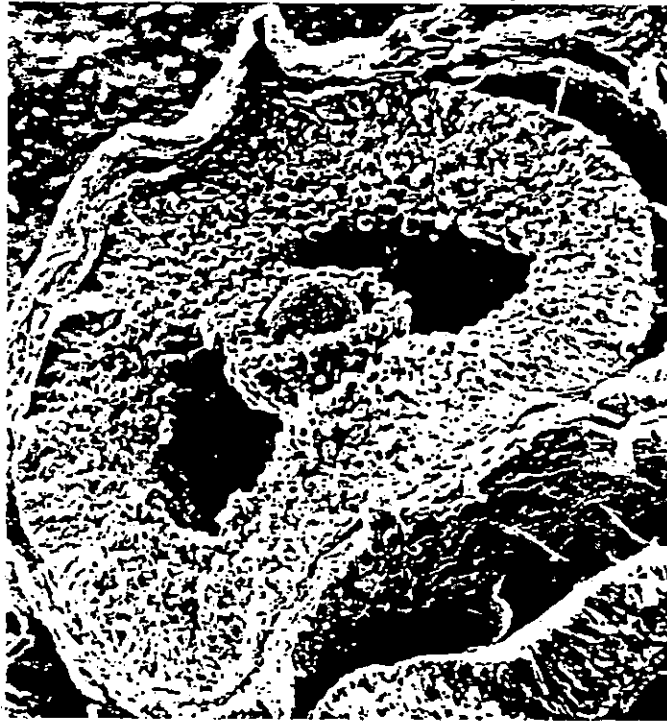


7911HO/93

INTERAKSI SELULER DALAM GAMETOGENESIS



O l e h

Dra. Helendra, M.S.
Drs. Lufri, M.S.

**JURUSAN PENDIDIKAN BIOLOGI
FPMIPA IKIP PADANG
1993**

MIK UPT PERPUSTAKAAN
IKIP PADANG

*Tom is now a great man of science ...
and knows everything about everything
except why a hen's egg don't turn into
a crocodile.*

- Charles Kingsley (1863) -

MILIK UPT PEPUSTAKAAN IKIP PADANG	
DITESIMA TGL	Oktober 93
SUMBER, HARGA	HD
KOLEKSI	KKI
No INVENTARIS	791/Hd/93 - 10 (2)
C.A.L no.	571.16 Hel. - 10

PEPUSTAKAAN IKIP PADANG
KOLEKSI BUKU LAIN
TIDAK DIPINJAMKAN
KARUSI BUKU DALAM PEPUSTAKAAN

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kehadirat Allah, Yang Maha Kuasa, karena berkat petunjuk dan izinNya buku yang diberi judul "Interaksi Seluler Dalam Gametogenesis" dapat diselesaikan.

Gametogenesis (oogenesis pada betina dan spermatogenesis pada jantan) merupakan proses yang kompleks. Di dalamnya terlibat interaksi seluler baik jarak dekat maupun jarak jauh. Proses gametogenesis akan lebih mudah dipahami apabila mekanisme interaksi seluler yang terjadi di dalamnya dapat dimengerti. Dalam buku ini diuraikan segala sesuatu yang menyangkut interaksi seluler selama gametogenesis berlangsung.

Buku ini akan bermanfaat bagi mahasiswa yang ingin lebih mendalami materi perkuliahan Perkembangan hewan, dan bagi siapa saja yang berminat mengetahui seluk beluk proses pembentukan gamet (sperma dan ovum).

Tentunya buku ini tak luput dari kekurangan, karena itu saran dan kritik yang konstruktif sangat diharapkan dari segenap pembaca.

Akhirnya penulis berharap semoga uraian yang ada dalam buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Dra. Helendra, M.S.

Drs. Lufri, M.S.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	v
A. INTERAKSI SELULER DALAM OOGENESIS	1
I. PENDAHULUAN	1
II. GAMBARAN UMUM KRONOLOGI OOGENESIS	5
1. Asal-usul dan Proliferasi BSK	7
2. Proliferasi dan Degenerasi Oogonia	8
3. Pertumbuhan Oosit	10
4. Pematangan Oosit	13
III. INTERAKSI SELULER DALAM OOGENESIS	14
1. Migrasi dan Proliferasi BSK	14
2. Proliferasi Oogonia dan Pembentukan Oosit	15
3. Interaksi Oosit-folikel dalam Pertumbuh- an Oosit	18
4. Pematangan Oosit	21
5. Ovulasi dan Kemampuan Berfusi dengan Sperma	31
IV. RINGKASAN	33
B. INTERAKSI SELULER DALAM SPERMATOGENESIS	35
I. PENDAHULUAN	36
II. SUSUNAN SEL DAN SIKLUS EPITELIUM SEMINIFERUS	38
III. INTERAKSI DI ANTARA SEL SERTOLI	44
IV. INTERAKSI ANTARA SEL SERTOLI DENGAN SEL KE- LAMIN	50
V. INTERAKSI DI ANTARA SEL KELAMIN	54
VI. INTERAKSI SELULER JARAK JAUH	58
VII. RINGKASAN	60
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Halaman
1. Ringkasan urutan peristiwa yang terjadi selama oogenesis pada mencit	6
2. Jumlah sel kelamin dalam gonad wanita sejak kemunculannya di luar gonad sampai usia menopause	9
3. Fase preantral perkembangan folikel	12
4. Hubungan antara oosit dan sel-sel folikel dalam ovarium mamalia	19
5. Mekanisme kerja OMI dalam penghambatan meiosis oosit	24
6. Perubahan-perubahan hubungan antara oosit-kumulus selama tahap pematangan oosit pada mamalia	27
7. Alur peristiwa dalam pengaktifan faktor pemrakarsa pematangan dan pecahnya vesikula germinal (GBVD)	30
8. Penampang melintang testis dewasa	39
9. Penampang melintang tubulus seminiferus tikus pada tahap ke IV siklus epitelium seminiferus.	40
10. Komposisi kumpulan sel dalam epitelium seminiferus tikus	42
11. Potongan longitudinal tubulus seminiferus tikus, memperlihatkan gelombang epitelium seminiferus	43
12. Bagian basal epitelium seminiferus tikus	45
13. Fusi di antara membran plasma sel Sertoli	46
14. Dua kompartemen pada epitelium seminiferus, yaitu basal dan adluminal	47

15. Gap-junction di antara sel Sertoli	49
16. Epitelium seminiferus tikus	51
17. Epitelium seminiferus tikus	52
18. Diagram spermatogenesis	55
19. Diagram skematis tubulus seminiferus mamalia yang memperlihatkan sel kelamin berturut-turut dari basal ke arah lumen tubulus seminiferus..	56
20. Diagram pengaturan hipofisis terhadap repro- duksi jantan	59

PERPUSTAKAAN IKIP PADANG
KOLEKSI BIDANG ILMU
TIDAK DIPINJAMKAN
KHUSUS DIPAKAI DALAM PERPUSTAKAAN

**INTERAKSI SELULER
DALAM OOGENESIS**

A

I. PENDAHULUAN

Oogenesis, diferensiasi ovum atau perkembangan telur merupakan rangkaian proses-proses yang berperan dalam pembentukan gamet betina. Oogenesis dimulai dari proliferasi bakal sel kelamin = BSK (primordium germ cell = PGC) yang menghasilkan oogonia dan berakhir dengan terbentuknya gamet yang kompeten dalam fertilisasi (fertilizable). Oleh karena itu, gamet yang terbentuk selama proses ini harus mengandung seluruh faktor-faktor yang dibutuhkan untuk memulai serta mempertahankan metabolisme dan perkembangan (Gilbert, 1985 : 678).

Oosit yang berkembang dari oogonia akan memasuki tahap pertumbuhan yang di-inisiasi oleh hormon FSH yang berasal dari bagian anterior kelenjar pituitari atau adenohipofisis. Produksi FSH itu sendiri dikontrol oleh hipotalamus dari bagian diensefalon otak besar. Peristiwa pertumbuhan ini ditandai dengan peningkatan volume dan sering disertai dengan perubahan bentuk.

Tahap selanjutnya adalah tahap pematangan meiosis, oosit terspesialisasi sedemikian rupa sehingga akan mempunyai kesanggupan dalam aktivasi pembentukan organisme yang mampu hidup. Kesanggupan oosit untuk menerima kehadiran sperma jika dihubungkan dengan tahapan kematangan meiosisnya adalah berbeda-beda sesuai dengan spesiesnya, tetapi kebanyakan mamalia berada pada tahap kematangan metafase meiosis II ketika telur diovulasi dan difertilisasi.

Pada Chordata, selama tahap-tahap pertumbuhan dan pematangan, oosit diliputi oleh sel-sel khusus yang berasal dari mesenkim ovarium, disebut sel folikel. Pada awalnya sel ini hanya terdiri dari satu lapisan sel epitel khusus sederhana, tetapi kemudian meningkat dengan pesat menjadi beberapa lapis. Kemudian di antara sel-sel granulosa akan terbentuk rongga (antrum) eksentris berisi cairan folikel yang terutama adalah hasil sekresi sel-sel granulosa. Diyakini, sel-sel folikel membantu pertumbuhan oosit dengan mensekresikan substansi yang dibutuhkan oleh oosit (Balin-sky, 1976 : 42).

Dari uraian di atas terlihat betapa oogenesis merupakan proses yang sangat rumit dan panjang yang mekanisme kejadiannya lebih beragam dibandingkan dengan spermatogenesis, tergantung pada spesiesnya. Oogenesis bukanlah suatu peristiwa yang berdiri sendiri, setidaknya interaksi antara oosit dengan sel granulosa maupun pengaturan hormonal terlibat dalam proses ini. Di samping itu, oogenesis juga mencakup peristiwa-peristiwa sintesis makromolekul baik oleh oosit itu sendiri maupun oleh sel-sel granulosa atau sel kumulus.

Interaksi seluler adalah suatu keadaan dimana sel atau kelompok sel dipengaruhi dengan jalan apapun oleh kehadiran sel lain baik yang berada di dekatnya maupun yang berada pada jarak jauh.

Bagian ini terutama membahas mekanisme interaksi seluler yang terjadi selama oogenesis. Karena oogenesis dimulai dari proliferasi BSK dan bertujuan untuk membentuk

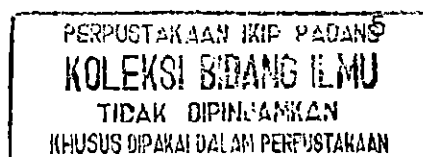
gamet betina yang kompeten untuk fertilisasi, maka pembahasan akan dibatasi hanya sampai kepada peristiwa terjadinya ovulasi, walaupun sebenarnya peristiwa meiosis II belum sempurna sampai tahap ini. Semua pembahasan hanya ditujukan pada mamalia, kecuali pada bagian-bagian tertentu diambil beberapa contoh di luar mamalia untuk memudahkan pengertian.

Tujuan pokok dari bagian ini adalah untuk memahami lebih baik mekanisme interaksi seluler yang terjadi selama peristiwa oogenesis. Namun demikian, bagi para pembaca yang belum mengenal secara rinci tahap-tahap oogenesis serta struktur folikel ovarium, akan terasa sulit memahami langsung mekanisme interaksi seluler yang terjadi selama oogenesis tersebut. Menyadari hal itu, pada bagian ini akan disajikan pula gambaran umum kronologi oogenesis. Harapan penulis tentunya dengan mengemukakan hal tersebut, para pembaca akan lebih mudah memahami tujuan yang dimaksudkan.

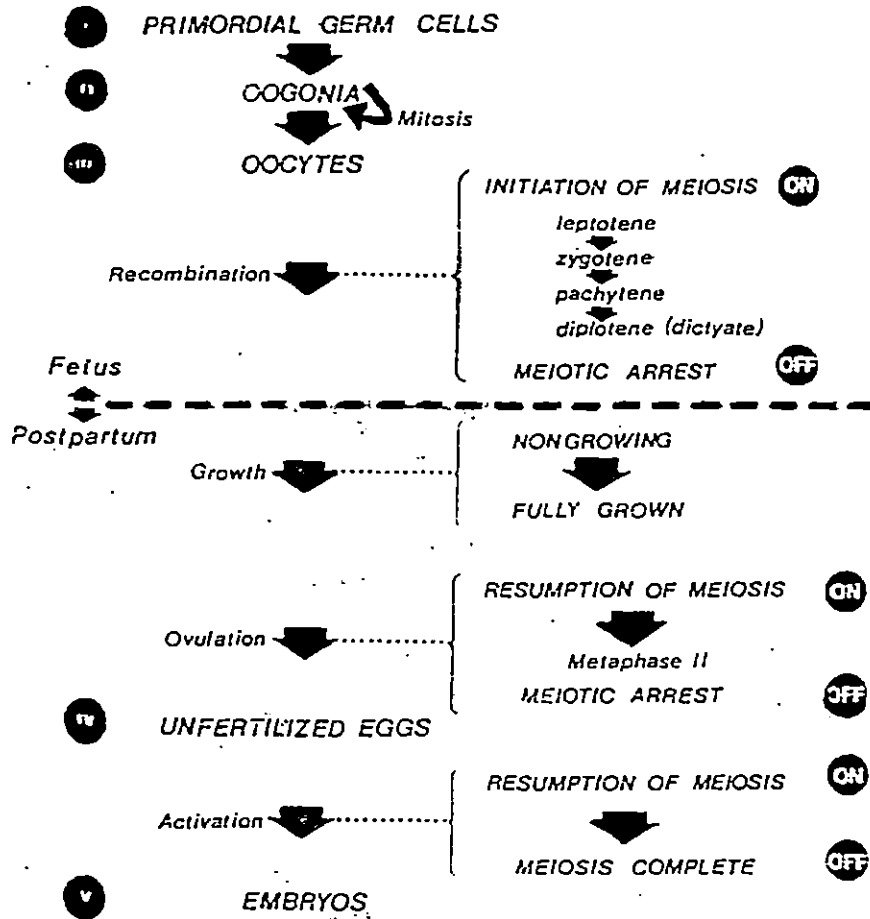
II. GAMBARAN UMUM KRONOLOGI OOGENESIS

Dalam pendahuluan telah dikemukakan bahwa oogenesis merupakan diferensiasi ovum atau perkembangan telur, yang merupakan rangkaian proses-proses yang berperan dalam pembentukan gamet betina. Di bawah ini ditampilkan gambaran umum rangkaian peristiwa yang terjadi selama oogenesis (Gambar 1). Gambaran peristiwa ini dijumpai pada mencit, tetapi pada kebanyakan mamalia peristiwa oogenesisnya adalah mengikuti pola ini, oleh karena itu pola ini dapat digunakan sebagai standar dalam pembahasan selanjutnya.

Dari gambar 1 terlihat bahwa oogonia berkembang dari bakal sel kelamin (BSK) yang bermigrasi ke dalam ovarium pada awal embriogenesis. Setelah beberapa kali mengalami pembelahan mitosis, oogonia memulai pembelahan meiosis pertama (I) membentuk oosit primer yang tetap bertahan pada profase meiosis I sampai betina matang secara seksual. Pada betina yang matang, beberapa oosit mengalami pematangan secara periodik yang dipengaruhi oleh hormon, menyempurnakan pembelahan meiosis I sehingga terbentuk oosit sekunder yang kemudian melanjutkan pembelahan meiosis II sehingga terbentuk telur matang yang tertahan pada metafase meiosis II ketika diovulasikan. Kekecualian terdapat pada anjing dan rubah (Saunders, 1982 : 72) dimana oosit diovulasikan ketika metafase meiosis I dan badan kutub pertama (polosit I) dikeluarkan setelah ovulasi.



MILIK UPT PERPUSTAKAAN
IKIP PADANG



Gambar 1. Ringkasan urutan peristiwa yang terjadi selama oogenesis pada mencit.
(Dikutip dari Wassarman, 1983 : 5).

MILIK UPT PERPUSTAKAAN
IKIP PADANG

1. Asal-usul dan Proliferasi Bakal Sel Kelamin (BSK)

BSK tidak dibentuk di dalam gonad, pada kebanyakan embrio vertebrata termasuk manusia, berasal dari bagian basal kantung alantois (Witschi, 1948 dalam Siracusa *et al.*, 1985). BSK yang dijumpai pada bagian basal kantung alantois ternyata tidak dibentuk *in situ*, ini telah dibuktikan oleh Snow (1981) pada mencit, bahwa progenitor BSK telah dapat ditemukan pada daerah epiblas dekat ujung kaudal primitive streak pada umur dua puluh empat jam (Siracusa *et al.*, 1985). Sutasurya (1975) secara meyakinkan dapat membuktikan bahwa BSK pada beberapa spesies urodela dapat dibentuk dari ektoderm setelah diinduksi oleh endoderm (Suhana dan Rafiah, 1982).

BSK bermigrasi dengan gerak ameboid melewati dinding usus belakang, mesenterium dorsal, kemudian menuju pematang genital (genital ridge) yang terletak pada atap coelom.

Jumlah BSK ketika pertama sekali dapat dikenali adalah antara 40-50 sel (manusia dan mencit), embrio mencit 8 hari sudah mempunyai lebih kurang 100 BSK (Wassarman, 1983), sehingga jumlahnya meningkat dengan tajam, mencapai 600-1300 sel pada embrio manusia (Witschi, 1948; Hardisty, 1966; Falin, 1961 dalam Siracusa *et al.*, 1985) dan 1000-3000 sel pada embrio mencit umur 11 hari (Tam dan Snow, 1981 dalam Siracusa *et al.*, 1986).

Migrasi ini telah lengkap pada umur embrio 13 hari (mencit) dan pada bulan pertama (pada manusia). Ketika itu gonad manusia telah mengandung lebih kurang 1700 BSK.

2. Proliferasi dan Degenerasi Oogonia

Setelah mencapai gonad indiferen, BSK diberi sebutan oogonia, langsung berproliferasi dengan laju yang sangat tinggi yang disokong oleh indeks mitosis yang relatif tinggi. Konsekwensinya, jumlah oogonia meningkat sangat pesat, dan jika dibuat sayatan histologis pada gonad akan terlihat bahwa oogonium dihubungkan satu sama lain melalui jembatan sitoplasma sehingga membentuk kelompok.

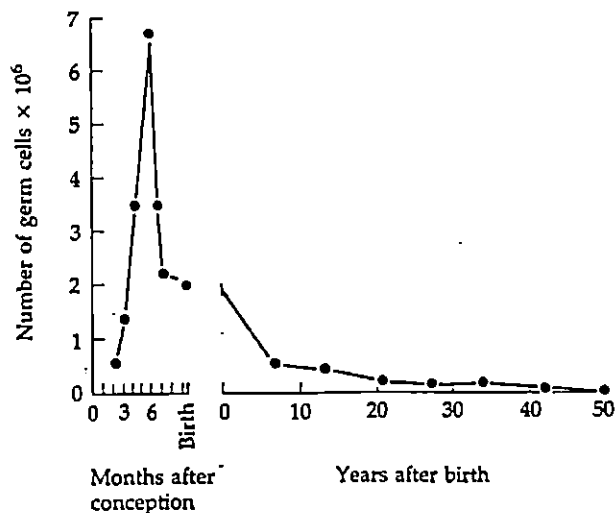
Proliferasi oogonia akan berakhir pada periode prenatal (tikus, mencit, marmot, lembu, biri-biri, babi, kera, rhesus dan manusia) atau diperpanjang sampai periode neonatal (kucing, kelinci, musang, cerpelai, vole, dan golden hamster) (Peters, 1970; Gondos, 1978 dalam Siracusa et al., 1985).

Pada embrio mencit umur 13 hari, hampir 95% BSK benar-benar memperbanyak oogonia sementara 5% yang lain telah mencapai oosit tahap leptoten profase meiosis I. Pada umur 14 hari perbandingan antara oogonia dengan oosit telah mencapai 1:1 dan pada umur 17 hari ovarium hanya mengandung oosit yang berada pada berbagai tahap profase meiosis I (Wassarman, 1983).

Pada gonad embrio manusia, jumlah maksimal oogonia mencapai 7 juta sel dan ini sudah dicapai menjelang bulan ke-5 (Langman, 1985). Setelah bulan ke-7 perkembangan embrio jumlah sel-sel kelamin menurun dengan tajam sehingga pada saat kelahiran jumlahnya hanya tinggal lebih kurang 2 juta sel (Siracusa et al., 1985).

Keadaan ini menggambarkan bahwa dalam perkembangannya sel-sel kelamin banyak mengalami degenerasi. Selama periode proliferasi kebanyakan oogonia mengalami degenerasi sedangkan oogonia yang tersisa akan memasuki profase meiosis pertama (Pinkerton *et al.*, 1961 dalam Gilbert, 1985). Sel-sel yang melanjutkan profase meiosis I dinamakan oosit primer dan akan terus melaksanakan profase sampai tahap diktioten dan kemudian akan beristirahat sampai pubertas. Sementara itu Waves (1963) mencatat bahwa pada ovarium manusia gelombang degenerasi dapat terjadi pada oogonia yang sedang bermitosis, oosit pada tahap pakiten maupun pada tahap diploten.

Di bawah ini ditampilkan grafik perubahan jumlah total sel kelamin manusia sejak usia embrio sampai usia menopause pada wanita.



Gambar 2. Jumlah sel kelamin dalam gonad wanita sejak kemunculannya di luar gonad sampai usia menopause (Menurut Baker, 1970 dalam Gilbert, 1985:679).

Berdasarkan uraian di atas dapatlah disimpulkan bahwa pada betina bagian pertama dari meiosis dimulai pada saat kehidupan embrio, dan ini akan tetap bertahan sampai tiba saatnya isyarat-isyarat untuk melanjutkan meiosis diperoleh kembali. Pada manusia, isyarat tersebut baru akan diperoleh setelah mencapai umur 12 tahun, tetapi sebagian oosit malah dapat bertahan sampai mendekati umur 50 tahun (Gilbert, 1985).

3. Pertumbuhan Oosit

Pertumbuhan oosit terutama ditandai dengan pertambahan diameter maupun volume sel. Pada mencit, oosit tumbuh dengan pertambahan diameter dari $\pm 12 \mu\text{m}$ (volume $\pm 0,9 \text{ pl}$) menjadi $\pm 85 \mu\text{m}$ (volume $\pm 320 \text{ pl}$), tidak termasuk zona pelusida (Wassarman, 1985). Jadi dalam hal ini pertambahan volume selama pertumbuhan dapat mencapai lebih kurang 300 kali lipat walaupun perkembangan dalam inti tidak bergerak dari tahap diktioten (diploten profase meiosis I). Pada manusia, selama pertumbuhan diameter oosit berkembang dari $\pm 10 \mu\text{m}$ menjadi $\pm 80 \mu\text{m}$ dengan pertambahan volume lebih kurang 500 kali lipat (Gilbert, 1985).

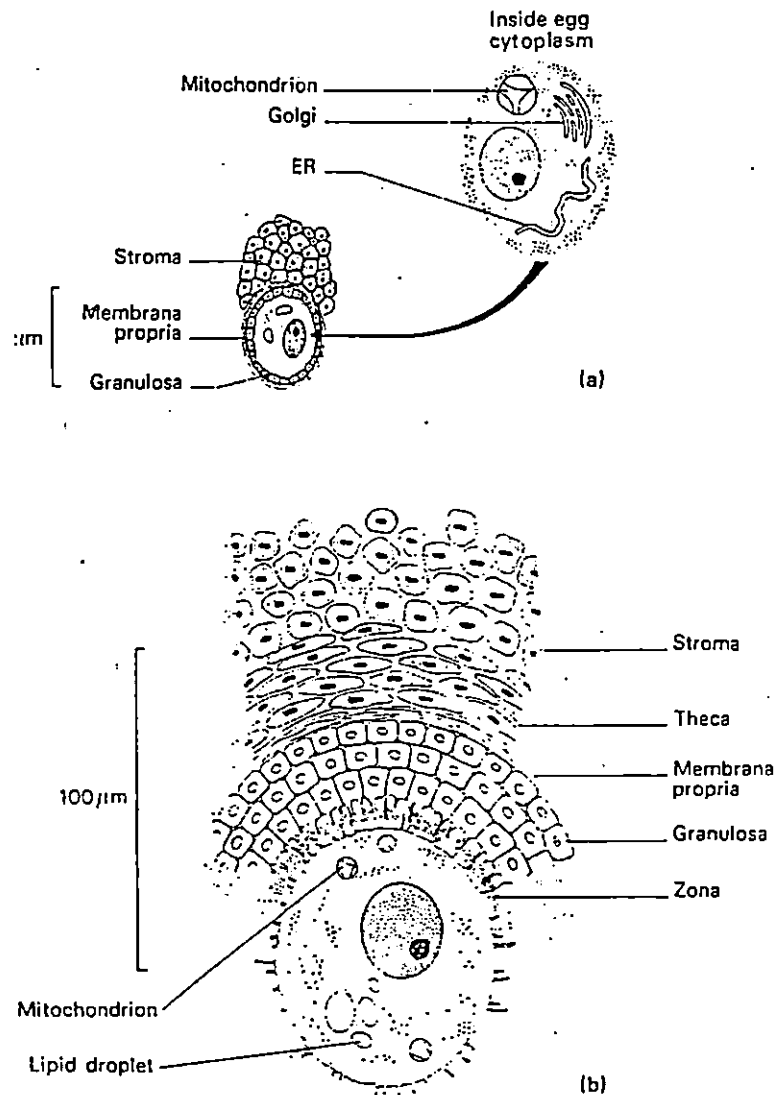
Selama pertumbuhannya, oosit dibungkus oleh sel folikel yang pada awalnya hanya terdiri dari satu lapis sel epitel granulosa dan satu lapis sel teka. Sel-sel folikel turut mengalami perkembangan sejalan dengan pertumbuhan oosit, sel-sel ini akan mengalami proliferasi sehingga oosit yang telah tumbuh sempurna dibungkus oleh ± 3 lapisan sel granulosa kuboid. Dan sebagai konsekuensinya, sel-sel

granulosa dapat dibedakan dari sel teka yang terletak pada bagian luar dan dibatasi dengan membran dasar atau membran propria (basement membrane) dari substansi aseluler seperti terlihat pada gambar 3.

Setelah oosit tumbuh sempurna (telah mencapai ukuran yang tetap, sel-sel granulosa kembali mengalami proliferasi sehingga oosit yang telah tumbuh sempurna dikelilingi oleh ± 50.000 sel folikel yang pada akhirnya akan membentuk folikel Graf dengan diameter $\pm 600 \mu\text{m}$. Ketika pertumbuhan tersebut, di antara sel-sel granulosa terbentuk rongga yang disebut antrum, dan ketika rongga meluas oosit bergeser pada posisi eksentris dan dikelilingi oleh dua lapis atau lebih sel granulosa. Lapisan paling dalam kemudian menjadi korona radiata.

Pertambahan volume oosit selama pertumbuhan erat kaitannya dengan giatnya sintesis berbagai makromolekul di dalamnya. Oosit menciit yang telah tumbuh lengkap mengandung RNA, protein, ribosom, dan mitokondria yang berturut-turut 200, 60, 100, dan 100 kali lebih banyak dibanding dengan kandungan sel somatik (Wassarman, 1983).

Jadi dapatlah disimpulkan bahwa pertumbuhan oosit tidak hanya mencakup perubahan-perubahan volume dan perkembangan sel granulosa, tetapi juga meliputi perubahan-perubahan ultrastruktural yang erat kaitannya dengan sintesis makromolekul yang dibutuhkan dalam tahap perkembangan selanjutnya, terutama dalam tahap-tahap awal perkembangan embrio.



Gambar 3. Fase preantral perkembangan folikel.

(a) Sel-sel stroma mengelilingi folikel primordium di bagian luar membran propria, sel-sel granulosa berbentuk gepeng mengelilingi oosit primer yang sedang berada dalam tahap diktioten.

(b) Sel-sel stroma berkondensasi membentuk lapisan teka, sel-sel granulosa membelah terus dan menjadi berbentuk kubus serta mensekresikan zona pelusida.

(Dikutip dari Johnson & Everitt, 1988:80)

4. Pematangan Oosit

Pada kebanyakan mamalia, beberapa jam sebelum ovulasi oosit yang telah tumbuh sempurna melanjutkan kembali (resumption) meiosis yang tertahan, berkembang dari profase meiosis I sampai tahap metafase meiosis II. Secara garis besar peristiwa pokok yang berlangsung dalam proses pematangan oosit menurut McGaughey (1983) mencakup :

- a. Kondensasi kromatin dalam vesikula germinal.
- b. Desintegrasi vesikula germinal (germinal vesicle breakdown, GBVD).
- c. Pembentukan spindel meiosis I.
- d. Pembelahan meiosis II dengan terbentuknya badan kutub pertama.
- e. Pembentukan spindel meiosis II.
- f. Penahanan meiosis II pada tahap metafase.

Menjadi jelas bahwa pada peristiwa pematangan ini didominasi oleh mekanisme lanjutan pembelahan meiosis yang tertahan pada saat pertumbuhan. Pada mamalia, pematangan oosit sangat fundamental karena hanya setelah mencapai tahap metafase meiosis II gamet betina menjadi kompeten dalam fertilisasi. Telur yang telah mencapai tahap ini akan diovulasikan dari ovarium melalui mekanisme pengaturan hormonal.

III. INTERAKSI SELULER DALAM OOGENESIS

1. Migrasi dan Proliferasi BSK

BSK mencapai bakal gonad (pematang genital) melalui migrasi sel, tetapi bagaimana mekanisme pengaturan migrasi ini belum diketahui sepenuhnya. Berdasarkan sifat-sifat morfologisnya, antara lain terdapatnya filopodia, diduga BSK bergerak secara aktif dengan gerak ameboid ketika bermigrasi menuju bakal gonad. BSK dapat bergerak di antara sel-sel epitel peritoneum yang padat dan dapat menembus jaringan dengan jalan menghancurkannya (Suhana dan Rafiah, 1982).

Gerakan migrasi BSK terarah menuju bakal gonad. Jika usus belakang embrio mencit dimasukkan ke dalam rongga coelom embrio ayam, BSK embrio mencit ternyata tertarik ke dalam bakal gonad embrio ayam (Suhana dan Rafiah, 1982). Sampai saat ini, mekanisme yang mengarahkan migrasi tersebut belum sepenuhnya dipahami. Satu kemungkinan adalah bahwa pematang genital mensekresikan suatu zat kimia (atraktan) yang dapat menarik BSK melalui gerakan kemotaksis (Albert *et al.*, 1983).

Proliferasi BSK di dalam pematang genital terutama dipengaruhi oleh faktor genetik dan kondisi lingkungan di dalam pematang genital, seperti dibuktikan oleh Regenas *et al.* (1982) pada teratoma testis. Teratoma testis adalah

diakibatkan oleh BSK yang tetap bertahan dalam gonad dan memperpanjang aktivitas mitosisnya (Noguchi dan Steven, 1982 dalam Siracusa et al., 1985) dan dapat diinduksi secara eksperimental pada mencit. Jika pematang genital jantan dicangkokkan atau melalui eksperimen disosiasi-reagregasi dengan testis dewasa, ternyata kemampuan menginduksi teratoma adalah tergantung kepada strain dan umur embrio donor, kejadian paling tinggi adalah terdapat pada embrio berumur 12,5 hari, dan sesudah itu menurun (Stevens, 1970 dalam Siracusa et al., 1985). Regenas dan teman-temannya (1982) menunjukkan bahwa sifat-sifat tumorigenitas tergantung pada genotip sel kelamin. Sel somatik dari embrio yang lebih tua dapat menekan tumorigenitas sel kelamin berumur 12,5 hari (Siracusa et al., 1985).

2. Proliferasi Oogonium dan Pembentukan Oosit

a. Proliferasi oogonium

Faktor-faktor pengaturan dalam proliferasi oogonium belum dipahami sepenuhnya. Kemungkinan bahwa gonadotropin yang berasal dari hipofisis anterior berperan dalam pengaturan ini adalah tidak mungkin. Jika oogonium dalam gonad dari berbagai spesies mamalia dikultur in vitro dan ke dalam medium ditambahkan gonadotropin, maka proliferasi oogonium tidak pernah terpengaruh (Baker dan Neal, 1973; 1974; Manleon, 1973; Challoner, 1975 dalam Siracusa et al., 1985).

Berdasarkan hipotesis Wartenberg (1980) dapat dibuat dugaan bahwa faktor-faktor setempat yang berasal dari sel

somatik mungkin memegang peranan penting dalam proliferasi ini. Data-data morfologis menunjukkan bahwa terdapat suatu sistem dualisme pada sel-sel somatik (sel-sel mesonefros dan sel epitel coelom) yang bekerja antagonis, merangsang atau mencegah proliferasi (Siracusa et al., 1985)

b. Pembentukan oosit

Setelah beberapa kali mitosis, oogonium akan melaksanakan replikasi DNA dan memasuki profase meiosis I dan pada saat ini dinamakan oosit. Berdasarkan kenyataan ini dapatlah dimaklumi bahwa jumlah oogonium sudah ditentukan jauh sebelum kelahiran. Jumlah ini tidak akan pernah lagi bertambah seperti yang terjadi pada jantan.

Faktor-faktor yang berperan dalam inisiasi meiosis ini adalah karena adanya interaksi substansi yang disekresi oleh sel-sel somatik. Substansi penginduksi meiosis (meiosis inducing substances, MIS) disekresi oleh struktur turunan mesonefros yang terdapat pada gonad fetus dan berperan dalam menginduksi terjadinya meiosis. Jika rete ovarium diambil, maka meiosis tidak akan berlangsung (Johnson dan Everitt, 1988). Substansi penghambat meiosis (meiosis preventing substances, MPS), atau "oocyte meiosis inhibitor" (OMI), disekresi oleh sel-sel somatik pita testis akan mencegah meiosis (Byskov, 1974, 1978 dalam Siracusa et al., 1985). Jadi dapatlah dibuat suatu asumsi bahwa pada saat pembentukan oosit kehadiran MPS atau OMI ditekan sedangkan MIS diproduksi secara maksimal sampai tahap profase meiosis I.

Pada saat pubertas, agar sel-sel kelamin melanjutkan meiosis, sekresi OMI dihentikan (Grinsted et al., 1979 dalam Siracusa et al., 1985) dan sekresi MIS ditingkatkan secara maksimal (Parvinen et al., 1982 dalam Siracusa et al., 1985).

Respons sel kelamin terhadap MIS ternyata adalah tergantung kepada susunan kromosom sel kelamin. Sel kelamin dengan susunan kromosom 2X (XX) lebih responsif terhadap MIS dibanding dengan sel kelamin yang hanya mengandung satu kromosom X (XY atau XO) (review McLaren, 1981 dalam Siracusa et al., 1985). Oleh karena itu dapatlah dipahami mengapa oogonium langsung memulai meiosisnya pada saat awal kehidupan embrio.

c. Penghambatan meiosis

Setelah tahap diploten, oosit memasuki tahap istirahat yang panjang. Pada kebanyakan mamalia, oosit berada dalam konfigurasi kromosom diploten sedangkan pada mencit dan tikus kromosom mengalami dekondensasi sehingga menjadi difus dan disebut diktioten.

Folikel yang mengandung oosit diktioten dapat tetap bertahan sampai 50 tahun pada wanita (Johnson dan Everitt, 1988) dan tidak akan melanjutkan meiosis sebelum terjadinya lonjakan luteinizing hormone (LH).

Mekanisme interaksi yang mengatur penghambatan meiosis ini akan dibahas pada bagian 4.

d. Degenerasi oosit

Sel somatik berperan dalam melindungi sel kelamin melawan degenerasi. Ohno dan Smith (1964) menemukan, jika oosit diploten ditahan di luar folikel, maka oosit segera

akan mengalami degenerasi. Selanjutnya De Felici *et al.* (1984) telah membuktikan bahwa pada kondisi kultur, sel-sel kelamin yang berada pada tahap awal meiosis akan mampu hidup bila dikultur pada selapis sel folikel (Siracusa *et al.*, 1985).

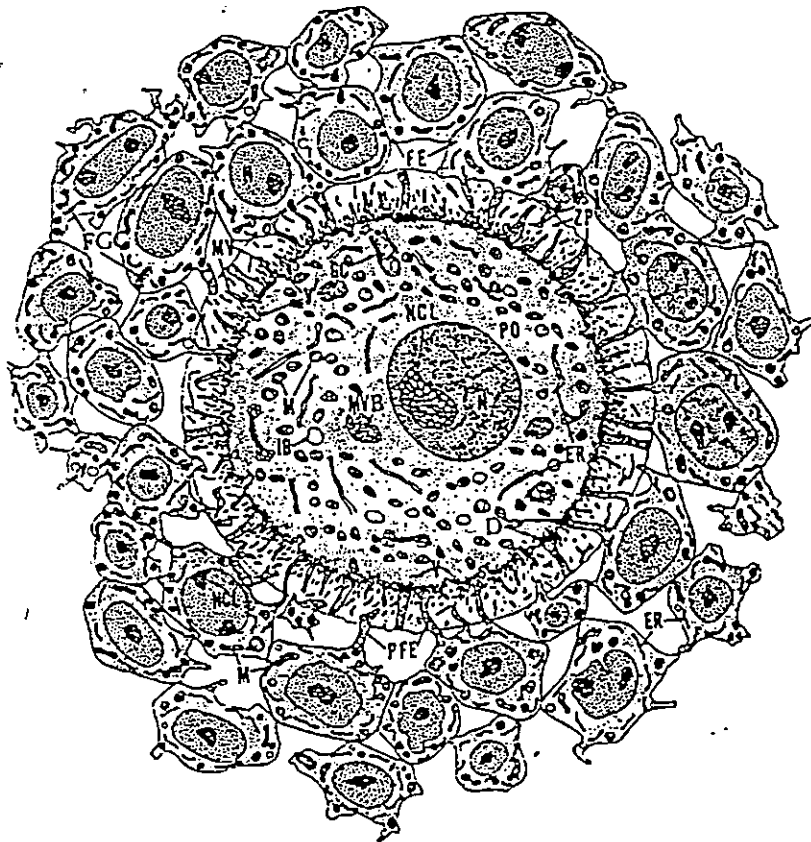
Dari kedua faktor tersebut sangat jelas terlihat bahwa interaksi antara sel somatik dan sel kelamin sangat penting dalam mencegah degenerasi sel kelamin.

3. Interaksi Oosit-Folikel dalam Pertumbuhan Oosit.

Mengikuti pertumbuhan oosit, sel-sel folikel mengalami proliferasi sehingga pada saat pertumbuhan sudah sempurna, sel folikel sudah terdiri atas tiga lapis dan pada saat ini disebut sel granulosa. Sementara itu, ketergantungan oosit yang semula tidak terlalu besar pada sel folikel akan menjadi semakin besar.

Hubungan antara oosit dengan sel folikel adalah sangat khas, ruang antara keduanya terisi oleh substansi ekstrasel. Substansi ini berasal dari hasil sekresi oosit maupun sel-sel folikel itu sendiri (Browder, 1984) dan disebut zona pelusida.

Oosit yang sedang tumbuh maupun yang pertumbuhannya sudah sempurna membentuk perlekatan khusus dengan sel folikel di sekelilingnya. Sel folikel akan membentuk juluran sitoplasma yang panjang menuju permukaan oosit dengan menembus zona pelusida, sementara itu oosit juga akan membentuk mikrovili menuju sel-sel folikel (Gambar 4). Hubungan antara juluran sitoplasma sel folikel dengan



Gambar 4. Hubungan antara oosit dan sel-sel folikel dalam ovarium mamalia.

D, desmosom; ER, retikulum endoplasma; FE, sel folikel; FGC, kompleks Golgi dalam folikel; GC, kompleks Golgi dalam oosit; IB, "inclusion body"; M, mitokondria; MV, mikrovilli; MVB, "multivesicular body"; N, nukleus; NCL, nukleolus PFE, juluran sel folikel; CO, oosit primer; V, vakuola yang terbentuk melalui pinositosis; ZP, zona radiata.

(Dikutip dari Saunders, 1982 : 66).

membran oosit adalah dalam bentuk desmosom dan "gap-junction" (Anderson dan Albertini, 1976; Gilula et al., 1978 dalam Browder, 1984).

Gap-junction berperan dalam komunikasi interseluler (Wassarman dan Letourneau, 1976; Eppig, 1977; Gilula et al., 1978 dalam Browder, 1984) dan perlu untuk mekanisme transpor substansi ke dalam oosit yang dibutuhkan dalam pertumbuhan dan diferensiasi (Heller et al., 1977 dalam Browder, 1984; Balinsky, 1976). Sebagian besar substansi yang dibutuhkan dalam pertumbuhan oosit diproduksi di luar oosit (pada bagian lain dalam tubuh betina) dan dibawa ke gonad melalui aliran darah.

Flickinger dan Rounds (1956) membuktikan bahwa pada ayam yang sedang bertelur, tempat sintesis protein dan fosfolipida telur adalah dalam hati (Balinsky, 1976). Bila prekursor berlabel ^{32}P -dinatrium hidrogen sulfat disuntikkan melalui aliran darah, ternyata enam jam kemudian konsentrasi ^{32}P yang paling tinggi terdapat dalam hati dan yang paling sedikit terdapat dalam oosit. Tetapi 12 jam kemudian konsentrasi ^{32}P meningkat di dalam oosit dan menurun di dalam hati. Ini adalah suatu bukti bahwa sintesis substansi yang dibutuhkan oleh oosit dalam pertumbuhan adalah berlangsung di luar oosit.

Bukti-bukti lain tentang ketergantungan oosit terhadap sel folikel selama pertumbuhan cukup banyak yang sudah ditemukan. Oosit yang berada pada pertengahan fase pertumbuhan dilepaskan dari sel folikelnya lalu ditempatkan pada

medium kultur, ternyata setelah 3-4 hari oosit berdegenerasi. Tetapi bila dikultur di atas lapisan sel folikel akan tetap hidup (Brown dan Bachvarova, 1974; Bachvarova *et al.*, 1980 dalam Siracusa *et al.*, 1985). Selanjutnya Eppig (1979) dapat membuktikan bahwa pertumbuhan oosit yang optimal *in vitro* akan diperoleh jika gap-junction dengan sel-sel folikel tetap dipertahankan. Pada kondisi seperti ini oosit akan memperoleh kompetensi meiosis. Laju pertumbuhan oosit berkorelasi dengan keeratatan hubungan metabolisme antara oosit dengan sel-sel folikel (Browder dan Schultz, 1982 dalam Siracusa *et al.*, 1985).

Daerah bermikrovili yang terdapat di antara sel-sel folikel dan oosit sekarang dinamakan zona radiata, dan beberapa saat sebelum ovulasi mikrovili akan ditarik dari zona dan beberapa sel-sel folikel akan terikut bersama oosit ketika diovulasikan (Browder, 1984).

4. Pematangan Oosit

a. Penghambatan meiosis

Banyak eksperimen telah dilaksanakan untuk mempelajari mekanisme interaksi seluler yang bekerja dalam penghambatan meiosis pada oosit primer.

Thibault (1977) mengkultur oosit dengan atau tanpa sel kumulus dalam kultur tanpa sel folikel, ternyata oosit segera melanjutkan kembali meiosisnya. Sebelum Foote dan Thibault (1969) mentransplantasikan kompleks kumulus-oosit ke dalam sel-sel granulosa yang berasal dari folikel imatur

diperoleh bahwa meiosis tetap terhambat, lain halnya jika kompleks tersebut ditransplantasikan ke dalam sel teka, meiosis segera berlangsung (Thibault et al.,1987). Hasil yang sama dengan temuan Foote dan Thibault telah diperoleh Tsafiriri & Channing (1975) dan Sato & Ishibashi (1977) dalam Tsafiriri (1985). Ekstrak sel-sel granulosa juga menghambat pemulaian kembali meiosis (Tsafiriri et al.,1976; Sato et al.,1977; Centola et al.,1981 dalam Tsafiriri,1985).

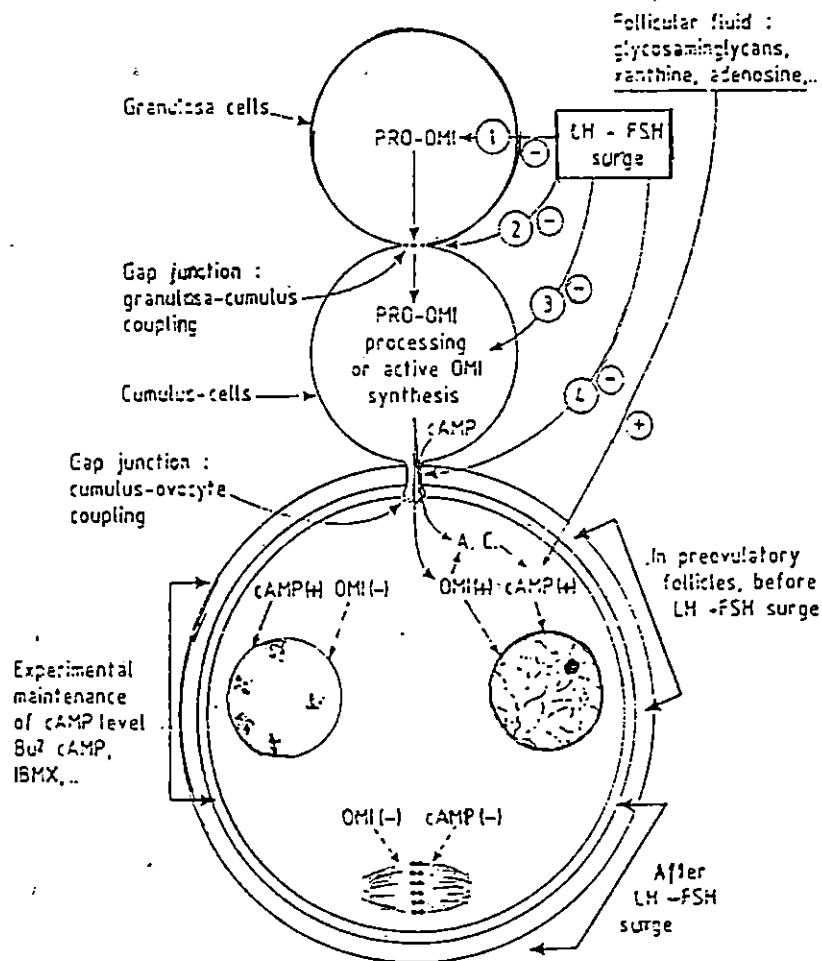
Dari hasil-hasil eksperimen di atas tanpa ragu-ragu dapatlah disimpulkan bahwa terhambatnya meiosis adalah disebabkan adanya faktor penghambat yang berasal dari sel granulosa, dan bukan berasal dari sel-sel teka maupun sel kumulus. Sangat masuk akal jika diasumsikan bahwa sel kumulus hanya berperan sebagai perantara faktor penghambat tersebut menuju ke oosit.

Pada penelitian selanjutnya ditemukan ternyata bahwa efek penghambatan dari faktor penghambat tersebut hanya efektif dalam ketidakhadiran hormon-hormon ovulasi. Bukti yang paling menyokong terhadap pernyataan di atas adalah hasil eksperimen Meinecke dan Meinecke-Tillman (1981). Mereka mendapatkan bahwa meiosis akan tetap dihambat bila oosit ditransplantasikan ke dalam sel-sel folikel di dalam medium kultur tanpa hormon (Tsafiriri, 1985). Hasil ini memperkuat temuan Tsafiriri et al. (1977,1979) dimana jika pada kondisi eksperimen Meinecke di atas ditambahkan LH, maka meiosis akan berlangsung secara spontan (Tsafiriri, 1985).

Tetapi agaknya perlu juga digarisbawahi hasil eksperimen yang dilakukan oleh Tsafiriri dan Channing (1975) dan Centola et al. (1981) yang sama-sama berkesimpulan bahwa efek penghambatan sel granulosa adalah tergantung kepada banyaknya sel granulosa dalam kultur. Sel-sel granulosa yang berasal dari folikel kecil menghambat lebih efektif daripada sel granulosa yang berasal dari folikel sedang atau folikel besar.

Dalam rangka menjawab pertanyaan tentang apa dan bagaimana sifat-sifat faktor penghambat meiosis tersebut, para ahli telah melakukan beberapa eksperimen. Mereka menemukan bahwa faktor penghambat meiosis tersebut' adalah suatu polipeptida (Channing et al., 1982 dalam Thibault et al., 1987) dengan sifat kerja yang tidak spesies-spesifik. Faktor penghambat meiosis oosit (oocyte meiosis inhibitor, OMI) dari sel folikel manusia ternyata dapat menghambat meiosis oosit "porcine" (Hillensjo et al., 1978 dalam Tsafiriri, 1985) dan tikus (Hillensjo et al., 1981 dalam Tsafiriri, 1985). OMI "bovine" menghambat meiosis oosit hamster (Gwatkin dan Anderson, 1976 dalam Tsafiriri, 1985), dan OMI porcine menghambat pematangan oosit tikus (Tsafiriri et al., 1977 dalam Tsafiriri, 1985).

Tentang sifat-sifat kimiawi OMI belum jelas, tetapi ada kemungkinan basa purin dari OMI dapat mengatur aktivitas fosfodiester dalam oosit (Thibault et al., 1987). Mekanisme kerja OMI dalam hubungannya dengan gonadotropin dan sel-sel kumulus diperlihatkan pada gambar berikut (gb. 5).



Gambar 5. Mekanisme kerja OMI dalam penghambatan meiosis oosit.

(Dikutip dari Thibault et al., 1987 : 890).

b. Aksi steroid dalam penghambatan meiosis.

Tanda pertama yang segera dapat diamati pada saat pematangan meiosis oosit adalah pecahnya vesikula germinal (germinal vesicle breakdown, GVBD). GVBD telah diteliti dengan sangat mendalam pada berbagai spesies mamalia dalam hubungannya dengan steroid seks.

Telah dapat dibuktikan in vitro bahwa progesteron, androstenedion dan testosteron dapat menghambat GVBD, sementara estron, estradiol-17 β dan dihidrotestosteron tidak berpengaruh terhadap GVBD (Smith dan Tenney, 1980 dalam Tsafiriri, 1985). Oosit diktioten tanpa folikel dari mencit akan melanjutkan meiosisnya jika dikultur dalam medium bebas steroid, tetapi akan tetap tertahan jika dikultur dalam medium yang mengandung progesteron, testosteron, androstenedion (Tyler et al., 1980). Pada procine hanya estradiol-17 β yang dapat menghambat secara reversibel pembukaan meiosis dalam kultur (McGaughey, 1977; Richter dan McGaughey, 1979 dalam Tsafiriri, 1985).

Penemuan-penemuan di atas jika dihubungkan dengan kenyataan sekresi gonadotrofin selama siklus ovarium adalah agak bertentangan. Gonadotrofin yang menginduksi meiosis juga dapat menginduksi peningkatan sintesis progesteron dalam sel folikel (Channing dan Tsafiriri, 1977; Richards, 1980; Leung dan Armstrong, 1980). Beranjak dari eksperimen ini adalah sulit untuk menerima asumsi bahwa progesteron dapat bertindak sebagai penghambat meiosis fisiologis. Lonjakan gonadotrofin pre-ovulasi akan mengubah steroidogenesis folikel dari penghasil estrogen menjadi progesteron

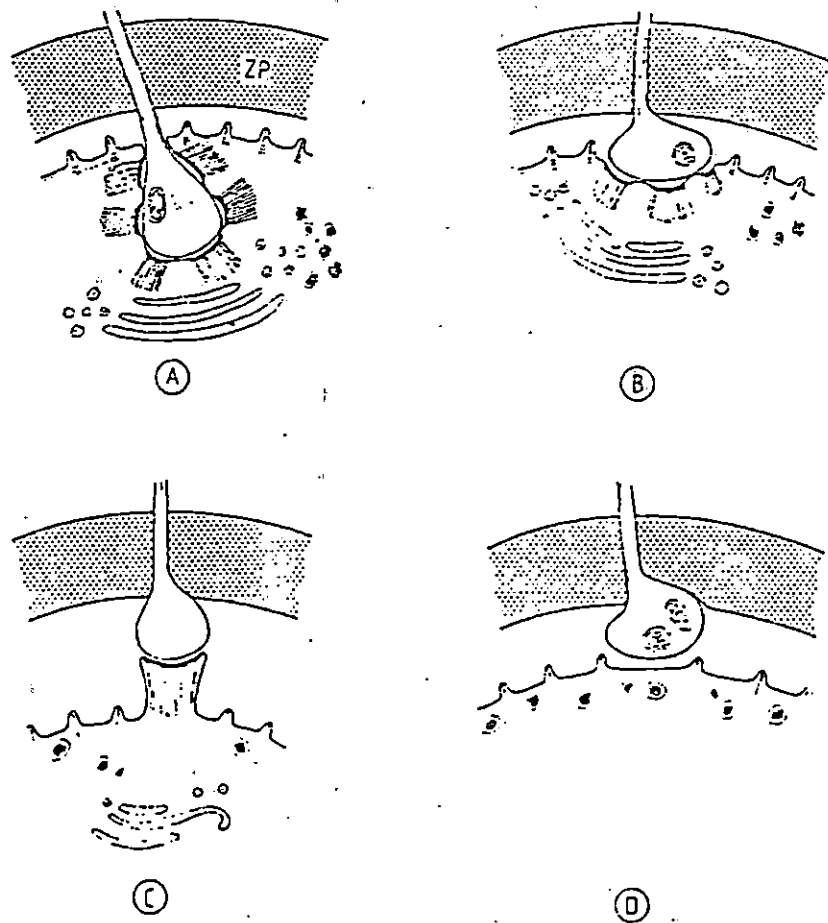
sebagai produk utama (Lieberman et al., 1975; Katz dan Armstrong, 1976; Hillensjo et al., 1976 dalam Tsafiriri, 1985), padahal lonjakan gonadotropin ini menginduksi meiosis. Kemudian lagi, pada spesies tertentu (tikus dan hamster) estrogen tetap dipertahankan pada saat berlangsungnya GVBD.

Karena eksperimen di atas dilakukan in vitro, maka ada kemungkinan faktor-faktor lingkungan eksperimen turut berpengaruh. Oleh karena itu kesimpulan yang dapat diambil adalah bahwa steroid mungkin hanya berperan dalam pengontrolan oosit untuk melewati meiosis.

c. Interaksi oosit-kumulus dalam pematangan oosit.

Interaksi oosit-kumulus dan perubahan-perubahannya selama pematangan oosit diperlihatkan pada gambar 6. Pada tahap pre-ovulasi (Gb. 6A) juluran sitoplasma dari sel kumulus menembus zona pelusida (ZP), menyusup dalam membran sel oosit dan membentuk perlekatan khusus (gap-junction). Setelah 5-7 jam kehadiran gonadotropin, juluran sitoplasma ditarik (Gb. 6B) tetapi sebagian perlekatan belum terlepas. Akibat tertariknya juluran sitoplasma, membran oosit ikut tertarik menuju ruang perivitelin membentuk protuberans (Gb. 6C). Pada saat berlangsungnya GBVD hubungan antara oosit dengan sel kumulus sudah terlepas sama sekali (Gb. 6D).

Hubungan ini berperan dalam mengatur pertukaran ion dan pengangkutan molekul-molekul kecil antara oosit dengan sel kumulus, oleh karena itu turut juga berperan dalam pengaturan meiosis. Terlepasnya hubungan fungsional antara oosit dengan sel kumulus akan mengakibatkan terlepasnya oosit dari efek penghambatan meiosis.



Gambar 6. Perubahan-perubahan hubungan antara oosit - kumulus selama tahap pematangan oosit pada mamalia.

(Dikutip dari Thibault et al., 1987 : 895)

Sel-sel kumulus juga berperan dalam memperantarai aksi LH. Telah ditemukan bahwa pada sel-sel kumulus terdapat reseptor khusus untuk LH/hCG (Lawrence et al., 1980 dalam Tsafiriri, 1985), sehingga kompleks oosit-kumulus tanggap terhadap gonadotrofin, termasuk meningkatkan steroidogenesis, mucifikasi kumulus dan aktivasi adenilat siklase.

d. Peranan c-AMP dalam pematangan oosit.

AMP siklik memegang peranan penting dalam pengaturan meiosis. Beberapa hasil penelitian telah membuktikan adanya keterlibatan c-AMP dalam pengaturan tersebut.

Pada saat pematangan oosit in vivo terdapat hubungan yang erat antara penurunan kandungan c-AMP dengan pembukaan meiosis (Schultz, Montgomery dan Belanoff, 1983 dalam Thibault et al., 1987). Hasil yang sama juga diperoleh dalam penelitian dengan menggunakan tikus (Pekel, 1987 dalam Thibault et al., 1987). Sementara itu Cho et al. (1974) berkesimpulan bahwa pengaruh perangsangan dbc-AMP pada pematangan oosit adalah secara tidak langsung (McGaughey, 1983). Jadi dapat dibuat suatu anggapan bahwa c-AMP mungkin merangsang pembentukan suatu faktor yang dapat bekerja langsung terhadap oosit, atau mungkin penurunan c-AMP dapat mengakibatkan terlepasnya inhibitor pematangan.

Tetapi telah pula ditemukan bahwa berbagai senyawa penginduksi pematangan juga bersifat merangsang produksi c-AMP (Tsafiriri et al., 1972; Lindner et al., 1974 dalam Tsafiriri, 1985). Penyuntikan dbc-AMP ke dalam folikel antrum (Tsafiriri et al., 1972) atau pendedahan singkat oosit terhadap 8-bromo-cAMP (Hillensjo et al., 1978), dbc-AMP atau ter-

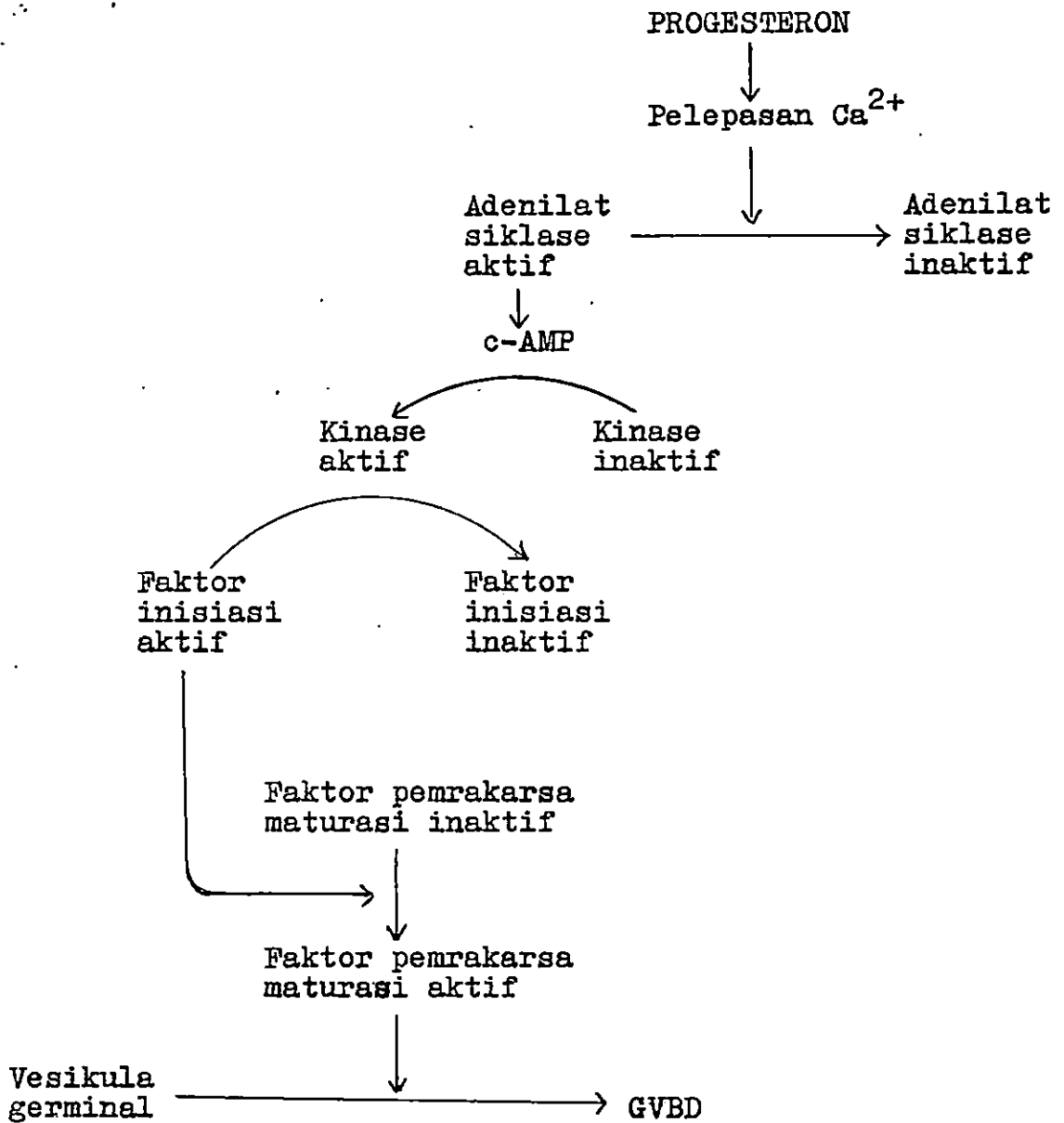
hadap isobutirat metil xantin (IBMX) (Dekel dan Berris, 1980) semuanya dapat melecet pembukaan meiosis (Tsafriri, 1985).

Berdasarkan temuan-temuan tersebut dapatlah disimpulkan bahwa mekanisme pengaturan pematangan oosit oleh c-AMP meliputi :

1. Gonadotropin berinteraksi dengan folikel dan merangsang produksi c-AMP intrafolikel.
2. Peningkatan c-AMP intrafolikel tidak berinteraksi langsung dengan oosit karena komunikasi interse-luler telah rusak.
3. Pengurangan konsentrasi c-AMP dalam oosit oleh aktivitas fosfodiesterase terjadi bila hubungan metabolik antara oosit dan sel kumulus terganggu, dan akhirnya pematangan oosit akan berlangsung.

Efek kerja pengaturan c-AMP ternyata dipengaruhi oleh ion kalsium. Ion kalsium dilepaskan oleh progesteron dari korteks. Pelepasan ion kalsium ternyata berkorelasi dengan penurunan kadar c-AMP di dalam oosit (Gilbert, 1985), sementara pematangan meiosis yang diawali dengan GBVD dapat diinduksi dengan penyuntikan ion kalsium secara langsung ke dalam oosit, atau dengan cara menginkubasinya pada larutan yang mengandung ionophore kalsium A23187 (Wassarman dan Masui, 1975); Moreau *et al.*, 1976 dalam Gilbert, 1985).

Dari uraian di atas dapat dibuat suatu hubungan logis antara ion kalsium dengan c-AMP dan kejadian GBVD. Peningkatan ion kalsium akan menyebabkan GBVD karena menurunnya c-AMP yang aktif (Gambar 7).



Gambar 7. Alur peristiwa dalam pengaktifan faktor pemrakarsa pematangan dan pecahnya vesikula germinal (GVBD).

(Dikutip dari Gilbert, 1985 : 686).

Pada gambar 7 dapat dilihat bahwa efek kerja c-AMP dalam pematangan meiosis dari oosit adalah secara tidak langsung. Kemudian dapat pula disimpulkan bahwa dalam mengatur pematangan tersebut c-AMP ternyata bekerja sama dengan banyak faktor.

5. Ovulasi dan Kemampuan Berfusi dengan Sperma.

Dengan beberapa kekecualian, tahap meiosis pada saat oosit mamalia diovulasikan dan dipenetrasi oleh sperma adalah tahap metafase meiosis II.

LH yang berasal dari hipofisis merangsang pematangan meiosis dan sitoplasmik, tetapi tidak berikatan langsung dengan oosit. Setelah lonjakan LH, pengeluaran estrogen dan androgen folikel meningkat dan kemudian menurun pada tingkat yang sangat rendah. Kemudian lapisan terluar sel granulosa menjadi aktif mensintesis progesteron, afinitasnya terhadap estrogen dan FSH menurun tetapi meningkat terhadap LH. Peningkatan afinitas terhadap LH ini dimanifestasikan dengan makin aktifnya sekresi progesteron beberapa jam setelah ovulasi pada manusia (Johnson dan Everitt, 1988).

Menjelang tahap akhir pre-ovulasi, pertumbuhan folikel dan meningkatnya cairan folikel dengan cepat menyebabkan menipisnya lapisan sel-sel granulosa, kemudian sel teka mengalami regresi. Ukuran folikel makin besar dan mengambil posisi pada bagian pinggir stroma ovarium sehingga hanya tinggal satu lapis sel di antara dinding folikel. Akibat aktivitas enzim proteolitik seperti plasmin dan kolagenase

dan karena dinding avaskular kemudian berdisosiasi dan degenerasi, maka pada tempat tertentu dinding pecah dan oosit yang dikelilingi oleh sel kumulus akan terlepas. Peristiwa terlepasnya oosit matang dari ovarium ini dinamakan ovulasi. Menurut Johnson dan Everitt (1988), prostaglandin dan histamin intrafolikel juga berperan dalam ovulasi.

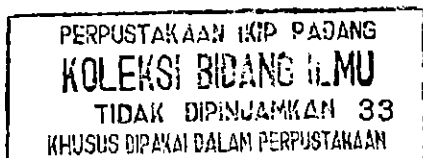
Tercapainya kemampuan untuk dapat dipenetrasi oleh sperma biasanya adalah setelah berlangsungnya GBVD, kecuali pada "canine" dimana ovulasi dan fertilisasi terjadi pada tahap vesikula germinal, dan dekondensasi nukleus sperma berlangsung sebelum GBVD (Mahi dan Yanagimachi, 1976 dalam Siracusa et al., 1985).

Sperma manusia tidak mampu melakukan penetrasi terhadap oosit imatur manusia dalam kultur (Edward et al., 1969), sebaliknya oosit hamster tanpa zona sangat kompeten berfusi dengan sperma pada seluruh tahap-tahap pematangan termasuk tahap vesikula germinal (Usui dan Yanaguchi, 1976 dalam Siracusa et al., 1985). Oosit mencit, tikus dan kelinci (review Siracusa et al., 1985) sedikit atau tidak ada sama sekali kemampuan untuk berfusi dengan sperma pada tahap vesikula germinal, tetapi kemampuan itu akan meningkat sejalan dengan perkembangan pematangan dalam inti.

IV. RINGKASAN

Beberapa ringkasan yang dapat diambil dari uraian bab-bab terdahulu adalah :

1. Oogenesis pada mamalia yang berlangsung di dalam ovarium adalah suatu rangkaian peristiwa perkembangan dan fisiologis yang melibatkan interaksi seluler baik interaksi jarak dekat (oosit-sel folikel) maupun interaksi jarak jauh (hipotalamus-hipofisis-sel folikel-oosit).
2. Oogenesis bertujuan untuk membentuk gamet betina dengan kesiapan kromosomal dan sitoplasmik yang matang/kompeten untuk fertilisasi (fertilizable).
3. Pada embriogenesis awal, BSK dibentuk di luar gonad, bermigrasi menuju pematang genital sambil berproliferasi. Mekanisme interaksi seluler dalam migrasi ini belum diketahui sepenuhnya, mungkin BSK bergerak ameboid dengan pengarahannya atraktan yang disekresi oleh bakal gonad.
4. Pembentukan oosit melalui meiosis diatur oleh interaksi antara MIS yang disekresi oleh struktur turunan mesonefros dengan MPS (OMI) yang keefektifannya kerjanya adalah tergantung kepada susunan kromosom sel kelamin.
5. Pada fase pertumbuhan, oosit dan sel folikel membentuk kompleks komunikasi interseluler yang sangat khas berupa desmosom dan gap-junction. Hubungan ini bertanggung jawab sebagai perantara dalam transpor substansi yang dibutuhkan oosit selama pertumbuhan, pencapaian kompetensi meiosis dan kemudian penghambatan meiosis.



6. Penghambatan meiosis adalah hasil interaksi antara 2 inhibitor, peptida OMI dan c-AMP yang diawali oleh aksi gonadotrofin. Reinisiasi meiosis oleh gonadotrofin tidaklah diperantarai oleh steroid dari sel folikel, tetapi mungkin steroid berperan dalam pencapaian kompetensi meiosis dan pematangan fisiologis.
7. Kebanyakan mamalia mengovulasikan oosit dengan tahap kematangan fisiologis pada tahap metafase meiosis II.

DALAM SPERMATOGENESIS

INTERAKSI SELULER

B

I. PENDAHULUAN

Bakal sel kelamin (BSK) atau "primordial germ cell" (PGC) setelah sampai pada pematang genital akan bergabung dengan pita-pita seks primer pada jantan. Pita-pita seks primer ini berlubang, yang kelak akan membentuk tubulus seminiferus, dan epiteliumnya akan berdiferensiasi menjadi sel-sel Sertoli. Sel-sel Sertoli berperan sebagai pemberi nutrisi dan perlindungan selama perkembangan sel kelamin atau spermatogenesis, dan sel-sel kelamin ini mengambil tempat di antara lekukan-lekukan sel Sertoli. Spermatogenesis adalah proses sitodiferensiasi yang kompleks meliputi proliferasi secara mitosis sehingga dihasilkan sejumlah sel yang banyak, pembelahan meiosis menghasilkan keanekaragaman genetik serta jumlah kromosom haploid dan spermiogenesis atau transformasi yaitu mengubah bentuk untuk mendapatkan struktur sperma yang matang.

Masalah yang cukup rumit berkaitan dengan fisiologi testis mamalia adalah peran interaksi lokal di antara komponen-komponen gonad jantan dalam mengatur spermatogenesis. Interaksi timbal balik antara sel Leydig dan tubulus seminiferus belakangan ini cukup menarik perhatian. Interaksi tersebut meliputi informasi tentang biokimia serta aktivitas metabolit sel kelamin, sel Sertoli dan sel Leydig. Kesukaran mengungkap informasi itu ialah karena ting-

ginya heterogenitas populasi sel testis, namun kini sudah berkembang teknik isolasi sel dan kultur secara in vitro. Sudah diketahui bahwa testosteron dan "folicle stimulating hormone" (FSH) diperlukan untuk perkembangan dan penyempurnaan spermatogenesis. Peran utama itu terletak pada sel Sertoli, sebab sel kelamin tidak memiliki reseptor untuk hormon tersebut.

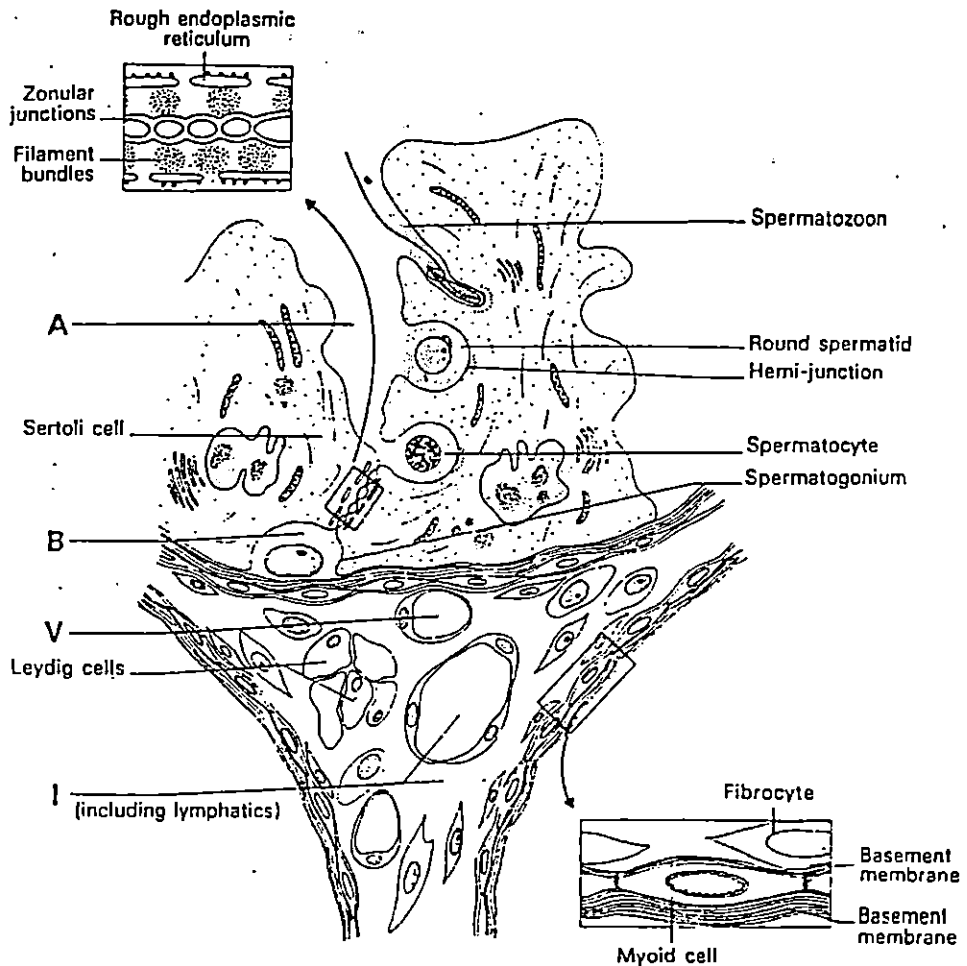
Interaksi seluler sebagaimana diartikan pada pembicaraan mengenai interaksi seluler dalam oogenesis adalah suatu keadaan dimana sel atau sekelompok sel dipengaruhi dengan cara apapun oleh kehadiran sel lain di dekatnya, atau yang berada pada jarak jauh. Pengaruh hormon terhadap spermatogenesis termasuk interaksi jarak jauh, sebab antara sel-sel kelenjar endokrin dan sel-sel sasaran atau target tidak kontak langsung melainkan menggunakan medium perantara. Bagian ini disajikan untuk memberikan gambaran secara ringkas tentang interaksi seluler yang terjadi selama spermatogenesis mamalia.

II. SUSUNAN SEL DAN SIKLUS EPITELIUM SEMINIFERUS

Testis mamalia terdiri atas empat kompartemen, yaitu: Intravaskuler, interstisial yang mengandung sel Leydig serta limfatik, intratubuler basal yang berisi spermatogonium dan intratubuler adluminal yang merupakan tempat sebagian besar proses spermatogenesis terjadi (Gambar 8). Selanjutnya yang akan diperhatikan lebih terperinci adalah intratubuler basal dan intratubuler adluminal.

Sel kelamin dalam epitelium seminiferus tersusun atas empat atau lima lapisan konsentris mengelilingi lumen tubulus. Dalam setiap lapis, sel-sel seluruhnya berada pada tahap spermatogenesis tertentu dan secara progresif dari basal ke arah lumen tingkat kematangan sel kelamin semakin tinggi (Gambar 9 dan 19).

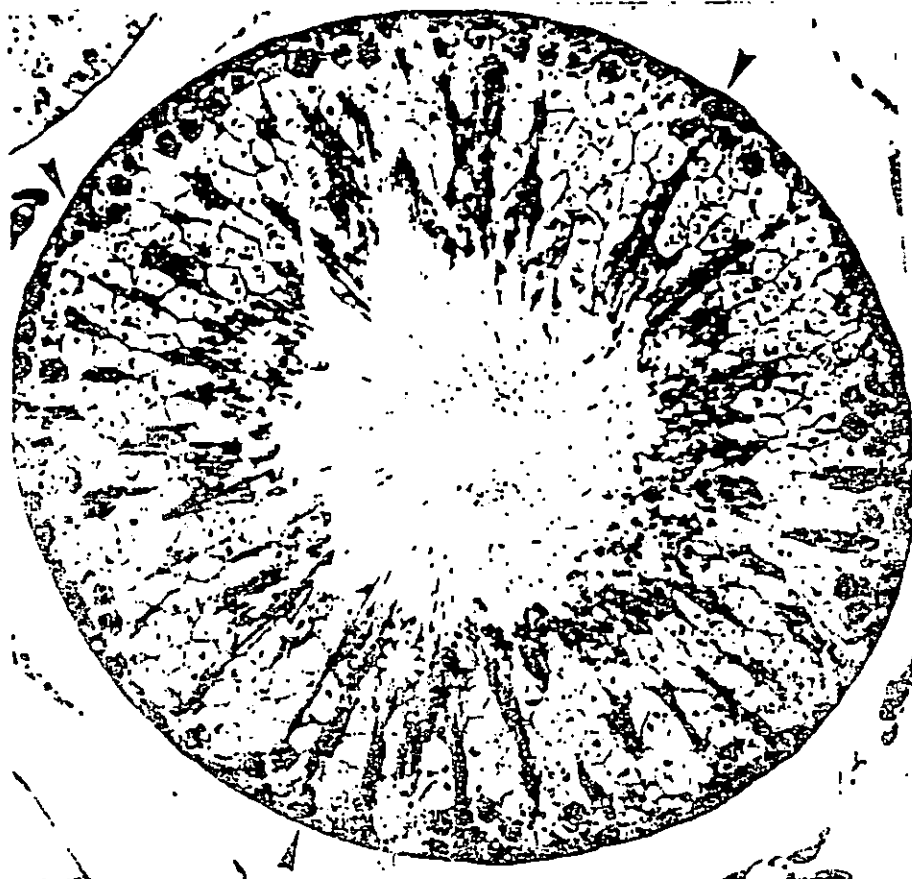
Susunan sel kelamin mungkin bisa dijelaskan dengan peristiwa proliferasi spermatogonium yang merupakan tanda dimulainya spermatogenesis. Proliferasi itu terjadi dalam interval waktu yang nyata dan untuk setiap spesies memiliki interval waktu yang spesifik. Interval waktu tersebut ternyata jauh lebih singkat dibanding waktu yang diperlukan untuk menyempurnakan spermatogenesis. Dalam spermatogenesis, setiap tahap diferensiasi yang berurutan memerlukan waktu yang konstan dan juga bersifat spesifik spesies. Pada suatu area epitelium, beberapa seri sel induk ("stem cell") mulai berdiferensiasi pada interval waktu berikutnya sebelum seri yang lebih dulu selesai berdiferensiasi menjadi sperma. Atas dasar kejadian tersebut, maka sel kelamin ter-



Gambar 8. Penampang melintang testis dewasa.

Empat kompartemen testis : V=vaskuler; I=interstisial yang terdiri atas pembuluh limfatik dan sel-sel Leydig; kompartemen basal (B); dan kompartemen adluminal (A) yang terletak dalam tubulus seminiferus. Membran basal yang aseluler mengandung sel-sel myoid dan fibrosit memisahkan kompartemen interstisial dengan kompartemen basal (perhatikan kotak paling bawah).

(Dikutip dari Johnson & Everitt, 1988 : 52).



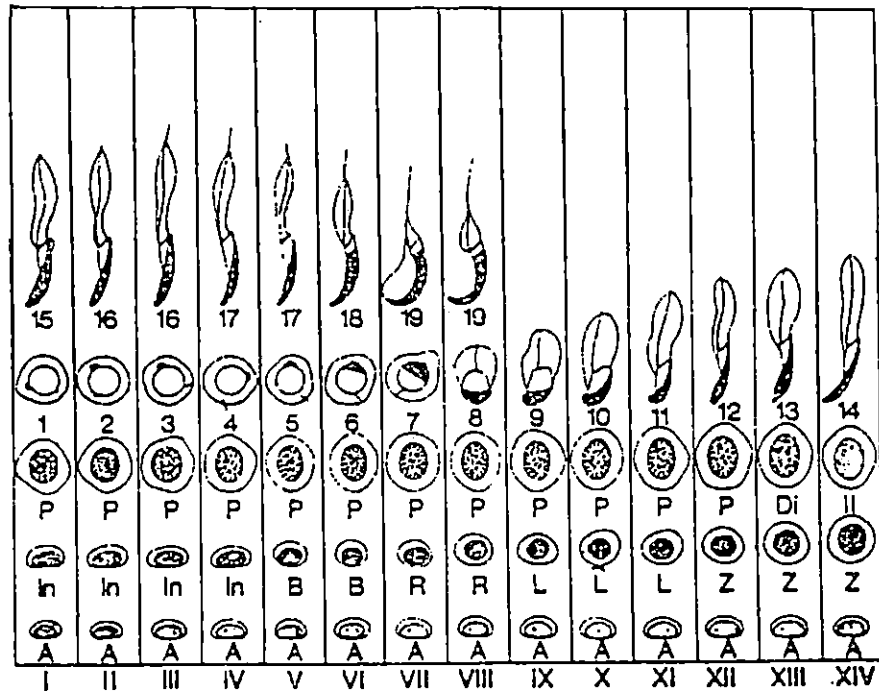
Gambar 9. Penampang melintang tubulus seminiferus tikus pada tahap ke IV siklus epitelium seminiferus. Tampak beberapa generasi sel kelamin pada tahap spermatogenesis yang berbeda. Inti sel Sertoli kelihatan di daerah basal epitelium (kepala panah), sitoplasmanya menjulur ke lumen tubulus dan mengelilingi spermatid yang sedang memanjang (tanda bintang), pembesaran 250 X.

(Dikutip dari Stefanini et al., 1985 : 70)

susun dalam rangkaian tertentu yang jelas (Gambar 10). Interval waktu antara dua pemunculan yang berurutan dari tahap perkembangan yang sama, atau antara dua pemunculan berurutan sel yang sama dalam suatu area tubulus seminiferus disebut siklus atau daur epitelium seminiferus (Johnson dan Everitt, 1988 : 46).

Produksi sperma pada mamalia berkesinambungan meskipun proliferasi spermatogonium tidak kontinu. Kontinuitas pembentukan gamet dapat dijadikan bukti bahwa mitosis spermatogonium dalam testis tidak dimulai dalam waktu yang bersamaan. Sepanjang tubulus seminiferus, setiap segmen yang berurutan menunjukkan kumpulan jenis sel sesuai dengan tahap perkembangannya membentuk gelombang epitelium seminiferus (Gambar 11). Gelombang epitelium seminiferus yang "typical" itu disebabkan oleh aktivator pada saat pubertas sampai pada seluruh epitelium dari satu segmen tubulus, hal ini tidak terjadi pada manusia yang memiliki testis "atypical". Pengertian gelombang dan siklus epitelium seminiferus kadang-kadang sering dikacaukan, maka dijelaskan bahwa siklus berhubungan dengan waktu sedangkan gelombang berkaitan dengan tempat (Johnson dan Everitt, 1988 : 48).

Pada semua mamalia, sel kelamin terletak pada elemen somatis yang disebut sel Sertoli. Sel tersebut panjangnya sekitar 70-80 μm dan menjulur dari bagian basal ke apikal epitelium seminiferus, keadaannya cukup stabil dan pada hewan dewasa tidak membelah. Jumlah sel Sertoli sekitar 5 % dari populasi sel pada epitelium seminiferus. Sel kelamin kontak langsung dengan sel Sertoli, dan setiap sel Sertoli dikelilingi sel kelamin dari berbagai tingkat perkembangan.

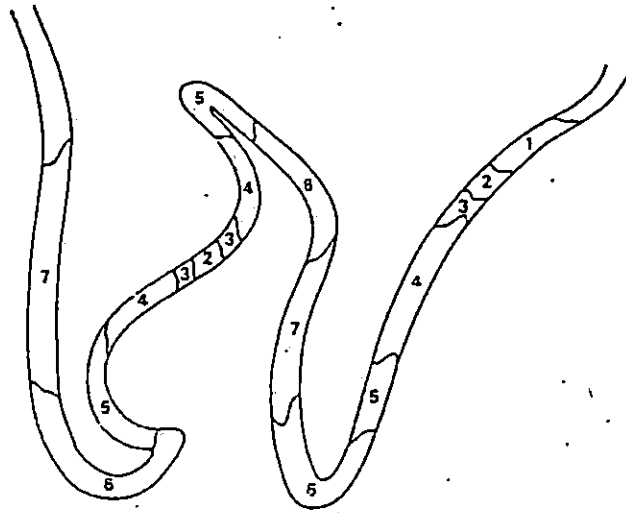


Gambar 10. Komposisi kumpulan sel dalam epitelium seminiferus tikus. Angka Romawi menunjukkan variasi jenis sel yang terdapat pada kumpulan sel atau tahap siklus.

A, In dan B berturut-turut adalah spermatogonium tipe A, intermediet dan tipe B.

R, L, Z, P dan Di adalah spermatis primer pada tahap praleptoten, leptoten, zigoten, pakiten dan diakinesis. II adalah spermatis sekunder. 1 - 19 urutan tahap spermiogenesis.

(Dikutip dari Stefanini et al., 1985 : 73).



Gambar 11. Potongan longitudinal tubulus seminiferus tikus, yang memperlihatkan gelombang epitelium seminiferus. Urutan segmen dan panjang tubulus yang ditempati kumpulan sel yang berbeda ditandai dengan angka Arab. Terdapat variasi panjang segmen untuk setiap tingkat/daur epitel seminiferus. (Dikutip dari Johnson dan Everitt, 1988 : 69).

III. INTERAKSI DI ANTARA SEL SERTOLI

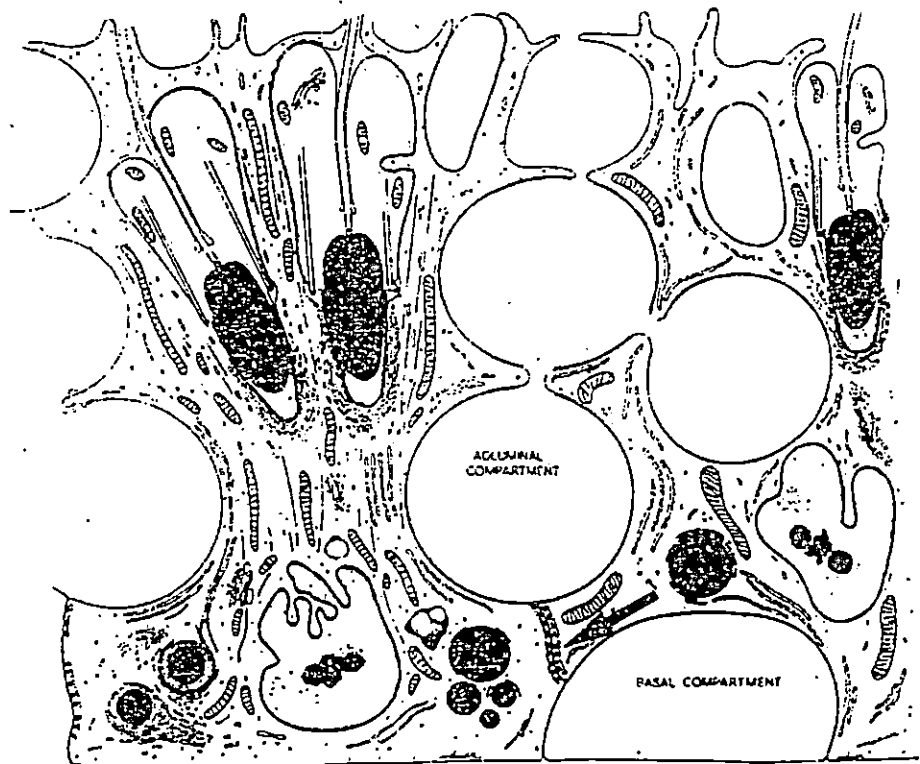
Di antara sel Sertoli yang bertetangga terjadi kontak pada sebagian permukaannya membentuk lapisan sel kontinu sepanjang epitelium seminiferus. Pada bagian basal epitelium seminiferus sel Sertoli dihubungkan satu dengan yang lainnya oleh "tight junction" (Gambar 8 dan 12). Garis fusi di antara membran plasma sel Sertoli yang berdekatan membuat ruang interسلuler yang impermeabel bagi molekul kecil dan merupakan sawar atau "barrier" basal darah-tubulus (Gambar 13). Berdasarkan kenyataan tersebut, maka epitelium seminiferus dapat dibagi menjadi dua kompartemen. Pertama, basal sampai "barrier" yang memiliki jalan bebas bagi substansi yang berasal dari kompartemen intravaskuler dan di dalamnya mengandung spermatogonium dan spermatis muda. Kedua, kompartemen adluminal yang bebas dari pengaruh sistem vaskuler, di tempat ini meiosis dan spermiogenesis terjadi (Gambar 14). Pemandahan sel kelamin matang dari bagian basal ke adluminal terjadi tanpa mengganggu integritas "barrier" darah-tubulus, hal ini bisa terjadi dengan cara membentuk kompartemen intermediet yang bersifat temporer. Kompartemen ini bisa tampak ketika "tight junction" impermeabel baru terbentuk di antara sel Sertoli yang berdekatan. "Junction" itu tumbuh di bawah spermatis leptoten (lebih basal) sehingga kemudian sel kelamin terdorong ke arah adluminal melewati "barrier". Pembentukan



Gambar 12. Bagian basal epitelium seminiferus tikus. "Tracer" elektron lanthanum didedahkan pada ruang antara spermatogonium (sp) dan sel Sertoli yang mengelilinginya (sc), ternyata "junction" di antara sel Sertoli tidak bisa ditembus (kepala panah). bl adalah lamina (membran) basal. 9000 X. (Dikutip dari Stefanini et al., 1985; 76)



Gambar 13. Fusi di antara membran plasma sel Sertoli. Interseluler yang impermeabel mengandung barisan ganda partikel intramembran. 57.000 X (Dikutip dari Stefanini et al., 1985 : 77).

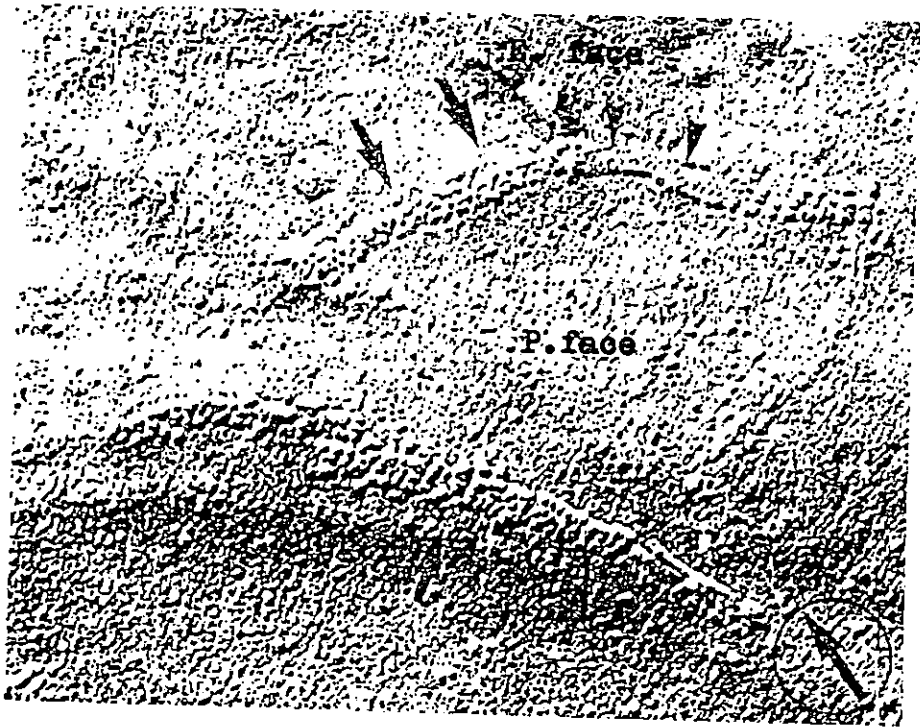


Gambar 14. Dua kompartemen pada epitelium seminiferus, yaitu kompartemen basal dan adluminal. Kedua kompartemen tersebut dipisahkan oleh "barrier" atau sawar darah-tubulus. (Dikutip dari Stefanini et al., 1985 : 78).

"junction" baru itu terjadi sebelum "junction" yang terdapat di atas sel kelamin dirusak.

Sel kelamin yang dikultur tanpa epitelium seminiferus ternyata tidak bisa tumbuh cukup lama, hal ini membuktikan bahwa sel kelamin untuk berdiferensiasi memerlukan lingkungan khusus yang diciptakan oleh sel Sertoli. Sel Sertoli menjadi perantara bagi perubahan yang terjadi di antara kompartemen-kompartemen yang ada. Aktivitas sekretori sel Sertoli telah dipelajari cukup intensif secara *in vitro*. Sudah diketahui beberapa protein spesifik seperti serum dihasilkan oleh sel tersebut. "Barrier" darah-tubulus yang terbentuk karena fusi dua membran plasma sel Sertoli sudah disepakati mempunyai peran untuk mengisolasi sel-sel sperma dari pengaruh sistem imun tubuh. Hal tersebut sudah cukup luas diketahui bahwa permukaan sel kelamin pada tahap perkembangan lanjut mengandung determinan antigenik yang mampu menginduksi suatu respons imun, kenyataan ini tidak bisa terjadi bila dalam kondisi normal.

Pada tikus ditemukan adanya "gap junction" di antara sel Sertoli yang bertetangga. Struktur itu jumlahnya cukup banyak pada saat prapubertas (Gambar 15) dan menjadi langka setelah hewan dewasa. Bentuk interaksi ini memungkinkan adanya komunikasi antar sel sehingga sepanjang tubulus seminiferus akan terbentuk integritas aktivitas sel Sertoli.

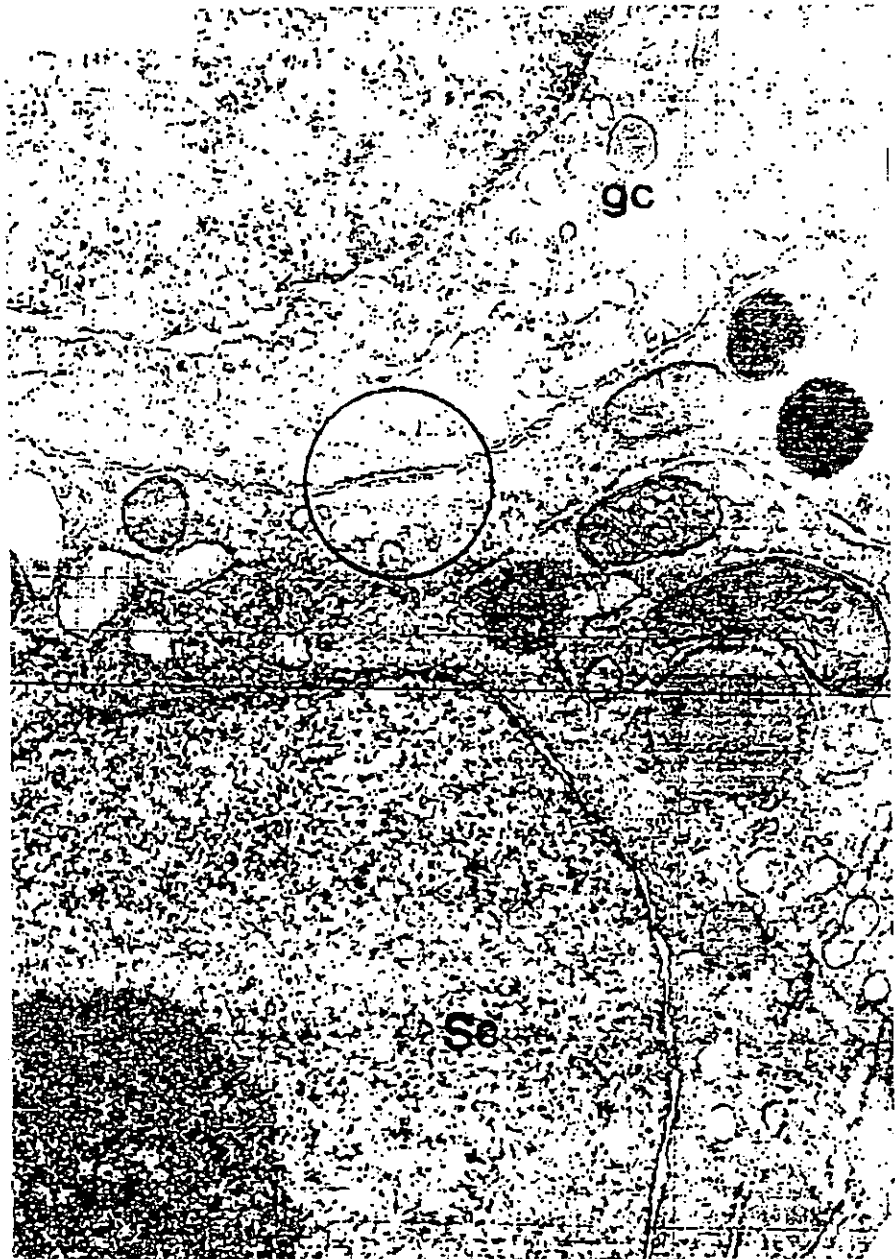


Gambar 15. "Gap-junction" di antara sel Sertoli. 160.000 X. Terdapat lubang yang dapat menghubungkan (kepala panah) antara permukaan P (P face) dengan permukaan E (E face). (Dikutip dari Stefanini *et al.*, 1985: 79).

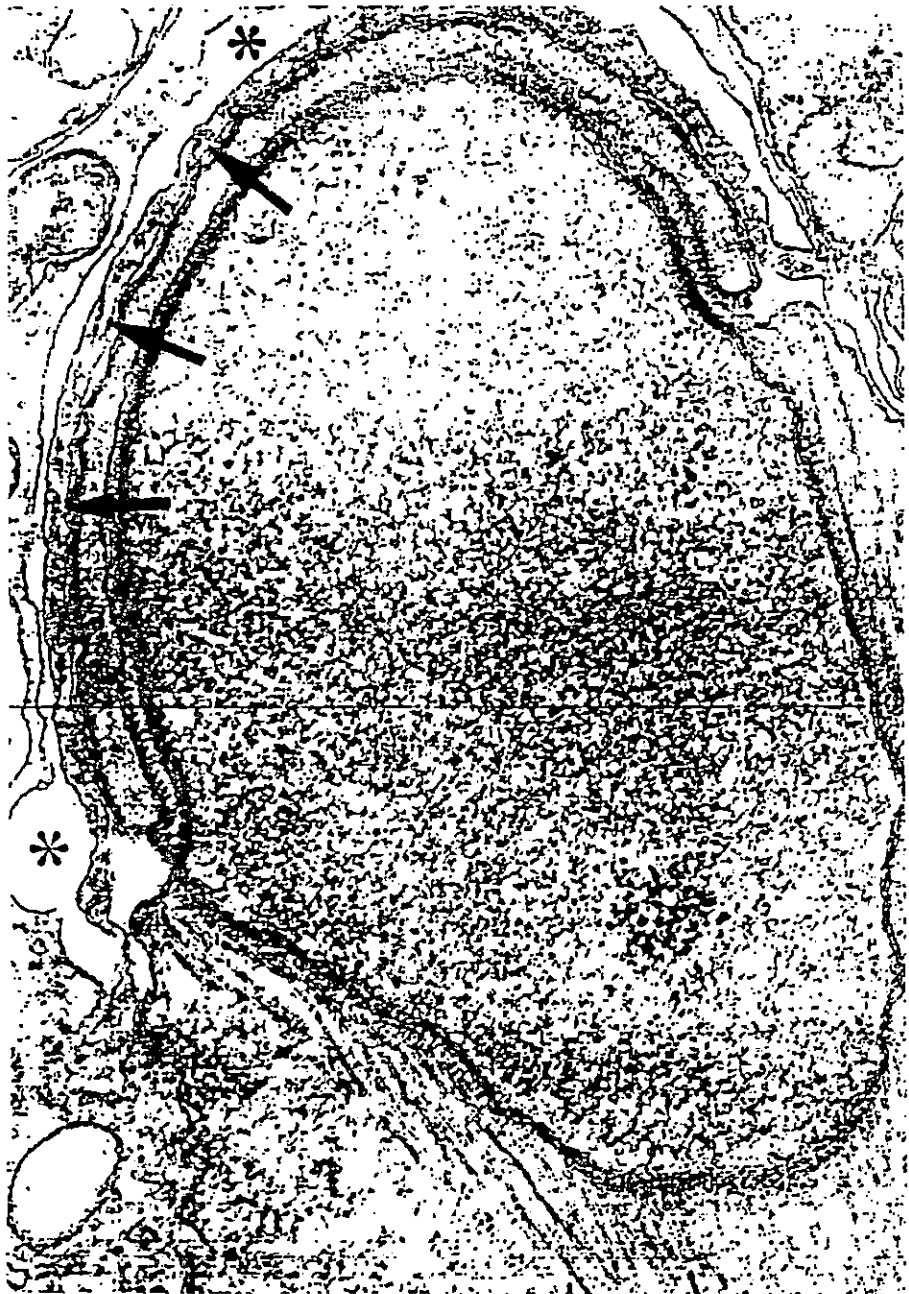
IV. INTERAKSI ANTARA SEL SERTOLI DENGAN SEL KELAMIN

Berdasarkan hasil penelitian pada mamalia, terdapat kontak khusus antara sel Sertoli dengan sel kelamin. "junction" khusus mulai menghilang pada daerah basal sehingga selama spermatogenesis berlangsung sel kelamin bisa bergerak bebas dari basal ke apikal epitelium seminiferus. Struktur desmosom (Gambar 16) sudah diidentifikasi terdapat di antara sel kelamin dan sel Sertoli. Peranan desmosom sebagai pelekatan sudah didemonstrasikan. Struktur ini tetap bisa dipelihara selama kultur eksplan tubulus seminiferus dan ko-kultur sel Sertoli serta sel kelamin diisolasi.

Spesialisasi sitoplasma kortikal sel Sertoli telah digambarkan pada wilayah tempat kontak antara sel tersebut dengan spermatisit pakiten atau dengan daerah periakrosomal spermatid yang sedang memanjang. Struktur khusus sitoplasma tersebut mengandung bundel 5 nm miofilamen aktin yang ditempatkan antara membran plasma dan sisterna retikulum endoplasma (Gambar 17). Struktur serupa juga ditemukan di antara sel Sertoli. Pelekatan yang kuat ektoplasma sel Sertoli membantu dalam pemanjangan spermatid dan diduga mencegah pelepasan prematur gamet ke dalam lumen tubulus. Secara mekanis tidak mungkin spermatid berubah tempat dari



Gambar 16. Epitelium seminiferus tikus. Daerah kontak antara sel Sertoli dan sel kelamin dalam bentuk desmosom atau "desmosom-like junction" ditandai dengan lingkaran. gc adalah sel kelamin; Sc adalah sel Sertoli. 27.500x. (Dikutip dari Stefanini *et al.*, 1985 : 80)



Gambar 17. Epitelium seminiferus tikus. Ektoplasma khusus sel Sertoli mengelilingi spermatid yang sedang memanjang. Sisterna retikulum endoplasma (bintang) dan sayatan melintang atau miring bundel mikrofilamen (tanda panah) tampak pada ser Sertoli. 33.000 X (Dikutip dari Stefanini et al., 1985 : 81).

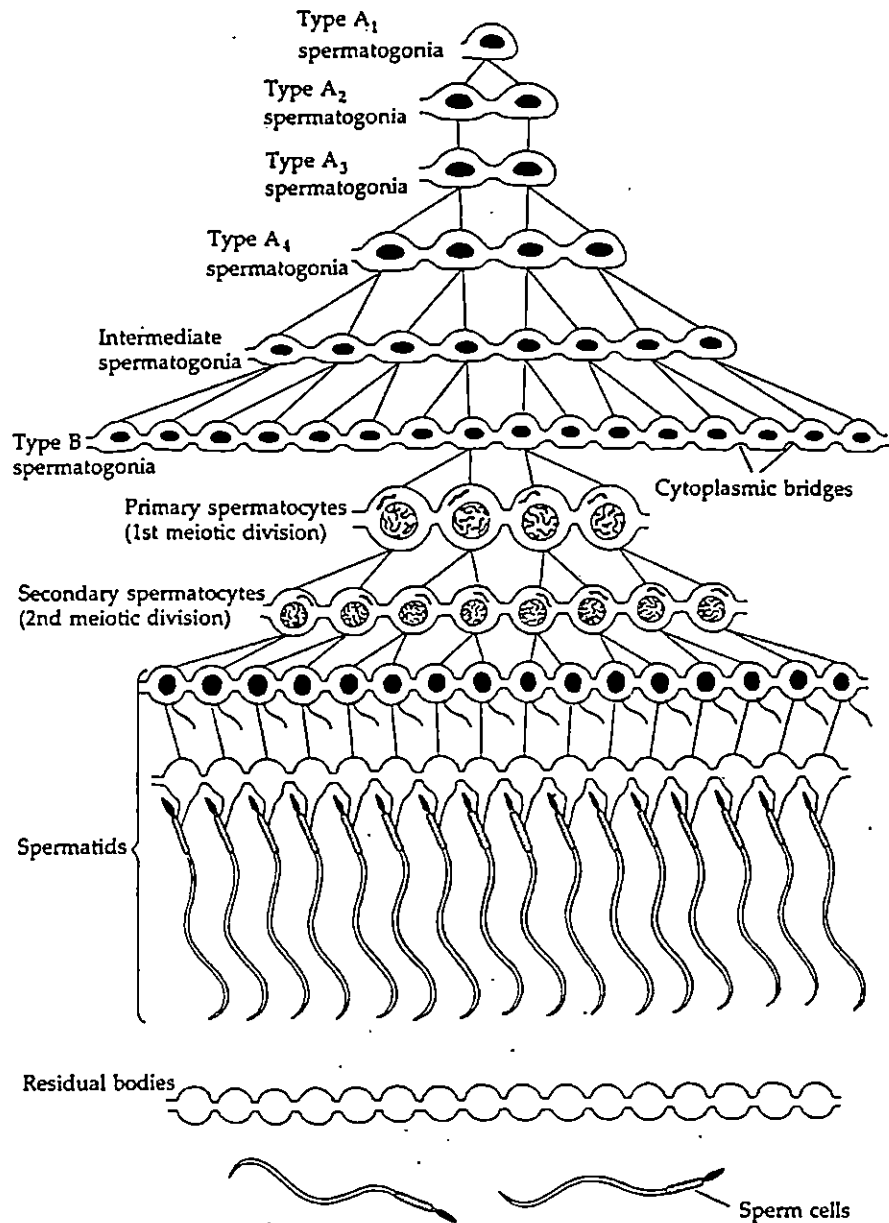
ektoplasma khusus sel Sertoli, namun diketahui bahwa tripsin sangat efektif untuk mengubah struktur tersebut (Stefanini *et al.*, : 69).

Desmosom dan ektoplasma khusus sel Sertoli terlibat dalam translokasi sel kelamin ke arah lumen tubulus seminiferus. Sel kelamin bulat yang didapat dengan mengganggu perkembangan sitoskeletonnya akan menyebabkan mereka memiliki kemampuan bergerak (motilitas) rendah dan flagelum spermatid menjadi imotil. Sel Sertoli memiliki sejumlah mikrotubul dan mikrofilamen yang bentuknya senantiasa bermodifikasi selama siklus epitelium seminiferus. Dalam kultur *in vitro*, terbukti bahwa kemampuan merubah bentuk timbul setelah diberi perlakuan dengan FSH. Pada tempat di sekitar desmosom ditemukan, pada tikus dijumpai juga "gap junction" yang memberikan jalan untuk mentransfer "pesan" dari satu sel ke sel yang lain.

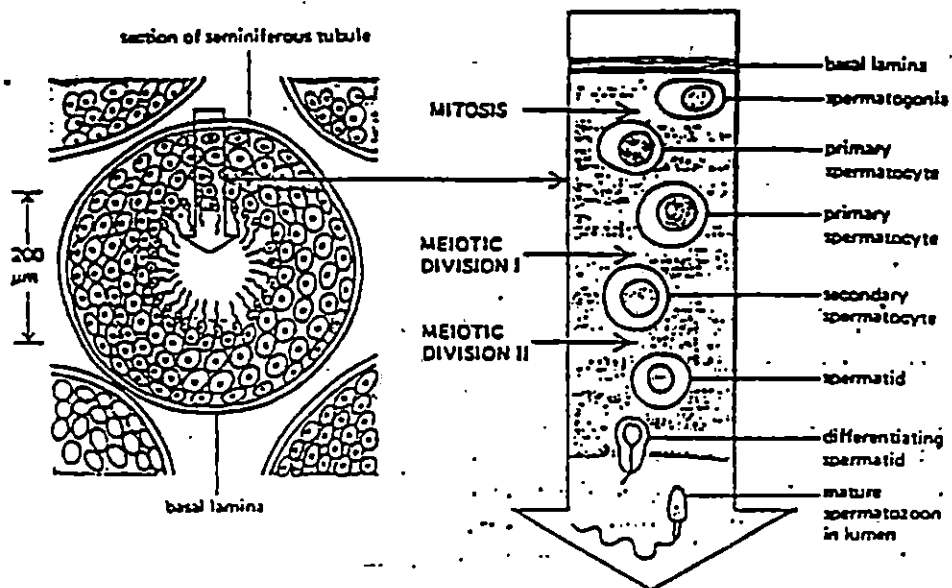
V. INTERAKSI DI ANTARA SEL KELAMIN

BSK membelah menjadi spermatogonium spermatogonium tipe A1. Sel tersebut lebih kecil dari BSK dan inti berbentuk oval. Spermatogonium tipe A1 ini berperan sebagai sel induk atau "stem cell", mengalami pembelahan secara mitosis berturut-turut menghasilkan spermatogonium tipe A2, A3, intermediet dan tipe B. Spermatogonium tipe B membelah secara mitosis menghasilkan spermatis primer, kemudian sel ini memasuki meiosis I dan II sehingga dihasilkan berturut-turut spermatis sekunder dan spermatid (Gambar 18 dan 19) (Gilbert, 1985 : 674).

Selama pembelahan secara mitosis maupun meiosis, sitokinesis terjadi tidak sempurna. Sel membentuk hubungan satu dengan lainnya melalui jembatan sitoplasma. Karena itu urutan pembelahan menghasilkan klon (kelompok) sel yang saling berhubungan, disebut "syncytium". Hal ini diperlukan untuk menjamin agar setiap kelompok sel mengalami pematangan secara sinkron. Fungsi jembatan sitoplasma lebih lanjut diketahui adalah untuk mentransfer seluruh produk genom diploid dari sel haploid satu ke sel haploid lain (produk sel Sertoli, sel Leydig dan kelenjar endokrin ke sel-sel kelamin). Hal ini dipandang penting karena ada dua kejadian. Pertama, genom diploid sering mengandung gen rusak



Gambar 18. Diagram spermatogenesis. Pembentukan klon sel kelamin jantan. Sitokinesis tidak sempurna sehingga terbentuk jembatan sitoplasma. (Menurut Bloom dan Fawcett, 1975 dalam Gilbert, 1985 : 675).



Gambar 19. Diagram Spermatogenesis. Pematangan sel kelamin berturut-turut dari basal ke arah lumen tubulus seminiferus testis mamalia. Spermatogonia yang sedang membelah ditemukan di sepanjang lamina basal. Beberapa dari sel ini menghentikan pembelahan dan memasuki meiosis untuk menjadi spermatosit primer. Sperma yang matang dilepaskan ke lumen. Pada manusia, meiosis diselesaikan spermatosit dalam waktu 24 hari, dan mulai spermatogonium sampai dihasilkan 4 sperma matang membutuhkan waktu kira-kira 9 minggu. (Dikutip dari Alberts et al., 1983 : 798).

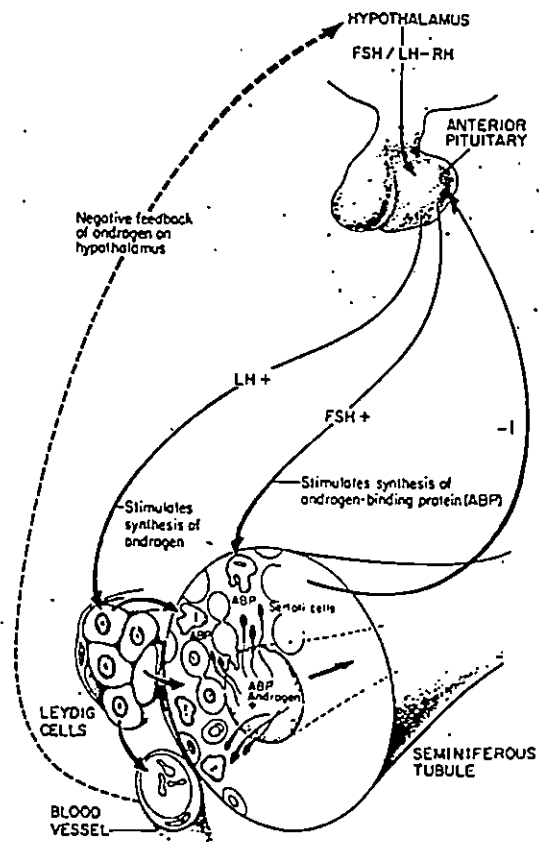
(mutasi letal resesif) yang kemungkinan akan dimiliki oleh sel haploid dan sel tersebut akan mati kecuali jika menerima produk gen fungsional dari sel lain. Kedua, material genetik sering terbagi secara tidak merata, misalnya pada manusia, kromosom X membawa gen-gen penting yang tidak dimiliki oleh kromosom Y. Jika tidak terdapat jembatan sitoplasma di antara sel kelamin yang sedang berkembang, spermatid yang mengandung kromosom Y tidak bisa hidup menjadi sperma matang. Jembatan sitoplasma akan dibuang kemudian pada tahap spermiogenesis akhir, yaitu pada saat nukleus memipih serta berkondensasi dan mitokondria membentuk cincin spiral mengelilingi flagelum tepatnya di daerah keping tengah ("middle piece").

VI. INTERAKSI SELULER JARAK JAUH

Pada pendahuluan telah disebutkan bahwa pengaruh hormon terhadap spermatogenesis termasuk interaksi seluler jarak jauh, sebab antara sel-sel kelenjar endokrin dan sel target tidak kontak langsung melainkan menggunakan medium perantara. Interaksi ini terjadi pada aksis hipotalamus-hipofisis-testis. Hipotalamus melepaskan GnRH yang akan merangsang adenohipofisis menghasilkan LH dan FSH. LH merangsang pembentukan testosteron oleh sel Leydig, testosteron ini akan diikat oleh protein pengikat androgen (ABP) sehingga bisa berperan dalam spermatogenesis. ABP dihasilkan oleh sel sertoli yang dirangsang oleh FSH. Androgen yang dihasilkan oleh sel Leydig memberikan umpan balik negatif pada hipotalamus sedangkan adenohipofisis mendapat umpan balik negatif dari inhibin (I) yang dihasilkan oleh sel Sertoli (Gambar 20). Sifat inhibin masih belum jelas.

Sudah diketahui bahwa hipofisektomi menyebabkan regresi testis pada hewan dewasa dan menghambat spermatogenesis pada hewan imatur. Kenyataan tersebut bisa terjadi pada tikus dan juga mamalia lain. Dengan cara itu, spermatogenesis bisa dihentikan sedangkan pada hewan prapubertas pertumbuhan testis dapat dipelihara dengan pemberian LH dan FSH. Pemberian testosteron dalam dosis tinggi segera setelah hipofisektomi mampu mencegah regresi testis tikus.

Mekanisme kerja gonadotropin dan androgen dalam hubungannya dengan spermatogenesis menunjukkan bahwa pada hewan prapubertas, perkembangan sel kelamin sampai spermatosit primer tidak memerlukan hormon perangsang. LH dan FSH diperlukan untuk pembelahan meiosis, sementara perkembangan spermatid sampai membentuk sperma hanya membutuhkan LH.



Gambar 20. Diagram pengawasan hipofisis terhadap reproduksi jantan. LH bekerja pada sel Leydig dan FSH bekerja pada sel Sertoli dalam tubulus seminiferus. Hormon testis inhibin (I) sifatnya belum diketahui secara jelas, diduga sebagai protein penghambat sekresi FSH dalam hipofisis.

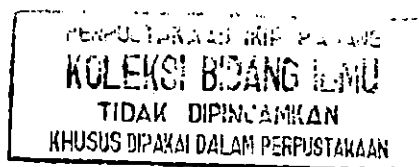
(Dikutip dari Junquera et al., 1980 : 456).

VII. RINGKASAN

Pembelahan mitosis dan meiosis selama perkembangan sel kelamin jantan (spermatogenesis) dalam tubulus seminiferus testis terjadi pada lingkungan khusus yang dipengaruhi oleh sel Sertoli. Aktivitas sel Sertoli tergantung kepada rangsangan gonadotrofin yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior dan steroid (androgen) yang dihasilkan oleh sel Leydig. Peranan hormon dalam pengaturan spermatogenesis yang terjadi pada aksis hipotalamus-hipofisis-testis sebagai interaksi jarak jauh telah lebih dulu dipelajari dan banyak memberi kejelasan, namun yang mendasarinya yaitu pemahaman tentang interaksi lokal (interaksi sel kelamin dengan sel Sertoli) pada fungsi gonad jantan masih belum sepenuhnya diketahui. Hal ini merupakan tantangan bagi peneliti di bidang reproduksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Albert, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D. 1983. Molecular Biology of the Cells. Garland Publishing, Inc. New York.
- Balinsky, B.I. 1976. An Introduction to Embryology. 4th ed. W.B. Saunders Co. Toppan Co. Ltd. Tokyo.
- Browder, L.W. 1984. Developmental Biology. Saunders College Publishing Holt-Saunders. Japan.
- Flechon, J.E., Motlik, J., Hunter, R.H.F., Flechon, B., Pivko, J. Fulka, J. 1986. Cumulus oophorus mucification during resumption of meiosis in the pig. A scanning electron microscope study. Reprod. Nutr. Develop.
- Gilbert, S.F. 1985. Developmental Biology. Sinauer Associates, Inc. Publisher. Sunderland-Massachusetts.
- Johnson, M., Everitt, B. 1988. Essential Reproduction. Blackwell Scientific Publications. Oxford.
- Junqueira, L.C., & J. Carneira. 1980. Histologi Dasar (Basic Histology). Alih bahasa oleh Adji Dharma. CV. EGC. Jakarta.
- McGaughey, R.W. 1983. Regulation of oocyte maturation. In : Oxford Reviews of Reproductive Biology (Ed. C.A. Fin) Vol. 5.
- Sadler, T.W. 1985. Langman Embriologi Kedokteran (Langman's Medical Embryology). EGC Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta.
- Siracusa, G., De Felici, M. & A. Salustri. 1985. The proliferative and meiotic history in mammalian female germ cells In : Biology of Fertilization. Vol.1. (Eds. Charles B. Metz dan Alberto Monroy). Academic Press. New York.
- Steffanini, M., Conti, M., Geremia, R. & E. Ziparo. 1985. Regulatory mechanisms of mammalian spermatogenesis, In: Biology of fertilization. Volume 2. Academic Pres Inc. New York.



- Suhana, N., Rafiah, Rt. St. 1982. Diferensiasi Embriologi dalam Tingkat Seluler, Subseluler, Molekuler. Penerbit Fakultas Kedokteran UI. Jakarta.
- Thibault, C., Szollosi, D. & M. Gerard. 1987. Mammalian oocytes maturation. Reprod. Nutr. Develop.
- Tsafriri, A. 1985. The control of meiotic maturation in mammals. In : Biology of Fertilization. Vol. 1. (Eds. Charles B. Metz dan Alberto Monroy). Academic Press. New York.
- Tyler, J.P.P., Smith, D.M. & J.D. Biggers. 1980. The effect of steroids on in vitro oocytes maturation an atresia on the mouse. J. Reprod. Fert.
- Wassarman, P.M. 1983. Oogenesis : Syntetic events in the developing mammalian eggs, In : Mechanism and Control of Animal Fertilization. (Ed. John F. Hartman). Academic Press. New York.