# PERANAN KONSEPTUS
# DALAM KEBUNTINGAN DAN KELAHIRAN

**UNIVERSITAS GADJAH MADA**

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar**
**pada Fakultas Kedokteran Hewan**
**Universitas Gadjah Mada**

**Oleh:**
**Prof. Dr. drh. Slamet Soebagyo**

# PERANAN KONSEPTUS
# DALAM KEBUNTINGAN DAN KELAHIRAN

**UNIVERSITAS GADJAH MADA**

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar**
**pada Fakultas Kedokteran Hewan**
**Universitas Gadjah Mada**

**Diucapkan di depan Rapat Terbuka Majelis Guru Besar**
**Universitas Gadjah Mada**
**pada tanggal 27 April 2006**
**di Yogyakarta**

**Oleh:**
**Prof. Dr. drh. Slamet Soebagyo**

# PERANAN KONSEPTUS DALAM KEBUNTINGAN DAN KELAHIRAN

*Konseptus* (janin beserta selubungnya) memberikan sinyal tentang keberadaannya pada sistem induk sehingga memperpanjang kelangsungan hidup *korpus luteum*/benda kuning dalam indung telur. (Short 1969, sitasi Spencer dan Bazer, 2004). Pemantapan kebuntingan melibatkan pengenalan sinyal kebuntingan pada induk dan implantasi atau pertautan selubung janin pada lapisan dalam *uterus* atau kandungan yang disebut *endometrium*. Pengenalan sinyal kebuntingan pada induk ini merupakan proses fisiologis. Produksi hormon progesteron oleh korpus luteum yang dipertahankan sebagai respons terhadap keberadaan konseptus yang hidup dalam uterus membentuk suatu komponen endokrin dari pengenalan sinyal kebuntingan tersebut. Selanjutnya pada mamalia, pertumbuhan dan perkembangan konseptus memerlukan hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum dan *plasenta* (ari-ari) yang kemudian bekerja pada uterus, untuk mengatur pertumbuhan dan perkembangan serta fungsi endometrium, pengenalan sinyal kebuntingan, kesediaan uterus untuk implantasi janin dan interaksi antara konseptus dan uterus (Carson *et al*., 2000; Paria *et al*., 2000; Gray *et al*., 2001). Hormon progesteron yang bekerja pada uterus akan merangsang dan mempertahankan fungsi uterus yang permisif pada perkembangan awal janin, implantasi, pembentukan plasenta sampai hewan dilahirkan. Perpanjangan kelangsungan hidup korpus luteum merupakan suatu gambaran karakteristik dari kebuntingan pada mamalia yakni pada spesies yang periode kebuntingannya melebihi panjang siklus *estrus* (birahi), seperti ternak dan rodensia atau siklus *menstruasi*, seperti manusia (Spencer dan Bazer, 2004).

Konseptus merupakan benda asing di dalam tubuh, namun tubuh tidak menolak keberadaannya. Bagaimana hal tersebut dapat terjadi? Dalam mempertahankan kebuntingan, ternyata selubung janin pada kebanyakan mamalia menghasilkan produk untuk mempertahankan produksi hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Pada ternak ruminansia, produk tersebut adalah protein. Hal ini dapat dibuktikan pada penelitian-penelitian dengan menggunakan

homogenat (Rowson dan Moor, 1967) ekstrak (Martal *et al*., 1979) atau protein sekretorik konseptus (Godkin *et al*., 1984) yang ternyata dapat memperpanjang fungsi korpus luteum jika diinfuskan ke dalam rongga uterus domba yang mengalami siklus estrus. Selanjutnya, penelitian-penelitian yang dilakukan dengan cara mengeluarkan janin dari dalam uterus menunjukkan bahwa pada domba, pengenalan sinyal kebuntingan terjadi di antara umur kebuntingan 12 dan 13 hari (Moor dan Rowson, 1966), pada sapi di antara 16 dan 17 hari (Northey dan Frech, 1980), dan pada kambing di antara umur kebuntingan 15 dan 17 hari (Gnatek *et al*., 1989). Pengambilan konseptus sebelum hari-hari ini tidak mempengaruhi interval di antara estrus, sementara itu pengambilan konseptus sesudah hari-hari ini menghasilkan perpanjangan periode korpus luteum dan interval di antara estrus.

Produksi protein sekretorik yang dihasilkan konseptus tersebut karakteristik baik pada domba (Godkin *et al*., 1982b), babi (Godkin *et al*., 1982a; Baumbach *et al*., 1988) maupun sapi (Bartol *et al*., 1985; Godkin *et al.,* 1988 a,c). *Ovine trophoblast protein-1* (oTP-1), adalah protein sekretorik utama yang dihasilkan oleh konseptus domba selama pengenalan sinyal kebuntingan, yang berikatan secara spesifik dengan reseptor lapisan dalam uterus. (Godkin *et al*., 1984a); Stewart *et al*., 1987) dan merubah metabolisme protein (Godkin *et al*., 1984a; Salamonsen *et al*., 1988) serta prostaglandin yang dihasilkan uterus (Salamonsen *et al*., 1988). Apabila oTP-1 ini diinfuskan ke dalam uterus akan menyebabkan perpanjangan fungsi korpus luteum dan interval di antara estrus pada domba-domba yang mengalami siklus estrus (Godkin *et al*., 1984b). *Bovine trophoblast protein-1* (bTP-1) yang dihasilkan oleh konseptus sapi menyerupai oTP-1 (Bartol *et al*., 1985) yang bereaksi-silang dengan serum anti-oTP-1 (Helmer *et al*., 1987); Godkin *et al*., 1988c) dan mempunyai deretan asam amino yang homolog dengan oTP-1 (Imakawa *et al*., 1988). Pada babi, konseptus menghasilkan hormon estrogen sementara itu pada wanita, korpus luteum diselamatkan dari regresinya oleh hormon *human chorionic gonadotrophin* (hCG) yang diproduksi oleh janin, yang terjadi di antara 7 dan 10 hari sesudah *ovulasi* atau keluarnya sel telur dari indung telur (Heap dan Flint., 1988). Selanjutnya, hormon estrogen konseptus tersebut mengubah arah sekresi prostaglandin (PGF2$\alpha$) yang dihasilkan oleh uterus, dari arah endokrin ke eksokrin,

sehingga mendesak PGF2α ke dalam rongga uterus (Spencer dan Bazer, 2004). Dengan demikian, korpus luteum terhindar dari pengaruh PGF2α yang bersifat menghancurkan korpus luteum.

Suatu periode kebuntingan yang begitu panjang akhirnya berakhir dengan suatu periode kelahiran yang begitu pendek. Kelahiran merupakan salah satu proses biologis yang paling menarik, meskipun fisiologi dan perubahan-perubahan kelenjar endokrin yang terkait cukup jelas, namun faktor-faktor yang menginisiasi dan dengan demikian mengakhiri kebuntingan sesudah suatu periode kebuntingan, masih belum jelas. Masih samar-samar dan belum dimengerti sepenuhnya mengapa uterus sesudah berbulan-bulan tenang kemudian tiba-tiba menjadi berkontraksi kuat dan dalam waktu beberapa jam, bahkan kurang, telah kehilangan beban yang ditanggung, yaitu janin. Yang jelas, bahwa kelahiran merupakan titik puncak dari serentetan peristiwa yang harus terjadi, lambat atau cepat dan serentetan peristiwa ini mungkin diinisiasi atau ditimbulkan oleh suatu mekanisme kelahiran yang sangat rumit. Yang pasti, bahwa kelahiran bukan semata-mata hanya dipicu oleh suatu bahan atau substansi. Kelahiran merupakan suatu akibat dari serentetan peristiwa yang serentak, yang telah berlangsung selama masa akhir kebuntingan. Inisiasi kelahiran diatur oleh faktor-faktor endokrin (hormon), syaraf dan mekanik. Namun, peranan dan kaitan antara satu dengan lainnya, belum jelas. Beberapa teori telah dikemukakan untuk menerangkan inisiasi kelahiran, antara lain: (a) penurunan konsentrasi hormon progesteron; (b) peningkatan konsentrasi hormon estrogen; (c) peningkatan volume uterus; (d) pelepasan hormon oksitosin; dan (f) mekanisme syaraf (Hafez dan Jainudeen,1974; Jainudeen dan Hafez, 1987). Selanjutnya Jaenuddin dan Hafez (1987) menyatakan bahwa kelahiran menyangkut proses fisiologis pengeluaran fetus dan plasenta. Janin (*poros kelenjar hipotalamus-hipofisis-adrenalis* janin) diperkirakan memegang peranan penting dalam inisiasi kelahiran dan plasenta yang diperkirakan sebagai sasaran hormon glukokortikoid (kortisol) yang diproduksi kelenjar adrenalis janin harus berkembang sebelum hormon ini dapat menginduksi kelahiran. Menurut Challis *et al.* (2001) tingkat aktivitas poros ini sangat krusial untuk menentukan lama kebuntingan dan peningkatan aktivitas poros ini terjadi dalam rangka mempersiapkan janin untuk kehidupan di luar uterus serta

menginisiasi peristiwa endokrin sehingga menyebabkan kelahiran (Howe *et al*., 2002).

Mekanisme yang mengendalikan inisiasi kelahiran pada hewan piara (ternak) agak berbeda. Dalam merawat kebuntingan, domba berbeda dari sapi dan kambing meskipun ketiga jenis hewan tersebut tergolong ruminansia. Domba termasuk *placental dependent species,* yakni spesies yang dalam perawatan kebuntingannya tergantung terutama pada hormon progesteron yang dihasilkan oleh plasenta, sedangkan kambing dan sapi termasuk *corpus luteum dependent species*, yakni spesies yang dalam perawatan kebuntingannya tergantung terutama pada hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Selain kambing dan sapi, babi dan kelici juga termasuk *corpus luteum dependent species.*

**Ruminansia**

Pada ruminansia, janin atau fetus (poros hipothalamo-hipofisis-adrenalis fetus) memegang peranan yang penting dalam inisiasi kelahiran. Menurut First (1978), rangsangan yang menginisiasi kelahiran pada domba, kambing, dan sapi dimulai dari otak fetus (kelenjar hipothalamus), yang diikuti dengan pelepasan hormon adrenocorticotropin yang dihasilkan kelenjar hipofisis fetus dan peningkatan hormon kortisol dari kelenjar adrenalis fetus pada akhir kebuntingan. Pada domba, hormon kortisol ini merangsang enzim-enzim dalam plasenta sehingga menyebabkan penururnan hormon progesteron dan peningkatan hormon estrogen. Hormon estrogen yang dihasilkan oleh plasenta ini bekerja pada uterus untuk menyebabkan sintesis prostaglandin F2$\alpha$ (PGF2$\alpha$) dan kontraksi uterus. Pada kambing, mungkin juga pada sapi, hormon kortisol kelenjar adrenalis fetus merangsang produksi hormon estrogen yang dihasilkan plasenta yang menyebabkan uterus menghasilkan dan melepaskan PGF2$\alpha$. Selanjutnya, PGF2$\alpha$ menyebabkan berakhirnya produksi hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Pada spesies-spesies ini, penurunan hormon progesteron membebaskan miometrium dari hambatan hormon ini, sehingga uterus berkontraksi.

Pada domba, menjelang kelahiran yang normal, konsentrasi hormon kortisol dalam plasma fetus meningkat (Bassett dan

Thornburn, 1969), sementara dalam plasma induk terjadi penurunan konsentrasi hormon progesteron dan peningkatan konsentrasi hormon estrogen (Liggins *et al.,* 1972; Thorburn *et. al.,*1972). Selanjutnya, Thorburn *et al.* (1972) membuktikan bahwa peningkatan kosentrasi hormon estrogen ini berkaitan erat dengan peningkatan konsentrasi prostaglandin F dan peningkatan prostaglandin F ini erat hubungannya dengan terjadinya kelahiran dini. Penelitian pada domba menunjukkan bahwa proses kelahiran diinisiasi oleh suatu peningkatan yang tajam dari sekresi hormon kortisol yang dihasilkan kelenjar adrenalis fetus pada akhir kebuntingan (Drost *et al.,* 1973; Liggins, 1973).

Kelahiran tidak akan terjadi tanpa melibatkan kelenjar adrenalis fetus, sebab pengambilan kelenjar adrenalis fetus pada umur kebuntingan 110 sampai 120 hari menyebabkan tertundanya kelahiran (Drost dan Holm, 1967). Selanjutnya Comline *et al*., (1970) dan Thornburn *et al*., (1972) menyatakan bahwa glandula adrenalis fetus domba harus mencapai tingkat kematangan dan menghasilkan ambang konsentrasi hormon kortisol tertentu sebelum terjadinya kelahiran.

Keterlibatan kepala atau otak fetus (hipothalamus dan hipofisis fetus) dalam proses kelahiran pada domba dapat dibuktikan dengan pengambilan kelenjar hipofisis fetus yang terbukti memperpanjang lama kebuntingan (Comline *et al*., 1970; Liggins, 1972), sedangkan pemberian infus *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) atau kortikotropin (suatu hormon yang dihasilkan hipofisis) secara intraperitoneal pada fetus domba yang berumur 88-129 hari yang diikuti dengan kelahiran dalam waktu 4-7 hari sesudah pemberian infus,tetapi pemberian infus pada induk tidak berpengaruh (Liggins, 1968). Selanjutnya, pemberian infus Synacthen (suatu ACTH sintetis) pada fetus domba umur 101 hari (Liggins *et al*., 1972) 120 hari (Thornburn *et. al.,* 1972; Strott *et al.,* 1974) atau 125 hari (Challis *et al*.,1982) juga menyebabkan kelahiran dini yang didahului dengan peningkatan konsentrasi estrogen dan penurunan kosentrasi progesteron dalam plasma induk.

Peranan kelenjar adrenalis fetus dalam proses kelahiran ditunjukkan oleh Liggins (1968) dengan memberikan infus hormon kortisol pada fetus domba yang dilakukan pada umur kebuntingan 103-132 hari menyebabkan kelahiran dini (abortus). Kelahiran dini tidak akan terjadi bila pemberian infus dilakukan pada induknya.

Kelahiran dini juga terjadi jika pemberian infus deksametason dilakukan pada umur kebuntingan 100-121 hari (Liggins, 1969) atau 100-138 hari (Liggins *et al.,* 1972). Pemberian deksametason ke dalam fetus ini menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron dan peningkatan konsentrasi hormon estrogen dalam plasma induk, miometrium dan vena uterina yang disertai dengan peningkatan konsentrasi prostaglandin F2α (PGF2α) sebelum terjadi kelahiran dini (Liggins dan Grieves, 1971 ; Liggins *et al.,* 1972).

Pada kambing, infus ACTH ke dalam pembuluh darah arteri (intraarterial) fetus pada umur kebuntingan 112-124 hari menyebabkan kelahiran dini (Thorburn *et al.,* 1972). Demikian pula, infus deksametason pada fetus intraarterial pada umur kebuntingan 100-138 hari (Thornburn *et al.,* 1972) atau 115-125 hari (Flint *et al.,* 1972) juga menyebabkan kelahiran dini. Pemberian deksametason ini menyebabkan peningkatan aktivitas enzim 17α-hidroksilase dalam plasenta dan peningkatan enzim ini berkaitan erat dengan peningkatan 17α-20α-dihidroksi-pregn-4-3-on dan androstenedion.

Pada sapi, penurunan konsentrasi hormon progesteron dan peningkatan konsentrasi hormon estrogen juga tampak menjelang kelahiran (Smith *et al.,* 1973 ; Garverick *et al*.,1974; Corah *et al.,* 1974). Pemberian deksametason intramuskuler pada induk pada umur kebuntingan 8-17 hari (La Voie dan Moody, 1973) atau 6-11 hari (Kesler *et al.,* 1976) sebelum saat kelahiran menyebabkan kelahiran dini dalam waktu dua hari. Di samping pemberian deksametason pada induk, pemberian deksametason pada fetus juga dapat menyebabkan kelahiran dini yang didahului dengan pelonjakan konsentrasi PGF dalam pembuluh darah vena utero-ovaria yang bersamaan waktunya dengan penurunan konsentrasi progesteron dan peningkatan konsentrasi estrogen dalam plasma darah (Fairclough *et al.,* 1984).

Kelahiran akan diperpanjang jika kelenjar hipofisis fetus kurang atau tidak berkembang (McDonald, 1975). Pada sapi-sapi tersebut, konsentrasi progesterone dalam darah tetap tinggi.

**Nonruminansia**

Penelitian yang dilakukan pada babi juga menunjukkan bahwa fetus memegang peranan yang penting dalam proses kelahiran.

Pemisahan kepala dari badan fetus sementara berada di dalam uterus, pada umur kebuntingan 40-50 hari memperpanjang lama kebuntingan sampai lebih dari 120 hari (lama bunting babi, rata-rata 114 hari) tetapi penundaan kelahiran ini tidak akan terjadi jika lebih dari satu fetus berada bersama-sama di dalam uterus dengan beberapa fetus tanpa kepala (Stryker dan Dziuk, 1975). Apabila semua fetus diambil atau dikeluarkan dari uterus pada umur kebuntingan 102 hari dan plasenta dibiarkan di dalam uterus, kelahiran dini atau dikeluarkannya plasenta akan terjadi dalam waktu dua hari (Chiboka *et al.,* 1976).

Kelahiran dini juga akan berlangsung jika hormon deksametason diinjeksikan pada fetus babi ketika kebuntingan berumur 102 hari (North *et al.,* 1973) atau pada induk ketika umur kebuntingan 101-104 hari (First dan Staigmiller, 1973). Tetapi, pemberian deksametason pada induk pada umur kebuntingan 101-104 hari tidak akan terjadi kelahiran dini jika disertai dengan pemberian progesteron pada umur kebuntingan 100-120 hari (First dan Staigmiller, 1973). Selanjutnya, Coogins dan First (1973) melaporkan bahwa pemberian deksametason tidak menyebabkan kelahiran dini jika dilakukan pada umur kebuntingan 100 hari. Pemberian deksametason sesudah umur kebuntingan 100 juga tidak menyebabkan kelahiran dini jika semua kepala fetus dipisahkan dari badannya pada umur kebuntingan 33-40 hari (Coggins dan First, 1977) Coggins *et al.* (1977) menunjukkan bahwa pemberian deksametason pada induk bunting 109-112 hari tidak menyebabkan kelahiran dini jika *pregnant mare serum gonadotrophin* (PMSG) diberikan pada umur kebuntingan 104 hari yang kemudian diikuti dengan pemberian *human chorionic gonadotrophin* (hCG) pada umur kebuntingan 106 hari. Pemberian PMSG dan hCG menyebabkan ovulasi dan pembentukan korpus luteum baru. Pada babi, kelahiran disebabkan oleh regresi korpus luteum dan penurunan yang tajam dari konsentrasi hormon progesteron (First, 1978; Liggins, 1979).

## Primata

Pada primata, proses kelahiran belum jelas dan mungkin fetus tidak atau kurang memegang peranan. Pada kera macaca mulatta Van wagenen dan Newton (sit. Chiboka *et al.,* 1977) melaporkan bahwa

pengambilan semua fetus tidak mempengaruhi lama kebuntingan. Tetapi, Albrecht *et al.* (1980) menunjukkan bahwa pengambilan semua fetus pada kera baboon yang dilakukan pada umur kebuntingan 100 sampai 109 hari mempercepat pengeluaran plasenta, penurunan konsentrasi hormon progesteron dan hormon estrogen. Pada manusia, kelahiran mungkin diinisiasi oleh sinyal yang dikendalikan secara genetik yang berasal dari selubung fetus dan disampaikan lewat suatu interaksi dengan desidua (Liggins *et al*., 1977; Liggins, 1979). Hormon yang dihasilkan oleh induk maupun fetus mungkin kurang berperan dalam inisiasi kelahiran (Liggins, 1979)

**Kelinci**

Pada kelinci yang mengalami kelahiran normal, konsentrasi hormon progesteron menurun secara bertahap, dimulai dari umur kebutingaan 12-15 hari sampai 27-29 hari, kemudian merosot dari konsentrasi 13,0 ng/ml pada umur kebuntingan 29 hari menjadi 4-5 ng/ml pada umur kebuntingan 31-32 hari saat terjadinya kelahiran (Challis *el al.,* 1975).

Seperti halnya pada primata, fetus mungkin kurang berperan dalam inisiasi kelahiran. Pada penelitian yang dilakukan pada kelinci New Zealand White dengan cara memisahkan kepala fetus dari tubuhnya sementara berada di dalam uterus yang dilakukan pada umur kebuntingan 20 atau 21 hari telah memperpendek lama kebuntingan (Bauman dan Dziuk, 1975). Kelahiran atau pengeluaran plasenta akan tertunda jika semua fetus dikeluarkan dari dalam uterus pada umur kebuntingan 21 hari, tetapi pengeluaran plasenta tidak akan tertunda jika pengeluaran fetus dilakukan pada umur kebuntingan 25 hari (Chiboka et al. 1977) Penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada kelinci lokal yang menunjukkan bahwa pemisahan kepala fetus dari tubuhnya yang juga dilakukan pada umur kebuntingan 21 hari tidak mempengaruhi lama bunting (Soebagyo. 1982). Namun, jika semua fetus kelinci dikeluarkan dari dalam uterus pada umur kebuntingan 21 hari atau 25 hari, kelahiran atau pengeluaran plasenta tidak akan tertunda bahkan dipercepat dengan disertai dengan merosotnya konsentrasi hormon progesteron. (Soebagyo, 1990)

Dengan berbagai macam kelinci, Holt dan Ewing (1974) menunjukkan bahwa tidak terjadi penurunan konsentrasi progesteron dalam waktu 24 jam sesudah pengeluaran atau pengambilan semua fetus dari dalam uterus yang dilakukan pada umur kebuntingan 21 hari. Namun, jika semua fetus dan plasentanya atau seluruh uterus beserta isinya diambil, konsentrasi progesteron menurun dengan tajam dalam waktu 24 jam. Penurunan yang tajam dari konsentrasi progesteron juga terjadi bila dilakukan pengambilan uterus pada umur kebuntingan 18 (Lanman dan Thau, 1979; Browning *et al*. 1982) atau 26 hari (Browning *et al.,*1982) atau 21 hari (Gadsby dan Keyes. 1984). Hal ini mungkin disebabkan oleh hilangnya hormon luteotropin yang dihasilkan oleh plasenta yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi korpus luteum sebagai penghasil hormon progeteron (Gadsby dan Keyes, 1984).

Selanjutnya, Browning dan Wolf (1981) membuktikan bahwa pengambilan semua fetus dari dalam uterus juga tidak mempengaruhi konsentrasi hormon progesteron jika dilakukan pada umur kebuntingan 5, 6 atau 10 hari. Tetapi, konsentrasi progesteron akan menurun dalam waktu 48 jam jika pengeluaran fetus dilakukan pada umur kebuntingan 14, 18, atau 26 hari.

Kelahiran dini atau abortus pada ruminansia dan babi akibat pemberian deksametason juga terlihat pada kelinci. Injeksi preparat deksametason pada induk kelinci yang bunting 25 dan 26 hari (Coggins dan First, 1973; Torres dan First, 1976; Chiboka *et al.,* 1977) menyebabkan kelahiran dini. Selanjutnya, Challis *et al.* (1975) menunjukkan bahwa injeksi deksametason setiap hari pada induk yang dimulai pada umur kebuntingan 21 hari sampai kelahiran juga menyebabkan kelahiran dini, sedangkan konsentrasi PGF2α tidak berubah. Demikian pula, Fail dan Reynolds (1987), dengan menggunakan hormon kortisol membuktikan bahwa injeksi hormon kortisol pada umur kebuntingan yang sama menyebabkan kelahiran dini dan lisisnya korpus luteum, tetapi juga tidak berhasil meningkatkan konsentrasi PGF dalam plasma darah.

Berdasarkan tulisan di atas mungkin dapat disimpulkan bahwa untuk memperpanjang kehidupan korpus luteum sebagai penghasil hormon progesteron agar tidak mengalami regresi diperlukan keberadaan konseptus yang hidup di dalam uterus. Selanjutnya,

pertumbuhan dan perkembangan konseptus tersebut memerlukan hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum dan plasenta.

Pengenalan sinyal kebuntingan pada induk agak berbeda di antara ruminansia, nonrumnansia dan primata. Pada ruminansia, trophoblast konseptus menghasilkan *trophoblastin protein-1*, sedangkan pada nonruminansia (babi) konseptus menghasilkan hormon estrogen sedangkan pada primata menghasilkan *chorionic gonadotrophin* Demikian pula, proses inisiasi kelahirannya juga berbeda. Pada ruminansia (sapi, domba kambing) dan babi, fetus (poros hipothalamo-hipofisis-adrenalis fetu) memainkan peranan penting dalam inisiasi kelahiran, tetapi pada primata dan kelinci tampaknya fetus tidak berperan dalam menginisiasi kelahirannya, dan induk mungkin lebih memegang peranan.

## DAFTAR PUSTAKA


Albrecht, E.D., Haskins, A.R., and Pepe C.J. 1980. *The Influence of Fetectomy at Midgestation upon the Serum Concentration of Progesterone, Estrone, and Estradiol in Baboons. Endocrinol*. 107 : 766-770

Amoroso, E.C., 1958. *Placentation*. In: *Marshall's Physiology of Reproduction*. Vol. 2. Parks A.S. (ed.). Longmans, Green, London

Bartol, F.F., Roberts, R.M., Bazer, F.W., Lewis, G.S., Godkin, J.D., and Thatcher, W.W. 1984 Characterization of Protein Produced in vitro by Periattachment Bovine Conceptus. *Biol. Reprod*. 32: 681-693

Bauman, J.M. and Dziuk, P.J. 1975. Rabbit Gestation Length after Decapitation. *J. Anim. Sci.* 41 : 343 (abstract)

Baumbach, G.A., Climer, A.H., Bartley, N.G., Kattesh, H.G., and Godkin, J.D. 1988. Purification, Caharacterization and Immunocytochemical Localization of the Major Basic Protein Secreted by Pig Blastocyst. *Biol. Reprod*. 39: 1171-1182

Betteridge, K.J., Eaglesome, M.D., Randal, G.C.B., and Mitchell, D. 1980. Collection, Description, and Transfer of Embryos from Cattle 10-16 after oestrus. *J.Reprod.Fertil*. 59 : 205-216

Bassett, J.M., and Thornburn, G.D.1969. Foetal Id and the Initiation of Parturition in Sheep. *J. Endocrinol*. 44: 285-286

Browning, J.Y., Keyes, P.L. and Wolf, R.C. 1980. Comparation of serum progesterone, 20α-dihydroprogesterone, and estradiol.-17β in pregnant and pseudopregnant rabbits : evidence for post implantation recognation of pregnancy. *Biol.Reprod*. 23 : 1014-1019.

Browning, J.Y. and Wolf, R.C. 1981. Maternal recognation of pregnancy in the rabbit : effect of conceptus removal. *Biol. Reprod*. 27 : 665-672

Browning, J.Y., Amis, M.M., Miller, P.A., Bridson, W.E and Wolf, R.C. 1982. Luteotrophic and antyluteolytic activities of rabbit conceptus. *Biol. Reprod*. 27 : 665-672

Carson, D.D., Bagchi, I., Dey, S.K., Enders, A.C., Fazleabas, A.T., Lessey, B.A., and Yoshinaga, K. 2000**.** Embryo Implantation.

Dev.Biol. 223 : 217-237

Challis, J.R.G., Davies, I.J., and Ryan, K.J. 1973. The Concentration of Progesterone, Estrone And Estradiol-17β In The Plasma of Pregnant Rabbits. *Endocrino*l. 93 : 971-976

Challis, J.R.G, Poter, D.G. and Ryan, K.J. 1974. The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and ovariectomy on the peripheral plasma steroid concentrations and the evolution of myometrical activity in the pregnant rabbit. *Endocrinol.* 95 : 783-792

Challis, J.R.G.,Davies, I.J., and Ryan, K.J. 1975. The effect of dexamethasone and methacin on the outcome of pregnancy in rabbit. *J.Endocrinol.*64 :363-370

Challis, J.R.G., Manchester, E.L., Mitchell, B.F., and Patrick, J.E. 1982. Activation of adrenal function in fetal sheep by infusion of adrenocorticotropin to the fetus in utero. *Biol. Reprod*. 27 :1026-1032

Challis, J.R., Sloboda, D., Matthews, S.G., Holloway, A., Alfaidy, N., Patel, F.A., Whittle, W., Fraser, M., Moss, T.J., and Newnham, J. 2001. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol.* 185 : 135-144

Chiboka, O., Casida, L.E and First, N.L. 1976. Effect of fetectomy on pregnancy maintenance in swine. *J.Anim. Sci*. 42 :1363

Chiboka, O., Casida, L.E., and First, N.L. 1977. Role of fetuses and placentas in the maintenance of gestation and parturition. *J. Anim. Sci.46* : 776-783

Coogins, E.G and First, N.L. 1973 . Response of swine and rabbit to dexamethasone at different stages of gestation. *J.Anim.Sci*. 37: 305

Coggins, E.G.,and First, N.L.1977. Influence of prostaglandin F2α , dexamethasone, progesterone, and induced CL on porcine parturition. *J.Anim.Sci*. 46 : 754-762

Coggins, E.G., Keyes, P.L., Han, S.S., and Kleinsmith, L.J. 1977. Celluler and bioche- mical changes in the rabbit corpus luteum after withdrawal of 17β- estradiol: I.Para-doxial increase in RNA synthesis. *Biol. Reprod*. 17: 16-22

Comline R.B, Silver M, and Silver A.1970. Effect of foetal

hypophysectomy on catecholamine levels in the lamb adrenal during prolonged gestation. *Nature* 225: 729-740

Corah, L.R. Quealy, A.P. Dunn, T.G. and Kaltenbach, C.C. 1974. Prepatum and postpartum levels of progesterone and estradiol in beef heifers fed two levels of energy. *J.Anim.Sci*. 39 :380-385

Drost, M., and Holm, L.W. 1967. Prolonged gestation in ewes after fetal adrenalectomy. *J.Endocrinol*. 40 :293-296.

Drost, M., Kumagai, L.F., and Guzman, M. 1973. Sequential foetomaternal plasma cortisol levels in sgheep. *J.Endocrinol*. 56 : 483-492.

Endo, H., Kotoh, K., Matsumoto, K. and Okano, K. 1969. Secretion of progesterone and 20α-dihydro-progesterone by corpora lutea and interstitial tissues of pregnant rabbits. *J. Endocrinol*. 44 : 455-456

Fail, P.A., and Reynolds, R.P. 1987. Influence of cortisol on prostaglandin synthesis by fetal membranes, placenta and yterus of pregnant rabbits. *Biol.Rperod*. 37 : 47-54

Fairclough, R.J., Kaltenbach, C.C., Peterson, A.J., Welch, R.A.S., Cox, R.I., and Wong, M.S.F. 1984. Failure of exogenous progestagens to block dexamethasone-induced prostaglandin F released from the uterus of the late pregnant cow. *Biol.Reprod*. 30 : 112-118

First, N.L., and Staigmiller, N.B. 1973. Effect of ovariectomy, dexamethasone, and progesterone on the maintenance of pregnancy in swine. *J.Anim.Sci.* 48 : 1407-1421

First, N.L.1978. Mechanism controlling parturtion in farm animals In " (3) Animal Reproduction". Beltville Symposia in Agriculture Research. H.Hawk (ed). John Wiley & Son, New York.

Flint, A.P.F., Kingston, E.J., Robinson, J.S., and Thorburn, G.D. 1972. Initiation of parturition in goat: evidence for cortisol by foetal glucocorticoid through activation of placental C21-steroid 17α-hydroxylase. *J.Endocrinol*. 78 : 367-378

First, N.L. 1978. Mechanism controlling parturition in farm animals. In "(3) Animal Reproduc-tion". Beltsville Symposia in Agriculture Research. H.Hakw (ed). John Wiley & Sons, New York

Garverick, N.A., Day, B.N., Mather, E.C., Gauz, L., and Thomson,

G.B.1974. Use of estrogen with dexamethasone for inducing parturition in cattle. *J.Anim.Sci.* 38 : 584-590

Gadsby, J.E., and Keyes, P.L. 1984. Control of corpus luteum function in the pregnant rabbit : role of the placenta (Placental luteotropin) in the regulating responsiveness of corpora lutea to estrogen. *Biol. Reprod. 31* : 16-24

Gnatek, G.G., Smith, L.D., Duby, R.T., and Godkin, J.D. 1989. Maternal recognation of pregnancy in the goat: Effct of conceptus removal on interestrus intervals and characterization of conceptus. Protein production during early pregnancy. *Biol.Reprod*. 41 : 655-663

Godkin, J.D., Bazer, F.W,. Lewis, G.S., Geisert, R.D., and Roberts, R.M. 1982a. Synthesis and release of polypeptides by pig conceptus during the period of blastocyst elongation and attachment. *Biol. Reprod*. 27 : 977-987

Godkin, J.D., Bazer, F.W., Moffist, J., Sessions, F., and Roberts, R.M. 1982b. Purification and properties of a mayor low moleculer weight protein released by the trophoblast of sheep blastocyst at day 13-21. *J.Reprod*. 65 : 141-150

Godkin, J.D., Bazer, F.W., and Roberts, R.M. 1984a. Ovine trophoblast protein-1, an early secreted blastocyst protein, binds specifically to uterine endometrium and affects protein synthesis. *Endocrinol*. 114 : 120-130

Godkin, J.D., Bazer, F.W., Thatcher, W.W., and Roberts, R.M. 1984b. Proteins released by day 15-16 conceptus prolong luteal maintenance when introduced into the uterine lumen of cyclic ewes. *J.Reprod.Fertil*. 71 : 57-64

Godkin, J.D., Lifsey, B.J. Jr., Baumbach, G.A. 1988a Characterization of protein production by bovine chorionic and allantoic membranes. *Biol.Reprod*. 39 : 195-204

Godkin, J.D., Lifsey, B.J., Ir., Fujii,D.K., and Baumbach, G.A. 1988b. Bovine trophoblast protein-1: purification, uterine cell interaction and antiviral activity. *Biol.Reprod*. (Suppl. 1) 38 : 38-79

Godkin, J.D., Lifsey, B.J.Ir., and Gillespie, B.E. 1988c. Characterization of bovine conceptus proteins produced during the peri- and post-attachment periods of early pregnancy.

*Biol.Reprod*. 38 : 703-711

Gray, C.A., Bartol, F.F., Tarleton, B.J., Wiley, A.A., Johnson, G.A., Bazer, F.W., Spenser T.E. 2001. Developmental biology of uterine glands. *Biol.Reprod*. 65 : 1311-1323

Hafez, E.S.E., and Jainudeen, M.R.1974. Gestation, prenatal,physiology and parturition. In " Reproduction in Farm Animals".E.S.E. Hafez (ed). Lea & Febiger, Phladelphia.

Heap, R.B., and Flint, P.F.1988 Pregnancy. In "Reproduction in Mammals: 3". Cambridge University Pres, New York.

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. *J.Reprod. Fertil*. 79 : 83-91

Holt, J.A., and Ewing, L.L. 1974. Acute dependence of ovarian progesterone output on the presence of placentas in 21 day pregnant rabbit. *Endocrinol. 94* : 1438-144.

Howe, D.C., Gertler, A., and Challis, J.R. 2002. The late gestation increase in circulating ACTH and cortissol in the fetal sheep is expressed by intracerebroventricular infusion of recombinant ovine leptin. *J. Endocrinol*. 174 : 259-266.

Jaenuddin, M.R., and Hafez, E.S.E. 1987. Gestation, prenatal, physiology and parturition. In "Reproduction in Farm Animals". E.S.E. Hafez (ed). Lea & Febiger, Philadelphia. USA.

Kesler, D.J., Peterson, R.C., Erb, R.E., and Callahan, C.J. 1976. Concentration of hormones in blood and milk during and after induction of parturition in beef cattle with dexamethasone and estrdiol 17-β. *J.Anim.Sci*. 42 : 918-926

La Voie, V.A., and dan Moody, E.L.1971. Estrogen pretreatment of corticoid induced parturition in cattle. *J.Anim.Sci*. 37 : 770-775.

Lanman, J.T and Thau, R.B. 1979. Effect of fetal placenta and of a rabbit pituitary extract on plasma progesterone in fectomized rabbits. *J. Reprod. .Fert*. 57 : 341-344

Lawn, A.M., Chiquioine, A.D., and Amoroso, E.C. 1969. Development of placenta in the sheep and goat: an electron microsope study. J.Anat. 105 : 557-5578

Liggins, G.C. 1968. Premature parturition after infusion of

corticotrophin or cortisol into foetal lambs. *J.Endocrinol*. 42 : 323-329

Liggins, G.C. 1969. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J.Endocrinol*.45 :515-528

Liggins, G.C and Grieves, S.A. 1971. Possible role of prostaglandin Fα in parturition in sheep. *Nature* 32 : 629-631

Liggins, G.C.1972. The fetus dan birth. "Embryonic and fetal development". C.R.Austin and R.V.Short. (eds). Cambridge University Press.

Liggins, G.C., Grieves, S.A., Kendahl, J.Z., and Knox, B.S.1972. The physiological role of progesterone, estradiol-17β, and prostaglan-din F2α in the control of ovine parturition. *J.Reprod.Fert. Supp*. 16 : 85-103

Liggins, G.C., Forster, C.S., Grieves, S.A., and Schwartz, A.L.1977. Control parturition in man *Biol reprod*. 39 : 39-56

Liggins, G.C. 1979. Initiation of parturition. *Br. Med Bull.* 35: 145-150

Martal, , J., Lacroic, M.C., Loudes, C., Saunier, M., and Winterberger-Torres, S. 1979. Troploblastin : an antiluteolitic protein present in early pregnant sheep. *J.Reprod.Fertil*. 56 : 63-73

McDonald, L.E. 1975. Veterinary Endocrinology and Reproduction. Lea & Febiger, Phladelphia.

Moor, R.M., and Rowson, L.E.A. 1966. The corpus luteum of the sheep: functional reletionship between the embryo and the corpus luteum. *J.Endocrinol.* 34 : 233-239

North, S.A., Hauser, E.R., and First, N.L. 1973. Induction of parturition in swine and rabbits with the corticosteroid dexamethasone. *J.Anim.Sci.* 36 : 1170-1174

Northey, D.L., and Frech, L.R. 1980. Effect of embryo removal ind intra uterine infusion of embryonic homogenates on the life span of the bovine corpus uteum. *J.Anim.Sci*. 50 : 298-302

Paria, B.C., Lim, H., Das, S.K., Reese, J., Dey, S.K. 2000. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. *Cell Dev. Biol*, 11: 67-76

Rowson, L.E.A., and Moor, R.M. 1967. The influence of embryonic tissue homogenate infused into the uterus on the life span of the corpus luteum in the sheep. *J.Reprod.Fertil*. 13: 511-516

Smith, V.G., Edgerton, L.A., Hafs, H.D., and Convey, E.M. 1973. Bovine serum estrogens, progestins and glucocorticoids during late pregnancy, parturition and early lactation. *J.Anim.Sci*. 36: 391-396

Soebagyo, S (1982). Pengaruh dekapitasi fetus terhadap kelahiran pada kelinci lokal. DP3M. Dept. P & K, Jakarta

Soebagyo , S. 1990. Peranan Konseptus Dalam Kelahiran Pada kelinci Lokal (Disertasi)

Spencer, T.E and Bazer F.W. 2004. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Reprod. Biol. and Endocrinol*. 2 : 49-79

Steel, R.G.D. and Torrie, J.H. 1980. Priciple and Procedure of Statistics.A Biometrical Approach. McGrawhill Book Company. New York

Strott, C.A., Sundel, H., and Stahlman, M. 1974. Maternal and fetal plasma progesterone, cortisol, testosterone, and 17-β estradiol in preparturient sheep : response to fetal ACTH infusion. *Endocrinol*. 95 : 1327-1339

Stryker, J.L and Dziuk, P.J. 1975. Effects of fetal decapitation on fetal development, parturition and lactation in pigs. *J. Anim. Sci*. 40 : 282-28

Thorburn G.D, Nicol D.H, Bassett J.M, Shut D.A and Cox R.I.1972. Parturition In The Goat And Sheep: Changes In Corticosteroid, Progesterone, Oestrogens And Prostaglandin F. *J.Reprod. Fertil. Suppl*. 16: 61-84

Torres, Ciro-A-A., and First, N.L. 1976. Gestation length in rabbits: effect of ainoglutamide phosphate, dexamethasone, pregnenolone, and progesterone. *J.Anim.Sci*. 42 : 131-137