

PERAN INTERFERON-TAU (IFN- τ) DALAM PENANGANAN REPRODUKSI TERNAK RUMINANSIA BETINA

SULAIMAN NGONGU DEPAMEDE

Fakultas Peternakan Universitas Mataram, Jl. Majapahit No. 62, Mataram 83125

(Makalah diterima 30 Oktober 2009 – Revisi 16 Desember 2009)

ABSTRAK

Pada ternak ruminansia interferon-tau (IFN- τ) diketahui sebagai faktor kebuntingan yang sangat penting. Interferon-tau sebagai sitokin antiluteolitik disekresikan tropoblas selama masa implantasi. Sekitar 10 – 15% kegagalan kebuntingan pada sapi disebabkan oleh tidak cukupnya produksi IFN- τ untuk mempertahankan usia korpus luteum. Interferon-tau menginduksi beberapa faktor kebuntingan dini dan diekspresikan sekitar 15 hari pascainseminasi sehingga sangat menarik untuk kit uji kebuntingan dini ternak ruminansia. Pada tulisan ini dibahas peran biologi reproduksi IFN- τ dan penelitian aspek bioteknologi reproduksi pengembangan diagnostik kebuntingan dini untuk optimalisasi penanganan reproduksi ternak ruminansia betina. Dapat disimpulkan bahwa secara eksperimental pemberian IFN- τ dapat meningkatkan performans reproduksi. Interferon-tau dan senyawa yang terkait dengannya dapat dikembangkan untuk menghasilkan kit uji kebuntingan dini.

Kata kunci: Interferon-tau, tes kebuntingan dini, ruminansia

ABSTRACT

THE ROLE OF INTERFERON-TAU (IFN- τ) IN THE REPRODUCTION HANDLING OF FEMALE RUMINANT

In ruminants, interferon-tau (IFN- τ) is well known as an important pregnancy factor. Interferon-tau as antiluteolytic cytokine is secreted from the tropoblast during the time of implantation. About 10 – 15% of pregnancy losses in cows were possibly due to the lack of IFN- τ to maintain corpus luteum. Interferon-tau induces some early pregnancy factors which are expressed around 15 days post insemination. This has led that IFN- τ to be a strong candidate for the development of ruminant early pregnancy tests. The aim of this paper is to review the existing literatures on the roles of IFN- τ in biology reproduction as well as researches that have been carried out on reproductive biotechnology especially in regards to the development of early pregnancy test for ruminant. It can be concluded that administration of IFN- τ is able to improve reproductive performance of female ruminants experimentally. Interferon-tau and its derivatives can be used to develop a rapid test for early pregnancy diagnostic.

Key words: Interferon-tau, early pregnancy test, ruminant

PENDAHULUAN

Interferon-tau (IFN- τ) yang disekresikan oleh sel-sel tropoblas dikenal sebagai tropoblast protein-1 (TP-1), merupakan sitokin kelompok IFN tipe I yang memainkan peran kunci dalam mempertahankan korpus luteum (CL) dan kebuntingan ternak ruminansia (FANG-FANG *et al.*, 2008; ROBERTS *et al.*, 1992). Interferon-tau memiliki kemampuan immunosupresif dan beraksi sebagai antivirus, tetapi sifat sitotoksitasnya lebih rendah dibandingkan dengan interferon di kelompoknya, seperti IFN- α dan IFN- β (KOHARA dan YOKOMIZO, 2007). Lebih lanjut, dinyatakan pula bahwa IFN- τ ekspresinya bersifat temporer dan terbatas hanya pada sel-sel tropoblas ternak ruminansia

yang sedang mengalami pemuahan (KOHARA dan YOKOMIZO, 2007; WINKELMAN *et al.*, 1999).

Interferon-tau merupakan sitokin yang karakteristik modus operasinya bersifat parakrin dengan target utama adalah sel-sel endometrium. Secara biokimiawi dan fisiologis IFN- τ mengubah metabolisme prostaglandin dan fungsi sekretori sel-sel endometrium dengan memicu sekresi beberapa protein. Interferon-tau juga memiliki kemampuan melakukan pengaturan respon imun melalui perubahan proliferasi sel-sel imun seperti leukosit, serta pengaturan produksi sitokin oleh sel-sel imun tersebut. Di bidang biologi reproduksi dan imunologi, interferon-tau ini telah diteliti secara ekstensif pada beberapa tahun terakhir ini. Hasil-hasil penelitian

tersebut telah mengarahkan para peneliti pada suatu kesimpulan bahwa interferon-tau merupakan sitokin yang potensial untuk meningkatkan dan mengembangkan proses-proses manajemen reproduksi ternak ruminansia melalui tata laksana biologi reproduksi maupun bioteknologi reproduksi. Pada tulisan ini peran IFN- τ akan dibahas dari aspek biologi reproduksi dan beberapa aspek bioteknologi reproduksi, khususnya dalam pengembangan diagnostik kebuntingan dini untuk optimalisasi penanganan reproduksi ruminansia betina berdasarkan hasil penelitian pada domba dan sapi.

ASPEK BIOLOGI REPRODUKSI INTERFERON-TAU

Pemahaman akan peran interferon-tau dari aspek biologi reproduksi dapat dikaji dari beberapa penelitian yang sudah dan tengah dilakukan selama kurun satu dekade terakhir ini. BAZER *et al.* (2009) dan SPENCER dan BAZER (2004) mengungkapkan bahwa IFN- τ merupakan signal kebuntingan pada ternak ruminansia seperti kambing, domba, dan sapi, yang disekresikan oleh sel-sel tropoblas pada proses implantasi embrio. Pada domba, IFN- τ disekresikan dalam jumlah yang tinggi yakni 2×10^7 antiviral units (AVU) per hari pada masa kebuntingan dini antara hari ke-10 dan 21 pascakonsepsi (FLEMING *et al.*, 2001). Pada sapi, IFN- τ dihasilkan oleh jaringan tropoblas (*bovine trophoblast tissue*) pada hari ke-15 – 24 kebuntingan dini (WINKELMAN *et al.*, 1999).

Interferon-tau bersifat antiluteolitik atau menghambat mekanisme luteolitik endometrial. Sifat antiluteolitik ini memungkinkan dipertahkannya fungsi korpus luteum dan pensекреasian progesteron, hormon kebuntingan yang dibutuhkan untuk keberhasilan implantasi embrio pada pembuahan hingga menjelang kelahiran (SPENCER dan BAZER, 2004). Sebelumnya telah pula dilaporkan bahwa sekitar 10 – 15% kegagalan kebuntingan pada sapi disebabkan oleh tidak cukupnya produksi IFN- τ untuk mempertahankan usia korpus luteum (MEYER *et al.*, 1995). Bagaimana mekanisme pengaturan implantasi embrio oleh IFN- τ pada hewan mamalia masih belum jelas (SPENCER dan BAZER, 2004), yang pasti adalah IFN- τ diketahui menginduksi atau meningkatkan ekspresi sejumlah protein pada ternak bunting. Protein-protein ini di antaranya adalah *granulocyte chemotactic protein* (GCP-2) (STAGGS *et al.*, 1998), *IFN regulatory factors* 1 (IRF-1) dan 2 (IRF-2) (SPENCER *et al.*, 1998). Selain itu, ada pula *ubiquitin cross-reactive protein* (UCRP) yang pertama kali diidentifikasi pada manusia (human, hUCRP) di akhir periode 1970-an (FARREL *et al.*, 1979), dan kemudian diidentifikasi pada sapi sebagai protein dengan ukuran 17 kilo Dalton (kDa)

yang analog dengan hUCRP dan disebut sebagai bovine, UCRP. Bovine UCRP (bUCRP) ini muncul sebagai respons uterus sapi terhadap interferon selama masa kebuntingan dini sehingga disebut pula sebagai *interferon-stimulated gene* (ISG), yang salah satu di antaranya adalah ISG-17 (gen yang mengkodekan protein homolog ubiquitin dengan bobot molekul 17 kDa pada endometrium sapi) (AUSTIN *et al.*, 1996). Ekspresi ISG-17 mulai tampak pada hari ke-15 kebuntingan, meningkat pada hari ke-17 dan tetap tinggi hingga hari ke-26 kebuntingan (HANSEN *et al.*, 1997; SPENCER *et al.*, 1999). Pada ternak yang tidak bunting dan selama siklus estrus ISG-17 ini tidak terdeteksi. Ketika sapi dipicu dengan IFN- τ , bovine ISG-17 berkonjugasi dengan protein-protein uterus (PRU *et al.*, 2001). Lebih lanjut diungkapkan bahwa selama kebuntingan IFN- τ menghambat peng-ekspresian reseptor estrogen (ER) di bagian lumen epitelium domba, sementara pada sapi mRNA dan protein ER ditemukan pada lumen epitelia pada hari ke-16 kebuntingan dini, akan tetapi dalam jumlah yang kecil (KIMMINS *et al.*, 2003).

Pada sapi, hari ke-16 siklus estrusnya merupakan masa yang kritis karena waktu tersebut merupakan hari terakhir bagi terjadinya transfer embrio dan merupakan saat pembentukan signal luteolitik ketiadaan konseptus (MCCRACKEN *et al.*, 1999). Pada fase ini ada dua signal atau penanda molekuler yang penting, yakni integrin $\alpha\beta3$ dan Era (reseptor estrogen alfa). Pada beberapa spesies termasuk sapi, integrin $\alpha\beta3$ ditemukan pada fetomaternal antara saat penempelan embrio dan implantasi (JOHNSON *et al.*, 2001; FAZLEABAS *et al.*, 1997). Integrin sangat penting karena memfasilitasi perlekatan antara sel-sel dan matriks-matriks ekstraseluler dengan cara mempengaruhi tahap diferensiasi sel yakni ketika sel-sel yang berdekatan saling mengirim signal dari dan ke masing-masing sel tersebut dan lingkungan mereka (HYNES, 2002).

Peran estrogen dan reseptornya pada inisiasi luteolisis masih belum diketahui dengan pasti, akan tetapi hasil penelitian menunjukkan bahwa estrogen eksogen menstimulasi regresi luteal (SALFEN *et al.*, 1999). Ini menunjukkan bahwa ER α berperan dalam proses luteolisis yang berkaitan dengan penyiapan proses implantasi embrio. Pada domba, selama kebuntingan, IFN- τ yang disekresikan konseptus diduga menghambat pemacuan ekspresi ER α dan reseptor oksitosin pada lumen epitelium. Sementara itu, pengaruh IFN- τ terhadap reseptor estrogen pada lumen epitelium sapi bunting belum diketahui. KIMMINS *et al.* (2003) melaporkan bahwa pada sapi, pada hari ke-16 siklus estrus, estrogen menginduksi ekspresi ER α pada endometrium dan menghambat secara temporer penurunan ekspresi integrin $\alpha\beta3$. Selanjutnya dilaporkan pula bahwa infusi intrauterin dengan IFN- τ

menekan perubahan reaktivitas protein ER α pada lumen epitelium sapi akan tetapi tidak berpengaruh pada ekspresi integrin $\alpha\beta 3$ (KIMMINS *et al.*, 2003). Dengan kata lain tampak bahwa IFN- τ menghambat kerja reseptor estrogen tetapi tidak terhadap integrin. Ini berarti IFN- τ memiliki peran menentukan bagi perkembangan awal embrio sebelum implantasi terjadi. TAKAHASHI *et al.* (2003) melaporkan bahwa IFN- τ secara *in vitro* dapat memacu perkembangan preimplantasi embrio sapi. Lebih lanjut KUBISCH *et al.* (2004) melaporkan bahwa tingkat konsentrasi IFN- τ yang disekresikan oleh seekor ternak betina dapat digunakan sebagai bahan untuk memperkirakan kesehatan konseptus, akan tetapi hanya pada tahap perkembangan kebuntingan tertentu.

Secara biologi molekuler, EALY dan YANG (2009) menyimpulkan bahwa ada beberapa faktor yang mengontrol keberadaan IFN- τ selama kebuntingan dini. Faktor-faktor ini beberapa di antaranya merupakan *ubiquitous transcriptional regulators* (Ets2 dan AP1) dan setidaknya ada dua *trophectoderm factors* (Cdx2 and Dlx3). Selain faktor-faktor tersebut, terdapat pula beberapa *co-activators* (CBP/p300) yang terlibat dalam proses tersebut. Pada sapi, produksi IFN- τ oleh *trophectoderm* distimulasi oleh setidaknya dua faktor yang berasal dari uterus yakni GM-CSF dan FGF2, selain itu ada beberapa jalur signal yang berkaitan secara fungsional dengan pengekspresian IFN- τ (EALY dan YANG, 2009) yang belum didalami oleh banyak peneliti.

CHEN *et al.* (2006) melakukan penelitian bagaimana pengaruh penyuntikan IFN- τ secara intramuskular atau melalui infusi endometrium domba tidak bunting dibandingkan dengan domba bunting terhadap korpus luteum mereka. Hasilnya menunjukkan bahwa 'usia' korpus luteum meningkat pada kelompok non-bunting yang uterusnya diinfusi dengan IFN- τ 200 $\mu\text{g}/\text{hari}$ dan yang disuntik intramuskular dengan dosis 2 mg/hari (CHEN *et al.*, 2006). Mengingat korpus luteum berperan pada produksi progesteron dan pada penyiapan

proses kebuntingan maka introduksi IFN- τ pada ternak dikaitkan dengan manajemen reproduksi menarik untuk dikaji lebih lanjut.

Dari uraian ini tampak bahwa IFN- τ memainkan peran penting pada pengaturan proses dan keberhasilan konseptus untuk mencapai kebuntingan. Pemahaman akan sifat-sifat biokimiawi dan biomolekuler IFN- τ ini penting terutama dikaitkan dengan upaya optimalisasi keberhasilan konsepsi baik dengan inseminasi buatan atau embrio transfer untuk pertumbuhan dan berkembang embrio sampai dengan keberhasilan induk melahirkan. Hal ini penting karena kegagalan terjadinya kebuntingan memiliki dampak ekonomis yang tidak kecil. Kalkulasi LE BLANC (2005) menunjukkan bahwa kerugian akibat kegagalan manajemen reproduksi sapi perah di negara berkembang dapat mencapai 50 – 60 US dolar per ekor. Sementara LEE dan KIM (2007) menyatakan bahwa di Korea kerugian ekonomis akibat gagal bunting sapi perah dapat mencapai 2.333 US dolar sebagai kompensasi terhadap biaya pakan, rataan biaya pertumbuhan pedet, ongkos buruh, dan biaya pengobatan serta pengafkiran (LEE dan KIM, 2007).

Karena demikian pentingnya peran IFN- τ maka beberapa tahun belakangan ini para peneliti fokus pada riset IFN- τ . Guna mempermudah penyediaan IFN- τ dalam jumlah memadai untuk memenuhi kebutuhan dalam melakukan percobaan-percobaan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, riset banyak difokuskan pada pengembangan rekombinan IFN- τ . Salah satu contoh adalah hasil penelitian TAKAHASHI *et al.* (2003) yang menunjukkan bahwa penambahan IFN- τ rekombinan yang diekspresikan pada *E. coli* (rIFN- τ) dapat memacu peningkatan blastosit kultur embrio. Peningkatan optimal terjadi pada penambahan rIFN- τ sebesar 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Tabel 1). Informasi ini penting untuk dikaji lebih lanjut secara *in vivo* mengingat kehilangan embrio lebih dari 20% terjadi pada hari 20–60 kebuntingan (VASCONCELOS *et al.*, 1997).

Tabel 1. Pengaruh bovine interferon- τ rekombinan (rIFN- τ) hasil ekspresi pada *E. coli* terhadap perkembangan kultur embrio sapi

Konsentrasi rIFN- τ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Jumlah replikasi (n)	Jumlah embrio yang dikultur	% blastosit (mean \pm SEM)
0	3	46	36,8 \pm 3,4
0,2	3	20	25,0 \pm 8,3
2	3	52	56,9 \pm 4,8*
4	3	34	41,5 \pm 1,5

*beda nyata ($P < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol (0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Sumber: TAKAHASHI *et al.* (2003)

IFN- τ SEBAGAI KANDIDAT PENGEMBANGAN KIT UJI KEBUNTINGAN

Pengembangan kit uji kebuntingan dini yang akurat, sensitif dan cepat, mudah digunakan di lapangan (*on farm*) yang tidak membutuhkan peralatan canggih, serta terjangkau secara ekonomi, saat ini sangat dibutuhkan. Alat uji ini digunakan untuk memastikan apakah seekor ternak bunting setelah kawin atau diinseminasi.

Dengan mengetahui secara cepat dan akurat ternak mana yang bunting maka tindakan yang tepat untuk menanganinya dapat dilakukan. Penetapan status apakah seekor ternak itu bunting atau tidak, idealnya adalah menjelang akhir atau sesudah periode kritis dimana kebuntingan perlu dipertahankan yakni hari ke-15 – 17 (BINELLI *et al.*, 2001).

Sejauh ini pola pengujian kebuntingan yang umum digunakan ada dua yakni metode langsung dan tak langsung. Metode langsung dipahami sebagai mendiagnosis ternak betina yang diduga bunting dengan cara langsung pada jaringan dan/atau cairan yang berhubungan dengan konseptus. Kegiatan ini dapat dilakukan secara manual atau elektronik dan komputerisasi. Contoh metode ini di antaranya adalah palpasi rektal dan ultrasonografi yang hingga saat ini masih umum digunakan. Ada beberapa kekurangan dari metode langsung di antaranya kesulitan menetapkan kebuntingan usia dini (kurang dari 28 hari, NATION *et al.*, 2003). Padahal jika dapat dilakukan lebih awal maka kerugian yang lebih besar dapat ditekan. Selain itu, proses palpasi dapat membuat induk menjadi stress terutama jika dilakukan oleh tenaga yang belum terampil. Hal ini perlu juga menjadi pertimbangan karena meskipun secara statistik kehilangan embrio akibat palpasi 30 – 60 hari pascainseminasi pada sapi tidak berpengaruh nyata dibandingkan dengan kontrol, akan tetapi data menunjukkan bahwa kehilangan embrio pada palpasi dapat mencapai 6,5% sementara kontrol 4,3% (ALEXANDER *et al.*, 1995).

Berdasarkan pemikiran tersebut telah dikembangkan metode pendeteksian secara tidak langsung yakni dengan memeriksa komponen antigen yang terdapat pada induk bunting secara tidak langsung dengan prinsip imunologis. Metode ini di antaranya adalah *radioimmunoassay* (RIA) dan *enzyme linked immunosorbant assay* (ELISA). Metode ini sudah tersedia secara komersial dan umum digunakan. Metode ini terutama mendeteksi keberadaan hormon-hormon kebuntingan, seperti hormon progesteron yang terdapat di dalam plasma darah atau air susu. Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode langsung adalah peternak dapat mendeteksi kebuntingan lebih dini yakni sekitar 3 minggu pascainseminasi tanpa melakukan intervensi langsung yang lama pada ternaknya. Pengambilan darah dan air susu dapat

dilakukan dengan cepat sehingga stress yang berlebihan dapat dihindari. Kelemahannya adalah waktu yang dibutuhkan untuk pemeriksaan sekitar 24 – 48 jam. Selain itu dibutuhkan peralatan serta teknisi khusus. Untuk mengatasinya kini telah dilakukan penelitian pengembangan uji cepat berdasarkan prinsip imunokromatografi seperti yang umum digunakan pada manusia untuk pengujian *human chorionic gonadotrophin* (hCG) pada seorang perempuan yang diduga hamil. Uji cepat ini sangat sederhana, dapat dilakukan *on farm* dalam waktu kurang dari 30 menit, tanpa alat canggih dan petugas yang berketerampilan khusus. Masalahnya adalah tidak seperti pada manusia, pada ruminansia sangat sulit untuk mendeteksi komponen antigen yang mengekspresikan kebuntingan dini. Sejauh ini pengembangan uji cepat tersebut masih terhadap target yang sudah umum pada metode sebelumnya (RIA dan ELISA), yakni progesteron atau estrogen. Senyawa-senyawa target lainnya antara lain *pregnancy-associated glycoprotein 1* (PAG-1) dan *pregnancy-specific protein B* (PSPB).

Interferon-tau dan derivatnya merupakan target yang potensial karena sebagai '*maternal recognition of pregnancy*', IFN- τ diekspresikan mulai hari ke-15 pasca konsepsi yang berarti jika IFN- τ sebagai target maka pendeteksian kebuntingan dapat dilakukan lebih awal dibandingkan dengan sistem atau metode yang ada saat ini. Substansi IFN- τ meskipun tidak sama persis dengan hCG pada manusia tetapi dapat sebagai kandidat pendekatan pengembangan uji imunokromatografi seperti pada tes hCG pada ibu hamil. Salah satu kelompok yang telah berupaya ke arah ini antara lain adalah ROTH *et al.* (2008), dan SETIATIN *et al.* (2009) yang mendeteksi secara noninvasif.

ROTH *et al.* (2008), belakangan ini mengembangkan kit uji imunokromatografi berdasarkan pada pendeteksian beberapa antigen pada cairan tubuh ternak betina (serum/plasma, atau air susu) yang bersumber atau berkaitan dengan ekspresi interferon-tau. Penemunya, ROTH *et al.* (2008) mengklaim bahwa kombinasi pendeteksian beberapa antigen dapat menekan terjadinya kesalahan deteksi kebuntingan dini.

Sistem pendeteksian yang ada saat ini umumnya hanya didasarkan pada satu jenis antigen target, seperti progesteron saja, atau estrogen saja. Progesteron, pada sapi misalnya, selain dideteksi pada ternak bunting, juga ditemukan pada sapi yang sedang laktasi (ROTH *et al.*, 2008). Keadaan ini sangat memungkinkan suatu kit yang dikembangkan dapat mendeteksi progesteron pada seekor ternak induk meskipun induk tidak sedang bunting karena yang bersangkutan sedang pada masa laktasi.

Sebagaimana diungkapkan pada bagian aspek biologi reproduksi dari interferon-tau dalam tulisan ini, maka untuk pengembangan kit pendeteksi kebuntingan

pada ternak ruminansia IFN- τ merupakan kandidat yang kuat karena banyak protein yang dipicu pengeksresiannya oleh IFN- τ pada masa awal kebuntingan seperti ISG-17, GCP-2 (BAZER *et al.*, 2009). Keberhasilan pengembangan kit pendeteksi yang akurat dan cepat serta dapat dilakukan langsung di lapangan, terutama pada masa kebuntingan dini hari 15 - 18 pascapembuahan akan mempercepat pengambilan keputusan tindakan apa yang harus dilakukan oleh peternak untuk mengurangi kerugian yang semakin besar. Sebagai contoh, begitu induk betina diketahui tidak bunting maka strategi manajemen harus ditata sedemikian rupa sesegera mungkin. Strategi ini antara lain dapat berupa melakukan sinkronisasi ovulasi dan penjadwalan ulang inseminasi buatan, penyuntikan PGF2- τ terhadap sapi-sapi induk yang responsif CL, dan melakukan pendeteksian estrus.

KESIMPULAN

Interferon-tau (IFN- τ) merupakan kelompok IFN tipe I yang disekresikan oleh sel-sel tropoblas embrio ruminansia yang sedang berkembang. Sementara itu IFN- τ memainkan peran kunci dalam mempertahankan korpus luteum dan di dalam mempertahankan kebuntingan. Introduksi IFN- τ pada sistem reproduksi betina mengindikasikan peningkatan kualitas reproduksi induk dan keberhasilan kebuntingan dan perkembangan embrio.

Eksresi IFN- τ sudah mulai tampak sekitar 15 hari pascainseminasi. Terdapat beberapa protein yang berkaitan dengan ekspresi kebuntingan dini pada ruminansia dipicu oleh IFN- τ . Ekspresi yang demikian menjadikan IFN- τ sebagai kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan kit uji kebuntingan dini yang praktis dan ekonomis yang perlu diteliti lebih lanjut.

DADFTAR PUSTAKA

ALEXANDER, B.M., M.S. JOHNSON, R.O. GUARDIA, W.L. VAN DE GRAAF, P.L. SENGER and R.G. SASSER. 1995. Embryonic loss from 30 to 60 days post breeding and the effect of palpation per rectum on pregnancy. *Theriogenology* 43(3): 551 - 556.

AUSTIN, K.J., S.K. WARD, M.G. TEIXEIRA, V.C. DEAN, D.W. MOORE and T.R. HANSEN. 1996. Ubiquitin cross-reactive protein is released by the bovine uterus in response to interferon during early pregnancy. *Biol. Reprod.* 54: 600 - 606.

BAZER, F.W., T.E. SPENCER, G.A. JOHNSON, R.C. BURGHARDT and G. WU. 2009. Comparative aspects of implantation. *Reproduction* 138: 195 - 209.

BINELLI, M., W.W. THATCHER, R. MATTOS and P.S. BARUSELLI. 2001. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology* 56(9): 1451 - 1463.

CHEN, Y., J.A. GREEN, E. ANTONIOU, A.D. EALY, N. MATHIALAGAN, A.M. WALKER, M.P. AVALLE, C.S. ROSNFELD, L.B. HEARNE and R.M., ROBERTS. 2006. Effect of interferon- τ administration on endometrium of nonpregnant ewes: Comparison with pregnant ewe. *Endocrinology* 147: 2127 - 2137.

EALY, A.D. and Q.E. YANG. 2009. Control of interferon-tau expression during early pregnancy in ruminants. *AJRI*. 61(2): 95 - 106.

FANG-FANG, G., W. ZHONG-YI and Z. SHEN-MING. 2008. Bovine interferon-tau expression in *Escherichia coli* and identification of its biological activities. *Chinese J. Agric. Biotech.* 5(3): 189 - 195.

FARREL, P.J., R.J. BROEZE and P. LENGYEL. 1979. Accumulation of an mRNA and protein in interferon treated Erlich ascites tumor cells. *Nature* 279: 523 - 525.

FAZLEABAS, A.T., S.C. BELL, S. FLEMING, J. SUN and B.A. LESSEY. 1997. Distribution of integrins and the extracellular matrix proteins in the baboon endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Biol. Reprod.* 56: 348 - 356

FLEMING, J-A.G.W. , Y. CHOI, G.A. JOHNSON, T.E. SPENCER and F.W. BAZER. 2001. Cloning of the ovine estrogen receptor- α promoter and functional regulation by ovine interferon- τ . *Endocrinology* 142: 2879 - 2887.

HANSEN, T.R., K.J. AUSTIN and G.A. JOHNSON. 1997. Transient ubiquitin cross-reactive protein gene expression in the bovine endometrium. *Endocrinology* 138: 5079 - 5083.

HYNES, R.O. 2002. Integrins: Bidirectional, allosteric signalling machines. *Cell* 110: 673 - 687.

JOHNSON, G.A., F.W. BAZER, L.A. JAEGER, H. KA, J.E. GARLOW, C. PFARRER, T.E. SPENCER and R.C. BURGHARDT. 2001. Muc-1, integrin, and osteopontin expression during the implantation cascade in sheep. *Biol. Reprod.* 65: 820 - 828.

KIMMINS, S., G.L. RUSSELL, H.C. LIM, B.K. HALL and L.A. MAC LAREN. 2003. The effects of estrogen, its antagonist ICI 182, 780, and interferon-tau on the expression of estrogen receptors and integrin alphaV beta 3 on cycle day 16 in bovine endometrium. *Reprod. Biol. and Endocrinology* 1: 38 - 48.

KOHARA, J. and Y. YOKOMIZO. 2007. In vitro and in vivo effects of recombinant bovine interferon- τ on bovine leukemia virus. *J. Vet. Med. Sci.* 69(1): 15 - 19.

KUBISCH, H.M., S. SIRISATHIEN, P. BOSCH, H.J. HERNANDEZ-FONSECA, G. CLEMENTS, J.R. LIUKKONEN and B.G. BRACKETT. 2004. Effects of developmental stage, embryonic interferon-tau secretion and recipient synchrony on pregnancy rate after transfer of in vitro produced bovine blastocysts. *Reprod. Domest. Anim.* 39(2): 120 - 124.

- LE BLANC, S. 2005. Overall Reproductive Performance of Canadian dairy cows: Challenges We Are Facing. *Adv. Dairy Technol.* 17: 137–148.
- LEE, J-I. and I-H. KIM. 2007. Pregnancy loss in dairy cows: The contributing factors, the effects on reproductive performance and the economic impact. *J. Vet. Sci.* 8(3): 283–288.
- MCCRACKEN, J.A., E.E. CUSTER and J.C. LAMSA. 1999. Luteolysis: a neuroendocrine mediated event. *Physiol. Rev.* 79: 263–323.
- MEYER, M.D., P.J. HANSEN, W.W. THATCHER, M. DROST, L. BADINGA, R.M. ROBERTS, J. LI, T.L. OTT and F.W. BAZER. 1995. Extension of corpus luteum lifespan and reduction of uterine secretion of prostaglandin F₂ alpha of cows in response to recombinant interferon-tau. *J. Dairy Sci.* 78: 1921–1931.
- NATION, D.P., J. MALMO, G.M. DAVIS and K.L. MAC MILLAN. 2003. Accuracy of bovine pregnancy detection using transrectal ultrasonography at 28 to 35 days after insemination. *Aust. Vet. J.* 81: 63–65.
- PRU, J.K., B.R. RUEDA, K.J. AUSTIN, W.W. THATCHER, A. GUZELOGLU and T.R. HANSEN. 2001. Interferon- τ suppresses prostaglandin F₂ α secretion independently of the mitogen-activated protein kinase and nuclear factor κ B pathways. *Biol. Reprod.* 64: 965–973.
- ROBERTS, R.M., J.C. CROSS and D.W. LEAMAN. 1992. Interferons as hormones of pregnancy. *Endocr. Rev.* 13: 432.
- ROTH, J.W., M. COLGIN, R. HURST, D. NEWMAN and C. LANDMANN. 2008. Bovine Pregnancy Test. United States Patent. Patent No. US 7,393,696 B. July 1, 2008.
- SALFEN, B.E., J.R. CRESSWELL, Z.Z. XU, B. BAO and H.A. GARVERICK. 1999. Effects of the presence of a dominant follicle and exogenous oestradiol on the duration of the luteal phase of the bovine oestrous cycle. *J. Reprod. Fertil.* 115: 15–21.
- SETIATIN, E.T., D. SAYUTHI, B. PURWANTARA dan C. TALIB. 2009. Ekstraksi dan isolasi ovine pregnancy-associated glycoprotein (Ov PAG) dari kotiledon plasenta domba Garut pada saat melahirkan. *JITV* 14(3): 208–215.
- SPENCER, T.E., A.G. STAGG, T.L. OTT, G.A. JOHNSON, W.S. RAMSEY and F.W. BAZER. 1999. Differential effects of intrauterine and subcutaneous administration of recombinant ovine interferon tau on the endometrium of cyclic ewes. *Biol. Reprod.* 61: 464–470.
- SPENCER, T.E. and F.W. BAZER. 2004. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Reprod. Biol. Endocr.* 2: 49.
- SPENCER, T.E., T.L. OTT and F.W. BAZER. 1998. Expression of interferon regulatory factors one and two in the ovine endometrium: Effects of pregnancy and ovine interferon tau. *Biol. Reprod.* 58: 1154–1162.
- STAGGS, K.L., K.J. AUSTIN, G.A. JOHNSON, M.G. TEIXEIRA, C.T. TALBOTT, V.A. DOOLEY and T.R. HANSEN. 1998. Complex induction of bovine uterine proteins by interferon-tau. *Biol. Reprod.* 59: 293–297.
- TAKAHASHI, M., H. TAKAHASHI and S. HAMANO. 2003. Possible role of interferon- τ on in vitro development of bovine embryos. *J. Reprod. Dev.* 49(4): 297–305.
- VASCONCELOS, J.L.M., R.W. SILCOX, J.A. LACERDA, J.R. PURSLEY and M.C. WILTBANK. 1997. Pregnancy rate, pregnancy loss, and response to heat stress after AI at 2 different times from ovulation in dairy cows. *Biol. Reprod.* 56 (Suppl. 1): 140 (abstract).
- WINKELMAN, G.L., R.M. ROBERTS, A.J. PETERSON, A.P. ALEXENKO and A.D. EALY. 1999. Identification of the expressed forms of ovine interferon-tau in the periimplantation conceptus: Sequence relationships and comparative biological activities. *Biol. Reprod.* 61: 1592–1600.