

**IMUNOLOGI REPRODUKSI PADA TERNAK**

Oleh :  
**Tita Damayanti Lestari**



**FAKULTAS PETERNAKAN  
UNIVERSITAS PADJADJARAN  
2006**

## IMUNOLOGI REPRODUKSI

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

Namun demikian, pada kejadian invasi mikroba ini, mikroorganisme dapat cepat pergi dari saluran reproduksi sebagaimana terlihat pada gambar 1, sehingga saluran reproduksi tetap terbebas dari infeksi.

Gambar 1. Contoh mekanisme pertahanan dari uterus. Disini menunjukkan pemulihan dari jumlah mikroba yang berada dalam uterus kuda betina setelah inokulasi intra uterin dengan  $\beta$ -hemolytic Streptococcus. Garis-garis putus menunjukkan efektifitas uterus dalam menghilangkan bakteri. Bandingkan dengan keadaan yang rentan pada infeksi bakteri yang ditunjukkan dengan garis.

Lingkungan yang steril dalam saluran reproduksi dijaga oleh adanya sistem pertahanan antimikroba yang efektif yang meliputi barrier fisik, phagocytes yang menelan dan membunuh mikroorganisme, Lymfosit B yang memproduksi antibody melawan invasi mikroba dan lymfosit T yang dapat membunuh virus dan bakteri yang menginfeksi sel-sel host. Secara imunologi, saluran reproduksi bekerja bersama-sama dengan sistem imun yang umum yang terdapat pada mukosa jaringan yang berhubungan

dengan saluran pernafasan dan pencernaan. Fungsi imun dalam saluran reproduksi diatur oleh hormone yang bekerja memaksimalkan fungsi antimikroba selama estrus, dimana terjadi ancaman invasi mikroba yang tinggi, dan menurunkan fungsi imun selama periode peningkatan sekresi progesterone, ketika deposisi mikroba terjadi sebagai bagian pada proses perkawinan dan ketika konseptus hadir di uterus. Suasana asing bagi konseptus yang disebabkan oleh gen warisan dari bapaknya yang seolah merupakan protein asing bagi ibunya, merupakan masalah yang unik untuk spesies-spesies viviparous karena sistem imun dari ibunya ini dapat secara potensial memusnahkan konseptus.

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

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

## **Komponen-komponen dari sistem imun pada saluran reproduksi**

### **Anatomi**

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

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

Selain fungsi cervix yang sebagai barier fisik tersebut, saluran reproduksi mengandung macrophages, limfosit T, limfosit B, neutrofil dan sel-sel lain yang berperan dalam menjaga saluran reproduksi tetap steril. Selain itu, saluran reproduksi juga difasilitasi oleh aliran sistem limpha. Pembuluh-pembuluh limpha mengalir uteri bersama-sama dengan pembuluh-pembuluh dari ovarium sehingga konsentrasi progesterone pada saluran limpha utero-ovari pada sisi ipsilateral dimana ovarium dengan corpus luteum yang berfungsi, mencapai 10 -1000 lebih tinggi dari pada konsentrasi progesterone yang berada di pembuluh darah *jugularis* ( Staples, et al, 1982).

Sebagian besar aliran kelenjar limpha di saluran reproduksi berasal kelenjar limpha iliaca media dan lumbo-aortica sebagaimana terlihat pada gambar 2. Saluran limpha ini juga merupakan kumpulan kelenjar limpha dari jaringan organ lain di ruang abdominal dan pelvis (Staples, et al. 1982)

Gambar 2. Aliran kelenjar limpha dalam saluran reproduksi domba betina.  
Pembuluh-pembuluh limpha mengalir uteri bersama-sama pembuluh dari ovarium

## **Sistem Imun Innate**

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

Infeksi mikroba, deposit semen atau peradangan lain menyebabkan dirilisnya molekul chemotatic yang merangsang pergerakan neutrofil keluar dari darah dan masuk ke dalam lumen uterus. Contohnya, jumlah neutrofil yang ditemukan dari lumen uterus pada sapi yang diberi oyster glycogen secara intra uterin yang merupakan rangsangan neutrofil, jumlahnya menjadi bervariasi dari  $10^8 - 10^9$  sel apabila dibandingkan dengan sapi yang tidak mendapatkan oyster glycogen yaitu hanya  $10^5$  sel (Lander Chacin, et al, 1990).

*Opsonins* (dari bahasa Yunani *opsonen*, yang berarti “menyediakan makanan”) adalah molekul-molekul yang mengikat antigen tertentu dan meningkatkan afinitas phagositosis untuk antigen tersebut. Sebagai contoh, serum yang mengandung komplemen C3b dapat menyebabkan *opsonization* dengan mengikat mikroorganisme; dimana neutrofil dan macrophage mempunyai reseptor untuk C3b pada permukaan selnya. Memang hal ini terlihat kecil perannya sebagai komplemen di cairan uterus, namun paling tidak, dapat terlihat pada kuda. Immunoglobulin yang juga terdapat dalam cairan uterus, dapat berperan sebagai opsonins. IgG adalah sebagian besar opsonins dalam cairan uterus kuda (Hansen and Asbury, 1987).

Infeksi microbial yang ditandai dengan terjadinya peradangan, akan dibarengi dengan terjadinya vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vascular, pergerakan protein serum menuju lumen uterus dan produksi cairan uterus (*uterus discharge*). Efek ini adalah karena aktivasi mast cell, basofil dan eosinofil yang melepaskan molekul vasoactive. Selama terjadinya infeksi pada uterus ini, *physical clearance* dari mikroorganisme akibat gerakan cairan peradangan dari cervix dan vulva merupakan mekanisme yang penting guna menurunkan kejadian infeksi. Saluran reproduksi juga mensekresi protein yang berperan dalam penekanan pertumbuhan bakteri. Hal ini

meliputi *lysozyme* yang teridentifikasi pada uterus babi dan *lactoferrin*, yang ditemukan dalam cairan uterus pada sapi. (LeBlanc, et al.,1989).

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

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

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

Jaringan kerja imun dalam saluran reproduksi bersama-sama dengan kelenjar lymphatic mampu mengatur perubahan-perubahan yang terjadi karena sel-sel lymphoid dalam saluran reproduksi tersebut diatur oleh hormone steroid dari ovarium, molekul regulator dari seminal plasma dan factor-faktor produksi local saluran reproduksi dan konseptus (Hafez and Hafez, 2000).

### **Pengaturan hormone Steroid**

Sebagian besar hormone yang mengatur sistem imun dalam saluran reproduksi adalah estradiol-17 $\beta$  dan progesterone. Pada betina yang diovariectomi dimana konsentrasi hormone steroidnya rendah, dapat membersihkan bakteri yang secara eksperimental diletakkan di uterus (Washburn, et al, 1982). Estradiol-17 $\beta$  dapat memfasilitasi pembersihan mikroorganisme, sementara treatment dengan progesterone sering menyebabkan adanya infeksi uterus. Estrogen dapat meningkatkan migrasi sel-sel penyebab inflamasi pada saluran reproduksi.

Produksi antibody local juga diatur oleh *ovarian steroid* pada beberapa spesies. Sebagai contoh, jumlah sel plasma pada saluran reproduksi babi betina meningkat saat estrus. Pada kuda betina, konsentrasi IgA dalam cairan uterus dilaporkan lebih tinggi saat

estrus dari pada saat fase luteal (LeBlanc, et al,1988). Hormon steroid dapat mengatur fungsi neutrofil dalam uterus. Pada sapi, sebagai contoh, jumlah leukosit yang menginvasi uterus setelah injeksi *Esterichia coli* intrauterus, tinggi saat estrus, tetapi tidak berbeda migrasi neutrofilnya. Pada kuda betina yang resisten terhadap endometritis, neutrofil yang terdapat pada saat estrus, lebih aktif dibandingkan dengan neutrofil yang dikoleksi pada saat fase luteal ( Asbury and Hansen, 1987).

Pada mekanisme anti bakteri, progesterone terlihat memiliki peran yang besar selama masa kebuntingan dalam menghambat respon imun uterus. Hal ini dapat dilihat pada domba, dimana progesterone terlihat menghambat fungsi lymphosit dengan cara menginduksi sekresi protein dari endometrium uterus yang disebut *ovine uterin serpin* atau *uterin milk protein* yang bersifat immunosuppresif ( Staples, et al, 1983).

### **Respon terhadap sperma**

Sperma bersifat antigenic ketika diinjeksikan secara subkutan kepada individu betina. Sehubungan dengan hal itu, harus dipelajari mekanisme pergerakan sperma dalam saluran reproduksi betina setelah perkawinan, sehingga tidak menyebabkan berkembangnya imunitas humoral atau seluler terhadap sperma itu.

Takdir utama bagi sperma yang berada dalam saluran reproduksi adalah dipagositosis oleh neutrofil; hadirnya sperma dapat menyebabkan masuknya sel-sel phagosit (neutrofil, makrofag dan *dendrite-like cells*) ke dalam saluran reproduksi. Pada kuda jantan, komponen seminal plasma menyelubungi sperma dan bertindak sebagai *opsonins* untuk menghadapi proses phagositosis sperma lebih lanjut (Hansen, et al, 1987). Seminal plasma juga mengandung berbagai molekul yang dapat menghambat aktivasi lymphosit. Terjadi penurunan lymphosit T dalam endometrium babi setelah proses perkawinan dengan pejantan yang divasektomi, hal ini mengindikasikan bahwa komponen seminal plasma dapat menurunkan jumlah lymphosit di uterus ( Bischof, et al, 1994).

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

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

Beberapa percobaan pada babi menunjukkan bahwa beberapa aspek stimulasi imun oleh semen mungkin bermanfaat bagi kebuntingan berikutnya. Pada beberapa studi (walaupun tidak semua), deposisi killed semen pada uterus sebelum perkawinan dapat meningkatkan litter size. Deposisi cairan seminal dalam uterus meningkatkan proliferasi epitel lumen endometrium (Bischof, et al, 1994). Jadi, hadirnya growth factors sebagai respon dari deposisi semen berpengaruh pada pertumbuhan endometrial.

### **Perubahan-perubahan selama kebuntingan**

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

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

### **Implikasi imunologi pada kebuntingan**

Konseptus mempunyai resiko untuk ditolak secara imunologikal oleh ibunya karena gen warisan dari ayahnya yang membuat konseptus itu sebagai benda asing.



Peletakan jaringan asing lain seperti cangkokan kulit (*skin graft*) ke dalam uterus mengakibatkan penolakan terhadap jaringan asing itu, tetapi konseptus biasanya dapat tumbuh dengan subur pada lingkungan yang sama ini, tanpa mengalami serangan penolakan imunologi dari ibunya. Jadi, evolusi dari proses kelahiran hidup telah dibarengi dengan pengembangan mekanisme untuk mencegah perusakan fetus secara imunologikal. Mekanisme ini meliputi perubahan sifat antigenic dari placenta itu sendiri, sebagaimana proses regulator yang difasilitasi oleh plasenta bersama-sama molekul maternal yang ditujukan langsung kepada limfosit maternal supaya jauh dari respon cytotoxic anti-fetal.

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

## DAFTAR PUSTAKA

- Ander Chacin, M.F.; Hansen, P.J. and Drost, M. 1990. Effects of stage of the estrous cycle and steroid treatment on uterine immunoglobulin content and polymorphonuclear leucocyte in cattle. *Theriogenology*, 1990; 34: 1169 – 1184.
- Asbury, A.C. and Hansen, P.J. Effects of susceptibility of mares to endometritis and stage of cycle on phagocytic activity of uterine-derived neutrophils. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1987; 35 : 311 – 316.
- Austyn, J.M. and Wood, K.J. 1993. *Principles of Cellular and Molecular Immunology*. Oxford University Press. Oxford.
- Bischof, R.J.; Brandon, M.R. and Lee, C.S. 1994. Studies on the distribution of immune cells in the uteri of prepubertal and cycling gilts. *J. Reprod. Immunol.* 1994; 26: 111-129.
- Bischof, R.J.; Brandon, M.R. and Lee, C.S. 1994. Cellular immune responses in the pig uterus during pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 1995; 29: 161 – 178.
- Bischof, R.J.; Lee, C.S.; Brandon, M.R. and Meeusen, E. 1994. Inflammatory response in the pig uterus induced by seminal plasma. *J. Reprod. Immunol.* 1994; 26: 131 – 146.
- Hafez, E.S.E and Hafez, B. 2000. *Reproduction in Farm Animals*. 7<sup>ed</sup>. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Hansen, P.J and Asbury, A.C. 1987. Opsonins of *Streptococcus* in uterine flushing of mares susceptible and resistant to endometritis : control of secretion and partial characterization. *Am. J. Vet. Res.* 1987; 48 : 646 – 650.
- Hansen, P.J.; Hoggard M.P. and Rathwell, A.C. 1987. Effects of stallion seminal plasma on hydrogen peroxide release by leucocytes exposed to spermatozoa and bacteria. *J. Reprod. Immunol.* 1987; 10: 157 – 166.
- LeBlanc, M.M.; Hansen, P.J. and Buhi, W.C. 1988. Uterine protein secretion in postpartum and cyclic mares. *Theriogenology* 1988; 29 : 1303 – 1316.
- LeBlanc, M.M.; Asbury, A.C. and Lyle, S.K. 1989. Uterine clearance mechanism during the early postovulatory period in mares. *Am. J. Vet. Res.* 1989; 50 : 864 - 867.
- Lee, C.S.; Meeusen, E.; Gogolin-Ewens, K.J. and Brandon, M.R. 1992. Quantitative and qualitative changes in the intraepithelial lymphocyte population in the uterus of nonpregnant and pregnant sheep. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992 ; 28 : 90 – 96.

- Low, B.G.; Hansen, P.J.; Drost, M. and Gogolin-Ewens, K.J. 1990. Expression of major histocompatibility complex antigens on the bovine placenta. *J.Reprod. Fertil.* 1990 ; 90 : 235 – 243.
- Staples, L.D; Fleet, I.R. and Heap, R.B. 1982. Anatomy of utero-ovarian lymphatic network and the composition of efferent lymph in relation to the establishment of pregnancy in the sheep and goat. *J.Reprod.Fertil.*1082; 64: 409 – 420.
- Staples, L.D; Heap, R.B.; Wooding F.B.P. and King, G.J. 1983. Migration of leucocytes into the uterus after acute removal of ovarian progesterone during early pregnancy. *Placenta.*1983; 4: 339 – 350.
- Vander Wielen,A.L. and King,G.J. 1984. Intraepithelial lymphocytes in the bovine uterus during the oestrous cycle and early gestation. *J. Reprod. Ferti.*1984 ; 70 : 457 - 462.
- Washburn, S.M.; Klesius,P.H.; Ganjam, V.K. and Brown, B.G. 1982. Effect of estrogen and progesterone on the phagocytic response of ovariectomized mares injected in utero with  $\beta$ -hemolytic streptococci. *Am.J.Vet.Res* 1982; 43 : 1367 – 1370.