatase untuk keperluan yang sama.

Terjadinya sentuhan dari kepala spermatozoa pada zona pellucida tampaknya diatur oleh adanya tempat pada reseptor pada permukaan



**Gambar 21.** Serangkaian kejadian di dalam saluran reproduksi betina; mulai dari penangkapan sel telur oleh fimbriae, fertilisasi, cleavage dan perkembangan blastosis (Hafez ESE, 2000)

zona pelucida. Tampaknya reseptor tersebut spesifik untuk tiap spesies hewan, bahkan diduga kepekaan reseptor tersebut berbeda untuk tiap semen pejantan. Akibatnya bisa didapatkan kebuntingan yang berbeda bila digunakan semen yang berasal dari pejantan yang berbeda untuk inseminasi.

Penetrasi zona pelucida oleh spermatozoa terjadi 5–15 menit setelah sentuhan spermatozoa pada dinding zona. Reaksi akrosom terjadi sebelum atau setelah sentuhan kepala spermatozoa pada reseptor glikoprotein yang terdapat pada dinding zona. Reaksi akrosom ditandai dengan pengeluaran zona lysin oleh spermatozoa guna menembus zona pelucida untuk mencapai membran vitellin. Pada umumnya akrosom pada mammalia mengandung enzim seperti hyaluronidase, proacrosin (inaktif akrosin), esterase, fosfolipase A, asam fosfatase, aryl sulfatase, B-N-acetyl glucosaminidase, aryl amidase dan non spesifik asam proteinase, meskipun pada tiap spesies kualitas dan kuantitasnya berbeda. Fase terakhir penetrasi sel telur meliputi pertautan kepala spermatozoa ke permukaan vitellus. Periode ini sangat penting karena pada saat inilah terjadi aktivasi ovum. Akibat perangsangan oleh spermatozoa inilah, vum terbangkit dari tidurnya dan terjadi perkembangan. Membran plasma spermatozoa dan sel telur pecah dan kemudian bersatu membentuk selubung bersama.

### **Pembentukan Pronucleus**

Akibat aktivasi ovum, maka terjadi penciutan volume vitellus, dan mendorong cairan ke ruang perivitellin, bersamaan dengan itu kepala spermatozoa di dalam vitellus mengembang dengan konsistensi seperti lendir dan kehilangan bentuknya. Di dalam inti spermatozoa muncul beberapa nucleoli yang langsung bersatu dan suatu membrane nucleus terbentuk di sekeliling inti tersebut. Struktur tersebut mirip inti suatu sel somatic yang disebut pronucleus jantan. Pada kebanyakan spesies, badan kutub kedua dikeluarkan dari sel telur segera sesudah spermatozoa masuk, dan dimulailah pembentukan pronucleus betina yang menyerupai pronucleus jantan dilihat dari nucleoli dan pembentukan membran inti.

### **Reaksi Zona dan Blokade Vitelin**

Secara normal, hanya satu ekor spermatozoa yang dapat memasuki sel telur, walaupun banyak sel spermatozoa bergerombol di sekeliling

zona pellucida. Hal ini disebabkan adanya suatu mekanisme pada zona pellucida untuk mengadakan perubahan sesudah masuknya spermatozoa yang pertama dan menghalangi pemasukan spermatozoa berikutnya. Perubahan ini disebut reaksi zona. Reaksi tersebut terdiri dari suatu perubahan yang menyebar di sekeliling zona. Spermatozoa pertama yang berkontak dengan permukaan vitellus merangsang timbulnya perubahan tersebut yang dibawa oleh beberapa zat yang keluar dari vitellus ke arah zona. Kemungkinan zat tersebut dibebaskan dari granula korteks pada sel telur yang menghilang sesudah spermatozoa pertama memasuki ovum. Walaupun demikian kadang-kadang masih ada spermatozoa yang berhasil lolos menembus zona pellucida ke ruangan perivitelline. Spermatozoa tambahan tersebut disebut sebagai *spermatozoa suplementer* (supplementary sperm).

Pada beberapa spesies hewan (domba dan anjing) reaksi zona berlangsung cepat dan efektif, sehingga jarang didapatkan spermatozoa suplementer. Pada babi sering ditemukan, walaupun tidak dapat melewati membrana vitelin. Pada kelinci tidak memperlihatkan reaksi zona, sehingga sering ditemukan spermatozoa suplementer sampai 200 ekor di ruang perivitelin.

Mekanisme pertahanan lainnya diperlihatkan oleh vitellus sendiri dan disebut *blokade vitelline* (vitelline block) atau disebut blokade terhadap polyspermia. Spermatozoa ekstra yang berhasil menembus vitelin, walaupun adanya reaksi zona dan blokade vitelin disebut spermatozoa *supernumeraria* (Supernumerary sperm), sedangkan ovumnya dikatakan memperlihatkan polyspermia.

### **Parthenogenesis, Gynogenesis dan Androgenesis**

Pada kejadian parthenogenesis, sel telur diaktifkan oleh faktor lain selain oleh sel spermatozoa. Pada kejadian Gynogenesis, sel telur diaktifkan oleh spermatozoa tetapi spermatozoa tersebut tidak ikut lebih lanjut dalam proses fertilisasi. Pada androgenesis, sel telur diaktifkan oleh spermatozoa tetapi inti sel telur tidak ikut ambil bagian dalam fertilisasi. Pada ketiga kejadian tersebut hanya terbentuk satu pronukleus. Gynogenesis dan androgenesis jarang terjadi secara spontan pada mamalia, tetapi dapat ditimbulkan secara eksperimental dengan penyinaran pada spermatozoa atau ovum. Embrio yang terbentuk adalah haploid dan segera mati.

### **Penyatuan Gamet**

Pada hampir semua mamalia, fertilisasi dimulai sesudah badan kutub (Polar Body) pertama dilepaskan, sehingga spermatozoa menembus dan masuk ke dalam sel telur sewaktu pembelahan reduksi yang kedua sedang berlangsung. Tetapi pada kuda, spermatozoa masuk ke dalam sel telur sebelum pembelahan reduksi kedua dimulai.

Pada waktu sel spermatozoa menembus sel telur, seluruh tubuh spermatozoa termasuk kepala dan ekor masuk ke dalam sitoplasma sel telur, sedangkan membran plasma yang menjadi pembungkus spermatozoa lebur menjadi satu dengan membran vitelin.

Akibat nyata dari aktivasi oleh spermatozoa terhadap ovum, adalah terjadi penciutan volume dan pembelahan inti sel ovum. Hasil penciutan volume adalah dikeluarkannya cairan ke dalam ruang antara vitelin dan zona pellucida dan pembelahan inti sel telur menghasilkan polar bodi yang juga dikeluarkan ke dalam ruang tersebut.

Proses selanjutnya adalah menggembungnya kepala sel spermatozoa yang telah putus dari ekornya. Akibat penggembungan kepala spermatozoa tersebut bentuk kepala menjadi tidak jelas, tetapi nukleoli menjadi jelas. Kejadian ini diikuti dengan terurainya kromosom dari inti sel telur dan sel spermatozoa. Kromosom dari kedua inti berpasangan dan membentuk inti baru.

### **Penentuan Jenis Kelamin**

Setiap sel pada tubuh mamalia kecuali gamet, mengandung sepasang kromosom kelamin (sex chromosome). Pada hewan betina pasangan kromosom tersebut sama, disebut kromosom X, sedangkan pada hewan jantan pasangan kromosom tersebut berbeda, salah satunya adalah kromosom X, dan lainnya yang lebih kecil disebut kromosom Y. Jadi masing-masing pasangan kromosom pada betina adalah XX dan XY pada hewan jantan.

Pada fertilisasi normal, embrio berkembang menjadi betina atau jantan bergantung pada apakah sel telur (yang membawa kromosom X) dibuahi oleh spermatozoa yang membawa kromosom X atau Y.

### **Cleavage**

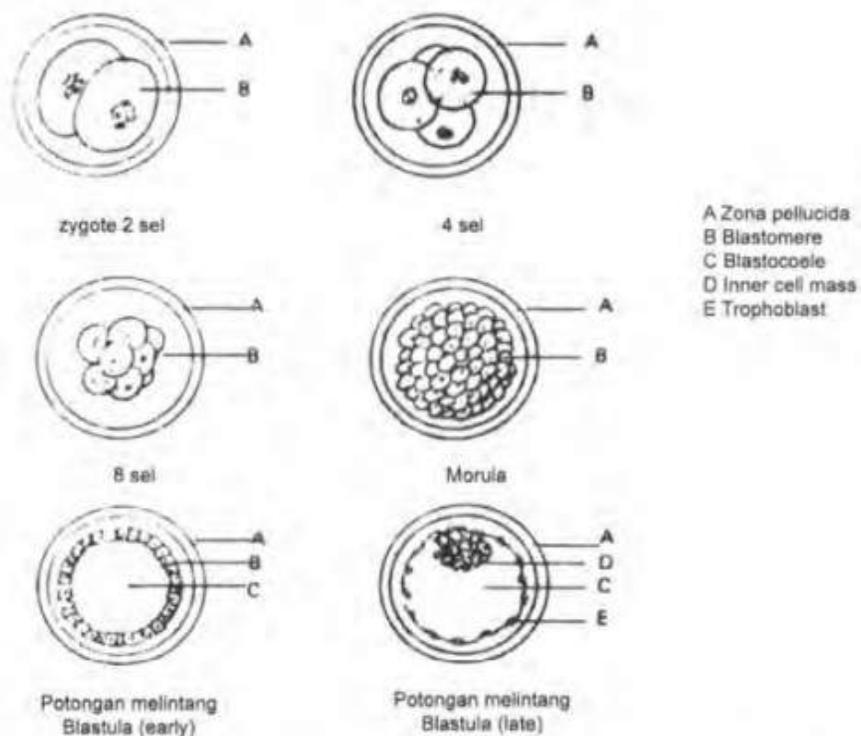
Sesudah terjadi fertilisasi dan penyatuan inti dari sel telur dan spermatozoa (singami), selama beberapa hari sel telur yang telah dibuahi

disebut sebagai *zygote* atau *embrio*, hidup bebas di dalam tuba falopii atau uterus induk. Di dalam uterus, makanan embrio diperoleh dari sekresi kelenjar-kelenjar uterus, setelah implantasi embrio baru memperoleh makanan yang berasal dari induknya lewat saluran darah induk. Pada perkembangan awal ovum, bahan makanan persediaan disimpan di dalam sitoplasma dalam bentuk kuning telur (*deutoplasma*). Zat-zat yang terdapat pada ampula yaitu bikarbonat, pyruvat dan oksigen diperlukan bagi pertumbuhan embrio. Pada waktu embrio mencapai uterus, cairan uterus mempunyai komposisi kimia yang berbeda dari komposisi cairan isthmus dan ampula. Sel tunggal ini kemudian membagi diri beberapa kali tanpa penambahan volume sitoplasma. Proses pembelahan sel tanpa pertumbuhan disebut *cleavage*. Pada waktu jumlah sel dalam zona pelucida mencapai 32 buah, embrio disebut *morula*. Cairan mulai terlihat terkumpul di antara beberapa sel dan terbentuk suatu rongga bagian dalam yang disebut *blastocoele*, sedang embrio kini disebut *blastocyst*. Gambar 22 memperlihatkan perkembangan zygot sampai terjadinya blastocyst. Pada waktu blastocoel telah terbentuk, maka tubuh embrio seakan-akan terbagi dua, karena ada bagian sel yang tumbuh membentuk sel-sel tipis di bagian permukaan, yang menyelubungi hampir seluruh bagian blastocoel. Bagian yang menyelubungi ini disebut *trophoblast*, sedang bagian yang diselubungi disebut *inner cell mass*. Dalam pertumbuhan selanjutnya trophoblast akan tumbuh menjadi plasenta, sedangkan inner cell mass tumbuh menjadi makhluk baru yang akan lahir. Perkembangan gastrolasi dapat dilihat pada Gambar 23.

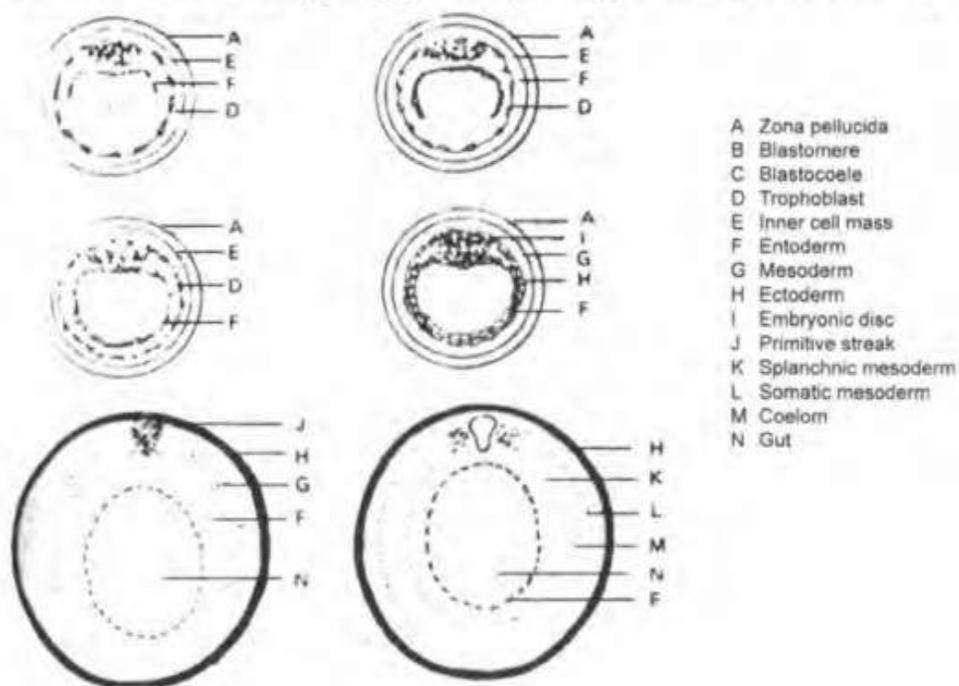
Pada waktu embrio masih terdiri dari 2–8 sel, belum ada pembagian tugas untuk masing-masing sel. Tiap sel masih mungkin tumbuh menjadi individu baru. Hal ini telah dibuktikan oleh beberapa peneliti yaitu dengan membelah embrio menjadi dua bagian dan kemudian dilakukan kultur, maka didapatkan masing-masing pertumbuhan embrio untuk menjadi individu baru. Selain itu juga telah dilakukan percobaan untuk membelah dan menggabungkan embrio dari individu yang berbeda sehingga dihasilkan individu yang berlainan dengan kedua induknya. Individu yang terbentuk karena mengandung sifat-sifat genetika yang sangat berlainan disebut *chimera*.

### **Implantasi**

Implantasi dikatakan telah terjadi bila embrio telah bertautan dengan endometrium sedemikian rupa sehingga tidak akan berubah tempatnya.



Gambar 22. Perkembangan zygote sampai dengan Blastosis (Hafez ESE, 1987)



Gambar 23. Proses gastrulasi (Hafez ESE, 1987)

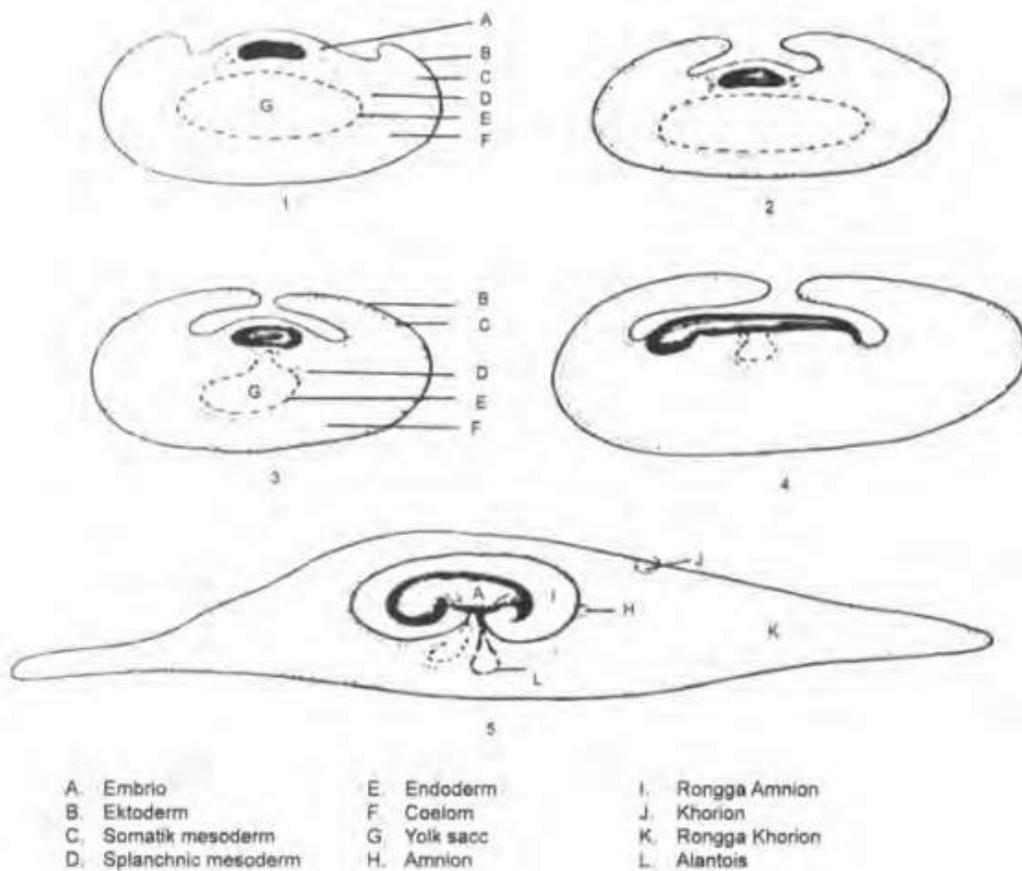
Istilah implantasi mungkin lebih sesuai untuk jenis-jenis hewan di mana embrio tertanam dalam dinding uterus. Pada manusia, blastosis berimplantasi dengan menembus epitel uterus dan tidak ada hubungan sama sekali dengan rongga uterus. Pada ternak mamalia sebaliknya embrio tetap berada di dalam rongga uterus.

Sewaktu embrio mengembang dan dipenuhi dengan cairan, blastocoele membesar. Biokimia cairan blastocoele telah dipelajari pada kelinci sebelum dan sesudah implantasi. Sebelum implantasi, cairan blastocoele sangat kaya akan kalium dan bikarbonat, yang diserap secara aktif ke dalam blastosis dari cairan uterus. Sewaktu implantasi berlangsung, kalium dan bikarbonat berkurang sampai mencapai konsentrasi yang ditemukan di dalam serum induknya. Pada waktu yang bersamaan protein dan glukosa meningkat mencapai kadarnya dalam serum darah induk. Konsentrasi fosfor dan klorida juga sangat tinggi. Penurunan konsentrasi bikarbonat di dalam cairan blastocoele sekitar waktu implantasi mungkin disebabkan oleh kenaikan konsentrasi carbonic anhydrase di dalam endometrium. Penimbunan carbonic anhydrase akan menyebabkan percepatan konversi asam karbonat menjadi  $\text{CO}_2$  yang akan dikeluarkan melalui sirkulasi induk. Transfer bikarbonat dari blastosis akan diperlancar, dan pembebasan alkalinitas secara lokal akan menyebabkan membran-membran dan trophoblast bersifat melekat dan memungkinkan implantasi. Pada umumnya implantasi hanya dikira-kira saja, misalnya pada domba impantasi kira-kira terjadi pada hari ke 10–22 setelah perkawinan, sedang pada sapi pada hari ke 11–40. Jalannya implantasi pada setiap spesies hewan berbeda.

Pada Babi, periode permulaan pertautan berlangsung pada hari ke-12–24 sesudah fertilisasi. Menjelang hari ke-7 zona pellucida disekeliling blastosis telah tanggal, sehingga sel-sel trophoblast berkontak langsung dengan epitel uterus. Sel-sel trophoblast berkembang dengan cepat dan menyebabkan pelipatan dinding trophoblast, dugaan bahwa absorpsi cairan uterus masuk kedalam, blastosis berkembang dari bentuk gumpalan bulat menjadi gumpalan memanjang. Perkembangan membran ekstra embrionik sebagaimana terlihat pada Gambar 24. Sampai saat itu nutrisi yang dipergunakan embrio adalah cairan uterus atau sering disebut *histotroph* (susu uterus). Trophoblast berkembang terus sampai terjadi hubungan yang erat antara trophoblast dengan endometrium.

Pada Domba, tiga hari setelah sel telur dibuahi telah berbentuk morula dan memasuki lumen uterus. Stadium morula dengan cepat berubah

menjadi stadium blastula yang melayang-layang dalam histotroph dalam waktu yang cukup lama. Pertautan dengan endometrium dilaporkan secepat-cepatnya hari ke-10, tetapi sampai pada hari ke-17 ternyata masih bisa didapatkan dengan cara membilas uterus. Proses imlantasi pada domba berbeda dengan pada babi karena uterusnya mengandung karunkula. Menjelang hari ke 18 trophoblast berkembang terus sehingga memenuhi seluruh ruang uterus. Dengan demikian terjadilah persentuhan antara trophoblast dengan epitel karunkula. Sel-sel trophoblast masuk kedalam celah vili yang terdapat pada karunkula, dan terjadilah pertautan yang erat karena terjadi peleburan sel vili. Setelah hari yang ke tiga puluh implantasi selesai. Seluruh lumen uterus telah terisi dan pertautan trophoblast dengan karunkula telah menjadi erat dan plasentasipun telah dimulai.



Gambar 24. Membran ekstra embrionik

Pada sapi, jalannya implantasi mirip dengan pada domba, karena juga mempunyai karunkula. Jumlah embrio juga lebih sering sama yaitu satu sampai dua buah. Bedanya terletak pada faktor waktu dan kemungkinan terjadinya anastomosa dari calon pembuluh darah pada dua membran trophoblast, jika terjadi kembar. Pada domba anastomosa pembuluh darah yang dimaksud tidak terjadi, sedangkan pada sapi anastomosa tersebut terjadi. Anastomosa pembuluh dari trophoblast ini berkembang menjadi pembuluh darah yang dapat mengalirkan darah dari fetus yang satu ke fetus yang lainnya. Jika kedua fetus mempunyai jenis kelamin yang sama mungkin tidak menyebabkan kelainan. Tetapi apabila jenis kelamin dari kedua fetus yang tumbuh dalam uterus itu berlainan, maka hormon yang mempengaruhi perkembangan alat reproduksi jantan yang tumbuh lebih dahulu akan mengganggu pertumbuhan alat kelamin dari fetus betina. Gangguan ini akan terus berlangsung sampai fetus tersebut lahir. Akibatnya ialah bentuk maupun proporsi anatomi alat kelamin menjadi tidak normal, peristiwa tersebut disebut *Freemartin*

### **Perubahan-perubahan dan Fungsi Uterus dalam Implantasi**

Pada waktu embrio mengalami cleavage dan pembentukan blastocyst, uterus juga mengalami perubahan-perubahan untuk implantasi. Selama periode progesteron, terjadi pengurangan aktivitas muskuler dan tonisitas uterus, sehingga membantu mempertahankan blastosis di dalam lumen uterus. Pada waktu yang bersamaan pemberian darah ke epitel uterus bertambah, di samping itu bahan makanan (glikogen dan lemak) berkumpul di dalam epitel uterus. Bahan ini bersama reruntuhan sel dan leukosit-leukosit di dalam lumen uterus membentuk histotroph (susu uterus) yang menyediakan makanan bagi embrio pada pertumbuhan awal sebelum chorio-allantois terbentuk. Pada ternak yang mempunyai plasenta epitheliochorial atau syndesmochorial, hubungan antara darah induk dan foetus tidak terlalu erat. Oleh karena itu makanan histotroph tidak saja penting di dalam uterus, tetapi sepanjang masa kebuntingan.

Hormon progesteron memegang peranan utama dalam penentuan perubahan-perubahan pre implantasi di dalam uterus, sebagaimana dipengaruhi oleh estrogen pada permulaan siklus. Keseimbangan antara estrogen dan progesteron dinilai lebih penting daripada tingkatan masing-masing hormon secara terpisah.

Peranan lingkungan uterus terhadap kehidupan embrio telah banyak dipelajari. Pentingnya sinkronisasi antara tingkat perkembangan embrio

dengan lingkungan uterus menjamin kehidupan embrio selanjutnya. Pemindahan/transplantasi embrio pada teknik transfer embrio memberikan hasil yang baik bila betina donor dan resipien berada dalam tingkat perkembangan yang sama.

Akumulasi sekresi vesikel epitel dari kelenjar endometrium terjadi antara hari ke 10.5–12 pada Babi, di mana ditandai dengan meningkatnya konsentrasi kalsium, protein dan prostaglandin di dalam lumen uterus. Estrogen merangsang pelepasan kalsium dari plasmalemma dan atau mitochondria, yang merangsang phospholipase A2. Hal ini menyebabkan diproduksi asam arachidonat dan lysophospholipid yang menyebabkan fusi dari membran vesikel sekresi dengan membran sel dan menyebabkan eksositosis.

Sekresi protein pada uterus sapi, babi dan domba juga diketahui mengandung immuno-suppressive factor. Aktivitas immunosuppressive ini berdasarkan kerjanya menghambat aktivitas phytohemagglutinin yang menyebabkan aktivitas mitogenik dari limfosit maternal. Progesteron dan metabolitnya serta prostaglandin E1, E2, A F1 juga terlibat menekan sistem imun induk selama kebuntingan.

### **Migrasi Intra uterin dan Spacing**

Migrasi intra uterin dan spacing antar embrio, merupakan hal yang esensial dari kelangsungan hidup embrio pada hewan politokus. Embrio babi ditemukan dekat dengan ujung dari kornua uteri 5-6 hari setelah permulaan estrus dan migrasi melalui korpus uteri dan bercampur dengan embrio yang berasal dari kornua uteri yang lainnya pada hari ke 9. Migrasi dan spacing embrio selesai kurang lebih pada hari ke 12 ketika secara cepat blastosis tumbuh memanjang. Terjadinya migrasi intra uterin dan spacing tampaknya merupakan akibat kontraksi peristaltik dari myometrium yang dirangsang oleh pertumbuhan embrio. Estrogen, histamin dan prostaglandin yang diproduksi oleh embrio merangsang aktivitas myometrium.

Migrasi transuterin jarang terjadi pada ovulasi tunggal seperti pada sapi dan domba. Meskipun migrasi trans uterin bisa terjadi pada kambing, tetapi tidak terjadi pada sapi bila terjadi multipel ovulasi pada satu ovarium. Kegagalan migrasi intra uterin bila kedua ovulasi terjadi pada ovarium yang sama, merupakan masalah jika superovulasi digunakan untuk melakukan induksi kembar pada sapi. Melalui teknik ultasonik

dapat dimonitor perpindahan embrio pada kuda di mana terjadi 13 kali antara hari ke 10–16 kebuntingan.

### **Kembar**

Dikenal dua macam kembar, yaitu monozygotik (identical) tweek dan dizygotik (fraternal) tweek.

Kembar dizygotik berasal dari ovulasi ganda pada jenis hewan monotokus. Dua sel telur dapat diovulasikan pada waktu yang sama, dan dibuahi oleh dua spermatozoa yang berbeda. Anak yang dihasilkan tidak serupa secara genetik.

Kembar monozygotik, sebaliknya berasal dari satu sel telur yang telah dibuahi, kemudian oleh karena sesuatu sebab terjadi pembelahan dan masing-masing belahan berkembang menjadi individu. Kembar monozygotik bisa ditemukan pada manusia dan sapi walaupun sangat jarang kejadiannya (satu di antara seribu kelahiran atau 5% dari seluruh kejadian kelahiran kembar pada sapi). Karena kembar monozygotik merupakan dua tengahan dari satu embrio, maka dalam semua sifat-sifat genetiknya sama, misalnya jenis kelaminnya.

Melalui teknologi mutakhir, sekarang kelahiran kembar, baik monozygotik maupun dizygotik dapat dibuat. Misalnya pada dizygotik dibuat dengan memasukan dua atau lebih embrio pada satu induk atau dapat dilakukan teknik kombinasi antara inseminasi buatan dan transfer embrio. Pada kembar monozygotik bisa didapat dengan melakukan pembelahan (splitting) pada embrio, pembelahan bisa dilakukan menjadi dua individu atau lebih. Pada hewan multipara (beranak banyak, misalnya babi) uterus yang bunting secara normal mengandung beberapa embrio, tetapi pada hewan golongan ini jarang terdapat fusi antara allantois dan khorion dari embrio-embrio yang berdekatan. Pada hewan yang domba yang seringkali beranak lebih dari satu, terdapat fusi antara khorion tetapi tidak antara allantois., sedangkan pada sapi, di mana jarang terjadi kebuntingan kembar, biasanya terjadi fusi antara khorion maupun allantois, dengan anastomosis buluh-buluh darah antara embrio yang berdekatan, sehingga pada sapi embrio kembar mempunyai sirkulasi darah yang sama. Apabila anggota kembar tersebut mempunyai kelamin yang berbeda, sirkulasi darah yang sama, menyebabkan kejadian *free-martin*.

# KEBUNTINGAN DAN KELAHIRAN

---

## Bab 5

### KEBUNTINGAN

Pada golongan hewan mamalia perkembangan embrio dan fetus terjadi di dalam alat reproduksi induknya sampai saatnya dilahirkan. Perkembangan di dalam uterus sangat dipengaruhi oleh nutrisi untuk pertumbuhan fetus dan penyesuaian dari induk sampai akhir kebuntingan.

#### Lama waktu kebuntingan

Lama waktu kebuntingan biasanya dihitung dari mulai terjadinya perkawinan sampai dengan kelahiran. Lamanya waktu kebuntingan juga dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya faktor yang berasal dari induk, fetus, faktor genetik dan lingkungan.

##### a. Faktor yang berasal dari induk

Umur induk berpengaruh terhadap lama kebuntingan pada spesies yang berbeda. Pada domba yang berumur delapan tahun mempunyai waktu kebuntingan dua hari lebih lama dari normal. Pada sapi dara lamanya waktu kebuntingan lebih pendek dari sapi yang lebih tua.

##### b. Faktor yang berasal dari fetus

Jumlah anak yang dikandung berpengaruh terhadap lama kebuntingan. Pada kebuntingan dengan jumlah fetus yang lebih banyak, maka umur kebuntingan lebih pendek dari normal. Pada sapi yang mengandung anak kembar kelahiran akan lebih cepat sekitar 3–6 hari dibandingkan apabila mengandung anak tunggal. Jenis kelamin anak yang dikandung juga berpengaruh terhadap lama kebuntingan. Jenis kelamin anak jantan lebih lama 1–2 hari daripada anak betina.

Tabel 6. Perbandingan lama kebuntingan pada beberapa hewan ternak

Ternak	Rataan Lama Kebuntingan (hari)
Sapi Perah	
Jersey	279 (270–285)
Friesian Holstein	279 (262–309)
Guernsey	284
Ayrshire	278
Sapi Potong	
Brahman	202 (271–310)
Hereford	285 (243–316)
Aberdeen Angus	279
Zebu (Brahman)	285
Domba	148 (140–159)
Babi	
Domestik	114 (102–128)
Liar	(124–140)
Kuda	
Arabian	337 (301–371)
Belgian	335 (304–354)
Thoroughbred	338 (301–349)

Sumber: Arthur, *et al.*, 1989

#### c. Faktor genetik

Perbedaan lama kebuntingan terjadi di antara spesies dan bangsa hewan seperti pada Tabel 6.

Beberapa spesies hewan mengalami perbedaan lama waktu kebuntingan karena anak yang dikandungnya merupakan persilangan. Pada kuda betina yang mengandung anak hasil persilangan dengan keledai waktu kebuntingannya lebih lama (360–380 hari) daripada apabila mengandung anak dari hasil perkawinan dengan sesama kuda (320–360 hari)

#### d. Faktor Lingkungan

Faktor musim juga berpengaruh terhadap lama kebuntingan. Waktu kebuntingan pada kuda yang waktu perkawinannya pada akhir musim panas dan musim gugur lebih pendek daripada perkawinan pada awal musim semi. Demikian juga waktu kebuntingan lebih pendek sekitar 4 hari pada kuda yang diberikan pakan lebih baik dari yang biasa diberikan.

## FISIOLOGI INDUK SELAMA KEBUNTINGAN

### Fisiologi Maternal pada Kebuntingan

#### *Maternal Recognition of Pregnancy (MRP)*

Secara umum dijelaskan sebagai berikut: Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) diidentifikasi sebagai hormon yang berasal dari uterus yang mempunyai aksi luteolitik terhadap korpus luteum pada domba, babi, sapi dan kuda. Selama proses luteolisis tersebut, pada sapi, domba dan babi,  $PGF_{2\alpha}$  yang disekresikan dari uterus melalui vena utero-ovarica menuju ke ovarium melalui mekanisme countercurrent sedangkan pada kuda melalui peredaran darah umum (sistemik) untuk melisis korpus luteum. Pada awal kebuntingan  $PGF_{2\alpha}$  tidak disekresikan sehingga korpus luteum tetap bertahan dan menghasilkan hormone progesterone. Penerimaan oleh induk terjadi setelah blastosis ditranspor ke uterus, meskipun pada kuda diketahui hanya sel telur yang telah dibuahi saja yang masuk ke uterus. Apabila tidak terdapat blastosis di dalam uterus maka pada domba hari ke-12 korpus luteum akan diregresikan, sedangkan pada babi, hari ke-13, pada kuda hari ke 14–16. Pada babi kebuntingan yang dipertahankan apabila jumlah anak yang dikandung minimum 4 embrio. Diduga, kemungkinan bahwa faktor luteoprotektif ini disekresikan oleh blastosis. Pada domba faktor luteoprotektif tersebut adalah trophoblastin yang merupakan protein dengan berat molekul 17000 Dalton. Faktor lain kemungkinan adalah  $PGE_2$ , yang mempunyai aksi yang berlawanan dengan  $PGF_{2\alpha}$ . Pada babi dan kuda estrogen yang dihasilkan oleh embrio mempunyai kemampuan untuk mempertahankan korpus luteum.

Secara Immunologis dapat dijelaskan sebagai berikut: Keberhasilan pasca fertilisasi, diikuti oleh kemampuan embrio memberikan sinyal kehadirannya kepada sistem maternal serta memblok regresi korpus luteum (CL) untuk tetap memproduksi progesterone oleh sel-sel luteal. Pemeliharaan atau *maintenance* CL adalah penting untuk berlangsungnya kebuntingan pada semua spesies ternak.

Konseptus mensintesis atau mensekresi protein sebagai tanda atau sinyal kehadirannya pada sistem maternal. Molekul protein tersebut dapat mengatur proses luteolitik oleh prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) dari uterus sehingga dapat mencegah terjadinya regresi CL (Geisert and Malayer, 2000). Pada babi, proses ini terjadi oleh adanya multiple konseptus, sedang pada kuda karena adanya migrasi dari konseptus. Periode pemberian

sinyal oleh konseptus untuk memblok luteolisis dan memungkinkan berlangsungnya suatu kebuntingan inilah yang disebut sebagai maternal recognition of pregnancy.

Maternal recognition dan pemeliharaan kebuntingan dipengaruhi oleh embrio melalui sekresi interferon-tau (IFN- $\tau$ ). IFN- $\tau$  adalah senyawa antiluteolitik yang menghalangi lisisnya CL dengan cara menghambat pelepasan PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  dari uterus, dan penghambatan ini dibarengi dengan penurunan reseptor oxytocin endometrium (Flint, 1995). Ketidakmampuan embrio memproduksi sejumlah IFN- $\tau$  yang cukup merupakan salah satu penyebab kematian embrio.

Pada domba, protein yang disekresi oleh konseptus antara hari ke 12 dan 21 kebuntingan, menghambat produksi PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  oleh endometrium uterus. Protein tersebut dikenal dengan nama tropoblast 1 atau ovine tropoblast-1 (oTP-1). Protein ini mempunyai sekuen asam amino yang tinggi dan homolog dengan sebuah kelas protein yang disebut interferon yang saat ini dikenal dengan ovine interveron-tau (oIFN- $\tau$ ). Sel-sel trophoblast memproduksi sejumlah besar interferon tau (IFN- $\tau$ ). Kerbler, *et al*, 1997 melaporkan adanya korelasi positif antara konsentrasi progesteron dalam plasma maternal dengan sintesa IFN- $\tau$ . Oleh sebab itu, kelangsungan hidup embrio dan sekresi IFN- $\tau$  dapat meningkat melalui penggunaan progesteron eksogenus.

Pada sapi, maternal recognition terjadi antara hari ke 16 dan 19 kebuntingan. Konseptus sapi memproduksi sejumlah protein asam dengan berat molekul rendah yaitu bovine trophoblast protein-1 (bTP-1). Sebagaimana oTP-1, bTP-1 ini juga diklasifikasikan dalam interferon-tau dan disebut sebagai bovine IFN- $\tau$  (bIFN- $\tau$ ). Endometrium sapi bunting memproduksi endometrium prostaglandin synthesis inhibitor (EPSI) yang secara spesifik menekan sintesa PGF<sub>2 $\alpha$</sub> . Inhibitor ini muncul sebagai asam linoleat. Rasio asam linoleat dengan asam arachidonat (precursor PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) lebih tinggi pada sapi bunting dari pada sapi yang tidak bunting, hal ini mengarah pada perubahan komposisi lipid pada jaringan endometrium pada maternal recognition of pregnancy pada sapi.

Keberadaan CL ini disempurnakan dengan pregnancy-specific protein B (PSPB) dan kemampuannya nyata dalam meningkatkan sintesa endomerial dari prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). PSPB juga cenderung untuk meningkatkan PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , tetapi peningkatannya tidak signifikan sehingga menghasilkan peningkatan rasio PGE<sub>2</sub>: PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  yang favourable bagi pemeliharaan korpus luteum.

Konseptus atau blastosis sapi memproduksi sejumlah protein yang bekerja saling menunjang dengan interferon-tau (bIFN- $\tau$ ). Protein blastosis dikenal sebagai *Pregnancy-Associated Substances* yang bekerja bersama-sama dengan IFN- $\tau$  dan mempunyai efek sebagai immunosuppresant. Kehadiran dari protein-protein blastosis inilah yang menyebabkan keberhasilan MRP sehingga kebuntingan dapat terus berlangsung. Protein blastosis tersebut antara lain adalah *Pregnancy Spesifik Protein-B* (PSP-B), *Pregnancy Spesific Protein-60* (PSP-60), *bovine Trophoblas Protein-1* (bTP-1) dan *Pregnancy Associated Glycoprotein* (PAG).

## **PERUBAHAN ORGAN REPRODUKSI SELAMA KEBUNTINGAN**

### **Perubahan pada Vulva dan Vagina**

Sampai pertengahan kebuntingan, terjadi perubahan-perubahan pada saluran alat reproduksi terutama pada vulva dan vagina. Vulva menjadi odematus dan vaskularisasi meningkat. Perubahan vulva pada sapi sangat jelas dibandingkan pada kuda dan terjadi pada bulan kelima kebuntingan pada sapi dara dan bulan ketujuh pada sapi yang telah pernah beranak. Mukosa vagina tampak pucat dan kering selama masa kebuntingan tetapi odematus dan lunak pada akhir masa kebuntingan.

### **Serviks**

Selama masa kebuntingan, perkembangan fetus di dalam uterus ditahan oleh os eksternal dari serviks terjadi lendir kental sebagai penutup kanalis servikalis. Ini disebut sebagai lendir penyumbat kebuntingan (*mucus plug of pregnancy*). Lendir ini akan meleleh ketika mendekati waktu kelahiran.

### **Uterus**

Sejalan dengan masa kebuntingan, uterus secara bertahap berkembang membesar sesuai dengan perkembangan fetus, tetapi myometrium tak berkontraksi sehingga tidak menimbulkan penekanan. Tiga fase dialami pada perkembangan uterus yaitu proliferasi, pertumbuhan dan peregangan. Proliferasi pada sel-sel endometrium terjadi sebelum implantasi blastosis ini dicirikan oleh persiapan pemekaan terhadap progesterone pada endometrium. Pertumbuhan uterus dimulai setelah

implantasi dan terdiri dari hipertropi otot, peningkatan jaringan ikat substansi dasar dan peningkatan serabut kolagen.

### **Ovarium**

Korpus luteum pada kebuntingan dipertahankan sebagai korpus luteum graviditatum (korpus luteum verum) akibatnya siklus birahi tidak terjadi. Pada beberapa sapi, estrus tetap terjadi meskipun dalam masa kebuntingan awal. Hal ini karena tetap terjadi perkembangan folikel pada ovariumnya. Pada kuda terdapat perkembangan 10–15 folikel pada ovariumnya pada hari ke-40 sampai 160 kebuntingan. Folikel-folikel ini akan mengalami luteinisasi menjadi korpus luteum asesoris. Pada sapi korpus luteum dipertahankan selama masa kebuntingan, tetapi pada kuda semua korpus luteum yang telah terbentuk mengalami regresi pada bulan ketujuh dari masa kebuntingan.

## **REGULASI HORMON SELAMA KEBUNTINGAN**

### **Konsentrasi hormon di dalam darah dan urin**

Terdapat perbedaan pada beberapa spesies hewan mengenai eksresi hormon estrogen melalui urin. Pada kuda betina konsentrasi hormon estrogen di dalam plasma darah cenderung rendah pada tiga bulan pertama umur kebuntingan, kemudian meningkat secara signifikan sampai puncaknya antara bulan kesembilan sampai bulan ke sebelas umur kebuntingan. Peningkatan dan penurunan dari perkembangan gonad sinergi dengan peningkatan dan penurunan konsentrasi estrogen dalam plasma darah dan estrogen dalam urin selama pertengahan kedua dari kebuntingan. Pada babi betina, estrogen (estron) tampak mulai meningkat dalam urin total antara minggu kedua dan kelima kebuntingan, dan lebih meningkat pada antara minggu kelima dan kedelapan, selanjutnya meningkat cepat sampai puncaknya pada waktu melahirkan. Pada sapi maksimal ekskresi dari estradiol-17 $\beta$  dan sedikit estron terjadi pada bulan kesembilan dari kebuntingan. Konsentrasi hormon progesteron dalam darah dipertahankan konstan selama kebuntingan pada domba dan sapi dan mencapai konsentrasi yang tinggi pada awal kebuntingan pada babi. Pregnanediol yang merupakan metabolit dari hormon progesteron terdapat dalam urin pada kuda, namun tidak didapatkan pada hewan ternak lainnya. Pada kuda betina (Tabel 7), konsentrasi progesteron meningkat

pada hari ke tigapuluh lima yang merupakan refleksi dari sekresi korpus luteum primer, peningkatan terjadi sinergi dengan perkembangan dari korpus luteum sekunder dan konsentrasi progesterone ini dipertahankan sampai terjadi regresi dari korpus luteum sekunder yang terjadi pada hari ke 150 di mana sudah terjadi perkembangan plasenta yang sempurna dan mengambil alih peran korpus luteum dalam mensekresikan progesteron. Antara hari ke-40 dan 130 dari umur kebuntingan terdapat konsentrasi yang tinggi dari equine chorionic gonadotrophin (eCG) atau PMSG dalam serum darah induk tetapi tidak pada darah foetusnya. eCG disekresikan oleh sel-sel trophoblast bukan oleh endometrium.

### Progesteron

Progesteron adalah hormon utama untuk memelihara kebuntingan. CL hadir selama kebuntingan terjadi pada semua ternak mamalia kecuali pada kuda. Sumber progesteron selama pertengahan akhir kebuntingan berasal dari plasenta (kuda dan domba) dan dari CL (sapi, kambing dan babi).

Konsentrasi progesteron dalam darah tetap konstan sepanjang masa kebuntingan pada domba dan sapi sementara pada babi mencapai konsentrasi yang tinggi pada awal kebuntingan. Pada kuda konsentrasi progesteron hingga hari ke-35 disekresi terutama dari CL. Tabel 7 menunjukkan keadaan hormonal pada kuda bunting. Konsentrasi progesteron kemudian naik seiring terbentuknya corpora lutea asesoris (corpora lutea secondary), sampai corpora lutea tersebut mulai regresi pada hari ke-150. Selama masa ini plasenta sudah cukup berkembang untuk mengambil alih produksi progesteron.

Tabel 7. Hormon Kebuntingan pada Kuda

Hormon	Sumber	Umur Kebuntingan (hari)
Progesteron	Ovarium:	
	- CL primer	1-35
	- CL Sekunder	35-150
	- Plasenta	>150
Equin Chorionic Gonadotropin (eCG)	Endometrial cup	36-140
Estrogen	Plasenta	100-330

Sumber: Arthur, *et al.*, 1989

## **Estrogen**

Terjadi perbedaan antar spesies dalam ekskresi estrogen dari saluran urinaria. Pada kuda, konsentrasi plasma estrogen tetap rendah selama 3 bulan pertama kebuntingan, kemudian meningkat mencapai puncak antara bulan ke-9 dan 11, setelah itu menurun hingga waktu melahirkan.

Pada babi, rata-rata estrogen urinary total (estron) menunjukkan peningkatan antara minggu kedua dan kelima kebuntingan, menurun antara minggu kelima dan kedelapan dan kemudian naik dengan cepat mencapai puncak pada saat kelahiran lalu menurun dengan cepat setelah kelahiran.

Pada sapi, ekskresi maksimal estradiol-17 $\beta$  dan sejumlah kecil estron terjadi pada bulan ke-9 kebuntingan.

## **Equine Chorionic Gonadotrophin (eCG)**

Antara hari 40–130 kebuntingan, eCG (juga dikenal dengan nama PMSG) dengan konsentrasi tinggi hadir dalam sirkulasi darah maternal tetapi tidak dalam darah fetus. eCG yang disekresi oleh sel-sel tropoblas dan bukan oleh endometrium, melisiskan meluteinisasi folikel dan memelihara fungsi corpora lutea sekunder.

## **PERUBAHAN FISIK**

Pada hewan yang bunting terdapat perubahan pertambahan bobot badan seiring dengan perkembangan dari fetus. Pada hewan premipara tampak perkembangan dari kelenjar susu. Pada umumnya tampak kulit makin halus dan mengkilat pada ternak dalam kecukupan pakannya.

## **Adaptasi Maternal**

Selama kebuntingan induk membuat penyesuaian terhadap metabolisme dan pertumbuhan untuk menyediakan suplai nutrien yang cukup bagi perkembangan fetus. Komposisi tubuh maternal, konversi pakan, konsumsi energi dan metabolisme berubah selama kebuntingan, namun bagaimana mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti. Bukti ilmiah mutakhir mengatakan bahwa *insulin-like growth factor* (IGFs) dan ikatan proteinnya berperan penting dalam adaptasi maternal yang menjamin kecukupan suplai substrat bagi pertumbuhan fetus (Owen, 1991).

## Perkembangan Fetus

Setelah folikel pada ovarium matang dan menjelang ruptur, fimbriae pada ujung tuba falopii bersiap untuk menyongsong ovulasi, selanjutnya cairan folikel dan sel telur disemprotkan ke dalam oviduct. Bila ternak betina telah dikawinkan pada saat estrus yang baru berlalu maka sekumpulan spermatozoatozoa telah menanti kedatangan sel telur di bagian proximal oviduct. Walaupun hanya diperlukan satu nukleus dari satu spermatozoatozoa saja untuk fusi dengan sel telur, namun diperkirakan sekitar satu juta spermatozoatozoa yang diperlukan untuk menciptakan lingkungan yang sesuai bagi proses fertilisasi.

Setelah fertilisasi, mulai terbentuk cleavage dan zygote, dan sebagai akibat dari kontraksi peristaltik arus cilia dalam oviduct, sel telur yang telah dibuahi, terdorong dan tertanam dalam uterus. Pada sapi, penempelan zygote pada uterus terjadi dalam 3–4 hari, pada anjing dan kucing terjadi dalam lima sampai delapan hari. Zygote terdiri dari 16 – 32 sel dan membentuk morula. Selanjutnya sel-sel mengalami pembelahan dan penyesuaian, sehingga morula berubah menjadi blastosis.

Menjelang penanggalan zona pellucida pada hari ke sembilan terjadi pertumbuhan pada sel telur mamalia dari dimensi asalnya yang 0,14 mm. *Fertilized egg* atau sel telur yang telah dibuahi pada domba, mencapai uterus dalam tahap delapan sel pada hari ke tiga, sementara pada babi, *fertilized egg* melewati lumen uterus dalam dua hari setelah ovulasi dan sampai pada uterus dalam tahap empat – delapan sel.

Transportasi *fertilized egg* dalam tuba falopii pada kuda, kemungkinan memakan waktu lima sampai enam hari pada tahap blastosis. Variasi lama perjalanan *fertilized egg* dalam oviduct pada spesies domestik ditentukan secara positif oleh derajat aktifitas otot tuba dan ciliannya, secara negatif oleh konstriksi otot baik dari isthmus tuba atau uterotubal junction, dimana kedua faktor positif dan negatif tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh variasi konsentrasi steroid ovarium dan produksi lokal prostaglandin. Sejak sampai di uterus hingga penempelan pada endometrium, sel telur dalam lumen uterus mendapat nutrisi dari *uterin milk*.

Pada spesies politokous, blastosis terletak merata di seluruh uterus, memanfaatkan ruang dalam uterus secara efektif, artinya terjadi migrasi bebas dari embrio di antara kornua uteri, sesuai sisi ovulasinya. Sedang pada sapi sebagai hewan unitokous, migrasi itu tidak terjadi, sementara pada kuda dan domba, migrasi biasa terjadi.

Setelah hari ke sembilan, blastosis membesar sangat cepat. Sebagai contoh, embrio domba panjangnya 1 cm pada hari ke-12, 3 cm pada hari ke-13 dan 10 cm pada hari ke-14, sementara pada babi hari ke 13 panjang setiap blastosis 33 cm. Pada hari ke-21 ukuran blastosis kuda adalah 7 × 6,5 cm, sedang pada sapi ukurannya hampir memenuhi seluruh kornua. Penempelan embrio sapi pada uterus terjadi pada hari ke-12, pada babi hari ke-14, pada domba hari ke-15, hari ke 13–17 pada anjing dan kucing serta hari ke 25–30 pada kuda.

## **PLASENTA**

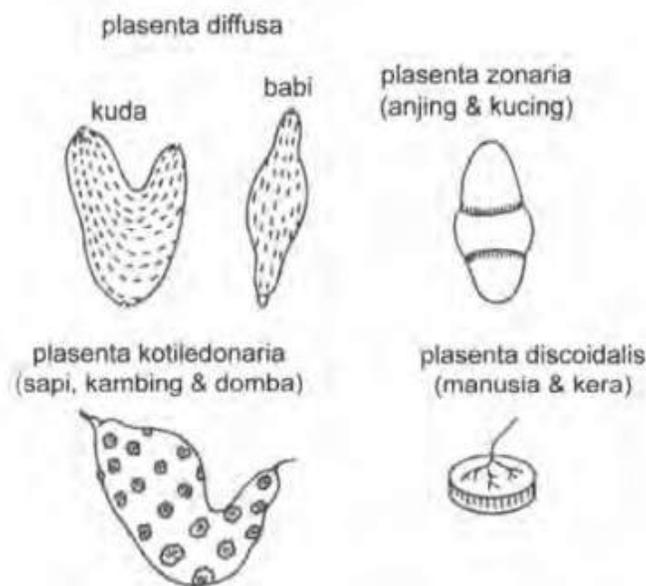
Plasenta dapat dianggap sebagai suatu homograft (transplant dari spesies yang sama) karena secara genetic berbeda dari induknya. Walaupun bersatu secara erat dengan jaringan induk, plasenta tidak ditolak sampai kelahiran, suatu periode yang cukup lama untuk suatu reaksi hormonal dari homograft tersebut.

Pada periode permulaan masa kebuntingan, plasenta bertambah besar melalui proliferasi aktif dari sel-sel trophoblas. Sampai pertengahan umur kebuntingan, plasenta mencapai ukurannya yang hamper maksimal yang sejalan dengan pertumbuhan cepat dari fetus dan setelah itu akan menetap konstan. Untuk memungkinkan terjadinya pertukaran fisiologik yang aksimal, daerah permukaan plasenta diperluas baik oleh pelipatan komponen-komponennya seperti pada babi, atau oleh pertautan intim antara villi khorion dengan kripta endometrium seperti pada ruminansia. Suatu perluasan daerah lebih lanjut terjadi oleh adanya mikrovilli bersama yang bercabang-cabang. Selaput ekstra embrional berdefrensiasi menjadi amnion, allantois dan serosa. Selaput amnion menyelubungi foetus secara langsung. Selaput paling luar adalah serosa yang berkontak dengan endometrium. Terletak antara amnion dan chorion, alantois bersambung dengan ujung anterior kantong urin melalui urachus, yang berjalan melalui chorda umbilicalis. Bagian dalam allantois bersatu dengan amnion, bagian luarnya berfusi dengan serosa membentuk chorioallantois. Dengan fusi ini buluh-buluh darah fetus pada allantois erat berhadap-hadapan dengan arteriae dan venae umbilicalis yang terletak di dalam jaringan ikat antara allantois dan chorion. Buluh-buluh darah ini penting untuk pertukaran darah antara foetus dan placenta.

## Klasifikasi Plasenta

Pada umumnya plasenta diklasifikasikan menurut morfologi, karakteristik mikroskopis dari pemisah antara induk dan foetus serta jaringan induk yang hilang pada waktu kelahiran. Pada golongan mamalia terdapat tipe-tipe yang sangat berbeda tergantung pada besar litter (banyaknya anak yang dikandung), struktur bagian dalam uterus, dan derajat pertautan antara jaringan induk dengan fetus. Berbagai kriteria dapat digunakan untuk mengklasifikasikan plasenta pada mamalian tersebut, yang umum didasarkan pada perbedaan jumlah lapisan jaringan yang memisahkan system foetal dengan vaskuler maternal. Dikenal 3 tipe plasenta yaitu *epitheliochorialis*, *syndesmochorialis* dan *hemochorialis*. Sedangkan pengklasifikasian berdasarkan bentukan pertautan dari plasenta (distrinduksi dari villi chorion) dikenal 4 tipe yaitu plasenta Diffusa, plasenta Cotyledonaria, plasenta Zonaria dan plasenta Discoidalis.

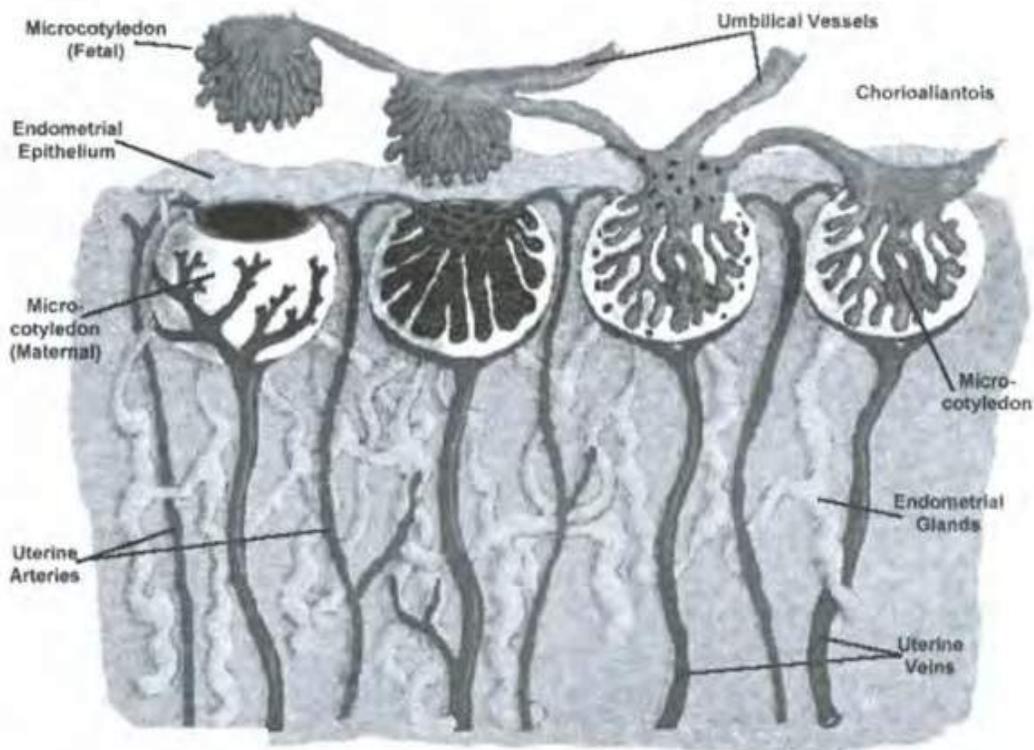
Plasenta epitheliochorialis atau disebut juga plasenta difusa mempunyai hubungan yang meluas dan relatif licin antara khorion dan epitel uterus (Gambar 29). Pada tipe plasenta ini tidak terdapat karunkula pada uterus dan vili-vili khorion tersebar di seluruh permukaan plasenta. Tipe ini terdapat pada babi dan kuda. Pada khorioallantois babi terdapat daerah-daerah khusus (*areolae*) yang terletak di atas kelenjar-kelenjar uterus dan



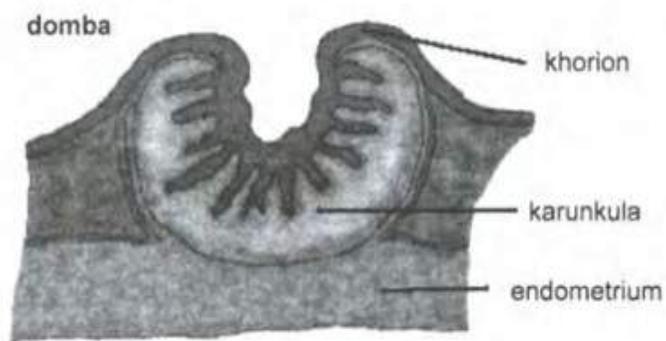
**Gambar 25.** Klasifikasi tipe plasenta berdasarkan distribusi villi khorion (Sumber: Majumdar, 1985)

berfungsi untuk absorpsi sekresi dari endometrium. Pada kuda mangkuk-mangkuk endometrium (endometrial cups) terbentuk pada hari ke-50 masa kebuntingan. Mangkuk-mangkuk tersebut mengandung suatu koagulum yang kaya akan sel-sel epitel yang berdegenerasi, sel-sel darah merah, leukosit dan gonadotropin. Pada waktu itu hormon gonadotropin juga ditemukan dalam serum darah. Pada plasenta tipe ini, enam lapis jaringan memisahkan darah fetus dari darah induk. Jaringan-jaringan tersebut adalah endothel vascular foetalis, jaringan ikat chorioallantois, ectoderm serosa, epitel uterus, jaringan ikat endometrium dan endothel vascular maternal.

Plasenta syndesmochorialis atau plasenta cotyledonaria dicirikan oleh tidak adanya epitel uterus yang menutupi karunkula (bentukan bulat pada mukosa uterus), dan terutama ditemukan pada sapi dan domba. Jumlah karunkula pada sapi berkisar antara 70–120 buah sedangkan pada domba 90–100 buah, pada sapi bentuk permukaan karunkula tersebut konveks (cembung) sedangkan pada domba berbentuk konkaf (cekung) (Gambar 27 dan 28).

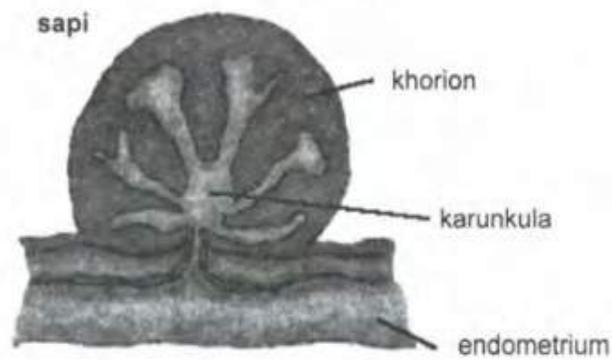


**Gambar 26.** Hubungan antara kotiledon (induk) dengan mikrokotiledon (fetus) (Sumber: Jainudeen & Hafez, 1987)



### Konkaf

**Gambar 27.** Bentuk hubungan khorion dan karunkula pada domba (Konkaf)  
(Sumber: Jainudeen & Hafez, 1987)



### Konvek

**Gambar 28.** Hubungan (pertautan) antara khorion dan karunkula pada sapi  
(Sumber: Jainudeen & Hafez, 1987)



### Diffusa

**Gambar 29.** Hubungan antara khorion dan endometrium pada Kuda dan Babi  
(Sumber: Jainudeen & Hafez, 1987)

Cotyledon pada chorioallantois bertaut pada carunculae oleh villi yang menyusup masuk ke dalam carunculae dan bersama-sama membentuk *placentom*, akan tetapi tidak semua carunculae bertautan dengan villi alantochorion. Jumlah carunculae yang fungsional bertambah dengan berlanjutnya kebuntingan atau pada kebuntingan kembar. Pada sapi, kira-kira 4–5 minggu dari masa kebuntingan *placentom* mulai terbentuk di sekeliling foetus dan berkembang terus ke arah batas distal chorioallantois di dalam uterus (*cornua* uterus) yang tidak bunting (kira-kira 12–13 minggu). Selama kebuntingan *placentom* membesar beberapa kali lebih besar daripada di bagian ujung uterus.

Villi chorionic terdiri dari inti mesenchym vaskuler di bagian dalam dikelilingi oleh sel-sel trophoblastik berbentuk kubus dan sel-sel raksasa binuclear. Epithel uterus runtuh dan terjalin kontak rapat antara endoderm serosa dan stroma endometrium. Villi mulai bertumbuh (hari ke-27 pada domba) sebagai tepian yang sejajar dan berhadapan dengan carunculae uterus, kemudian berpuccuk dan bercabang-cabang sampai 3 generasi masuk ke dalam carunculae. Pada awal kebuntingan, villi berbentuk langsing kemudian menebal dan menjadi pendek pada akhir kebuntingan.

### **Sirkulasi Plasenta**

Pada plasenta terdapat dua sirkulasi paralel dari fetus dan induk, sehingga aliran darah fetus dan induk tidak tercampur. Arteri dan vena uterina menyuplai darah ke plasenta. Arteri umbilicus membawa darah dari fetus ke plasenta, sedangkan vena umbilicus membawa darah balik dari plasenta ke fetus.

Beberapa model teori dikemukakan untuk menjelaskan arah aliran darah dari induk ke fetus dalam plasenta. Aliran darah pada pembuluh yang berbatasan antara induk dan fetus dapat berlawanan, searah atau terkonsentrasi.

### **Fungsi plasenta**

Plasenta mempunyai banyak fungsi bagi fetus yaitu sebagai pengganti fungsi saluran pencernaan, paru-paru, ginjal, hati dan kelenjar endokrin. Plasenta juga memisahkan antara organ fetus dan induk, memastikan bahwa perkembangan fetus terjadi secara terpisah. Darah fetus dan induknya tidak pernah bertemu langsung, kedua sirkulasi tersebut cukup dekat antara khorion dan endometrium untuk lewatnya oksigen dan

nutrisi dari sirkulasi darah maternal ke dalam darah fetus, serta membawa kotoran pada arah berlawanan.

Banyak persamaan pertukaran gas yang terjadi pada plasenta dan paru-paru. Perbedaan utamanya adalah dalam plasenta terjadi sistem cairan-cairan, sedangkan dalam paru-paru terjadi sistem gas – cairan. Arteri umbilicus membawa darah tanpa oksigen dari fetus ke plasenta, sedang vena umbilicus membawa darah yang beroksigen melewati arah yang berlawanan.

Plasenta memungkinkan adanya transportasi gula, asam amino, vitamin dan mineral untuk fetus guna pertumbuhannya. Nutrien tersebut ditransportasikan melalui sistem carrier yang terdapat pada tropoblast. Asam lemak bebas atau free fatty acids (FFA) ditransportasikan melalui plasenta dengan cara difusi sederhana, tetapi tidak demikian untuk protein. Vitamin yang larut dalam air (B dan C) melewati plasenta barrier lebih mudah dari pada vitamin yang larut dalam lemak (A,D,E), sementara polipeptida melewatinya secara perlahan. Walaupun yodium melewati plasenta dengan mudah pada domba, namun sangat kecil bahkan hampir tidak ada transfer hormon tiroid atau thyroid stimulating hormone. Insulin juga kemungkinan melewati secara perlahan dan dalam jumlah yang tidak signifikan. Kortisol ditransferkan dari induk ke fetus pada banyak spesies hewan tetapi tidak pada domba dan kambing. Sedangkan steroid yang tidak terikat (bebas),  $P_4$  dan estrogen dapat melewati barrier dengan mudah.

## **NUTRISI FETUS DAN METABOLISME**

Blastosis atau awal embryo mendapat asupan nutrisi dari cairan endometrial. Sedangkan fetus menerima suplai makanan dari sirkulasi maternal melalui plasenta. Fetus membutuhkan karbohidrat, protein, vitamin serta mineral untuk memaintain dan berdeferensiasi pada perkembangan dan pertumbuhan selanjutnya.

Fetus menerima suplai glukosa secara kontinyu dari induknya melalui plasenta. Glukosa adalah bahan bakar metabolis utama bagi fetus. Hingga akhir masa kebuntingan, fetus mengakumulasikan glikogen pada hati dan otot skeletal untuk membantu dalam periode transisi setelah lahir sampai waktu menyusu yang efisien terjadi. Walaupun fruktosa terdiri dari 70–80% gula dalam darah dari fetal ungulata (sapi, domba, kambing), namun kegunaannya diabaikan, kecuali apa bila konsentrasi gula darahnya sangat rendah. Pada fetus ruminansia, asetat, laktat dan asam amino penting

untuk membentuk energi. Fetus mensintesa semua protein dari asam amino yang berasal dari induknya, protein lebih utama digunakan untuk sintesis daripada oksidasi atau glukoneogenesis.

Sepanjang masa kebuntingan, retensi calsiun, fosfor dan zat besi meningkat seiring dengan penambahan berat badan. Zat besi digunakan untuk sintesis hemoglobin.

## **HUBUNGAN IMUNOLOGIK INDUK-FETUS**

Kehadiran fetus yang tumbuh di dalam lingkungan intrauterin dapat dikatakan sebuah problem yang serius. Fetus mewarisi karakter genetik dari ayahnya yang asing bagi induknya, sehingga dapat dianggap sebagai jaringan asing dari individu lain dalam satu spesies yang sama. Apabila induk tidak dapat menerima embrio yang dianggap asing maka dapat ditolak. Hal ini dibahas lebih lanjut pada sub bab Imunologi Reproduksi.

### **Imunologi Reproduksi**

Saluran reproduksi sebagaimana sistem organ lain seperti saluran pernafasan dan saluran pencernaan, juga mempunyai risiko terinfeksi oleh mikroorganisme. Pada saat perkawinan misalnya, kontaminasi mikroba dapat terjadi karena penis dan seminal plasma mengandung mikroorganisme. Juga pada saat partus, serviks yang berdilatasi dan jaringan plasentanya dapat sebagai sarana bagi mikroorganisme bergerak menuju uterus. Faktor lingkungan dan mekanisme yang lain juga dapat membawa mikroorganisme ke dalam saluran reproduksi.

Namun demikian, pada kejadian invasi mikroba ini, mikroorganisme dapat cepat pergi dari saluran reproduksi, sehingga saluran reproduksi tetap terbebas dari infeksi.

Lingkungan yang steril dalam saluran reproduksi dijaga oleh adanya sistem pertahanan antimikroba yang efektif yang meliputi barrier fisik, phagocytes yang menelan dan membunuh mikroorganisme, Lymfosit B yang memproduksi antibody melawan invasi mikroba dan lymfosit T yang dapat membunuh virus dan bakteri yang menginfeksi sel-sel host. Secara imunologi, saluran reproduksi bekerja bersama-sama dengan sistem imun yang umum yang terdapat pada mukosa jaringan yang berhubungan dengan saluran pernafasan dan pencernaan. Fungsi imun dalam saluran reproduksi diatur oleh hormon yang bekerja memaksimalkan fungsi antimikroba selama estrus, di mana terjadi ancaman invasi mikrobanya

tinggi, dan menurunkan fungsi imun selama periode peningkatan sekresi progesteron, ketika deposisi mikroba terjadi sebagai bagian pada proses perkawinan dan ketika konseptus hadir di uterus. Suasana asing bagi konseptus yang disebabkan oleh gen warisan dari bapaknya yang seolah merupakan protein asing bagi induknya, merupakan masalah yang unik untuk spesies-spesies viviparous karena sistem imun dari induknya ini dapat secara potensial memusnahkan konseptus.

Hal ini tidak selalu terjadi akibat dari adanya modifikasi sel-sel imun maternal sebagaimana kerjasama yang unik dari plasenta fetus yang memlimitkan/memperkecil sifat keasingannya bagi induknya itu. Hal ini dapat terlihat pada perkawinan campuran antara keledai jantan dan kuda betina serta Bos gaurus dan Bos taurus yang berhasil melahirkan keturunan. Juga pada teknologi manipulasi embrio yang dapat menciptakan anak lahir hidup dari fetus chimera yang berasal dari dua macam spesies yang berbeda.

Terkadang, mekanisme pertahanan imunologik dalam saluran reproduksi tidak cukup untuk mencegah terjadinya kolonisasi mikroba, dan akibat infeksiya dapat menyebabkan infertilitas atau sterilitas yang bersifat sementara atau permanen, bahkan dapat membahayakan kehidupan tenak betina itu sendiri.

## **KOMPONEN-KOMPONEN DARI SISTEM IMUN PADA SALURAN REPRODUKSI**

Vagina adalah bagian saluran reproduksi yang mempunyai kontak dengan udara luar dan merupakan gerbang bagi mikroorganisme memasuki tubuh. Sementara vulva dan otot sphincter vulva memperkecil kemungkinan masuknya mikroorganisme ke dalam vagina, demikian pula otot sphincter vestibula memperkecil pergerakan mikroba menuju arah anterior vagina.

Serviks adalah barier fisik bagi pergerakan mikroorganisme lebih jauh ke dalam saluran reproduksi. Fungsi serviks difasilitasi oleh sekresi organ ini yang kental dan dapat menutupi lumen serviks selama terjadi kebuntingan. Sekresi serviks ini juga mengandung molekul yang disebut *lactoferrin* yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

Selain fungsi serviks yang sebagai barier fisik tersebut, saluran reproduksi mengandung macrophages, limfosit T, limfosit B, neutrofil dan sel-sel lain yang berperan dalam menjaga saluran reproduksi tetap steril. Selain itu, saluran reproduksi juga difasilitasi oleh aliran sistem

limfe. Pembuluh-pembuluh limfe mengalir uterus bersama-sama dengan pembuluh-pembuluh dari ovarium sehingga konsentrasi progesterone pada saluran limfe utero-ovari pada sisi ipsilateral di mana ovarium dengan korpus luteum yang berfungsi, mencapai 10–1000 lebih tinggi dari pada konsentrasi progesteron yang berada di pembuluh darah *jugularis*.

Sebagian besar aliran kelenjar limfe di saluran reproduksi berasal dari kelenjar limfe iliaca media dan lumbo-aortica. Saluran limfe ini juga merupakan kumpulan kelenjar limfe dari jaringan organ lain di ruang abdominal dan pelvis.

### **Sistem Imun Innate**

Ketika antigen berada di saluran reproduksi, reaksi penolakan/pengeluaran pertama dilakukan oleh sel-sel fagosit dari sistem imun *innate*. Makrophag dan sel-sel *dendrite-like* berada di saluran reproduksi. Biasanya sangat sedikit neutrofil yang hadir pada saluran reproduksi saat tidak terjadinya infeksi, walaupun pada babi, sel-sel ini dapat terlihat pada basal epitel endometrium uterus, terutama pada saat mendekati estrus (Bischof, *et al*, 1994).

Infeksi mikroba, deposit semen atau peradangan lain menyebabkan dilepaskannya molekul khemostatik yang merangsang pergerakan neutrofil keluar dari darah dan masuk ke dalam lumen uterus. Contohnya, jumlah neutrofil yang ditemukan dari lumen uterus pada sapi yang diberi *oyster glycogen* secara intra uterin yang merupakan rangsangan neutrofil, jumlahnya menjadi bervariasi dari  $10^8$ – $10^9$  sel apabila dibandingkan dengan sapi yang tidak mendapatkan *oyster glycogen* yaitu hanya  $10^5$  sel.

*Opsonins* (dari bahasa Yunani *opsonin*, yang berarti “menyediakan makanan”) adalah molekul-molekul yang mengikat antigen tertentu dan meningkatkan afinitas fagositosis untuk antigen tersebut. Sebagai contoh, serum yang mengandung komplemen C3b dapat menyebabkan *opsonization* dengan mengikat mikroorganisme; dimana neutrofil dan makrofag mempunyai reseptor untuk C3b pada permukaan selnya. Memang hal ini terlihat kecil perannya sebagai komplemen di cairan uterus, namun paling tidak, dapat terlihat pada kuda. Immunoglobulin yang juga terdapat dalam cairan uterus, dapat berperan sebagai opsonins. IgG adalah sebagian besar opsonins dalam cairan uterus kuda.

Infeksi mikrobial yang ditandai dengan terjadinya peradangan, akan dibarengi dengan terjadinya vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, pergerakan protein serum menuju lumen uterus dan produksi

cairan uterus (*uterus discharge*). Efek ini adalah karena aktivasi *mast cell*, basofil dan eosinofil yang melepaskan molekul vasoaktif. Selama terjadinya infeksi pada uterus ini, *physical clearance* dari mikroorganisme akibat gerakan cairan peradangan dari serviks dan vulva merupakan mekanisme yang penting guna menurunkan kejadian infeksinya. Saluran reproduksi juga mensekresi protein yang berperan dalam penekanan pertumbuhan bakteri. Hal ini meliputi *lysozyme* yang teridentifikasi pada uterus babi dan *lactoferrin*, yang ditemukan dalam cairan uterus pada sapi.

### **Fungsi imun seluler pada saluran reproduksi**

Perubahan-perubahan yang terjadi dalam proses reproduksi status pertahanan imunnya juga berbeda-beda. Selama estrus dan proses perkawinan misalnya, di mana serviks dalam keadaan terbuka untuk memungkinkan spermatozoa masuk, maka dapat terjadi introduksi mikroorganisme ke dalam saluran reproduksi. Dalam hal ini adalah penting untuk mengeliminir mikroorganisme yang masuk ke saluran reproduksi secara efisien.

Keberhasilan perkawinan diikuti dengan adanya pertumbuhan konseptus dalam uterus di mana konseptus itu sendiri adalah benda asing bagi induknya. Perubahan-perubahan fungsi imun maternal dan antigenik placenta adalah sangat diperlukan untuk melindungi konseptus dari penolakan secara imunogenik dari induknya.

Jaringan kerja imun dalam saluran reproduksi bersama-sama dengan kelenjar limfe mampu mengatur perubahan-perubahan yang terjadi karena sel-sel lymphoid dalam saluran reproduksi tersebut diatur oleh hormon steroid dari ovarium, molekul regulator dari seminal plasma dan factor-faktor produksi lokal saluran reproduksi dan konseptus.

### **PENGATURAN HORMON STEROID**

Sebagian besar hormon yang mengatur sistem imun dalam saluran reproduksi adalah estradiol- $17\beta$  dan progesterone. Pada hewan betina yang diovariectomi, di mana konsentrasi hormon steroidnya rendah, dapat membersihkan bakteri yang secara eksperimental diletakkan di uterus. Estradiol- $17\beta$  dapat memfasilitasi pembersihan mikroorganisme, sementara treatment dengan progesteron sering menyebabkan adanya infeksi uterus. Estrogen dapat meningkatkan migrasi sel-sel penyebab inflamasi pada saluran reproduksi.

Produksi antibody local juga diatur oleh *ovarian steroid* pada beberapa spesies. Sebagai contoh, jumlah sel plasma pada saluran reproduksi babi betina meningkat saat estrus. Pada kuda betina, konsentrasi IgA dalam cairan uterus dilaporkan lebih tinggi saat estrus dari pada saat fase luteal. Hormon steroid dapat mengatur fungsi neutrofil dalam uterus. Pada sapi, sebagai contoh, jumlah leukosit yang menginvasi uterus setelah injeksi *Esterichia coli* intrauterus, tinggi saat estrus, tetapi tidak berbeda migrasi neutrofilnya. Pada kuda betina yang resisten terhadap endometritis, neutrofil yang terdapat pada saat estrus, lebih aktif dibandingkan dengan neutrofil yang dikoleksi pada saat fase luteal.

Pada mekanisme anti bakteri, progesterone terlihat memiliki peran yang besar selama masa kebuntingan dalam menghambat respon imun uterus. Hal ini dapat dilihat pada domba, di mana progesterone terlihat menghambat fungsi lymphosit dengan cara menginduksi sekresi protein dari endometrium uterus yang disebut *ovine uterin serpin* atau *uterin milk protein* yang bersifat immunosuppresif.

### **RESPON TERHADAP SPERMATOZOA**

Spermatozoatozoa bersifat antigenik ketika diinjeksikan secara subkutan kepada individu betina. Sehubungan dengan hal itu, harus dipelajari mekanisme pergerakan spermatozoatozoa dalam saluran reproduksi betina setelah perkawinan, sehingga tidak menyebabkan berkembang-nya imunitas humoral atau seluler terhadap spermatozoa itu.

Takdir utama bagi spermatozoa yang berada dalam saluran reproduksi adalah diphagositosis oleh neutrofil; hadirnya spermatozoa dapat menyebabkan masuknya sel-sel fagosit (neutrofil, makrofag dan *dendrite-like cells*) ke dalam saluran reproduksi. Pada kuda jantan, komponen seminal plasma menyelubungi spermatozoa dan bertindak sebagai *opsonins* untuk menghadapi proses fagositosis spermatozoa lebih lanjut. Seminal plasma juga mengandung berbagai molekul yang dapat menghambat aktivasi lymphosit. Terjadi penurunan lymphosit T dalam endometrium babi setelah proses perkawinan dengan pejantan yang divasektomi, hal ini mengindikasikan bahwa komponen seminal plasma dapat menurunkan jumlah lymphosit di uterus.

Selain mekanisme untuk menghindari respon imun terhadap spermatozoa di atas, pada individu betina dapat mengembangkan imunitas anti-spermatozoa, dan antibody terhadap spermatozoa ini dapat ditemukan dalam saluran reproduksi. Kejadian antibody anti-spermatozoa pada

ternak domestic betina belum diketahui secara tepat, namun demikian diyakini bahwa ternak betina yang memiliki antibody anti-spermatozoa itu adalah infertile.

Beberapa percobaan pada babi menunjukkan bahwa beberapa aspek stimulasi imun oleh semen mungkin bermanfaat bagi kebuntingan berikutnya. Pada beberapa studi (walaupun tidak semua), deposisi *killed semen* pada uterus sebelum perkawinan dapat meningkatkan *litter size*. Deposisi cairan seminal dalam uterus meningkatkan proliferasi epitel lumen endometrium. Jadi, hadirnya *growth factors* sebagai respons dari deposisi semen berpengaruh pada pertumbuhan endometrial.

### **PERUBAHAN IMMUNOLOGIK SELAMA KEBUNTINGAN**

Kebuntingan di sini diasosiasikan dengan perubahan pada jumlah lymfosit dalam uterus. Ketika beberapa sel jumlahnya menurun, yang lain justru terlihat menjadi aktif. Contoh pada babi, pada kebuntingan awal diasosiasikan dengan penurunan jumlah lymfosit T pada epitel endometrium dan pada dasar stroma pada hari ke 2–4 post estrus (Bischof, *et al*, 1995). Pada babi juga terlihat hadirnya sel-sel NK pada hari ke 10–20 kebuntingan, di mana pada ternak yang tidak bunting sel NK ini tidak ditemui.

Pada sapi, juga terjadi penurunan lymfosit intraepithelial pada awal kebuntingan, dimana jumlah lymfositnya ini adalah separuh dari jumlah pada saat siklus tidak terjadi kebuntingan (Vander Wielen and King, 1984). Penurunan ini mungkin disebabkan adanya *interferon-tau* (IFN- $\tau$ ), yang dikeluarkan oleh sel-sel tropoblast (sekresi maksimal terjadi pada hari ke 17) yang dapat menghambat proliferasi lymfosit. Pembentukan placenta diasosiasikan dengan pola regional dari distrinduksi lymfosit dalam uterus, sehingga hanya sedikit lymfosit berada dalam placentom (Low, *et al*, 1990). Pola kehadiran lymfosit yang serupa juga dapat dilihat pada endometrium domba selama kebuntingan, di mana lymfosit terkonsentrasi pada daerah *intercaruncula* (Lee, *et al*, 1992).

### **IMPLIKASI IMUNOLOGI PADA KEBUNTINGAN**

Konseptus mempunyai risiko untuk ditolak secara imunologik oleh induknya karena gen warisan dari pejantannya membuat konseptus itu sebagai benda asing. Peletakan jaringan asing lain seperti cangkokan kulit (*skin graft*) ke dalam uterus mengakibatkan penolakan terhadap

jaringan asing itu. Tetapi konseptus biasanya dapat tumbuh dengan subur pada lingkungan yang sama ini, tanpa mengalami serangan penolakan imunologi dari induknya. Jadi, evolusi dari proses kelahiran hidup telah dibarengi dengan pengembangan mekanisme untuk mencegah perusakan fetus secara imunologik. Mekanisme ini meliputi perubahan sifat antigenik dari placenta itu sendiri, sebagaimana proses regulator yang difasilitasi oleh plasenta bersama-sama molekul maternal yang ditujukan langsung kepada limfosit maternal supaya jauh dari respons sitotoksik anti-fetal.

Keguguran dapat terjadi apabila sang induk mempunyai respon imun anti-fetal. Secara *in-vitro*, sel-sel tropoblast babi dapat lisis oleh sel-sel NK dari endometrium. Beberapa bukti pada rodensia menunjukkan, tipe tertentu dari sel imun induknya yang dapat mengenali konseptus, akan bermanfaat bagi perkembangan konseptus itu. Hal ini mungkin karena adanya sekresi sitokine yang dapat meningkatkan fungsi plasenta atau "pengenalan" itu dapat mengubah fungsi imun yang dapat memperkecil efek imunitas anti-fetal.

## **KELAHIRAN**

Kelahiran adalah proses fisiologis di mana uterus mengeluarkan fetus dan plasenta dari induk.

### **Tanda-tanda menjelang kelahiran**

Tanda-tanda utama menjelang kelahiran berhubungan dengan perubahan ligamentum pelvis, pembesaran dan adanya oedema vulva dan aktifitas kelenjar mammae. Tanda-tanda ini sangat berguna sebagai petunjuk, walaupun sangat bervariasi untuk memprediksi secara tepat tanggal kelahirannya.

Pembesaran yang jelas pada kelenjar mammae terjadi pada semua spesies. Puting membengkak dan keluar cairan dari orifisiumnya. Pada kuda, kolostrum keluar dari masing-masing puting, berupa *wax*. Waxing ini terjadi pada kuda antara 6–48 jam sebelum melahirkan dan akan berubah menjadi tetesan cairan susu pada 12–24 jam kemudian.

Membuat sarang untuk melahirkan adalah ciri hewan politokous seperti babi, namun kebiasaan ini terhalang oleh sistem manajemen pemeliharaan yang intensif. Sapi dan domba yang dipelihara dengan

Tabel 8. Beberapa Teori Inisiasi Partus

Teori	Kemungkinan Mekanismenya
Konsentrasi progesteron turun	Blok kontraksi myometrium selama kebuntingan, menjelang kelahiran, bloking oleh progesteron menurun.
Konsentrasi estrogen meningkat	Mengatasi blok progesteron pada kontraksi myometrium dan atau meningkatkan kontraksi myometrial secara spontan
Meningkatnya volume uterus	Mengatasi efek blok progesteron pada kontraksi myometrium
Sekresi oxytocin	Menyebabkan kontraksi pada myometrium
Sekresi prostaglandin (PGF <sub>2α</sub> )	Stimulasi kontraksi myometrium; menyebabkan luteolisis yang mengakibatkan turunnya konsentrasi progesteron
Aktivitas Hipotalamus-pituitari-axis adrenal fetus	Corticosteroid fetus menyebabkan turunnya progesteron, meningkatnya estrogen, dan rilis PGF <sub>2α</sub> mengakibatkan myometrium kontraksi

Sumber: Arthur *et al.*, 1989

sistem grazing akan tetap berada di dalam kelompoknya, tetapi cenderung mengisolasi diri menjelang kelahiran.

### Inisiasi Partus

Kelahiran dipicu oleh fetus dan interaksi yang kompleks dari endokrin, sistem syaraf dan faktor-faktor mekanik (Tabel 8 dan 9), tetapi perannya yang tepat dan hubungan satu sama lain, belum sepenuhnya dapat dimengerti.

Beberapa penjelasan tentang kelahiran pada domba, kambing, sapi, babi dan kuda tertera pada Tabel 8 (Liggins, dkk, 1994).. Baik fetus maupun induk berperan dalam menginisiasi kelahiran. Sistem endokrin fetus mendominasi pada ruminansia (domba, kambing, sapi) sementara pada spesies lain seperti kuda dan manusia, perannya hanya kecil.

### Mekanisme Fetus

Fetus memiliki sejumlah mekanisme untuk memastikan bahwa myometrium tetap diam sehingga perkembangan yang terjadi di dalamnya tidak terganggu. Adanya progesteron yang diproduksi plasenta memungkinkan terjadinya blok pada myometrium. Turunnya konsentrasi progesteron maternal, menyebabkan terjadinya dilatasi cervix dan

Tabel 9. Mekanisme Inisiasi Partus pada beberapa Ternak

Spesies	Mekanisme
Babi	PGF <sub>2α</sub> adalah agen luteolisis yang menyebabkan CL regresi. Peningkatan estrogen secara refleks meningkatkan pula pituitari-axis adrenal; estrogen meningkat, oxytocin dan PG dirilis
Domba dan kambing	Cortisol fetus berperan pada plasenta menyebabkan enzim 17 α-hydroxylase untuk menurunkan plasma P4, dan meningkatkan konsentrasi estrogen. Peningkatan ratio E:P akan meningkatkan sensitivitas PGF <sub>2α</sub> , PGF <sub>2γ</sub> dan oxytocin.
Sapi	Kelahiran dipicu oleh PGF <sub>2α</sub> yang menyebabkan luteolisis. Cortisol fetus menstimulasi dirilisnya PGF <sub>2α</sub> dari uterus. Perubahan endokrin yang lain hampir sama dengan yang terjadi pada kambing dan domba
Kuda	Oxytocin meningkat secara progresif menjelang akhir kebuntingan kemudian menstimulasi sintesis PGF <sub>2α</sub> . Kombinasi kedua hormon ini menyebabkan keluarnya fetus

Sumber: Arthur, *et al.*, 1989

aktivitas myometrium yang kuat bersamaan dengan kelahiran. Turunnya konsentrasi progesteron dipicu oleh meningkatnya cortisol fetus selama masa akhir kebuntingan pada domba, kambing, sapi dan babi tetapi tidak pada kuda.

Postulat Thornburn (1991), menyatakan bahwa meningkatnya metabolisme plasenta selama fase pertumbuhan fetus (pada trimester terakhir) menstimulasi plasenta memproduksi prostaglandin E<sub>2</sub>, yang pada saatnya nanti mengaktifasi hipotalamus-pituitari-adrenal axis dari fetus, menyebabkan peningkatan konsentrasi cortisol fetus.

Mekanisme dalam merilis cortisol berbeda antar spesies tergantung dari sumber progesteron yang memelihara kebuntingannya:

Pada domba, sekresi cortisol fetus mengkatalisa enzim 17<sub>2α</sub> placenta untuk konversi progesteron atau pregnanolone menjadi estrogen. Peningkatan konsentrasi estrogen menstimulasi sekresi prostaglandin dan perkembangan reseptor oxytocin.

Pada spesies CL-dependant, cortisol mensintesis estrogen yang menyebabkan dirilisnya prostaglandin dari endometrium, dan mengakibatkan korpus luteum regresi.

## **Mekanisme Maternal**

Kontrinduksi maternal walaupun tidak sedramatik apa yang terjadi pada fetus, namun perannya jelas terbukti pada saat akan melahirkan. Sebagai contoh pada kuda, yang kegemarannya melahirkan saat gelap serta kemampuan induk kuda menunda kelahiran sampai suasana benar-benar nyaman tidak terganggu, dapat diketahui dengan jelas. Rasa gelisah, stres dan ketakutan dapat memperpanjang waktu kelahiran, pada beberapa spesies, dengan menurunnya kontraksi myometrium yang dipicu oleh dirilisnya epinephrin. Manajemen rutin seperti memberi pakan juga dapat mempengaruhi waktu kelahiran pada sapi, domba dan kuda. Jadi dapat disimpulkan bahwa fetus menentukan hari kelahiran sedangkan induk menentukan waktu (jam) kelahiran.

## **Mekanisme Partus**

Keberhasilan partus tergantung pada dua proses mekanisme yaitu kemampuan uterus berkontraksi dan kapasitas serviks berdilatasi sehingga mampu untuk dilewati fetus.

## **Kontraksi myometrium**

Aktivitas otot uterus (myometrium) terjadi di bawah pengaruh progesteron, yang merupakan lingkungan yang kondusif bagi perkembangan fetus. Kontraksi myometrium dengan amplitudo dan frekuensi yang rendah terjadi selama kebuntingan berlangsung.

Pada saat menjelang kelahiran, uterus berganti status dari dominasi progesteron menjadi dominasi estrogen. Hasilnya, terjadi dua mekanisme (pathway) secara molekuler/biokimia yang paralel yang dimobilisasi di dalam jaringan uterus yaitu:

1. Jalan yang pertama yaitu transformasi uterus dari kondisi relax selama kebuntingan berlangsung menjadi tahap aktif.
2. Jalan kedua adalah hasil dari meningkatnya ratio E/P maka meningkatkan dan dirilisnya uterotonin (misalnya PGF, oxytocin).

Kedua mekanisme (pathway) ini bekerja bersama-sama menginisiasi terjadinya intensitas kontraksi myometrial yang dibutuhkan untuk dilatasi serviks dan mengakibatkan lahirnya fetus. Dilatasi cerviks ini terjadi lebih karena adanya perubahan karakteristik fisik dari kolagen serviks yaitu "melunak" daripada karena meningkatnya tekanan intrauterin. Hal

ini jelas terbukti pada spesies domba, kambing dan sapi yang memiliki serviks yang kaku. Melunaknya serviks ini tergantung dari hormon dan dipengaruhi pula oleh beberapa faktor seperti meningkatnya konsentrasi estrogen, sekresi relaksin (pada babi), dan prostaglandin pada saat kelahiran. Beberapa jam sebelum diawalinya kontraksi kelahiran, serviks melunak, berangsur-angsur dilatasi.

### **Proses Kelahiran**

Proses kelahiran diawali dengan kontraksi peristaltik uterus yang reguler, dibarengi dengan dilatasi serviks yang progresif.

#### **Tahap Kelahiran**

Dikenal ada tiga tahap pada proses kelahiran yaitu terdiri dari:

- Dilatasi serviks
- Pengeluaran fetus
- Pengeluaran membran fetus

Dari ketiga tahap tersebut, waktu yang dibutuhkan pada tahap pengeluaran fetus adalah yang tercepat. Proses secara deskriptif dijelaskan pada Tabel 10.

### **Respons Kelahiran**

Fetus yang semula tergantung pada plasenta untuk respirasi, nutrisi dan ekskresi, membuat serangkaian pengaturan secara struktural dan fisiologik menghadapi kehidupan di luar uterus. Keluarnya plasenta pada saat kelahiran melenyapkan sumber oksigen, glukosa dan panas bagi fetus neonatal.

### **Maturasi Organ Fetus**

Menghadapi perubahan yang akan terjadi, beberapa organ fetus mengalami perubahan maturasi pada masa akhir kebuntingan yang diatur oleh cortisol fetus (Liggins, 1994). Beberapa diantaranya adalah sebagai berikut:

- Terjadi maturasi paru untuk mengatasi adanya tegangan tinggi permukaan dengan pernafasan pertama. Pembesaran paru difasilitasi oleh sekresi material aktif (surfactant) yang dapat menurunkan tegangan permukaan di dalam alveoli.

**Tabel 10.** Tahapan pada proses kelahiran dan mekanisme yang mengiringinya

Tahap	Kekuatan Mekanik	Periode	Kejadian yang mengiringi
Dilatasi cerviks	Kontraksi uterus yang reguler	Mulai dari kontraksi uterus sampai serviks berdilatasi penuh hingga vagina	Induk gelisah, kecepatan denyut nadi dan penafasan meningkat
Pengeluaran Fetus	Kontraksi uterus dan abdominal yang kuat	Sejak dilatasi penuh cerviks sampai akhir pengeluaran fetus	Induk berbaring dan merejan Selaput allantochorion robek dan keluar cairan dari vulva Amnion robek dan fetus keluar
Pengeluaran membran fetus	Kontraksi uterus mulai menurun	Setelah pengeluaran Fetus diikuti dengan pengeluaran membran	Ketegangan induk menurun Lepasnya vili horion dari kriptia induk Merejan dan mendorong membran fetus keluar

Sumber: Arthur, *et al*, 1989

- Memproduksi glukosa dari cadangan glikogen dan terjadinya glukoneogenesis untuk mencukupi suplai energi bagi fetus neonatal sampai tiba saat menyusui.
- Meningkatnya output tri-iodothyronine dan catecholamine untuk menghadapi kenaikan tajam dari metabolic rate dan pengaturan temperatur karena lingkungan yang dingin. Babi dan domba sangat rentan terhadap temperatur rendah; suhu rectum anak domba baru lahir turun 2-3 °C, sedang pada anak babi turun 2-5 °C pada jam pertama setelah lahir.

#### Pada Domba

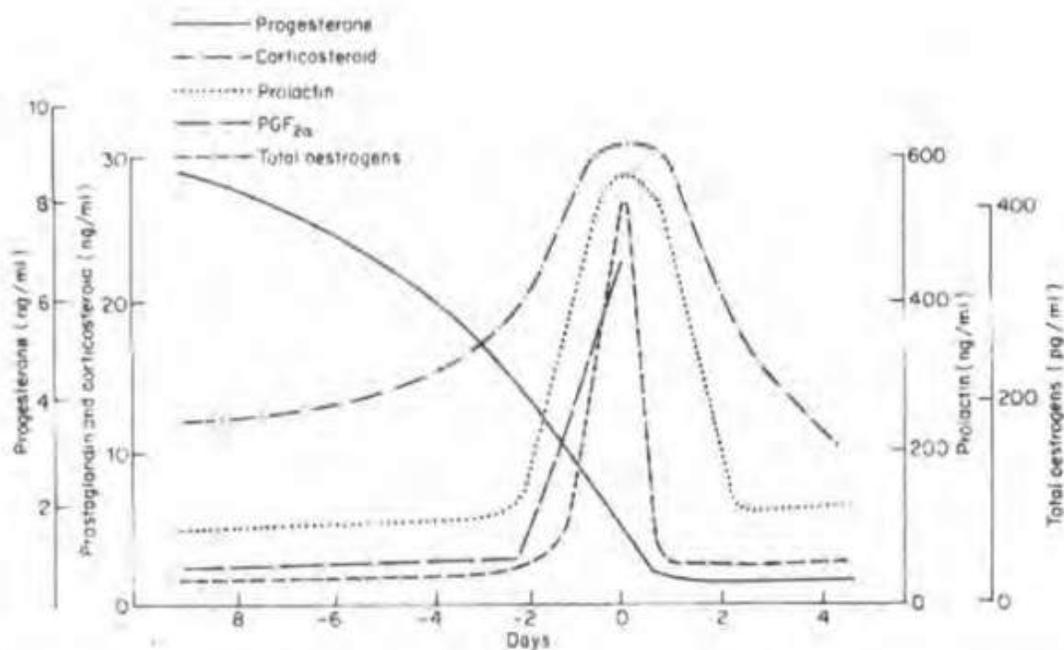
Setelah kurang lebih 50 hari umur kebuntingan, plasenta diperkirakan berperan utama dalam sintesis progesteron pada domba, dan bertanggungjawab menekan aktivitas myometrium dan memelihara kebuntingan. Penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi progesteron menurun sebelum kelahiran, yang mengakibatkan terhentinya bloking terhadap aktivitas myometrium. Perubahan ini dipicu oleh meningkatnya

secara tajam sekresi cortisol dari adrenal fetus, akibat dilepasnya ACTH fetus.

Dilepasnya ACTH secara tiba-tiba, tidak sepenuhnya dapat dimengerti. Teori mengatakan bahwa hal itu sebagai repons secara refleks dari fetus karena stimulus yang berasal dari hypothalamus. Stimulus ini berkaitan dengan kemampuan plasenta yang mulai kurang dalam menyediakan nutrisi yang cukup bagi kebutuhan fetus yang kian berkembang serta penyediaan pertukaran gas yang cukup. Teori juga mengatakan hal itu karena maturasi hypothalamus dan cortex adrenal.

Terdapat pula bukti pada domba, kambing dan tikus bahwa faktor penghambat stimulasi adrenal fetus adalah karena tidak adanya aktifitas stimulasi dari "corticotrophin-like" yang berada di hypothalamus fetus. Aktivitas alamiah ini tidak banyak diketahui, namun terlihat bahwa  $PGE_2$  dapat mendesak adanya stimulasi adrenal fetus pada saat ACTH tidak cukup dalam menstimulasi produksi cortisol. Secara sederhana, bertambahnya umur kebuntingan maka meningkatkan pula sensitifitas adrenal fetus untuk stimulasi ACTH.

Meningkatnya kortisol fetus, menstimulasi konversi progesteron yang berasal dari plasenta menjadi estrogen dengan cara mengaktifkan enzim plasenta yaitu  $17\alpha$ -hydroxylase, tepatnya progesteron hydroxylase melalui androstenedion menjadi estrogen. Konsekuensi dari meningkatnya estrogen dan menurunnya progesteron dalam sirkulasi perifer menjadikan tiga hal. Pertama, estrogen berpengaruh langsung atas myometrium, meningkatkan responnya terhadap oksitosin, kedua, estrogen menyebabkan melunaknya serviks dengan cara merubah jaringan kolagen, ketiga, estrogen bereaksi atas kompleks cotiledon-karuncula untuk memproduksi dan melepaskan  $PGF2\alpha$ . Perubahan selanjutnya dipicu oleh aktivasi enzim phospholipase  $A_2$  yang distimulasi oleh menurunnya konsentrasi progesteron dan meningkatnya estrogen. Enzim tersebut mensimulasi dilepaskannya asam arachidonat dari phospholipid. Jadi di bawah pengaruh enzim sintesa prostaglandin inilah terbentuknya  $PGF2\alpha$ . Selanjutnya stimulasi dari sintesis dilepaskannya hormon dari myometrium dapat pula dipicu oleh oksitosin dan stimulasi mekanik dari vagina.

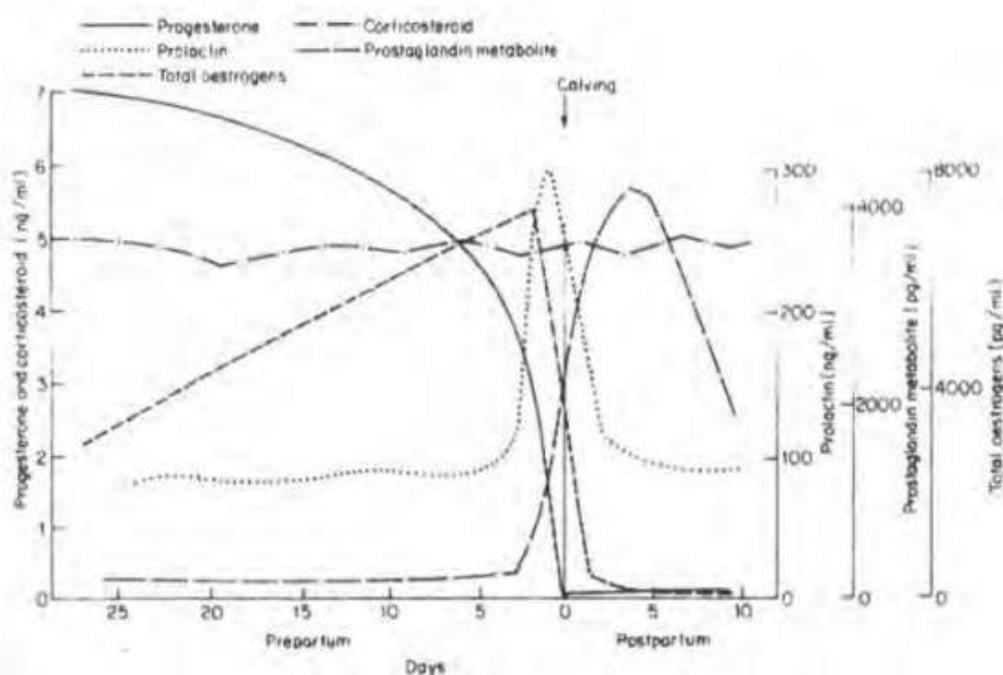


**Gambar 30.** Konsentrasi hormon dalam plasma pada domba sekitar waktu kelahiran ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) di dalam sirkulasi vena uterina, dan hormon-hormon lain dalam sirkulasi perifer), pada hari 0 kelahiran. (Sumber: Arthur, *et al*, 2001)

Prostaglandin berperan utama dalam menginisiasi kelahiran, karena struktur molekulernya yang larut dalam lemak dan air sehingga dapat mengalir dari sel ke sel melalui membran sel atau di antara sel dalam cairan ekstraseluler. Konsentrasi hormon domba pada saat kelahiran terlihat pada Gambar 30, sedangkan pada sapi terlihat pada Gambar 31. Dua macam prostaglandin diproduksi oleh uterus:  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dari endometrium dan pada saat perejanan pengeluaran fetus adalah prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ ) dari myometrium. Prostaglandin mempunyai fungsi yang luas antara lain memuluskan kontraksi otot, sebagai luteolisis, melunakkan kolagen servik dan menstimulasi sel-sel otot untuk perkembangan kontak area khusus yang disebut "gap junction", yang memungkinkan terjadinya denyut elektronik serta memastikan terjadinya kontraksi yang terkoordinir.

$\text{PGF}_{2\alpha}$  adalah faktor stimulasi instrinsik dari sel-sel otot polos dan pengeluarannya penting untuk menginisiasi kontraksi myometrial. Pengaruh dari kontraksi ini adalah untuk mendorong fetus ke arah

serviks dan vagina, yang kemudian menstimulasi reseptor sensorik dan menginisiasi reflex Ferguson, mengakibatkan dilepaskannya sejumlah besar oksitosin dari hipofisa posterior. Oksitosin juga menstimulasi kontraksi myometrial lebih lanjut. Oksitosin dan  $\text{PGF}_2\alpha$  bekerja bersama kontraksi uterus merupakan sistem mekanisme feed back positif sehingga fetus dapat keluar.



**Gambar 31.** Konsentrasi hormon dalam plasma pada sapi sekitar waktu kelahiran ( $\text{PGF}_2\alpha$  di dalam sirkulasi vena uterina, dan hormon-hormon lain dalam sirkulasi perifer), pada hari 0 kelahiran. (Sumber: Arthur, *et al.*, 2001)

Deteksi kebuntingan dini pada ternak sangat penting bagi sebuah manajemen reproduksi terutama bila ditinjau dari segi ekonomi. Bunting atau tidak bunting seekor hewan ternak mempunyai nilai ekonomis yang perlu dipertimbangkan bagi manajemen reproduksi yang harus diterapkan. Sesuai dengan anatomi saluran kelamin dan fisiologi masing-masing hewan, maka diagnosa kebuntingan dapat dilakukan dengan berbagai cara. Pemilihan metode tergantung pada spesies, umur kebuntingan, biaya, ketepatan dan kecepatan diagnosa. Secara umum, berbagai metode diagnosa kebuntingan dini diperlukan dengan mempertimbangkan beberapa hal:

1. Mengidentifikasi ternak yang tidak bunting segera setelah perkawinan atau IB sehingga waktu produksi yang hilang karena infertilitas dapat ditekan dengan penanganan yang tepat.
2. Sebagai pertimbangan apabila ternak harus dijual atau di *culling*
3. Untuk menekan biaya pada *breeding programme* yang menggunakan teknik hormonal yang mahal
4. Membantu manajemen ternak yang ekonomis  
(Jainudeen and Hafez, 2000)

Secara umum diagnosa kebuntingan dibedakan menjadi beberapa macam yaitu:

A. Secara Klinis terdiri dari:

1. Non Return Rate
2. Palpasi Rektal
3. Ultra Sound
  - Dopler
  - Echo
  - Real Time Scanning

4. Radiografi
- B. Secara Laboratoris
  1. Immunologik
    - Hormon
    - Early Pregnancy Associated Substance
  2. Biopsi vagina

### **NON RETURN RATE TO ESTRUS (NR)**

Metode ini didasarkan pada rekording/catatan reproduksi yang dibuat oleh pemilik ternak, metode ini didasarkan bahwa apabila ternak tersebut bunting maka tidak menunjukkan tanda estrus pada siklus berikutnya. Selama masa kebuntingan, konseptus menekan regresi korpus luteum (CL). Apabila tidak menampakkan tanda-tanda kembali estrus 21–24 hari setelah perkawinan atau inseminasi, maka diasumsikan ternak tersebut bunting. Pada sapi dan kerbau, ketidakhadiran estrus setelah perkawinan digunakan secara luas oleh peternak dan sentra-sentra IB sebagai indikator terjadinya kebuntingan. Ketepatan metode ini tergantung dari ketepatan deteksi estrusnya, selain itu di lapangan sering dijumpai bahwa ternak tersebut menunjukkan gejala birahi walaupun sebenarnya sudah bunting. Hal ini terjadi pada sekitar 10% ternak pada bulan pertama kebuntingan. Tidak adanya birahi bukanlah suatu bukti mutlak terhadap kebuntingan. Seekor betina yang tidak bunting mungkin tidak memperlihatkan birahi karena korpus luteum tidak beregresi secara normal (corpus luteum persistens) atau karena kematian embrio. Pada kerbau, penggunaan metoda NR ini tidak dapat dipercaya karena sulitnya mendeteksi birahi.

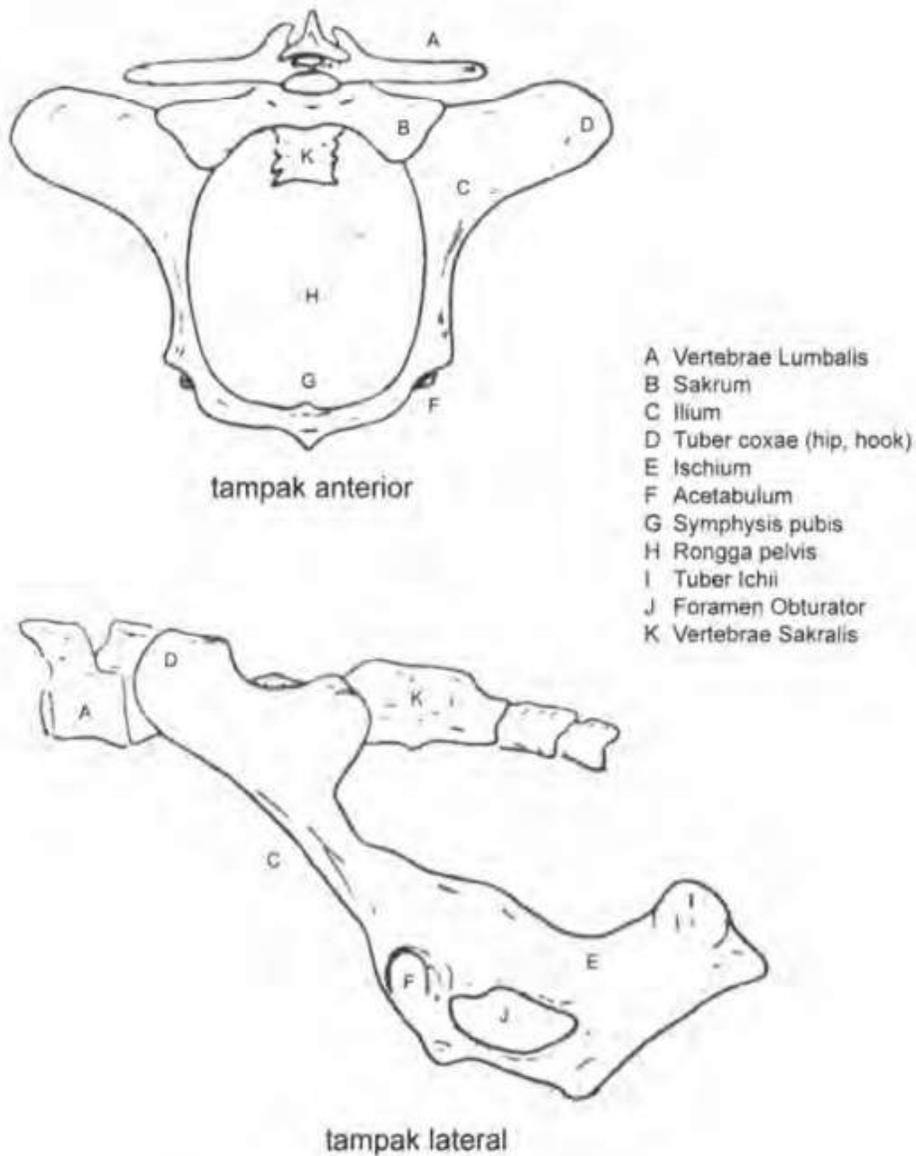
### **EKSPLORASI/PALPASI REKTAL**

Eksplorasi/palpasi rektal adalah metode diagnosa kebuntingan yang dapat dilakukan pada ternak besar seperti kuda, kerbau dan sapi. Prosedurnya adalah palpasi uterus melalui dinding rektum untuk meraba pembesaran yang terjadi selama kebuntingan, fetus atau membran fetus (Tabel 11). Teknik yang dapat digunakan pada tahap awal kebuntingan ini adalah akurat, dan hasilnya dapat langsung diketahui.

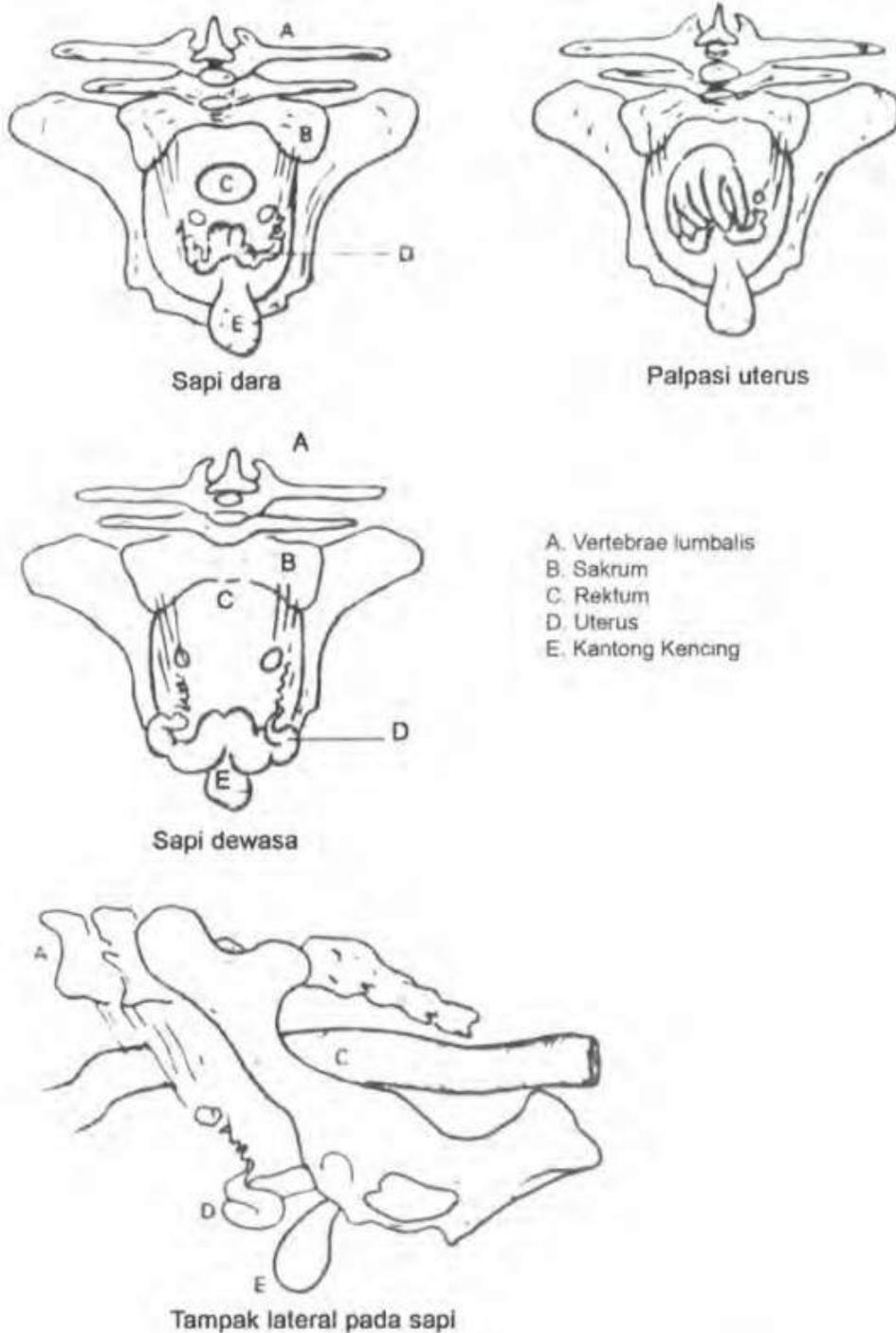
Pada ternak besar seperti sapi, kerbau dan kuda, cara yang paling praktis dan dapat diandalkan adalah diagnosa melalui rektal. Pada kuda diagnosa kebuntingan dapat pula dilakukan secara biologik.

Palpasi transrektal pada uterus telah sejak lama dilakukan. Teknik yang dikenal cukup akurat dan cepat ini juga relative murah. Namun demikian dibutuhkan pengalaman dan pelatihan bagi petugas yang melakukannya, sehingga dapat tepat dalam mendiagnosa. Teknik ini baru dapat dilakukan pada umur kebuntingan di atas 30 hari.

Pada sapi dan kerbau, satu-satunya cara yang paling sesuai dan paling praktis untuk diagnosa kebuntingan adalah dengan palpasi rektal. Diagnosa tersebut didasarkan pada asimetri, fluktuasi dan konsistensi, besar dan lokasi kornua uteri di dalam rongga pelvis atau rongga perut,

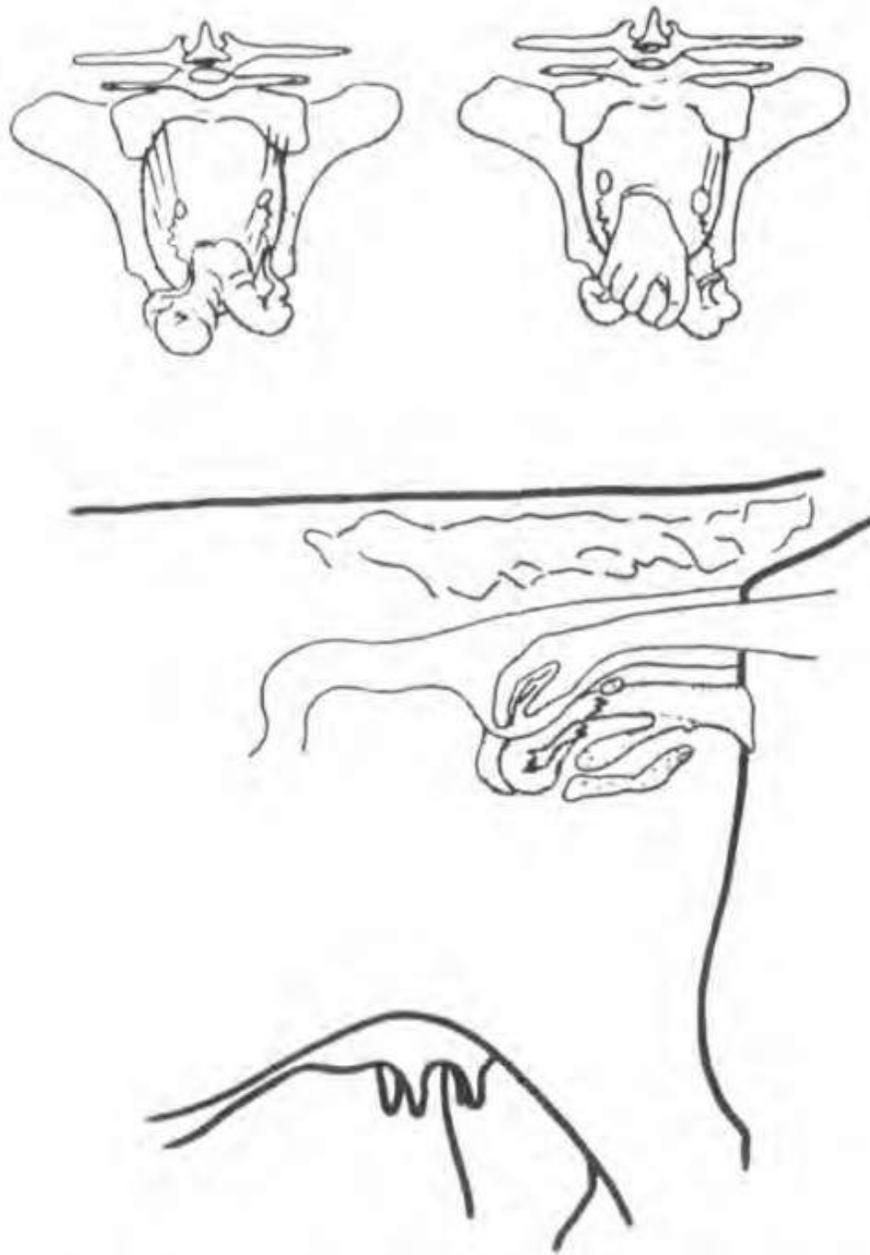


**Gambar 32.** Tulang pelvis tampak anterior dan lateral (Sumber: Arthur, *et al.*, 1989)



**Gambar 33.** Posisi uterus pada sapi dara dan sapi dewasa (sudah pernah beranak) Dalam keadaan tidak bunting (Sumber: Bearden, *et al.*, 2004)

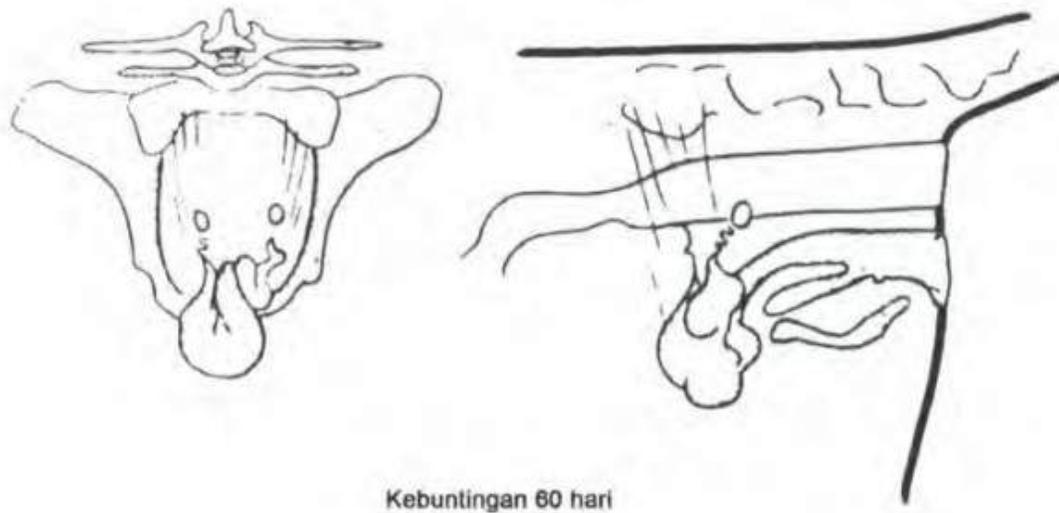
adanya membrana foetus, placentom, pembesaran serta *fremitus* pada arteria uterina media dan adanya pergerakan fetus itu sendiri. Sebelum memahami teknik diagnosa kebuntingan melalui palpasi rektal, sebaiknya terlebih dahulu mengetahui betul anatomi tubuh sapi bagian belakang.



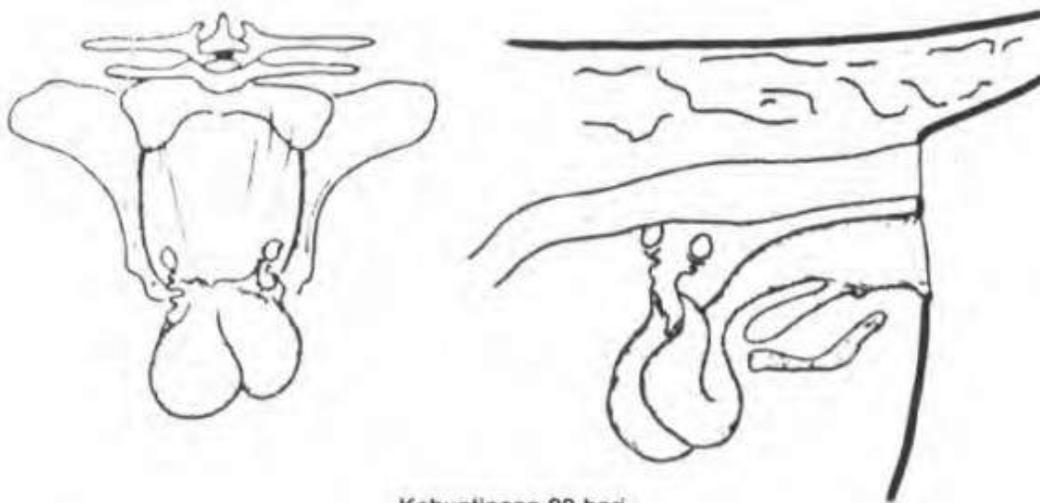
**Gambar 34.** Posisi uterus dalam rongga pelvis pada palpasi rektal pada umur kebuntingan 30 hari (Sumber: Bearden, *et al.*, 2004)

Rongga pelvis dibentuk oleh tulang pelvis, tulang vertebrae lumbalis dan sakrum untuk jelasnya dapat dilihat pada Gambar 32 dan 33. Baik dilihat dari anterior maupun lateral.

Pada sapi dalam keadaan tidak bunting, uterus pada umumnya berada di dalam kavum pelvis kecuali pada sapi yang sudah sering beranak atau yang terlalu gemuk, uterus dapat menggantung di lereng menuju kavum



Kebuntingan 60 hari



Kebuntingan 90 hari

**Gambar 35.** Posisi uterus pada palpasi rektal pada umur kebuntingan 60 dan 90 hari (Sumber: Bearden, *et al.*, 2004)

abdominal. Pada Gambar 34 dapat dilihat letak uterus dalam keadaan bunting dini, umur kebuntingan 30 hari, terjadi pembesaran pada salah satu kornua uteri (kornua uteri asimetris), uterus masih berada di dalam kavum pelvis.

Pada umur kebuntingan 3 bulan (90 hari) uterus beserta kornua uteri berada ditereng menuju kavum abdominal seperti yang terlihat pada Gambar 35.

Tabel 11. Diagnosa Kebuntingan pada Sapi, Kerbau dan Kuda melalui palpasi rektal

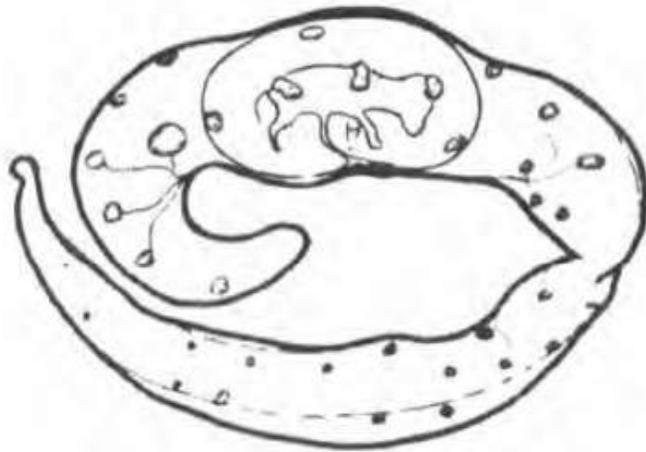
Spesies	Umur Kebuntingan (bulan)	Perubahan yang terjadi
Sapi dan kerbau	Pertama	Kornua uteri asimetris dengan KL yang tumbuh pada satu ovarium, vagina kering dan lengket, lendir tebal pada saluran serviks
	Ke dua	Pembesaran tanduk uterus karena adanya cairan fetus, mengembang dan tegang; dinding ganda uterus dan plasenta; "Slip membran foetal"; sekresi lendir gelatinous pada serviks
	Ke tiga	Uterus mulai turun ke abdomen; fluktuasi, fetus teraba; fremitus pada a.uterina media;
	Ke empat-ke tujuh	Uterus berada pada lantai abdominal, fetus sulit diraba, cotyledon: diameter 2-5 cm teraba pada dinding uterus, arteri uterina media hipertrofi dan terjadi fremitus; kelenjar mammae pada sapi dara membesar
	Ke tujuh - menjelang lahir	Cotyledon, fremitus dan bagian dari fetus dapat diraba; fetus teraba; labiae vulva membengkak
Kuda	Pertama	Serviks kontraksi dan statis, tanduk uterus membengkak
	Ke dua	Kantong chorioallantois pada bagian sepertiga bawah ventral tanduk uterus, tanduk uterus membengkak
	Ke tiga	Kantong chorioallantois berkembang cepat dan turun ke badan uterus. Uterus mulai turun
	Ke empat	Permukaan dorsal uterus teraba seperti kubah menggebung. Fetus dan bagian fetus teraba
	Ke lima - ke tujuh Ke tujuh- menjelang lahir	Uterus terletak jauh di dasar rongga abdominal Fetus lebih mudah teraba. Uterus mulai naik

(Sumber: Jainudeen and Hafez, 2000)

Pada Tabel 11, dapat dijadikan patokan dalam melakukan diagnosa kebuntingan pada sapi dan kerbau.

Adanya korpus luteum dan sedikit pembesaran pada salah satu kornua uteri dibandingkan dengan kornua lain sangat mungkin menandakan kebuntingan muda pada sapi. Karunkula besar yang ditemukan di sekeliling fetus umumnya dicapai melalui palpasi rektal pada umur kebuntingan sekitar 16 minggu, kemudian uterus berpindah ke cranio-

ventral ke dalam rongga perut. Kebuntingan ada hubungannya dengan pembesaran pembuluh darah uterus terutama a.uterina media. Pembuluh darah tersebut menjadi besar dan pada palpasi rektal terasa bergetar/ berdesir disebut "fremitus", yang makin nyata dengan bertambahnya umur kebuntingan.



Fetus 90 hari dalam membran



Pada fetus 4 bulan, teraba arteri uterina media

**Gambar 36.** Selaput fetus dengan kotiledon pada umur kebuntingan 90 hari dan terabanya fremitus arteria uterina media pada umur kebuntingan 4 bulan (Sumber: Hafez ESE, 1987)

Chorioallantois dapat terasa sebagai suatu struktur terpisah di dalam kornua uteri dengan menjepit kornua uteri yang bunting tersebut dan membiarkan selip di antara jari-jari. Adanya lipatan ganda dari chorioallantois yang disebut "selip membran fetus" dapat dipalpasi sejak sekitar 5 minggu masa kebuntingan. Diagnosa dengan cara ini lebih mudah apabila dilakukan pada bagian kornua yang paling lebar. Dengan berlanjutnya umur kebuntingan, maka terjadi penurunan uterus ke dalam rongga abdomen membuat dinding abdomen menurun dan terlihat pembesaran perut sebagai akibat pembesaran fetus. Kelenjar mammae membesar dan mulai menghasilkan kolustrum beberapa hari sebelum partus. Vulva terlihat membengkak dan biasanya mengeluarkan suatu mukus tebal. Pengendoran dinding abdomen, penurunan kedua legok lapar (flank) dan penurunan kedua sisi belakang di samping pangkal ekor merupakan tanda bahwa kelahiran sudah mendekat.

### **Diagnosa kebuntingan pada kuda**

Pada prinsipnya diagnosa kebuntingan pada kuda melalui palpasi rektal hampir sama dengan pada sapi, namun yang perlu diingat bahwa kornua uteri melegok ke dalam dan masa kebuntingannya jauh lebih lama daripada sapi. Umur kebuntingan yang paling mudah dilakukan diagnosa melalui palpasi rektal pada kuda adalah sekitar umur 30 sampai 45 hari, semasa uterus dan isinya masih berada di dalam rongga pelvis dan dapat digenggam seluruhnya. Suatu pembesaran yang bundar dan jelas batas-batasnya pada kornua uteri hampir pasti menandakan adanya kebuntingan. Bundaran tersebut adalah kantong chorioallantois yang menggebung dan terdapat pada sepertiga bagian ujung kornua uteri. Pada umur kebuntingan 30 hari bundaran tersebut mempunyai diameter 2 sampai 3 cm dan pada 45 hari mencapai ukuran sebesar jeruk peras. Umumnya terjadi kebuntingan pada kornua sebelah kanan. Uterus mulai menurun ke ruang abdomen pada umur 4 bulan dan kembali ke atas pada umur 7 bulan.

### **ULTRASONOGRAFI**

Ultrasonography merupakan alat yang cukup modern, dapat digunakan untuk mendeteksi adanya kebuntingan pada ternak secara dini. Alat ini menggunakan *probe* untuk mendeteksi adanya perubahan di dalam rongga abdomen. Alat ini dapat mendeteksi adanya perubahan

bentuk dan ukuran dari *cornua uteri*. Harga alat ini masih sangat mahal, diperlukan operator yang terlatih untuk dapat menginterpretasikan gambar yang muncul pada monitor. Ada resiko kehilangan embrio pada saat pemeriksaan akibat traumatik pada saat memasukkan probe. Pemeriksaan kebuntingan menggunakan alat ultrasonografi ini dapat dilakukan pada umur kebuntingan antara 20–22 hari, namun lebih jelas pada umur kebuntingan diatas 30 hari.

Tabel 12. Kriteria diagnostik dan ketepatan teknik ultrasonografi

Spesies	Teknik	Lokasi Transducer	Waktu setelah kawin (hari)	Kriteria Diagnosa	Ketepatan (%)
Kuda	B-mode RT	Transrectal	9	Vesikel embrio	100
Sapi	B-mode RT	Transrectal	12 20	Vesikel embrio Fetus, detak jantung	33 100
Kerbau	B-mode RT	Transrectal	30	Fetus, cairan fetus	?
Domba dan Kambing	Doppler A-mode	Transabdominal Transabdominal	60	Detak jantung fetus	

(Sumber: Jainuden dan Hafez, 2000 ).

Tabel 13. Beberapa keuntungan menggunakan alat ultrasonografi pada ternak

Spesies Ternak	Keuntungan
Kuda	Deteksi kebuntingan kembar dapat dilakukan pada umur kebuntingan 10–15 hari dibandingkan dengan palpasi rektal pada hari ke 17–21
Sapi	Dapat mendeteksi detak jantung fetus pada hari ke 20–25 yang berguna untuk mengetahui kematian embrio, deteksi genital tubercle pada hari ke 55 dan scrotal swelling dan puting susu pada hari ke 90 yang berguna untuk menentukan jenis kelamin fetus
Domba dan Kambing	Dapat memperkirakan jumlah anak sekelahiran setelah hari ke 40. (Domba) dan ke-35 pada Kambing. Dapat membedakan hidrometra dengan kebuntingan
Babi	Dapat mendiagnosa kebuntingan awal yaitu hari ke-28

(Sumber: Jainuden dan Hafez, 2000)

Gelombang ultrasonografi tidak terdengar oleh telinga manusia dan dioperasikan pada frekuensi 1–10 megahertz (MHz). Ada dua tipe ultrasonografi yang digunakan pada manusia dan kedokteran hewan yaitu: fenomena Doppler dan prinsip pulse-echo.

Pada fenomena Doppler transducer atau probe ketika diaplikasikan pada dinding abdominal atau dimasukkan ke dalam rektum, akan memancarkan cahaya gelombang frekuensi tinggi (ultrasonic). Pergerakan jantung fetus dan aliran darah dalam fetus (pembuluh umbilical) serta sirkulasi maternal (arteri uterina) merubah frekuensi gelombang dan memantul kembali ke probe dan dikonversi ke suara yang dapat terdengar. Sedang pada pulse-echo ultrasound getaran ultrasound yang digerakkan oleh kristal piezoelectric dalam transducer ketika kontak dengan jaringan akan memantul kembali ke transducer kemudian dikonversi ke dalam energi elektrik dan didisplay pada oscilloscope.

Prinsip dasar diagnostik secara fisik dari ultrasonografi telah banyak diketahui. Komponen utama dari alat ultrasound adalah: a. Generator elektrik pulse, b. Transducer, c. scan konverter dan d. video display. Kriteria diagnostik dan ketepatan teknik ultrasonografi dapat dilihat pada Tabel 12. Sedang beberapa keuntungan dari penggunaan alat ini pada ternak tertera pada Tabel 13.

## **DIAGNOSA IMUNOLOGIK**

Teknik Imunologik untuk diagnosa kebuntingan berdasarkan pada pengukuran konsentrasi cairan yang berasal dari konseptus, uterus atau ovarium yang memasuki aliran darah induk, urin dan air susu. Pada Tabel 14. Berikut ini beberapa tes imunologik yang dipergunakan untuk mendeteksi adanya kebuntingan.

Test imunologik sebagaimana tertera pada **Tabel 14**, mengukur dua macam cairan yaitu:

1. Pregnancy Specific yang hadir dalam peredaran darah maternal: eCG dan EPF
2. Pregnancy Not Specific, perubahan-perubahan selama kebuntingan, konsentrasi hormon alam darah maternal, urine dan air susu, contoh: progesteron dan estron sulfat.

Beberapa *protein-like substance* telah diidentifikasi dari dalam peredaran darah maternal selama terjadi kebuntingan. Substansi ini merupakan

**Tabel 14.** Diagnosa Kebuntingan berdasarkan metoda Imunologik pada Ternak

Diagnosa Kebuntingan	Prinsip Metoda	Waktu Kebuntingan	Spesies Ternak
Early Pregnancy Factor	Deteksi adanya Immunosuppressive faktor yang disebabkan oleh Fertilisasi	Pre implantasi	Sapi, Domba dan Babi
Progesteron	Perkiraan aktivitas Luteal	Implantasi	Semua spesies ternak
Estron Sulfat	Penentuan adanya fungsi plasenta foetalis	Postimplantasi	Semua sepesies ternak
Equine Chorionic Gonadotropin	Penentuan adanya fungsi plasenta foetalis	Postimplantasi	Kuda
Pregnancy Associated Substance	Identifikasi antigen spesifik adanya kebuntingan	Postimplantasi	Sapi

Sumber: Jainudeen dan Hafez 2000

produk yang berasal dari konseptus yang dapat digunakan sebagai indikator adanya kebuntingan (Jainudeen dan Hafez, 2000).

Interaksi konseptus dengan sistem imun melibatkan baik anti-spermatozoa maupun respons imun anti-konseptus yang membatasi keberhasilan kebuntingan dan juga membatasi efek yang menguntungkan dari pengeluaran sitokin dari sel-sel lymphoid pada perkembangan embrio dan ekspresi gennya (Hansen, 1995). Sistem imun ini bekerja di uterus maka terdapat respons imun anti-konseptus yang potensial. Juga ada beberapa sistem kontrol yang membatasi respon imun anti-konseptus. Hal ini terutama karena tidak adanya atau sedikit ekspresi major histocompatibility antigen pada trophoblast. Aktivasi respons imun anti-konseptus yang mengarah pada respons sitolitik selanjutnya dibatasi oleh kehadiran molekul-molekul yang dapat menghambat transformasi lymphosit. Peristiwa ini terutama karena adanya prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) dari plasenta dan jaringan endometrial, interferon-tau ( $IFN-\tau$ ) dari sel-sel trophoblast selama awal kebuntingan dan protein endometrial yang disebut uterin milk protein (UTMP) (Hansen, 1995).

Early pregnancy factor (EPF) pertama kali dilaporkan berada dalam sirkulasi darah wanita hamil (pre-implantasi stage), kemudian dilaporkan ditemukan pula ditemukan pada babi, domba dan sapi. EPF bersifat immunosuppressive, dapat dideteksi dari serum dalam beberapa hari setelah konsepsi pada babi, domba dan sapi. EPF juga merupakan bioassay, berdasarkan formasi inhibitorinya.

Pregnancy-Associated Antigen (PSA) yaitu antigen spesifik pada kebuntingan yang dilaporkan terdapat dalam jaringan maternal pada spesies ternak termasuk domba, sapi dan kuda. Sebagian besar antigen ini dapat dideteksi dalam darah maternal selama kebuntingan.

*Bovine conceptus* memproduksi beberapa signal selama awal kebuntingan (Jainudeen dan Hafez, 2000). Protein dari jaringan plasenta ini sebagian sudah berhasil dipurifikasi yaitu pregnancy specific protein B (bPSPB). bPSPB ini dapat dideteksi dengan menggunakan teknik radio immuno assay (RIA) mulai hari ke 24 kebuntingan sampai kelahiran (Sasser, *et al.*, 1986). RIA berdasarkan bPSPB ini lebih akurat dari pada RIA berdasarkan progesteron, karena bPSPB ini adalah protein *pregnancy specific*.

bPSPB ini tidak terdeteksi pada air susu atau urine. Dan bPSPB ini hadir terus dalam darah sampai beberapa bulan setelah kelahiran sehingga dapat mempengaruhi diagnosa dini kebuntingan apabila digunakan sebagai bahan marker kit diagnostik.

Selain bPSPB, protein pregnancy specific yang lain adalah pregnancy serum protein (PSP60) yang dapat dideteksi dengan RIA pada hari ke-28 kebuntingan pada sapi (Mialon, *et al.*, 1994).

Progesteron berperan utama dalam menghambat respon imun yang difasilitasi oleh sekresi dari endometrium yaitu uterin milk protein (UTMP).

**Tabel 15.** Diagnosa kebuntingan dengan metode imunologi pada ternak

Tes kebuntingan	Prinsip	Umur Kebuntingan	Spesies
Early Pregnancy Factor	Mendeteksi adanya faktor immunosupresif hasil dari fertilisasi	Preimplantasi	Sapi, Domba, dan babi
Progesteron	Perkiraan aktivitas luteal	Implantasi	Semua ternak
Estrone Sulfat	Pertanda fungsi plasenta fetalis	Postimplantasi	Semua ternak
Equine Chorionic Gonadotropin	Pertanda fungsi plasenta fetalis	Postimplantasi	Kuda
Pregnancy associated Substances	Identifikasi antigen yang spesifik untuk kebuntingan	Postimplantasi	Sapi

(Sumber: Jainuden dan Hafez, 2000)

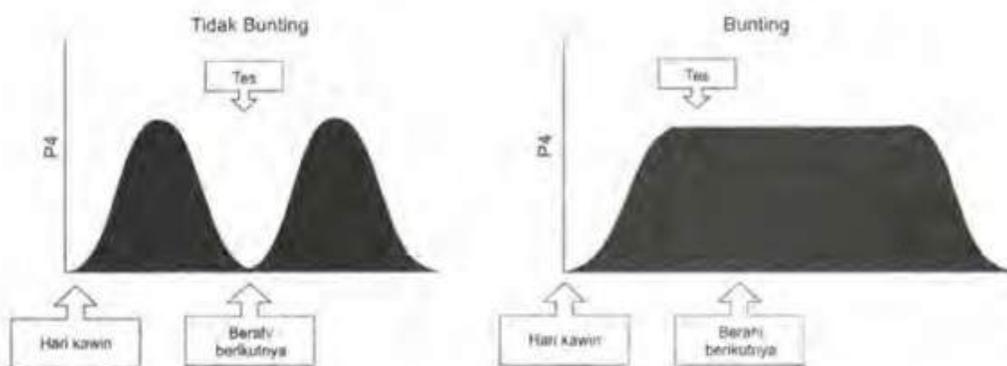
## DIAGNOSA KEBUNTINGAN BERDASARKAN KONSENTRASI HORMON

Pengukuran hormon-hormon kebuntingan dalam cairan tubuh dapat dilakukan dengan metode RIA dan ELISA. Metode-metode yang menggunakan plasma dan air susu ini, dapat mendiagnosa kebuntingan pada ternak lebih dini dibandingkan dengan metode rektal (Jainudeen dan Hafez, 2000).

### PROGESTERON

Progesteron dapat digunakan sebagai test kebuntingan karena CL hadir selama awal kebuntingan pada semua spesies ternak. Konsentrasi progesteron dapat diukur dalam cairan biologis seperti darah dan susu, kadarnya menurun pada hewan yang tidak bunting. Progesteron rendah pada saat tidak bunting dan tinggi pada hewan yang bunting (Gambar 37).

Test pada susu lebih dianjurkan dari pada test pada darah, karena konsentrasi progesteron lebih tinggi dalam susu daripada dalam plasma darah. Lagi pula sample susu mudah didapat saat pemerah tanpa menimbulkan stress pada ternaknya. Sample susu di test menggunakan radio immuno assay (RIA). Sample ini dikoleksi pada hari ke 22–24 setelah inseminasi. Teknik koleksi sample bervariasi namun lebih banyak diambil dari pemerahan sore hari. Bahan preservasi seperti potasium dichromate atau mercuris chloride ditambahkan untuk menghindari susu menjadi basi selama transportasi ke laboratorium. Metoda ini cukup akurat, tetapi



**Gambar 37.** Prinsip dari peneraan progesteron (P4) untuk diagnosa kebuntingan pada ternak. Test dilakukan pada susu atau darah selama satu siklus dari perkawinan atau inseminasi (Jainudeen dan Hafez, 2000)

relatif mahal, membutuhkan fasilitas laboratorium dan hasilnya harus menunggu beberapa hari.

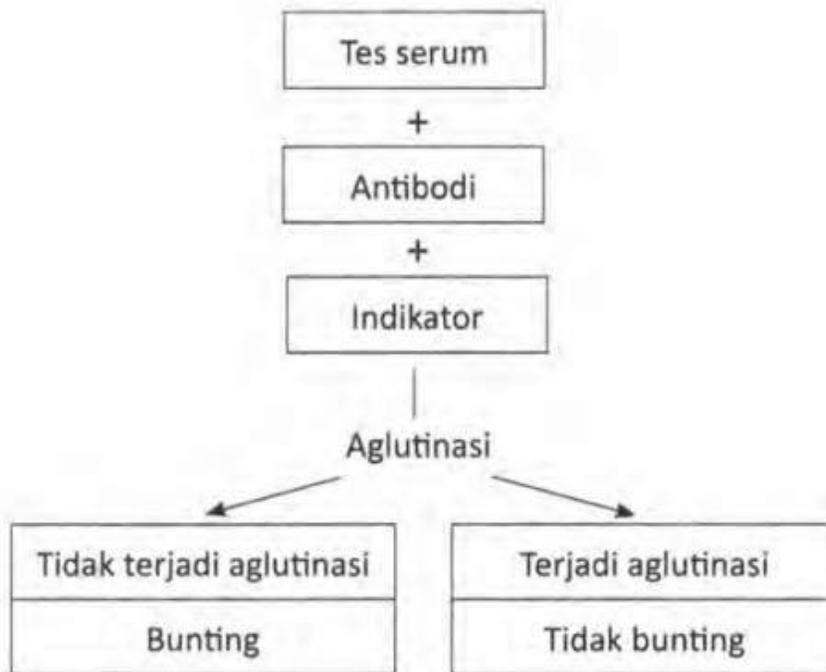
"Kit" progesteron susu sudah banyak digunakan secara komersial di peternakan-peternakan dan dapat mengatasi problem yang disebabkan oleh penggunaan RIA yaitu antara lain karena keamanan penanganan dan disposal radioaktifnya. Test dapat dilakukan baik dengan enzyme-linked immuno assay (ELISA) maupun latex agglutination assay. Evaluasi hasilnya berdasarkan warna atau reaksi aglutinasi yang terjadi, dibandingkan dengan standard yang sudah diketahui (Kaul and Prakash, 1994).

Test progesteron susu lebih sesuai untuk mendiagnosa ketidakbuntingan dari pada kebuntingan dan dapat mengidentifikasi hewan yang tidak bunting jauh lebih dini dari pada dengan metoda palpasi rektal. Test progesteron susu aplikasinya terbatas pada spesies-spesies ternak lain. ELISA assay P4 pada hari ke-24 post inseminasi, adalah 100% akurat untuk yang tidak bunting dan 77% untuk yang bunting (Kaul and Prakash, 1994). Karena domba tidak laktasi pada saat kawin, maka test dilakukan dengan sampel darah. Pada kambing, test ELISA dapat digunakan untuk diagnosa dini dengan sample susu yang diambil pada hari ke-20 setelah perkawinan (Engeland, *et al.* 1997), tetapi gagal untuk membedakan kebuntingan dengan hydrometra. Sedang pada babi dan kuda, keakuratan test ini adalah rendah karena corpus luteum persisten (CLP) menyebabkan pseudopregnancy pada hewan yang tidak bunting.

### **ESTRON SULFAT**

Estron sulfat adalah derivat terbesar estrogen yang diproduksi oleh konseptus dan dapat diukur dalam plasma maternal, susu atau urine pada semua species ternak. Estron sulfat dapat dideteksi dalam plasma lebih awal pada babi ( hari ke-20) dan kuda (hari ke-40), dibandingkan pada domba dan kambing (hari ke 40–50) atau sapi (hari ke-72).

Kedua konsentrasi hormon baik estron sulfat maupun eCG dapat digunakan untuk mendiagnosa kebuntingan pada kuda setelah hari ke 40 kebuntingan. Karena fetus yang berkembang mengeluarkan sejumlah besar estron sulfat ke dalam sirkulasi maternal antara hari ke 75–100 kebuntingan, maka estron sulfat lebih dapat dimanfaatkan dari pada eCG untuk mengetahui adanya kehadiran fetus.



**Gambar 38.** Prinsip Hemagglutination Test untuk deteksi eCG atau PMSG. Inhibisi terhadap hemagglutinası hasilnya positif berarti terjadi kebuntingan. Apabila terjadi hemagglutinası artinya negatif yaitu tidak bunting. (Jainudeen dan Hafez, 2000)

### **GONADOTROPIN**

Equine chorionic gonadotropin (eCG atau PMSG) muncul dalam darah kuda 40 hari setelah konsepsi dan deteksi kehadirannya merupakan bukti terjadinya kebuntingan. Diagnosa kebuntingan secara imunologi pada kuda berdasarkan pada eCG tersebut, dimana kehadirannya dalam sampel darah diperiksa dengan hemagglutination – inhibition ( HI ) test. Bila terjadi aglutinasi dari sel darah merah berarti negative (yaitu tidak bunting) dan apabila terjadi inhibisi dari aglutinasi, artinya hasilnya positive, terlihat pada skema Gambar 38. Test ini akan lebih akurat apabila dilakukan antara hari ke 50 dan 100 kebuntingan. Pada kejadian fetus yang mati dalam periode ini, plasma eCG akan tetap tinggi. Oleh sebab itu apabila pengukuran eCG dilakukan setelah fetus mati, maka akan menghasilkan *false positive*.

### **MATERNAL RECOGNITION OF PREGNANCY**

Keberhasilan perkawinan dan proses fertilisasi , diikuti oleh konseptus yang memberikan sinyal kehadirannya kepada sistem maternal

serta memblok regresi korpus luteum (KL) guna memelihara produksi progesteron oleh sel-sel lutealnya. Pemeliharaan atau *maintenance* KL adalah penting untuk berlangsungnya kebuntingan pada semua spesies ternak. Konseptus mensintesa atau mensekresi steroid dan atau protein sebagai tanda atau sinyal kehadirannya pada sistem maternal. Molekul-molekul ini mengatur sintesa dan atau merilis luteolitik prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) dari uterus yang dapat mencegah terjadinya regresi KL (Geisert and Malayer, 2000). Selama periode kritis sekresi  $PGF_{2\alpha}$  dari uterus, konseptus harus dapat mengatasi sebagian besar endometrium maternal yang mengatur produksi  $PGF_{2\alpha}$ . Pada babi, proses ini dilakukan oleh multiple konseptus, sedang pada kuda proses ini terjadi oleh adanya migrasi dari konseptus. Periode kritis pemberian sinyal oleh konseptus untuk memblok luteolisis dan memungkinkan berlangsungnya suatu kebuntingan inilah yang disebut sebagai *maternal recognition of pregnancy*.

Pada domba, protein yang disekresi oleh konseptus antara hari ke 12 dan 21 kebuntingan, menghambat produksi  $PGF_{2\alpha}$  oleh endometrium uterus. Produk antiluteolitik yang memiliki berat molekul rendah ini merupakan protein asam yang diproduksi oleh konseptus antara hari ke 12 dan 21 kebuntingan pada domba, dikenal dengan nama protein tropoblast 1 atau *ovine tropoblast-1* (oTP-1). Protein ini mempunyai sekuen asam amino yang tinggi dan homolog dengan sebuah kelas protein yang disebut interferon yang saat ini dikenal dengan ovine interveron-tau (oIFN- $\tau$ ) (Bazer *et al*, 1977). Sel-sel trophoblast memproduksi sejumlah besar interferon tau (IFN- $\tau$ )

Pada sapi, *maternal recognition* terjadi antara hari ke 16 dan 19 kebuntingan (Thatcher, *et al*. 1995). Konseptus sapi memproduksi sejumlah protein asam dengan berat molekul rendah meliputi bovine trophoblast protein-1 (bTP-1). Sebagaimana oTP-1, bTP-1 ini juga diklasifikasikan dalam interferon-tau dan disebut sebagai bovine IFN- $\tau$  (bIFN- $\tau$ ). Endometrium sapi bunting memproduksi endometrium prostaglandin synthesis inhibitor (EPSI) yang secara spesifik menekan sintesa  $PGF_{2\alpha}$  (Gross, *et al*, 1988 dan Helmer *et al*, 1989). Inhibitor ini muncul sebagai asam linoleat. Rasio asam linoleat dengan asam arakhidonat (precursor  $PGF_{2\alpha}$ ) lebih tinggi pada sapi bunting dari pada sapi yang tidak bunting, hal ini mengarah pada pentingnya peran merubah komposisi lipid pada jaringan endometrium pada *maternal recognition of pregnancy* pada sapi (Staples, *et al*, 1998).

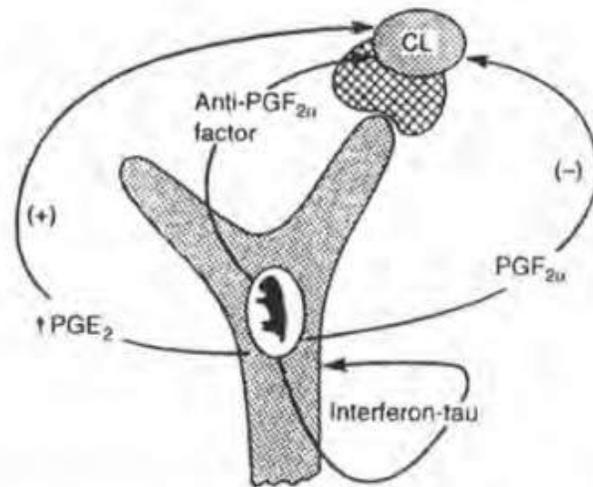
*Maternal recognition of pregnancy* dapat diartikan sebagai interaksi antara unit maternal dengan produk dari konseptus yang merupakan sinyal pada induknya akan kebutuhan untuk memelihara kebuntingan yang

terjadi (Thatcher, *et al.*, 1995). Komunikasi ini dapat terjadi pada beberapa tahap kritis selama kebuntingan, namun satu tahap penting proses ini pada ruminansia, melibatkan pengaturan paracrine oleh konseptus dari dasar endometrium yang dapat melemahkan sekresi  $\text{PGF}_{2\alpha}$  yang bersifat luteolitik. Efek antiluteolitik dari konseptus ini menurut Thatcher 1986, adalah penyebab utama keberadaan KL pada domba dan sapi.

Maternal recognition dan pemeliharaan kebuntingan dipengaruhi oleh embrio melalui sekresi interferon-tau ( $\text{IFN-}\tau$ ).  $\text{IFN-}\tau$  adalah senyawa antiluteolitik yang menghalangi lisisnya KL dengan cara menghambat rilis  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dari uterus, dan penghambatan ini dibarengi dengan penurunan reseptor oxytocin endometrium (Flint, 1995). Ketidakmampuan embrio memproduksi jumlah  $\text{IFN-}\tau$  yang cukup merupakan salah satu penyebab kematian embrio (Kerbler, *et al.*, 1997).

Mauer dan Echterkamp (1982) telah menunjukkan bahwa konsentrasi progesteron pada individu betina yang menurun, dapat menyebabkan kematian embrio. Sedang Garret *et al.* (1988) membuktikan bahwa perkembangan dan pertumbuhan embrio meningkat dengan diberikannya progesteron secara eksogenus. Kerbler, *et al.*, 1997 melaporkan adanya sebuah korelasi positif antara konsentrasi progesteron dalam plasma maternal dengan sintesa  $\text{IFN-}\tau$ . Oleh sebab itu, kelangsungan hidup embrio pada sapi dapat meningkat melalui penggunaan progesteron eksogenus guna meningkatkan perkembangan embrio tersebut serta meningkatkan sekresi  $\text{IFN-}\tau$ . Mekanisme kerja interferon terlihat pada Gambar 39.

Pada sapi,  $\text{IFN-}\tau$  disekresi antara hari ke 15–24 kebuntingan (Helmer *et al.* 1987), tetapi KL harus tetap hadir melebihi pengaruh  $\text{IFN-}\tau$ . Presevasi KL ini disempurnakan dengan pregnancy-specific protein B (PSPB) dan kemampuannya nyata dalam meningkatkan sintesa endomerial dari prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) (Del Vecchio *et al.* 1990). PSPB juga cenderung untuk meningkatkan  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , tetapi peningkatannya tidak signifikan sehingga menghasilkan peningkatan rasio  $\text{PGE}_2$ :  $\text{PGF}_{2\alpha}$  yang sesuai bagi pemeliharaan korpus luteum (Del Vecchio *et al.* 1995).  $\text{PGE}_2$  adalah substansi yang luteotropik dan atau luteoprotektif pada sapi. Sasser *et al.* 1986 berhasil mendeteksi PSPB pada sirkulasi darah induk domba pada 15 hari kebuntingan dan Kiracofe *et al.* 1993 menunjukkan bahwa PSPB dapat diukur sampai periode post partum. Sebagaimana  $\text{IFN-}\tau$ , PSPB juga berasal dari tropoblast (Martal *et al.* 1997) dan sekresinya dipengaruhi oleh progesteron dengan cara yang sama seperti pengaruhnya pada  $\text{IFN-}\tau$ . Oleh karena itu, progesteron eksogen dapat membantu pemeliharaan CL pada tahap kebuntingan diatas hari ke 24.



**Gambar 39.** Mekanisme kerja interferon-tau (IFN- $\tau$ ) pada endometrium uterus sapi, kambing dan domba (Sumber: Gordon, 2005)

Ekspresi reseptor oxytocin (OTR) dalam endometrium uterus berperan penting dalam inisiasi luteolisis. Selama awal kebuntingan, konseptus mensekresi IFN- $\lambda$  yang menghambat regulasi OTR dan proses luteolisis (Robinson *et al.* 1999). Oxytocin disekresi dari CL dan juga dari neurohypofisa, mengikat pada reseptor oxytocin endometrial, menginisiasi sekresi PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  yang dengan konsekuensi terjadinya regresi luteal. Pada sapi, awal timbulnya reseptor oxytocin yang mengawali luteolisis terjadi pada hari ke 15–17.

Pada awal kebuntingan, pengaturan reseptor oxytocin dan konsekuensi luteolisisnya dihambat oleh sekresi IFN- $\tau$  dari tropodectoderm mulai hari ke 12–25 pada sapi dan hari ke 10–21 pada domba. Pada domba, IFN- $\tau$  menekan ekspresi reseptor oxytocin pada konsentrasi transkripsi. Pada kebuntingan unilateral pada domba, penekanan reseptor oxytocin terjadi pada tanduk/*cornua* uteri yang berisi kebuntingan saja, hal ini menunjukkan bahwa IFN- $\tau$  bekerja secara lokal bukan sistemik (Lamming *et al.* 1995).

## PERAN HORMON

Progesteron mempunyai peran dominan selama kebuntingan terutama pada tahap-tahap awal. Apabila dalam uterus tidak terdapat embrio pada hari ke 11–13 pada babi serta pada hari ke 15–17 pada domba, maka PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  akan dikeluarkan dari endometrium dan disalurkan melalui pola sirkulasi ke ovarium yang dapat menyebabkan regresinya korpus

luteum (Bearden and Fuquay, 2000). Apabila  $\text{PGF}_{2\alpha}$  diinjeksikan pada awal kebuntingan, maka kebuntingan tersebut akan berakhir. Oleh sebab itu, embrio harus dapat berkomunikasi tentang kehadirannya kepada sistem maternal sehingga dapat mencegah  $\text{PGF}_{2\alpha}$  yang dapat menginduksi luteolisis. Proses biokimia di mana embrio memberi sinyal kehadirannya inilah yang disebut sebagai "maternal recognition of pregnancy".

Pada sapi dan domba, unit embrionik memproduksi suatu protein, yang disebut bovine interferon- $\tau$  dan ovine interferon- $\tau$ . Pada kedua spesies tersebut, protein ini mempunyai perangkat antiluteolitik melalui pengubahan biosintesa prostaglandin dan pengaturan reseptor uterin-oxytocin (Gambar 1). Baik bovine interferon- $\tau$  pada sapi maupun ovine interferon- $\tau$  pada domba, telah dilaporkan dapat menghambat sintesa  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dari endometrium. Pada domba, ovine interferon- $\tau$  telah terbukti dapat meningkatkan konsentrasi  $\text{PGE}_2$  (sebuah hormon antiluteolitik) dalam plasma darah pada kebuntingan hari ke 13. Sehubungan dengan hal itu, apakah melalui peningkatan sintesa  $\text{PGE}_2$  atau penghambatan sintesis  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , rasio perbandingan yang tinggi antara  $\text{PGE}_2$  dan  $\text{PGF}_{2\alpha}$  adalah kondisi yang mendukung pemeliharaan corpus luteum.

Konsentrasi tinggi progesteron, menurunkan tonus myometrium dan menghambat kontraksi uterus. Efeknya pada myometrium tersebut, membuat konsentrasi tinggi progesteron akan menghentikan siklus estrus dengan mencegah dikeluarkannya gonadotropin. Progesteron diproduksi oleh korpus luteum dan plasenta.

Pada sapi, lutectomy (pengambilan korpus luteum atau injeksi  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) pada kebuntingan tahap akhir, setelah 6–8 bulan kebuntingan, tidak akan menyebabkan aborsi karena cukupnya steroid yang diproduksi plasenta. Pada domba, pengambilalihan fungsi plasenta ini terjadi pada 50 hari usia kebuntingan, sedang pada kuda sekitar 70 hari usia kebuntingan. Pada beberapa spesies, ketika plasenta mulai mengambil alih fungsi sebagai sumber progesteron pada tahap dini kebuntingan, korpus luteum terus mensekresi progesteron dan memelihara kebuntingan tersebut. Pregnancy-specific protein, protein B mungkin saja membantu korpus luteum kebuntingan pada sapi dan domba (Bearden and Fuquay, 2000).

Polipeptida relaxin dan relaxin-like factors yang diproduksi oleh corpus luteum (pada babi dan sapi) dan plasenta (pada kuda) adalah penting selama terjadinya kebuntingan. Peran utamanya melunakkan jaringan, yang menyebabkan otot-otot uterus dapat mengakomodir perkembangan fetus. Relaxin menyebabkan saluran pelvis melebar, terutama pada tahap akhir kebuntingan.

Konsentrasi estrogen rendah selama awal kebuntingan dan meningkat pada pertengahan dan akhir kebuntingan. Pada kuda, konsentrasi estrogen cukup tinggi selama pertengahan kebuntingan. Sumber utama estrogen ini adalah plasenta. Estrogen mengalami kenaikan yang progresif dalam aliran darah uterus selagi proses kebuntingan terjadi. Estrogen bekerja sama secara sinergis dengan progesteron pada perkembangan dan persiapan kelenjar mammae untuk sintesa susu setelah kelahiran. Laktogen plasenta juga sepertinya mempunyai peran dalam perkembangan kelenjar mammae sebagaimana perannya dalam mengatur pertumbuhan fetus.

Hormon reproduksi primer lainnya tidak terlihat mempunyai peran yang dominan selama kebuntingan. Konsentrasinya yang rendah dengan sedikit variasi biasanya ditemukan dalam darah. Fungsi normal dari tiroid, paratiroid, adrenal korteks dan kelenjar endokrin lain yang memproduksi hormon-hormon sekunder juga penting untuk memelihara metabolisme pada induk yang memungkinkan perkembangan embrionik dan fetus dengan baik.

Ekspanded blastosis (konseptus) mengeluarkan IFN- $\tau$  yang mencegah proses luteolisis dan menyebabkan maternal recognition of pregnancy. Mekanisme utama hal ini terlihat karena IFN- $\tau$  menghambat reseptor oxytocin pada sel-sel endometrium uterus. Hal ini dapat secara langsung atau tidak langsung terjadi melalui penghambatan sintesa reseptor estrogen (ER). Dengan menghambat sintesa ER, maka mekanisme kerja estrogen di blok secara efektif. Penurunan atau ketidakhadiran ER mengakibatkan ketidakmampuan estrogen diterima oleh sel-sel endometrium, maka terjadi penurunan produksi oxytocin-induce PGF<sub>2 $\alpha$</sub> . Penghambatan yang dilakukan oleh IFN- $\tau$  pada mekanisme enzimatik (cyclooxygenase) penting untuk konversi PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  dari asam arakhidonat.

Pada hewan mamalia, terdapat kelenjar susu atau glandula mammae yang merupakan bagian dari alat-alat reproduksi baik pada ternak jantan maupun betina, walaupun yang berfungsi hanya pada ternak betina. Jumlah, bentuk, ukuran dan lokasi kelenjar susu bervariasi menurut spesiesnya, akan tetapi struktur dasarnya sama.

Pada dasarnya susu yang dihasilkan oleh induk adalah untuk keperluan pemenuhan makanan anaknya. Namun dalam perkembangannya, terjadi adanya peningkatan kebutuhan gizi manusia, sehingga mulai memanfaatkan susu yang dihasilkan oleh berbagai macam hewan, antara lain: sapi, kerbau, kambing, unta dan sebagainya.

## **ANATOMI MAKROSKOPIS KELENJAR SUSU**

Kelenjar susu merupakan modifikasi atau perkembangan dari kelenjar kulit yang dilengkapi dengan puting susu dan menghasilkan susu untuk makanan anaknya. Kelenjar susu sapi mempunyai empat kwartir yang menyatu dalam sebuah struktur, disebut ambing (Gambar 40.). Kelenjar susu tersebut terletak di daerah inguinal, setiap kelenjar memiliki sebuah puting. Terdapat saluran langsung melalui puting yang merupakan perjalanan aliran susu setelah diproduksi

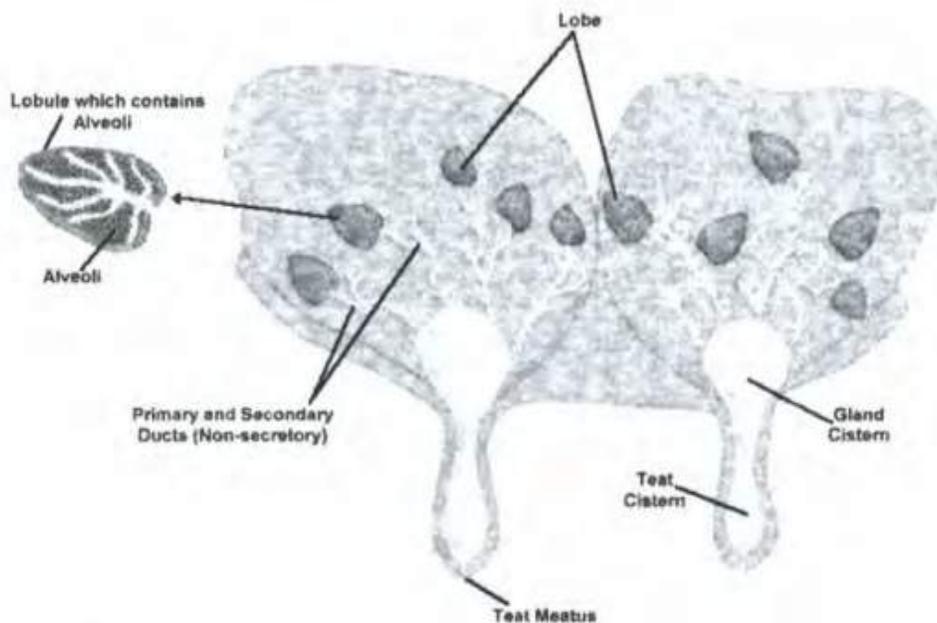
Kemudian disimpan di kelenjar susu. Walaupun bersatu, namun setiap kelenjar merupakan unit-unit yang terpisah. Sebagai contoh bila zat warna diinjeksikan pada sebuah puting, maka hanya puting tersebut yang teririgasi oleh zat warna. Pada domba, kelenjar susu terdiri dari dua tengahan dengan satu kelenjar tunggal pada tiap tengahan, terletak di daerah inquinal. Kadang-kadang ditemukan puting tambahan yang terletak di kranial dari kedua puting normal. Pada babi, kelenjar susu

terletak dalam dua baris pada abdomen yang jumlahnya bervariasi antara 4–9 pasang dengan rata-rata 12 buah. Puting susu biasanya berpasangan, kiri dan kanan, salah satu dari sepasang puting mungkin tidak ada atau hanya satu yang terdapat di tengah dua puting susu yang berhadapan (pola segitiga). Pada kuda terletak di daerah inguinal dan terdiri dari dua kelenjar. Putingnya datar dan lebar dengan ujung tumpul. Jumlah dan letak kelenjar susu pada beberapa ternak dapat dilihat pada Tabel 16.

**Tabel 16.** Perbandingan kelenjar susu pada beberapa ternak.

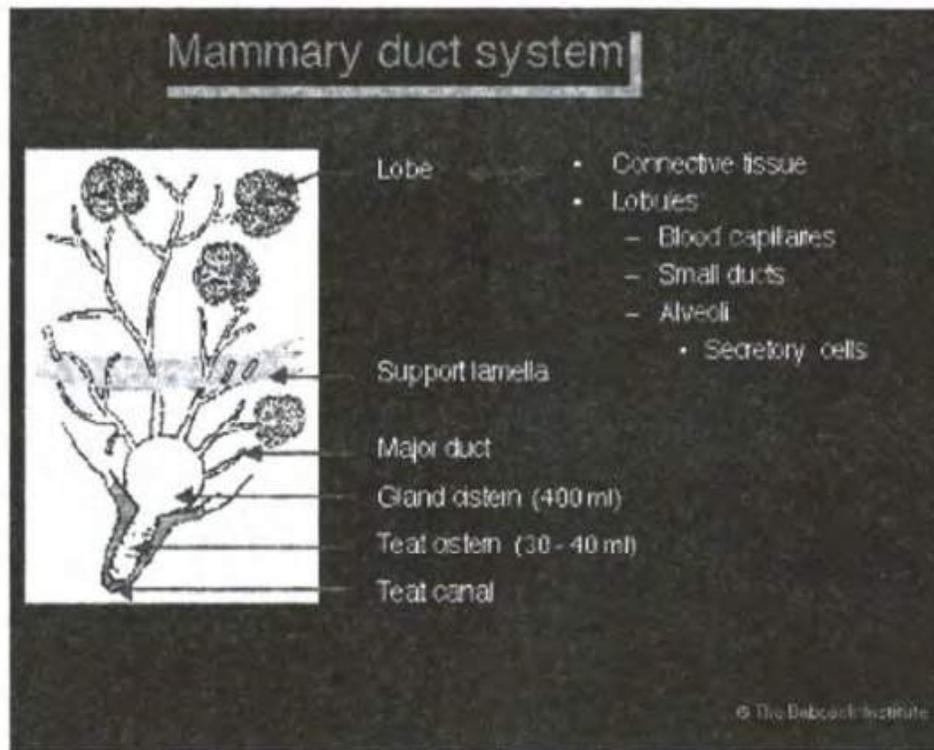
Spesies	Jumlah kelenjar susu	Jumlah puting	Saluran dalam puting	Posisi kelenjar
Sapi	4	4	1	inguinal
Kuda	2	2	2	inguinal
Domba	2	2	1	inguinal
Kambing	2	2	1	inguinal
Babi	4–9 pasang	4–9 pasang	2	abdominal

Sumber : Bearden and Fuquay, 2004.

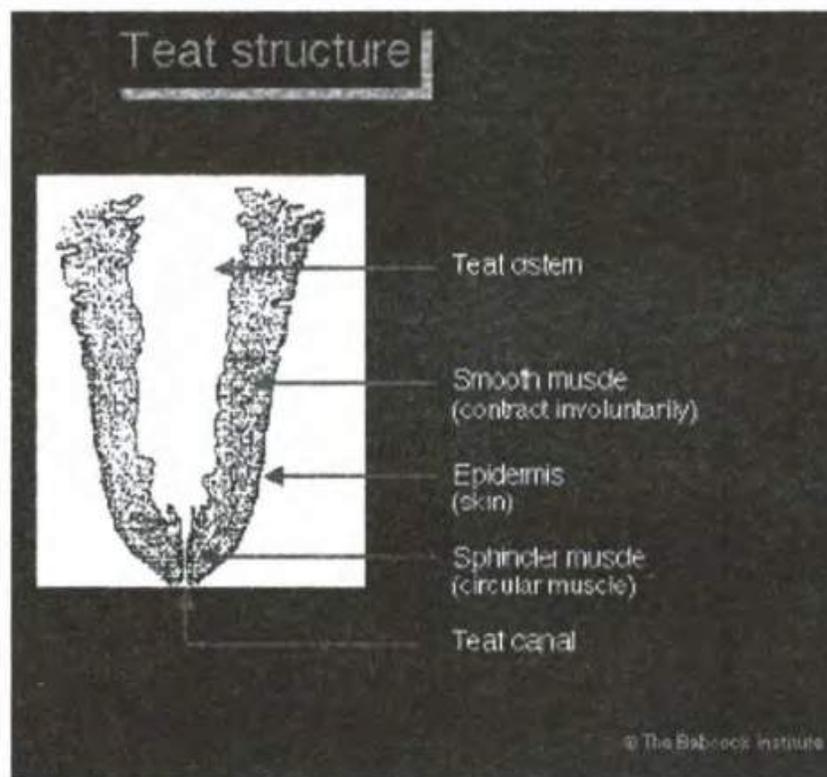


© 1997 Oklahoma State University

**Gambar 40.** Kelenjar susu sapi  
Sumber : Bearden & Fuquay, 1997



Gambar 41. Sistem kelenjar Mammae (Sumber : Ensminger, 1993)



Gambar 42. Struktur puting

## MORFOLOGI

Kelenjar mammae dapat dibagi menjadi jaringan yang mensupport dan jaringan yang terlibat dalam sintesa dan transportasi susu. Struktur jaringan yang menunjang/mensupport adalah kulit, ligamen dan jaringan konektif (Gambar 41). Support yang utama berasal dari *ligamentum suspensory lateral* yang tidak elastis dan *ligamentum suspensory median* yang elastis. Sedang struktur puting dapat dilihat pada Gambar 42.

Jaringan konektif terbagi dalam sintesa susu dan system transportnya ke beberapa bagian. Bagian yang paling besar disebut lobus. Lobus ini terbagi pula atas beberapa lobulus yang lebih kecil. Setiap lobulus terdiri dari 150 – 225 alveoli. Alveoli-alveoli itu kecil dan strukturnya menyerupai kantung yang bulat (Gambar 43). Alveoli mempunyai lumen dan sejalan dengan sel-sel epithelial. Sel-sel epithelial adalah unit dasar sekresi susu dalam kelenjar mammae. Lebih dari setengah jumlah susu yang diproduksi disimpan dalam lumen-lumen alveoli. Sisanya disimpan dalam pembuluh-pembuluh yang menuju lobulus dan lobus seperti terlihat pada Gambar 43.

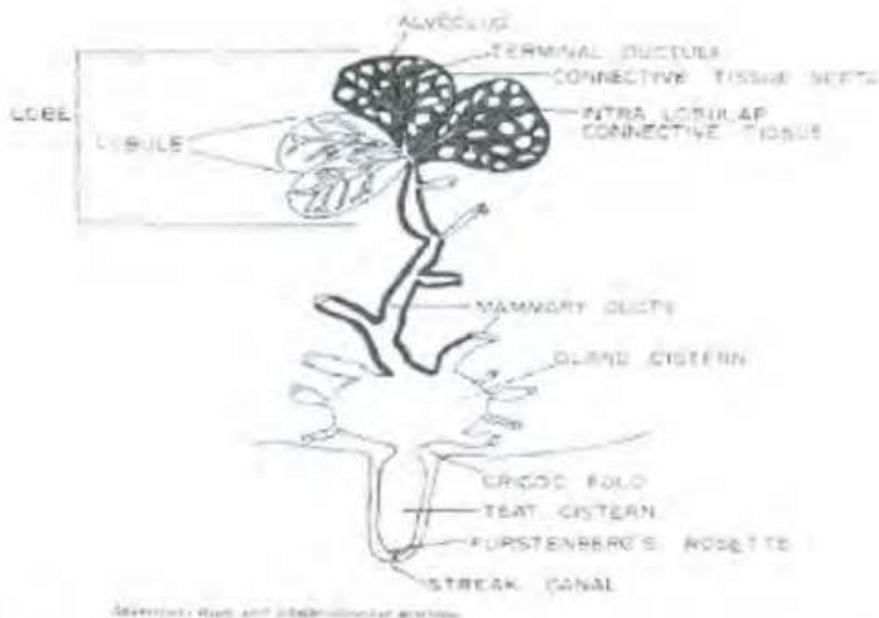
Pada dasarnya kelenjar susu pada semua spesies hewan adalah sama yaitu terdiri dari jaringan sekresi atau parenkima dan jaringan pengikat atau stroma. Sel-sel epitel sekresi disebut alveoli dan terbentuk dalam kelompok. Setiap alveolus bermuara pada sebuah duktus kecil. Duktus kecil ini bermuara pada duktus yang lebih besar yang kemudian juga bergabung dengan duktus yang lebih besar lagi yang akhirnya bermuara ke luar tubuh.

Secara mikroskopis, saluran ujung berdinding squamous bersusun yang mirip dengan struktur epidermis kulit dan berwarna putih mengkilat. Di bawah epitel tersebut terdapat serabut-serabut otot sirkuler dan longitudinal, di mana otot sirkuler membentuk spincter puting. Sisterna puting dibatasi oleh suatu epitel berlapis dua, lapisan luar terdiri dari sel-sel kolumnar dan lapisan dasar terdiri dari sel-sel kuboidal. Lapisan lain adalah membarana basalis, tunika propia, otot-otot longitudinal dan sirkuler serta jaringan ikat.

Struktur saluran kelenjar susu sama dengan dinding sisterna kelenjar. Arteri dan vena ditemukan di dalam tunika propria dari saluran-saluran besar. Satuan sekretoris kelenjar susu dilapisi oleh satu lapis tunggal sel epitel. Sel-sel epitel berbentuk kuboid atau kolumnar, bergantung jumlah produk sekretoris yang berakumulasi. Sel-sel myoepitel, merupakan sel-sel dengan penonjolan bercabang dan tidak teratur, mengelilingi lapisan

epitel alveoli dan mempunyai daya kontraksi. Di sekitar alveoli terdapat tenunan penunjang (stroma) yang halus, longgar dan kaya akan kapiler. Pada penampang melintang kelenjar susu, tampak sekelompok alveoli dan saluran-salurannya yang membentuk satu lobulus. Saluran-saluran terminal bersatu membentuk duktus intra lobuler yang bermuara ke suatu ruangan penampung intra lobuler. Setiap lobulus diselubungi oleh selapis jaringan ikat atau septum. Ruangan penampung air susu intralobuler bersatu dengan septum, menyempit dan berjalan terus untuk menjadi duktus intralobuler. Sekelompok lobuli dikelilingi oleh suatu septum yang lebih lebar untuk membentuk satu lobus. Saluran-saluran interlobuler bermuara ke dalam suatu ruangan penampungan susu interlobuler yang bersambung sebagai saluran intralober sewaktu melewati septum. Saluran ini bersambung ke septa interlobes jaringan ikat dan disebut saluran interlobes.

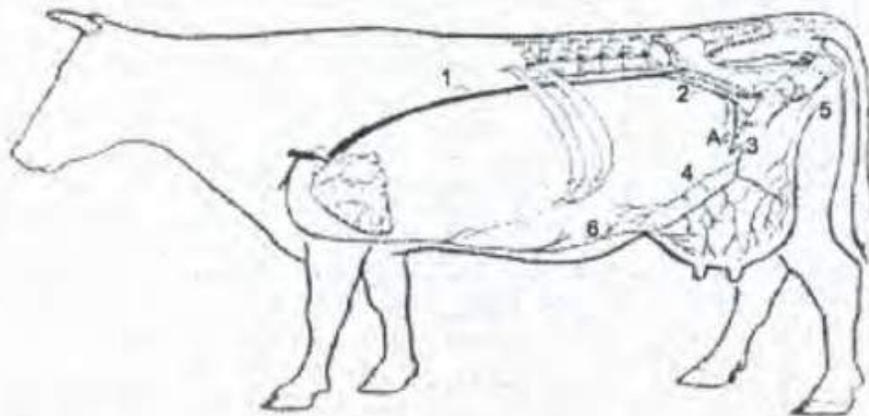
Suplai darah yang cukup kepada kelenjar mammae sangat diperlukan untuk produksi susu. Nutrient yang dimanfaatkan dalam sintesa susu, berasal dari darah. Kira-kira 400 volume darah harus mengalir ke dalam kelenjar mammae untuk mensintesa 1 volume susu. Suplai darah yang utama untuk kelenjar mammae pada sapi, kuda, domba dan kambing adalah dari arteri *pudika eksterna*.



**Gambar 43.** Diagram Alveolus, lobus saluran dan sisterna kelenjar susu (Sumber: Ensminger, 1993)

Pada babi, kelenjar mammaenya disuplai oleh arteri *pudika eksterna* dan arteri *thoracis eksterna*. Arteri-arteri yang mempenetrasi cabang-cabang kelenjar mammae dan mengikuti jaringan konektif inilah yang membentuk lobus dan lobulus. Alveoli dikelilingi oleh sebuah rajutan (network) dari kapiler- kapiler arteri yang mentransfer nutrien yang digunakan dalam sintesa susu. Gambar 44 menunjukkan pembuluh arteri yang menyuplai darah ke ambing.

Rajutan sel-sel myoepithelial meliputi seluruh permukaan alveoli dan pembuluh-pembuluh kecil yang mengalir lobulus. Sel-sel tersebut lembut, berfungsi seperti otot tetapi berasal dari ectodermal bukan mesodermal. Sel-sel tersebut berasal dari sel-sel epitelial. Sel-sel myoepithelial adalah jaringan kontraktile yang memegang peran penting dalam *milk ejection/ milk let down* (pengeluaran susu). Serat otot halus ditemukan pula di kelenjar mammae. Serat-serat tersebut berhubungan dengan ukuran arteri dan vena yang kecil serta mengontrol supplay darah kepada sel-sel sekretori.



- |                                    |                                |
|------------------------------------|--------------------------------|
| 1. Aorta                           | 5. Arteri perinealis           |
| 2. Arteri iliaca eksterna          | 6. Arteri epigastrik cranialis |
| 3. Pudika eksterna/arteri mamarica | A. Canalis inguinalis          |
| 4. Arteri abdominal subcutan       |                                |

**Gambar 44.** Diagram pembuluh darah arteri yang menyuplai darah ke ambing (Sumber: Ensminger, 1993)

## **PENGATURAN HORMON PADA PERKEMBANGAN DAN FUNGSI KELENJAR MAMMAE**

### **Perkembangan mammae**

Perkembangan mamme (mammogenesis) dapat dibagi menjadi empat fase, yaitu perkembangan embrionik, perkembangan fetus, perkembangan pada periode pertumbuhan postnatal dan perkembangan selama kebuntingan. Perkembangan pertama pada embrio terlihat adanya *mammary band* yaitu area sel-sel epitelial yang kecil dan tebal, yang pada sapi dapat terlihat kira-kira pada umur 30 hari. Kelenjar mamme ini berasal dari ektodermal. Pada tahap perkembangan selanjutnya adalah garis mammae (*mammary line*), pusat mamme (*mammary crest*), tonjolan mammae (*mammary hillock*) dan pucuk mammae (*mammary bud*). Pucuk atau kuncup mammae ini dapat terlihat pada bagian awal periode fetus. Pada sapi, pucuk mammae dapat ditemukan di bagian tengah garis ventral dari embrio dan selanjutnya tumbuh ke bagian depan dan belakang kuartir. Sedikit bukti yang menunjukkan bahwa perkembangan mamme embrional ini dibawah kontrol hormonal. Pucuk/kuncup mammae ini terlihat pada kedua jenis embrio jantan dan betina maka hal ini juga sebagai tanda awal dari pola perkembangan kelenjar jantan dan betina.

Pada individu betina, tahap pucuk mammae ini diikuti dengan perkembangan puting. Kecambah primer (*primary sprout*) akan membentuk jaringan mamme fetus pada tiga bulan kebuntingan. Kecambah primer ini merupakan awal jaringan sekresi susu terbentuk. Sebelum akhir masa kebuntingan kecambah sekunder dan tertier juga terbentuk. Pengaturan pada fase ini belum sepenuhnya dimengerti, namun ada bukti adanya pengaruh endokrin. Prolaktin yang bekerja sinergis dengan insulin, hormone steroid dari cortex adrenal dan progesterone, adalah hormon-hormon yang mungkin menstimulasi perkembangan ini.

Setelah lahir, mammae tumbuh terus dengan kecepatan tumbuh seperti umumnya pertumbuhan badan sampai kira-kira umur 3 bulan. Dari umur tiga bulan sampai sebelum pubertas, kecepatan tumbuh mammae lebih cepat dibandingkan dengan pertumbuhan badan. Growth hormon terlibat sebagai regulator pada pertumbuhan ini.

Setelah pubertas, kelenjar mammae akan dihadapkan pada siklus yang membutuhkan peningkatan estrogen dan progesterone. Efek dari estrogen adalah pada perkembangan pembuluh, sedang progesterone menstimulus perkembangan lobulus.

## REGULASI HORMONAL

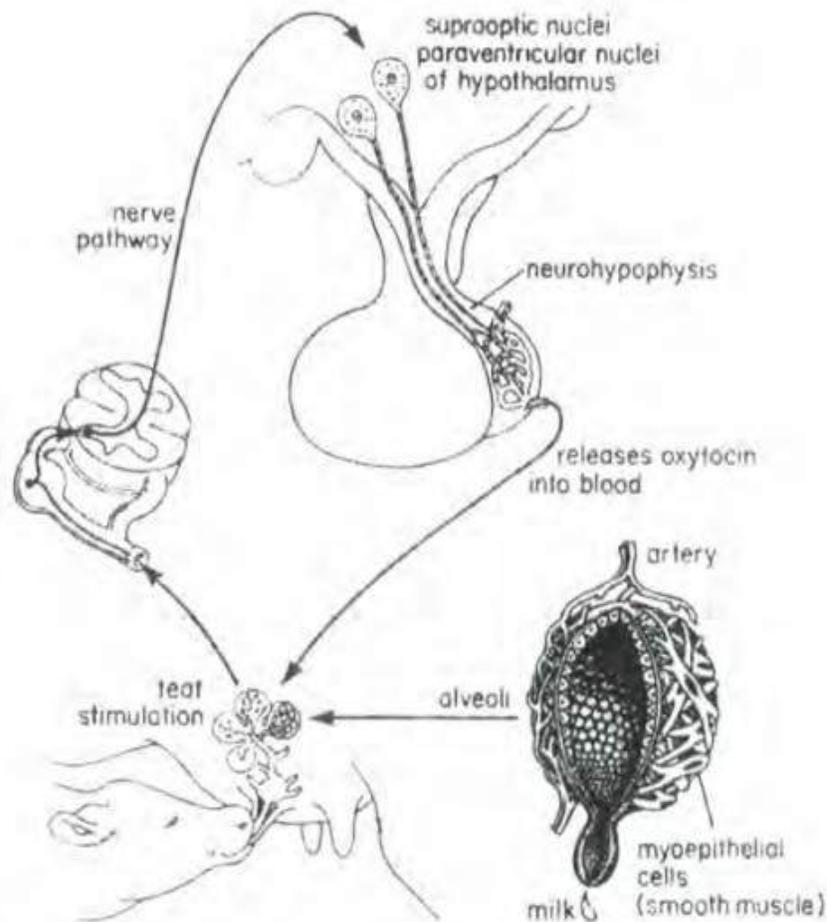
Perkembangan kelenjar susu biasanya berkaitan dengan masa pubertas, di mana pada hewan betina tersebut sudah terjadi kematangan seksual. Pada waktu hewan betina belum mencapai dewasa kelamin, maka belum terdapat perkembangan sistem saluran maupun sistem sekretoris dari kelenjar susu. Setelah mencapai masa pubertas, maka hormon estrogen berfungsi menumbuhkan sistem saluran dari kelenjar ambing, sedangkan progesteron diperlukan bagi pertumbuhan alveoli. Jadi estrogen dan progesteron berfungsi sinergis dalam pertumbuhan struktur kelenjar susu. Dalam suatu penelitian telah dibuktikan bahwa estrogen dan progesteron secara sendiri-sendiri maupun secara bersama-sama, tidak dapat menginduksi perkembangan kelenjar susu pada hewan yang dihipofisektomi, hal ini menunjukkan bahwa estrogen dan progesteron bekerja secara tidak langsung pada kelenjar susu, mungkin hanya merangsang hipofisis untuk mensekresikan hormon mammogenik. Pada hewan-hewan laboratorium dan hewan yang telah didomestikasi, perubahan kelenjar susu berhubungan dengan siklus birahi sehingga tidak terlihat jelas, tetapi pada wanita perubahan ini dapat diamati dari ukuran maupun pembengkakan payudaranya. Dalam perkembangan kelenjar susu, ternyata melibatkan banyak hormon. Hormon-hormon yang berasal dari hipofisis seperti FSH, LH dan prolaktin, esensial dalam merangsang sekresi hormon yang berasal dari ovarium, maka jelas bahwa hormon-hormon tersebut secara tidak langsung terlibat dalam pertumbuhan kelenjar susu. Selain hormon-hormon tersebut diatas, somatotropin (STH), adrenocorticotropin (ACTH) dan tirotronic stimulaing hormon (TSH) ternyata secara tidak langsung juga mempengaruhi fungsi kelenjar susu lewat organ-organ sasarannya masing-masing. Rangkaian peristiwa dalam diferensiasi sel induk kelenjar susu untuk menjadi fungsional diawali dengan pembelahan sel, persiapan oleh kortikosteroid, perangsangan oleh laktogen dan baru dapat mensekresi air susu.

Setelah kebuntingan, perkembangan mammae akan berlanjut, dengan kecepatan perkembangan yang tinggi pada akhir masa kebuntingan, yang paralel dengan kecepatan pertumbuhan fetus. Konsentrasi progesteron tinggi sepanjang masa kebuntingan, walaupun lebih tinggi pada awal kebuntingan, sementara konsentrasi estrogen lebih tinggi pada akhir masa kebuntingan yaitu pada periode pertumbuhan terbesar dari kelenjar mammae. Kedua hormon tersebut adalah sebagai regulator yang penting bagi perkembangan fungsi jaringan mammae yang potensial untuk sekresi

susu. Secara demonstrasi menunjukkan bahwa sapi yang tidak bunting dan sapi dara dapat diinduksi menjadi laktasi.

## **SEKRESI SUSU**

Laktasi terdiri dari dua fase yaitu fase sekresi susu dan fase pelepasan air susu. Bila kelenjar susu telah tumbuh dengan sempurna, sekresi susu dimulai dan ini berarti telah terjadi sekresi protein, lemak dan karbohidrat. Awal laktasi terjadi kira-kira pada waktu melahirkan. Sekresi yang terbentuk pada waktu itu disebut kolustrum, di mana komposisinya berbeda dengan susu yang disekresi selanjutnya dalam beberapa hari. Kolustrum mengandung unsur-unsur antibodi yang membantu anak yang baru lahir melawan infeksi dan lingkungan baru sebelum sistem kekebalannya sendiri berfungsi penuh. Pentingnya korteks adrenal dalam inisiasi laktasi pada berbagai mamalia telah diketahui. Meskipun pada hewan-hewan yang diambil adrenalnya selama bunting dapat melahirkan, tetapi ternyata air susu yang dihasilkan tidak cukup untuk konsumsi anaknya. Hormon-hormon FSH dan LH berfungsi sinergetik mengaktifkan sekresi estrogen oleh ovarium. ACTH merangsang korteks adrenal untuk mensekresikan kortikoid. Pada domba dan kambing prolaktin, Growth hormon, ACTH dan STH sangat penting pada awal laktasi. Pada kenyataannya Growth hormon mempunyai peranan penting dalam mempertahankan laktasi. Pada sapi dengan produksi susu yang tinggi mempunyai konsentrasi GH yang lebih tinggi. Percobaan dengan melakukan hipofisektomi pada hewan yang sedang laktasi selalu menyebabkan terhentinya laktasi, hal ini membuktikan bahwa kelenjar hipofisis menghasilkan hormon penting untuk sekresi air susu secara berkesinambungan. Setelah hormon estrogen dan progesteron secara sinergetik menyebabkan pertumbuhan saluran dan alveoli kelenjar susu, selanjutnya disertai dengan menurunnya hormon estrogen dalam darah. Menurunnya hormon estrogen dalam darah akan merangsang hipofisa anterior mengeluarkan hormon prolaktin, sedangkan pada keadaan konsentrasi estrogen tetap tinggi dalam darah, akan mengakibatkan hambatan laktasi. Hambatan ini belum diketahui secara pasti apakah langsung pada kelenjar susu atau lewat hipofisis atau keduanya. Jadi jelaslah bahwa prolaktin dan kortikoid adrenal (mineralokortikoid dan glukokortikoid) merupakan hormon esensial untuk inisiasi laktasi.



**Gambar 45.** Pengeluaran air susu (*milk let down*). Isapan pada puting susu merangsang saraf ke hipotalamus untuk mensekresikan oksitosin dari hipofisis posterior yang akan merangsang mioepitel untuk kontraksi memeras alveoli dan menyebabkan pengeluaran air susu. (Sumber: Ensminger, 1993)

### **PENGELUARAN AIR SUSU (*MILK LET DOWN*)**

Meskipun sintesis air susu di dalam kelenjar susu telah berjalan secara normal dan telah tersedia di dalam alveoli, jika mekanisme pengeluaran tidak berjalan normal maka produksi susu tidak akan tercapai. Agar air susu yang telah disiapkan di dalam alveoli dapat keluar, maka air susu tersebut harus dapat keluar dari alveoli dan masuk ke dalam saluran-saluran dan sinus lactiferus atau cisterna, sehingga air susu tersebut dipancarkan keluar melalui puting susu (Gambar 45). Dalam hal ini yang mendorong air susu supaya masuk ke dalam saluran dan sinus lactiferus adalah kontraksi sel-sel myoepitel yang terletak di sekeliling

alveoli. Kontraksi sel-sel myoepitel ini berada dibawah pengaruh hormon oksitosin dari neurohipofisis. Fungsi oksitosin selain mempengaruhi sel-sel myoepitel pada alveoli untuk berkontraksi juga menyebabkan disekresikannya hormon prolaktin dari adenohipofisis guna mencegah proses involusi kelenjar susu sehingga tetap terpelihara. Pada hakekatnya mekanisme pengeluaran air susu ini sulit untuk dipelajari, karena melibatkan banyak faktor, selain faktor hormonal juga faktor syaraf. Refleks untuk pengeluaran air susu sebenarnya adalah refleks neuro-hormonal. Proses disekresikannya hormon oksitosin, yaitu karena adanya impuls-impuls dari puting susu yang dibawa ke hipotalamus. Pada hipotalamus tepatnya di nucleus paraventricularis, impuls ini menyebabkan dikeluarkannya hormon oksitosin menuju neurohipofisis melalui traktus hipotalamico-hipofisialis, kemudian disekresikan ke dalam peredaran darah menuju organ sasaran yaitu sel-sel myoepitel pada kelenjar ambing. Meskipun sudah diketahui bahwa peran oksitosin sangat besar terhadap proses laktasi, namun oksitosin sendiri tak dapat dipakai untuk meningkatkan produksi susu oleh karena oksitosin tidak mempunyai sifat galaktoposis, disamping itu pemberian oksitosin dari luar hanyalah meningkatkan sedikit produksi air susu sebagai akibat pengosongan alveoli yang lebih lengkap terhadap isi air susu yang masih tersisa. Hubungan antara rangsangan karena disusu dengan pelepasan prolaktin berbeda pada masing-masing spesies. Pada umumnya jumlah susu yang disintesa secara berangsur-angsur menurun dalam jangka waktu beberapa bulan. Namun pada manusia mampu memproduksi selama tiga tahun setelah partus. Pada sapi perah frekuensi pemerahan berhubungan dengan pelepasan prolaktin, bila pemerahan yang sudah terjadwal dihentikan, maka produksi berikutnya akan menurun. Hal ini menunjukkan bahwa terlepasnya prolaktin sebagai akibat disusu, bersifat esensial untuk pembentukan susu baru. Selain rangsangan langsung pada puting susu, ternyata rangsangan secara psikis seperti berdentangnya ember-ember susu, hadirnya pedet, datangnya waktu pemerahan yang terjadwal, juga merangsang sekresi air susu. Pengeluaran air susu kadang-kadang bisa juga terhambat oleh beberapa faktor seperti rasa was-was, takut, malu, sedih, emosi pada saat menyusui. Karena faktor-faktor tersebut diduga menghambat rangsangan syaraf mencapai neurohipofisis sehingga sekresi oksitosin terhambat. Laktasi juga akan terhenti jika kelenjar susu telah terisi penuh oleh karena tidak adanya penyusuan atau pemerahan atau adanya gangguan terhadap mekanisme pengeluaran air susu.



## Daftar Pustaka

---

- Arthur, G. F.; D.E. Noakes and H. Pearson. 1989. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. Sixth Edition. ELBS. Bailliere Tindall. London. p: 60–86.
- Arthur, G. F.; D. E. Noakes.; H. Pearson and T. M. Parkison. 2001. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. London : W.B. Saunders.
- Bazer, F.W.; Spencer, T.E. and Ott, T.L. 1977. Interferon-tau: a novel pregnancy recognition signal. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1977; 37: 412–420.
- Ball, P.J.H. and A.R. Peters. 2004. *Reproduction in Cattle*. Third Edition. Blackwell Publishing Ltd. Oxford. UK.
- Bearden, H.J., Fuquay, J.W. and Willard, S.T. 2004. *Applied Animal Reproduction*, 6<sup>th</sup> Edition, Pearson Prentice Hall. New Jersey.
- Del Vecchio,R.P.; Sasser, R.G. and Randel, R.D. 1990. Effect of pregnancy specific protein B on prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and prostaglandin E<sub>2</sub> release by day 16 perfused bovine endometrial tissue. *Prostaglandin.* 40: 271.
- Del Vecchio,R.P; Sutherland,W.D. and Sasser, R.G. 1995. Effect of pregnancy specific protein B on luteal cell progesterone, prostaglandin and oxytocin production during two stages of the bovine estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 73: 2662.
- Engeland, I.V.; Ropstad, E.; Andresen, O. and Eik, L.O. 1997. Pregnancy diagnosis in dairy goats using progesteron assay. *Anim. Reprod. Sci.* 47: 237–243.
- Ensminger, M.E., 1993. *Dairy Cattle Science*. 3<sup>rd</sup> Edition. Interstate Publishers. Inc. Danville. Illinois. USA.
- Flint, A.P.F. 1995. Interferon, the oxytocin receptor and the maternal recognition of pregnancy in ruminants and nonruminants: a comparative approach. *Reprod. Fert. Dev.* 7: 313.
- Garret, J.E.; Geisert, R.D.; Zavy, M.T. and Morgan, G.L. 1988. Evidence for maternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. *J. Reprod. Fert.* 84: 437.

- Geisert, R.D. and Malayer, J.R. 2000. Implantation, dalam Hafez, E.S.E and Hafez, B Gordon, I. 2004. Reproductive Technologies in Farm Animals. CABI Publishing, Massachusetts, USA
- Gordon Ian. 2005. Reproductive Technologies in Farm Animals. CABI Publishing, USA.
- Hafez, E.S.E. 1987. Reproduction in Farm Animals. 5<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger. Philadelphia.
- Hafez, E.S.E and Hafez, B. 2000. Reproduction in Farm Animals. 7 ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Hafez, E.S.E.; Jainudeen, M.R., and Rosnina, Y. 2000. Hormones, Growth Factors, and Reproduction dalam Hafez, E.S.E and Hafez, B. Reproduction in Farm Animals. 7ed.. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Hansen, T.R., K.J. Austin; . D.J. Perry; J.K. Pru; M.G Teixeira & G.A. Johnson. 1999. A Mechanism of action of interferon-tau in the uterus during early pregnancy. *Journal of Reproducticon Fertility. Supplement* 54 329–339.
- Hayati Alifiah. 2011. Spermatologi. Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (Airlangga University Press).
- Helmer, S.D.; Gross, T.S.; Newton, G.R.; Hansen, P.J. and Thatcher, W.W. 1989. Bovine trophoblast protein-1 complex alters endometrial protein and prostaglandin secretion and induces an intracellular inhibitor of prostaglandin synthesis in vitro. *J. Reprod. Fertil* 1989; 87 : 421–430.
- Helmer, S.D; Hansen, P.J; Anthony, R.V.; Thatcher, W.W.; Bazer, F.W. and Roberts, R.M. 1987. Identification of bovine trophoblast protein-1, a secretory protein immunologically related to ovine trophoblast protein-1. *Endocrinology*. 132: 1869.
- Ismudiono, Srianto P, Anwar H, Madyawati S.P., Samik A, Safitri E. 2010. Fisiologi Reproduksi pada Ternak. Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (Airlangga University Press), Surabaya
- Jainudeen, M.R. and Hafez. E.S.E. 1987. Gestation, Prenatal Physiology and Parturition, dalam Hafez, E.S.E. 1987. Reproduction in Farm Animals. 5<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger. Philadelphia.
- Jainudeen, M.R. and Hafez. E.S.E. 2000. Pregnancy Diagnosis, dalam Hafez, E.S.E and Hafez, B. 2000. Reproduction in Farm Animals. 7 ed.. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Kaul V. and Prakash, B.S. 1994. Accuracy of pregnancy/no pregnancy diagnosis in zebu and crossbred cattle and Murrah buffaloes by milk

- progesterone determination post insemination. *Trop. Anim. Health Prod.* 26: 187-192.
- Kerbler, T.L.; Buhr, M.M; Jordan, L.T.; Leslie, K.E. and Alton, J.S. 1997. Relationship between maternal plasma progesterone concentration and interferon-tau synthesis by the conceptus in cattle. *Theriogenology* 47: 703.
- Klisch, K. 2004. In *Bovine binucleat thropoblast giant cell, pregnancy-associated glycoproteins and placental prolactin-related glycoprotein-1*. *J. Histochemistry and Cell Biology*. Vol. 119 : 3.
- Majumdar, N.N. 1985. *Textbook of Vertebrates Embryology*. 5<sup>th</sup> Edition. Tata McGraw Hill. New Delhi.
- Martal, J.; Chene, N.; Camous, S.; Huynh, L.; Lantier, F.; Hermier, P.; Hairdon, R.L.; Charpigny, G.; Charlier, M. and Chaouat, G. 1997. Recent development and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN- $\lambda$  and other cytokines in early pregnancy. *Reprod. Fertil. Dev.* 9: 355.
- Mauer, R.R and Echternkamp, S.E. 1982. Hormonal asynchrony and embryonic development. *Theriogenology* 17: 11.
- Mialon, M.M.; Renand, G.; Camous, S.; Martal, J. and Menissier, F. 1994. Detection of pregnancy by radioimmunoassay of a pregnancy serum protein (PSP60) in cattle. *reprod. Nutr. Dev.* 1994; 34: 65-72.
- Partodihardjo, S. 1992. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Mutiara Sumber Widya, Jakarta
- Reeves, J.J. 1987. *Endocrinology of Reproduction dalam E.S.E Hafez. Reproduction in Farm Animal*. 5<sup>th</sup> Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. USA. Hafez, E.S.E and Hafez, B. 2000. *Reproduction in Farm Animals*. 7 ed.. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Robinson, R.S.; Mann, G.E.; Lamming, G.E. and Wathes, D.C. 1999. The effect of pregnancy on expression of uterin oxytocin, estrogen and progesterone receptors during early pregnancy in the cow. *Journal of Endocrinology*. 160: 21-33.
- Saser, R.G.; Ruder, C.A.; Ivani, K.A.; Butler, J.E. and Hamilton, W.C. 1986. Detection of pregnancy by radioimmunoassay of a novel pregnancy-specific protein serum of cows and a profile of serum concentrations during gestation. *Biol.Reprod.* 1986; 35: 936-942.
- Staples, C.R.; Burke, J.M. and Thatcher, W.W. 1998. Influence of supplemental fats on reproductive tissue and performance of lactating cows. *J.Dairy Sci.* 1998; 81: 856-871.

- Thatcher, W.W.; Bazer, F.W.; Sharp, D.C. and Robert, R.M. 1986. Interrelationships between uterus and conceptus to maintain corpus luteum function in early pregnancy : sheep, cattle, pigs and horses. *Journal of An. Sci.* 62 (Suppl 2): 25–46.
- Thatcher, W.W.; Meyer, M.D. and Danet-Desnoyers, G. 1995. Maternal recognition of pregnancy. *J. Reprod. Fertil.* 1995; 49(Suppl): 15–28.
- Toelihere MRT. 1985. *Fisiologi Reproduksi Pada Ternak*. Penerbit Angkasa, Bandung.

## Glosarium

---

fertilisasi	pembuahan
fornix	Legokan yang dibentuk oleh serviks ke dalam vagina
germinal epithelium	epitel kecambah
Hymen	Selaput, sekat antara vestibulum dan portio vaginalis cervicis
impedance bridge	jembatan penghambat yaitu metoda untuk menentukan motilitas spermatozoayang mengukur perubahan resistensi listrik suatu suspensi semen.
ovum	sel telur
portio vaginalis cervicis	mulut serviks bagian luar
spermato-zoa	sel benih jantan
stratified squamous epithelium	lapisan epitel sisik
Vestibulum	bagian dari vagina ke sebelah luar
winking of the clitoris	kerlingan klitoris yang sering dan jelas terlihat sewaktu birahi.

# Ilmu Reproduksi Ternak

## ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

19%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	2%
2	<a href="http://larasinja.blogspot.com">larasinja.blogspot.com</a> Internet Source	2%
3	<a href="http://ambrocok-lubis.blogspot.com">ambrocok-lubis.blogspot.com</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://rudysmokers.blogspot.com">rudysmokers.blogspot.com</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://andre4088.blogspot.com">andre4088.blogspot.com</a> Internet Source	1%
6	<a href="http://selvianaasppatch2kelasb.blogspot.com">selvianaasppatch2kelasb.blogspot.com</a> Internet Source	1%
7	<a href="http://referensimakalahjurnal.blogspot.com">referensimakalahjurnal.blogspot.com</a> Internet Source	1%
8	<a href="http://ayubakhtiar.blogspot.com">ayubakhtiar.blogspot.com</a> Internet Source	1%
9	<a href="http://peternakan-ugm.blogspot.com">peternakan-ugm.blogspot.com</a> Internet Source	1%
10	<a href="http://repository.unhas.ac.id">repository.unhas.ac.id</a> Internet Source	1%
11	<a href="http://catalog.aup.unair.ac.id">catalog.aup.unair.ac.id</a> Internet Source	1%
12	<a href="http://bse.mahoni.com">bse.mahoni.com</a> Internet Source	1%

[tvschool.alazhar-cibubur.sch.id](http://tvschool.alazhar-cibubur.sch.id)

13	Internet Source	1%
14	<a href="#">documents.mx</a> Internet Source	<1%
15	<a href="#">etheses.uin-malang.ac.id</a> Internet Source	<1%
16	<a href="#">sahabatbiologi.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
17	<a href="#">dieena.wordpress.com</a> Internet Source	<1%
18	<a href="#">padangpasirku.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
19	<a href="#">dadydud.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
20	<a href="#">dasarreproduksiternak.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
21	<a href="#">www.slideshare.net</a> Internet Source	<1%
22	<a href="#">anpet10.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
23	<a href="#">digilib.unila.ac.id</a> Internet Source	<1%
24	<a href="#">repository.unikama.ac.id</a> Internet Source	<1%
25	<a href="#">eprints.umm.ac.id</a> Internet Source	<1%
26	<a href="#">martianrif.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
27	<a href="#">petshopsolo.blogspot.com</a> Internet Source	<1%

28	<a href="http://repository.politanipyk.ac.id">repository.politanipyk.ac.id</a> Internet Source	<1%
29	<a href="http://bioembrionologi.wordpress.com">bioembrionologi.wordpress.com</a> Internet Source	<1%
30	<a href="http://e-animalhusbandry.blogspot.com">e-animalhusbandry.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
31	<a href="http://blog.ub.ac.id">blog.ub.ac.id</a> Internet Source	<1%
32	<a href="http://diary-veteriner.blogspot.com">diary-veteriner.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
33	<a href="http://abybiologi.blogspot.com">abybiologi.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
34	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	<1%
35	<a href="http://media.neliti.com">media.neliti.com</a> Internet Source	<1%
36	<a href="http://chytox.blogspot.com">chytox.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
37	<a href="http://veterinaryone.blogspot.com">veterinaryone.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
38	<a href="http://wirausahamandirireriu.blogspot.com">wirausahamandirireriu.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
39	<a href="http://eprints.undip.ac.id">eprints.undip.ac.id</a> Internet Source	<1%
40	<a href="http://journal.unpad.ac.id">journal.unpad.ac.id</a> Internet Source	<1%
41	<a href="http://documents.tips">documents.tips</a> Internet Source	<1%
42	<a href="http://suharmita-darmin.blogspot.com">suharmita-darmin.blogspot.com</a> Internet Source	<1%

---

43	<a href="http://ridhonurokhman.blogspot.com">ridhonurokhman.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
44	<a href="http://perpustakaan.smpn1-mlg.sch.id">perpustakaan.smpn1-mlg.sch.id</a> Internet Source	<1%
45	<a href="http://soloraya.com">soloraya.com</a> Internet Source	<1%
46	<a href="http://ivani-triatman.blogspot.com">ivani-triatman.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
47	<a href="http://mijencity6.blogspot.com">mijencity6.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
48	<a href="http://diyahsasmi.blogspot.com">diyahsasmi.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
49	<a href="http://loveduniahewan.blogspot.com">loveduniahewan.blogspot.com</a> Internet Source	<1%

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

PAGE 28

---

PAGE 29

---

PAGE 30

---

PAGE 31

---

PAGE 32

---

PAGE 33

---

PAGE 34

---

PAGE 35

---

PAGE 36

---

PAGE 37

---

PAGE 38

---

PAGE 39

---

PAGE 40

---

PAGE 41

---

PAGE 42

---

PAGE 43

---

PAGE 44

---

PAGE 45

---

PAGE 46

---

PAGE 47

---

PAGE 48

---

PAGE 49

---

PAGE 50

---

PAGE 51

---

PAGE 52

---

PAGE 53

---

PAGE 54

---

PAGE 55

---

PAGE 56

---

PAGE 57

---

PAGE 58

---

PAGE 59

---

PAGE 60

---

PAGE 61

---

PAGE 62

---

PAGE 63

---

PAGE 64

---

PAGE 65

---

PAGE 66

---

PAGE 67

---

PAGE 68

---

PAGE 69

---

PAGE 70

---

PAGE 71

---

PAGE 72

---

PAGE 73

---

PAGE 74

---

PAGE 75

---

PAGE 76

---

PAGE 77

---

PAGE 78

---

PAGE 79

---

PAGE 80

---

PAGE 81

---

PAGE 82

---

PAGE 83

---

PAGE 84

---

PAGE 85

---

PAGE 86

---

PAGE 87

---

PAGE 88

---

PAGE 89

---

PAGE 90

---

PAGE 91

---

PAGE 92

---

PAGE 93

---

PAGE 94

---

PAGE 95

---

PAGE 96

---

PAGE 97

---

PAGE 98

---

PAGE 99

---

PAGE 100

---

PAGE 101

---

PAGE 102

---

PAGE 103

---

PAGE 104

---

PAGE 105

---

PAGE 106

---

PAGE 107

---

PAGE 108

---

PAGE 109

---

PAGE 110

---

PAGE 111

---

PAGE 112

---

PAGE 113

---

PAGE 114

---

PAGE 115

---

PAGE 116

---

PAGE 117

---

PAGE 118

---

PAGE 119

---

PAGE 120

---

PAGE 121

---

PAGE 122

---

PAGE 123

---

PAGE 124

---

PAGE 125

---

PAGE 126

---

PAGE 127

---

PAGE 128

---

PAGE 129

---

PAGE 130

---

PAGE 131

---

PAGE 132

---

PAGE 133

---

PAGE 134

---

PAGE 135

---

PAGE 136

---

PAGE 137

---

PAGE 138

---

PAGE 139

---

PAGE 140

---

PAGE 141

---

PAGE 142

---

PAGE 143

---

PAGE 144

---

PAGE 145

---

PAGE 146

---

PAGE 147

---

PAGE 148

---

PAGE 149

---

PAGE 150

---

PAGE 151

---

PAGE 152

---

PAGE 153

---

PAGE 154

---

PAGE 155

---

PAGE 156

---

PAGE 157

---

PAGE 158

---

PAGE 159

---

PAGE 160

---

PAGE 161

---

PAGE 162

---

PAGE 163

---

PAGE 164

---

PAGE 165

---

PAGE 166

---

PAGE 167

---

PAGE 168

---

PAGE 169

---

PAGE 170

---

PAGE 171

---

PAGE 172

---

PAGE 173

---

PAGE 174

---

PAGE 175

---

PAGE 176

---

PAGE 177

---

PAGE 178

---

PAGE 179

---

PAGE 180

---

PAGE 181

---

PAGE 182

---

PAGE 183

---

PAGE 184

---

PAGE 185

---

PAGE 186

---

PAGE 187

---

PAGE 188

---

PAGE 189

---

PAGE 190

---

PAGE 191

---

PAGE 192

---

PAGE 193

---

PAGE 194

---

PAGE 195

---

PAGE 196

---

PAGE 197

---