



Kumpulan Naskah Orasi Ilmiah  
Guru Besar Institut Pertanian Bogor

# **Strategi Peningkatan Produksi Protein Hewani melalui Kajian Bioteknologi Terbarukan dan Pendekatan Kesehatan Hewan**

Editor:  
Dewi Apri Astuti

Muladno | Wasmen Manalu | Toha Sutardi | Wiranda Gentini Piliang  
Nahrowi Ramli | Luki Abdullah | Iman Rahayu Hidayati Soesanto  
Dewi Apri Astuti | Dondin Sajuthi | Agik Suprayogi  
Mirnawati Bachrum Sudarwanto | I Wayan Teguh Wibawan  
Bambang Pontjo Priosoeryanto | Yanto Santosa

**Judul Buku:**

Strategi Peningkatan Produksi Protein Hewani melalui  
Kajian Bioteknologi Terbaru dan Pendekatan Kesehatan Hewan

**Penulis:**

Muladno, Wasmen Manalu, Toha Sutardi, Wiranda Gentini Piliang,  
Nahrowi Ramli, Luki Abdullah, Iman Rahayu Hidayati Soesanto,  
Dewi Apri Astuti, Dondin Sajuthi, Agik Suprayogi,  
Mirnawati Bachrum Sudarwanto, I Wayan Teguh Wibawan,  
Bambang Pontjo Priosoeryanto, Yanto Santosa

**Editor:**

Dewi Apri Astuti

**Editor Tipografi:**

Yoni Elviandri

**Penata Isi dan Desain Sampul:**

Andreas Levi Aladin

**Jumlah Halaman:**

518 + 12 halaman romawi

**Edisi/Cetakan:**

Cetakan 1, September 2016

Cetakan 2, Januari 2017

**PT Penerbit IPB Press**

Anggota IKAPI

IPB Science Park Taman Kencana

Jl. Taman Kencana No. 3, Bogor 16128

Telp. 0251 - 8355 158 E-mail: ipbpress@ymail.com

ISBN: 978-979-493-940-6

Dicetak oleh IPB Press Printing, Bogor - Indonesia

Isi di Luar Tanggung Jawab Percetakan

© 2017, HAK CIPTA DILINDUNGI OLEH UNDANG-UNDANG

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh  
isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

# DAFTAR ISI

<b>SAMBUTAN REKTOR</b> .....	v
<b>KATA PENGANTAR KETUA DEWAN GURU BESAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix

## **BAB I. PROLOG**

<b>Dewi Apri Astuti</b> .....	xi
-------------------------------	----

## **BAB II. BIBIT TERNAK**

1. Menata Perbibitan Ternak dalam Menjamin Ketersediaan Bibit Ternak di Indonesia <b>Muladno</b> .....	3
2. Pemanfaatan Kelimpahan Folikel untuk Menghasilkan Keturunan yang Unggul <b>Wasmen Manalu</b> .....	23

## **BAB III. PAKAN TERNAK**

3. Peluang dan Tantangan Pengembangan Ilmu-Ilmu Nutrisi Ternak <b>Toha Sutardi</b> .....	77
4. Strategi Penyediaan Pakan Ternak Berkelanjutan Melalui Pemanfaatan Energi Alternatif <b>Wiranda Gentini Piliang</b> .....	113
5. Pakan Potensial Masa Depan dalam mendukung Sistem Peternakan Tropika Modern Berkelanjutan dan Berdaya Saing Tinggi <b>Nahrowi Ramli</b> .....	151
6. Mewujudkan Konsentrat Hijau ( <i>Green Concentrate</i> ) dalam Industri Baru pakan untuk mendorong Kemandirian Pakan dan Daya Saing Peternakan Nasional <b>Luki Abdullah</b> .....	189

**PEMANFAATAN KELIMPAHAN FOLIKEL  
UNTUK MENGHASILKAN KETURUNAN  
YANG UNGGUL**



**Wasmen Manalu**

**Guru Besar Tetap Fakultas Kedokteran Hewan  
Tanggal Orasi Ilmiah: 23 Mei 2015**

**Pendahuluan**

Ternak lokal Indonesia sudah beradaptasi baik dengan lingkungan tropika lembap sehingga bisa bertahan hidup di lingkungan yang panas dan kelembapan tinggi. Sebagai kompensasi atas adaptasi terhadap lingkungan panas dan lembap, laju metabolisme ternak lokal daerah tropis menjadi ditekan untuk mencegah penumpukan panas tubuh akibat perolehan panas dari lingkungan dan terhambatnya pembuangan panas dari tubuh akibat kelembapan udara yang tinggi. Sebagai adaptasi terhadap lingkungan tropika lembap ini ialah bobot badan yang lebih kecil dengan laju metabolisme yang ditekan sehingga tidak mengganggu termoregulasi.

Akibat adaptasi ini, laju metabolisme menjadi lebih rendah dan ditekan dengan membatasi konsumsi pakan, mengurangi laju metabolisme dengan menekan produksi hormon-hormon metabolisme, seperti tiroksin. Selain itu, aktivitas produksi dan reproduksi juga menjadi kurang optimum akibat tertekannya produksi hormon-hormon metabolisme dan reproduksi sehingga menekan daya reproduksi dan produksi. Ternak impor akan mengalami cekaman panas yang lebih tinggi lagi karena ternak tersebut umumnya dikembangkan di daerah beriklim sedang dan dingin sehingga kalau dipelihara di lingkungan tropika lembap akan mengalami cekaman panas yang lebih tinggi sehingga akan mengganggu proses pertumbuhan, reproduksi, dan produksi.

Hasil penelitian telah membuktikan bahwa cekaman panas menekan produksi hormon tiroksin (Bell *et al.* 1989) dan konsumsi pakan sehingga mengurangi dan menekan semua proses metabolisme, khususnya anabolisme yang menyangkut reproduksi, pertumbuhan, dan produksi. Cekaman panas juga terbukti menekan produksi hormon reproduksi, seperti progesteron dan laktogen plasenta serta penurunan ukuran plasenta secara drastis (Bell *et al.* 1987; Bell *et al.* 1989) yang akhirnya berdampak pada hambatan pertumbuhan fetus. Penelitian yang sangat intensif tentang cekaman panas pada sapi perah dilakukan di Israel dan hasilnya menunjukkan bahwa cekaman panas terbukti menekan sintesis dan sekresi hormon-hormon reproduksi sehingga menekan semua proses reproduksi mulai dari tingkah laku reproduksi, keberhasilan kawin, fertilisasi, implantasi, dan kebuntingan secara

keseluruhan (Flamenbaum dan Galon 2010). Penggunaan teknologi penyiraman air dan angin tiruan untuk mengurangi dampak cekaman panas terbukti berhasil mengatasi dampak buruk cekaman panas pada reproduksi dan produksi (Flamenbaum dan Galon 2010).

Kendala utama yang dihadapi oleh dunia peternakan di Indonesia ialah populasi induk produktif yang rendah, dampak cekaman panas pada penurunan daya reproduksi dan produksi sehingga anak-anak yang dihasilkan pun tidak tumbuh dengan optimum. Pengalaman di lapangan selama melakukan penelitian menunjukkan bahwa keberhasilan kawin dan bunting induk yang sudah estrus tidak maksimum. Dari jumlah induk yang dikawinkan hanya sebagian yang berhasil bunting. Dari ternak yang berhasil bunting di awal perkawinan, sebagian mengalami kegagalan kebuntingan sehingga tidak semua berhasil melahirkan. Dari induk yang berhasil melahirkan, bobot lahir dan kebugaran anak yang dihasilkan tidak maksimum sehingga kematian anak prasapah masih tinggi. Pertumbuhan anak mamalia dari lahir sampai sapih ditentukan juga oleh tingkat produksi susu induk. Produksi susu induk selama masa prasapah juga rendah akibat hambatan biologis dan fisiologis serta ketersediaan nutrisi untuk menopang produksi susu yang optimum. Dari jumlah anak yang berhasil disapah, laju pertumbuhan juga tidak maksimum akibat keterbatasan kesediaan pakan dan nutrisi serta manajemen yang kurang optimum. Akibatnya, untuk mencapai bobot pasar, anak yang dihasilkan membutuhkan waktu pemeliharaan yang lebih lama.

Masalah utama ialah tumbuh kembang anak dalam kandungan tidak optimum, bobot lahir di bawah normal, dan produksi susu induk yang tidak mencukupi sehingga banyak anak yang dilahirkan akhirnya mati sebelum mencapai umur penyapihan atau umur dipasarkan. Usaha untuk memperbaiki sekresi endogen hormon kebuntingan diharapkan memperbaiki proses kebuntingan itu sendiri sehingga akan memperbaiki pertumbuhan prenatal dan memperbaiki fenotipe pertumbuhan anak yang dihasilkan sehingga bisa tumbuh dan berkembang lebih baik dan lebih unggul di daerah tropika lembap.

## Peran Hormon Kebuntingan dalam Perkembangan Prenatal

Produktivitas ternak mamalia sangat ditentukan oleh keberhasilan reproduksi induk untuk menghasilkan anak yang sehat dan kuat serta berdaya tahan hidup dan tumbuh baik sejak lahir sampai penyapihan dan dewasa untuk digunakan sebagai bakalan untuk dipotong atau sebagai induk. Pertumbuhan anak dan daya tahan hidup serta kesehatan anak setelah lahir sampai dewasa sangat ditentukan oleh pertumbuhan dan perkembangan prenatal dan hasil akhirnya bobot lahir. Pembatas utama dalam produksi ternak ialah rendahnya bobot lahir dan daya hidup anak. Jumlah dan bobot anak yang disapah ditentukan oleh bobot lahir anak, daya tahan anak selama pertumbuhan dan perkembangan prasapah, serta produksi susu induk selama laktasi.

Sinyal utama yang mengawali proses reproduksi pada hewan ternak mamalia betina ialah hormon reproduksi estrogen yang dihasilkan oleh folikel yang sedang berkembang sebelum ovulasi pada masa estrus dan progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum dan plasenta selama periode kebuntingan. Hormon-hormon kebuntingan inilah yang menjadi sinyal awal yang akan memulai proses reproduksi secara komprehensif mulai dari persiapan ovum dan sperma, fertilisasi, persiapan uterus untuk implantasi, perkembangan plasenta, embrio, serta fetus (Evain-Brion 1994; Gicquel dan Le Bouc 2006; Fowden *et al.* 2008; Gad *et al.* 2011) yang pada akhirnya akan memengaruhi aliran nutrisi ke embrio dan fetus yang sedang berkembang (Fowden *et al.* 2006; Sferuzzi-Perri *et al.* 2013) dan ekspresi genetik pada embrio dan fetus (Jansson dan Powell 2007; Fowden *et al.* 2008; Fowden dan Forhead 2009; Gad *et al.* 2011) yang selanjutnya akan memengaruhi bobot lahir, pertumbuhan prasapah sampai umur dewasa, dan umur potong (Browne dan Thornburn 1989; Evain-Brion 1994; Gicquel dan Le Bouc 2006; Jansson dan Powell 2007). Hormon kebuntingan yang sama juga akan memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu untuk mempersiapkan kolostrum untuk membantu sistem kekebalan dan pertahanan tubuh anak yang baru lahir dan susu sebagai makanan bagi anak yang akan dilahirkan sehingga perkembangan prasapah menjadi lebih baik.

Bobot lahir anak ditentukan oleh proses dan lingkungan selama pertumbuhan prenatal (pertumbuhan selama di dalam kandungan) yang merupakan kumulasi pertumbuhan sejak zigot berkembang menjadi embrio dan fetus sampai dilahirkan (Dziuk 1992). Bobot lahir merupakan hasil akhir kerja sistem hormon dan faktor pertumbuhan yang kompleks yang mengatur pertumbuhan dan perkembangan uterus dan plasenta serta embrio dan fetus (Fowden *et al.* 2005; Foxcroft *et al.* 2006; Foxcroft *et al.* 2009). Pertumbuhan prenatal ditentukan oleh lingkungan uterus dan plasenta (Ashworth 1992; Spencer dan Bazer 2004; Fowden *et al.* 2008) dan tingkat vaskularitas utero-plasenta (Reynolds dan Redmer 1995) yang menentukan penyediaan nutrisi dan oksigen bagi fetus yang sedang berkembang (Wallace *et al.* 1997; Pere dan Etienne 2000; Fowden *et al.* 2006; Vallet dan Frecking 2007). Hambatan pertumbuhan serta perkembangan uterus dan plasenta selama kebuntingan akan memodulasi status endokrin serta ekspresi gen-gen yang berkaitan dengan perkembangan (Wu *et al.* 1988a,b; Pere *et al.* 1997; Wallace *et al.* 1997; Town *et al.* 2004; Town *et al.* 2005; Tse *et al.* 2008; Gad *et al.* 2011; Gondret *et al.* 2013) yang selanjutnya juga membatasi pertumbuhan dan perkembangan embrio serta fetus yang akhirnya akan menurunkan bobot lahir dan daya tahan hidup anak dengan laju pertumbuhan pascalahir yang rendah (Milligan *et al.* 2002; Quiniou *et al.* 2002; Ohtaki *et al.* 2012; Everett-Hincks *et al.* 2014). Dengan demikian, ketersediaan hormon-hormon kebuntingan yang dihasilkan oleh folikel, korpus luteum, dan plasenta (Ricketts dan Flint 1980) selama periode kebuntingan sangat berperan dalam pertumbuhan jaringan uterus, pertumbuhan dan perkembangan embrio dan fetus, pertumbuhan dan perkembangan plasenta, dan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu, yang secara keseluruhan akan menentukan keberhasilan induk untuk membesarkan anak sampai penyapihan yang merupakan tujuan akhir proses reproduksi.

### Perubahan Sekresi Hormon Sejak Estrus Hingga Partus

Keberhasilan kebuntingan pada seekor induk sangat ditentukan oleh pola sekresi hormon selama estrus. Selama siklus estrus, estrogen disintesis oleh folikel yang sedang tumbuh dan berkembang dan kemudian setelah ovulasi, progesteron disintesis dan disekresikan oleh

korpus luteum dan oleh plasenta setelah plasentasi (Ash dan Heap 1975; Flowers *et al.* 1991; Przala *et al.* 1985). Pada fase proestrus siklus berahi hewan mamalia betina, atas perangsangan *follicle stimulating hormone* (FSH) yang dilepaskan oleh hipofisis, folikel di ovarium akan berkembang dan mengalami pematangan menjadi folikel de Graaf yang siap melepaskan ovum. Dalam proses pematangan folikel tersebut, sel-sel steroidogenik dalam folikel akan mengalami diferensiasi sehingga menjadi aktif mensintesis estrogen. Semakin mendekati pematangan folikel, kapasitas sintesis estrogen semakin tinggi sehingga terjadi lonjakan sekresi estrogen yang terlihat pada peningkatan konsentrasi estrogen dalam darah induk beberapa jam sebelum ovulasi (Bindon *et al.* 1979). Sekresi estrogen yang meningkat drastis ini akan memicu pelepasan *luteinizing hormone* (LH) dari hipofisis yang selanjutnya akan memicu proses pelepasan ovum dari folikel de Graaf, yang dikenal dengan proses ovulasi. LH tersebut juga akan merangsang diferensiasi sel-sel steroidogenik folikel ovarium untuk selanjutnya mengalami diferensiasi menjadi sel-sel luteal yang berfungsi mensintesis dan mensekresi progesteron (Wiltbank dan Niswender 1992), relaksin (Kendall *et al.* 1978), dan beberapa faktor pertumbuhan, seperti *insulin-like growth factor 1* atau IGF-I (Einspanier *et al.* 1990; Spicer *et al.* 1993), dan *fibroblast growth factor* (Stirling *et al.* 1991).

Dengan semakin matangnya sel-sel lutein pada korpus luteum, aktivitas enzim yang berperan dalam sintesis progesteron mulai meningkat (Wiltbank dan Niswender 1992) yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi progesteron dalam serum induk sekitar 2–3 hari setelah ovulasi (Sumaryadi dan Manalu 1995), sementara aktivitas untuk mensintesis estrogen menjadi berkurang sehingga terjadi penurunan sekresi estrogen. Selama fase luteal siklus berahi, sekresi progesteron dan relaksin akan meningkat sesuai dengan pematangan sel-sel lutein sampai akhirnya menjadi lisis akibat pengaruh prostaglandin yang dihasilkan oleh uterus jika tidak terjadi kebuntingan. Hormon-hormon inilah yang utama mengawali perubahan histologis di uterus sebagai persiapan untuk implantasi dan pertumbuhan dan perkembangan uterus dan embrio pada awal kebuntingan yang diikuti oleh pertumbuhan dan perkembangan fetus dan plasenta sampai kelahiran (Gray *et al.* 2001; Spencer dan Bazer 2002; Spencer dan Bazer 2004; Spencer *et al.* 2004).

Jika ovum yang dilepaskan oleh folikel dibuahi oleh sperma, zigot akan berkembang menjadi embrio dan bagian embrio yang disebut trofoblast akan menghasilkan protein trofoblast yang mirip dengan interferon (Geisert *et al.* 1982a,b; Ashworth 1992; Gandolfi *et al.* 1992; Imakawa *et al.* 1994; Mann *et al.* 2006), yang selanjutnya akan menekan sintesis prostaglandin sehingga korpus luteum tetap bertahan dan menghasilkan progesteron untuk mempertahankan kebuntingan. Selama fase luteal kebuntingan ini konsentrasi progesteron meningkat dengan meningkatnya jumlah korpus luteum (Pant *et al.* 1977; Quirke *et al.* 1979; Jarrell dan Dziuk 1991; Sumaryadi dan Manalu 1995), namun rasio konsentrasi progesteron, dan juga estradiol, per korpus luteum menjadi turun (Manalu 1998). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penurunan ukuran masing-masing korpus luteum dan kemungkinan jumlah sel-sel luteal yang aktif mensintesis hormon, dengan peningkatan jumlah korpus luteum pada satu sisi ovarium. Sekresi hormon lain, seperti relaksin dan faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh korpus luteum, juga akan meningkat sejak fase luteal kebuntingan ini.

Pada hewan politokus, jumlah ovum yang dibuahi dan implantasi umumnya lebih dari satu. Dalam proses implantasi, proses yang dipicu oleh sekresi hormon dan faktor pertumbuhan sebelumnya akan merangsang pertumbuhan trofoblast dan endometrium sehingga terjadi pertautan antara trofoblast dengan endometrium uterus yang berakhir dengan pembentukan plasenta yang fungsional (Guillomot 1994). Dengan demikian, jumlah fetus yang berhasil mengalami implantasi juga akan menentukan massa plasenta (Ratray *et al.* 1974; Schoknecht *et al.* 1991). Fase kebuntingan ini disebut juga fase plasenta. Pada berbagai spesies hewan, seperti domba, plasenta berfungsi sebagai kelenjar penghasil progesteron (Ash dan Heap 1975; Ricketts dan Flint 1980; Przala *et al.* 1985; Flowers *et al.* 1991). Pada fase plasenta periode kebuntingan ini, plasenta juga mulai menghasilkan laktogen plasenta (Hayden *et al.* 1979; Hayden *et al.* 1980; Taylor *et al.* 1980; Butler *et al.* 1981; Schoknecht *et al.* 1991; Byatt *et al.* 1992) dan sedikit estrogen. Induk dengan ovulasi ganda (atau yang mempunyai korpus luteum yang lebih banyak) juga mempunyai fetus atau anak yang lebih banyak. Jumlah anak yang dikandung berkorelasi positif dengan bobot plasenta (Ratray *et al.* 1974; Schoknecht *et al.* 1991; Manalu 1999a). Selain itu, ukuran dan bobot plasenta pada suatu jumlah anak tertentu

sangat memengaruhi pertumbuhan fetus (Robinson *et al.* 1995). Dengan demikian, semakin banyak jumlah anak, atau semakin besar ukuran plasenta, semakin tinggi juga sekresi hormon-hormon yang dihasilkan oleh plasenta (Manalu 1999a). Pada hewan politokus, konsentrasi progesteron dan estrogen dalam darah induk akan meningkat dengan meningkatnya jumlah fetus yang dikandung (Hayden *et al.* 1980; Butler *et al.* 1981; Jarrell dan Dziuk 1991; Manalu *et al.* 1996; Manalu dan Sumaryadi 1998c,d; Sumaryadi dan Manalu 1999a,b).

Pada periode kebuntingan ini, plasenta juga mulai menghasilkan laktogen plasenta (Buttle dan Forsyth 1976; Hayden *et al.* 1979; Hayden *et al.* 1980; Taylor *et al.* 1980; Butler *et al.* 1981; Schoknecht *et al.* 1991) yang konsentrasinya dalam darah induk meningkat terus sampai menjelang kelahiran. Peningkatan laktogen plasenta dapat merangsang sekresi *insulin-like growth factor* 1 dan 2 (Byatt *et al.* 1992). Pada fase plasentasi periode kebuntingan ini, estrogen juga mulai meningkat dan peningkatan yang dramatis terjadi menjelang kelahiran (Umo *et al.* 1976). Dalam keadaan cekaman panas, seperti kemungkinan besar terjadi di Indonesia, bobot plasenta menurun drastis, dan konsentrasi progesteron, kortisol, dan laktogen plasenta pada kebuntingan lanjut berkurang pada domba yang kena cekaman panas (Bell *et al.* 1987; Bell *et al.* 1989).

Dari uraian di atas terlihat jelas adanya suatu irama sekresi hormon-hormon yang berubah sejak estrus sampai akhir kebuntingan yang pengaturan sekresinya mengikuti tempo yang tepat untuk menghasilkan suatu orkestra perubahan dalam uterus, plasenta, dan kelenjar susu untuk menjamin kelangsungan hidup, pertumbuhan dan perkembangan embrio dan fetus di kandungan yang akan menentukan pertumbuhan dan perkembangan anak setelah lahir sampai dewasa. Berikut ini akan diuraikan bagaimana irama sekresi hormon tersebut menciptakan suatu orkestra yang baik untuk menciptakan sinkroni antara embrio atau fetus dengan uterus atau plasenta dalam pemeliharaan kebuntingan dan pertumbuhan serta perkembangan fetus, dan dalam perangsangan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu untuk menyiapkan sistem kekebalan bagi anak melalui kolostrum dan makanan bagi anak yang baru lahir sampai penyapihan.

langsung berkaitan dengan pengaturan ekspresi gen untuk memandu pertumbuhan dan diferensiasi embrio (Ashworth 1992; Gandolfi *et al.* 1992).

Ketika embrio bertaut dengan epitelium lumen uterus, keadaan ini merangsang diferensiasi sel-sel stroma yang ada di tempat pertautan yang dikenal dengan reaksi desidualisasi. Reaksi desidualisasi memerlukan kerja awal hormon steroid (Psychoyos 1973) yang di antaranya paling dominan adalah estrogen dan progesteron. Pertautan embrio memerlukan estrogen (yang sekresinya meningkat jauh sebelum implantasi, yaitu sebelum ovulasi) dan perangsangan diferensiasi sel stroma bergantung pada kehadiran progesteron (Mulholland *et al.* 1994) yang sudah meningkat jauh sebelum implantasi.

Setelah embrio memasuki ruangan uterus pada tahap morula dan kemudian berubah menjadi blastosis, blastosis tersebut akan mulai mengalami pemanjangan yang cepat dan ekstensif dan membentuk suatu rongga berfilamen yang mengisi keseluruhan panjang tanduk uterus. Selama periode pra-pertautan ini, konseptus mendapatkan makanan dari medium uterus untuk menopang perkembangannya (Pope 1988; Guillomot 1994; Satterfield *et al.* 2009). Sel-sel trofoblast mengambil bahan-bahan dari lingkungan uterus dengan cara endositosis dan fagositosis (Wintenberger-Torres dan Flechon 1974).

Peningkatan sekresi estrogen pada saat estrus akan merangsang pertumbuhan dan perkembangan jaringan kelenjar uterus. Pertumbuhan kelenjar susu uterus sampai siap menghasilkan "susu uterus" berada di bawah kontrol hormon-hormon yang dihasilkan oleh ovarium dan korpus luteum, terutama oleh estrogen dan progesteron (Mulholland *et al.* 1994), namun hormon-hormon dan faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh korpus luteum maupun uterus itu sendiri tetap berperan bersama-sama dengan estrogen dan progesteron. Selain berfungsi untuk pematangan kebuntingan, estrogen dan progesteron dapat memodulasi ekspresi sejumlah protein (Wheeler *et al.* 1987), faktor pertumbuhan, dan *cytokine* pada jaringan uterus maupun trofoblast (Murphy 1994; Robertson *et al.* 1994; Tabibzadeh 1994), yang selanjutnya akan memelihara komunikasi antara embrio dan uterus, dan memandu pertumbuhan embrio menjadi fetus dan perkembangan plasenta. *Cytokine* dan faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh konseptus selama periode perkembangan awal konseptus akan memengaruhi perubahan

endokrinologis dan imunologis pada endometrium uterus yang sangat penting bagi pematangan kebuntingan (Imakawa *et al.* 1994; Murphy 1994).

Pada beberapa spesies ternak, faktor antiluteolitik yang dihasilkan oleh konseptus akan mengubah aktivitas sekresi endometrium (Bazer 1992). Sebagai contoh, estrogen yang disekresikan oleh konseptus babi yang sedang tumbuh memanjang akan melepaskan protein sekretoris yang dirangsang oleh progesteron dari sel-sel epitel uterus secara langsung ke dalam lumen uterus (Geisert *et al.* 1982a,b). *Ovine trophoblast protein-1* yang disekresi selama periode pengenalan kebuntingan pada domba, juga merangsang pelepasan polipeptida endometrium (Godkin *et al.* 1984; Vallet *et al.* 1987; Ashworth dan Bazer 1989). Progesteron juga telah dilaporkan merangsang sekresi protein pengikat retinol pada uterus babi (Adam *et al.* 1981). Ekspresi protein pengikat *insulin-like growth factor* (IGF) memerlukan rangsangan awal estrogen yang kemudian diikuti oleh progesteron (Tarantino *et al.* 1992).

*Insulin-like growth factor* I dan II ditemukan pada jaringan fetus dan plasenta sejak tahapan praimplantasi perkembangan embrio (Ko *et al.* 1991; De Groot dan Hochberg, 1993; Schultz *et al.* 1993). IGF-II lebih banyak dalam konseptus dibandingkan dengan IGF-I, namun IGF-I lebih erat hubungannya dengan pertumbuhan fetus dan IGF-II dengan pertumbuhan plasenta. Dengan demikian, semakin jelas rentetan perubahan histologis dan endokrinologis yang dipicu oleh estrogen dan progesteron. IGF-I dan IGF-II dapat merangsang metabolisme dan perbanyakkan sel-sel embrio menciit secara *in vitro* (Harvey dan Kaye 1992a,b,c; Kaye *et al.* 1992). Infusi IGF-I secara intravaskuler pada fetus domba meningkatkan pematangan tulang, pematangan struktur plasenta, pertumbuhan organ limfa, hati, jantung, pituitari, adrenal, dan paru-paru tanpa pengaruh pada pertumbuhan otot dan perut (Robinson *et al.* 1995). Faktor pertumbuhan seperti *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor  $\alpha$*  (TGF $\alpha$ ), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *platelet derived growth factor* (PDGF) bersifat angiogenik, yaitu merangsang pertumbuhan pembuluh darah untuk mengembangkan sistem aliran darah dalam lingkungan maternal dan fetus (Smith 1994). *Cytokine* dan faktor pertumbuhan, seperti *colony stimulating growth factor*, dapat memodulasi pertumbuhan pembuluh darah di konseptus. Penambahan estrogen secara sistemik



## Peranan Hormon dalam Pertumbuhan Uterus-Embrio dan Plasenta-Fetus

Pertumbuhan pada fase embrio sangat dipengaruhi oleh kesiapan endometrium uterus untuk menyediakan makanan dan senyawa lain (faktor pertumbuhan dan hormon) yang selanjutnya akan memandu perkembangan embrio (Pope 1988; Gandolfi *et al.* 1992; Satterfield *et al.* 2009; Gad *et al.* 2011). Pertumbuhan dan perkembangan kelenjar uterus berada di bawah pengaturan hormon-hormon reproduksi yang dihasilkan oleh ovarium selama siklus berahi dan oleh korpus luteum serta uterus itu sendiri selama fase luteal siklus berahi atau awal kebuntingan (Keys dan King 1995; Satterfield *et al.* 2009).

Pada konsentrasi progesteron yang rendah, ditemukan suatu lingkungan uterus yang suboptimal dengan kemampuan yang berkurang untuk mendukung dan menopang pemanjangan konseptus (Clemente *et al.* 2009; Forde *et al.* 2011). Pada sapi, peningkatan konsentrasi progesteron yang beredar berkorelasi positif dengan perbaikan perkembangan konseptus, sementara progesteron yang rendah dianggap sebagai faktor penyebab laju kebuntingan yang rendah (Forde *et al.* 2011). Progesteron tidak hanya secara langsung mengatur perkembangan embrio, tetapi secara tidak langsung juga memodulasi perkembangan embrio melalui perubahan dalam lingkungan oviduk atau saluran telur (Green *et al.* 2005), seperti perbaikan sekresi protein oleh endometrium (Vallet dan Christenson 1994). Kematian dan kehilangan embrio disebabkan oleh kurangnya progesteron yang beredar yang memengaruhi ekspresi gen endometrium dan sekresi histotrof ke dalam lumen uterus (Lonergan 2011). Perubahan ekspresi gen endometrial yang disebabkan oleh penurunan progesteron ini ternyata menyebabkan penurunan kapasitas uterus untuk mendukung perkembangan konseptus (Forde *et al.* 2011).

Peningkatan konsentrasi progesteron dalam darah induk sangat menentukan keberhasilan kebuntingan pada sapi (Forde *et al.* 2009) melalui pengaruhnya pada perangsangan pertumbuhan dan pemanjangan blastosis pada ruminansia (Satterfield *et al.* 2009) dan fungsinya sebagai mediator perbaikan daya hidup embrio (Jindal *et al.* 1997). Pada babi, konsentrasi progesteron pada awal kebuntingan memengaruhi laju perkembangan konseptus selama awal kebuntingan dan kapasitas uterus selama periode kebuntingan selanjutnya (Vallet dan Christenson 2004).

Sapi dengan konsentrasi progesteron plasma yang lebih tinggi pada saat diestrus menghasilkan embrio yang lebih banyak dengan kualitas yang lebih baik (Chagas *et al.* 2002). Peningkatan progesteron pada awal kebuntingan terbukti merangsang pertumbuhan dan perkembangan blastosis pada embrio yang kompeten, meningkatkan laju pertumbuhan embrio, panjang embrio, produksi interferon-tau, dan laju kebuntingan pada sapi dan domba (Mann *et al.* 2003; Lonergan *et al.* 2007; Carter *et al.* 2008; Carter *et al.* 2010). Terdapat korelasi yang baik antara konsentrasi progesteron pada hari ke-5 dan 6 pada sapi dengan ukuran konseptus pada hari ke-16 (Beltman *et al.* 2009b). Konsentrasi progesteron yang tinggi segera setelah periode pascakonsepsi telah dikaitkan dengan perbaikan dalam perkembangan dan pemanjangan konseptus, yang selanjutnya berkaitan dengan peningkatan produksi interferon-tau dan laju kebuntingan yang lebih tinggi pada sapi (Clemente *et al.* 2009). Suplementasi progesteron mampu menyelamatkan blastosis berkualitas rendah, barang kali melalui kerja pada endometrium dan komposisi cairan lumen uterus (O'Hara *et al.* 2014b). Peningkatan konsentrasi progesteron menyebabkan pemanjangan konseptus yang lebih berkembang dan maju yang akhirnya meningkatkan luas konseptus (Rizos *et al.* 2012).

Suplementasi progesteron pada perkembangan awal embrio memperbaiki laju kelangsungan hidup embrio (Beltman *et al.* 2009a). Penambahan estradiol dan progesteron secara intravaginal terbukti memperbaiki pertumbuhan dan perkembangan embrio (Chlopek *et al.* 2008) dan plasenta (Dalton dan Knight 1983) yang akhirnya memperbaiki pertumbuhan prenatal. Suplementasi progesteron pada awal kebuntingan meningkatkan pertumbuhan embrio, panjang konseptus, dan sekresi konseptus (Lopez da Costa *et al.* 2011; O'Hara *et al.* 2014a,b). Suplementasi progesteron selama pascaovulasi telah terbukti meningkatkan perkembangan embrio dan produksi interferon-tau (Mann *et al.* 2006).

Faktor-faktor yang memandu perkembangan dan diferensiasi embrio itu tidak banyak dipengaruhi oleh induk, akan tetapi lebih banyak diatur oleh senyawa protein yang dihasilkan oleh ekspresi gen embrio itu sendiri. Namun, sekresi konseptus (baik embrio maupun uterus, trofoblast atau plasenta) dalam bentuk faktor pertumbuhan dan hormon telah terbukti berperan dalam pemeliharaan kebuntingan yang secara

meningkatkan sistem pembuluh darah kapiler subepitelial uterus babi (Keys dan King 1995). Sintesis protein pengikat untuk IGF pada uterus tikus diatur oleh estradiol dan hormon pertumbuhan (Yallampalli *et al.* 1993). EGF dapat menggantikan estrogen untuk inisiasi implantasi pada tikus (Johnson dan Chattrjee 1993).

*Cytokine* kemungkinan juga memainkan peran penting dalam perkembangan dengan cara menyediakan suatu sistem pensinyalan untuk dipertukarkan antara induk dan konseptus. Perubahan peradangan pada uterus terjadi segera setelah kawin, dan keadaan ini bisa di bawah pengaruh *cytokine* yang berasal dari epitel uterus, yang selanjutnya juga diatur oleh hormon steroid ovarium, seperti estrogen. Banyak *cytokine* dihasilkan oleh konseptus dan juga di bawah pengaruh lingkungan *cytokine* lokal (Robertson *et al.* 1994; Tabibzadeh 1994).

Di sini jelas bahwa *cytokine*, hormon, ekspresi gen faktor pertumbuhan, dan kandungan protein semuanya berinteraksi dalam waktu yang tepat untuk mengatur kebuntingan, pertumbuhan dan perkembangan plasenta dan fetus. Kehadiran progesteron dalam lingkungan uterus merupakan syarat utama untuk produksi interferon (protein pengenalan kebuntingan) dan untuk perubahan morfologi uterus (Imakawa *et al.* 1994; Mann *et al.* 2006). Pertumbuhan plasenta, fetus, dan daya hidup fetus dipengaruhi oleh *cytokines* (Wegmann *et al.* 1989). Sekresi *cytokine* GM-CSF oleh uterus diatur oleh estrogen (Robertson dan Seamark 1992). Interferon mempunyai sifat merangsang perbanyakan dan diferensiasi sel uterus dan perangsangan transkripsi gen spesifik pada organ sasaran (Imakawa *et al.* 1994). Konsentrasi reseptor oksitosin pada endometrium sangat tinggi pada saat luteolisis dan rendah selama awal kebuntingan (McCracken 1980; Flint dan Sheldrick 1986). Konsentrasi reseptor oksitosin pada endometrium dikontrol oleh estrogen dan progesteron selama luteolisis. Estrogen dapat meningkatkan reseptor oksitosin hanya jika konsentrasi progesteron rendah (Zhang *et al.* 1992). *Ovine trophoblast protein* (oTP) atau interferon bersifat luteotropik dan menekan produksi prostaglandin oleh uterus (Mori dan Kanzaki 1994). Penambahan progesteron pada awal kebuntingan pada domba dan sapi menunjukkan perbaikan pertumbuhan fetus (Garrett *et al.* 1988; Kleemann *et al.* 1994) yang merupakan kumulasi pengaruh pada uterus, embrio, dan sistem endokrinologisnya. Selain itu, konsentrasi progesteron dan estrogen selama kebuntingan berkorelasi positif dengan

bobot fetus (Manalu dan Sumaryadi 1998d; Manalu *et al.* 1998; Manalu 1999a; Manalu dan Sumaryadi 1999; Sumaryadi dan Manalu 1999a).

Setelah organogenesis selesai (yang merupakan akhir fase embrio), fetus mendapatkan zat-zat makanan dan oksigen untuk hidup, pertumbuhan dan perkembangannya dari sistem sirkulasi induk melalui plasenta (Fowden 1995). Pertumbuhan fetus, dengan demikian, bergantung pada tingkat pertumbuhan dan perkembangan yang dicapai pada periode embrio sebelumnya, perkembangan plasenta, dan ketersediaan zat-zat makanan di dalam sistem sirkulasi induk yang mencapai plasenta.

Perkembangan blastosis menjadi replika hewan dewasa pada fase embrional diakhiri dengan pembentukan fetus bersamaan dengan pembentukan plasenta. Pada akhir fase embrional, fetus sudah terbentuk dan organogenesis sudah selesai (walaupun belum mencapai tingkat kesempurnaan seperti pada saat lahir) dan penyediaan makanan bagi fetus akan berlangsung melalui sistem sirkulasi induk dengan perantaraan plasenta. Pada tingkat perkembangan ini, fetus telah dapat mengekstraksi zat-zat makanan dari sistem sirkulasi induk dan menggunakannya sendiri untuk pertumbuhan dan perkembangan selanjutnya (Annison *et al.* 1984). Pada tahap ini, peredaran zat-zat makanan pada sistem sirkulasi induk menjadi pembatas utama dalam pertumbuhan dan perkembangan fetus dan pertumbuhan dan perkembangan jaringan plasenta itu sendiri (Bell 1984). Pertumbuhan fetus selanjutnya sangat dipengaruhi oleh ukuran plasenta (Robinson *et al.* 1995). Setelah plasentasi sempurna, fetus telah merupakan individu yang secara metabolis telah bisa berdiri sendiri, termasuk dalam sekresi hormon-hormon metabolisme, kecuali dalam pengambilan zat-zat makanan.

Dengan demikian, ketersediaan zat-zat makanan di plasenta sangat erat kaitannya dengan mobilisasi zat-zat makanan dalam darah induk, yang selanjutnya sangat dipengaruhi oleh status hormonal induk, terutama insulin, glukagon, kortisol, somatotropin, tiroksin, prolaktin, dan laktogen plasenta (Manalu *et al.* 1997; Sumaryadi dan Manalu 1999a,b). Selain itu, peningkatan sekresi progesteron dengan peningkatan umur kebuntingan (pada fase plasentasi kebuntingan) telah dibuktikan meningkatkan ketersediaan zat-zat makanan di dalam darah (melalui penekanan penggunaan pada organ lain dan peningkatan lipolisis) (Sutter-Dub *et al.* 1981) tentu akan meningkatkan ketersediaan zat-zat makanan di plasenta

Hormon mempunyai peranan penting dalam pengontrolan pertumbuhan fetus. Hormon ini bekerja dalam pertumbuhan dan diferensiasi jaringan, yang memungkinkan pola pertumbuhan yang tepat dan beraturan selama kebuntingan akhir. Sebagian, kerja hormon itu bisa diperantarai oleh faktor pertumbuhan lain, seperti *insulin-like growth factor*.

Insulin merangsang pertumbuhan fetus melalui perangsangan perbanyakan sel melalui proses mitosis, dan ketersediaan nutrisi untuk pertumbuhan jaringan (Fowden 1989; Fowden 1995). Kortisol kelihatannya bekerja langsung pada sel untuk mengubah transkripsi gen atau pengolahan hasil gen setelah transkripsi (Silver 1990; Fowden 1995). Tiroksin mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi jaringan dalam fetus bersamaan dengan mekanisme metabolik dan nonmetabolik (Browne dan Thornburn 1989; Fowden 1995). Kortisol dan tiroksin berubah dengan perubahan jumlah anak yang dikandung selama kebuntingan pada kambing dan domba (Manalu *et al.* 1997; Manalu dan Sumaryadi 1999; Sumaryadi dan Manalu 1999a,b). Hormon pertumbuhan yang dihasilkan oleh pituitari, sebaliknya, kelihatannya mempunyai sedikit pengaruh pada pengaturan pertumbuhan fetus, berbeda dari pengaruhnya setelah lahir (Fowden 1995). Ketersediaan somatotropin induk ternyata mempengaruhi perkembangan embrio sampai blastosis (Moreira *et al.* 2002), memperbaiki transfer nutrisi plasenta dan pertumbuhan plasenta (Rehfeldt *et al.* 2001). Laktogen plasenta dapat berikatan dengan reseptor hormon pertumbuhan (GH) dan telah ditunjukkan merangsang sintesis glikogen dan produksi IGF pada jaringan fetus secara *in vitro* (Hill 1989). Hormon ini mungkin juga merangsang pertumbuhan fetus secara tidak langsung dengan cara mengarahkan kembali metabolisme untuk kepentingan transpor glukosa ke plasenta (Byatt *et al.* 1992; Fowden 1995).

Selama induk berada dalam keadaan kurang makan, terdapat penurunan konsentrasi insulin dan IGF-I fetus yang disertai dengan peningkatan kortisol dan katekolamin plasma jika rangsangan tersebut diperpanjang (Fowden 1989). Dengan demikian, hormon fetus menggalang pertumbuhan dan perkembangan dalam uterus dengan cara mengubah metabolisme dan ekspresi jaringan fetus (Fowden 1995). Pengurangan aliran darah ke uterus dapat menghambat pertumbuhan plasenta dan fetus (McLellan *et al.* 1995).

Bobot plasenta berkorelasi positif dengan konsentrasi laktogen plasenta dan bobot fetus (Schoknecht *et al.* 1991) dan konsentrasi estrogen dan progesteron dalam plasma darah sapi (Rasby *et al.* 1990). Laktogen plasenta dan IGF juga berkorelasi positif dengan ukuran fetus pada akhir kebuntingan pada domba (Gluckman dan Barry 1988). Penambahan progesteron pada awal kebuntingan pada domba dan sapi menunjukkan perbaikan pertumbuhan fetus (Garrett *et al.* 1988; Kleemann *et al.* 1994) yang merupakan akumulasi pengaruh pada uterus, embrio, dan sistem endokrinologisnya.

Sebagai ringkasan ulasan di atas terlihat bahwa pertumbuhan uterus dan embrio atau fetus dan pemeliharaan kebuntingan sangat bergantung pada sekresi hormon oleh ovarium, korpus luteum, dan plasenta ditambah dengan hormon yang dihasilkan oleh hipofisis. Sekresi hormon ini akan menyiapkan uterus untuk menerima embrio dan membesarkannya sampai kelahiran. Rentetan peranan hormon dalam pengaturan kebuntingan (pertumbuhan embrio, uterus, fetus, dan plasenta) dipicu oleh hormon yang dihasilkan oleh ovarium (folikel dan korpus luteum). Gill *et al.* (1998) menyatakan bahwa hormon, terutama steroid sangat berpengaruh dalam pemrograman prenatal pertumbuhan hewan mamalia, yang bisa bersifat permanen dan dapat diidentifikasi sebagai suatu fenomena terukur pada masa hidup selanjutnya.

Pada hewan poliotokus, semakin banyak anak yang dikandung semakin kecil keberhasilan induk untuk membesarkan anak sampai lepas sapih. Faktor apa yang menyebabkan keadaan tersebut? Mengingat faktor yang memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan sejak di kandungan sampai penyapihan adalah hormon kebuntingan dan hormon mamogenik, pola sekresi hormon-hormon tersebut selama kebuntingan penting untuk dicermati. Semakin banyak jumlah anak yang dikandung semakin kecil rataan bobot lahir anak (Manalu dan Sumaryadi 1998d), padahal konsentrasi hormon progesteron dalam darah induk sebagai salah satu wakil dari kelompok hormon kebuntingan dan mamogenik semakin meningkat dengan peningkatan jumlah anak yang dikandung (Manalu dan Sumaryadi 1998a,c,d; Sumaryadi dan Manalu 1999a,b). Semakin tinggi konsentrasi progesteron dalam darah induk dalam suatu kelompok jumlah anak yang dikandung selama kebuntingan semakin besar pula bobot lahir anak (Manalu dan Sumaryadi 1998d; Sumaryadi dan Manalu 1999a), namun sumbangan peningkatan progesteron

terhadap peningkatan bobot lahir anak lebih kecil dengan semakin meningkatnya jumlah anak yang dikandung (Manalu dan Sumaryadi 1998d; Manalu dan Sumaryadi 1999; Sumaryadi dan Manalu 1999a). Hasil pengamatan selanjutnya menunjukkan bahwa rasio progesteron per ekor anak yang dikandung semakin berkurang jauh lebih rendah dibandingkan dengan pada induk domba yang bunting dengan anak satu. Fakta ini mengandung arti bahwa konsentrasi hormon yang tersedia dan beredar untuk merangsang pertumbuhan serta perkembangan uterus dan plasenta dalam pemeliharaan kebuntingan semakin sedikit per ekor fetus yang dikandung. Dengan demikian, kemungkinan bahwa pertumbuhan dan perkembangan uterus yang dapat dirangsang oleh tingkat konsentrasi hormon yang ada tidak mencukupi untuk menopang pertumbuhan jaringan uterus dan plasenta untuk memberikan makanan dan melindungi serta membesarkan anak yang sedang dikandung.

## **Peran Hormon dalam Pertumbuhan Kelenjar Susu**

Sejak lahir sampai penyapihan, anak mamalia masih mengandalkan penyediaan makanan oleh induk melalui sekresi kelenjar susu induk. Pertumbuhan dan daya tahan anak selanjutnya dipengaruhi oleh bobot lahir anak serta tingkat produksi kolostrum pada awal kelahiran dan susu induk selama laktasi. Produksi susu induk selama laktasi dipengaruhi oleh tingkat pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu selama periode kebuntingan (Anderson 1975; Tucker 1987; Manalu *et al.* 1999; Sumaryadi dan Manalu, 1999b) dan ketersediaan zat makanan di sel-sel sekretoris kelenjar susu (Wilde dan Knight, 1989; Manalu *et al.* 1999; Sumaryadi dan Manalu 1999b). Pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu terutama diatur oleh hormon-hormon mamogenik yang juga merupakan hormon kebuntingan (estrogen, relaksin, progesteron, dan laktogen plasenta) yang disertai dengan kecukupan hormon-hormon prolaktin, somatotropin, kortisol, dan tiroksin (Knight dan Peaker 1982; Forsyth 1986; Manalu dan Sumaryadi, 1998a,b,c, Sumaryadi dan Manalu 1999b).

Produksi susu dipengaruhi oleh tingkat perkembangan kelenjar susu pada awal laktasi (Anderson 1985; Manalu *et al.* 1999), laju penyediaan zat-zat makanan ke kelenjar serta kelengkapan perangkat dan perkakas sintesisnya selama laktasi (Frimawaty dan Manalu 1999; Manalu *et al.* 1999), dan laju involusi sel-sel kelenjar (Wilde dan Knight 1989;

Manalu dan Sumaryadi 1998b). Tingkat perkembangan kelenjar susu serta kelengkapan perangkat sintesisnya pada akhir kebuntingan atau awal laktasi menentukan puncak laktasi, sementara laju kematian sel atau involusi selama laktasi menentukan persistensi produksi susu. Puncak laktasi menyumbang 60–80% terhadap total produksi susu, sementara persistensi hanya 8–12% (Forsyth 1996).

Sintesis susu terjadi dalam sel-sel sekretoris (epitel) kelenjar susu. Kelenjar susu induk selama kebuntingan berkembang sesuai dengan perkembangan kebuntingan. Rangka kelenjar susu sudah terbentuk sempurna pada saat lahir (Anderson 1985) dalam bentuk saluran kelenjar yang pada ujung-ujungnya terdapat sel-sel stem (sel-sel punca) yang nantinya, atas perangsangan hormon mamogenik selama kebuntingan akan berdiferensiasi menjadi lobul alveolar yang berisi sel-sel epitel yang sesungguhnya berperan aktif dalam sintesis bahan-bahan pembentuk air susu. Perkembangan selanjutnya terjadi setelah hewan betina mencapai usia masak kelamin, yaitu pada saat siklus berahi, dan yang paling pesat dan sempurna terjadi pada akhir periode kebuntingan (Rattray *et al.* 1974; Knight dan Peaker 1982; Anderson 1985; Tucker 1985; Forsyth 1986; Tucker 1987).

Perkembangan kelenjar susu selama periode kebuntingan sampai menjadi fungsional mensintesis air susu pada waktu parturisi berada di bawah pengaturan kelompok hormon-hormon mamogenik dan faktor pertumbuhan yang sebagian besar merupakan hormon kebuntingan yang dihasilkan oleh ovarium, korpus luteum, dan plasenta ditambah dengan hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipofisis (Knight dan Peaker 1982; Schams *et al.* 1984; Anderson 1985; Imagawa *et al.* 1985; Tucker 1985; Imagawa *et al.* 1986; Forsyth 1986; Tucker 1987; Forsyth 1996).

Pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu dimulai dari proses pemanjangan saluran kelenjar dan kemudian diikuti dengan percabangan dan pembentukan lobul alveolar. Urutan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu sejak awal kebuntingan sampai melahirkan merupakan suatu proses yang diatur secara ketat sesuai dengan umur kebuntingan dan pola perubahan sekresi hormon selama kebuntingan tersebut (Convey 1974; Rattray *et al.* 1974; Anderson 1975; Anderson *et al.* 1981; Tucker 1985). Pemanjangan saluran kelenjar susu juga terjadi atas perangsangan estrogen dan relaksin (Wright dan Anderson

1982; Anderson 1985; Wahab dan Anderson 1989). *Insulin-like growth factor-1* yang meningkat pada saat estrus (Spicer *et al.* 1993) bersama-sama dengan *epidermal growth factor* dan hormon mamogenik lain yang meningkat pada saat kebuntingan juga akan merangsang pertumbuhan kelenjar susu (Imagawa *et al.* 1985; Imagawa *et al.* 1986; Forsyth 1996). Estrogen yang meningkat menjelang ovulasi selain mempersiapkan jaringan uterus untuk implantasi juga akan bekerja pada kelenjar susu untuk merangsang pertumbuhan memanjang duktus kelenjar susu (Harness dan Anderson, 1977a,b; Wright dan Anderson, 1982; Wahab dan Anderson, 1989). Kemudian setelah ovulasi terjadi, estrogen mulai menurun dan sekresi korpus luteum (progesteron dan relaksin) mulai meningkat. Dengan menurunnya estrogen, relaksin akan melanjutkan pertumbuhan memanjang duktus kelenjar susu setelah fase luteal siklus berahi atau kebuntingan. Kemudian, progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum akan merangsang pertumbuhan cabang-cabang duktus pada duktus yang tumbuh atas perangsangan estrogen atau relaksin. Selanjutnya, relaksin akan merangsang pertumbuhan memanjang cabang-cabang duktus yang dirangsang oleh progesteron. Demikian seterusnya sehingga terjadi pertumbuhan sistem saluran kelenjar susu yang pesat atas perangsangan relaksin dan progesteron.

Kemudian, setelah embrio berubah menjadi fetus dan perkembangan plasenta, progesteron dan estrogen (Ricketts dan Flint, 1980; Forsyth, 1986; Manalu dan Sumaryadi, 1998a,b,c; Sumaryadi dan Manalu, 1995; Manalu, 1998), serta laktogen plasenta yang dihasilkan oleh plasenta (Hayden *et al.* 1979; Hayden *et al.* 1980; Butler *et al.* 1981; Forsyth, 1986) akan bekerja secara sinergis untuk melanjutkan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu (Byatt *et al.* 1992). Pada beberapa spesies mamalia yang sekresi progesteron dari plasenta tidak berarti, plasenta juga akan menghasilkan senyawa atau hormon yang mirip prolaktin yang bersifat luteotropik sehingga akan mempertahankan dan merangsang pertumbuhan korpus luteum sehingga korpus luteum akan lebih aktif menghasilkan progesteron dan relaksin. Estrogen dan relaksin ini selanjutnya akan merangsang pertumbuhan memanjang duktus kelenjar susu, sedangkan progesteron, laktogen plasenta, dan prolaktin akan merangsang pertumbuhan cabang-cabang kelenjar susu dari duktus yang ada (Wright dan Anderson 1982). Dengan demikian, kenyataan yang menunjukkan bahwa pertumbuhan kelenjar susu

semakin pesat dengan bertambahnya umur kebuntingan berkaitan dengan perangsangan hormonal yang meningkat. Semakin pesat pertumbuhan duktus kelenjar susu sampai batas yang dimungkinkan oleh jaringan ikat kelenjar susu di mana pemanjangan duktus tidak memungkinkan lagi, hormon laktogen plasenta, progesteron, prolaktin, dan hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipofisis akan merangsang diferensiasi pembentukan lobul alveolar pada ujung-ujung ranting duktus yang terbentuk (Hart 1976; Wright dan Anderson 1982; Schams *et al.* 1984; Anderson 1985; Forsyth, 1986; Vega *et al.* 1989). Laktogen plasenta telah terbukti meningkatkan sintesis DNA sel-sel epitel kelenjar susu (Vega *et al.* 1989). Diferensiasi ini akan menghasilkan kumpulan sel-sel epitel sebagai unit yang akan berfungsi mensintesis komponen pembentuk dan penyusun susu. Selain itu, relaksin, kortisol, prolaktin, dan somatotropin telah terbukti meningkatkan kerja estradiol serta progesteron dalam perangsangan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu (Harness dan Anderson 1977a,b; Wright dan Anderson 1982; Schams *et al.* 1984; Forsyth, 1986; Wahab dan Anderson 1989).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pemberian estrogen dan senyawa agonisnya telah terbukti bisa merangsang pertumbuhan serta perkembangan kelenjar susu sampai laktasi pada kambing dara (Lewis dan Turner 1941; Walker dan Stanley 1941). Selain itu, kombinasi antara estrogen dan progesteron juga telah dibuktikan dapat merangsang pertumbuhan serta perkembangan kelenjar susu sampai laktasi (Cowie *et al.* 1952; Turner *et al.* 1956; Cowie *et al.* 1965a,b; Cowie *et al.* 1966; Sud *et al.* 1968). Pemberian estrogen, progesteron, prolaktin, GH, dan ACTH pada kambing dara yang dihipofisektomi serta diovariectomi dapat memberikan pertumbuhan lobul alveolar yang memadai. Akan tetapi, estrogen dan progesteron saja tidak merangsang pertumbuhan lobul alveolar (Cowie *et al.* 1966). Pengaruh progesteron tanpa laktogen plasenta dan hormon hipofisis memberikan perkembangan yang lebih kecil dibandingkan dengan kehadiran laktogen plasenta dan hormon hipofisis prolaktin. Kambing yang bunting dengan anak tiga atau dua mempunyai konsentrasi laktogen plasenta yang lebih tinggi, bobot plasentome yang lebih tinggi, dan pertumbuhan kelenjar susu dan produksi susu yang lebih tinggi dibandingkan dengan kambing yang bunting dengan anak satu (Hayden *et al.* 1979).

Dengan demikian, pertumbuhan dan perkembangan sel-sel kelenjar susu, yang menunjukkan kesiapan "pabrik" untuk menghasilkan air susu masih bisa ditingkatkan melalui peningkatan sekresi endogen hormon-hormon mamogenik untuk meningkatkan ketersediaan hormon dalam sirkulasi induk selama kebuntingan.

Bagaimana hubungan antara peningkatan konsentrasi hormon kebuntingan selama kebuntingan dengan perkembangan kelenjar susu? Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu selama kebuntingan berkorelasi positif dengan peningkatan konsentrasi progesteron dalam darah induk (Manalu dan Sumaryadi 1998a,b,c; Manalu *et al.* 1999). Induk yang mempunyai hormon progesteron dan estrogen yang lebih tinggi selama kebuntingan mempunyai kelenjar susu yang berkembang lebih baik (ditandai dengan peningkatan massa kelenjar susu, kandungan total DNA dan RNA dan kolagen kelenjar susu) pada akhir kebuntingan dan akhir laktasi (Manalu dan Sumaryadi 1998a,b,c; Sumaryadi dan Manalu, 1999b) serta menghasilkan susu yang lebih banyak pada saat laktasi (Manalu dan Sumaryadi 1998b; Sumaryadi dan Manalu 1999b). Namun, peningkatan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu dan produksi susu tersebut tidak linear dengan peningkatan jumlah anak yang dikandung (Manalu dan Sumaryadi 1998a,b,c). Dengan demikian, walaupun terjadi peningkatan produksi susu, jumlah susu per ekor anak semakin berkurang dengan semakin meningkatnya jumlah anak yang dilahirkan dan disusui. Pengamatan ini juga menunjukkan bahwa tingkat perkembangan kelenjar susu yang dapat dirangsang oleh tingkat konsentrasi hormon yang tersedia tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan anak yang semakin bertambah.

### **Pemanfaatan Folikel sebagai Sumber Hormon yang Memulai dan Memelihara Proses Kebuntingan**

Berdasarkan fakta-fakta yang telah dikemukakan, muncul pemikiran dan hipotesis bahwa proses pertumbuhan embrio dan fetus selama di kandungan dan pertumbuhan anak selama pascalahir sebelum penyapihan dapat diperbaiki dengan meningkatkan konsentrasi hormon-hormon yang mempengaruhi perkembangan uterus dan kelenjar susu selama periode kebuntingan. Bagaimana caranya meningkatkan konsentrasi

hormon tersebut, apakah disuntikkan secara eksogen dari luar selama kebuntingan? Mengingat hewan betina mempunyai ratusan ribu folikel yang sudah ada pada ovarium sejak lahir, namun hanya sebagian kecil yang diovulasikan selama hidup hewan betina tersebut, maka folikel yang berlimpah itu merupakan sumber daya biologis yang dimiliki oleh hewan betina sebagai sumber endogen hormon yang alamiah. Daripada menyuntikkan dari luar (secara teknis merepotkan dan secara ekonomis akan menambah biaya yang tidak sedikit), pemanfaatan potensi folikel yang berlimpah itu sebagai kelenjar pensekresi dan penghasil hormon-hormon kebuntingan dan hormon mamogenik selama kebuntingan (merangsang pertumbuhan uterus, fetus, dan kelenjar susu) menjadi pilihan yang sangat baik.

Semakin tinggi sekresi hormon atau faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh ovarium (estrogen, progesteron, relaksin, dan faktor pertumbuhan) selama fase embrional kebuntingan akan meningkatkan perangsangan pertumbuhan jaringan dan kelenjar uterus dan plasenta yang selanjutnya akan meningkatkan ketersediaan zat-zat makanan bagi embrio yang sedang tumbuh. Karena proses perubahan histologis dan biologi uterus untuk mempersiapkan penerimaan dan pemeliharaan embrio dirangsang oleh hormon yang disekresi oleh ovarium, peningkatan jumlah folikel yang berkembang dan akhirnya menjadi korpus luteum akan meningkatkan sekresi hormon-hormon tersebut.

Jumlah folikel pada ovarium hewan betina pada saat lahir sudah mantap dan bisa mencapai ratusan ribu. Kenyataannya hanya sebagian kecil dari folikel tersebut yang mencapai ovulasi selama hidup hewan betina tersebut. Dengan demikian, folikel hewan betina merupakan sumber sekresi endogen hormon-hormon yang relatif tidak terbatas, yang merupakan pembuka dan yang mengawali semua proses endokrin, kimia, dan biologi yang terjadi selama kebuntingan.

Peningkatan jumlah folikel yang berkembang dan korpus luteum yang terbentuk umumnya ditempuh melalui superovulasi. Superovulasi telah terbukti meningkatkan jumlah folikel yang berkembang dan jumlah korpus luteum yang terbentuk setelah folikel tersebut ovulasi (Henricks *et al.* 1973; McClellan *et al.* 1975; Armstrong *et al.* 1983a,b; Stubbing *et al.* 1986). Peningkatan jumlah folikel yang berkembang dan korpus luteum yang terbentuk setelah perangsangan superovulasi

meningkatkan sekresi endogen estrogen sebelum ovulasi (Henricks *et al.* 1973; Saumande, 1980; Kaneko *et al.* 1992; Schallenberger *et al.* 1990; Bono *et al.* 1991; Savio *et al.* 1991) dan progesteron pada fase luteal siklus berahi (Henricks *et al.* 1973; Saumande, 1980; Saumande *et al.* 1985; Savio *et al.* 1991; Wubishet *et al.* 1991; Manalu *et al.* 1998; Manalu *et al.* 1999) dan kebuntingan (Manalu *et al.* 1998; Manalu *et al.* 1999).

Sekresi progesteron dan estradiol untuk meningkatkan perangsangan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu uterus selama periode praplasentasi dapat ditingkatkan dengan cara meningkatkan jumlah ovulasi (korpus luteum) baik melalui perbaikan pakan (*flushing*) maupun dengan penggunaan hormon FSH atau PMSG (Armstrong *et al.* 1983a,b).

### **Pengaruh Superovulasi pada Sekresi Hormon dan Perkembangan Uterus dan Fetus**

Dari fakta-fakta yang disajikan dapat dilihat bahwa konsentrasi hormon progesteron dan estrogen serta hormon dan faktor pertumbuhan lain yang berkaitan dengan kebuntingan sangat jelas memperbaiki dan menjaga proses kebuntingan itu sendiri. Penyuntikan gonadotropin secara eksogen sudah terbukti meningkatkan sekresi endogen hormon kebuntingan melalui peningkatan folikel yang berkembang sampai ovulasi dan penyuntikan gonadotropin setelah estrus menghasilkan korpus luteum tambahan dan hipertrofi korpus luteum yang sudah ada sebelumnya (Manjarin *et al.* 2010; Rizos *et al.* 2012). Akan tetapi, selama ini, superovulasi masih terbatas digunakan untuk tujuan embrio transfer dan inseminasi buatan (Pulley *et al.* 2013; Angel *et al.* 2014; Stevenson *et al.* 2014a,b).

Superovulasi induk meningkatkan jumlah embrio yang dapat ditransfer pada babi tanpa mempengaruhi kualitasnya dan kapasitas *in vivo* untuk berkembang sampai lahir setelah ditransfer (Angel *et al.* 2014). Peningkatan konsentrasi progesteron, yang diinduksi oleh perlakuan eCG, tidak memperbaiki laju kebuntingan pada sapi penerima embrio transfer (Nogueira *et al.* 2004). Penyuntikan hCG pada hari 2 kebuntingan berhasil melipatduakan panjang konseptus pada hari 14, sedangkan penyisipan peralatan pelepas progesteron intravagina

(*Progesterone-releasing intravaginal device* atau PRID) dari hari 3 sampai 5 meningkatkan panjang konseptus sekitar lima kali lipat dibandingkan dengan kontrol (O'Hara *et al.* 2014b). Penyuntikan hCG pada hari ke-5 merangsang ovulasi folikel dominan dan meningkatkan total luas jaringan luteal pada ovarium yang disertai dengan peningkatan konsentrasi progesteron serum dan peningkatan konsentrasi progesteron yang beredar berkorelasi positif dengan luas korpus luteum dan total luasan jaringan luteal pada sapi (Rizos *et al.* 2012). Sapi dara yang diberi perlakuan hCG mempunyai konseptus yang lebih panjang, lebih lebar, dan lebih luas (Rizos *et al.* 2012). Ukuran konseptus sangat berkorelasi positif dengan sekresi interferon- $\tau$  (IFNT) *in vitro* (Rizos *et al.* 2012). Terdapat suatu korelasi positif yang sangat kuat antara panjang individu embrio dan luasan individu embrio dengan produksi IFNT (Rizos *et al.* 2012).

### **Hasil-Hasil yang Telah Dicapai**

Berikut ini disajikan beberapa hasil dari pengamatan pada suatu rangkaian penelitian penggunaan teknik superovulasi (peningkatan jumlah folikel yang berovulasi dalam satu siklus berahi) pada domba, kambing, babi, dan sapi untuk meningkatkan jumlah korpus luteum penghasil hormon-hormon kebuntingan yang selanjutnya akan memperbaiki pertumbuhan serta perkembangan uterus, embrio, fetus, dan kelenjar susu dalam upaya meningkatkan pertumbuhan prenatal anak, bobot lahir, produksi susu induk, daya tahan hidup anak, pertumbuhan anak prasapih dan pertumbuhan sampai dewasa sebagai faktor yang menentukan efisiensi reproduksi dan produksi induk hewan mamalia.

Penelitian kami telah berhasil memperbaiki kondisi hormonal induk selama kebuntingan dengan cara meningkatkan jumlah folikel dan korpus luteum dalam ovarium induk melalui teknik superovulasi yang selanjutnya akan menghasilkan hormon-hormon kebuntingan. Peningkatan sekresi endogen hormon-hormon kebuntingan ini memberikan hasil akhir perbaikan pertumbuhan uterus dan plasenta serta pertumbuhan dan perkembangan embrio dan fetus (Manalu *et al.* 1998; Manalu, 1999a,b; Adriani *et al.* 2007) yang akhirnya memperbaiki bobot lahir dan bobot sapih anak (Manalu *et al.* 2000c; Adriani *et al.* 2004b). Perbaikan kondisi hormonal induk secara drastis memperbaiki



pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu selama kebuntingan (Sudjatmogo dan Manalu 1999; Manalu *et al.* 1999; Manalu *et al.* 2000a) dan aktivitas enzim kunci dalam sintesis laktosa (Frimawaty dan Manalu 1999) yang akhirnya memperbaiki produksi susu induk pada periode laktasi sebesar 59% pada domba (Manalu *et al.* 2000a) dan sebesar 32% pada kambing perah PE (Adriani *et al.* 2004a). Perbaikan pertumbuhan kelenjar susu selama kebuntingan dan peningkatan produksi susu selama laktasi juga disebabkan oleh perbaikan kondisi kelenjar susu sampai akhir laktasi (Manalu *et al.* 2000b). Hasil akhir dari perbaikan bobot lahir anak dan produksi susu induk ialah perbaikan pertumbuhan dan daya hidup anak sebelum penyapihan sampai pascasapih (Manalu *et al.* 2000c).

Hasil penerapan teknologi superovulasi pada kambing dan domba dalam skala peternakan kecil juga menunjukkan hasil yang sangat baik di tingkat peternak, yaitu peningkatan produktivitas anak pada umur penyapihan hampir 2 kali lipat pada induk yang disuperovulasi dibandingkan dengan kontrol (Andriyanto dan Manalu 2011; Andriyanto dan Manalu 2012) yang otomatis meningkatkan pendapatan dan keuntungan ekonomi hampir 2 kali lipat juga. Hasil penerapan teknologi perbaikan sekresi endogen hormon kebuntingan pada ternak kambing yang dipelihara secara lepas tanpa pemberian makanan tambahan di daerah Kabupaten Kupang menunjukkan pertumbuhan anak yang jauh lebih baik dengan selisih bobot pada umur 7 bulan sebesar 4 kg. Anak yang dilahirkan oleh induk yang disuperovulasi sebelum kawin juga menunjukkan daya hidup dan kesehatan yang lebih baik dibandingkan dengan anak kambing yang dilahirkan oleh induk yang tidak disuperovulasi (Andriyanto *et al.* 2015). Harapannya ke depan ialah anak-anak kambing atau domba dengan pertumbuhan prenatal yang optimum yang disertai dengan dukungan produksi susu induk yang baik akan tumbuh menjadi bakalan yang unggul. Dengan demikian, anak-anak hasil penerapan teknologi ini berpotensi untuk digunakan sebagai bibit unggul dengan laju pertumbuhan yang tidak kalah dengan kambing atau domba unggul yang diimpor dari luar negeri.

Hasil penelitian pada babi, dengan sifat politokus, yaitu jumlah anak sekelahiran yang banyak sampai 18 ekor, menunjukkan bahwa perbaikan sekresi endogen hormon kebuntingan sangat nyata memperbaiki pertumbuhan dan perkembangan uterus serta plasenta, embrio, dan fetus

(Mege *et al.* 2007), dan perbaikan bobot lahir dan pertumbuhan anak prapenyapihan (Mege *et al.* 2006; Rayer *et al.* 2015a,c), dan produksi susu induk (Lapian *et al.* 2013). Hasil akhirnya, mortalitas anak yang jauh lebih rendah, pertumbuhan anak sampai sapih dan umur potong menjadi lebih baik dengan kualitas daging yang lebih baik (Lapian *et al.* 2013). Selain itu, induk yang disuntik dengan gonadotropin sebelum pengawinan mempunyai kadar hormon trioksin yang lebih tinggi selama periode kebuntingan (Mege *et al.* 2009) yang diduga juga akan memperbaiki pertumbuhan dan perkembangan konseptus. Penelitian pada babi lokal di Sulawesi Utara juga menunjukkan hasil yang jauh lebih baik dibandingkan dengan pada babi ras dengan tingkat perbaikan bobot lahir, laju pertumbuhan prasapih dan pascasapih yang lebih baik dengan mortalitas yang menurun drastis sehingga meningkatkan produktivitas seekor induk (Rayer *et al.* 2015a). Hasil penelitian yang sudah dilakukan ini memberikan indikasi bahwa performans reproduksi induk babi melalui superovulasi sebelum perkawinan dapat memperbaiki bobot lahir, menurunkan mortalitas anak sehingga meningkatkan jumlah anak yang disapih sampai potong. Selain itu, anak-anak babi yang dilahirkan oleh induk yang disuperovulasi sebelum perkawinan mempunyai laju penambahan bobot badan yang jauh lebih baik sehingga mencapai bobot potong (95 kg) dua minggu lebih cepat dibandingkan dengan kontrol (Lapian *et al.* 2013). Laju pertumbuhan anak yang lebih cepat dan pencapaian bobot potong yang lebih awal juga disertai dengan kualitas karkas yang baik, yaitu peningkatan bobot karkas, persentase karkas, dan *loin eye area* serta mempertahankan panjang karkas dan tebal lemak punggung (Lapian *et al.* 2013).

Tim kami juga sudah meneliti bagaimana pola pewarisan genetik pada anak babi hasil superovulasi apakah anak tersebut dapat digunakan sebagai bibit. Hasil penelitian awal menunjukkan bahwa anak-anak babi yang dilahirkan oleh induk yang disuperovulasi sebelum pengawinan berkembang lebih baik dengan daya reproduksi yang baik. Anak babi betina hasil superovulasi ternyata mewariskan perbaikan fenotipe pertumbuhannya kepada anaknya dengan pola yang mirip dengan anak superovulasi (Rayer *et al.* 2015b).

Hasil penelitian pada sapi perah menunjukkan bahwa penggunaan teknik superovulasi sebelum kawin meningkatkan sekresi endogen hormon kebuntingan yang dibuktikan dengan peningkatan kadar

progesteron dalam darah induk yang hasil akhirnya berhasil memperbaiki pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu dan meningkatkan produksi kolostrum serta susu pada sapi sebesar 33% dan efisiensi produksi susu (Sudjatmogo *et al.* 2001), pertumbuhan prenatal sehingga memperbaiki bobot dan indikator morfometrik anak.

### Penelitian Berikutnya

Saat ini tim kami sedang mempelajari waktu dan dosis penyuntikan gonadotropin yang tepat untuk mendapatkan pertumbuhan serta perkembangan folikel dan korpus luteum yang lebih baik pada kambing dan domba (Andriyanto 2014; Arif 2015), untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan uterus dan plasenta untuk menopang pertumbuhan dan perkembangan embrio dan fetus yang lebih baik untuk menghasilkan anak-anak yang unggul sebagai induk maupun sebagai bakalan. Hasil sementara menunjukkan bahwa diperlukan dosis dan waktu penyuntikan yang tepat untuk mendapatkan perbaikan pertumbuhan dan perkembangan sel-sel penghasil estrogen dan progesteron yang selanjutnya diharapkan akan memperbaiki pertumbuhan uterus dan plasenta, embrio dan fetus, serta kelenjar susu (Andriyanto 2014).

Selain itu juga sedang disiapkan penelitian untuk mempelajari pewarisan dan ekspresi gen-gen pertumbuhan pada anak babi hasil superovulasi induk (Manampiring 2015) serta mengamati daya tahan anak yang dilahirkan dalam kondisi lingkungan yang kurang baik dan infeksi penyakit untuk melihat keunggulan dalam hal kesehatan pada babi (Montolalu 2015) dan kambing (Arif 2015). Rencana penelitian tim kami ke depan dalam pengembangan produksi sapi (daging dan susu) ialah pencarian dosis dan waktu penyuntikan PMSG yang optimum untuk meningkatkan sekresi endogen hormon kebuntingan untuk mendukung pertumbuhan anak tunggal atau anak kembar (Putro 2015). Penelitian ini perlu dilakukan pada sapi, kerbau, kambing, domba, dan babi ternak lokal Indonesia yang sudah beradaptasi dengan lingkungan tropika lembap Indonesia, namun daya reproduksi dan produksinya masih rendah. Selain itu, perlu dilakukan penelitian epigenetik perbaikan kondisi lingkungan dalam kandungan melalui perbaikan sekresi endogen hormon-hormon kebuntingan dan pengaruhnya pada

perbaikan genotipe pertumbuhan, kesehatan, dan daya tahan hidup dan produksi pada ternak serta pola pewarisan dan pengulangan fenotipe baik tersebut sampai ke keturunan berikutnya.

Selain itu, perlu juga diteliti pelaksanaan berulang superovulasi pada induk yang sama pada perbaikan fenotipe anak yang dihasilkan dan juga pada produksi susunya. Selain itu, perlu dilakukan superovulasi berulang pada anak betina yang dihasilkan dan mempelajari pengaruh perubahan pada fenotipe dan genotipe anak yang dihasilkan dan kinerja produksi dan reproduksinya. Dalam produksi susu, perlu dilakukan penelitian dan pengamatan yang berkesinambungan untuk melihat apakah perbaikan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu serta produksi susu pada induk yang disuperovulasi masih bisa dipertahankan pada beberapa paritas berikutnya sehingga peningkatan produksi susu bisa dicapai dalam waktu singkat tanpa melalui program seleksi dan pemuliaan yang mahal dan lama.

### Penutup

Dengan melihat hasil-hasil penelitian yang telah dipaparkan di atas jelas bahwa potensi folikel pada ovarium hewan betina sangat besar untuk dimanfaatkan sebagai sumber sinyal kunci awal yang memulai proses reproduksi dan memelihara dan mempertahankan serta memperbaiki proses kebuntingan untuk menghasilkan anak yang unggul, sehat, kuat, cerdas, dengan pertumbuhan serta daya tahan hidup yang lebih baik. Pada bidang reproduksi hewan mamalia, teknologi ini dapat digunakan untuk menghasilkan anak unggul dari ternak lokal Indonesia yang sudah beradaptasi dengan lingkungan tropika lembap Indonesia sehingga dapat tumbuh dan berkembang serta berproduksi sama seperti ternak unggul yang dikembangkan di negara subtropis sehingga kebutuhan nasional akan protein hewani, seperti susu dan daging, dapat disediakan oleh sistem budi daya dalam negeri tanpa mengandalkan impor seperti saat ini sehingga akan meningkatkan ketahanan dan kedaulatan pangan nasional dan menghemat devisa. Selain itu, berdasarkan pengamatan pada hasil penelitian pada ternak, saya memberanikan diri memunculkan ide rekomendasi bahwa teknik ini juga sangat potensial dikembangkan untuk diterapkan pada perbaikan sistem reproduksi manusia untuk menghasilkan generasi bangsa yang sehat, cerdas, dan berakhlak mulia.

## Daftar Pustaka

- Adams KL, Bazer FW, Roberts RM. 1981. Progesterone-induced secretion of a retinol-binding protein in the pig uterus. *J Reprod Fertil* 62:39-47.
- Adriani, Sudono A, Sutardi T, Manalu W, Utama IK. 2004a. The effect of superovulation prior to mating and zinc supplementation on milk yield in Etawah-grade does. *J Anim Prod* 6:86-94.
- Adriani, Sudono A, Sutardi T, Utama IK, Manalu W. 2004b. Pengaruh superovulasi dan suplementasi mineral seng dalam ransum pada induk kambing terhadap pertumbuhan anaknya. *J Pengembangan Peternakan Tropis* 29:177-183.
- Adriani, Sudono A, Sutardi T, Manalu W, Utama IK. 2007. Pertumbuhan prenatal dalam kandungan kambing melalui superovulasi. *Hayati J Biosciences* 14: 44-48.
- Anderson RR, Harness JR, Snead AF, Salah MS. 1981. Mammary growth pattern in goats during pregnancy and lactation. *J Dairy Sci* 64:427-432.
- Anderson RR. 1975. Mammary gland growth in sheep. *J Anim Sci*. 41:118-23.
- Anderson RR. 1985. Mammary gland. Dalam: Lactation. Larson BL (Editor), Iowa State University Press, Ames, Hlm. 3-38.
- Andriyanto, Manalu W. 2011. Increasing goat productivity through the improvement of endogenous secretion of pregnant hormones using follicle stimulating hormone. *J Anim Prod* 13:89-93.
- Andriyanto, Manalu W. 2012. Peningkatan produktivitas domba pada skala peternakan rakyat melalui pemberian hormon *pregnant mare serum gonadotropin*. *J Veteriner* 13:235-241.
- Andriyanto. 2014. Kajian efektivitas dosis dan waktu penyuntikan *pregnant mare serum gonadotropin* (PMSG) dalam memperbaiki sekresi endogen hormon kebuntingan pada kambing kacang. (Penelitian disertasi).
- Andriyanto, Winarso A, Angi AH, Arif R, Pristihadi DN, Mustika AA, Manalu W. 2015. Pregnant mare serum gonadotropin hormone injection before mating improves productivity of Kacang Goat raised extensively and freely in humid tropical climate. *J Tropical Anim Health and Prod* (Diserahkan).
- Angel MA, Gil MA, Cuello C, Sanchez-Osorio J, Gomis J, Parrilla I, Vila J, Colina I, Diaz M, Reixach J, Vazquez JL, Vazquez JM, Roca J, Martinez EA. 2014. The effects of superovulation of donor sows on ovarian response and embryo development after nonsurgical deep-uterine embryo transfer. *Theriogenology* 81:832-839.
- Annison EF, Gooden JM, Hough GM, McDowell GH. 1984. Physiological cost of pregnancy and lactation in ewe. Dalam: *Reproduction in Sheep*. Lindsay DR, Pearce DT (Editor). Cambridge University Press, Cambridge. Hlm. 174-181.
- Arif R. 2015. Perbaikan epigenetik anak kambing kacang melalui peningkatan kondisi lingkungan uterus induk selama periode kebuntingan. (Penelitian disertasi).
- Armstrong DT, Pfitzner AP, Warnes GM, Ralph MM, Seamark RF. 1983a. Endocrine responses of goats after induction of superovulation with PMSG and FSH. *J Reprod Fertil* 67:395-401.
- Armstrong DT, Pfitzner AP, Warnes GM, Seamark RF. 1983b. Superovulation treatments and embryo transfer in Angora goats. *J Reprod Fertil* 67:403-410.
- Ash RW, Heap RB. 1975. Oestrogen, progesterone and corticosteroid concentrations in peripheral plasma of sows during pregnancy, parturition, lactation and after weaning. *J Endocrinol* 64:141-154.
- Ashworth CJ, Bazer FW. 1989. Changes in ovine conceptus and endometrial function following asynchronous embryo transfer or administration of progesterone. *Biol Reprod* 40:425-433.
- Ashworth CJ. 1992. Synchrony embryo-uterus. *Anim Reprod Sci* 28:259-267.
- Bazer FW. 1992. Mediators of maternal recognition of pregnancy in mammals. *Proc Soc Exp Biol Med* 199:373-384.

- Bell AW. 1984. Factors controlling placental and foetal growth and their effects on future production. Dalam: *Reproduction in Sheep*. Lindsay DR, Pearce DT (Editor). Cambridge University Press, Cambridge. Hlm. 144–152.
- Bell AW, McBride BW, Slepatis R, Early RJ, Currie WB. 1989. Chronic heat stress and prenatal development in sheep: I. Conceptus growth and maternal plasma hormones and metabolites. *J Anim Sci* 67:3289–3299.
- Bell AW, Wilkening RB, Meischia G. 1987. Some aspects of placental function in chronically heat-stressed ewes. *J Developmental Physiol* 9:17–29.
- Beltman ME, Lonergan P, Diskin MG, Roche JF, Crowe MA. 2009a. Effect of progesterone supplementation in the first week post conception on embryo survival in beef heifers. *Theriogenology* 71:1173–1179.
- Beltman ME, Roche JF, Lonergan P, Forde N, Crowe MA. 2009b. Evaluation of models to induce low progesterone during the early luteal phase in cattle. *Theriogenology* 72:986–992.
- Bindon BM, Blanc MR, Pelletier J, Terqui M, Thimonier J. 1979. Periovarian gonadotrophin and ovarian steroid patterns in sheep of breeds with differing fecundity. *J Reprod Fertil* 55:15–25.
- Bono G, Gabai G, Silvestrelli L, Comin A. 1991. Superovulatory and endocrinological responses of simmental cows treated either with PMSG or hMG or in combination. *Theriogenology* 35:1179–1190.
- Browne CA, Thorburn GD. 1989. Endocrine control of fetal growth. *Biol Neonate* 55:331–346.
- Butler WR, Fullenkamp SM, Cappiello LA, Handwerger S. 1981. The relationship between breed and litter size in sheep and maternal serum concentrations of placental lactogen, estradiol and progesterone. *J Anim Sci* 53:1077–1081.
- Buttle HL, Forsyth I. 1976. Placental lactogen in the cow. *J Endocrinol* 68:141–146.
- Byatt JC, Eppard PJ, Staten NR, Krivi GG, Collier RJ. 1992. Serum half-life and in-vivo actions of recombinant bovine placental lactogen in the dairy cow. *J Endocrinol* 132:185–193.
- Carter F, Forde N, Duffy P, Wade M, Fair T, Crowe MA, Evans AC, Kenny DA, Roche JF, Lonergan P. 2008. Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent embryo survival and development in beef heifers. *Reprod Fertil Dev* 20:368–375.
- Carter F, Rings F, Mamo S, Holker M, Kuzmany A, Besenfelder U, Havlicek V, Mehta JP, Tesfaye D, Schellander K, Lonergan P. 2010. Effect of elevated circulating progesterone concentration on bovine blastocyst development and global transcriptome following endoscopic transfer of in vitro produced embryos to the bovine oviduct. *Biol Reprod* 83:707–719.
- Chagas e Silva J, Lopes da Costa L, Robalo Silva J. 2002. Embryo yield and plasma progesterone profiles in superovulated dairy cows and heifers. *Anim Reprod Sci* 69:1–8.
- Chlopek J, Gilun P, Tabecka-Lonczyńska A, Koziorowski M, Stefańczyk-Krzyszowska. 2008. The effect of intravaginal application of estradiol and progesterone on porcine embryo development. *Pol J Vet Sci* 11:287–93.
- Clemente M, de La Fuente J, Fair T, Al Naib A, Gutierrez-Adan A, Roche JF, Rizos D, Lonergan P. 2009. Progesterone and conceptus elongation in cattle: a direct effect on the embryo or an indirect effect via the endometrium. *Reproduction* 138:507–517.
- Convey EM. 1974. Serum hormone concentrations in ruminants during mammary growth, lactogenesis, and lactation: A Review. *J Dairy Sci* 57:905–917.
- Cowie AT, Cox CP, Folley SJ, Hosking ZD, Naito M, Tindal JS. 1965a. The effects of the duration of treatments with oestrogen and progesterone on the hormonal induction of mammary growth and lactation in the goat. *J Endocrinol* 32:129–139.

- Cowie AT, Cox CP, Folley SJ, Hosking ZD, Tindal JS. 1965b. Relative efficiency of crystalline suspensions of hexoestrol and of oestradiol monobenzoate in inducing mammary development and lactation in the goat; and effects of relaxin on mammogenesis and lactation. *J Endocrinol* 31:165–172.
- Cowie AT, Folley SJ, Malpress FH, Richardson KC. 1952. Studies on the hormonal induction of mammary growth and lactation in the goat. *Obstetrical & Gynecological Survey* 7: 626–628.
- Cowie AT, Tindal JS, Yokoyama A. 1966. The induction of mammary growth in the hypophysectomized goat. *J Endocrinol* 34:185–195.
- Dalton DL, Knight JW. 1983. Effects of exogenous progesterone and estrone on conceptus development in swine. *J Anim Sci* 56:1354–1361.
- De Groot N, Hochberg A. 1993. Gene imprinting during placental and embryonic development. *Mol Reprod Dev* 36:390–406.
- Dziuk PJ. 1992. Embryonic development and fetal growth. *Anim Reprod Sci* 28:299–308.
- Einspanier R, Miyamoto A, Schams D, Muller M, Brem G. 1990. Tissue concentration, mRNA expression and stimulation of IGF-I in luteal tissue during the oestrous cycle and pregnancy of cows. *J Reprod Fertil* 90:439–445.
- Evain-Brion D. 1994. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 42:207–214.
- Everett-Hincks JM, Mathias-Davis HC, Greer GJ, Auvray BA, Dodds KG. 2014. Genetic parameters for lamb birth weight, survival and death risk traits. *J Anim Sci* 92:2885–2895.
- Flamenbaum I, Galon N. 2010. Management of heat stress to improve fertility in dairy cows in Israel. *J Reprod Dev* 56 Suppl:S36–41.
- Flint APF, Sheldrick EL. 1986. Ovarian oxytocin and the maternal recognition of pregnancy. *J Reprod Fertil* 76:831–839.
- Flowers B, Cantley TC, Martin MJ, Day BN. 1991. Episodic secretion of gonadotrophins and ovarian steroids in jugular and utero-ovarian vein plasma during the follicular phase of the oestrous cycle in gilts. *J Reprod Fertil* 91:101–112.
- Forde N, Beltman ME, Duffy GB, Duffy P, Mehta JP, O’Gaora P, Roche JF, Lonergan P, Crowe MA. 2011. Changes in the endometrial transcriptome during the bovine estrous cycle: effect of low circulating progesterone and consequences for conceptus elongation. *Biol Reprod* 84:266–278.
- Forde N, Carter F, Fair T, Crowe MA, Evans AC, Spencer TE, Bazer FW, McBride R, Boland MP, O’Gaora P, Lonergan P, Roche JF. 2009. Progesterone-regulated changes in endometrial gene expression contribute to advanced conceptus development in cattle. *Biol Reprod* 81:784–794.
- Forsyth IA. 1986. Variation among species in the endocrine control of mammary growth and function: The roles of prolactin, growth hormone, and placental lactogen. *J Dairy Sci* 69:886–903.
- Forsyth IA. 1996. The insulin-like growth factor and epidermal growth factor families in mammary cell growth in ruminants: Action and interaction with hormones. *J Dairy Sci* 79:1085–1096.
- Fowden AL. 1989. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol* 12:173–182.
- Fowden AL. 1995. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 7: 351–363.
- Fowden AL, Forhead AJ. 2009. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res* 72:257–265.
- Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ. 2008. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol* 20:439–450.
- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. 2005. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev* 81:723–734.
- Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Constancia M. 2006. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol* 572:5–15.

- Foxcroft GR, Dixon WT, Dyck MK, Novak S, Harding JC, Almeida FC. 2009. Prenatal programming of postnatal development in the pig. *Soc Reprod Fertil Suppl* 66:213–231.
- Foxcroft GR, Dixon WT, Novak S, Putman CT, Town SC, Vinsky MDA. 2006. The biological basis for prenatal programming of postnatal performance in pigs. *J Anim Sci* 84:E105–E112.
- Frimawaty E, Manalu W. 1999. Milk yield and lactose synthetase activity in the mammary glands of superovulated ewes. *Small Rumin Res* 33:271–278.
- Gad A, Besenfelder U, Rings F, Ghanem N, Salilew-Wondim D, Hossain MM, Tesfaye D, Lonergan P, Becker A, Cinar U, Schellander K, Havlicek V, Höllker M. 2011. Effect of reproductive tract environment following controlled ovarian hyperstimulation treatment on embryo development and global transcriptome profile of blastocysts: implications for animal breeding and human assisted reproduction. *Hum Reprod* 26:1693–1707.
- Gandolfi F, Brevini TAL, Modina S, Pasoni L. 1992. Early embryonic signals: embryonic-maternal interactions before implantation. *Anim Reprod Sci* 28:269–276.
- Garrett JE, Geisert RD, Zavy MT, Morgan GL. 1988. Evidence for maternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. *J Reprod Fertil* 84:437–446.
- Geisert RD, Renegar RH, Thatcher WW, Roberts RM, Bazer FW. 1982a. Establishment of pregnancy in the pig: I. Interrelationships between preimplantation development of the pig blastocyst and uterine endometrial secretions. *Biol Reprod* 27:925–939.
- Geisert RD, Thatcher WW, Roberts RM, Bazer FW. 1982b. Establishment of pregnancy in the pig: III. Endometrial secretory response to estradiol valerat administered on day 11 of the estrous cycle. *Biol Reprod* 27:957–965.
- Gicquel C, Le Bouc Y. 2006. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 65 Suppl 3:28–33.
- Gill JW, Hosking BJ, Egan AR. 1998. Prenatal programming of mammalian growth – a review of the role of steroids. *Livestock Prod Sci* 54:252–267.
- Gluckman PD, Barry TN. 1988. Relationships between plasma concentrations of placental lactogen, insulin-like growth factors, metabolite and lamb size in late gestation ewes subjected to nutritional supplementation and in their lambs at birth. *Domestic Anim Endocrinol* 5:209–217.
- Godkin JD, Bazer FW, Roberts RM. 1984. Ovine trophoblast protein-1, an early blastocyst protein, binds specifically to uterine endometrium and affects protein synthesis. *Endocrinology* 114:120–130.
- Gondret F, Pèrè MC, Tacher S, Daré S, Trefeu C, Le Huërou-Luron I, Louveau I. 2013. Spontaneous intra-uterine growth restriction modulates the endocrine status and the developmental expression of genes in porcine fetal and neonatal adipose tissue. *Gen Comp Endocrinol* 194:208–216.
- Gray CA, Johnson GA, Bartol FF, Tarleton BJ, Wiley AA, Bazer FW, Spencer TE. 2001. Developmental biology of uterine glands. *Biol Reprod* 65:1311–1323.
- Green MP, Hunter MG, Mann GE. 2005. Relationships between maternal hormone secretion and embryo development on day 5 of pregnancy in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 88:179–189.
- Guillomot M. 1994. *Cellular aspects of implantation in ruminants*. Dalam: *Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions*. Glasser SR, Mulholland J, Psychoyos A (Editor). Plenum Press, New York. Hlm. 41–56.
- Harness JR, Anderson RR. 1977a. Effect of relaxin in combination with prolactin and ovarian steroids on mammary growth in hypophysectomized rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 156:354–360.
- Harness JR, Anderson RR. 1977b. Effect of relaxin and somatotropin in combination with ovarian steroids on mammary glands in rats. *Biol Reprod* 17:599–604.

- Hart IC. 1976. Prolactin, growth hormone, insulin, and thyroxine: their possible roles in steroid-induced mammary growth and lactation in the goat. *J Endocrinol* 71:41P-42P.
- Harvey MB, Kaye PL. 1992a. IGF-I stimulates development of preimplantation embryos in vitro. *Mol Reprod Dev* 31:195-199.
- Harvey MB, Kaye PL. 1992b. IGF-II stimulated growth and metabolism of early mouse embryos. *Mech Dev* 38:169-174.
- Harvey MB, Kaye PL. 1992c. The mediation of the actions of insulin and IGF-I on preimplantation embryos in vitro. *Mol Reprod Dev* 33:270-275.
- Hayden TJ, Thomas CR, Forsyth IA. 1979. Effect of number of young born (litter size) on milk yield of goats: roles of placental lactogen. *J Dairy Sci* 62:53-57.
- Hayden TJ, Thomas CR, Smith SV, Forsyth IA. 1980. Placental lactogen in the goat in relation to stage of gestation, number of fetuses, metabolites, progesterone and time of day. *J Endocrinol* 86:279-290.
- Henricks DM, Hill JrJR, Dickey JF, Lamond DR. 1973. Plasma hormone levels in beef cows with induced multiple ovulations. *J Reprod Fertil* 35:225-233.
- Hill DJ. 1989. Growth factors and their cellular actions. *Reprod Fertil* 85:723-734.
- Imagawa W, Spencer EM, Larson L, Nandi S. 1986. Somatomedin C substitutes for the growth of mammary epithelial cells from normal virgin mice in serum-free collagen gel cell culture. *Endocrinology* 119:2695-2699.
- Imagawa W, Tomookai Y, Hamamoto S, Nandi S. 1985. Stimulation of mammary epithelial cell growth in vitro: Interaction of epidermal growth factor and mammogenic hormones. *Endocrinology* 116:1514-1524.
- Imakawa K, Helmer SD, Harbison LA, Meka CSR, Christenson RK. 1994. Hemopoietic cytokine regulation of trophoblast interferon, ovine trophoblast protein-1. Dalam: *Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions*. Glasser SR, Mulholland J, Psychoyos A(Editor). Plenum Press, New York. Hlm. 167-181.
- Jansson T, Powell TL. 2007. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci* 113:1-13.
- Jarrell VL, Dziuk PJ. 1991. Effect of number of corpora lutea and fetuses on concentrations of progesterone in blood of goats. *J Anim Sci* 69:770-773.
- Jindal R, Cosgrove JR, Foxcroft GR. 1997. Progesterone mediates nutritionally induced effects on embryonic survival in gilts. *J Anim Sci* 75:1063-1070.
- Johnson DC, Chattrjee S. 1993. Embryo implantation in the rat uterus induced by epidermal growth factor. *J Reprod Fertil* 99:557-559.
- Kaneko H, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S. 1992. Changes in peripheral levels of bioactive and immunoreactive inhibins, estradiol-17 beta, progesterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone associated with follicular development in cows induced to superovulate with equine chorionic gonadotropin. *Biol Reprod* 47:76-82.
- Kaye PL, Bell KB, Beebe FFS, Dungleison GD, Gardner HG, Harvey MB. 1992. Insulin and IGFs in preimplantation development. *Reprod Fertil Dev* 4:373-386.
- Kendall JC, Plopper CG, Bryant-Greenwood GD. 1978. Ultrastructural immunoperoxidase demonstration of relaxin in corpora lutea from a pregnant sow. *Biol Reprod* 18:94-98.
- Keys JL, King GJ. 1995. Morphology of pig uterus subepithelial capillaries after topical and systemic oestrogen treatment. *J Reprod Fert* 105:287-294.
- Kleemann DO, Walker SK, Seamark RF. 1994. Enhanced fetal growth in sheep administered progesterone during the first three days of pregnancy. *J Reprod Fertil* 102:411-417.

- Knight CH, Peaker M. 1982. Development of the mammary gland. *J Reprod Fertil* 65:521-536.
- Ko Y, Lee CY, Ott TL, Davis MA, Simmen RCM, Bazer FW, Simmen FA. 1991. Insulin-like growth factors in sheep uterine fluids: Concentrations and relationship to ovine trophoblast protein-1 production during early pregnancy. *Biol Reprod* 45:135-142.
- Lapian MTR, Siagian PH, Manalu W, Priyanto R. 2013. Kualitas karkas babi potong yang dilahirkan dari induk yang disuperovulasi sebelum pengawinan. *J Veteriner* 14:350-357.
- Lewis AA, Turner CW. 1941. Effect of stilbestrol on the mammary gland of the mouse, rat, rabbit, and goat. *J Dairy Sci* 24: 845-860.
- Lonergan P. 2011. Influence of progesterone on oocyte quality and embryo development in cows. *Theriogenology* 76:1594-1601.
- Lonergan P, Woods A, Fair T, Carter F, Rizos D, Ward F, Quinn K, Evans A. 2007. Effect of embryo source and recipient progesterone environment on embryo development in cattle. *Reprod Fertil Dev* 19:861-868.
- Lopes-da-Costa L, Chagas e Silva J, Deloche MC, Jeanguyot N, Humblot P, Horta AE. 2011. Effects of embryo size at transfer (whole versus demi) and early pregnancy progesterone supplementation on embryo growth and pregnancy-specific protein bovine concentrations in recipient dairy heifers. *Theriogenology* 76:522-531.
- Manalu, W. 1998. Penurunan sekresi progesteron dan estradiol per korpus luteum dengan peningkatan jumlah korpus luteum pada ovarium induk domba selama fase praplasentasi periode kebuntingan. *Buletin Peternakan* 22:88-95.
- Manalu W. 1999a. Correlations of serum progesterone concentration with uterine and fetal weights at weeks 7 and 15 of pregnancy in Javanese thin-tail ewes. *Asian-Australasian J Anim Sci* 12:854-861.
- Manalu W. 1999b. The effect of superovulation prior to mating on fetal growth in lambs from Javanese-thin tail ewes. *J Ilmu Ternak dan Veteriner* 4:243-250.
- Manalu W, Sumaryadi MY. 1998a. Correlations of litter size and maternal serum progesterone concentration during pregnancy with mammary gland growth and development indices at parturition in Javanese thin-tail sheep. *Asian-Australasian J Anim Sci* 11:300-306.
- Manalu W, Sumaryadi MY. 1998b. Mammary gland indices at the end of lactation in Javanese thin-tail ewes with different litter sizes. *Asian-Australasian J Anim Sci* 11:648-654.
- Manalu W, Sumaryadi MY. 1998c. 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 Rumin Res* 27:131-136.
- Manalu W, Sumaryadi MY. 1998d. Maternal serum progesterone concentration during pregnancy and lamb birth weight at parturition in Javanese thin-tail ewes with different litter sizes. *Small Rumin Res* 30:163-169.
- Manalu W, Sumaryadi MY. 1999. Correlations between lamb birth weight and the concentrations of hormones and metabolites in the maternal serum during pregnancy. *J Agric Sci (Cambridge)* 133:227-234.
- Manalu W, Sumaryadi MY, Kusumorini N. 1996. Effect of fetal number on the concentrations of circulating maternal serum progesterone and estradiol of does during late pregnancy. *Small Rumin Res* 23:117-124.
- Manalu W, Sumaryadi MY, Kusumorini N. 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, Sumaryadi MY, Sudjatmogo, Satyaningtjas AS. 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.
- Manalu W, Sumaryadi MY, Sudjatmogo, Satyaningtjas AS. 1999. Mammary gland differential growth during pregnancy in superovulated Javanese thin-tail ewes. *Small Rumin Res* 33: 279-284.
- Manalu W, Sumaryadi MY, Sudjatmogo, Satyaningtjas AS. 2000a. Effect of superovulation prior to mating on milk production performances during lactation in ewes. *J Dairy Sci* 83:477-483.
- Manalu W, Sumaryadi MY, Sudjatmogo, Satyaningtjas AS. 2000b. Mammary gland indices at the end of lactation in the superovulated Javanese thin-tail ewes. *Asian-Australasian J Anim Sci* 13:440-445.
- Manalu W, Sumaryadi MY, Sudjatmogo, Satyaningtjas AS. 2000c. The effect of superovulation of Javanese thin-tail ewes prior to mating on lamb birth weight and preweaning growth. *Asian-Australasian J Anim Sci* 13:292-299.
- Manampiring N. 2015. Kajian genetik dari gen *Growth Hormone* (GH) pada ternak babi yang diinduksi ovulasi untuk optimasi produksi. (Penelitian Disertasi).
- Manjarin R, Dominguez JC, Castro MJ, Alegre B, Driancourt MA, Kirkwood RN. 2010. Effect of hCG on early luteal serum progesterone concentrations in PG600-treated gilts. *Reprod Domest Anim* 45:555-557.
- Mann GE, Fray MD, Lamming GE. 2006. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon-tau production in the cow. *Veterinary J* 171:500-503.
- Mann GE, Green MP, Sinclair KD, Demmers KJ, Fray MD, Gutierrez CG, Garnsworthy PC, Webb R. 2003. Effects of circulating progesterone and insulin on early embryo development in beef heifers. *Anim Reprod Sci* 79:71-79.
- McClellan MC, Dickman MA, Abel JH, Niswender GD. 1975. LH, progesterone and the morphological development of normal and superovulated corpora lutea in sheep. *Cell Tissue Res* 164:291-307.
- McCracken JA. 1980. Hormone receptor control of prostaglandin F-2 $\alpha$  secretion by the ovine uterus. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 8:1329-1344.
- McLellan KC, Bocking AD, White SE, Han VKM. 1995. Placental and fetal hepatic growth are selectively inhibited by prolonged reductions of uterine blood flow in pregnant sheep. *Reprod Fertil Dev* 7:405-410.
- Mege RA, Manalu W, Kusumorini N, Nasution SH. 2006. Effect of superovulation on piglet production. *J Anim Prod* 8:8-15.
- Mege RA, Manalu W, Kusumorini N, Nasution SH. 2009. Konsentrasi hormon tiroid dan metabolit darah induk babi disuperovulasi sebelum perkawinan. *J Anim Prod* 11:88-95.
- Mege, RA, Nasution SH, Kusumorini N, Manalu W. 2007. Pertumbuhan dan perkembangan uterus dan plasenta babi dengan superovulasi. *Hayati J Biosciences* 14:1-6.
- Milligan BN, Fraser D, Kramer DL. 2002. Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. *Livest Prod Sci* 76:181-191.
- Montolalu F. 2015. Penggunaan PMSG dan hCG pada induk untuk menghasilkan anak babi yang lebih sehat dan unggul. (Penelitian Disertasi).
- Moreira F, Badinga L, Burnley C, Thatcher WW. 2002. Bovine somatotropin increases embryonic development in superovulated cows and improves post-transfer pregnancy rates when given to lactating recipient cows. *Theriogenology* 57:1371-1387.
- Mori T, Kanzaki H. 1994. Pregnancy recognition. Dalam: *Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions*. Glasser SR, Mulholland J, Psychoyos A (Editor). Plenum Press, New York. Hlm. 163-165.

- Mulholland J, Roy D, Glasser SR. 1994. Progesterone directed gene expression in rat uterine stromal cells. Dalam: *Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions*. Glasser, SR., J. Mulholland dan A. Psychoyos (Editor). Plenum Press, New York. Hlm. 33-39.
- Murphy LJ. 1994. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the endometrium. Dalam: *Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions*. Glasser SR, Mulholland J, Psychoyos A (Editor). Plenum Press, New York. Hlm. 229-244.
- Nogueira MF, Melo DS, Carvalho LM, Fuck EJ, Trinca LA, Barros CM. 2004. Do high progesterone concentrations decrease pregnancy rates in embryo recipients synchronized with PGF2alpha and eCG? *Theriogenology* 61:1283-1290.
- O'Hara L, Forde N, Kelly AK, Lonergan P. 2014a. Effect of bovine blastocyst size at embryo transfer on day 7 on conceptus length on day 14: can supplementary progesterone rescue small embryos? *Theriogenology* 81:1123-1128.
- O'Hara L, Forde N, Carter F, Rizos D, Maillou V, Ealy AD, Kelly AK, Rodriguez P, Isaka N, Evans AC, Lonergan P. 2014b. Paradoxical effect of supplementary progesterone between Day 3 and Day 7 on corpus luteum function and conceptus development in cattle. *Reprod Fertil Dev* 26:328-336.
- Ohtaki T, Moriyoshi M, Nakada K, Nakao T, Sawamukai Y. 2012. Relationships among steroid hormone levels in newborn piglets, birth weight, placental weight, vitality of offspring and litter size. *Anim Sci J* 83:644-649.
- Pant HC, Hopkinson CRN, Fitzpatrick RJ. 1977. Concentration of oestradiol, progesterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the jugular venous plasma of ewes during the oestrous cycle. *J Endocrinol* 73:247-255.
- Père MC, Dourmad JY, Etienne M. 1997. Effect of number of pig embryos in the uterus on their survival and development and on maternal metabolism. *J Anim Sci* 75:1337-1342.
- Père MC, Etienne M. 2000. Uterine blood flow in sows: effects of pregnancy stage and litter size. *Reprod Nutr Dev* 40:369-382.
- Pope WF. 1988. Uterine asynchrony: a cause of embryonic loss. *Biol Reprod* 39:999-1003.
- Przala J, Grazul A, Wiesak T, Muszyńska A, Dusza L. 1985. Steroid hormones and prolactin in porcine follicular fluid in estrous cycle and early pregnancy. *Exp Clin Endocrinol* 86:291-296.
- Psychoyos A. 1973. Hormonal control of implantation. *Vitam Horm* 31:201-256.
- Pulley SL, Wallace LD, Mellicon HI Jr, Stevenson JS. 2013. Ovarian characteristics, serum concentrations of progesterone and estradiol, and fertility in lactating dairy cows in response to equine chorionic gonadotropin. *Theriogenology* 79:127-134.
- Putro KB. 2015. Optimalisasi performa pedet sapi Friesian Holstein melalui peningkatan sekresi hormon endogen kebuntingan induk dengan superovulasi. (Penelitian Disertasi).
- Quiniou N, Dagorn J, Gaudre D. 2002. Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. *Livest Prod Sci* 78:63-70.
- Quirke JF, Hanrahan JP, Gosling JP. 1979. Plasma progesterone levels throughout the estrous cycle and release of LH at oestrus in sheep with different ovulation rates. *J Reprod Fertil* 55:37-44.
- Rasby RJ, Wettemann RP, Geisert RD, Rice LE, Wallace CR. 1990. Nutrition, body condition and reproduction in beef cows: fetal and placental development, estrogen and progesterone in plasma. *J Anim Sci* 68:4267-4276.
- Rattray PV, Garrett WN, East NE, Hinman N. 1974. Growth, development and composition of the ovine conceptus and mammary gland during pregnancy. *J Anim Sci* 38:613-626.
- Rayer DJJ, Maheshwari H, Muladno, Manalu W. 2015a. Perbaikan fenotipe pertumbuhan anak babi lokal melalui penyuntikan gonadotropin sebelum induk dikawinkan. *J Veteriner* (In press).

- Rayer DJJ, Maheshwari H, Muladno, Manalu W. 2015b. Production of superior pigs as breeding stocks by improving maternal uterus and placental environment during pregnancy. *J Anim Sci* (Diserahkan).
- Rayer DJJ, Maheshwari H, Muladno, Manalu W. 2015c. Production of superior pigs by injecting the sows with gonadotropin prior to mating. *J Anim Prod* (In Press).
- Rehfeldt C, Kuhn G, Nurnberg G, Knitz E, Schneider F, Beyer M, Nurnberg K, Ender K. 2001. Effects of exogenous somatotropin during early gestation on maternal performance, fetal growth, and compositional traits in pigs1. *J Anim Sci* 79:1789–1799.
- Reynolds LP, Redmer DA. 1995. Utero-placental vascular development and placental function. *J Anim Sci* 73:1839–1851.
- Ricketts AP, Flint APF. 1980. Onset of synthesis of progesterone by ovine placenta. *J Endocrinol* 86:337–347.
- Rizos D, Scully S, Kelly AK, Ealy AD, Moros R, Duffy P, Al Naib A, Forde N, Lonergan P. 2012. Effects of human chorionic gonadotrophin administration on day 5 after oestrus on corpus luteum characteristics, circulating progesterone and conceptus elongation in cattle. *Reprod Fertil Dev* 24:472–481.
- Robertson SA, Seamark RF. 1992. Granulocyte-macrophage colony stimulating (GM-CSF). One of a family of epithelial cell-derived cytokines in the preimplantation uterus. *Reprod Fertil Dev* 4:435–448.
- Robertson SA, Seamark RF, Guilbert LJ, Wegmann TG. 1994. The role of cytokines in gestation. *CRC Crit Rev Immunol* 14:239–292.
- Robinson J, Chidzanja S, Kind K, Lok F, Owens P, Owens J. 1995. Placental control of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 7:333–344.
- Satterfield MC, Song G, Kochan KJ, Riggs PK, Simmons RM, Elsik CG, Adelson DL, Bazer FW, Zhou H, Spencer TE. 2009. Discovery of candidate genes and pathways in the endometrium regulating ovine blastocyst growth and conceptus elongation. *Physiol Genomics* 39:85–99.
- Saumande J. 1980. Concentrations of luteinizing hormone, oestradiol-17 $\beta$  and progesterone in the plasma of heifers treated to induce superovulation. *J Endocrinol* 84:425–427.
- Saumande J, Tomboura D, Chupin D. 1985. Changes in milk and plasma concentrations of progesterone in cows after treatment to induce superovulation and their relationships with number of ovulations and of embryos collected. *Theriogenology* 23:719–731.
- Savio JD, Bongers H, Drost M, Lucy MC, Thatcher WW. 1991. Follicular dynamics and superovulatory response in Holstein cows treated with FSH-P in different endocrine status. *Theriogenology* 35:915–919.
- Schallenger E, Wagner HG, Papa R, Hartl P, Tenhumberg H. 1990. Endocrinological evaluation of the induction of superovulation with PMMSG in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology* 34:379–392.
- Schams D, Russe I, Schallenger E, Prokopp S, Chan JSD. 1984. The role of steroid hormones, prolactin and placental lactogen on mammary gland development in ewes and heifers. *J Endocrinol* 102:121–130.
- Schoknecht PA, Nobrega SN, Patterson JA, Ehrhardt RA, Slepatis R, Bell AW. 1991. Relations between maternal and fetal plasma concentrations of placental lactogen and placental and fetal weights in well-fed ewes. *J Anim Sci* 69:1059–1063.
- Schultz GA, Hahnel A, Arcellana-Panlilio M, Wang L, Goubau S, Watson A, Harvey M. 1993. Expression of IGF ligand and receptor genes during preimplantation mammalian development. *Mol Reprod Dev* 35:414–420.
- Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. 2013. Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16:298–309.
- Silver M. 1990. Prenatal maturation, the timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. *Exp Physiol* 75:285–307.

- Smith SK. 1994. Embryo-endometrial interactions: Angiogenic growth factor expression and human implantation. Dalam: Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions. Glasser SR, Mulholland J, Psychoyos A (Editor). Plenum Press, New York. Hlm. 223–228.
- Spencer TE, Bazer FW. 2002. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Front Biosci* 7:d1879–1898.
- Spencer TE, Bazer FW. 2004. Uterine and placental factors regulating conceptus growth in domestic animals. *J Anim Sci* 82:E4-E13.
- Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bazer FW. 2004. Progesterone and placental hormone actions on the uterus: Insights from domestic animals. *Biol Reprod* 71:2–10.
- Spicer LJ, Hanrahan JP, Zavy MT, Enright WJ. 1993. Relationship between ovulation rate and concentrations of insulin-like growth factor-I in plasma during the oestrous cycle in various genotypes of sheep. *J Reprod Fertil* 97:403–409.
- Stevenson JS, Hill SL, Nebel RL, DeJarnette JM. 2014a. Ovulation timing and conception risk after automated activity monitoring in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 97:4296–4308.
- Stevenson JS, Pulley SL, Hill SL. 2014b. Pregnancy outcomes after change in dose delivery of prostaglandin F2 $\alpha$  and time of gonadotropin-releasing hormone injection in a 5-day timed artificial insemination program in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 97:7586–7594.
- Stirling D, Waterman MR, Simpson ER. 1991. Expression of mRNA encoding basic fibroblast growth factor (bFGF) in bovine corpora lutea and cultured luteal cells. *J Reprod Fertil* 91:1–8.
- Stubbing RB, Bosu WTK, Barker CAV, King GJ. 1986. Serum progesterone concentrations associated with superovulation and premature corpus luteum failure in dairy goats. *Can J Vet Res* 50:369–373.
- Sud SC, Tucker HA, Meites J. 1968. Estrogen-progesterone requirements for udder development in ovariectomized heifers. *J Dairy Sci* 51:210–214.

- Sudjatmogo, Manalu W. 1999. Tampilan peningkatan potensi reproduksi dan indikator pertumbuhan kelenjar ambing domba akibat superovulasi dan peningkatan kualitas pakan. *J Pengembangan Peternakan Tropis* 24:68–75.
- Sudjatmogo, Utomo B, Subhiarta, Manalu W, Ramelan. 2001. Tampilan produksi susu akibat peningkatan pertumbuhan ambing sapi perah Friesian Holstein yang disuntik pregnant mare serum gonadotrophin pada program perkawinannya. *J Pengembangan Peternakan Tropis* 26:8–13.
- Sumaryadi MY, Manalu W. 1995. The effects of corpora luteal number on serum progesterone and estradiol of ewes during luteal phase of estrous cycle and pregnancy. *Bull Anim Sci Special Edition*:231–235.
- Sumaryadi MY, Manalu W. 1999a. Prediction of litter size based on hormones and blood metabolites concentrations during pregnancy in Javanese thin-tail ewes. *Asian-Australasian J Anim Sci* 12:682–688.
- Sumaryadi MY, Manalu W. 1999b. Prediksi pertumbuhan kelenjar susu, produksi susu dan involusi kelenjar susu berdasarkan konsentrasi beberapa hormon dan metabolit dalam darah induk selama kebuntingan pada domba ekor tipis Jawa Barat. *Buletin Peternakan* 23:103–126.
- Sutter-Dub MTh, Dazey B, Hamdan E, Vergnaud MTh. 1981. Progesterone and insulin-resistance. Studies of progesterone action on glucose transport, lipogenesis and lipolysis in isolated fat cells of the female rat. *J Endocrinol* 88:455–462.
- Tabibzadeh S. 1994. Role of cytokines in endometrium and at maternal interface. *Reprod Med Rev* 3:11–28.
- Tarantino S, Herhage HG, Fazleabas AT. 1992. Regulation of insulin-like growth factor binding proteins in baboon (*Papio nubis*) uterus during early pregnancy. *Endocrinology* 130:2354–2362.
- Taylor MJ, Jenkin G, Robinson JS, Thorburn GD, Friesen H, Chan JSD. 1980. Concentrations of placental lactogen in chronically catheterized ewes and fetuses in late pregnancy. *J Endocrinol* 85:27–34.

- Town SC, Putman CT, Turchinsky NJ, Dixon WT, Foxcroft GR. 2004. Number of conceptuses in utero affects porcine fetal muscle development. *Reproduction* 128:443–454.
- Town SC, Patterson JL, Pereira CZ, Gourley G, Foxcroft GR. 2005. Embryonic and fetal development in a commercial dam-line genotype. *Anim Reprod Sci* 85:301–316.
- Tse WY, Town SC, Murdoch GK, Novak S, Dyck MK, Putman CT, Foxcroft GR, Dixon WT. 2008. Uterine crowding in the sow affects litter sex ratio, placental development and embryonic myogenin expression in early gestation. *Reprod Fertil Dev* 20:497–504.
- Tucker HA. 1985. Endocrine and neural control of the mammary gland. Dalam: Lactation. Larson BL. (Editor) Iowa State University Press, Ames. Hlm. 39–79.
- Tucker HA. 1987. Quantitative estimates of mammary growth during various physiological states. A review. *J Dairy Sci* 70:1958–1966.
- Turner CW, Yamamoto H, Ruppert Jr HL. 1956. The experimental induction of growth the cow's udder and the initiation of milk secretion. *J Dairy Sci* 39:1717–1729.
- Umo I, Fitzpatrick RJ, Ward WR. 1976. Parturition in the goat: Plasma concentrations of prostaglandin F and steroid hormones and uterine activity during late pregnancy and parturition. *J Endocrinol* 68:383–389.
- Vallet JL, Bazer FW, Roberts RM. 1987. The effect of ovine trophoblast protein one on endometrial protein secretion and cyclic nucleotides. *Biol Reprod* 37:1307–1316.
- Vallet JL, Christenson RK. 1994. Effect of estrone treatment from day 30 to 45 of pregnancy on endometrial protein secretion and uterine capacity. *J Anim Sci* 72:3188–3195.
- Vallet JL, Christenson RK. 2004. Effect of progesterone, mifepristone, and estrogen treatment during early pregnancy on conceptus development and uterine capacity in Swine. *Biol Reprod* 70:92–98.
- Vallet JL, Freking BA. 2007. Differences in placental structure during gestation associated with large and small pig fetuses. *J Anim Sci* 85:3267–3275.
- Vega JR, Sheffield LW, Bremel RD. 1989. Bovine placental lactogen stimulates DNA synthesis of bovine mammary tissue maintained in athymic nude mice. *Poc Soc Exp Biol Med* 192:135–139.
- Wahab IM, Anderson RR. 1989. Physiologic role of relaxin on mammary gland growth in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 192:285–289.
- Walker SM, Stanley AJ. 1941. Effect of diethylstilbesterol dipropionate on mammary development and lactation. *Proc Soc Exp Biol Med* 48:50–53.
- Wallace JM, Da Silva P, Aitken RP, Cruickshank MA. 1997. Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. *J Endocrinol* 155:359–368.
- Wegmann TG, Athanassakis I, Guilbert L, Branch D, Dy M, Menu E, Chaouat G. 1989. The role of M-CSF and GM-CSF in fostering placental growth, fetal growth, and fetal survival. *Transplantation Proc* 21:566–568.
- Wheeler C, Khom B, Lyttle CR. 1987. Estrogen regulation of protein synthesis in the immature rat uterus: The effects of progesterone on proteins released into medium during in vitro incubations. *Endocrinology* 120:919–923.
- Wilde CJ, Knight CH. 1989. Metabolic adaptations in mammary gland during the declining phase of lactation. *J Dairy Sci* 72:1679–1692.
- Wiltbank MC, Niswender GD. 1992. Functional aspects of differentiation and degeneration of the steroidogenic cells of the corpus luteum in domestic ruminants. *Animal Reprod Sci* 28:103–110.
- Wintenberger-Torres S, Flechon J-E. 1974. Ultrastructural evolution of the trophoblast cells of the pre-implantation sheep blastocyst from day 8 to day 18. *J Anat* 118:143–153.
- Wright LC, Anderson RR. 1982. Effect of relaxin on mammary growth and development in the hypophysectomized rat. Dalam: Relaxin. Anderson RR. (Editor). Plenum Press. New York. Hlm. 341–353.

- Wu MC, Hentzel MD, Dziuk PJ. 1988a. Effect of stage of gestation, litter size and uterine space on the incidence of mummified fetuses in pigs. *J Anim Sci* 66:3202–3207.
- Wu MC, Shin WJ, Dziuk PJ. 1988b. Influence of pig embryos on uterine growth. *J Anim Sci* 66:1721–1726.
- Wubishet A, Kesler DJ, Graves CN, Spahr SL, Favero RJ. 1991. Preovulatory LH profiles of superovulated cows and progesterone concentration at embryo recovery. *Theriogenology* 35:451–457.
- Yallampalli C, Rajaraman S, Nagamani M. 1993. Insulin-like growth factor binding proteins in the rat uterus and their regulation by oestradiol and growth hormone. *J Reprod Fertil* 97:501–505.
- Zhang J, Weston PG, Hixon JE. 1992. Role of progesterone and oestradiol in the regulation of uterine oxytocin receptors in ewes. *J Reprod Fertil* 94:395–404.