

PERAN DAN DAMPAK DEFISIENSI ZINC (Zn) TERHADAP SISTEM TANGGAP KEBAL

SUS DERTHI WIDHYARI

*Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor
Jl. Agatis, Kampus Darmaga IPB Bogor
susderthi@yahoo.co.id.*

(Makalah masuk 11 Maret 2012 – Diterima 19 Juli 2012)

ABSTRAK

Zinc (Zn) merupakan salah satu mineral mikro yang dibutuhkan bagi setiap sel di dalam tubuh. Kecukupan mineral ini penting dalam menjaga kesehatan secara optimal. Fungsi Zn sebagai kofaktor berbagai enzim, struktur dan integritas sel, sintesis DNA, penyimpanan dan pengeluaran hormonal, imunotransmisi dan berperan dalam sistem tanggap kebal. Defisiensi Zn dapat menyebabkan penurunan nafsu makan, dermatitis, pertumbuhan lambat, kematangan seksual lambat, infertilitas dan imunodefisiensi. Kejadian ini dikaitkan dengan perubahan fungsi sistem tanggap kebal, seperti menurunnya fungsi sel B dan T, menurunnya fagositosis dan menurunnya produksi sitokin. Pada defisiensi Zn yang parah ditandai dengan menurunnya fungsi tanggap kebal dan meningkatnya kejadian infeksi. Zn mampu berperan di dalam meningkatkan respon tanggap kebal secara non-spesifik maupun spesifik. Peran respon tanggap kebal non-spesifik melalui aktivitas fagositosis yang diperantarai oleh sel netrofil dan monosit. Sedangkan peran respon tanggap kebal spesifik meliputi *humoral* maupun seluler yang diperantarai oleh sel limfosit B maupun sel limfosit T. Pemberian Zn mampu meningkatkan kinerja sel leukosit, melalui stimulasi produksi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) oleh sel monosit, sehingga kemampuan fagositosis meningkat. Selain itu, Zn juga mampu meningkatkan produksi limfokin yang menyebabkan sel limfosit mampu berdiferensiasi dan berproliferasi.

Kata kunci: Zn, defisiensi, tanggap kebal, sel leukosit

ABSTRACT

THE ROLE AND DEFICIENCY OF ZINC MINERAL IN IMMUNE SYSTEM

Zinc (Zn) is a micro mineral which is needed by every cell in the body. Adequate Zn mineral is important in maintaining optimal health. Zn functions as a cofactor of various enzymes, structural integrity of cells, DNA synthesis, hormonal storage and release, immunotransmission and immune system. Zn deficiency causes decreased appetite, dermatitis, growth retardation, delayed sexual maturation, infertility and immunodeficiency. This is associated with changes in the function of immune system response, such as decreased B and T cell functions, reduced phagocytosis and decreased cytokine production. Severe Zn deficiency is characterized by severely depressed immune function and frequent infections. Zn enhances immune function for specific and non-specific immunity. The role of non-specific immune response is through the activity of cells phagocytosis by neutrophils and monocytes, while the specific immune response can be humoral and cellular mediated by lymphocytes B and T. Supplementation of Zn can improve the activity of leukocyte cells through stimulating the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) by monocytes cells, thereby increasing the ability of phagocytosis. In addition, Zn is also able to increase the production of lymphokines that cause lymphocyte cells able to differentiate and proliferate.

Key words: Zn, deficiency, immunity, leucocyte cells

PENDAHULUAN

Zinc (Zn) merupakan salah satu mineral mikro yang memiliki fungsi dan kegunaan penting bagi tubuh. Zn dibutuhkan oleh berbagai organ tubuh, seperti kulit, mukosa saluran cerna dan hampir semua sel membutuhkan mineral ini. Dampak yang ditimbulkan akibat kurangnya mineral ini adalah terjadinya penurunan nafsu makan sampai pada gangguan sistem pertahanan tubuh. Pada hewan bunting rendahnya kadar Zn dalam darah dapat mengakibatkan terjadinya

gangguan pembentukan fetus, kematian embrio secara dini dan dapat menyebabkan abortus. Selama masa kebuntingan, induk dituntut mampu menyediakan nutrisi yang cukup agar dapat mempertahankan kehidupan fetus dan memenuhi kebutuhan untuk produksi susu setelah kelahiran. Kegagalan mempertahankan produksi sering terjadi akibat menurunnya nafsu makan induk yang dipicu oleh rendahnya kualitas pakan yang tersedia (UNDERWOOD, 2001). Rendahnya ketersediaan zat gizi dalam pakan atau ketidak cukupannya berakibat pada terganggunya

sistem pertahanan tubuh dan disertai menurunnya tingkat produktivitas ternak (SALGUEIRO *et al.*, 2000; TANAKA *et al.*, 2001).

Mineral Zn merupakan salah satu nutrisi penting yang diperlukan oleh tubuh dalam menjaga dan memelihara kesehatan. Semua makhluk hidup baik manusia maupun hewan membutuhkan mineral ini. Zn dibutuhkan dalam jumlah sedikit akan tetapi mutlak harus ada di dalam pakan, karena Zn tidak bisa dikonversi dari zat gizi lain. Mineral ini berperan dalam berbagai aktivitas enzim, pertumbuhan dan diferensiasi sel, serta berperan penting dalam mengoptimalkan fungsi sistem tanggap kebal (PAIK, 2001).

Penurunan sistem tanggap kebal serta meningkatnya kejadian infeksi dapat diakibatkan oleh rendahnya kadar Zn di dalam tubuh. Defisiensi Zn yang parah dicirikan dengan menurunnya fungsi sel imun dalam menghadapi agen infeksi. Zn mampu berperan di dalam meningkatkan respon tanggap kebal secara non-spesifik maupun spesifik. Sel makrofag yang berperan di dalam sistem tanggap kebal akan mengalami kendala dalam membunuh agen infeksi intraseluler, menurunnya produksi sitokin dan kendala dalam proses fagositosis. Respon imun yang terganggu menyebabkan terjadinya perubahan resistensi terhadap infeksi. Oleh karena itu, kecukupan mineral Zn perlu mendapat perhatian mengingat perannya di dalam meningkatkan sistem kebal tubuh dan pengaruhnya terhadap produktivitas ternak.

FUNGSI DAN METABOLISME MINERAL Zn

Fungsi dan kegunaan Zn

Zn memegang peranan penting terutama dalam proses fisiologis dan metabolisme ternak. Zn juga berfungsi di dalam sintesis beberapa hormon seperti insulin dan glukagon, serta berperan dalam metabolisme karbohidrat, keseimbangan asam basa dan metabolisme vitamin A (LINDER, 1992), sintesis asam nukleat (RNA, DNA) polimerase dan sintesis protein (LIEBERMAN dan BRUNING, 1990). Zn dibutuhkan oleh kerja enzim dan Zn dikenal sebagai katalisator beberapa enzim. Lebih dari 300 enzim memerlukan Zn seperti enzim dehidrogenase, superoksida dismutase, alkalik fosfatase, aminopeptidase, karboksipeptidase dan collagenase (UNDERWOOD, 2001). Zn juga berperan untuk pertumbuhan dan pembelahan sel, perkembangan seksual, produksi sperma yang sehat, pembentukan embrio, berperan selama kehamilan dan mengaktifkan hormon pertumbuhan. Selain itu, Zn juga penting dalam pengecap, serta nafsu makan. Zn merupakan komponen penting pada struktur dan fungsi membran sel. Zn berfungsi sebagai antioksidan, dan melindungi tubuh dari serangan lipid peroksidase (LIEBERMAN dan BRUNING, 1990). Mineral ini mampu

menghambat terjadinya apoptosis yaitu kematian sel yang terprogram yang diatur oleh gen (TRUONG TRAN *et al.*, 2000).

Zn juga memegang peranan dalam sistem tanggap kebal (PAIK, 2001). LINDER (1992) melaporkan ketidakseimbangan mineral Zn dapat menyebabkan rusaknya komponen sistem kekebalan. Zn merupakan mediator potensial pertahanan tubuh terhadap infeksi dan berperan dalam sistem kekebalan tubuh (TANAKA *et al.*, 2001; KLAUS dan RINK, 2003). Zn memiliki beberapa peran penting berhubungan dengan aktivasi sel, ekspresi gen, dan sintesis protein. Zn juga menentukan perkembangan normal sel imun dan berperan penting dalam menjaga aktivitas sel imun, termasuk neutrofil, monosit, makrofag, sel *natural killer* (NK), serta sel T dan sel B (PRASAD *et al.*, 2007).

Metabolisme Zn

Pada ternak ruminansia pakan yang diberikan akan mengalami proses fermentasi di dalam rumen. Mikroba rumen membutuhkan mineral termasuk Zn untuk pertumbuhannya (ADAWIAH *et al.*, 2007). Hampir setiap sel membutuhkan mineral Zn agar tetap hidup sehat dan dapat berfungsi dengan baik, akan tetapi tidak banyak yang mengetahui proses pengaturan Zn di dalam sel. Sumber Zn pada pakan ternak cukup tinggi dijumpai pada tepung tulang (75 – 100 mg/kg BK), sereal dan leguminosa. Zn dapat dijumpai dalam bentuk organik seperti Zn lisinat dan Zn metionat, sedangkan Zn anorganik seperti Zn oksida (ZnO), karbonat (ZnCO₃) dan sulfat (ZnSO₄H₂O).

Zn yang terkandung dalam pakan baik dalam rumput maupun konsentrat akan mengalami proses pemecahan dalam saluran pencernaan. Absorpsi Zn lebih merupakan refleksi permintaan fisiologis tubuh akan Zn. Hewan yang kekurangan Zn akan mengabsorpsi lebih banyak (hampir 80%) Zn pakan akan diserap oleh tubuh. Penyerapan Zn terjadi di duodenum, ileum dan jejunum dan hanya sedikit terjadi di kolon ataupun lambung, absorpsi terbesar terjadi di ileum. Penyerapan Zn sekitar 30 sampai 60%, dipengaruhi oleh jumlah dan imbalanced mineral lain serta susunan ransum dan bentuk kimia Zn.

Faktor yang berpengaruh dalam membantu penyerapan Zn diantaranya adalah metionin, histidin, sistein, sitrat, pikolinat. Sedangkan yang menghambat penyerapan Zn diantaranya kadmium (Cd), cuprum (Cu), fosfor (P), besi (Fe) dan oksalat. Kandungan kalsium yang tinggi dan keberadaan asam fitat dapat menghambat penyerapan Zn dan diduga merupakan faktor penyebab kejadian defisiensi sekunder Zn pada babi dan unggas (PRASAD, 1991).

Transpor Zn di dalam darah diatur oleh albumin, antiprotease dan α_2 makroglobulin, kemudian dibawa ke berbagai jaringan. Dalam plasma, sekitar 30% Zn

berikatan dengan 2 alfa makroglobulin, sekitar 66% berikatan dengan albumin dan sekitar 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein. Albumin juga turut berperan dalam mengatur penyerapan Zn, karena 66% Zn dalam plasma berikatan dengan albumin (PRASAD, 1991). Komplek Zn-albumin disebut ligan Zn makromolekul utama sedangkan ligan mikromolekul adalah kompleks Zn-histidin dan Zn-sistein yang berfungsi untuk membawa Zn ke seluruh jaringan termasuk ke hati, otak dan sel-sel darah merah (BUCKLEY, 2000).

Zn tersebar secara merata pada berbagai organ tubuh. Meskipun begitu, konsentrasi tertinggi dijumpai pada jaringan tulang, hati, kulit dan rambut (bulu). Total Zn dalam tubuh secara kasar tersebar pada tulang skeleton, hati, kulit, darah dan organ lain. Pada ternak dewasa, kandungan total Zn dalam komponen darah terdistribusi seperti berikut 75% dalam eritrosit, 22% dalam plasma dan 3% dalam leukosit. Zn dalam eritrosit, hampir semuanya secara eksklusif sebagai komponen enzim karbonik anhidrase (UNDERWOOD, 2001). Rata-rata konsentrasi Zn dalam darah ternak adalah 0,25 – 0,60 mg/ml, dalam plasma 0,1 – 0,2 mg/ml dengan fluktuasi tergantung kepada spesies dan umur.

Di dalam sel, Zn^{++} berikatan dengan *Zur* protein yang mengatur jumlah masuknya Zn ke dalam sel. Jika terjadi kelebihan Zn maka protein *Zur* dengan cepat memindahkan dan mengeluarkannya dari sel (BRADLEY, 2003). Sekitar 60 – 80% Zn intraseluler terdapat dalam sitosol, 10% dalam inti, dan hanya sebagian kecil yang ditemukan dalam mitokondria dan ribosom. Sebagian besar Zn dalam sitosol berikatan dengan protein, dan Zn yang berlebih berikatan dengan metalotionein di bawah kondisi normal. Zn tidak disimpan permanen dan mudah hilang dalam tubuh. Zn juga dibawa ke dalam pankreas dan digunakan untuk membuat enzim pencernaan, yang akan dikeluarkan ke dalam saluran pencernaan pada waktunya jika diperlukan. Dengan demikian saluran cerna memiliki dua sumber Zn, yaitu dari makanan dan cairan pencernaan pankreas.

Zn diekskresikan melalui empedu, keringat dan urin. Pada awal laktasi Zn dikeluarkan melalui kolostrum dan selama kebuntingan, Zn dibutuhkan untuk perkembangan fetus. Selama laktasi, Zn diekskresikan sebanyak 2 – 3 µg/ml melalui susu, 1 – 5 mg melalui keringat, 0,3 – 0,6 mg melalui urin, dari pankreas 4 – 5 mg melalui feses (LINDER, 1992).

DEFISIENSI MINERAL Zn

Defisiensi atau kekurangan Zn di dalam tubuh dapat terjadi karena asupan Zn yang kurang di dalam pakan, gangguan di dalam penyerapan, atau meningkatnya kebutuhan serta ekskresi Zn. Rendahnya

kandungan Zn di dalam pakan merupakan masalah yang sering ditemukan. MC DOWELL *et al.* (1983) menemukan bahwa ternak sapi potong maupun sapi perah yang diberi hijauan pakan ternak mengandung Zn sekitar 18 – 23 mg/kg akan mengalami defisiensi Zn. Rendahnya Zn di dalam pakan akibat rumput yang tumbuh pada daerah yang kurang mineral atau daerah marginal. Pada tanah alkalis dengan pH 8 akan terjadi defisiensi Fe, Mn dan Zn (UNDERWOOD, 2001). Pada umumnya pakan mengandung Zn dengan kadar rendah sekitar 20 – 35 mg/kg bahan kering, sedangkan kebutuhan Zn pada sapi perah 40 ppm, sapi potong pada masa pertumbuhan dan *finishing* 20 – 30 ppm, domba 35 – 50 ppm (NRC, 1980 dalam ADAWIAH, 2007). Pada masa pertumbuhan, ayam membutuhkan mineral Zn sebesar 40 ppm, sedangkan itik membutuhkan 60 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa Zn dalam pakan belum dapat memenuhi kebutuhan ternak maupun mikroba rumen terhadap mineral Zn.

Faktor lain yang dapat mengganggu penyerapan Zn dalam saluran pencernaan adalah keberadaan asam fitat, oksalat, kalsium, tembaga dan besi. Zat ini akan mengikat Zn sehingga Zn tidak bisa diabsorpsi oleh saluran cerna. Oleh karena itu, kecukupan dan keseimbangan mineral ini perlu dipertimbangkan dalam penyusunan ransum (UNDERWOOD, 2001). Kebutuhan Zn meningkat pada masa pertumbuhan, kebuntingan dan laktasi. Selain itu, kebutuhan Zn juga meningkat pada kondisi diare, luka, setelah operasi. Pada kondisi tersebut di atas sering dijumpai kondisi defisiensi Zn sehingga diperlukan suplementasi Zn.

Defisiensi Zn diklasifikasikan sebagai defisiensi ringan, menengah dan berat. Defisiensi ringan sering dihubungkan dengan faktor cekaman atau stres. Kadar normal Zn serum darah pada ternak ruminansia berkisar antara 0,8 – 1,2 ppm. Defisiensi menengah dapat dilihat pada gejala sub-klinis yang ditimbulkannya seperti menurunnya Zn plasma dan respon kekebalan tubuh ternak. Defisiensi berat dapat dilihat dari gejala klinis yang ditimbulkannya seperti dermatitis, anorexia dan parakeratosis (UNDERWOOD, 2001).

Gejala yang terlihat akibat defisiensi Zn berupa penurunan nafsu makan, diare, pertumbuhan terlambat, penurunan daya tahan, dan meningkatnya kepekaan terhadap infeksi (SALGUEIRO *et al.*, 2000). Diagnosis defisiensi Zn dapat ditegakkan melalui anamnesis, gejala klinis dan pemeriksaan fisik. Selain itu untuk menegakkan diagnosis juga diperlukan parameter konsentrasi Zn plasma atau serum. Manifestasi klinis pada defisiensi Zn berbeda-beda antar spesies hewan. Gejala sangat bervariasi, tergantung pada beberapa hal, seperti derajat dan lamanya defisiensi. Beberapa kelompok yang rentan terhadap defisiensi Zn dapat dijumpai pada waktu kebuntingan, laktasi, usia tua dan pada masa pertumbuhan.

PINNA (2002) melaporkan defisiensi Zn pada ternak dapat menyebabkan gangguan reproduksi, infertilitas dan kepekaan terhadap infeksi, sedangkan jika terjadi selama kebuntingan dapat berakibat pada pembentukan fetus yang abnormal, kematian fetus secara dini dan menyebabkan abortus. Sedangkan pada anak domba menyebabkan pertumbuhan terlambat dan meningkatnya kematian (KENDALL *et al.*, 2001). Defisiensi Zn dapat berpengaruh pada sistem syaraf, dapat menyebabkan tremor, depresi, gangguan konsentrasi, nystagmus, dysarthria dan rabun senja. Defisiensi mineral ini juga dapat mempengaruhi kulit dan sistem pencernaan dimana dapat mengakibatkan alopesia, dermatitis, stomatitis, gangguan sistem pencernaan berupa anorexia, nyeri abdominal dan glossitis. Tanda lain yang dapat dialami adalah lemah, penyembuhan luka yang lambat, demam, mudah infeksi, blepharitis dan infertilitas. Pada mencit dan tikus gejala terlihat berupa alopesia atau kebutakan, juga sering terjadi ulcus pada kulit secara kronis. Pada domba defisiensi Zn menyebabkan gangguan pertumbuhan wol dan tanduk. Kekurangan Zn juga dapat menyebabkan terhambatnya pertumbuhan, menurunnya konsumsi dan efisiensi pakan, lambatnya perkembangan testis, bulu rontok, lambatnya persembuhan luka dan kegagalan toleransi glukosa. Rendahnya kadar Zn plasma akan mempengaruhi metabolisme glukosa akibat terjadinya gangguan dalam produksi dan menurunnya respon dari insulin. Beberapa peneliti berasumsi bahwa penurunan respon imun akibat efek sekunder menurunnya asupan nutrisi. Sedangkan ENGLE *et al.* (2001) melaporkan bahwa penurunan respon imun terjadi sebelum hilangnya nafsu makan atau menurunnya Zn plasma. Defisiensi Zn menyebabkan menurunnya imunitas berupa kegagalan sel makrofag dalam proses fagositosis dan menurunnya kemampuan sel-T untuk diferensiasi dan proliferasi.

Defisiensi Zn dikaitkan dengan perubahan fungsi sistem imun, seperti menurunnya fungsi sel B dan T, menurunnya reaksi hipersensitivitas, menurunnya fagositosis dan menurunnya produksi sitokin (TANAKA *et al.*, 2001; KLAUS dan RINK, 2003). Defisiensi mineral ini dapat menyebabkan kegagalan fungsi monosit dan menurunnya aktivitas fagositosis oleh sel neutrofil (HELGE dan RINK, 2003). Selain itu defisiensi mineral ini menyebabkan menurunnya produksi sitokin oleh sel-T helper 1 (TH1) dan interferon oleh leukosit (RINK dan KIRCHNER, 2000) serta meningkatnya kepekaan terhadap infeksi (SALGUEIRO *et al.*, 2000; TANAKA *et al.*, 2001). Dampak lain defisiensi Zn terhadap imunitas spesifik menyebabkan penurunan jumlah absolut limfosit B, meskipun perubahannya hanya sedikit. Hal ini disebabkan oleh induksi apoptosis pada sel tersebut. Defisiensi Zn bertanggung jawab terhadap terjadinya atrofi timus, sehingga akan

mempengaruhi diferensiasi sel T dan fungsinya dalam darah perifer. Pada defisiensi Zn ditemukan limfopenia yaitu menurunnya jumlah sel limfosit di dalam darah. Akibat defisiensi mineral ini fungsi imun baik pusat maupun perifer akan terganggu. Hal ini ditandai dengan rendahnya aktivitas timulin, turunya fungsi sel T penolong (*helper*), terganggunya aktivitas sel pembunuh alami dan menurunnya fungsi makrofag serta neutrofil. Sistem imun yang lemah tersebut akan memudahkan serangan dari berbagai patogen (KLAUS dan RINK, 2003). Berdasar penelitian yang telah dilakukan secara *in vitro* Zn memainkan peranan penting dalam tanggap kebal seluler maupun humoral. Hal ini dibuktikan dengan terjadinya limfopenia, gangguan perkembangan sel-sel limfosit, penurunan proliferasi, peningkatan apoptosis dan atrofi timus. Zn penting dalam pengikatan intraseluler antara tyrosine kinase dengan reseptor sel T yang sangat dibutuhkan untuk perkembangan dan aktivasi dari limfosit T. Zn juga merupakan kofaktor esensial bagi hormon timulin yang dihasilkan timus, yang menginduksi beberapa sel T-marker dan meningkatkan fungsi sel T, termasuk sitotoksitas alogenik, fungsi supresor dan produksi interleukin-2. Zn memodulasi produksi sitokin pada sel nuklear perifer darah dan menginduksi proliferasi dari CD8+ sel T. Selain itu dampak defisiensi Zn juga dapat menurunkan persentase sel CD90+ di dalam darah dan limpa yang akan disertai dengan penurunan sel T (HOSEA *et al.*, 2003). IBS and RINK (2003), melaporkan bahwa penurunan kadar Zn dalam tubuh dapat mengganggu aktivitas sel *natural killer* (NK) dan fagositosis oleh makrofag dan netrofil, selain itu juga menurunkan jumlah leukosit granulosit. Pada manusia maupun hewan yang mengalami defisiensi Zn, aktivitas sel *killer* menurun (SHANKAR dan PRASAD, 1998). Penurunan respon imun diduga sebagai akibat respon sekunder akibat dari menurunnya nafsu makan pada defisiensi Zn. Defisiensi Zn jangka panjang menurunkan produksi sitokin dan merusak pengaturan aktivitas sel *T helper*.

Zn berperan dalam kebanyakan sel yang terlibat dalam sistem tanggap kebal dan defisiensi Zn dapat mengurangi imunokompeten dan resistensi terhadap infeksi. Defisiensi Zn menurunkan proliferasi dan sekresi sitokin oleh sel leukosit dan menyebabkan infeksi oportunistik yang frekuen (FATMAH, 2006). Beberapa bukti menunjukkan bahwa defisiensi Zn dapat menyebabkan rendahnya sistem imunitas pada ternak sehingga menjadi sangat mudah terserang berbagai penyakit. SCALETTI *et al.* (2004) melaporkan diperlukan kandungan Zn sekitar 40 – 60 mg/kgBK dalam pakan agar mampu mempertahankan sistem kebal tubuh tetap optimal. Oleh karena itu, untuk meningkatkan respon kekebalan tubuh disarankan memberikan suplementasi Zn di dalam pakan.

PERAN Zn TERHADAP SISTEM TANGGAP KEBAL

Sistem tanggap kebal atau sistem pertahanan tubuh yaitu semua mekanisme untuk mempertahankan tubuh dari berbagai macam penyebab penyakit baik dari dalam maupun luar tubuh. Berbagai penyebab seperti bakteri, virus, jamur, asap, iritan, debu, bahan organik maupun anorganik yang dijumpai pada lingkungan sekitar dapat mempengaruhi sistem tanggap kebal.

Secara umum respon tanggap kebal dapat dibedakan atas respon yang bersifat spesifik dan respon yang bersifat non-spesifik. Tanggap kebal non-spesifik merupakan pertahanan tubuh terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroorganisme, oleh karena itu dapat memberikan respon langsung terhadap antigen. Tanggap kebal non-spesifik diawali dari aktivitas sel-sel fagositik terutama neutrofil dan makrofag, merupakan sel pertama yang datang dan bereaksi dengan mikroorganisme. Sedangkan tanggap kebal spesifik membutuhkan waktu untuk mengenal antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responnya. Respon tanggap kebal spesifik bisa *humoral* yang diperantarai oleh sel limfosit B dan seluler yang diperantarai oleh sel limfosit T. Sel limfosit T berperan di dalam eliminasi antigen intraseluler (di dalam sel), sedang antibodi yang diproduksi sel limfosit B bekerja sama dengan sel fagosit dan komplemen berfungsi dalam eliminasi patogen dan antigen ekstraseluler (di luar sel). Mekanisme kerja kedua respon tanggap kebal ini saling menunjang antara satu dengan yang lainnya melalui mediator seperti limfokin dan sitokin (BRATAWIDJAYA, 2000).

Zn dibutuhkan oleh sel untuk dapat tumbuh dan berkembang, selain itu Zn juga berperan di dalam perkembangan sel-T, reaksi antigen antibodi dan mempengaruhi fungsi limfosit dan fagositosis (UNDERWOOD, 2001). Suplementasi Zn mampu meningkatkan produksi sitokin oleh sel limfosit *T helper* sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel. Sitokin berperan dalam banyak respon imun seperti aktivasi sel T, sel B, monosit dan makrofag.

Zn juga mampu berperan sebagai imunostimulator yaitu mampu meningkatkan sistem kekebalan baik seluler maupun *humoral*. Upaya untuk meningkatkan kekebalan tubuh pada sapi dianjurkan penggunaan Zn lebih dari 40 ppm dibandingkan dengan kebutuhan untuk pertumbuhan dan reproduksi (LIEBERMAN dan BRUNING, 1990).

Menurut CUNNINGHAM (2002) sel T merupakan pengatur utama bagi seluruh fungsi tanggap kebal dengan cara membentuk serangkaian mediator protein yang disebut limfokin. Peningkatan jumlah limfosit pada suplementasi Zn disebabkan karena Zn mampu

meningkatkan produksi limfokin menyebabkan sel limfosit mampu berdiferensiasi dan berproliferasi, dan Zn dibutuhkan oleh sel untuk dapat tumbuh dan berkembang. Zn juga sebagai kofaktor untuk hormon timulin. Defisiensi hormon ini menyebabkan kegagalan dalam proliferasi dan menurunnya fungsi sel limfosit T (UNDERWOOD, 2001). FUCHAMACHI *et al.* (1998) melaporkan bahwa, suplementasi Zn *in vitro* mampu meningkatkan rasio antiapoptotic (Bcl-2)/proapoptotic (Bax), yang berakibat pada meningkatnya resistensi sel terhadap apoptosis yaitu kematian sel secara terprogram.

CIMTAY *et al.* (2001) melaporkan pemberian ZnSO₄ 2% pada domba dua bulan akhir kebuntingan dijumpai kadar Zn darah nyata meningkat pada induk maupun anak, disertai meningkatnya kadar γ globulin, sedangkan kadar total protein tidak berbeda. Pemberian chelat Zn-chitosan dan Cu-Chitosan cenderung meningkatkan produksi susu dan konsentrasi IgG dan protein dalam plasma darah (PAIK, 2001). Zn mampu meningkatkan kadar IgG, hal ini mungkin berhubungan dengan fungsi Zn dalam sistem tanggap kebal.

Peran Zn juga dilaporkan terhadap kemampuannya di dalam meningkatnya aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD) dan mampu meningkatkan semua jenis sel-T, dengan demikian memungkinkan sel-T berproliferasi dan berdiferensiasi yang pada akhirnya memacu aktivitas enzim selular. Zn dapat menginduksi produksi sitokin oleh sel leukosit, seperti monosit dengan meningkatkan produksi interleukin-1, interleukin-6 dan tumor nekrosis faktor (RINK dan KIRCHNER, 2000).

Zn juga mampu menstimulasi produksi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) oleh sel monosit, sehingga kemampuan fagositosis meningkat. TNF- α merupakan mediator pada tanggap kebal non-spesifik dan termasuk ke dalam kelompok sitokin. HELGE dan RINK (2003) melaporkan bahwa inkubasi sel mononuklear *in vitro* dalam medium Zn dapat meningkatkan produksi interleukin 1, interleukin 6, *tumor necrosis factor* (TNF), IL-2R dan interferon. Sel monosit pada mencit yang mengalami defisiensi, gagal membunuh parasit intraseluler. Penelitian yang dilakukan oleh BIRES *et al.* (1992) melaporkan bahwa aktivitas fagositosis meningkat pada pemberian Zn, terjadi peningkatan jumlah monosit sebesar 14% dan granulosit sebesar 86%. Hal senada disampaikan oleh LINDER (1992) bahwa ketidak cukupan atau kelebihan mineral Zn dapat menyebabkan rusaknya komponen sistem kekebalan.

Penambahan Zn di dalam pakan juga diamati terhadap kemampuan sel PMN (polimorfonuklear) dalam proses fagositosis. WIDHYARI (2010) melaporkan bahwa kapasitas fagositosis pada kambing Peranakan Etawah (PE) saat partus nyata lebih tinggi pada kelompok yang diberi tambahan Zn dibandingkan

dengan kontrol. Kandungan Zn 60 mg/kgBK memperlihatkan kemampuan kapasitas fagositosis tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya (Tabel 1).

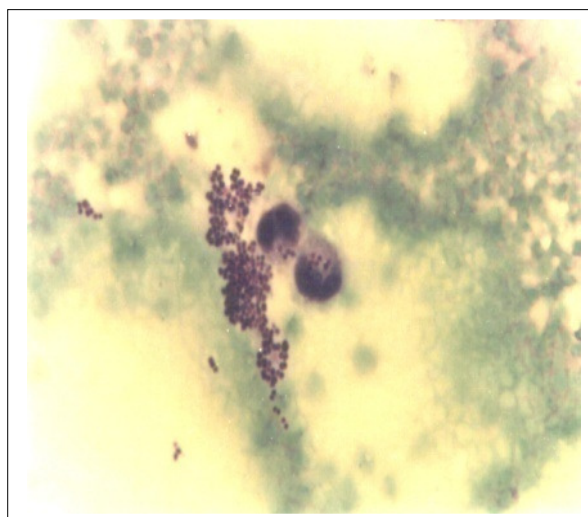
Tabel 1. Rataan aktivitas dan kapasitas fagositosis berdasarkan kelompok perlakuan

	Zn 40 mg/kgBK	Zn 60 mg/kgBK	Zn 80 mg/kgBK
Aktivitas fagositosis(%)	52,31 ^a	52,87 ^a	52,64 ^a
Kapasitas fagositosis (bakteri/50 sel PMN)	173,89 ^c	246,00 ^a	204,55 ^b

Nilai dengan huruf yang sama pada baris yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata pada tarap uji 5% ($P > 0,05$)

Aktivitas fagositosis adalah jumlah sel PMN yang menelan bakteri per 100 PMN. Sedangkan kapasitas fagositosis adalah jumlah bakteri yang ditelan oleh sel PMN per 50 PMN yang menunjukkan aktivitas fagositosis (WIBAWAN dan LAEMMLER, 1994).

Hasil ini didukung oleh pernyataan BRATAWIDJAYA (2000), bahwa tingginya kapasitas fagositosis pada kelompok yang diberi tambahan Zn, diduga Zn mampu memodulasi reseptor pada membran sel. Reseptor diperlukan untuk mengenali produk sitokin yang dilepaskan oleh makrofag atau sel T jika terjadi reaksi radang. Zn juga menentukan perkembangan normal sel kebal dan berperan penting dalam menjaga aktivitas sel kebal, termasuk neutrofil, monosit, makrofag, sel *natural killer* (NK), serta sel T dan sel B (PRASAD *et al.*, 2007). WIDHYARI (2005) melaporkan bahwa suplementasi Zn dalam pakan tidak berpengaruh terhadap jumlah sel darah putih tetapi diduga pada peningkatan kinerja sel leukosit. Hasil ini sejalan dengan PINNA *et al.* (2002) melaporkan bahwa, penambahan Zn tidak mempengaruhi jumlah netrofil maupun monosit dalam sirkulasi, akan tetapi berpengaruh terhadap produksi superoksida oleh sel netrofil dan sekresi interferon oleh sel monosit. Sedangkan WINARSI (2004) melaporkan bahwa pemberian Zn dapat meningkatkan jumlah sel limfosit secara nyata di dalam sirkulasi darah perifer. Peningkatan jumlah limfosit pada suplementasi Zn disebabkan karena Zn mampu meningkatkan aktivitas enzim katalase dan enzim superoksida dismutase (SOD). Aktivitas SOD sangat membantu dalam menjaga kerusakan sel akibat adanya radikal bebas sebagai akibat terjadinya stres oksidatif. Peningkatan jumlah limfosit pada suplementasi Zn disebabkan karena Zn mampu meningkatkan produksi limfokin menyebabkan sel limfosit mampu berdiferensiasi dan berproliferasi (RINK dan KIRCHNER 2000).



Gambar 1. Sel PMN (polimorfonuklear) memfagosit bakteri

Sumber: Dokumentasi pribadi

KESIMPULAN

Setiap sel membutuhkan mineral *Zinc* (Zn) agar tetap hidup sehat dan dapat berfungsi dengan baik. Zn merupakan mikromineral dibutuhkan dalam jumlah sedikit akan tetapi mutlak harus ada di dalam pakan, karena dia tidak bisa dikonversi dari zat gizi lain. Fungsi Zn sebagai kofaktor berbagai enzim, struktur dan integritas sel, sintesis DNA, penyimpanan dan pengeluaran hormonal, dan berperan dalam sistem tanggap kebal. Zn mampu berperan di dalam meningkatkan respon imun yang bersifat non-spesifik dan spesifik.

Kekurangan Zn dapat menyebabkan lesio pada kulit, dermatitis, pertumbuhan lambat, kematangan seksual lambat, infertilitas dan imunodefisiensi. Defisiensi Zn yang parah dicirikan dengan menurunnya fungsi sel imun dan meningkatnya kejadian infeksi. Defisiensi Zn dikaitkan dengan perubahan fungsi sistem tanggap kebal, seperti menurunnya fungsi sel B dan T, menurunnya fagositosis dan menurunnya produksi sitokin. Suplementasi Zn mampu meningkatkan produksi sitokin oleh sel Limfosit T helper sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel. Zn juga mampu meningkatkan produksi *tumor necrosis factor- alpha* (TNF- α) oleh sel monosit, sehingga kemampuan fagositosis meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

- ABDELL-MAGEED, A.B., and F. W. OEHME. A review of the biochemical roles toxicity and interactions of zinc, cooper, and iron: *Zinc. Vet. Hum. Toxicol.* 32(1): 34 – 39.

- ADAWIAH, T., T. SUTARDI, W. TOHARMAT, N. MANALU, RAMLI dan U.H. TANUWIRIA. 2007. Respon terhadap suplementasi sabun mineral dan mineral organik serta kacang kedelai sangrai pada indikator fermentabilitas ransum dalam rumen domba. *Media Peternakan* 30(1): 63 – 70.
- BIRES, J., I. LINDEROVA, P. BARTKO, V. BAJOVA and E. KOVAROVA. 1992. Change in the phagocytic activity of blood leukocytes in pregnant dairy cows after the administration of Zindep (Zinc preparation). *Zivocisna-Vyroba* 37: 861 – 866.
- BRADLEY. 2003. Zinc Regulations. <http://www.acdlabs.com/webzine/17/images/zincgr.gif> (2 September 2004).
- BRATAWIDJAJA, K.G. 2000. *Imunologi Dasar*. Edisi 4. Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. hlm. 60 – 129.
- BUCKLEY, W.T. 2000. Trace Element Dynamics. In: *Farm Animal Metabolism and Nutrition*. D'Mello, J.P.F. (Ed.). CAB International Publishing, New York. pp. 161 – 182.
- CIMTAY, I.T., SAHUN, G. AKSOY and A. OLCUCU. 2001. The effects of zinc sulphate administration to pregnant sheep on some biochemical parameters in blood sera of sheep and its lambs, and birth weights of lambs. *Deutsche Tierarztliche Wochenschrift* 108: 449 – 453.
- CUNNINGHAM, J.G. 2002. *Textbook of Veterinary Physiology*. Ed ke-3. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 1 – 575.
- ENGLE, T.E. 2001. The role of trace minerals in immunity and lipid metabolism in cattle. In: *Proc. of Alltech's Sixteenth Annual Symposium*. Nottingham University Press, USA. pp. 267 – 283.
- FATMAH. 2006. Respon Imunitas Yang Rendah Pada Tubuh Manusia Usia Lanjut. Makara, Kesehatan. Departemen Gizi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Indonesia. 10(1): 47 – 53
- FUKAMACHI, Y. KARASAK, T. SUGIURA, H. ITOH and T. ABE. 1998. Zinc suppresses apoptosis of U937 cells induced by hydrogen peroxide through an increase of Bcl-2/Bax ratio. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19: 364 – 369.
- HAASE, H and L. RINK. 2009. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu. Rev. Nutr.* 1742 – 4933 <http://www.immunityageing.com/content/6/1/9> (11 Januari 2012)
- HAYATI, A.W. dan H. RIMBAWAN. 2002. Konsumsi pangan dan seng, serta determinan status seng ibu hamil di Kecamatan Leuwiliang dan Cibungbulang, Kabupaten Bogor. *Forum Pascasarjana, Bogor. Program Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor, Bogor.* 25: 233 – 253
- HELGE, K. and L. RINK. 2003. Zinc-altered immune function. *J. Nutr.* 133: 1452S – 1456S.
- HOSEA, H.J., E.S. RECTOR and C.G. TAYLOR. 2003. Zinc-deficient rats have fewer recent thymic emigrant (CD90⁺) T lymphocytes in spleen and blood. *Nutr. Immunology* J. 133 (12): 4239 – 4242.
- IBS, K.H. and L. RINK. 2003. Zinc-altered immune function. *J. Nutr.* 133: 1452s – 1456s. <http://jn.nutrition.org/cgi/1452s.pdf> (15 Juli 2008)
- KENDAL, N.R., D.W. JACKSON, A.M. MACKENZIE, D.V. ILLINGTOWORTH, I.M. GILL and S.B. TELFER. 2001. The effect of a zinc, cobalt and selenium soluble glass bolus on the trace element status of extensively grazed sheep over winter. *Anim. Sci.* 73: 163 – 169.
- KLAUS - HELGE IBS and L. RINK. 2003. Zinc-altered immune function. *J. Nutr.* 133: 1452 – 1456.
- LIEBERMAN and N. BRUNING. 1990. *The Real Vitamin and Mineral Book*. New York. Avery Group.
- LINDER, M.C. 1992. *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme*. PARAKKASI A. *Terjemahan dari: Nutritional Biochemistry and Metabolism*. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- MC DOWELL, L.R., J.H. CONRAD, G.L. ELLIS and J.K. LOOSLI. 1983. Minerals for grazing ruminants in tropical regions. *Univ. of Florida. Dep. Anim. Sci. Ext. Bull.*
- PAIK, I.K. 2001. Application of chelated minerals in animal production. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 14: 191 – 198.
- PINNA, K., S.K. DARSHAN, C.T. PETER and C.K. JANET. 2002. Immune functions are maintained in healthy men with low zinc intake. *J. Nutr.* 132: 2033 – 2036.
- PRASAD, A.S. 1991. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 403 – 412.
- PRASAD, A.S., F.W. BECK, B. BAO, J.T. FITZGERALD, D. C. SNELL, J.D. STEINBERG and L. J. CARDOSO. 2007. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 837 – 844.
- RINK, L and H. KIRCHNER. 2000. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J. Nutr.* 130: 1407S – 1411S.
- RINK, L and H. HAASE. 2007. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 28: 1 – 4.
- ROJAS, L.X., L.R. MCDOWELL, R.J. COUSINS, F.G. MARTIN, N.S. WILKINSON, A.B. JOHNSON and J.B. VELASQUEZ. 1995. Relative bioavailability of two organic and two inorganic zinc sources fed to sheep. *J. Anim. Sci.* 73: 1202 – 1207.
- SALGUEIRO, M.J., M. ZUBILLAGA, A. LYSIONEK, G. CREMASCHI, C.G. GOLDMAN, R. CARO, T. DE PAOLI, A. HAGER, R. WEILL and J. BOCCIO. 2000. Zinc status and immune system relationship. *Biol. Trace Elem. Res.* 76: 193 – 205.
- SCALETTI, R.W., D.M.A. PHILLIP and R. J. HARMON. 2004. Using Nutrition to Improve Immunity Against Diseases in Dairy Cattle: Copper, Zinc, Selenium and Vitamin E. *Departemen of Animal Sci.* <http://www.Ca.Uky.Edu/Agc/Pubs/Asc/Asc154/Asc154.htm>. (7 April 2004).

- SHANKAR, A.H and A.S. PRASAD. 1998. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 447S – 463S
- TANAKA, S., E. TAKAKAHASHI, T. MATSUI and H. YANO. 2001. Zinc promotes adipocyte differentiation *in vitro*. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 14(7): 966 – 969.
- TRUONG TRAN, A.Q., L.H. HO, F. CHAI and P.D. ZALEWKI. 2000. Cellular Zinc Fluxes and the Regulation of Apoptosis/ Gene Directed Cell Death. *J. Nutr.* 130: 1459 – 1466.
- UNDERWOOD, E.J. and N.F. SUTTLE. 2001. *The Mineral Nutrition of Livestock*. CABI Publishing, USA.
- WIBAWAN, I.W.T. and C. LAEMMLER. 1994. Relationship between encapsulation and various properties of *Streptococcus suis*. *J. Vet. Med. B-41*: 453 – 459.
- WIDHYARI, S.D. 2005. Patofisiologi Sekitar Partus Pada Kambing Peranakan Etawah: Kajian Peran Suplementasi *Zincum* Terhadap Respon Imunitas dan Produktivitas. Disertasi. Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor, Bogor. 102 hlm.
- WIDHYARI, S.D., S. WIDODO, I.K. SUTAMA, I.W.T. WIBAWAN, M.R. TOELIHERE and A. ESFANDIARI. 2010. The effect of supplementation of *Zincum* on leucocyt cell profiles and its phagocytosis capacity on Peranakan Etawah goat during peri-parturient period. *Proc. of the International Seminar on Production Increases in Meat and Dairy Goats by Incremental Improvements in Technology and Infrastructure for Small-Scale Farmers in Asia*. Agustus 2008, Bogor, Indonesia. pp. 88 – 94.
- WINARSI, H. 2004. Respon Hormonal dan Imunitas Wanita Premenopause Terhadap Minuman Fungsional Berbahan Dasar Susu Skim yang Disuplementasi dengan Isoflavon Kedelai dan Seng. Disertasi. Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor, Bogor. 154 hlm.