

Penelitian

Profil Kreatinin dan Nitrogen Urea Darah pada Anak Sapi Friesian Holstein yang Disuplementasi Zn

(Creatinin and Blood Urea Nitrogen Profiles on Friesian Holstein Calves Supplemented by Zn)

Sus Derthi Widhyari*, Anita Esfandiari¹, Aditia Dwi Cahyono²

¹Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

²Program Sarjana Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor

*Penulis untuk korespondensi: derthi64@gmail.com

Diterima 11 Maret 2015, Disetujui 26 Juni 2015

ABSTRAK

Parameter kreatinin dan nitrogen urea darah atau blood urea nitrogen (BUN) dapat digunakan sebagai indikator untuk melihat adanya gangguan fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar kreatinin dan BUN dalam serum anak sapi *Friesian Holstein* (FH) yang diberi suplementasi mineral Zn di dalam pakan. Penelitian ini menggunakan 9 ekor anak sapi FH yang sehat secara klinis dan umur berkisar antara 6-10 bulan. Hewan dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok tanpa suplementasi Zn, kelompok yang diberi suplementasi Zn sebesar 60 ppm, dan kelompok yang diberi suplementasi Zn sebesar 120 ppm. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui vena jugularis sebelum pemberian Zn dan setiap bulan setelah pemberian Zn selama 3 bulan. Sampel darah dalam bentuk serum dianalisis untuk kadar kreatinin dan BUN menggunakan alat spektrofotometer. Hasil pemeriksaan memperlihatkan bahwa kadar kreatinin darah berkisar antara 0,64 sampai 0,77 mg/dL, dan kadar BUN berkisar antara 8 sampai 19 mg/dL. Kadar kreatinin dan BUN darah pada anak sapi FH masih berada pada kisaran normal. Oleh karena itu suplementasi Zn 60 ppm maupun 120 ppm yang diberikan selama tiga bulan pada anak sapi FH relatif aman dan tidak mengganggu fungsi ginjal.

Kata kunci: Mineral Zn, BUN, kreatinin, anak sapi *Friesian Holstein*.

ABSTRACT

Creatinine and blood urea nitrogen (BUN) can be used for indicator renal disfunction. The objective of this experiment was to study the concentration of creatinine and blood urea nitrogen in Friesian Holstein (FH) calves, received feed supplemented by Zn. Nine healthy Holstein calves, 6-10 months old were used in this experiment. The calves were divided into 3 groups, consisted of three calves, i.e. no supplementation (control), 60 ppm and 120 ppm of Zn supplementation. Blood sample were collected from jugular vein, before and after supplementation Zn every month until 3 months. Blood urea nitrogen and creatinine concentrations in serum were analysed using spectrophotometer. Results of the experiment had indicated that the creatinine and BUN concentration ranging between 0,64-0,77 mg/dL and 8-19 mg/dL, respectively. In conclusion, concentration of creatinine and Blood urea nitrogen were in a normal range. So the supplementation of Zn 60 and 120 ppm were given for three months in Friesian Holstein calves relatively safe for renal function

Keywords: zinc, blood urea nitrogen, creatinine, Friesian Holstein calves.

PENDAHULUAN

Keberhasilan peternakan sapi perah dan kemampuan produksi turut ditentukan oleh faktor genetik, lingkungan dan manajemen nutrisi. Kemampuan di dalam pemeliharaan serta mampu memaksimalkan potensi genetik yang dimiliki akan sangat berpengaruh terhadap tingkat produktivitas ternak tersebut. Produktivitas ternak sapi perah pada umumnya

belum optimal terutama pada periode lepas sapih. Kejadian penyakit, tingginya kematian masih sering dijumpai pada periode ini. Defisiensi mineral mikro terutama zinc (Zn) serta dampaknya terhadap rendahnya sistem imunitas diduga turut memperburuk kondisi tubuh pada periode ini. Looper & Bethard (2000) menyatakan bahwa pemenuhan kebutuhan protein, energy, dan mineral pada periode umur

4-10 bulan penting untuk dapat menghasilkan bobot badan ideal selama masa pertumbuhan. Dampak yang ditimbulkan akibat kurangnya mineral Zn adalah terjadinya penurunan nafsu makan sampai dengan gangguan sistem pertahanan tubuh (Droke et al., 1998; Preisler et al., 2000; Dixit et al., 2003; Helge & Rink, 2003).

Kecukupan mineral makro maupun mikro perlu dipertimbangkan di dalam penyusunan ransum. Mineral Zn merupakan salah satu mikro mineral yang mutlak harus ada karena tidak dapat dikonversi dari zat gizi lain. Pada umumnya hijauan mengandung Zn dengan kadar rendah sekitar 20 sampai 35 mg/kgBK, sedangkan kebutuhan Zn pada ternak ruminansia sekitar 40 sampai 60 mg/kgBK. Rendahnya kandungan di dalam pakan dan meningkatnya kebutuhan merupakan faktor yang dapat tidak disadari ransum untuk ternak memiliki kandungan Zn dalam batas marjinal memicu kejadian defisiensi mineral ini. Kebutuhan mineral Zn meningkat terutama dijumpai pada masa pertumbuhan, masa perkembangan reproduksi, selama kebuntingan dan laktasi. Sering. Rendahnya Zn akan berpengaruh terhadap status kesehatan dan tingkat produktivitas ternak.

Defisiensi Zn akan berdampak pada aktivitas mikroba rumen tidak optimal sehingga tingkat pemanfaatan pakan menjadi lebih rendah yang dapat menurunkan produktivitas ternak dan kesehatan ternak (Cope et al., 2009; Suprijati, 2013). Kajian defisiensi mineral Zn sudah banyak dilaporkan serta dampaknya terhadap kesehatan. Pemecahan masalah terhadap defisiensi Zn dapat dilakukan melalui suplementasi mineral ini di dalam pakan. Suplementasi Zn dilakukan untuk memenuhi meningkatnya kebutuhan akan mineral ini.

Suplementasi Zn berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Mineral Zn yang cukup dalam pakan akan mampu meningkatkan penggunaan serat kasar dan meningkatkan efisiensi penggunaan pakan sehingga produksi meningkat. Penggunaan Zn dalam dosis optimal akan mampu meningkatkan kesehatan dan produktivitas ternak. Belum banyak informasi tentang dampak pemberian Zn yang berlebih dan jika diberikan dalam jangka waktu yang cukup lama kaitannya dengan fungsi organ ginjal. Kondisi ekstrim ini mungkin bisa terjadi pada daerah tertentu dimana kandungan Zn dalam tanah tinggi sehingga rumput sebagai sumber pakan memiliki kandungan Zn yang tinggi. Widodo (2002) mengatakan bahwa mineral mikro dibutuhkan hanya dalam jumlah kecil, karena apabila dikonsumsi dalam jumlah besar dapat bersifat racun.

Ginjal merupakan organ yang berperan menyaring dan mengekskresikan hasil metabolit yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Kreatinin dan ureum merupakan hasil metabolit yang diekskresikan melalui ginjal. Jika ginjal mengalami kerusakan maka kedua metabolit ini akan dijumpai meningkat di dalam darah. Menurut Kamarudin & Salim (2002), ginjal merupakan organ tubuh yang menerima 25-30% sirkulasi darah untuk dibersihkan. Oleh karena itu, ginjal sangat rentan terhadap pengaruh zat yang bersifat toksik. Gangguan fungsi ginjal dapat ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin dalam darah. Menurut Gurung et al. (1998), pengaruh pemberian pakan ternak terhadap fungsi ginjal dapat diperiksa berdasarkan pemeriksaan kadar kreatinin dan BUN dalam serum darah. Pernyataan ini didukung oleh Scholz (2005) bahwa kadar BUN dan kreatinin dalam darah merupakan parameter yang sangat sensitif untuk menggambarkan fungsi organ ginjal. Belum banyak informasi tentang dampak suplementasi Zn berlebih terhadap fungsi organ ginjal, oleh karena itu tujuan penelitian ini adalah untuk melihat efek suplementasi Zn terhadap kadar kreatinin dan BUN di dalam serum darah.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan anak sapi *Friesian Holstein* (FH) umur berkisar antara 6-10 bulan. Hewan dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok tanpa suplementasi, kelompok yang diberi suplementasi Zn sebesar 60 ppm, dan kelompok yang diberi suplementasi Zn sebesar 120 ppm. Pemberian Zn diberikan setiap hari selama 3 bulan. Mineral Zn yang digunakan adalah mineral Zn organik (*Zn-Biokomplek*) produksi Balai Penelitian Ternak Ciawi. Mineral *Zn-biokomplek* ini dibuat melalui proses fermentasi menggunakan kapang *Saccharomyces cerevisiae* sebagai inokulum dan media *corn gluten meal* dan larutan garam $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (Supriyati, 2013). Pakan yang diberikan adalah rumput dan konsentrat. Dari hasil analisis proksimat pakan kontrol sebelum disuplementasi mengandung Zn 25 ppm. Mineral Zn ditambahkan pada konsentrat yang diberikan.

Pengambilan darah dilakukan sebelum mulai perlakuan dan setiap bulan selama 3 bulan setelah pemberian Zn. Darah diambil menggunakan venojek melalui vena jugularis. Serum dianalisis terhadap kadar kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN) menggunakan kit komersial dengan alat spektrofotometer.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan Analisis Sidik Ragam (*Analysis of Variance/ANOVA*), dan jika terdapat perbedaan dilanjutkan dengan Uji Wilayah Berganda Duncan (*Duncan's Multiple Range Test*).

HASIL

Kreatinin

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar kreatinin pada anak sapi FH sebelum dan setelah penambahan Zn dalam pakan (Tabel 1). Hasil penelitian ini memperlihatkan rata-rata kadar kreatinin hasil penelitian ini dengan nilai terendah adalah $0,64 \pm 0,03$ mg/dL dan nilai tertinggi adalah $0,77 \pm 0,08$ mg/dL. Nilai normal kadar kreatinin berkisar antara $0,2-2,6$ mg/dL (Meyer & Harvey, 2004; Wahjuni & Bijanti, 2006).

Profil kadar kreatinin pada anak sapi FH cenderung mengalami peningkatan setelah suplementasi Zn. Kadar kreatinin kelompok perlakuan suplementasi Zn 60 ppm dan 120 ppm stabil pada bulan pertama dan cenderung mengalami peningkatan pada bulan kedua sampai selesai pengamatan. Berbeda dengan

kelompok suplementasi Zn 60 maupun 120 ppm, kelompok kontrol menunjukkan kadar kreatinin yang stabil sepanjang pengamatan berlangsung. Meskipun demikian, kadar kreatinin pada semua kelompok perlakuan masih berada dalam kisaran nilai normal. Kadar kreatinin tertinggi dijumpai pada kelompok suplementasi Zn 60 ppm setelah tiga bulan pemberian, walaupun secara statistik tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) dibanding kontrol.

Kadar BUN

Tabel 2 memperlihatkan rata-rata kadar *blood urea nitrogen* (BUN) anak sapi FH sebelum dan setelah penambahan Zn dalam pakan. Hasil penelitian ini memperlihatkan rata-rata kadar BUN dengan nilai terendah adalah $8 \pm 0,35$ g/dL dan nilai tertinggi adalah $19 \pm 1,37$ mg/dL dan masih berada pada nilai kisaran referensi normal. Menurut literatur kadar BUN pada sapi berkisar antara $8-24$ mg/dL (Coles, 1993), dan menurut Meyer & Harvey (2004) berkisar antara $6-27$ mg/dL.

Kadar BUN sebelum diberi suplementasi Zn berada pada kisaran nilai sebesar 14 sampai 19 mg/dL. Pada kelompok suplementasi Zn 60 ppm maupun 120 ppm kadar BUN cenderung mengalami penurunan sampai akhir pengamatan. Kadar BUN semua kelompok menunjukkan penurunan secara nyata pada bulan kedua dan ketiga dibanding awal

Tabel 1 Rataan kadar kreatinin (mg/dL) anak sapi *Friesian Holstein* sebelum dan setelah diberi tambahan Zn dalam pakan

| Kelompok | Waktu Pengamatan (bulan) | | | |
|------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Kontrol | $0,68 \pm 0,06^{ab}$ | $0,67 \pm 0,04^{ab}$ | $0,67 \pm 0,065^{ab}$ | $0,67 \pm 0,07^{ab}$ |
| Zn 60 ppm | $0,70 \pm 0,06^{ab}$ | $0,70 \pm 0,04^{ab}$ | $0,76 \pm 0,075^b$ | $0,77 \pm 0,08^b$ |
| Zn 120 ppm | $0,64 \pm 0,02^a$ | $0,64 \pm 0,03^a$ | $0,69 \pm 0,07^{ab}$ | $0,71 \pm 0,08^{ab}$ |

superskrip yang sama pada baris yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata ($p > 0,05$)

Tabel 2 Rataan kadar BUN (mg/dL) anak sapi *Friesian Holstein* sebelum dan setelah diberi tambahan Zn dalam pakan

| Kelompok | Waktu Pengamatan (bulan ke) | | | |
|------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Kontrol | $14 \pm 1,03^{cd}$ | $14 \pm 1,00^{cd}$ | $10 \pm 2,48^{ab}$ | $8,00 \pm 0,35^a$ |
| Zn 60 ppm | $19 \pm 1,37^e$ | $18 \pm 1,70^e$ | $12 \pm 1,37^{bc}$ | $10 \pm 1,44^{ab}$ |
| Zn 120 ppm | $14 \pm 1,55^{cd}$ | $16 \pm 1,03^d$ | $10 \pm 1,67^{ab}$ | $8 \pm 0,55^a$ |

superskrip yang sama pada baris yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata ($p > 0,05$)

pengamatan ($p < 0,05$). Suplementasi Zn 60 ppm maupun 120 ppm tidak menunjukkan berbeda secara nyata dibanding kelompok kontrol (Zn0) ($p > 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kreatinin dan BUN pada anak sapi FH yang diberi suplementasi Zn 60 ppm dan 120 ppm memperlihatkan nilai masih berada pada kisaran referensi normal. Hasil tersebut diatas menunjukkan bahwa suplementasi Zn sebesar 60 ppm dan 120 ppm dalam pakan tidak mempengaruhi kadar BUN dalam darah. Pendapat yang sama dilaporkan oleh Engle et al. (1997) dalam Arelovich et al. (2008) bahwa suplementasi Zn dalam pakan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar BUN.

PEMBAHASAN

Kreatinin merupakan produk akhir metabolisme kreatin-fosfat yang terjadi di dalam otot. Kreatinin yang terbentuk akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, kemudian dialirkan melalui sirkulasi darah menuju ke organ ginjal. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus di dalam ginjal. Jika terdapat gangguan pada fungsi filtrasi ginjal maka kadar kreatinin dalam darah akan meningkat, dan kenaikan ini dapat digunakan sebagai indikator adanya gangguan fungsi ginjal. Tinggi atau rendahnya kadar kreatinin dalam darah juga dapat digunakan sebagai gambaran berat ringannya gangguan fungsi ginjal (Meyer & Harvey, 2004; Kaneko, 2008).

Jumlah kreatinin yang dihasilkan juga dapat menggambarkan masa otot rangka yang dimiliki tubuh. Kreatinin banyak terdapat dalam urat daging untuk menyuplai energi. Senyawa ini terdapat sedikit pada plasma hewan dewasa, sedangkan pada plasma hewan yang sedang tumbuh terdapat lebih banyak. Ekskresi kreatinin dalam urin berkurang pada keadaan kelaparan dan atrofi otot dan meningkat bila terjadi peningkatan katabolisme jaringan. Kadar kreatinin di dalam darah tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi ginjal namun juga oleh fungsi hati dan massa otot (Kerr, 2002). Kadar kreatinin dalam darah lebih sensitif dalam mendeteksi adanya kerusakan organ ginjal dibandingkan dengan kadar BUN, karena kreatinin tidak mengalami reabsorpsi dan diekresikan melalui tubulus ginjal. Oleh karena itu kadar kreatinin dalam darah merupakan indeks laju filtrasi glomerulus (LFG) yang lebih teliti dibandingkan dengan BUN. Peningkatan kadar kreatinin di dalam darah dapat disebabkan oleh adanya kerusakan ginjal terutama karena gangguan filtrasi glomerulus, nekrosis tubulus akut, dehidrasi dan pada gagal ginjal (Kerr, 2002; Meyer & Harvey, 2004; Wahjuni & Bijanti, 2006).

Kadar kreatinin relatif stabil pada kelompok perlakuan, sedangkan kadar kreatinin cenderung meningkat akibat suplementasi Zn. Peningkatan kadar kreatinin pada suplementasi Zn diduga akibat meningkatnya masa otot. Supriyati et al. (2013) juga melaporkan suplementasi Zn biokompleks maupun yang dikombinasikan dengan komplim mineral yang diperkaya dengan protein meningkatkan kinerja pertumbuhan dan memperbaiki rasio konversi pakan pada kambing. Suplementasi Zn secara tunggal diduga mampu berpengaruh pada terjadinya peningkatan bobot badan terutama masa pertumbuhan, melalui peningkatan aktivitas enzim *insulin-like growth factor* (IGF-I) sehingga proses pertumbuhan lebih baik (Spears, 1989). Peningkatan kadar kreatinin masih berada pada kisaran nilai normal sepanjang waktu pengamatan. Oleh karena itu suplementasi Zn, baik 60 ppm maupun 120 ppm, tidak menunjukkan terjadinya peningkatan kadar kreatinin secara signifikan ($p > 0,05$).

Kadar kreatinin relatif lebih stabil jika dibandingkan dengan kadar BUN, karena kadar BUN dipengaruhi oleh jumlah asupan protein dalam pakan dan katabolisme protein tubuh, sedangkan kadar kreatinin tidak dipengaruhi oleh faktor di luar ginjal (Prince & Wilson 1995). *Blood urea nitrogen* atau nitrogen urea darah adalah konsentrasi urea dalam serum atau plasma, yang ditentukan dengan kandungan nitrogen, merupakan salah satu indikator penting fungsi ginjal (Sennang et al., 2005). Zat ini merupakan hasil metabolisme protein dalam tubuh hewan (Kerr, 2002). Hasil metabolit ini sebagian diekresikan melalui ginjal. Peningkatan kadar BUN dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah metabolisme protein, sedangkan peningkatan kadar kreatinin di dalam darah dapat disebabkan oleh adanya kerusakan ginjal terutama karena gangguan filtrasi glomerulus. Namun demikian, adanya peningkatan kadar BUN dan kreatinin dalam darah tidak selalu mengindikasikan adanya gangguan fungsi ginjal. Pemayun (2002) melaporkan bahwa pada keadaan dehidrasi jumlah urea yang dikeluarkan akan menurun sehingga kadar urea dalam sirkulasi darah akan meningkat.

Secara umum hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan kadar BUN setelah tiga bulan pemberian suplementasi Zn pada pakan. Perubahan kadar BUN selain terkait fungsi ginjal, juga berhubungan dengan kandungan protein di dalam pakan. Jika konsumsi protein harian di bawah kebutuhan, akan terjadi katabolisme protein tubuh yang diikuti dengan peningkatan hilangnya nitrogen tubuh. Menurut Peel et al. (1981) bahwa penyimpanan protein dalam tubuh ditandai oleh rendahnya

kadar nitrogen urea darah, sebaliknya pada katabolisme protein maka kadar BUN akan meningkat. Hal senada dilaporkan oleh Prince & Wilson (1995) melaporkan bahwa kadar BUN dipengaruhi oleh jumlah protein dalam pakan dan katabolisme protein tubuh. Zinc mengaktifkan berbagai enzim yang berhubungan dengan metabolisme termasuk sintesis protein dan asam amino (Linder, 1992). Supriyati *et al.* (1999) melaporkan suplementasi Zn dapat meningkatkan aktivitas enzim protease pada mikroba rumen sehingga kemampuan untuk degradasi protein pakan akan lebih baik. Mineral Zn berperan dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak, kontrol nafsu makan dan sintesis protein. Suplementasi Zn mampu meningkatkan pencernaan bahan kering dan efisiensi pakan (Suprijati, 2013).

Kadar BUN dalam darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Pelayan (2002) melaporkan bahwa kadar BUN menggambarkan keseimbangan antara pembentukan urea dan katabolisme protein serta ekskresi urea oleh organ ginjal. Kadar BUN dapat juga digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi ginjal (LFG). Kaneko (2008) mengemukakan bahwa ureum merupakan hasil metabolisme protein yang pembuangannya diatur oleh ginjal. Jika terjadi kerusakan pada sel glomerulus akan menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun dan mengakibatkan kenaikan kadar BUN maupun kreatinin dalam darah. Kadar BUN dan kreatinin yang meningkat di atas kisaran normal dapat mengindikasikan adanya penyakit ginjal kronik. Kerusakan ginjal tersebut menyebabkan ginjal tidak dapat mengekskresikan hasil metabolisme yang tidak berguna, terutama ureum dan kreatinin (Meyer & Harvey, 2004).

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan peningkatan kadar BUN dalam darah adalah pemberian obat-obatan seperti golongan aminoglikosida, diuretik, kortikosteroid, adanya pendarahan pada saluran pencernaan, dan adanya obstruksi saluran kemih. Namun demikian, menurut Meyer & Harvey (2004), tingginya kadar BUN dalam darah tidak selalu menjadi tanda adanya kerusakan organ ginjal. Jumlah urea yang dikeluarkan akan menurun pada keadaan dehidrasi atau *shock*, sehingga kadar BUN dalam sirkulasi darah meningkat. Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa organ ginjal tidak mengalami gangguan fungsi akibat adanya penambahan mineral Zn di dalam pakan. Underwood (2001) melaporkan bahwa ekskresi mineral Zn yang utama adalah melalui sekresi pankreatik dan feses, hanya sedikit Zn yang dibuang melalui urin.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah suplementasi Zn sebesar 60 ppm maupun 120 ppm di dalam

pakan anak sapi FH selama 3 bulan pemberian memperlihatkan kadar kreatinin maupun BUN di dalam serum masih berada pada nilai kisaran normal. Kondisi ini menggambarkan bahwa suplementasi Zn baik 60 ppm maupun 120 ppm relatif aman bagi fungsi organ ginjal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih disampaikan kepada Dirjen Dikti yang telah mendanai penelitian ini melalui proyek penelitian Statagis IPB sumber dana BOPTN Tahun Anggaran 2014.

“Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini”.

DAFTAR PUSTAKA

- Arelovich HM, Laborde HE, Amela MI, Torrea MB, Martínez MF. 2008. Effects of dietary addition of zinc and (or) monensin on performance, rumen fermentation and digesta kinetics in beef cattle. *Spanish Journal of Agricultural Research* 6: 362-372.
- Cope CM, Mackenzie AM, Wilde D, Sinclair LA. 2009. Effects of level and form of dietary zinc on dairy cow performance and health. *Journal of Dairy Science* 2: 2128-2135.
- Dixit VD, Sridaran R, Edmondson MA, Taub D, Thompson WE. 2003. Gonadotropin-releasing hormone attenuates pregnancy-associated thymic involution and modulates the expression of antiproliferative gene product prohibitin. *Endocrinology* 144: 1496-1505.
- Droke EA, Gengelbach GP, Spears JW. 1998. Influence of level and source (inorganic vs organic) of zinc supplementation on immune function in growing lambs. *Asian-Australasian Journal of animal sciences* 11: 139-144.
- Engle TE, Nockels CF, Hossner KL, Kimberling CV, Toombs RE, Yemm RS, Weaver DL, Johnson AB. 1997. Marginal zinc deficiency affects biochemical and physiological parameters in beef heifer calves. *Asian Australasian Journal of Animal Science* 10: 471-477.
- Gurung NK, Rankins DL, Shelby RA, Goel S. 1998. Effects of fumonisin B1-contaminated feeds on weanling angora goats. *Journal of Animal Science* 76: 2863-2870.
- Helge K, Rink L. 2003. Zinc-altered immune function. *Journal of Nutrition* 133: 1452-1456.

- Kamarudin M, Salim MN. 2002. Pengaruh pemberian air perasan daun pepaya pada ayam: respon terhadap patofisiologi ginjal. *Jurnal Sain Veteriner* 10: 5-8.
- Kaneko JJ. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animal*. San Diego Academic Pr. London. p338-394.
- Kerr MG. 2002. *Veterinary Laboratory Medicine, Clinical Biochemistry and Hematology*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications. London. p101-110.
- Linder MC. 1992. *Biokimiawi Nutrisi dan Metabolisme*. A Parakkasi, penerjemah. Jakarta: Terjemahan dari: *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. p279-284.
- Looper M, Bethard. 2000. Management Considerations in Holstein Heifer Development. New Mexico State University. Las Cruces. p836-845.
- Meyer DJ, Harvey J. 2004. *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*. 3rd ed. WB. Saunders. Philadelphia. p225-236
- Peel CJ, Bauman DE, Gorewit RC and Snifen JC. 1981. Effect of exogenous growth hormone on lactation performance in the high-yielding dairy cows. *Journal of Nutrition* 11: 1662-1671.
- Pemayun IGAGP. 2002. Evaluation of nephrotomy without sutures in dog. *Journal of Veterinary* 3: 94-96.
- Preisler MT, Weber PSD, Tempelman RJ, Erskine RJ, Hunt H, Burton JL. 2000. Glucocorticoid receptor expression profiles in mononuclear leukocytes of periparturient holstein cows. *Journal of Dairy Science* 83: 38-47.
- Prince SA, Wilson LM. 1995. *Patofisiologi Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit*. Buku 2 Edisi 4. EGC. Jakarta p1-122
- Scholz MC. 2005. Laboratory tests defined. *PCRI* 8 : 1-6.
- Sennang N, Sulina, Badji A, Hardjoeno. 2005. Laju filtrasi glomerulus pada orang dewasa berdasarkan tes klirens kreatinin menggunakan persamaan cockroft-gault dan modification of diet in renal disease. *Jurnal Medikal Nus* 24: 80-84.
- Supriyati D, Yulistiani, Wina, Haryanto B. 1999. Suplementasi mineral mikro dalam upaya peningkatan produktivitas domba. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner* 11-30.
- Suprijati. 2013. Seng organik sebagai imbuhan pakan ruminansia. *Wartazoa* 23: 142-157
- Spears JW. 1989. Zinc methionine for ruminants: Relative bioavailability of zinc in lambs and effect of growth and performance of growing heifers. *Journal Animal Science* 67: 835-843
- Underwood EJ, Suttle NF. 2001. *The Mineral Nutrition of Livestock*. 3rd ed. CABI Publishing p196-242
- Wahjuni RS, Bijanti R. 2006. Uji efek samping formula pakan komplit terhadap fungsi hati dan ginjal pedet sapi *friesian holstein*. *Media Veteriner* 22: 174-179.
- Widodo W. 2002. *Nutrisi dan pakan unggas kontekstual*. Fakultas Peternakan-Perikanan Universitas Muhammadiyah Malang. Malang p286
- Widhyari SD. 2012. Peran dan dampak defisiensi zinc (Zn) terhadap sistem tanggap kebal. *Wartazoa* 22: 141-148.