BIOLOGI DAN KELUARGA BERENCANA

HIPOTALAMUS DAN HIPOFISA DALAM BIOLOGI REPRODUKSI[1)]

Soewondo Djojosoebagio[2)]

Pengantar

Alam dilimpahi dengan kemampuan untuk menghasilkan keturunan, baik diantara makhluk2 yang berklas rendah maupun manusia. Diseluruh alam, untuk bermacam-macam jenis diatur (check and balance) untuk mencapai keseimbangan. Musuh, penyakit dan malapetaka alam tidak pernah lalai didalam pengaturan ini.

Angka2 tentang kemampuan ber-reproduksi kadang2 sangat mentakjubkan. Banyak macam2 bakteria dapat berkembang biak sedemikian cepat sehingga dapat menghasilkan sebanyak puluhan juta didalam waktu satu hari saja. Seekor tiram, jika dibiarkan untuk memperbanyak dirinya tanpa hambatan2 maka didalam masa 5 generasi akan menghasilkan suatu massa delapan kali seluas bumi dan sepasang gajah, yang termasuk hewan yang paling lambat kemampuannya untuk berkembang biak, kalau diizinkan membiak tanpa hambatan2, maka dalam waktu 700 tahun akan meningkat menjadi 19 juta ekor.

Tetapi suatu populasi tidak pernah diizinkan untuk memperbanyak jumlahnya tanpa hambatan2. Dasar2 keseimbangan berlaku didalam proses pertumbuhan populasi ini, sehingga bermacam-macam makhluk didalam perjuangannya mencari makanan dan ruang tempat hidup, akan menghilangkan atau mengurangi jumlah jenis lainnya.

---

2) Prof Dr Soewondo Djojosoebagio Bag. Endokrinologi dan Biologi Radiasi, Dep. Fisiologi dan Farmakologi, Fak. Kedokteran Hewan-IPB.

Hewan akan menjadikan hewan lain sebagai mangsanya dan hewan2-pun makan rumput. Disamping faktor2 hambatan ini, setiap macam kehidupan dibatasi oleh keadaan lingkungannya. Hanya daerah2 tertentu dibumi ini, dimana keadaan, iklim atau keadaan tanah atau kedua dua keadaan ini memungkinkan sesuatu jenis dapat hidup dengan baik.

Dialam nampak adanya dua hukum yang berlaku: hukm alam dan hukum manusia. Hukum alam adalah hukum kucing makan kucing, mengambil apa saja yang diperlukan untuk mempertahankan suatu kehidupan, meskipun jika perlu untuk membunuh makhluk2 lain didalam prosesnya. Sedangkan hukum manusia adalah hukum welas asih dan kasih sayang didalam mengembangkan rasa kemanusiaan pada suatu taraf yang paling tinggi. Alam mempunyai hukum2-nya sendiri untuk mendapatkan perbaikan2 dan menghasilkan bangsa, suku ataupun jenis yang lebih baik melewati suatu tragedi dengan jalan menempatkan mereka yang kurang tahan terhadap pengaruh alam kedalam arena penyakit, penderitaan2 lainnya dan akhirnya kematian. Dengan jalan demikian seleksi ini dilakukan berdasarkan hukum2 yang telah ditentukan oleh alam itu sendiri.

Manusia seperti makhluk lainnya, mempunyai kemampuan untuk mengandung yang baik. Sepasang manusia rata2 akan dapat menghasilkan antara 10 sampai 15 orang keturunan. Tetapi kemampuan mengandung pada manusia jarang sekali dipenuhi karena bermacam-macam kebiasaan dan keinginan perorangan seperti perkawinan yang lambat waktunya, menghindari perkawinan atau keseganan untuk mendapatkan anak yang semuanya ini mempengaruhi laju angka kelahiran. Didalam masyarakat yang telah maju lebih banyak jumlah orang yang tidak menikah ataupun menikah pada usia yang agak lanjut sehingga lebih sedikit pula anak2 yang dilahirkan.

Didalam tiga puluh tahun terakhir ini kita telah dilengkapi dengan data dan penemuan2 yang penting yang berhubungan dengan proses reproduksi baik pada manusia maupun pada hewan dengan mempelajari proses reproduksi perbandingan (comparative reproduction) antara jenis2 hewan. Didalam proses reproduksi dijumpai adanya kesamaan antara manusia dan beberapa jenis hewan lainnya. Perbedaan yang utama, ialah adanya siklus ovulasi setiap bulan pada manusia dan adanya kenyataan secara seksuil bahwa wanita mentolerir untuk menerima jenis seks yang berlawanan tanpa dipengaruhi oleh musim.

Sebagai dikemukakan diatas, laju kelahiran dari hewan berada dibawah pengaruh hukum alam yang mencegah pertumbuhan populasi yang akan merugikan jenis lainnya. Pertumbuhan manusia nampaknya tidak dibawah pengaruh dan pengawasan hukum alam ini. Meningkatnya jumlah penduduk dengan segala konsekwensi2 biologisnya, merugikan keprihatinan dunia sehubungan dengan masalah penyediaan bahan makanan. Tambahan pula seorang anak yang dilahirkan tetapi sebenarnya tidak diinginkan dan tanpa perwatan serta asuhan oleh orang tuanya akan menjadikan suatu tragedi sosial. Jadi sepasang suami istri dengan alasan2 yang berbeda-beda (fisik, sosial, ekonomi) dapat berusaha untuk menghindari kehamilan yang tidak diingininya.

Beberapa cara pengaturan kehamilan

Cara2 yang mengakibatkan pencegahan spermatozoa untuk mencapai telur sehingga mencegah terjadinya kehamilan disebut usaha kontraseptif (contraceptive measure). Secara teoritis, pencegahan hubungan seks total adalah merupakan cara yang paling efektif untuk mencegah terjadinya kehamilan. Tetapi cara ini pada umumnya tidak mudah dijalankan, karena adanya keinginan seks yang kuat pada sebagian besar individu2.

Berdasarkan pengamatan2 dimana ovulasi biasanya terjadi pada hari ke 14 sebelum siklus menstruasi yang berikutnya dan bahwa telur dan spermatozoa hanya dapat hidup selama satu sampai kira2 3 hari, salah satu cara untuk mencegah kehamilan ialah hubungan kelamin hanya dilakukan pada waktu2 selama 5 hari sebelum dan 5 hari sesudah terjadinya menstruasi. Cara ini biasa disebut thytmis (rhytm method). Cara ini tidak dapat menghindari seluruh kemungkinan terjadinya kehamilan. Hal ini disebabkan karena banyak wanita2 (paling tidak kadang2) mengalami menstruasi yang tidak teratur.

Sejak lama alat2 untuk pencegahan sperma membuahi telur (sperm blocking devices) telah dikenal. Alat ini diciptakan untuk mencegah masuknya sperma kedalam uterus. Alat serupa ini yang sekarang dipakai antaranya ialah: kondom, diaphragma dan zat2 yang mematikan sperma (spermicdal jellies). Keberhasilan cara2 ini bermacam-macam bergantung kepada ke-hati2-an dan keahlian dari pasangan2 yang menggunakannya. Tetapi rata2 10-20% dari pasangan2 yang menggunakan cara tersebut diatas gagal mencegah terjadinya kehamilan.

Para dokter telah berusaha paling tidak untuk selama 1 abad untuk menempatkan berbagai alat didalam uterus untuk mencegah nidasi. Pada masa2 yang lampau usaha ini selalu gagal, karena uterus seperti halnya tenunan tubuh lainnya akan menolak benda2 asing yang diletakkan didalamnya. Kegagalan ini kemudian dapat dihindari dengan diketemukannya plastik yang "tidak beracun". Dan sekarang alat untuk keperluan pencegahan nidasi dari telur yang dibuahi dipergunakan alat intra uterus (intrauterina device, IUD). Jadi sebenarnya cara ini tidaklah berbeda dengan cara pengguguran yang sangat awal)early miscarriage). Kefektifan cara ini adalah sekitar 95%.

Cara pengaturan kelahiran yang paling terkenal pada waktu sekarang adalah penggunaan pil (oral contraceptive pill) yang mencegah ovulasi melalui proses hormonal). Pil2 yang dipakai untuk pengaturan kelahiran mengandung keseimbangan2 antara progesteron dan estrogen yang diperuntukkan bagi pencegahan pembentukan telur. Pada umumnya cara ini dipakai dengan secara teratur, hasilnya sangat efektif. Kegagalan rata2 sekitar 0.1 atau lebih kehamilan yang tidak diingini dapat terjadi untuk setiap pasangan setiap tahun.

Keburukan dari cara penggunaan pil ini ialah timbulnya pengaruh2 sampingan yang tidak diingini, misalnya: nausea dan adanya tendensi untuk bertambah gemuk. Meskipun jarang terjadi, penggunaan pil pada beberapa wanita dapat menyebabkan thrombosis dan kemungkinan terjadinya kehamilan ganda (multiple birth) sesudah penggunaan pil dihentikan. Strokes (thrombotic dan hemorrhagic) dapat pula terjadi pada para pengguna dan pemakai pil didalam usaha mereka untuk mengatur kelahiran.

Pil yang lain yang sedang dicoba untuk pengaturan kehamilan ialah "male-pill" dengan nama cyproterone acetate yang diketemukan oleh Departemen Zoologi dari New Delhi University di India dan dapat diberikan peroral atau ditempatkan dibawah kulit. Pil ini akan mengakibatkan kemandulan funksionil (functional sterility) dan bekerja sebagai androgen antagonist pada kelenjar epididimis yang menyebabkan menurunnya atau hilangnya kemampuan sperma untuk membuahi telur. Penghentian pemberian pil ini dapat menyebabkan orang yang menggunakannya menjadi fertil kembali.

Cara lain untuk mengatur kelahiran yaitu dengan menekan laju kelahirannya melalui peningkatan pendidikan anggota masyarakatnya.

Pengaturan hypophyse terhadap gonad

Reproduksi pada mamalia adalah merupakan kerjasama yang diatur dengan suatu sinkronisasi yang baik antara beberapa kelenjar endokrin melalui hormon2 yang dihasilkannya. Hormon2 ini ditinjau dari segi pembentukannya adalah hormon2 yang berasal daro hypophyse dan yang dihasilkan oleh kelenjar2 endokrin lainnya diluar hypophyse dan dari segi strukturnya hormon2 ini terutama terdiri dari protein dan steroid.

Aktivitas hormonal dari hypophyse bagain depan (pars anterior) didalam perkembangan reproduksi mulai sejak janin didalam uterus, merangsang pertumbuhan dan perkembangan selama masih didalam kandungan dan sesudah kelahiran. Hormon hypophyse juga menegang peranan dan mengatur kedewasaan seksuil, pengaturan proses2 oogenesis dan spermatogenesis, mengatur pendewasaan (dan transpor) sel2 sperma dan mengatur nidasi dari sel telur yang telah dibuahi dan mengatur dengan seksama keadaan2 yang diperlukan bagi pertumbuhan zygot.

Penelitian yang mula2 dilakukan oleh Smith[1], Zondek dan Ascheim[2] membuktikan bahwa ekstrak hypophyse ataupun implantasi kelenjar hypophyse dapat mempengaruhi alat kejantinaan (gonade). Pemberian ekstrak hypophyse kepada hewan2 percobaan menghasilkan sambutan2 (response) sebagai berikut:

1. merangsang pertumbuhan folikel didalam ovarium dan terjadinya spermatogenesis didalam testis.
2. pendewasaan folikel2 pada ovarium yang diikuti dengan ovulasi dan pembentukan corpus luteum. Didalam testis akan mengakibatkan dihasilkannya hormon androgenik oleh sel2 interstitielnya.

Fevold *et al.*[3)] berhasil memisahkan ekstrak hypophyse dalam 2 komponen yang mempunyai aktivitas yang berbeda, yakni Follicle Stimulating Hormone (FSH) dan Interstitial Cell Stimulating Hormone (ICSH) atau Luteinizing Hormone (LH). Hormon2 tersebut dikelompokkan sebagai Gonadotroppic Hormone, berdasarkan kerjanya pada alat2 kejantanan. Hormon lain yang juga dimasukkan didalam kelompok hormon gonadotropin ialah Prolactin dan Luteotropic Hormone (LTH). Meskipun hormon yang terakhir ini peranan utamanya adalah terhadap sekresi air susu, namun beberapa pengamatan menunjukkan bahwa LTH juga memegang peranan didalam mempertahankan adanya corpus luteum dan sekresi hormon progesteron oleh benda yang berwarna kuning ini[4,5].

Pearse[6] didalam penelitian histologis terhadap hypophyse dan janin manusia mengemukakan bahwa sel2 gonadotropic diketemukan pada waktu janin berumur 20 minggu. Penemuan yang sama dikemukakan pula oleh Jost[7] pada kelinci. Kelinci yang lama waktu kandungannya adalah 32 hari, janinnya yang berumur 19 sampai 23 hari sel2 gonadotroppic pada hypophysenya. Sesudah umur 23 hari sel2 gonadotropic ini nampak menurun dan sekresi hormonnya pun menghilang.

Pengetahuan kita mengenai pengaruh hypophyse terhadap ovarium maupun testis pada manusia sebahagian besar berlandaskan teori2 yang didapat dari percobaan2 dan penelitian2 dengan menggunakan hewan2 laboratorium sebagai hewan2 percobaan[8,9,10]. Peranan hypophyse pers distalis terhadap kerja ovarium telah dibuktikan dengan jelas sejak tahun2 tiga puluhan dari abad ini[8,9,11,12].

Hubungan sumbu aktivitas antara hypophyse dan ovarium pada manusia mulai nampak jelas antara usia2 12 dan 15 tahun. Selama manusia masih mempunyai kebolehan ataupun kemampuan untuk ber-reproduksi, selama itu pula akan selalu terdapat keseimbangan antara hormon2 dari ovarium dan hypophyse. Keseimbangan ini akan berakhir pada waktu mati haid (menopause) yang menandakan berakhirnya kerja ovarium didalam proses reproduksi.

Didalam beberapa pengamatan beberapa peneliti menemukan bahwa aktivitas gametogenik telah terlihat pada masa "pre-puberal" sebelum adanya pengaruh dari hormon gonadotropin. Pada beberapa hewan percobaan dan manusia yang masih jauh dibawah umur dewasa kelamin dijumpai adanya folikel2 didalam ovarium dari beberapa ukuran dan ada pula yang telah membentuk antrum dan cairan folikel. Data yang dikumpulkan berdasarkan histokimia memberikan kesan bahwa ovarium dapat menghasilkan estrogen sebelum dirangsang oleh hypohyse pars distalis. Folikel2 ini pada saat itu tidak responsif terhadap rangsangan dari hypophyse dan kemungkinan lain ialah bahwa pada waktu itu ovarium mempunyai suatu zat "organizer" ataupun "inductor" yang memegang peranan terhadap aktivitas ovarium sebelum hypophyse pars distalis mulai bekerja[11,13,14,15,16]. Dari data tersebut telah pula dibuktikan bahwa pada tikus yang mengalami hypophysectomia oogenesis dapat terjadi tanpa bantuan ekstrak hypophyse.

Untuk masa pubertet dan seterusnya selama proses reproduksi masih berlangsung maka bantuan hormon2 dari hypophyse adalah mutlak. Hormon yang mengatur proses reproduksi nampaknya sama pada kedua jenis seks[17,18,19,20]. Sebagai dikemukakan diatas, konsensus pada saat ini ialah bahwa hormon2 hypophyse yang memegang peranan didalam perkembangan dan pertumbuhan ovarium dan testis adalah FSH yang mengatur pertumbuhan folikel, LH yang mengatur ovulasi dan LTH yang mengatur dan merangsang sekresi estrogen dan progesteron oleh corpus luteum.

Selalu adanya corpus luteum, pada beberapa jenis hewan, yang dapat menghasilkan estrogen dan progesteron ini sangat diperlukan terutama selama terjadi kehamilan atau kebuntingan. Dari data literatur yang dapat dikumpulkan mengenai kerja LTH terdapat adanya beberapa data yang memberikan kesimpulan yang kadang2 berlawanan satu sama lainnya.

Pembuktian dari kerja FSH terhadap ovarium telah dibuktikan lebih dari 35 tahun yang silam oleh Hisaw et al.[9] ketika mereka mempelajari kerja hormon gonadotropin dari hypophyse pada tikus2 percobaan yang berumur 22 hari dengan menentukan FSH untuk selama 4-5 hari. Perkembangan dan pertumbuhan folikel ini tidak cukup sempurna bila hanya dirangsang oleh FSH saja. Ini akan terlihat pula bahwa kadar estrogen yang dihasilkan oleh folikel tidak cukup tinggi titernya. Sebaliknya LH, jika bekerja sendiri tidak merangsang folikel untuk menghasilkan estrogen. Pertumbuhan folikel dan ekskresi estrogen akan lebih baik bila ada kerja synergistik antara FSH dan LH. Perbandingan yang tepat antara kedua hormon tersebut adalah sangat penting untuk mendapatkan hasil yang maksimum. Karena meningkatnya estrogen, maka pertumbuhan uterus juga meningkat[17].

Literatur yang klasik didalam penelitian ilmiah mengenai kerja FSH dan LH pada hewan2 percobaan baik pada hewan jantan maupun hewan betina ialah penelitian2 dan pengamatan yang dilakukan oleh Greep et al[18].

Pemberian LH kepada tikus2 jantan akan mengakibatkan pembesaran testis, kelenjar prostat dan kantung sperma. Dari data histologis testis yang diberi LH, dapatlah diambil kesimpulan bahwa LH merangsang sel2 interstitiel dari testis. Sel2 interstitiel ini kemudian menghasilkan hormon androgen (testosterone) yang kemudian androgen ini akan merangsang pertumbuhan saluran seminiferi dan alat2 kelamin lainnya.

Mekanisme perangsangan dan pengaturan proses gametogenesis dan sekresi hormon androgen oleh testis diteliti dengan menggunakan hewan2 percobaan yang telah mengalami hypophysektomia. Pemberian ekstrak yang mengandung FSH kepada tikus jantan yang telah di-hypophysektomia akan dapat mempertahankan proses spermatogenesis sampai taraf pembentukan spermatocyt. Sel2 interstitiel dari testis dan kelenjar seks lainnya tetap mengalami atropi. Data ini menunjukkan bahwa FSH adalah kusus berperan pada pertumbuhan epitel dan saluran seminiferinya[19]. Untuk menlanjutkan spermatogenesis yang sempurna pada hewan percobaan yang telah mengalami hypophysectomia maka diperlukan kedua macam hormon FSH dan LH.

Involusi dari spermatogenesis pada hewan2 yang mengalami hypophysectomia dapat dihindarkan dengan memberikan ekstrak testis dan hormon androgen[20,21]. Didalam percobaan ini ternyata, meskipun spermatogenesis dapat berlangsung dan kelenjar seks tambahan dapat berfunksi dengan baik, tetapi sel2 intersitiel dari testis mengalami atropi. Ini membuktikan pula bahwa spermatogenesis tergantung tidak saja kepada FSH tetapi juga kepada hormon androgen. Luteinizing Hormone (ICSH) bekerja hanya pada sel2 interstitiel testis untuk merangsang sel2 Leydig yang menghasilkan hormon androgen dan kemudian hormon androgen ini merangsang epitel dari saluran seminiferi.

Pengamatan yang lain dilakukan oleh Smith[22] yang juga memberikan kesimpulan bahwa untuk mendapatkan hasil spermatogenesis yang baik oleh saluran seminiferi diperlukan kerjasama antara FSH dan ICSH.

Hubungan fisiologis antara FSH dan LH yang serupa dipati pula pada manusia. Dari data klinis diketahui bahwa pemberian hormon chorionic gonadotropin (yang mempunyai daya kerjasama dengan ICSH) kepada penderita "hypogonadotrpoic eunuchoidism" menunjukkan bahwa orang2 ini dapat menghasilkan hormon androgen. Sel-sel Leydig nampak berkembang dan saluran seminiferi juga membesar, meskipun spermatogenesis belum terjadi. Bila hormon chorionic gonadotropin tersebut pemberiannya disertai dengan FSH maka spermatogenesis akan terjadi dengan baik[22].

Proses ovulasi

Dari data literatur mengenai proses ovulasi bolehlah diambil kesimpulan bahwa proses ini adalah jauh dari pada jelas. Konsensus yang umum diterima ialah bahwa ovulasi dirangsang atau setidak-tidaknya untuk ovulasi diperlukan hormon LH. Kesukaran untuk menyingkapkan mekanisme ovulasi dipersulit lagi dengan adanya kenyataan bahwa banyak folikel yang tumbuh dan berkembang mencapai suatu titik dan kemudian akhirnya mengalami atresia[23,24,25,26,27,28,29,30].

Penentuan air seni dan serum pada manusia bahwa meningkatnya gonadotropin adalah sejajar dengan terjadinya ovulasi. Gonadotropin ini diperlukan guna proses pematangan folikel[31].

Survey terhadap literatur tidak diketemukan penjelasan yang tegas mengenai terjadinya rangsangan awal dari aktivitas funksionil antara hypophyse dan ovarium. Mengenai proses ini ada dua konsep yang pada waktu ini dianut. Konsep yang pertama bahwa estrogen yang mula-mula didapat dalam jumlah yang kecil menyebabkan rangsangan kepada hypophyse ataupun hypothalamus yang akhirnya akan menyebabkan sekresi hormon gonadotropin. Hormon estrogen didalam jumlah yang kecil ini diperoleh karena adanya sekresi oleh korteks dari anak buah pinggang dan ovarium. Adanya hormon estrogen dibuktikan pula bahwa anak buah pinggang dan ovarium dapat menghasilkan estrogen didalam jumlah yang sangat terbatas sebelum dewasa kelamin.

Konsep yang kedu

Konsep yang kedua mengemukakan kemungkinan adanya organizer embryonal atau zat-zat induktor yang merangsang terjadinya permulaan siklus funksional antara hypophyse dan ovarium[11,16].

Kerja sama antara FSH dan LH mencapai puncaknya dengan dihasilkannya estrogen oleh folikel. Follicle Stimulating Hormone bekerja pada sel-sel granulosa dan LH bekerja pada theca interna dari folikel[15,32].

Pengaruh yang utama didalam ovulasi adalah pengaruh yang didapat dari LH. Tetapi bagaimanapun juga perbandingan antara titer FSH dan LH yang diperlukan untuk merangsang ovulasi. Pada waktu titer LH paling tinggi akan terjadi pembengkakan pada folikel de Graaf dan perubahan2 mikroskopis akan terjadi pada dinding folikel[29,30]. Meskipun ada variabilitas, namun pada umumnya ovulasi terjadi pada pertengahan dari siklus menstruasi[31,33,34,35,36].

Pada saat terjadi ovulasi akan terjadi penurunan titer estrogen didalam peredaran darah dan folikel yang telah mengalami ovulasi akan berubah bentuknya dari corpus rubrum menjadi corpus luteum. Dengan rangsangan dari LTH maka corpus luteum mulai bekerja dengan menghasilkan estrogen dan progesteron untuk waktu selama kira-kira 14 hari. Bila kehamilan terjadi kerja corpus luteum akan lebih lama dengan rangsangan oleh hormon chorionic gonadotropin[37]. Didalam hal kehamilan corpus luteum akan berumur kira-kira selama 3 bulan. Jika pembuahan telur atau kehamilan tidak terjadi corpus luteum akan mulai mengalami degenerasi pada sekitar hari kedua belas setelah ovulasi[38,39]. Pada saat corpus luteum ini mulai mengalami involusi, maka folikel yang lain mulai dengan proses peryumbuhannya.

Gejala-gejala lainnya yang menunjukkan terjadinya ovulasi ialah meningkatnya jumlah trombocyt[40]; meningkatnya suhu tubuh[41,42,43,44,45,46,47,48] dan meningkatnya hormon pregnanediol didalam air seni[49,50,5,,52].

Meningkatnya pregnanediol didalam air seni disebabkan karena progesteron yang dihasilkan setelah ovulasi dirubah oleh tubuh menjadi pregnanediol[53,54,55,56,57]. Selain gejala-gejala yang disebutkan diatas, perubahan2 pada endometrium[58,59,60,61,62,63,64]. dan vagina dapat juga dipakai untuk menentukan waktu ovulasi[65,66,67,68] karena perkembangan dan pertumbuhan epitel vagina baik pada mamalia lainnya maupun pada manusia dipengaruhi oleh hormon2 yang dihasilkan oleh ovarium yaitu estrogen dan progesteron [69,70,71].

Sumbu funksionil hypothalamus-hypophyse-gonad

Konsensus sebelum tahun 1943 menunjukkan bahwa hypophyse merupakan pengatur utama dari kerja kelenjar endokrin lainnya. Hypophyse adalah merupakan dirrigent agar semua kelenjar endokrin dapat bekerja didalam bentuk "konser". Karenanya hypophyse sering pula diberi nama "matergland".

Percobaan2 dengan menggunakan hewan percobaan menunjukkan bahwa pengrusakan bagian hypothalamus dari marmot memberikan kesimpulan pentingnya peranan bagian ini terhadap hypophyse dan kelenjar gonad[72]. Percobaan2 berikutnya dilakukan pada tikus[73,74]. dengan hasil dan kesimpulan yang sama. Rangsangan listrik pada hypothalamus bagian depan mengakibatkan terbentuknya hormon LH atau ICSH[75,76].

Rangsangan dari hypothalamus yang disalurkan kepada hypophyse pars distalis mempunyai dua jalur saraf dan jalur pembuluh darah (hypophyseal portal system). Jalur saraf yang timbul pada nucleus supra opticus dari hypothalamus bagian depan dan dari nucleus paraventricularis dan akan berakhir didalam hypophyse bagian belakang (hypophyse pars novosa[77]. Sekelompok pembuluh darah dari "median eminence" dan hypothalamus kebagian hypohysa pars distalis[78,79,80,81].

Hubungan antara saraf dan pembuluh darah didalam hypothalamus dan hypophyse telah diamati dengan seksama pada kelinci oleh Green dan Harris[79]. Mereka mengamati bahwa pembuluh darah dari "pars tuberalis" berasal dari percabangan arteri carotis interna yang kemudian membentuk percabangan yang halus dan membentuk suatu anyaman diantara "pars tuberalis" dan "median eminence". Dari sini pembuluh darah ini akan menyebar masuk kedalam "median eminence" sampai kepada tangkai hypophyse dan terus membentuk anyaman2 pula didalam hypophyse pars distalis. Jalur atau anyaman pembuluh darah yang akhirnya sampai di hypophyse pars distalis ini rapat sekali hubungannya dengan jalur saraf hypothalamus hypophyse.

Karena rapatnya jalur pembuluh darah dan jalur saraf tersebut diatas, maka zat2 kimia yang terbentuk karena rangsangan saraf dari hypothalamus akan dialirkan melalui jalur pembuluh darah dan akan sampai kepada hypophyse yang berakibat merangsang ataupun menghambat kerja hypophysa pars distalis[79,82,83,84,85]. Pengrusakan jalur pembuluh darah dengan merusak tangkai hypophyse akan berakibat pula menghilangnya aktivitas gonadotropin dari hypophyse pars distalis. Bila pembuluh darah ini telah baik kembali maka aktivitas gonadotropin dari hypophyse yang hilang akan timbul kembali[78,81,86].

Beberapa saraf otak mempunyai jalur sampai ke hypophyse pars distalis. Tetapi saraf2 ini tidak mempunyai pengaruh terhadap kerja hypophyse. Zat2 kimia yang dihasilkan oleh hypothalamus dialirkan kedalam pembuluh darah dan sampai kebagian hypophyse pars distalis. Zat2 kimia ini ialah Corticotropin Releasing Factor (CRF), Thyrotropin Releasing Factor (TRF), Growth Hormone Releasing Factor (GHRF) atau Somatotropin Releasing Factor (SRF), Follicle Stimulating Hormone Releasing Factor (FSHRF) dan Luteinizing Hormone Releasing Factor (LHRF).

Hormon2 tersebut berfunksi dengan merangsang hypophyse pars distalis berturut-turut untuk menghasilkan hormon2 Adrenocorticotropic Hormone (ACTH), Thyroid Stimulating HOrmone (TSH), Growth Hormone (GH), FSH dan LH. Hormon yang keenam yang dihasilkan oleh hypothalamaus adalah Prolactin Inhibitory Factor (PIF) yang bekerja menghambat sekresi prolactin atau LTH oleh hypophyse[87]. Hormon2 yang dihasilkan oleh hypophyse ini, sebagai dikemukakan pada bab sebelumnya, mengatur tata laksana proses2 fisiologis dari ovarium dan testis.

Pengaruh gonad terhadap hypophyse. Cybernetics.

Salah satu tanda yang unik dari organisme hidup adalah kemampuannya untuk melakukan adaptasi. Untuk dapat bertahan dan meneruskan kelestariannya, organisme hidup harus mempunyai cara untuk mengatur dan mempunyai kemampuan untuk menyesuaikan diri kepada lingkungannya.

Keadaan lingkungan dapat mempengaruhi kestabilan fisiologis organisme hidup melalui proses homeostasinya. Organisme ini dilengkapi dengan berbagai cara untuk dapat mengimbangi dan menyesuaikan dirinya terhadap perubahan ataupun rangsangan yang datang baik dari luar maupun dari lingkungan didalam organisme itu sendiri (millieu interieur). Mediator bagi rangsangan ini ialah cairan tubuh dan media organis yang terdapat antara lingkungan organisme dengan molekul2 hidupnya.

Perubahan yang terjadi didalam lingkungan luar tidak dengan segera mengakibatkan perubahan2 dan gangguan terhadap funksi2 vital didalam tubuh disebabkan adanya lingkungan dalam yang berfunksi sebagai pelindung. Tetapi jika pada suatu keadaan sistim perlindungan ini tidak lagi berdaya untuk mengimbangi perubahan2 dan pengaruh2 yang berasal dari lingkungan luar, maka perubahan2 akan timbul pada funksi2 yang vital didalam tubuh.

Organisme yang termasuk kelas tinggi dan dari segi ubah angsur (evolusi) telah berkembang dengan lebih lanjut haruslah mempunyai suatu mekanisme yang ampuh yang akan dapat menyesuaikan dirinya dengan perubahan2 yang terjadi yang cukup luas bedantaranya (range). Konsep dari umpan balik (feedback) didalam sistim biologi adalah cara untuk mengatur dan menyesuaikan sistim didalam organisme, sehingga seluruh sistim dapat bekerja dengan seirama.

Umpan balik ataupun cybernetics adalah salah satu cabang ilmu untuk mengatur dan menyeimbangkan diri sendiri. Didalam sistim umpan balik ini kita jumpai suatu alat penguat atau amplifier. Didalam elektronika kita kenal adanya penguat dengan sistim jalur terbuka (open loop system) dan penguat dengan sistim jalur tertutup (closed loop system). Penguat dengan sistim jalur terbuka mempunyai kemampuan untuk menyesuaikan isarat yang dikeluarkan dengan isarat yang masuk dengan kesalahan2 yang sangat minimal. Ketelitian dari sistim jalur terbuka ini bergantung kepada kemantapan alat penguatnya dan gangguan2 yang datang dari luar alat penguat.

Didalam alat penguat dengan sistim jalur tertutup isarat yang dikeluarkan akan memberikan umpan balik untuk dibandingkan dengan isarat masuk. Beda antara isarat yang masuk dan isarat yang keluar disebut selisih isarat (error signal). Selisih isarat adalah merupakan penjabaran dari isarat masuk, keuntungan komponen penguat (component amplifier gain), gangguan2 lingkungan dan isarat keluar.

Jika hasil penjabaran adalah sama dengan perbedaan antara isarat masuk dan isarat umpan balik dan hasil dari selisih isarat dikembalikan kepada komponen penguat, maka sistim ini disebut umpan balik negatip (negative feedback mechanism; servo mechanism atau cybernetics).

Sebaliknya jika isarat selisih adalah hasil penjumlahan dari isarat masuk dan isarat umpan balik, maka sistim ini disebut umpan balik positip. Suatu peningkatan dari isarat keluar akan meningkatkan pula selisih isarat. Umpan balik positip tidak akan dapat mengawal dan memantapkan sesuatu sistim dimana ia bekerja. Sistim ini merupakan suatu proses yang meningkat (regenerative).

Didalam sistim umpan balik negatif, sistim ini bekerja dengan proses susutan (degenerative) dan akan memberikan pengawalan (control) yang mantap. Makin besar isarat keluarnya akan makin kecil selisih isaratnya dan keuntungan komponen penguatnya yang akan mengecil. Ini akan menyebabkan menurunnya isarat keluar dan seterusnya.

Didalam biologi konsep umpan balik negatif menunjukkan bahwa pembentukan atau meningkatnya sesuatu produk atau meningkatnya sesuatu aktivitas, selanjutnya akan menghambat pembentukan atau sekresi sesuatu produk atau sesuatu aktivitas sampai pembentukan produk ataupun aktivitas tersebut akan berkurang.

Efek hambatan (umpan balik negatif) dari hormon2 ovarium (estrogen dan progesteron) terhadap sekresi FSH dan LH dan hambatn hormon androgen terhadap sekresi ICSH oleh hypophyse menyebabkan hormon2 estrogen, progesteron ataupun androgen didalam darah akan selalu dalam keadaan titer yang sesuai dengan kebutuhan pada sesuatu saat sehingga dapat mengawal keadaan sekelilingnya yang memerlukannya.

Data yang dikumpulkan dari hasil2 percobaan dengan hewan dan pengamatan pada manusia menunjukkan bahwa hormon2 yang berasal dari ovarium mempunyai kemampuan untuk mengatur produksi hormon gonadotropin dari hypophyse[88,89,90].

Demikian pula halnya dengan hormon androgen dari testis dan hormon steroid lainnya seperti glucocorticoid dari anak buah pinggang dapat merubah aktivitas hypophyse didalam menghasilkan gonadotropin dan ACTH[91,92,93,94].

Konsensus yang umum, seperti yang dikemukakan sebelumnya, ialah bahwa FSH dan LH mutlak diperlukan untuk pertumbuhan folikel2 didalam ovarium. Pemberian estrogen yang cukup lama kepada hewan2 percobaan menunjukkan bahwa titer gonadotropin didalam kelenjar hypophyse menurun. Sebaliknya pada hewan dan manusia yang mengalami ovariectomia, estrogennya menurun, akan dihasilkan suatu titer yang tinggi dari gonadotrpoin didalam hypophyse[95,96]. Meningkatnya hormon FSH didalam hypophyse akibat ovariectomia[8,11,97] membuktikan adanya kemampuan menghambat dari ovarium melalui hormon estrogen terhadap aktivitas dalam menghasilkan FSH. Pengamatan2 yang dilakukan secara klinis pada manusia menguatkan pendapat2 dan kesimpulan2 yang didapat dari hasil2 penelitian dengan menggunakan hewan2 sebagai hewan percobaan[98,99,100,101,102].

Tidak saja dosis, tetapi waktu yang tepat dan cara pemberian hormon dari ovarium juga mempengaruhi produksi atau laju produksi dari gonadotropin[103]. Penelitian dari Smith dan Albert[104] pada manusia menunjukkan bahwa estrogen yang diberikan dengan dosis yang kecil akan bersifat merangsang produksi gonadotropin dan pemberian estrogen dengan dosis yang tinggi akan menghambat produksi gonadotrpoin. Dari data Smith dan Albert ini tidak dapat ditarik kesimpulan apakah pengaruh estrogen hanya pada produksi LH atau FSH saja, karena yang ditentukan adalah jumlah gonadotropin yang menyeluruh yang terdapat didalam air seni.

Dari data mengenai pengaruh progesteron terhadap hypophyse menunjukkan pula bahwa hormon ini, bergantung kepada dosis yang diberikan, akan dapat menghambat produksi LH (ICSH)[11,105,106]. Hasil yang sama juga diperoleh, meskipun tidak begitu jelas, dari observasi pada manusia[107].

Kombinasi antara estrogen dan progesteron (dengan perbandingan yang tepat) akan dapat menghilangkan sama sekali gonadotropin didalam hypophyse[108].

Sebagaimana hormon2 daro ovarium, hormon dari testis juga mempunyai pengaruh menghambat terhadap hypophyse pars distalis. Didalam keadaan fisiologis, hypophyse akan memberikan sambutan terhadap meningkat ataupun menurunnya hormon dari testis.

Didalam pengamatan2 dan percobaan2 yang dilakukan sejak abad ke dua puluh telah banyak hasil2 yang didokumentasikan bahwa pembuangan testis ataupun cara2 menghilangkan aktivitas testis akan mengakibatkan kerja yang berbeda dari hypophyse pars distalis[109,110,111,112,113]. Sterilisasi dengan menggunakan sinar-X dan radium mempunyai pengaruh yang sama terhadap kerja hypophyse pars distalis[114,115].

Penelitian yang dilakukan 40 tahun yang lalu dan masih merupakan konsensus sampai sekarang, mengambil kesimpulan bahwa sel2 epitel dari saluran seminiferi menghasilkan suatu zat yang disebut zat penghambat atau "inhibin"[116] atau hormon X[117] yang mengakibatkan produksi FSH oleh hypophyse pars distalis menurun.

Hasil2 yang diperoleh pada hewan percobaan menjadi lebih mantap setelah pengamatan2 yang dilakukan pada manusia memberikan hasil yang serupa. Hormon gonadotropin didalam air seni nampak meningkat pada orang yang mengalami kastrasi[97,118] maupun yang mengalami ovariektomia[97]. Pada orang2 yang mengalami gangguan pada kesuburannya (infertility)[119] dan cryptorchid[120] akan terlihat bahwa titer gonadotropin didalam air seni menjadi tinggi.

Pemberian hormon androgen yang cukup tinggi[121,122, 123,124,125,126,127,128,129] dan juga estrogen[126,127,128,129] menurunkan kemampuan dari gonad untuk melakukan rangsangan yang bermanifestasi sebagai hambatan terhadap hypophyse pars distalis dari orang2 yang normal. Pada orang2 yang menderita hypogonadism[22] dan yang mengalami ovariektomia[130] meningkatnya gonadotropin dari hypophyse dalam air seni dapat dihilangkan dengan memberikan hormon androgen maupun hormon estrogen dengan dosis yang optimum.

Data yang dikumpulkan diatas menunjukkan adanya pengaruh umpan balik yang negatif antara gonad (alat jantina) melalui hormon2 yang dihasilkannya terhadap hypophyse dan hypothalamus.

Pembahasan dan Kesimpulan

Tidak adanya atau kurang efektifnya pengaturan keseimbangan (checks and balance) oleh alam terhadap pertambahan penduduk, memaksa manusia itu sendiri untuk mengatur kelahirannya agar laju kelahiran tidak terlampau tinggi.

Pengaturan kelahiran dengan jalan intervensi terhadap aktivitas alat2 jantina (gonad) baik secara hormonal maupun cara2 lainnya akan mengakibatkan aktivitas hypophyse dan hypothalamus akan terganggu. Menghentikan atau mengurangi aktivitas hypophyse atau hypothalamus didalam produksi gonadotropin akan mengakibatkan berkurangnya kemampuan alat2 jantina untuk menghasilkan ovum maupun spermatozoa.

Adanya sistim umpan balik negatif antara alat2 jantina dengan hypothalamus dan hypophyse telah dimanfaatkan bagi meningkatnya kesuburan bagi mereka yang kesuburannya berada dibawah keadaan normal (infertil) dan bagi keperluan pengaturan kelahiran dengan menghambat produksi telur.

Pemberian hormon androgen atau estrogen dan progesteron didalam waktu tertentu kepada individu (manusia ataupun hewan mammalia lainnya) yang didalam keadaan kurang subur dan kemudian menghentikan pemberian hormon2-nya akan dapat menimbulkan "rebound phenomena" dimana produksi sperma beberapa waktu kemudian akan meningkat dan produksi telur akan lebih baik.

Dasar2 dari "rebound phenomena" inilah yang oleh Dr. John Rock dari Boston, seorang ahli kandungan yang beragama Katolik, dengan bekerja sama dengan biolog Gregory Pincus sekitar 20 tahun yang lalu menciptakan pil yang terdiri dari campuran estrogen dan progesteron yang dapat meningkatkan kesuburan (fertility) dari wanita2 ketika pemberian pil2 tersebut dihentikan. Didalam dunia peternakan phenomena ini dapat dipakai untuk sinkronisasi estrus suatu kelompok ternak sehingga hewan2 tersebut dapat mengandung dan melahirkan pada waktu yang sama. Estrogen dan progesteron yang diberikan akan menghambat rpoduksi gonadotropin (FSH dan LH) yang berakibat terlambatnya produksi telur. Selama ovarium tidak menghasilkan telur seolah olah ovarium didalam keadaan mengaso atau istirahat.

Produksi telur oleh ovarium akan dapat terus menerus dihambat selama estrogen dan progesteron juga terus diberikan yang berarti produksi gonadotropin terus dihambat. Dengan jalan demikian, dengan dihambatnya produksi telur maka pembuahanpun dihambat. Maka mulailah cara pengaturan kelahiran dengan menggunakan cara "oral contraceptive" yakni memberikan hormon estrogen dan progesteron (sintetis) terus menerus agar tidak terjadi pembuahan jika mengadakan hubungan kelamin.

Estrogen dan progesteron adalah hormon steroid yang akan mengalami desintesis didalam hati. Ini berarti seseorang yang menggunakan estrogen dan progesteron sebagai pencegah kehamilan (sebanyak 120 pil setahun) maka hati akan bekerja lebih keras dari pada biasa. Karenanya menjadi pertanyaan dan pemikiran yang cukup berarti apakah di Negara2 yang sedang berkembang dimana sebagian besar rakyatnya masih dirundung oleh kemiskinan dan kemelaratan dan dimana keadaan gizinya untuk alat2 tubuh yang bekerja biasa masih jauh dibawah normal, pencegahan kehamilan atau peraturan kelahiran dengan pil adalah suatu tindakan yang tepat dan perlu dianjurkan. Adanya pengaruh2 sampingan yang mungkin timbul bagi orang2 yang menggunakan pil sebagai cara pengatur kelahiran, menyebabkan di Negara2 yang telah maju dan menyadari kesehatan rakyatnya adanya anjuran agar orang2 yang menggunakan cara ini selalu berada didalam pengawasan dokter. Adalah bijaksana sebelum menggunakan pil sebagai pencegah kehamilan makasejarah kesehatan bagi sipemakai perlu terlebih dahulu diteliti.

Pada laki2 pengaturan kelahiran secara hormonal bukanlah tidak mungkin dilakukan. Cara yang sangat ideal ialah untuk mengurangi atau menghilangkan kemampuan dan vitalitas sperma untuk membuahi telur meskipun produksi hormon2 lainnya tetap normal dan spermatogenesis tetap baik. Cara ini sedang dikembangkan oleh Departemen Zoologi pada Universitas New Delhi di India.

Pengaturan kelahiran dengan intervensi spermatogenesis dan oogenesis mungkin pula dilakukan dengan memberikan zat2 yang berasal dari tanaman obat2-an. Penelitian kearah ini mungkin pula dijajaki.

Di Indonesia

Adanya beberapa kelompok individu yang dari segi keagamaan menolak atau segan mnggunakan cara IUD dapat pula dimengerti karena cara ini dapat dianggap sebagai salah satu cara pengguguran yang awal.

Di Indonesia dimana sebagian rakyatnya terdiri dari petani dan keadaan gizi sebagian besar penduduknya masih jauh dibawah normal serta taraf pendidikan masih kurang, maka cara penggunaan kondom adalah suatu cara pengaturan kelahiran yang paling tepat. Terhalangnya prostaglandin untuk sampai mengenai vagina dapat menyebabkan berkurangnya kontraksi vagina selama hubungan kelamin terjalin dan hal ini pada beberapa individu dapat menimbulkan rasa kurang puas.

Suatu cara yang tidakklangsung bagi menghambat atau mengurangi laju kelahiran ialah meningkatkan taraf pendidikan masarakatnya.

Daftar Pustaka

1. Smith, P.E/: Anat.Rec. 32: 221; 1926.
2. Zondek, B. and Ascheim, S.: Klin.Wochenschr. 6:248; 1927.
3. Fevold, H.L., Hisaw, F.L. and Leonard, S.L.: Am.J. Physiol. 97:291;1931
4. Deselin,L. and Gregoire, C.: Compt. Rend. Soc. Biol. 126: 240; 1937.
5. Evans, H.M., Simpson, M.E. and Lyons, W.R.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 46: 586; 1941.
6. Pearse, A.G.E.: J. Pathol. Bacteriol. 65: 355; 1953.
7. Jost, A.: Spring Harbor Symposia 19: 167; 1954.
8. Everett,J.W.: Progress in Clinical Endocrinology, Soskin, S. ed.; Grune and Stratten, N.Y., Sect.: 319; 1950.

9. Hisaw, F.L., Fevold, H.L. and Greep, R.O.: Proc. Assoc. Res. in Nervous and Mental Dis. 17: 247; 1936.
10. Wright, P.A. and Hisaw, F.L.: Rana pipiens Endocrinol. 39:247; 1946.
11. Hisaw, F.L.:Physiol. Rev. 27: 95; 1947.
12. Riddle, O. and Braucher, P.F.: J. Physiol. 97: 617:1931.
13. Allen, E.: J.A.M.A. 116: 405; 1941.
14. Lane, C.E. and Greep, R.O. : Anat. Rec. 63: 139; 1935.
15. Denpsey, E.W. and Basset, D.L.: Endocrinol. 33: 384; 1943.
16. Witschi, E. : Recent Progress in Hormone Res., Pincus, G. ed., Acad. Press Inc. N.Y., vol.6:1; 1951.
17. Fevold, H.L.: Endocrinol. 28: 33; 1941.
18. Greep, R.O., van Dyke, H.B. and Chow, B.F.: Endocrinol. 30: 635; 1942.
19. Engle, E.T. and Levin, L.: Glandular Physiology and Therapy. A.M.A. Chicago, Ill., 83; 1942.
20. Walsh, E.L., Cuyler, W.K. and McCullagh, D.R.: Am. J. Physiol. 107: 508; 1934.
21. Nelson, W.O.: Cold Spring Harbor Symp. Quart. Biol. 5: 123; 1937.
22. Heller, C.G. and Nelson, W.O. : Recent Progress in Hormone Res. 3: 229; 1948.
23. Brown, W.E.: Progress in Clinical Endocrinology, Soskin, S. ed., Grune and Sratton, N.Y., 335; 1950.
24. Hertig, A.T. and Rock, J.: Am. J. Obstr. Gynecol. 47: 149; 1944.
25. Hertig, A.T. and Rock, J.: Menstruation and its disorders, Engle, E.T. ed., Charles C Thomas, Springfield, Ill., 96; 1950.

26. Markee, J.E. and Hinsey, J.C.: Anat. Res. 64: 309;1936.
27. Hill, R.T., Allen, E. and Kramer, T.C.: Anat. Res. 83: 239; 1935.
28. Sturgis, S.H. and Pommerenke, W.T. : Fert. Steril. 1: 113; 1950.
29. Doyle, J.B.: Fert. Steril. 2: 475; 1951.
30. Doyle, J.B.: Fert. Steril. 5: 105; 1954.
31. Corner, G.W., Sr., Farris, E.J. and Corner, G.W.,Jr.: Am. J. Obstr. Gynecol. 59: 514; 1950.
32. Corner, G.W.:Physiol. Rev. 18: 154; 1938.
33. Abarbanal, A.R.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 13: 868; 1953.
34. Hamblen, E.C.: Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1945.
35. Lass, P.M., Smelser, J. and Kurzrok, R.: Endocrinol. 23: 39; 1938.
36. Sharman, A.: Fert. Steril. 2: 371; 1951.
37. Hisaw, F.L. : Yale J. Biol. Med. 17: 121; 1944.
38. Brower, J.I.: Am. J. Obstr. Gynecol. 44: 1048; 1942.
39. Corner, G.W.: Hormones in human reproduction. Princeton Univ. Press, Princeton, N.J., 1942.
40. Pepper, H. and Lindsey, S.: Science, 124: 180; 1956.
41. Davis, M.E.: J.A.M.A. 130: 929; 1946.
42. Davis, M.E. and Fugo, N.W.: J. Clin. Endocrinol. 8: 550; 1948.
43. Greulich, W.W.: Tr. Am. Soc. for study of Sterility, 76; 1946.
44. Palmer, A.: Surg. Gynecol Obstr. 75: 768; 1942.
45. Tompkins, D.: J.A.M.A. 124: 698; 1944.
46. Siegler, S.L. and Siegler, A.M.: Fert. Steril. 2: 287; 697.

47. Buxton, C.L. and Atkinson, W.B.: J. Clin. Endocrinol 8: 544; 1948.

48. Whitelaw, M.J.: Fert. Steril. 3: 230; 1931.

49. Browne, J.S.L.; Henry, W.E. and Venning, E.H.: Am. Obstr. Gynecol. 38 : 927; 1931.

50. Browne, J.S.L., Henry, W.E. and Venning, E.H.: J. Clin. Endocrinol. 7: 446; 1947.

51. Ungar, F., Dorfman, R.I., Stecher, R.M. and Vignos, P.J.Jr.: Endocrinol. 49:440: 1951.

52. Venning, E.H.: J. Biol. Chem. 119: 473; 1937.

53. Dorfman, R.I., Ross, E. and Shipley, R.W. : Endocrinol. 42: 77; 1948.

54. Hamblen, E.C., Ashley, C. and Baptist, M. : Endocrinol. 24: 1; 1939.

55. Hamblen, E.C., Cuyler, W.K. and Baptist, M.: Am. J. Obstr. Gynecol. 44: 442; 1942.

56. Hamblen, E.C., Cuyler, W.K. and Hirst, D.V.: Endocrinol. 27: 169; 1940.

57. Venning, E.H. and Browne, J.S.L.: In: Progress in Clinical Endocrinolgy, Soskin, S. ed., Grune and Stratton, N.Y., Sect. 43: 198; 1950.

58. Noyes, R.W., Hertig, A.T. and Rock, J.: Fert. Steril. 1: 3; 1950.

59. Allen, E., Hisaw, F.L. and Gardner, W.U.: In: Sex and Internal Secretion, Williams and Wilkin Co., Baltimore, Md. 452; 1939.

60. Allen, W.M. and Heckel, G.P.: Anat. Rec, 64: Suppl. 3; 1936.

61. Burton, C.L. and Engle, E.T.: Diagnosis and Therapy of gynegological disorders. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1947.

62. Engle, E.T.: Menstruation and its disorders. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 358; 1950.
63. Hisaw, F.L., Meyer, R.K. and Fevold, H.L. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 27: 400; 1930
64. Smith, G. van.: In: Texbook of Endocrinology, 2nd. ed., William, R.H., ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 350; 1955.
65. Papanicolaou, G.N.: Am.J. Anat. 52: 519; 1933.
66. Papanicolaou, G.N. and Shorr, E. : Am. J. Obstr. Gynecol. 31: 806; 1936.
67. Shorr, E.: Science, 94: 545; 1941.
68. Shorr, E.: J. Mt. Sinai Hospital, 12: 667; 1941.
69. Bamforth, J.: In: Modern trends in obstretics and gynecology, Bowes, K., ed., Butterworth, Co. Ltd., London, Chap. 31: 454; 1950.
70. Kahnt, L.C. and Doisy, E.A.: Endocrinol. 12: 760: 1928.
71. Rubenstein, B.B.: Endocrinol. 27: 843; 1946.
72. Dey, F.L.: Endocrinol. 33: 75: 1943.
73. Hillarp, N.A.: Acta Endocrinol. 2: 11; 1949.
74. McCann, S.M.: Am. J. Physiol. 175: 13; 1953.
75. Harris, G.W.: J. Physiol. 107: 418; 1948.
76. Markee, J.E., Swayer, C.H. and Hollinshead, W.H.: Endocrinol. 38: 345; 1946.
77. Green, J.D.: Am.J. Anat. 88: 225; 1951.
78. Barrnett, R.J. and Greep, R.O.: Endocrinol. 49: 337; 1951.
79. Green. J.D. and Harris, G.W.: J. Endocrinol. 5: 131; 1947.
80. Wisluchi, G.B. and King, S.L.: Am. J. Anat. 58: 42; 1936.

81. Cowie, A.T. and Folley, S.J.: In: The Hormones, Pincus, G. and Thimann, K.V., eds., Vol. 3, Academic Press, Inc., N.Y. 309; 1955.
82. Harris, G.W.: J. Physiol. 111: 347; 1950.
83. Harris, G.W. and Jacobson, D.: Proc. Roy. Soc.B., 139: 263; 1952.
84. Thopson, A.P.D. and Zuckerman, S.: Proc. Roy. Soc. B. 142: 437; 1954.
85. Thompson, A.P.D. and Zuckerman, S.: Nature, 175: 74; 1955.
86. Greep, R.O. and Barnett, R.J.: Endocrinol. 49: 172; 1951.
87. Ganong, J.T.: Rev. Med. Physiol. 5th ed., chapter 14; 167; 1971.
88. Bradbury, J.T.: Endocrinol. 41: 501; 1947.
89. Leonard, S.L., Hisaw, F.L. and Fevold, H.L.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 33: 319; 1935.
90. Meyer, R.K., Biddulph, C. and Finerty, J.C.: Endocrinol. 39: 23; 1947.
91. Salmon, U.J.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 37: 488; 1937.
92. Sohval, A.R. and Soffer, L.J.: J. Clin. Endocrinol. 11: 677; 1951.
93. Sohval, A.R., Weiner, I. and Soffer, L.J.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 12: 1053; 1952.
94. Vermande, von Eck, Gertrude, J. and Chang, C.H. : Cancer Res. 15: 280; 1955.
95. Benedict, P.H. and Albright, F.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 14: 765; 1954.
96. Evans, H.M. and Simpson, M.E.: Am. J. Physiol. 89: 371; 1929.
97. Zondek, B.: Am. J. Obstr. Gynecol. 24: 836; 1932.
98. Burt, A.S. and Velardo, J.T.: Anat, Red. 117: 536; 1953.

99. Burt, A.S. and Velardo, J.T.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 14: 979; 1954.
100. Maddock, W.O., Leach, R.B., Klein, S.P. and Myers, G.B.: Am. J. Med. Sci. 226: 509; 1953.
101. Ober, W.B., Velardo, J.T., Greene, R.T. and Taylor, R.J.: J. Nat. Cancer Inst. 16: 569; 1955.
102. Wilkins, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1950.
103. Sydner, K.L.: Endocrinol. 36: 88; 1945.
104. Smith, R.A. and Albert, A.: Proc. of the Staff Meeting of the Mayo Clinic, 30: 617; 1955.
105. Burrows, H.: Biologic action of sex hormones, 2nd ed., Cambridge Univ. Press, London, 1949.
106. Fevold, H.L.: In: Sex and Internal Secretion, Williams and Wilkins, Co., Baltimore, Md., Chap. 17: 966; 1939.
107. Smith, R.A. and Albert, A.: Proc. of the Staff Meeting of the Mayo Clinic, 31: 309; 1956.
108. Salhanick, H.A., Hisaw, F.L. and Zarrow, M.X.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 12: 310; 1952.
109. Fichera, G.: Arch. Ital. de Biol. 43: 405; 1905.
110. Lehmann, J.: Arch. ges. Physiol. 216: 729; 1927.
111. Biggart, J.H.: Bull. Johns Hopkins Resp. 54: 157; 1934.
112. Nelson, W.O.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 31: 1192; 1934.
113. Nelson, W.O.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 32: 1605; 1935.
114. Mottram, J.C. and Cramer, W.: Quart. J. Exptl. Physiol. 13: 209; 1923.
115. Witschi, E., Levine, W.T. and Hill, R.T.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 29: 1024; 1932.

116. Mc Cullagh, D.R.: Science, 76; 19; 1932.
117. Klinefelter, H.F., Jr.; J. Clin. Endocrinol. 2: 615; 1942.
118. Hamilton, J.B., Catchpole, H.R. and Hawke, C.C.: J. Clin. Endocrinol. 5: 203; 1945.
119. Nelson, W.O. and Heller, C.G.: Recent Progress in Hormone Res. 3: 197; 1948.
120. Mc Cullagh, E.P.: Recent Progress in Hormone Res. 2: 295; 1948.
121. Mc Cullagh, E.P. and McCurl, F.J.: J. Urol. 42: 1265; 1939.
122. Heckel, N.J.:J. Urol. 43: 286; 1940.
123. Hotchkiss, R.S.: J. Clin. Endocrinol. 4: 117; 1944.
124. McCullagh, E.P. and Rossmiller, H.R.: J. Clin. Endocrinol. 1: 496; 1941.
125. Heller, C.G., Nelson, W.O., Hill, I.B., Henderson, E., Maddock, W.O., Jungek, E.C., Paulsen, C.A. and Mortimore, G.E.: Fert. Steril. 1: 415; 1950.
126. Charny, C.W. and Moranze, D.R.: Surg. Gynecol. Obstr. 74: 836; 1942.
127. Sniffen, R.C., Howard, R.P. and Simmons, F.A.: A.M.A. Arch. Pathol. 57: 464; 1954.
128. Dunn, C.W.: J. Clin. Endocrinol. 1: 643; 1941.
129. Howard, R.P., Sniffen, R.C., Simmons, F.A. and Albright, F.: J. Clin. Endocrinol. 10: 121; 1950.
130. Salmon, U.J.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 37: 488; 1937.

****