

**PREDIKSI JUMLAH ANAK YANG AKAN DILAHIRKAN DAN BOBOT LAHIR ANAK BERDASARKAN KONSENTRASI HORMON DAN METABOLIT DARAH INDUK SELAMA KEBUNTINGAN PADA DOMBA EKOR TIPIS JAWA BARAT**

Mas Yedi Sumaryadi<sup>1</sup> dan Wasmen Manalu<sup>2</sup>

**INTISARI**

Profil hormon (progesteron, estradiol, triiodotironin, dan kortisol) dan metabolit darah ( $\beta$ -OH-butirat dan nitrogen urea darah [BUN]) pada 45 ekor domba ekor tipis telah diobservasi setiap bulan selama kebuntingan. Data hormon dan metabolit darah induk digunakan sebagai dasar untuk memprediksi jumlah anak yang akan dilahirkan melalui analisis fungsi diskriminan, dan total bobot lahir anak, terutama untuk induk yang melahirkan anak 1 (tunggal) dan induk yang melahirkan anak 2 sampai 3 (kembar) dengan menggunakan analisis regresi linier berganda. Hasil analisis fungsi diskriminan menunjukkan bahwa konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, ke-3 dan ke-4 kebuntingan dapat digunakan untuk memprediksi jumlah anak yang akan dilahirkan dengan proporsi kebenaran prediksi 86.7 sampai 95.6%. Namun konsentrasi triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat dan BUN kurang baik digunakan untuk memprediksi jumlah dan bobot lahir anak. Konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, ke-3 dan ke-4 kebuntingan dapat digunakan untuk memprediksi total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing dengan koefisien determinasi 80.20 sampai 84.21% dan 75.0 sampai 84.23%. Disimpulkan bahwa konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan dapat digunakan untuk memprediksi jumlah dan bobot lahir anak yang akan dilahirkan.

(Kata Kunci: Jumlah Anak, Bobot Lahir, Hormon, Metabolit, Kebuntingan, Domba).

Buletin Peternakan 23 (2): 46 - 63, 1999

1 Laboratorium Fisiologi dan Reproduksi, Fakultas Peternakan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto.

2 Jurusan Fisiologi dan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Jalan Taman Kencana I No. 3, Bogor 16151.

**PREDICTION OF LITTER SIZE AND LAMB BIRTH WEIGHT BASED ON  
THE CONCENTRATIONS OF SOME HORMONES AND METABOLITES  
IN MATERNAL SERUM DURING PREGNANCY IN JAVANESE  
THIN-TAIL EWES**

**ABSTRACT**

The profiles of some hormones (progesterone, estradiol, triiodothyronine, and cortisol) and metabolites ( $\beta$ -OH butyric acid and blood urea nitrogen [BUN]) in the serum of 45 Javanese thin-tail ewes were observed monthly during pregnancy. Monthly concentrations of hormones and blood metabolites were used to predict litter size by discriminant analysis, and total lamb birth weight by using linear multiple regression analysis. The results indicated that progesterone and estradiol concentrations in the maternal serum in the 2, 3, and 4 month of pregnancy could be used to predict litter size with precisions of prediction ranged from 86.7 to 95.6%. The concentrations of triiodothyronine, cortisol,  $\beta$ -OH butyric acid and BUN in the maternal circulations, however, were not good predictors of litter size and lamb birth weight. Maternal serum progesterone and estradiol concentrations at the age of 2, 3 and 4 months of pregnancy could be used to predict total lamb birth weight for ewes giving birth to a single and multiple lambs with coefficients of determinant by 80.20 to 84.21%, and 75.0 to 84.23%, respectively. The maternal serum concentrations of progesterone and estradiol as early as 2 month of pregnancy could predict total lamb birth weight for a singleton and multiple with coefficients of determinant by 80 and 75%, respectively. It was concluded that the maternal serum concentrations of progesterone and estradiol at week 8 of pregnancy (two months of pregnancy) could be used to predict litter size and lamb birth weight with a high precision.

(Key Words: Litter Size, Birth Weight, Hormone, Metabolite, Pregnancy, Sheep).

**Pendahuluan**

Litter size atau jumlah anak sekela-hiran per induk merupakan suatu komponen penting dalam produktivitas ternak domba, terutama dalam pencapaian total bobot anak per induk pada saat penyapihan. Domba ekor tipis sudah terkenal akan prolifikasinya yang tinggi. Namun semakin banyak anak yang dilahirkan, tingkat kematian anak semakin tinggi sejak dari embrio sampai mencapai usia lepas sapih (Obst *et al.*, 1980; Utama, 1990; Utama, 1992; Tiesnamurti, 1992). Sejak terjadinya implantasi, sel-sel blastosis akan membelah (mitosis) dengan cepat sehingga terjadi pertambahan jumlah dan massa sel yang sangat pesat (Albert *et al.*, 1994). Keadaan ini menyebabkan cadangan makanan dalam ovum sudah tidak mencukupi lagi, sehingga perkembangan dan daya tahan hidup embrio akan sangat tergantung pada sekresi

zat-zat makanan yang dihasilkan oleh kelenjar uterus, selain pada lingkungan fisik dan kimia uterus secara keseluruhan (McDonald, 1980; Miller dan Zhang, 1984; Arkaraviehien dan Kendle, 1990; Yamashita *et al.*, 1990; Arkaraviehien dan Kendle, 1992).

Kelenjar uterus berfungsi menyediakan zat-zat makanan yang berupa susu uterus untuk menopang perkembangan embrio (McDonald, 1980). Kerja kelenjar ini untuk mensintesis susu uterus berada di bawah kontrol hormon-hormon kebuntingan (Williams dan Provine, 1966). Konsentrasi progesteron dan estradiol yang meningkat sepanjang kebuntingan akan merangsang pertumbuhan dan perkembangan kelenjar uterus untuk mensekresi susu uterus (McDonald, 1980). Sekresi susu uterus oleh kelenjar uterus sangat penting untuk mempersiapkan nutrisi dan mengatur perkembangan embrio yang akan implantasi. Jika pada saat

implantasi kelenjar uterus belum siap, maka zigot yang mulai bertambah pada dinding uterus diduga akan mati atau kalau bisa hidup mungkin tidak akan mampu berkembang dengan baik. Pengamatan pada domba telah menunjukkan bahwa induk dengan konsentrasi estradiol dan progesteron yang tinggi pada fase kebuntingan (sebelum implantasi) mempunyai bobot uterus, bobot total per ekor fetus lebih tinggi jika dibandingkan dengan induk yang mempunyai konsentrasi estradiol dan progesteron yang lebih rendah (Manalu dan Sumaryadi, 1996b; Manalu *et al.*, 1998).

Pertumbuhan dan perkembangan anak pada fase fetus, setelah organogenesis selesai, sangat dipengaruhi oleh zat-zat makanan yang tersedia dari sistem sirkulasi induk. Pada tingkat perkembangan ini, fetus telah dapat mengekstraksi zat-zat makanan dari sistem sirkulasi induk dengan perantaraan plasenta (Annison *et al.*, 1984). Ketersediaan zat-zat makanan di plasenta (Egan, 1984) sangat erat berkaitan dengan mobilisasi zat-zat makanan ke dalam darah induk, yang selanjutnya akan dipengaruhi oleh status hormonal induk terutama insulin, glukagon, kortisol, somatotropin, tiroksin, prolaktin, dan laktogen plasenta (Fain, 1979; Bauman *et al.*, 1982; Lewis *et al.*, 1988). Triiodotironin dan kortisol sangat penting untuk mengontrol pertumbuhan dan perkembangan fetus (Fowden, 1995), terutama diperlukan untuk akresi dan diferensiasi struktur jaringan fetus. Peningkatan konsentrasi  $\beta$ -OH butirat dan BUN dalam darah induk erat kaitannya dengan katabolisme lemak dan protein yang terjadi akibat perkembangan fetus yang pesat pada bulan-bulan terakhir kebuntingan (Foot *et al.*, 1984; Piliang dan Djojosebagio, 1990). Dengan demikian, pertumbuhan prenatal sangat menentukan bobot lahir dan pertumbuhan pascalahir (Dziuk, 1992).

Hasil yang dilaporkan di sini merupakan suatu bagian dari upaya-upaya untuk mempelajari derajat keterkaitan faktor-faktor hormonal dan metabolit induk selama kebuntingan yang mempengaruhi jumlah anak dan pertumbuhan anak selama di

dalam kandungan. Penelitian ini dilakukan dengan mengobservasi beberapa profil hormon dan metabolit darah induk selama kebuntingan untuk memprediksi banyaknya anak yang dikandung dan total bobot lahir anak tunggal maupun kembar.

## Bahan dan Metode

### Pemeliharaan domba percobaan

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 45 ekor domba ekor tipis siap kawin dengan rata-rata bobot badan  $21.73 \pm 1.55$  kg dengan koefisien keragaman 7.13 persen. Domba percobaan ini diadaptasikan selama satu bulan dengan lingkungan percobaan, dan dicukur untuk mengurangi cekaman panas. Setiap domba percobaan ditempatkan dalam kandang individual yang berbentuk panggung dengan ukuran  $1.0 \times 0.60$  m dan dilengkapi dengan tempat makan maupun air minum. Selama kebuntingan, pakan yang diberikan berupa ransum basal rumput raja kering secara *ad libitum*, dan makanan tambahan berupa konsentrat 500 g/ekor/hari. Mineral diberikan pada setiap domba sebanyak 0.1 g/kg bobot badan, sedangkan air minum tersedia secara *ad libitum* sepanjang hari.

### Rancangan percobaan

Profil hormon dan metabolit darah 45 ekor domba diobservasi setiap bulan sejak mulai masa kebuntingan sampai melahirkan anak. Sebelumnya, siklus berahi domba diseragamkan dengan penyuntikan 1 ml prostaglandin ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ , Prosolvin, Intervet, North Holland) yang diulang setelah 11 hari, kemudian dicampur dengan pejantan (rasio 1:5) selama dua periode berahi. Sampel darah diambil dari induk domba sebulan sekali (pada waktu yang sama) selama periode kebuntingan untuk analisis progesteron, estradiol, triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat (BHBA), dan nitrogen urea darah (BUN). Pada saat kelahiran, jumlah dan bobot anak domba yang lahir ditentukan untuk setiap induk. Profil hormon dan metabolit darah induk selama

periode kebuntingan digunakan untuk memprediksi jumlah dan bobot lahir anak yang akan dilahirkan.

#### Sampling darah

Sepuluh mililiter sampel darah domba diambil dari vena jugularis dengan menggunakan tabung injeksi steril atau vacutainer sebulan sekali pada pagi hari dan waktu yang sama selama periode kebuntingan. Sampel darah didinginkan 5°C selama dua jam, kemudian disentrifuge dengan kecepatan 2500 rpm selama 30 menit untuk memisahkan serum dari gumpalan sel-sel darah. Sampel serum ini disimpan pada suhu -20°C selanjutnya akan digunakan dalam pengukuran kadar hormon dan metabolit darah.

#### Analisis hormon dan metabolit darah

**Progesteron.** Konsentrasi progesteron dalam serum diukur dengan teknik radioimmunoassai fase padat dengan menggunakan kit (Diagnostic Products Corporation [DPC], Los Angeles, CA). Sampel serum darah yang dipakai untuk analisis progesteron pada awal kebuntingan adalah 100 µl, kemudian setelah minggu ke-13 periode kebuntingan, volume sampel diperkecil menjadi 50 µl untuk memasukkan konsentrasi progesteron sampel ke kisaran standar yang digunakan. Kisaran standar yang digunakan untuk membuat kurva standar adalah mulai dari 0.1 sampai 20 ng/ml. Semua kadar progesteron sampel berada dalam kisaran standar yang digunakan, dengan koefisien variasi intraassai 6 persen dan interassai di bawah 5 persen. Hasil pengukuran dengan volume sampel 50 µl paralel dengan hasil pengukuran volume sampel 100 µl. Dengan demikian, pengenceran sampel serum tidak mempengaruhi konsentrasi akhir yang akan diukur.

**Estradiol.** Konsentrasi estradiol dalam serum diukur dengan teknik radioimmunoassai fase padat dengan menggunakan kit (Diagnostic Products Corporation [DPC], Los Angeles, CA). Sampel serum darah yang dipakai untuk analisis estradiol pada awal kebuntingan adalah 300 µl, kemudian setelah minggu ke-16

periode kebuntingan, volume sampel diperkecil menjadi 100 µl agar konsentrasi estradiol sampel ada pada kisaran standar yang digunakan yaitu antara 20 sampai 150 ng/ml. Semua kadar estradiol sampel berada dalam kisaran standar yang digunakan, dengan koefisien variasi intraassai 7 persen dan interassai di bawah 6 persen. Hasil pengukuran dengan volume sampel 300 µl paralel dengan hasil pengukuran volume sampel 100 µl. Dengan demikian, pemekatan sampel serum tidak mempengaruhi konsentrasi akhir yang akan diukur.

**Kortisol.** Konsentrasi kortisol dalam serum diukur dengan teknik radioimmunoassai fase padat dengan menggunakan kit (DPC, Los Angeles, CA). Sampel serum darah yang dipakai untuk analisis kortisol adalah 50 µl, dipekatkan dua kali dari 25 µl yang direkomendasikan oleh pabrik pembuat kit, mengingat kadar kortisol ruminansia lebih rendah dibandingkan dengan hewan monogastrik. Kisaran standar yang digunakan untuk membuat kurva standar adalah mulai dari 1 sampai 20 µg/dl. Semua kadar kortisol sampel berada dalam kisaran standar yang digunakan, dengan koefisien variasi intraassai 3 persen. Hasil pengukuran paralel pada ukuran sampel 25, 50, dan 100 µl.

**Triiodotironin (T3).** Konsentrasi triiodotironin dalam serum diukur dengan teknik radioimmunoassai fase padat dengan menggunakan kit (DPC, Los Angeles, CA). Sampel serum darah yang dipakai untuk analisis triiodotironin adalah 100 µl. Kisaran standar yang digunakan untuk membuat kurva standar adalah mulai dari 20 sampai 200 ng/ml. Semua kadar triiodotironin sampel berada dalam kisaran standar yang digunakan, dengan koefisien variasi intraassai 4 persen. Hasil pengukuran paralel pada ukuran sampel 75, 100, dan 150 µl.

**Nitrogen urea darah (BUN).** Konsentrasi BUN diukur dengan menggunakan teknik enzimatis memakai kit (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) yang sudah tersedia dengan kisaran standar 15 sampai 75 mg/dl. Semua kadar BUN sampel berada dalam kisaran

standar yang digunakan, dengan koefisien variasi intraassai 2 persen.

**$\beta$ -OH butirat.** Konsentrasi  $\beta$ -OH butirat (BHBA) diukur dengan menggunakan teknik enzimatik melalui kit (Sigma chemical Co., St Louis, MO) yang tersedia dengan kisaran standar 5 sampai 50 mg/dl. Semua kisaran  $\beta$ -OH sampel berada dalam kisaran standar yang digunakan, dengan koefisien variasi intraassai 2 persen.

#### Analisis statistik

Untuk memprediksi apakah seekor induk beranak 0 (tidak bunting), melahirkan 1 (tunggal), atau 2 sampai 3 anak (kembar) berdasarkan profil hormon dan metabolit selama bunting digunakan tiga buah fungsi diskriminan, yang masing-masing dihasilkan dari data untuk induk beranak 0, 1, dan 2 sampai 3, yaitu:

$$D_i = b_0 + \sum b_{ij} H_j + \sum c_{ij} M_j, \text{ untuk } i = 0, 1, 2$$

di mana,

$b_0$  = konstanta (intersep).

$b_{ij}$  = koefisien arah untuk profil hormon pada bulan ke- $j$  pada induk yang melahirkan  $i$  anak.

$H_j$  = profil hormon pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ).

$M_j$  = profil metabolit darah pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ).

Setelah fungsi  $D_i$  ( $i=0,1,2$ ) diperoleh, maka aturan untuk memprediksi banyaknya anak yang akan dilahirkan ( $A$ ) oleh seekor induk adalah sebagai berikut:

- 1) ( $D_0 > D_1$  dan  $D_0 > D_2$ )  $\Rightarrow$  ( $A = 0$ ; tidak bunting)
- 2) ( $D_1 > D_0$  dan  $D_1 > D_2$ )  $\Rightarrow$  ( $A = 1$ ; anak tunggal)
- 3) ( $D_2 > D_0$  dan  $D_2 > D_1$ )  $\Rightarrow$  ( $A = 2-3$ ; anak kembar 2 sampai 3)

Untuk memprediksi total bobot lahir ( $Y_i$ ) dari  $i$  ekor anak ( $i = 1, 2-3$ ) yang dilahirkan oleh seekor induk digunakan persamaan regresi linier berganda dengan menggunakan peubah bebas kadar hormon pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) dan kadar metabolit darah pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ )

sebagai berikut:

$$Y_i = a_{io} + \sum b_{ij} H_{ij} + \sum c_{ij} M_{ij}, \text{ untuk } i = 1, 2-3$$

di mana:

$Y_i$  = total bobot lahir (kg) dari  $i$  ekor anak yang dilahirkan oleh seekor induk.

$a_{io}$  = konstanta (intersep).

$b_{ij}$  = koefisien regresi konsentrasi hormon pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) dari induk yang melahirkan  $i$  ekor anak.

$c_{ij}$  = koefisien regresi konsentrasi metabolit darah pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) dari induk yang melahirkan  $i$  ekor anak.

$H_{ij}$  = konsentrasi hormon pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) dari induk yang melahirkan  $i$  ekor anak.

$M_{ij}$  = konsentrasi metabolit darah pada bulan ke- $j$  ( $j = 1, 2, 3, 4$ ) dari induk yang melahirkan  $i$  ekor anak.

#### Hasil dan Pembahasan

Rataan konsentrasi progesteron, estradiol, triiodotironin (T3), kortisol serta indikator metabolit darah asam  $\beta$ -hidroksi butirat dan nitrogen urea darah selama periode kebuntingan berdasarkan jumlah anak yang dilahirkan atau tipe kelahiran disajikan pada Tabel 1. Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata konsentrasi hormon dan metabolit darah induk selama kebuntingan meningkat berdasarkan jumlah anak yang dilahirkan. Peningkatan progesteron, estradiol, triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat, dan BUN pada induk yang melahirkan anak kembar 2 sampai 3 masing-masing sebesar 47.14, 22.91, 2.54, 17.11, 17.37, dan 5.43 % jika dibandingkan dengan induk yang melahirkan anak tunggal. Namun kisaran hasil yang diperoleh pada penelitian ini masih sesuai dengan kisaran progesteron dan estradiol (Jarrell dan Dziuk, 1991; Gemmill, 1995; Manalu *et al.*, 1996; Manalu dan Sumaryadi, 1998a,b), triiodotironin dan kortisol (Lindner, 1964; Paterson dan



Tabel 1. Rataan konsentrasi progesteron, estradiol, triiodotironin, kortisol, beta-hidroksi asam butirat dan nitrogen urea darah induk selama periode kebuntingan pada domba yang tidak bunting (kosong), domba yang mengandung anak tunggal, dan anak kembar

	Jumlah anak (ekor)		
	Kosong (0)	Tunggal (1)	Kembar (2-3)
Progesteron, ng/ml	2.82 ± 0.46 <sup>a</sup>	13.45 ± 0.70 <sup>b</sup>	19.79 ± 0.95 <sup>c</sup>
Estradiol, pg/ml	2.61 ± 0.12 <sup>a</sup>	13.53 ± 0.95 <sup>b</sup>	16.63 ± 1.05 <sup>c</sup>
Triiodotironin, ng/ml	90.21 ± 6.94 <sup>a</sup>	94.36 ± 3.08 <sup>a</sup>	96.76 ± 3.67 <sup>a</sup>
Kortisol, ng/ml	8.70 ± 0.67 <sup>a</sup>	10.81 ± 0.59 <sup>b</sup>	12.66 ± 0.73 <sup>b</sup>
BHBA, mg/dl <sup>1</sup>	9.56 ± 0.56 <sup>a</sup>	12.49 ± 0.41 <sup>b</sup>	14.66 ± 0.64 <sup>c</sup>
BUN, mg/dl <sup>2</sup>	23.38 ± 1.13 <sup>a</sup>	24.51 ± 0.95 <sup>a</sup>	25.84 ± 0.76 <sup>a</sup>

<sup>a,b,c</sup>Superskrip yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan antar jumlah anak ( $p < 0.05$ ).

<sup>1</sup>BHBA adalah beta-hidroksi asam butirat ( $\beta$ -OH butirat).

<sup>2</sup>BUN adalah nitrogen urea dalam darah.

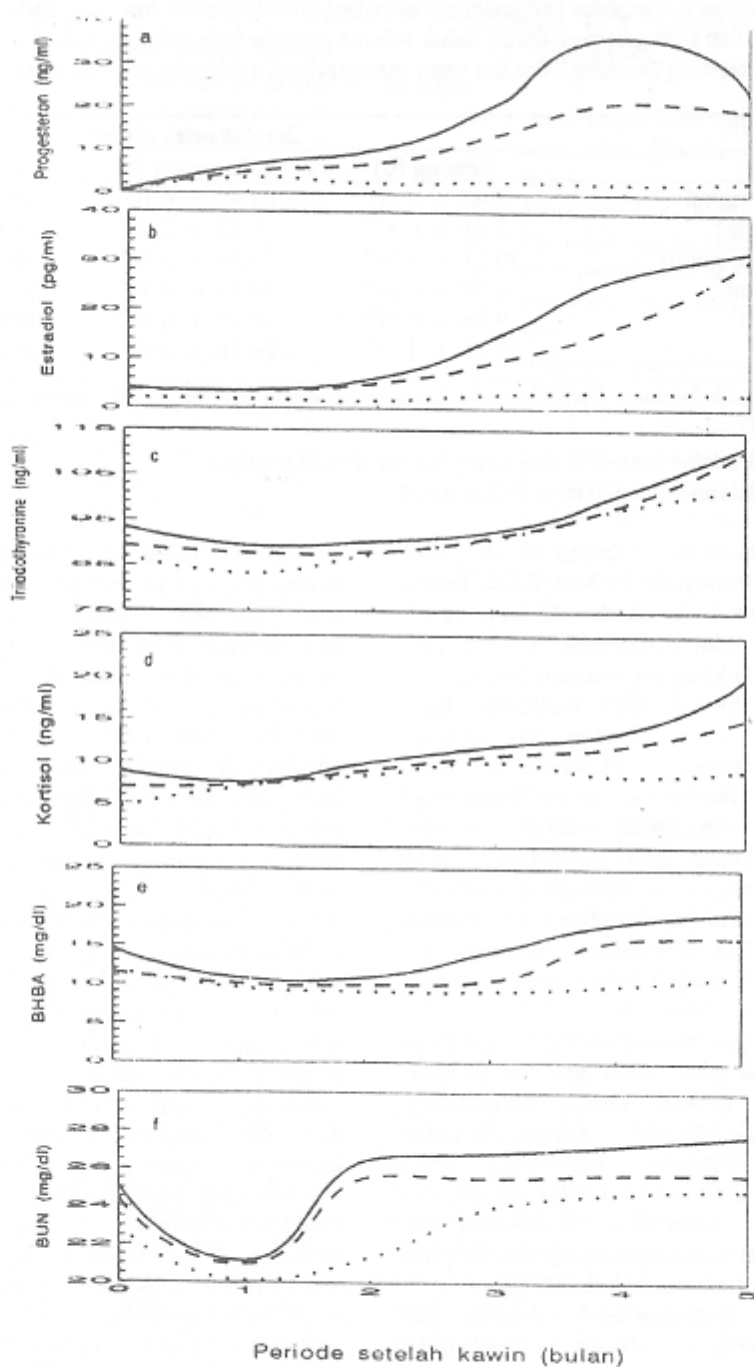
Harrison, 1967; Manalu *et al.*, 1997; Manalu dan Sumaryadi, 1996a),  $\beta$ -OH butirat dan BUN (Foot *et al.*, 1984; Annison *et al.*, 1984; Manalu dan Sumaryadi, 1998c) yang dilaporkan pada kambing maupun domba.

Profil hormon dan metabolit darah induk domba selama kebuntingan ternyata meningkat dengan bertambahnya umur kebuntingan (Gambar 1), tetapi konsentrasi hormon dan metabolit darah tersebut cenderung menunjukkan peningkatan yang berbeda bila banyaknya anak yang dilahirkan juga berbeda. Ini berarti bahwa ada indikasi hubungan antara konsentrasi hormon dan metabolit darah dengan banyaknya anak yang akan dilahirkan.

Keterangan tentang profil hormon dan metabolit darah pada bulan ke-1 kebuntingan belum dapat dipakai untuk memprediksi banyaknya anak ( $P > 0.05$ ). Karena itu usaha memprediksi jumlah anak yang akan dilahirkan akan dilakukan dengan menggunakan keterangan tentang profil hormon dan metabolit darah bulanan, masing-masing pada bulan ke-2, ke-3, dan ke-4 kebuntingan.

Prediksi jumlah anak yang dilahirkan dilakukan dengan fungsi diskriminan berdasarkan keterangan tentang profil hormon dan metabolit darah pada bulan ke-2, 3, dan 4 memberikan tingkat kebenaran prediksi

37.8-100% (Tabel 2). Tabel 2. menunjukkan bahwa proporsi kebenaran prediksi banyaknya anak yang akan dilahirkan mencapai 86.7 % jika menggunakan keterangan tentang kadar progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan. Proporsi kebenaran prediksi akan meningkat menjadi 91.1% jika keterangan tentang kadar progesteron dan estradiol pada bulan ke-3 juga digunakan, bahkan akan semakin tinggi lagi (93.3%) bila keterangan tentang konsentrasi kedua hormon tersebut pada bulan ke-4 kebuntingan juga digunakan. Namun persentase peningkatan kebenaran prediksi masing-masing hanya 4.4 dan 6.6 % jika dibandingkan dengan menggunakan progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan. Demikian pula penggunaan progesteron dan estradiol bulan ke-3 saja, hanya meningkatkan kebenaran prediksi 4.4 % jika dibandingkan dengan menggunakan keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan. Prediksi banyaknya anak yang akan dilahirkan berdasarkan keterangan konsentrasi progesteron, estradiol, triiodotironin, dan kortisol pada bulan ke-2 kebuntingan, ternyata mempunyai proporsi kebenaran prediksi sebesar 82.2%. Ini berarti bahwa tambahan keterangan konsentrasi triiodotironin dan kortisol



Gambar 1.

Tabel 2. Kebenaran prediksi jumlah anak (%) berdasarkan konsentrasi hormon dan metabolit pada minggu 8, 12, dan 16 kebuntingan

Parameter yang digunakan sebagai prediktor <sup>1</sup>	Kebenaran prediksi untuk jumlah anak			
	Kosong (0)	Tunggal (1)	Kembar (2-3)	Total
	%			
1. a. PRO8, EST8	100.0	85.0	84.2	86.7
b. PRO8, EST8, PRO12, EST12	100.0	95.0	84.2	91.1
c. PRO8, EST8, PRO12, EST12, PRO16, EST16	100.0	95.0	89.5	93.3
d. PRO12, EST12	100.0	85.0	84.2	91.1
e. PRO12, EST12, PRO16, EST16	100.0	95.0	94.7	95.6
2. a. PRO8, EST8, TRI8, KOR8	100.0	100.0	78.9	82.2
b. PRO8, EST8, TRI8, KOR8, PRO12, EST12, TRI12, KOR12	100.0	100.0	84.2	93.3
c. PRO8, EST8, TRI8, KOR8, PRO12, EST12, TRI12, KOR12, PRO16, EST16, TRI16, KOR16	100.0	100.0	89.5	95.6
3. a. PRO8, EST8, BHBA8, BUN8	100.0	80.0	73.7	80.0
b. PRO8, EST8, BHBA8, BUN8, PRO12, EST12, BHBA12, BUN12	100.0	100.0	89.5	95.6
c. PRO8, EST8, BHBA8, BUN8, PRO12, EST12, BHBA12, BUN12, PRO16, EST16, BHBA16, BUN16	100.0	100.0	100.0	100.0
4. a. TRI8, KOR8, BHBA8, BUN8	33.3	25.0	52.6	37.8
b. TRI8, KOR8, BHBA8, BUN8, TRI12, KOR12, BHBA12, BUN12	66.7	55.0	57.9	57.8
c. TRI8, KOR8, BHBA8, BUN8, TRI12, KOR12, BHBA12, BUN12, TRI16, KOR16, BHBA16, BUN16	83.3	55.0	73.7	66.7

<sup>1</sup>Konsentrasi PRO = Progesteron; EST = Estradiol; TRI = Triiodotironin, KOR = Kortisol; BHBA =  $\beta$ -OH butirat; dan BUN = Nitrogen urea darah. Angka setelah singkatan adalah umur kebuntingan dalam minggu.

pada bulan ke-2 setelah diketahui keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, ternyata tidak menambah, bahkan menurunkan proporsi kebenaran prediksi sebelumnya. Demikian pula tambahan keterangan konsentrasi  $\beta$ -OH butirat dan BUN pada bulan ke-2 setelah diketahui keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, juga tidak menambah proporsi kebenaran prediksi sebelumnya dan hanya mencapai 80.0%. Proporsi kebenaran prediksi terhadap banyaknya anak yang akan dilahirkan meningkat pesat jika keterangan profil hormon dan metabolit darah digunakan secara bersamaan mulai bulan ke-2, 3, dan 4 kebuntingan (Tabel 2). Konsekuensinya adalah lebih banyak data yang harus dikumpulkan.

Penggunaan keterangan konsentrasi triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat dan BUN selama kebuntingan, ternyata kurang baik digunakan untuk memprediksi banyaknya

anak yang akan dilahirkan. Hal ini mengingat konsentrasi hormon dan indikator metabolis tersebut lebih banyak dipengaruhi oleh neraca nutrisi induk selama kebuntingan (Foot *et al.*, 1984; Cummins *et al.*, 1984). Artinya, walaupun induk mengandung anak kembar, tetapi jika terjadi neraca energi positif, maka tidak akan terjadi perombakan lemak maupun protein (Piliang dan Djojosoebagio, 1990) sebagai sumber energi bagi perkembangan fetus, sehingga rataan konsentrasi triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat dan BUN relatif tidak bervariasi dengan adanya perbedaan banyaknya anak yang akan dilahirkan (Tabel 1).

Secara keseluruhan proporsi kebenaran prediksi yang tinggi dari keterangan konsentrasi progesteron dan estradiol selama kebuntingan, menunjukkan bahwa kedua hormon tersebut mempunyai hubungan yang erat dengan banyaknya anak yang akan dilahirkan. Hal ini mengingat jumlah anak berkorelasi dengan angka ovulasi (Piper dan



Bindon, 1984; Bradford, 1985). Semakin banyak jumlah folikel yang diovulasikan akan meningkatkan jumlah korpus luteum sebagai sumber penghasil hormon tersebut (McDonald, 1980; Jarrell dan Dziuk, 1991; Gemmell, 1995; Sumaryadi dan Manalu, 1995). Hasil penelitian sebelumnya melaporkan bahwa progesteron berkorelasi positif dengan jumlah korpus luteum ( $r=0.77$ ) dan jumlah anak ( $r=0.63$ ), sedangkan estradiol dengan jumlah korpus luteum dan jumlah anak masing-masing  $r$  sebesar 0.64 dan 0.53 (Sumaryadi dan Manalu, 1995; Sumaryadi dan Manalu, 1996; Manalu, 1998) pada domba.

Berdasarkan pertimbangan: 1) mampu memprediksi lebih dini, dan 2) tidak terlalu banyak keterangan profil hormon yang diperlukan, maka penggunaan keterangan konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan sudah cukup baik untuk memprediksi banyaknya anak yang akan dilahirkan. Keadaan tersebut menunjukkan bahwa hubungan progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 erat kaitannya dengan banyaknya anak yang akan dilahirkan. Pada periode ini, kelangsungan hidup embrio sangat dipengaruhi oleh perkembangan kelenjar uterus (Williams dan Provine, 1966; Miller dan Zhang, 1984; Arkaraviehien dan Kendle, 1990; Yamashita *et al.*, 1990; Arkaraviehien dan Kendle, 1992). Kelenjar endometrium uterus berfungsi menyediakan zat-zat makanan yang berupa susu uterus untuk menopang perkembangan dan kelangsungan hidup embrio di dalam kandungan. Kerja kelenjar ini untuk mensekresi zat-zat makanan berada di bawah kontrol hormon-hormon kebuntingan. Progesteron dan estradiol akan merangsang pertumbuhan dan perkembangan jaringan kelenjar uterus sebagai sumber penghasil nutrisi bagi embrio (Umo *et al.*, 1976; McDonald, 1980; Refsal *et al.*, 1991). Hasil pengamatan di lapangan menunjukkan bahwa ada indikasi abortus, jika konsentrasi progesteron pada minggu ke-4 sampai ke-7 kebuntingan turun di bawah 5 ng/ml (Manalu dan Sumaryadi, 1996b).

Prediksi terhadap banyaknya anak

kosong (Do), tunggal (D1), dan kembar 2 sampai 3 (D2) berdasarkan keterangan konsentrasi progesteron dalam ng/ml (PRO2) dan estradiol dalam pg/ml (EST2) pada bulan ke-2 kebuntingan, masing-masing mempunyai proporsi kebenaran prediksi sebesar 100, 85.0, dan 84.2% dengan mengikuti persamaan fungsi diskriminan sebagai berikut:

$$Do = -1.1962 + 0.1013 \text{ PRO2} + 0.6056 \text{ EST2}$$

$$D1 = -5.7844 + 1.0081 \text{ PRO2} + 0.7098 \text{ EST2}$$

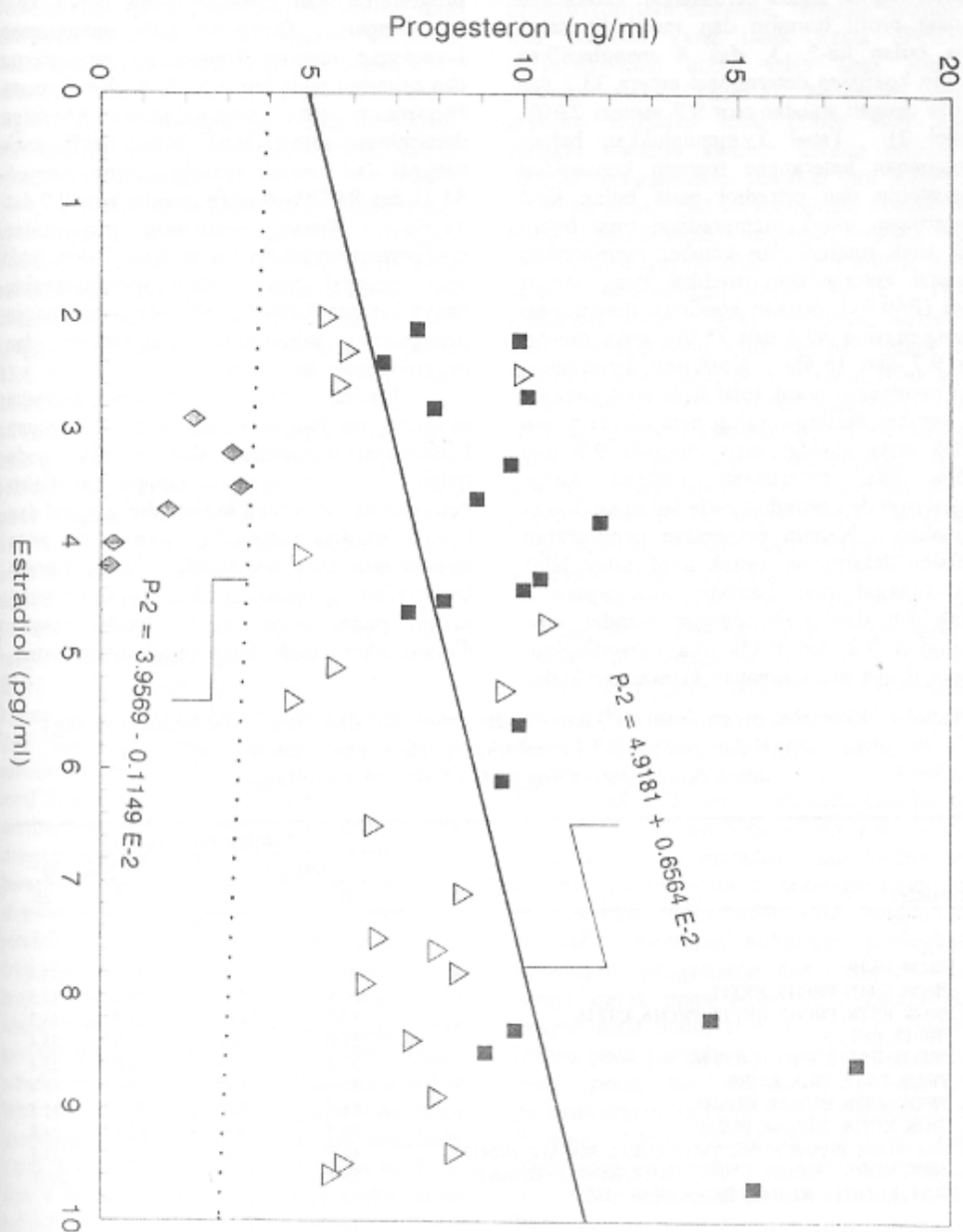
$$D2 = -9.5020 + 1.7640 \text{ PRO2} + 0.2136 \text{ EST2}$$

Ketiga fungsi diskriminan ini memberikan tingkat kesalahan prediksi banyaknya anak 0, 1, dan kembar 2 sampai 3 masing-masing sebesar 0, 15.0, dan 15,8% (Gambar 2). Garis batas antara daerah prediksi anak 0 dan 1 serta antara anak 1 dan kembar 2 sampai 3 masing-masing adalah  $\text{PRO2} = 3.9569 - 0.1149 \text{ EST2}$  dan  $\text{PRO2} = 4.9181 + 0.6564 \text{ EST2}$ . Garis batas ini diperoleh dengan menyamakan dua fungsi diskriminan, yaitu  $Do = D1$  dan  $D1 = D2$ .

Keterangan lebih dini tentang banyaknya anak yang akan dilahirkan induk akan sangat berguna, antara lain untuk menyusun rencana perbaikan nutrisi induk, terutama induk yang akan melahirkan anak kembar. Kenyataan ini memberikan petunjuk untuk diteliti lebih lanjut tentang efek peningkatan sekresi endogen progesteron dan estradiol pada awal kebuntingan (menjelang bulan ke-2) serta hubungannya dengan kelangsungan hidup anak di dalam kandungan.

Keterangan tentang profil hormon dan metabolit darah pada bulan ke-1 kebuntingan belum dapat dipakai untuk memprediksi total bobot lahir anak ( $P>0.05$ ). Rataan total bobot lahir anak tunggal dan kembar 2 sampai 3 masing-masing adalah  $1.9 \pm 0.1$  dan  $3.4 \pm 0.2$  kg. Total bobot lahir ini masih berada dalam kisaran bobot lahir domba ekor tipis di Indonesia (Sitorus *et al.*, 1985; Utama, 1990; Subandriyo dan Inounu, 1995).

Prediksi total bobot lahir anak tunggal dan kembar 2 sampai 3 yang dilakukan dengan



Gambar 2.

analisis regresi ganda berdasarkan keterangan tentang profil hormon dan metabolit darah pada bulan ke-2, 3, dan 4 menghasilkan kisaran koefisien determinasi antara 33.3 dan 85.6% dengan standar error 9.7 sampai 28.0% (Tabel 3). Tabel 3 menunjukkan bahwa penggunaan keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan untuk memprediksi total bobot lahir anak tunggal dan kembar memberikan proporsi keterandalan prediksi yang sangat nyata ( $P < 0.01$ ), dengan koefisien determinasi masing-masing 80.2 dan 75.0% serta standar error 9.7 dan 15.4%. Koefisien determinasi akan meningkat untuk total lahir anak tunggal dan kembar masing-masing menjadi 81.8 dan 78.5% serta standar error menjadi 9.9 dan 15.5% jika keterangan tentang kadar progesteron dan estradiol pada bulan ke-3 juga digunakan. Namun persentase peningkatan koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing adalah 1.6 dan 3.5% dengan standar error meningkat 0.2 dan 0.1% jika dibandingkan dengan hanya menggunakan keterangan kadar

progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan. Demikian pula penggunaan keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, 3, dan 4 secara bersamaan akan meningkatkan koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing menjadi 84.21 dan 84.23% dengan standar error 9.9 dan 14.3%. Namun persentase peningkatan koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing hanya 2.4 dan 5.7% jika dibandingkan dengan penggunaan konsentrasi progesteron dan estradiol bulan ke-2 saja.

Prediksi total bobot lahir ternyata menurun jika hanya menggunakan keterangan konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-3 kebuntingan dengan koefisien determinasi untuk total bobot lahir tunggal dan kembar masing-masing 51.0 dan 33.3% serta standar error 15.3 dan 25.4%. Hal ini karena konsentrasi progesteron dan estradiol yang tinggi pada bulan ke-3, lebih banyak dimanfaatkan oleh fetus untuk membentuk

Tabel 3. Koefisien determinasi ( $R^2$ ) dan standar error (SE) dari rata-rata total bobot lahir (kg) anak tunggal dan kembar 2-3 berdasarkan profil hormon dan metabolit darah induk domba pada minggu 8, 12, dan 16 kebuntingan

Parameter <sup>1</sup>	Jumlah anak (ekor)			
	Tunggal (1)		Kembar (2)	
	$R^2$	SE	$R^2$	SE
	----- % -----			
1. a. PRO8, EST8	80.2	9.7	75.0	15.4
b. PRO8, EST8, PRO12, EST12	81.8	9.9	78.5	15.5
c. PRO8, EST8, PRO12, EST12, PRO16, EST16	84.2	9.9	84.2	14.3
2. a. PRO12, EST12	51.0	15.3	33.3	25.4
b. PRO12, EST12, PRO16, EST16	57.2	15.2	42.0	25.4
3. a. PRO8, EST8, TRI8, KOR8	85.6	8.8	82.8	13.8
4. a. PRO8, EST8, BHBA8, BUN8	81.3	10.1	79.0	15.3
5. a. TRI8, KOR8, BHBA8, BUN8	36.3	18.6	44.7	24.8
b. TRI8, KOR8, BHBA8, BUN8, TRI12, KOR12, BHBA12, BUN12	41.5	20.8	52.4	27.2
c. TRI8, KOR8, BHBA8, BUN8, TRI12, KOR12, BHBA12, BUN12, TRI16, KOR16, BHBA16, BUN16	55.7	22.7	69.6	28.0

<sup>1</sup>Konsentrasi PRO = Progesteron; EST = Estradiol; TRI = Triiodotironin, KOR = Kortisol; BHBA =  $\beta$ -OH butirrat; dan BUN = Nitrogen urea darah. Angka setelah singkatan adalah umur kebuntingan dalam minggu.

deoksikortikosteron (DOC), kortikosteron, dan kortisol yang berperan dalam memacu diferensiasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap kelenjar adrenal fetus (Djojosebagio, 1990b), sehingga pada saat ini terjadi pula peningkatan konsentrasi kortisol dalam serum induk (Gambar 1).

Prediksi total bobot lahir berdasarkan keterangan konsentrasi progesteron, estradiol, triiodotironin, dan kortisol pada bulan ke-2 kebuntingan ternyata mempunyai koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing sebesar 85.6 dan 82.8% dengan standar eror 8.8 dan 13.8%. Ini berarti bahwa tambahan keterangan konsentrasi triiodotironin dan kortisol pada bulan ke-2 setelah diketahui keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 hanya meningkatkan koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing 5.4% dan 7.8% serta hanya menurunkan standar eror 0.9 dan 1.6%. Demikian pula tambahan keterangan konsentrasi  $\beta$ -OH butirrat (BHBA) dan BUN pada bulan ke-2 setelah diketahui keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 hanya meningkatkan koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing menjadi 81.3 dan 79.0% dengan standar eror 10.1 dan 15.3%. Ini berarti bahwa tambahan keterangan konsentrasi triiodotironin dan kortisol pada bulan ke-2 setelah diketahui keterangan tentang konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 hanya meningkatkan koefisien determinasi untuk total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing 1.10 dan 4.0% dengan standar eror relatif sama. Prediksi total bobot lahir akan semakin tinggi lagi, jika digunakan keterangan konsentrasi hormon dan metabolit darah secara bersamaan mulai bulan ke-2, 3, dan 4 kebuntingan). Konsekuensinya harus lebih banyak data yang dikumpulkan.

Penggunaan keterangan konsentrasi triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirrat (BHBA), dan BUN secara bersamaan selama kebuntingan, tanpa melibatkan keterangan konsentrasi

progesteron dan estradiol, ternyata memberikan prediksi yang tidak nyata ( $P > 0.05$ ) terhadap total bobot lahir anak tunggal maupun kembar (Tabel 3). Ini berarti bahwa prediksi terhadap total bobot lahir anak tunggal maupun kembar kurang bermakna dengan menggunakan hormon dan metabolit darah tersebut. Hal ini mengingat konsentrasi hormon dan indikator metabolis tersebut lebih banyak dipengaruhi oleh neraca nutrisi induk selama kebuntingan (Foot *et al.*, 1984; Cummins *et al.*, 1984). Artinya, walaupun induk mengandung anak kembar, tetapi jika terjadi neraca energi positif, maka tidak akan terjadi perombakan lemak maupun protein (Piliang dan Djojosebagio, 1990) sebagai sumber energi bagi pertumbuhan fetus, sehingga rataan triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirrat dan BUN relatif tidak bervariasi dengan adanya perbedaan banyaknya anak yang akan dilahirkan (lihat Tabel 1).

Secara keseluruhan hasil prediksi terhadap total bobot lahir di atas menunjukkan bahwa, keterangan konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan sudah cukup baik digunakan untuk memprediksi total bobot lahir anak tunggal dan kembar masing-masing dengan koefisien determinasi 80.2 dan 75.0% serta standar eror 9.7 dan 15.4%. Ini berarti bahwa konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan mempunyai hubungan yang erat dengan total bobot lahir anak tunggal dan kembar. Keeratan hubungan peningkatan konsentrasi progesteron dan estradiol dalam serum induk pada bulan ke-2 kebuntingan dengan total bobot lahir anak, menunjukkan bahwa pada periode ini pertumbuhan embrio mulai pesat dan sangat dipengaruhi oleh perkembangan kelenjar uterus (Williams dan Provine, 1966; Miller dan Zhang, 1984; Arkaraviehien dan Kendle, 1990; Yamashita *et al.*, 1990; Arkaraviehien dan Kendle, 1992). Pada saat ini ke-2 hormon yang mempunyai sifat steroid anabolik itu sangat berperan dalam pembentukan rangka embrio yang berupa matrik organik dari beberapa asam amino glisin, prolin, hidroksiprolin, metionin,

lisin, hidroksilisin dan tiroksin (Djojoseobagio, 1990a). Bahkan telah dilaporkan bahwa progesteron dan estradiol dapat memodulasi ekspresi beberapa faktor tumbuh peptida dalam jaringan uterus (Schultz *et al.*, 1993; Robertson *et al.*, 1994; Tabibzadeh, 1994). Faktor-faktor tumbuh ini terutama insulin like growth factors (IGFs, IGF-I dan II) mempunyai peranan yang sangat penting dalam proses pertumbuhan tulang dan otot embrio di dalam kandungan (Holly dan Wass, 1989; Robinson *et al.*, 1995). Di samping itu, kedua hormon tersebut bersama-sama dengan triiodotironin dan hormon pertumbuhan bekerja secara sinergisme untuk memacu kerangka pertumbuhan tulang panjang dan otot skelet (Scow, 1959; Browne dan Thorburn, 1989). Selain itu, parathormon dan vitamin D yang berfungsi untuk mengontrol keseimbangan kalsium fetus kemudian akan mempengaruhi pembentukan tulang (Bates, *et al.*, 1962; Fowden, 1995), sebagai kerangka pertumbuhan fetus selanjutnya.

Peranan jaringan uterus sangat penting dalam penyediaan nutrisi maupun faktor-faktor tumbuh peptida, terutama insulin like growth factors (IGFs), serta dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup anak di dalam kandungan, memperjelas peranan hormon kebuntingan progesteron dan estradiol. Efek peningkatan sekresi endogen progesteron dan estradiol terhadap pertumbuhan dan perkembangan jaringan uterus, pada berbagai fase pertumbuhan anak selama di dalam kandungan perlu dikaji lebih lanjut. Peningkatan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar uterus akan meningkatkan ketersediaan zat-zat makanan maupun faktor-faktor pengatur pertumbuhan. Faktor-faktor ini sangat penting untuk menopang perkembangan embrio agar tumbuh lebih baik selama di dalam kandungan, sehingga mampu menghasilkan bobot lahir yang optimal. Hal ini mengingat bobot lahir merupakan kumulasi pertumbuhan sejak mulai zigot, embrio sampai fetus di dalam kandungan.

Keterangan konsentrasi progesteron dalam ng/ml (PRO2) dan estradiol dalam

pg/ml (EST2) pada bulan ke-2 kebuntingan untuk memprediksi total bobot lahir pada anak tunggal dalam kg (Y1) dan kembar 2 sampai 3 dalam kg (Y2) mengikuti persamaan regresi masing-masing:

$$Y1 = 0.588 + 0.114 \text{ PRO2} + 0.0851 \text{ EST2} \quad (R^2 = 0.80) \text{ dan}$$

$$Y2 = 0.555 + 0.215 \text{ PRO2} + 0.1290 \text{ EST2} \quad (R^2 = 0.75).$$

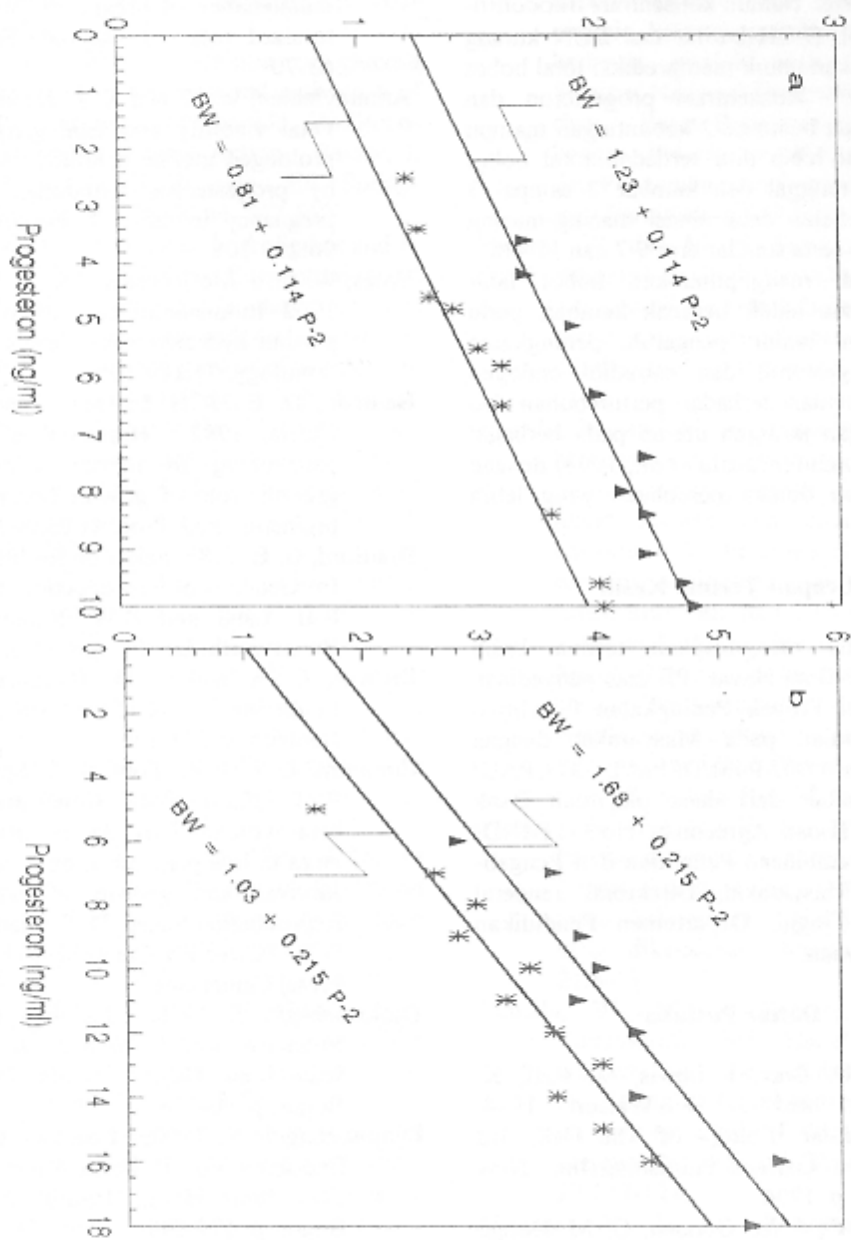
Hasil persamaan regresi tersebut dapat digambarkan menjadi suatu grafik hubungan antara total bobot lahir anak tunggal maupun kembar dengan konsentrasi progesteron pada bulan ke-2 kebuntingan berdasarkan pada konsentrasi estradiol tinggi untuk induk beranak tunggal dan kembar (7.54 dan 8.72 pg/ml) serta konsentrasi estradiol rendah (2.61 dan 3.68 pg/ml), seperti disajikan pada Gambar 3. Gambar tersebut menunjukkan bahwa pada konsentrasi progesteron yang sama, total bobot lahir akan semakin tinggi jika konsentrasi estradiol induk juga tinggi baik pada yang beranak tunggal maupun kembar. Hasil ini memperkuat pernyataan sebelumnya untuk meneliti lebih lanjut efek peningkatan sekresi endogen progesteron dan estradiol pada awal kebuntingan (menjelang bulan ke-2) serta hubungannya dengan pertumbuhan anak di dalam kandungan.

### Kesimpulan dan Saran

Konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, ke-3 dan ke-4 kebuntingan dapat digunakan untuk memprediksi banyaknya anak yang akan dilahirkan dengan proporsi kebenaran prediksi 86.7 sampai 95.6%. Namun konsentrasi triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat dan BUN kurang baik digunakan untuk memprediksi banyaknya anak. Konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan mampu memprediksi lebih dini terhadap banyaknya anak yang akan dilahirkan dengan proporsi kebenaran prediksi sebesar 86.7%.

Konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2, ke-3 dan ke-4 kebuntingan dapat digunakan untuk memprediksi total

### Total bobot lahir (kg)



Gambar 3.



berat lahir anak tunggal dan kembar masing-masing dengan koefisien determinasi 80.20 sampai 84.21% dan 75.0 sampai 84.23% serta standar eror 9.7 sampai 9.9% dan 14.3 sampai 15.4%. Namun konsentrasi triiodotironin, kortisol,  $\beta$ -OH butirat dan BUN kurang baik digunakan untuk memprediksi total berat lahir anak. Konsentrasi progesteron dan estradiol pada bulan ke-2 kebuntingan mampu memprediksi lebih dini terhadap total berat lahir anak tunggal dan kembar 2 sampai 3 dengan koefisien determinasi masing-masing 80 dan 75% serta standar eror 9.7 dan 15.4%.

Untuk mengoptimalkan berat lahir terutama pada induk beranak kembar, perlu dikaji lebih lanjut pengaruh peningkatan sekresi progesteron dan estradiol endogen hasil superovulasi terhadap pertumbuhan dan perkembangan jaringan uterus pada berbagai fase kebuntingan (Manalu *et al.*, 1998) dengan menggunakan domba percobaan yang lebih banyak.

#### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PAU-Ilmu Hayat IPB atas penyediaan dana melalui Proyek Peningkatan Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat dengan kontrak No. 007/P4M/DPPM/L.3311/PAU/1993 bersumber dari dana pinjaman Bank Dunia XXI (Loan Agreement No.3311-IND) Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan.

#### Daftar Pustaka

- Albert, B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Robert and J. D. Watson. 1994. *Molecular Biology of The Cell*. 3rd Edition. Garland Publishing Inc., New York. p. 1294.
- Annisson, E. F., J. M. Gooden, G. M. Houge and G. H. McDowell. 1984. Physiological cost of pregnancy and lactation in the ewe. In: *Reproduction in Sheep*. D. R. Lindsay, D. T. Pearce Ed. Cambridge University Press, Cambridge. p. 174-181.
- Arkaraviehien, W. K. and K. E. Kendle. 1990. Critical progesterone requirement for maintenance of pregnancy in ovariectomized rats. *J. Reprod. Fertil.* 90: 63-70.
- Arkaraviehien, W. K. and K. E. Kendle. 1992. Fetal viability and fetal growth after prolonged uterine contractions induced by progesterone withdrawal in late pregnancy in rats. *J. Reprod. Fertil.* 90:299-308.
- Bates, W. K., J. McGowen and R. V. Talmage. 1962. Influence of the parathyroids on plasma hydroxyproline levels. *Endocrinology*. 71:189-195.
- Bauman, D. E., J. H. Eisemann and W. B. Currie. 1982. Hormonal effects on partitioning of nutrients for tissue growth: role of growth hormone and prolactin. *Fed. Proc.* 41:2538-2544.
- Bradford, G. E. 1985. Selection for litter sizes. In: *Genetics of Reproduction in Sheep*. R.B. Land and D.W. Robinson Ed. Butterworth, London. pp. 3-18.
- Browne, C. A. and G. D. Thorburn. 1989. Endocrine control of fetal growth. *Biol. Neonate* 55:331-346.
- Cummins, L. J., J. Z. Foot, S. A. Spiker and P. C. Flinn. 1984. Concentration of beta-hydroxy butyrate in plasma of ewes in late pregnancy, early lactation, survival and growth of lamb. In: *Reproduction Sheep*. D. R. Lindsay and D. T. Pearce Ed. Cambridge University Press, Cambridge.
- Djojosoebagio, S. 1990a. Fisiologi Kelenjar Endokrin. Vol. I. Pusat Antar Universitas Ilmu Hayat, Institut Pertanian Bogor. p. 90-136.
- Djojosoebagio, S. 1990b. Fisiologi Kelenjar Endokrin. Vol. II. Pusat Antar Universitas Ilmu Hayat, Institut Pertanian Bogor. p. 177-242.
- Dziuk, P. J. 1992. Embryonic development and fetal growth. *Anim. Reprod. Sci.* 28:299-308.

- Egan, A. R. 1984. Nutrition for reproduction. In: *Reproduction in Sheep*. D. R. Lindsay and D. T. Pearce Ed. Cambridge University Press, Cambridge. p. 262-268.
- Fain, J. N. 1979. Inhibition of glucose transport in fat cells and activation of lipolysis by glucocorticoids. In: *Glucocorticoid Hormone Action*. Baxter, J. D. and G. G. Rousseau Ed. Springer-Verlag, New York. pp. 547-560.
- Foot, J. Z., L. J. Cummins, S. A. Spiker and P. C. Flinn. 1984. Concentration of  $\beta$ -hydroxy butyrate in plasma of ewes in late pregnancy and early lactation, and survival and growth of lambs. In: *Reproduction in Sheep*. D. R. Lindsay and D. T. Pearce Ed. Cambridge University Press, Cambridge. p. 187-190.
- Fowden, A. L. 1995. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod. Fertil. Dev.* 7: 351-363.
- Gemmell, R.T. 1995. A Comparative study of the corpus luteum. *Reprod. Fertil. Dev.* 7:303-312.
- Holly, J. M. P. and J. A. H. Wass. 1989. Insulin-like growth factors: autocrine, paracrine, or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent development. *J. Endocrinol.* 122:611-618.
- Jarrell, V. L. and P. J. Dziuk. 1991. Effect of number of corpora lutea and fetuses on concentrations of progesterone in blood of goats. *J. Anim. Sci.* 69:770-773.
- Lewis, K. J., P. C. Molan, J. J. Bass and P. D. Gluckman. 1988. The lipolytic activity of low concentrations of insulin-like growth factors in ovine adipose tissue. *Endocrinology* 122:2554-2557.
- Lindner, H. R. 1964. Comparative aspects of cortisol transport: Lack of firm binding to plasma protein in domestic ruminants. *J. Endocrinol.* 28:301-320.
- Manalu, W. 1998. Perubahan konsentrasi progesteron dalam serum induk domba dari fase luteal ke fase plasental kebuntingan: pengaruh jumlah anak. *Buletin Peternakan* 22 (in press).
- Manalu, W. dan M. Y. Sumaryadi. 1996a. Konsentrasi triiodotironin dan kortisol dalam serum induk domba selama periode kebuntingan dan laktasi pada berbagai jumlah anak. *Prosiding Seminar Nasional Peternakan dan Veteriner*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, Departemen Pertanian. p 957-962.
- Manalu, W. dan M. Y. Sumaryadi. 1996b. Pengaruh peningkatan sekresi progesteron selama periode kebuntingan dalam merangsang pertumbuhan fetus pada domba. *J. Ilmu Pertanian Indonesia* 6: 51-57.
- Manalu, W. and M. Y. Sumaryadi. 1998a. Maternal serum progesterone concentration during gestation and mammary gland growth and development at parturition in Javanese thin-tail ewes carrying a single or multiple fetuses. *Small Ruminant Res.* 27:131-136.
- Manalu, W. and M. Y. Sumaryadi. 1998b. Maternal serum progesterone concentration during pregnancy and lamb birth weight at parturition in Javanese thin-tail ewes with different litter sizes. *Small Ruminant Res.* 30:163-169.
- Manalu, W. dan M. Y. Sumaryadi. 1998c. Perubahan status energi pada induk domba ekor tipis dengan bertambahnya umur kebuntingan dan jumlah fetus yang dikandung. *Buletin Peternakan* 22:8-13.
- Manalu, W., M. Y. Sumaryadi and N. Kusumorini. 1996. The effects of fetal number on the concentrations of circulating maternal serum progesterone and estradiol of does during late pregnancy. *Small Ruminant Res.* 23:117-124.
- Manalu, W., M. Y. Sumaryadi and N. Kusumorini. 1997. Maternal serum concentrations of total triiodothyronine, tetraiodothyronine and cortisol in different status of pregnancy during

- late pregnancy in Ettawah-cross does. *Asian-australasian J. Anim. Sci.* 10: 385-390.
- Manalu, W., M.Y. Sumaryadi, Sudjatmogo, and A. S. Satyaningtjas. 1998. Effect of superovulation on maternal serum progesterone concentration, uterine and fetal weights at weeks 7 and 15 of pregnancy in Javanese thin-tail ewes. *Small Rumin. Res.* 30:171-176.
- McDonald, L. E. 1980. *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 3rd Edition. Lea and Febiger, Philadelphia. pp.560.
- Miller, B.G. and X. Zhang. 1984. Protein secreted by the endometrium of the ewe during pregnancy. In: *Reproduction in Sheep*. D. R. Lindsay and D. T. Pearce Ed. Cambridge University Press, Cambridge. p. 134-136.
- Obst, J. M., T. Boyes and T. Chaniago. 1980. Reproductive performance of Indonesian sheep and goats. *Proc. Aust. Soc. Anim. Prod.* 13:321-324.
- Paterson, J. Y. F. and F. A. Harrison. 1967. The specific activity of plasma cortisol in sheep during continuous infusion of [1,2-3] cortisol and its relation to the rate of cortisol secretion. *J. Endocrinol.* 37:269-277.
- Piliang, W. G. dan S. Djojoseobagio. 1990. *Fisiologi Nutrisi*. Volume I. Pusat Antar Universitas Ilmu Hayat, Institut Pertanian Bogor. p. 187-245.
- Piper, L. R. and B. M. Bindon. 1984. Ovulation rate as selection criterion for improving litter size in Merino sheep. In: *Reproduction in Sheep*. D.R. Lindsay and D.T. Pearce Ed. Cambridge University Press, Cambridge. p. 237-239.
- Refsal, K. R., J. V. Marteniuk, C. S. F. Williams and R. F. Nachreiner. 1991. Concentrations of estrone sulfate in peripheral serum of pregnant goats: Relationship with gestation length, fetal number and the occurrences of fetal death in utero. *Theriogenology* 36: 449-461.
- Robertson, S. A., R. E. Seamark, L. J. Guilbert and T. G. Wegmann. 1994. The role of cytokines in gestation. *CRC Critical Rev. Immunol.* 14:239-92.
- Robinson, J., S. Chidzanja, K. Kind, F. Lok, P. Owens and J. Owens. 1995. Placental control of fetal growth. *Reprod. Fertil. Dev.* 7:333-344.
- Schultz, G. A., A. Hahnel, Arcellana-Panlilio, L. Wang, S. Goubau, A. Watson and M. Harvey. 1993. Expression of IGF ligand and receptor genes during preimplantation mammalian development. *Mol. Reprod. Dev.* 35:414-420.
- Scow, R. O. 1959. Effect of growth hormone and thyroxine on growth and chemical composition of muscle, bone, other tissues in thyroidectomized-hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.* 196: 859-865.
- Sitorus, S. S., S. Ginting, J. E. Van Eys and I. Inounu. 1985. Effect of level of feeding and litter size on milk yield and composition from Javanese Ewes. Working Paper 65:1-7.
- Subandriyo dan I. Inounu. 1995. Persaingan antar anak domba proliflik lahir kembar dua pada pemeliharaan Pra dan Pascalahir. *Prosiding Seminar Sains dan Teknologi Peternakan*. Balai Penelitian Ternak Ciawi, Bogor. p. 50-55.
- Sumaryadi, M. Y. and W. Manalu. 1995. The effects of corporaluteal number on serum progesterone and estradiol of ewes during luteal phase of estrous cycle and pregnancy. *Bull. Anim. Sci. Special Edition*: 231-235.
- Sumaryadi, M. Y. dan W. Manalu. 1996. Pengaruh jumlah fetus terhadap konsentrasi progesteron dalam serum induk domba selama fase plasentasi periode kebuntingan. *Prosiding Seminar Nasional Peternakan dan Veteriner*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, Departemen Pertanian. Halaman 441-445.
- Sutama, I. K. 1990. Lactation performance and preweaning lamb growth in

Javanese thin-tail sheep. Ilmu dan Peternakan 4:297-302.

- Sutama, I. K. 1992. Reproductive development and performance of small ruminants in Indonesia. In: New Technology for Small Ruminant Production in Indonesia. P. Ludgar and S. Scolz Ed. Winrock International Institute for Agriculture Development, Morritton, Arkansas. p. 7-14.
- Tabibzadeh, S. 1994. Role of cytokines in endometrium and at the maternal interface. *Reprod. Med. Rev.* 3:11-28.
- Tiesnamurti, B. 1992. Reducing the preweaning mortality rate of Javanes thin-tail sheep. In: New Technology for Small Ruminant Production in Indonesia. P. Ludgar and S. Scolz Ed. Winrock International Institute for Agriculture

Development, Morritton, Arkansas. p. 71-80.

- Umo, I., R. J. Fitzpatrick and W. R. Ward. 1976. Parturition in the goat: Plasma concentrations of postaglandin F and steroid hormones and uterine activity during late pregnancy and parturition. *J. Endocrinol.* 68:383-389.
- Williams, H. E. and H. T. Provine. 1966. Effects of estradiol on glycogen synthetase in the rat uterus. *Endocrinology* 78:786-796.
- Yamashita, S., R. R. Newbold, J. A. Melachlan and K. S. Korach. 1990. The role of estrogen receptor in uterine epithelial proliferation and cytodifferentiation in neonatal mice. *Endocrinology* 127:2456-2463