



## Pemanfaatan Suplemen Makanan Secara Tepat Guna untuk Menjaga dan Meningkatkan Daya Tahan Tubuh

### *Utilization of Food Supplements to Maintain and Increase Body Resistance*

Nuzul Wahyuning Diyah<sup>1\*</sup>, Hadi Poerwono<sup>1</sup>, Kholis Amalia Nofianti<sup>1</sup>, Achmad Toto Poernomo<sup>1</sup>, Shabrina Wahyu Hidayati<sup>2</sup>, Isnaeni<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia.

<sup>3</sup>Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia.

\*Corresponding author: [nuzul-w-d@ff.unair.ac.id](mailto:nuzul-w-d@ff.unair.ac.id)

#### INFO ARTIKEL

Dikirim:  
14 Desember 2024

Direvisi:  
28 Desember 2024

Diterima:  
30 Desember 2024

Terbit *Online*:  
31 Desember 2024

#### ABSTRAK

Komponen makanan telah dikenal memberikan fungsi perlindungan terhadap benda asing yang mengakibatkan masalah kesehatan bagi masyarakat. Mikronutrien seperti vitamin dan mineral sangat penting bagi tubuh manusia dan kebutuhan hariannya harus dipenuhi melalui sumber makanan. Jika kebutuhan harian tidak terpenuhi karena beberapa kondisi, maka diperlukan tambahan suplemen makanan. Beberapa vitamin dan mineral berfungsi sebagai imunomodulator dan melindungi respons imun inang, sehingga mencegah penurunan daya tahan tubuh akibat serangan patogen. Berdasarkan acuan berbagai penelitian, artikel ini membahas fungsi suplemen vitamin dan mineral sebagai imunomodulator dalam meningkatkan daya tahan tubuh melalui sistem imun dan mekanisme kerja yang memperantarai fungsi ini. Kekurangan vitamin dan mineral dapat menyebabkan penurunan kinerja sistem imun, yang menjadi penyebab utama keadaan patologis dan imunologis yang tidak menguntungkan. Dari berbagai hasil penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* dapat disimpulkan bahwa mikronutrien utama yang berperan dalam respons imun, yaitu: vitamin A, C, D, E, B6, B12, folat, dan mineral seng, zat besi, tembaga, dan selenium, dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi. Kekurangan asupan harian mikronutrien dari makanan dapat diatasi dengan memanfaatkan suplemen makanan.

**Kata kunci:** Suplemen makanan, Vitamin, Mineral, Sistem Imun, Daya Tahan Tubuh

## ABSTRACT

*Food components have been known to provide a protective function against foreign objects that cause health problems for the community. Micronutrients such as vitamins and minerals are very important for the human body and their daily requirements must be met through food sources. If daily requirements are not met due to several conditions, additional food supplements are needed. Several vitamins and minerals function as immunomodulators and protect the host's immune response, thereby preventing a decrease in the body's resistance due to attack by pathogens. Based on various research references, this article discussed the function of vitamin and mineral supplements as immunomodulators for increasing the body's resistance through the immune system and the working mechanisms that mediate this function. Lack of vitamins and minerals can lead to a decrease in the performance of the immune system, which is the main cause of unfavorable pathological and immunological conditions. From various in vitro and in vivo research results, it can be concluded that the main micronutrients that play an important role in the immune response are: vitamins A, C, D, E, B6, B12, folate, and the minerals zinc, iron, copper and selenium, by which the body's resistance to infection might be increased. Deficiencies in daily intake of micronutrients from food could be overcome by using food supplements.*

**Keywords:** Food supplements, Vitamins, Minerals, Immune system, Immunomodulator

## PENDAHULUAN

Pemakaian suplemen pangan di Indonesia cenderung meningkat terutama sejak merebaknya pandemi Covid-19, karena banyak anjuran untuk mengonsumsi suplemen penambah daya tahan tubuh (BPOM RI, 2018). Konsumsi herbal dan suplemen kesehatan yang aman, bermanfaat, dan bermutu menjadi salah satu upaya preventif yang perlu dibudayakan oleh masyarakat pada masa pandemi (Humas BPOM RI, 2020). Dewasa ini, konsumsi obat dan suplemen meningkat drastis dalam transaksi *online* (Lidyana, 2020), mengingat suplemen pangan dijual bebas, dapat diperoleh dan dikonsumsi tanpa konsultasi dengan dokter atau apoteker. Tingginya persentase masyarakat yang mengonsumsi suplemen pangan, memberikan kekhawatiran terkait keamanan suplemen karena alasan masyarakat untuk mengkonsumsinya tidak diketahui secara pasti, sehingga masyarakat diharapkan agar bijak dalam memilih dan menggunakan suplemen (Humas BPOM RI, 2020). Di sisi lain, pengetahuan masyarakat tentang suplemen pangan belum merata, karena perbedaan latar belakang pendidikan dan jangkauan terhadap informasi yang benar, serta banyak informasi yang salah tentang suplemen pangan atau sengaja

disalahgunakan yang disampaikan lewat media sosial.

Meskipun beberapa suplemen pangan memiliki fungsi meningkatkan stamina maupun sistem imunitas, namun penggunaan yang tidak tepat akan memberikan dampak negatif bagi pemakainya karena suplemen tidak seperti obat dan tidak ditujukan untuk menyembuhkan penyakit. Beberapa suplemen diketahui mengandung bahan aktif yang memiliki efek yang membahayakan jika tidak digunakan secara tepat (Rautiainen *et al.*, 2016). Penelitian lain yang kontroversial menyebutkan, suplementasi multivitamin tidak berdampak pada orang dewasa yang sehat dan hanya memberikan manfaat kepada orang tua (Ward, 2014). Dalam beberapa percobaan ditunjukkan bahwa suplementasi zat gizi mikro dalam jumlah melebihi angka kebutuhan gizi (AKG) dapat memiliki efek yang berbahaya, antara lain resiko kematian, kanker dan stroke hemoragik (Manson & Bassuk, 2018). Agar suplemen dapat dimanfaatkan secara tepat dan masyarakat terhindar dari dampak yang tidak diinginkan, telah dilakukan beberapa upaya edukasi dan pemberian informasi yang benar tentang pemanfaatan suplemen pangan secara tepat guna.

Merujuk Peraturan BPOM (2019), suplemen pangan termasuk suplemen kesehatan, yaitu produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi, memelihara, meningkatkan

dan/atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan/atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino dan/atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan. Suplemen pangan dikonsumsi untuk melengkapi kebutuhan vitamin dan mineral, terutama ketika asupan vitamin dan mineral dari makanan tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh. Suplemen kesehatan pada dasarnya diperlukan oleh tubuh yang tidak cukup mendapat zat mikronutrien khusus dari makanannya. Bila seseorang tidak mendapat asupan cukup untuk mikronutrien tertentu, maka tubuhnya tidak akan sehat termasuk tidak dapat melawan virus dan bakteri yang menyerangnya, karena sistem imunnya tidak berfungsi sempurna.

Ada beberapa kondisi yang membutuhkan asupan suplemen pangan dan penggunaannya harus diperhatikan, seperti: orang yang sedang terserang suatu penyakit, ibu hamil dan ibu menyusui, lansia, anak-anak, atau yang sedang mengonsumsi obat yang dapat mengganggu metabolisme vitamin dan mineral. Penggunaan suplemen pangan tidak untuk mengobati atau menggantikan obat yang digunakan dalam penyembuhan penyakit. Penggunaan suplemen pangan tidak bertujuan untuk menggantikan makanan sehari-hari. Dalam hal ini penggunaan suplemen pangan lebih bertujuan untuk memenuhi dan melengkapi kebutuhan tubuh, sehingga membantu agar tubuh pulih dari kondisi penyakit tertentu. Suplemen pangan yang mengandung vitamin dapat melengkapi dan memperbaiki kekurangan vitamin dalam suatu kondisi tertentu, sehingga sistem imun dapat berfungsi optimal pada kondisi tersebut. Pada saat menghadapi ancaman penyakit infeksi, maka seseorang cenderung minum vitamin, karena tidak yakin apakah dirinya sudah cukup mendapat vitamin dan mineral dari makanannya sehari-hari. Tidak ada salahnya mengonsumsi suplemen dengan alasan ini, selama jumlah yang dikonsumsi tidak berlebihan, sehingga dapat diperkirakan aman (prinsip *efficacy & safety*).

Tujuan penulisan tema ini adalah mengkaji ulang peran dan fungsi mikronutrien dalam suplemen pangan, khususnya vitamin dan mineral yang telah dimanfaatkan untuk meningkatkan daya tahan tubuh dari sudut pandang sistem kekebalan tubuh (imunitas). Artikel ini memberikan gambaran umum tentang mekanisme vitamin dan mineral yang

mendasar bagi fungsi imun dan menguraikan efek asupan makanan yang tidak memadai terhadap risiko infeksi. Dalam kasus seperti itu, suplementasi mikronutrien bermanfaat untuk mengurangi risiko, berdasarkan bukti klinis yang telah dikenal luas.

## METODE PENELITIAN

Artikel ini merupakan hasil *review* data yang diperoleh dari berbagai jurnal Ilmiah Scopus, Web of Science, PubMed, dan peraturan BPOM RI, berdasarkan kata kunci suplemen pangan, imunitas, vitamin, mineral, dan meningkatkan imunitas.

Intisari artikel sangat bermanfaat apabila disampaikan pada kegiatan edukasi tentang pemanfaatan suplemen pangan secara tepat guna bagi warga masyarakat dalam rangka memfasilitasi *continuing education* yang merupakan salah satu tanggung jawab apoteker.

Beberapa istilah dan singkatan yang sering digunakan adalah sebagai berikut:

Calcitriol= 1,25-dihydroxyvitamin D3, bentuk aktif vitamin D; selenoprotein adalah enzim yang tergantung selenium; APC= antigen-presenting cell; DC= dendritic cells; IFN= interferon; IL= interleukin; MHC= major histocompatibility complex; NK= natural killer; PGE2= prostaglandin E2; RNS= reaction nitrogen species; ROS= reactive oxygen species; Th= helper T cell; TGF= transforming growth factor; TNF= tumor-necrosis factor; Treg= regulatory T cells.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Sistem Kekebalan Tubuh

Tubuh mempunyai daya tahan terhadap bahaya dari luar dengan adanya sistem kekebalan (imunitas) yang berfungsi melawan serangan patogen, termasuk bakteri, virus, dan parasit. (Nicholson, 2016; Marshall et al., 2018). Sistem pertahanan tubuh merupakan kumpulan sel, proses, dan zat kimia yang rumit dan terdiri dari: penghalang (*barrier*) fisik dan biokimia, sel imun khusus, dan antibodi yang secara khusus melawan patogen.

Sistem ini mendeteksi dan merespon berbagai macam patogen, juga membantu memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh serangan dari faktor luar, seperti polutan lingkungan (Marshall et al., 2018; Kumar et al., 2021) dan toksin bawaan dalam makanan. Sistem imun manusia terdiri dari dua jenis utama, yaitu:

(1) Kekebalan bawaan (*innate immune system*) yang memberikan respon terhadap berbagai situasi

dan rangsangan

(2) Kekebalan adaptif (*adaptive immune system*) yang memberikan respon sesuai dengan tiap rangsangan setelah mengenali molekul yang sebelumnya memasuki tubuh.

Kedua jenis sistem imun ini menggunakan molekul dan sel khusus untuk menjalankan fungsinya, serta bekerjasama dalam menjalankan tugas yang berbeda ((Julier et al., 2017; Brunton and Knollmann, 2023).

### 1.1 Sistem kekebalan bawaan

*Barrier* fisik dan biokimia serta sel imun dan protein khusus termasuk komponen sistem imun bawaan. Serangan awal patogen (infeksi) atau kerusakan oleh benda asing dilawan oleh sistem kekebalan bawaan. *Barrier* fisik seperti kulit, rambut tubuh, dan selaput lendir adalah garis pertahanan pertama tubuh yang membantu mencegah masuknya patogen ke dalam tubuh (Gombart et al., 2020). Jika *barrier* ini terlampaui, sistem imun bawaan mengaktifkan sel dan protein spesifik yang bergerak ke lokasi infeksi atau yang sudah ada di lokasi. Mekanisme biokimia dengan cepat mengidentifikasi molekul asing dan menghancurkan serta menghilangkan ancaman melalui berbagai sel imun, misalnya: leukosit seperti neutrofil, sel pembunuh alami (*natural killer cell*= NK), dan makrofag, serta sitokin yang terlibat dalam jalur sinyal sel. Kemudian, sistem imun akan memperbaiki kerusakan akibat infeksi. Fungsi utama sistem imun bawaan adalah: (i) Sebagai *barrier* fisik dan biokimia terhadap zat penginfeksi, melalui kerja fisik kulit dan selaput lendir, serta proses biokimia dari faktor pembekuan atau peptida pertahanan inang; (ii) Menarik sel-sel imun ke lokasi infeksi dengan memproduksi mediator kimia yang disebut sitokin, (iii) Mengaktifkan kaskade sistem komplemen untuk identifikasi bakteri, mengaktifkan sel-sel imun, dan mendorong pembersihan kompleks antibodi atau sel mati; (iv) Identifikasi dan membuang zat asing dari organ, jaringan, darah, dan kelenjar getah bening, melalui kerja leukosit khusus; (v) Mengaktifkan sistem imun adaptif melalui pengenalan antigen. Sistem kekebalan bawaan merespon dengan cara yang sama terhadap semua mikroorganisme dan zat asing, sehingga disebut juga sistem imun "nonspesifik". Sistem ini bekerja sangat cepat, bakteri yang masuk ke kulit melalui luka kecil terdeteksi dan dimusnahkan di tempat dalam beberapa jam. Namun, sistem imun bawaan

hanya memiliki kekuatan terbatas untuk menghentikan penyebaran patogen. Leukosit bawaan meliputi: sel NK, sel mast, eosinofil, basofil; leukosit khusus yang membungkus patogen dalam fagosom, dan yang menghancurkannya adalah fagosit. Serpihan bakteri atau virus kemudian bergerak ke permukaan fagosit untuk dideteksi oleh sistem imun adaptif. Sel fagosit meliputi makrofag, neutrofil, dan sel dendritik (*dendritic cells*= DC). Beberapa bahan asing yang menembus *barrier* fisik dan biokimia akan dihadapi oleh sistem pertahanan kedua yang meliputi zat antimikroba dalam serum, seperti: interferon (IFN); protein komplementer; protein pengikat besi, misalnya: transferin, laktoferin, feritin, dan hemoglobin; serta beberapa peptide antimikroba seperti defensin dan katelisin yang disintesis dalam neutrofil, monosit, dan sel NK. (Carrillo et al., 2017; (Gombart et al., 2020).

Beberapa protein komplementer adalah enzim yang membantu sel-sel imun bawaan, dengan saling mengaktifkan dalam suatu kaskade biokimia. Komplemen bertugas: (i) menandai patogen sebagai target fagosit, (ii) menarik sel imun lainnya dari aliran darah, (iii) menghancurkan dinding sel bakteri, dan (iv) menghancurkan selubung virus atau sel-sel yang telah terinfeksi virus. Sistem komplemen adalah kaskade biokimia sistem imun yang "melengkapi" kemampuan antibodi untuk membersihkan patogen atau menandainya untuk dihancurkan oleh sel lain.

Sel-sel NK mempunyai tugas khusus dalam identifikasi sel-sel yang terinfeksi oleh virus atau yang telah menjadi tumor, mencari sel yang mengalami perubahan pada permukaannya, kemudian menghancurkan permukaan sel tersebut menggunakan toksin sel.

Salah satu respons pertama sistem imun terhadap infeksi atau iritasi adalah peradangan, yang membentuk penghalang fisik terhadap penyebaran infeksi dan mempercepat penyembuhan jaringan yang rusak setelah patogen dibersihkan (Belkaid and Hand, 2014; Marshall et al., 2018).

Proses peradangan akut dipicu oleh sel-sel yang ada dalam jaringan, terutama makrofag, DC, histiosit, sel Kupffer, dan sel mast. Pada awal infeksi, luka, atau cedera lainnya, sel-sel tersebut mengalami aktivasi dan melepaskan mediator inflamasi, seperti sitokin dan kemokin, yang bertanggung jawab atas gejala klinis peradangan. Faktor-faktor kimia yang diproduksi selama peradangan adalah: histamin, bradikinin, serotonin, leukotrien, dan prostaglandin (PG), yang

menjadikan reseptor nyeri sensitif, menyebabkan vasodilatasi lokal, dan menarik fagosit, terutama neutrofil [5 wiki] yang kemudian menarik leukosit dan limfosit tambahan. Sitokin yang meliputi: tumor necrosis factor (TNF), protein *High mobility group box 1* (HMGB1), dan interleukin-1 (IL-1), diproduksi oleh makrofag dan sel-sel lain sistem imun bawaan. (Buchmann, 2014; Romo *et al.*, 2016; Gombart *et al.*, 2020).

### 1.2 Sistem kekebalan adaptif

Ketika sistem imun bawaan tidak mampu menghancurkan patogen, sistem imun adaptif secara khusus akan menjadikan jenis patogen tertentu sebagai sasaran. Untuk melakukannya, sistem perlu mengidentifikasi patogen terlebih dahulu, sehingga responsnya lebih lambat daripada sistem imun bawaan, namun lebih akurat dan memberikan perlindungan jangka panjang. Ketika kuman yang telah dikenal ditemukan lagi, sistem imun adaptif dapat merespons lebih cepat. Sistem imun adaptif terdiri dari: limfosit T dan B (sel T dan sel B) yang terdapat pada jaringan antar sel, serta antibodi dalam darah dan cairan tubuh lainnya.

Patogen dan benda asing dapat mengaktifkan fungsi kekebalan adaptif yang memanfaatkan sel T dan B. Sel-sel ini mengenali antigen spesifik pada mikroorganisme penyerang dan membentuk antibodi terhadapnya, yang memungkinkan identifikasi serangan oleh sel imun lain atau menetralkan patogen secara langsung (Peterson, 2018; (Gombart *et al.*, 2020). Sel T dan sel B menjalankan aktivitas utama, yaitu: menghasilkan respons antibodi (humoral), dan respon imun yang diperantarai sel. Dalam respon antibodi, sel B diaktifkan untuk mengeluarkan antibodi, yang disebut immunoglobulin (Ig). Antibodi dalam aliran darah mengikat antigen asing, sehingga menjadi tidak aktif untuk mengikat inang. Terkadang sistem adaptif tidak dapat membedakan antigen sebagai molekul asing yang berbahaya dari yang tidak berbahaya, sehingga menimbulkan efek seperti demam serbuk sari, asma, atau alergi lainnya. (Luebke and Germolec, 2010; Cavillon, 2018).

Sel T dan B limfosit berkembang di sumsum tulang belakang, sel B matang di sana dan sel T matang di timus. Ada tiga jenis sel T matang: (1) Sel T CD8<sup>+</sup> sitotoksik membunuh

sel target setelah mengenali antigen peptida yang membentuk molekul kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) pada membran sel target; (2) Sel T helper (Th) CD4<sup>+</sup> yang membantu fungsi sel B dan sel T lainnya; (3) Sel T regulator (Treg), yaitu sub populasi sel T khusus yang penting untuk induksi dan pemeliharaan toleransi perifer.

Ketiganya adalah kunci dalam mencegah respon imun dan autoimunitas yang berlebihan. Berdasarkan sitokin yang disekresikan dan respon imun yang dihasilkannya, sel Th dikelompokkan menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th1 terutama memproduksi IFN $\gamma$  dan IL-2 dan cenderung memulai respons terhadap bakteri dan virus intraseluler. Sel Th2 mengeluarkan beberapa IL lainnya (IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13), dan memicu respon imun terhadap mikroorganisme ekstrasel. (Iwasaki and Medzhitov, 2015; Haryanto *et al.*, 2015; Romano, 2019). Ketika sistem imun dalam keadaan optimal, daya tahan tubuh akan baik, karena sistem bekerja dengan baik dalam melindungi tubuh. Sistem imun yang lemah dapat meningkatkan risiko penyembuhan luka yang tertunda, penyakit menular seperti pilek, dan infeksi lainnya.

### 2. Vitamin sebagai imunomodulator

Menjaga sistem imun tetap optimal adalah kunci untuk mencegah infeksi dan penyakit. Berbagai vitamin dan mineral yang disebut juga mikronutrien diperlukan untuk mempertahankan daya tahan tubuh agar tetap sehat. Untuk mendukung daya tahan tubuh dan memenuhi kebutuhan nutrisi, pola makan sehat harus dijaga dan diperlukan konsumsi multivitamin dalam dosis harian yang direkomendasikan. Konsumsi vitamin dan mineral tertentu dalam jumlah cukup penting untuk fungsi imun yang baik, sedangkan kekurangan vitamin dan mineral secara klinis dapat menyebabkan gangguan sistem imun dan dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi (Gombart *et al.*, 2020). Berbagai penelitian telah penggunaan vitamin dan mineral yang meningkatkan fungsi imun. Pentingnya vitamin dan mineral tertentu untuk menjaga daya tahan tubuh telah dibuktikan dalam model hewan dan manusia yang mengalami defisiensi mikronutrien (Alpert, 2017; Maggini *et al.*, 2018) seperti vitamin A, B, C, D, dan E,  $\beta$ -karoten, selenium, riboflavin, seng, dan zat besi (Widasari *et al.*, 2020). Menambahkan zat gizi yang kurang melalui suplemen dapat meningkatkan ketahanan terhadap infeksi dan pemulihan fungsi sistem imun (Gombart *et al.*, 2020). Suplemen vitamin dan mineral, kadang

Tabel 1. Peran vitamin A dalam mendukung sistem imun

Fungsi Sistem Imun	Peran vitamin A
Memelihara integritas struktur dan fungsi barrier fisik dan biokimia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferensiasi normal jaringan epitel</li> <li>- penting untuk respons imun usus, sehingga mendukung barrier usus.</li> <li>- karotenoid memiliki aktivitas imunoregulasi, termasuk mengurangi efek toksik ROS dan mengatur fluiditas membran dan komunikasi gap-junctional (Biesalski, 2016; Levy et al., 2016; Sirisinha, 2015)</li> </ul>
Diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan	Mengatur jumlah dan fungsi sel NK (Gombart et al., 2020)
Respons inflamasi dan menghasilkan efek antioksidan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mengatur produksi IL-2 dan TNF-<math>\alpha</math> pro-inflamasi yang mengaktifkan aksi antimikroba makrofag;</li> <li>- Memberi kontribusi terhadap aktivitas fagositik dan oksidatif makrofag yang teraktivasi selama peradangan (Huang et al., 2018)</li> </ul>
Peran diferensiasi, proliferasi, dan fungsi normal sel-T	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Berperan dalam perkembangan dan diferensiasi sel Th1 dan Th2</li> <li>- meningkatkan konversi sel T naif menjadi sel Treg yang bergantung pada TGF-<math>\beta</math>.</li> <li>- berperan dalam perolehan sifat mukosa oleh sel T dan B (Huang et al., 2018)</li> </ul>
Respons terhadap antigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Berperan pada proses berfungsinya sel B secara normal,</li> <li>- Diperlukan untuk menghasilkan respons antibodi terhadap antigen</li> <li>- diperlukan untuk respons antibodi IgA yang dimediasi sel B terhadap antigen polisakarida bakteri (Roy and Awasthi., 2019; Lu et al., 2014)</li> </ul>

melaporkan hasil yang prospektif untuk disebut sebagai suplemen makanan, mengandung berbagai bahan untuk mencukupi nutrisi yang dibutuhkan dalam jumlah yang disarankan.

## 2.1 Vitamin A

Vitamin A terdapat dalam tiga bentuk: asam retinoat (RA), retinol, dan retinal.  $\beta$ -Karoten adalah karotenoid provitamin A, yang dapat diubah menjadi vitamin A di hati. Satu molekul  $\beta$ -karoten menghasilkan dua molekul vitamin A.  $\beta$ -Karoten adalah pigmen tumbuhan yang bertanggung jawab atas warna pada sayuran berwarna merah, jingga, dan kuning (Huang et al., 2018; Mitra et al., 2022). Karotenoid, baik karotenoid provitamin A atau nonprovitamin A memiliki aktivitas imunoregulasi, termasuk mengurangi efek toksik spesies oksigen reaktif (ROS) dan mengatur fluiditas membran dan komunikasi gap-junctional (Gombart et al., 2020). Peran vitamin A dalam mendukung sistem imun disajikan pada Tabel 1.

Asupan vitamin A harian yang direkomendasikan adalah 900  $\mu$ g untuk wanita dan 700  $\mu$ g untuk pria. Kekurangan vitamin A akan menyebabkan penyakit dan kematian. Sekitar 253 juta anak di dunia berisiko tinggi mengalami gangguan kekebalan tubuh akibat kekurangan vitamin A. Suplementasi vitamin A menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit diare dan campak pada penderita hipovitaminosis A. Konsumsi vitamin A dosis tinggi dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian pada bayi yang

dilahirkan oleh ibu yang positif HIV, mengurangi angka kesakitan terkait diare pada anak-anak yang positif HIV setelah keluar dari rumah sakit, karena infeksi saluran pernapasan bawah akut. (Wiysonge et al., 2017; Imdad et al., 2016; Acacio et al., 2018).

Sumber makanan kaya vitamin A meliputi produk susu, ikan (salmon, tuna, teri), hati, telur, dan sereal yang difortifikasi; sumber provitamin paling tinggi adalah brokoli, wortel, labu, dan melon. Karena tubuh tidak memproduksi vitamin A sendiri, vitamin A harus berasal dari makanan atau suplemen. (Huang et al., 2018).

## 2.2 Vitamin D

Vitamin D (kalsiferol) adalah kelompok vitamin yang larut dalam lemak yang merupakan prohormon. Di samping berperan dalam pembentukan struktur tulang, vitamin D juga memelihara gigi yang baik. Vitamin D dapat meningkatkan sistem imun, mengatasi depresi, dan mencegah kanker. Hasil penelitian menunjukkan vitamin D dapat melindungi penyakit pilek dan flu (Alpert, 2017); Cai et al., 2020; Aribi et al., 2023.) Ditemukan bahwa lebih dari 80% pasien COVID-19 mengalami kekurangan vitamin D (Shah et al., 2022). Vitamin D diserap di usus, kemudian disimpan di jaringan lemak dalam bentuk tidak aktif. Bentuk aktif vitamin D (kalsitriol, D3) mempunyai peran utama sebagai imunomodulator (Tabel 2), dengan meningkatkan produksi berbagai peptida antimikroba endogen dan berbagai aktivitas melawan virus, bakteri, dan jamur (Gombart et al., 2020; Wang et al., 2022). Vitamin D dapat meningkatkan aktivitas fungsional kedua sistem

Tabel 2. Peran vitamin D dalam mendukung sistem imun

Fungsi Sistem Imun	Peran vitamin D dalam bentuk aktif
Memelihara integritas struktur dan fungsi barrier fisik dan biokimia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mengatur protein antimikroba (cathelicidin dan defensin), yang memodifikasi mikrobiota usus menjadi komposisi yang lebih sehat dan mendukung barrier usus, serta melindungi paru-paru dari infeksi. (Biesalski, 2016; Clarck and Mach, 2016)</li> <li>- meningkatkan ekspresi protein tight junction, E-cadherin, dan connexion 43 di usus.</li> <li>- mempertahankan fungsi barrier epitel ginjal dan me-ningkatkan fungsi penghalang epitel kornea. (Mihajlovic et al., 2017)</li> </ul>
Diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- meningkatkan diferensiasi monosit menjadi makrofag.</li> <li>- kalsitriol meningkatkan pergerakan dan kemampuan fagositosis makrofag [8,24–26] (Wishart, 2017; Haryanto et al., 2015).</li> </ul>
Efek antimikroba	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mengatur ekspresi protein cathelicidin dan defensin, yang secara langsung membunuh patogen, terutama bakteri (Dlozi et al., 2022)</li> <li>- menghambat produksi IFN. (Wu et al., 2019)</li> </ul>
Respons inflamasi dan efek antioksidan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- meningkatkan potensi ledakan oksidatif makrofag.</li> <li>- meningkatkan sintesis superoksida.</li> <li>- mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi oleh makrofag (Carvalho et al., 2018; Wisfaat, 2017; Lin and Li, 2016)</li> </ul>
Diferensiasi, proliferasi, dan fungsi normal sel-T (imun adaptif)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menanamkan sel T ke kulit.</li> <li>- menghambat proliferasi sel T, efek penghambatan terutama pada aktivitas sel Th1, efek stimulasi pada imunitas bawaan.</li> <li>- menghambat fungsi efektor sel T helper dan sel T sitotoksik, tetapi meningkatkan produksi Treg.</li> <li>- efek penghambatan pada diferensiasi dan pematangan DC penyaji antigen dan membantu memprogram toleransi DC. (Sassi at el., 2018; Alpert, 2017; Xie et al., 2017; Bscheider and Butcher, 2016)</li> </ul>
Produksi dan respons terhadap antigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menekan produksi antibodi oleh sel B.</li> <li>- Meningkatkan proses pembentukan antigen [8];</li> <li>- berperan dalam penurunan regulasi MHC-II [35], yang diperlukan dalam proses presentasi antigen. (Mitra et al., 2022; Saeed et al.; 2016)</li> </ul>

imun, karena terdapat reseptor vitamin D (VDR) pada sel-sel imun: makrofag, DC, dan limfosit T dan B yang aktif. Sel-sel ini menghasilkan 1,25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase. (Aribi *et al.*, 2023; Takiishi *et al.*, 2017).

Dosis vitamin D sebaiknya 400 IU untuk anak-anak di bawah usia 1 tahun, 600 IU untuk yang berusia 1 hingga 70 tahun, dan 800 IU untuk yang berusia di atas 70 tahun. Disarankan untuk memulai dengan 1.000 hingga 2.000 IU per hari, yang dikonsumsi bersama makanan. Defisiensi vitamin D merupakan masalah di seluruh dunia, yang perlu menjadi perhatian besar karena vitamin ini mengatur banyak aspek fungsi sistem imun. (Gombart *et al.*, 2020)

Vitamin D tidak ditemukan secara langsung dalam banyak makanan, kecuali ikan berlemak, hati ikan kod, dan makanan yang difortifikasi. Sebagian besar orang mendapat manfaat vitamin D dari suplemen, yang terutama diperlukan pada musim hujan atau dingin atau tidak mendapatkan waktu cukup berada di luar ruangan secara teratur. Sebanyak 90% vitamin D yang dibutuhkan diperoleh dari paparan sinar matahari pada kulit kita.

### 2.3 Vitamin C

Vitamin C yang juga dikenal sebagai asam askorbat termasuk antioksidan yang larut dalam air, ditemukan dalam plasma dan sel. Selain peran dalam fungsi metabolisme, vitamin C memberikan kontribusi pada pemeliharaan homeostasis imun dan memiliki efek penting pada respons imun bawaan dan adaptif. Vitamin C adalah antioksidan yang kuat, antiradang, dan memperkuat sel-sel imun. Selama infeksi atau saat berada dalam tekanan yang luar biasa, vitamin C dalam tubuh cepat habis. Beberapa peneliti melaporkan suplemen vitamin C dapat menurunkan keparahan dan masa gejala pilek. (Carr & Maggini, 2017). Berbagai klaim kesehatan menyatakan bahwa kekurangan vitamin C akan meningkatkan risiko penyakit, seperti flu, kanker atau COVID-19. Penelitian awal pada masa pandemi menunjukkan bahwa vitamin C dapat mengurangi keparahan gejala pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. (Moore and Khanna, 2023). Vitamin C dilaporkan memiliki efek penghambatan pada ekspresi mediator pro-inflamasi, termasuk IL-6 dan TNF- $\alpha$  (Tabel 3), dalam sel darah dewasa secara *in vitro*.

Dosis harian vitamin C yang direkomendasikan untuk dewasa adalah 65-90 mg. Dosis awal yang baik adalah 500 mg dua kali sehari

Tabel 3. Peran vitamin C dalam mendukung sistem imun

Fungsi Sistem Imun	Peran vitamin C
Pemeliharaan integritas struktur dan fungsi barrier fisik dan biokimia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningkatkan sintesis kolagen dan melindungi membran sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, sehingga mendukung integritas penghalang epitel.</li> <li>- meningkatkan diferensiasi keratinosit dan sintesis lipid serta proliferasi dan migrasi fibroblast. (Carr and Maggini, 2017).</li> </ul>
Diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terlibat dalam proliferasi, fungsi, dan pergerakan neutrofil, monosit, fagosit.</li> <li>- mempertahankan atau meningkatkan aktivitas sel NK dan kemotaksis.</li> <li>- meningkatkan fagositosis dan pembentukan ROS, meningkatkan pembunuhan mikroba.</li> <li>- terlibat dalam apoptosis dan pembersihan neutrofil bekas dari tempat infeksi oleh makrofag; (Wu et al., 2017; Maggini et al., 2018; Haryanto et al., 2015)</li> </ul>
Efek antimikroba	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kadar yang tinggi dapat meningkatkan efek antimikroba dengan meningkatkan kadar protein komplemen dalam serum.</li> <li>- berperan dalam produksi IFN. (Carr and Maggini, 2017; Haryanto et al., 2015).</li> </ul>
Respons inflamasi dan efek antioksidan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mempertahankan homeostasis redoks dalam sel dan melindungi terhadap ROS dan RNS selama ledakan oksidatif.</li> <li>- meregenerasi antioksidan lainnya, seperti glutathione dan vitamin E, ke bentuk aktifnya [49];</li> <li>- memodulasi produksi sitokin dan menurunkan kadar histamin [21]. (Mousavi et al., 2019; Carr and Maggini, 2017; Parahuleva et al., 2016)</li> </ul>
Diferensiasi, proliferasi, dan fungsi normal sel-T (imun adaptif)	Berperan dalam produksi, diferensiasi, dan proliferasi sel T, khususnya sel T sitotoksik. (Carr and Maggini, 2017; Haryanto et al., 2015).
Produksi dan pengembangan antibodi	Meningkatkan proliferasi limfosit, sehingga menghasilkan peningkatan produksi antibody. (Carr and Maggini, 2017).

untuk absorpsi maksimal. Ada klaim manfaat dari suplementasi vitamin C yang melebihi asupan makanan yang direkomendasikan bagi orang-orang yang tidak kekurangan vitamin C. Pemberian vitamin C pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh, namun dosis besar dapat menyebabkan ketidaknyamanan gastrointestinal, sakit kepala, sulit tidur, dan kemerahan pada kulit (Mitra *et al.*, 2022).

Vitamin C ditemukan dalam jeruk dan buah-buahan lain seperti beri, sayuran berdaun hijau misalnya bayam dan kangkung. Vitamin C juga banyak terdapat dalam kubis, brokoli, paprika, stroberi, dan pepaya. Mayoritas orang dapat memperoleh vitamin C dalam jumlah yang cukup tanpa memerlukan suplemen, karena makanan yang kaya vitamin C mudah diperoleh. Tubuh manusia tidak dapat memproduksi vitamin C dan tidak menyimpannya dalam tubuh, sehingga vitamin C perlu terus-menerus dikonsumsi dari luar. Produk vitamin C tersedia sebagai obat dengan resep dokter atau obat bebas, dan di beberapa negara dijual sebagai suplemen makanan tanpa resep dokter.

## 2.4 Vitamin E

Vitamin E adalah nama kolektif untuk sekelompok senyawa yang larut dalam lemak dengan aktivitas antioksidan yang kuat.

Vitamin E ditemukan dalam delapan bentuk kimia ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, dan  $\delta$ -tokoferol, serta  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, dan  $\delta$ -tokotrienol) yang memiliki berbagai tingkat aktivitas biologis.  $\alpha$ -tokoferol adalah satu-satunya bentuk yang diketahui dapat memenuhi kebutuhan manusia. (Fritsche *et al.*, 2017; Mene-Saffrane, 2018;). Beberapa penelitian menyatakan bahwa vitamin E adalah satu dari mikronutrien yang paling efektif bagi fungsi imun karena menjaga sel T bekerja pada performa puncak (Tabel 4). Penurunan fungsi sel T merupakan ciri khas imunosenesi dan dapat disebabkan oleh produksi PGE2 menekan sel T dari makrofag. Dalam model hewan, intervensi vitamin E membalikkan perubahan ini dengan menghambat produksi PGE2 oleh makrofag, sehingga secara tidak langsung melindungi fungsi sel T. (Wu *et al.*, 2019; Khor *et al.*, 2021).

Dosis yang direkomendasikan untuk vitamin E adalah 7–15 mg per hari. Suplemen vitamin E umumnya hanya menyediakan  $\alpha$ -tokoferol, yang secara alami ada dalam satu bentuk stereoisomer. Sebaliknya,  $\alpha$ -tokoferol yang diproduksi secara sintesis mengandung delapan stereoisomer; serum dan jaringan hanya mempertahankan empat dari stereoisomer (Shahidi & De Camargo, 2016).

Bahan makanan yang mengandung vitamin E adalah: minyak biji gandum, biji-bijian seperti biji bunga matahari, kacang-kacangan (kacang almond dan kacang tanah), bayam, brokoli, buah kiwi dan mangga, tomat. Defisiensi vitamin E jarang



Tabel 4. Peran vitamin E dalam mendukung sistem imun

Fungsi Sistem Imun	Peran vitamin E
Pemeliharaan integritas struktur dan fungsi barrier fisik dan biokimia	Melindungi membran sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas dan mendukung integritas penghalang epitel. (Lewis et al., 2019; Raederstorff et al., 2015)
Diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan	- Mempertahankan atau meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK. - menghambat produksi PGE2 oleh makrofag sehingga secara tidak langsung melindungi fungsi sel T. (Wu et al., 2019; Lee and Han, 2018)
Respons inflamasi dan efek antioksidan	- menghambat reaksi berantai yang disebabkan oleh radikal bebas (efek pemutusan rantai) dan melindungi sel terhadap radikal bebas - meningkatkan produksi IL-2. - menurunkan produksi PGE2 yang dilepaskan sel dalam proses peradangan. (Lewis et al., 2019; Lee and Han, 2018)
Diferensiasi, proliferasi, dan fungsi normal sel-T (imun adaptif)	- Meningkatkan proliferasi limfosit dan fungsi yang dimediasi sel T. - mengoptimalkan dan meningkatkan respons Th1. (Lee and Han, 2018)
Produksi dan Respons terhadap antigen	- Menekan respons Th2 response. - Membantu membentuk sinapsis imun yang efektif antara sel Th. - meningkatkan proporsi sel T memori yang mengenali antigen. (Wu et al., 2019; Lee and Han, 2018)

terjadi dan gejala defisiensi yang nyata tidak ditemukan pada orang sehat yang hanya memperoleh sedikit vitamin E dari makanan. Bayi prematur dengan berat badan lahir sangat rendah (<1.500 g) dapat mengalami kekurangan vitamin E. Suplementasi vitamin E pada bayi dapat mengurangi risiko beberapa komplikasi, yang mempengaruhi retina, tetapi juga dapat tetapi juga dapat meningkatkan risiko infeksi (Traber, 2014).

## 2.5 Vitamin B

Vitamin B termasuk kelompok delapan vitamin; yaitu tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2) dan niasin (vitamin B3). Vitamin B6 (piridoksin) adalah golongan vitamin B yang paling berperan dalam fungsi sistem imun. Pada status gizi optimal dalam konteks imunitas, vitamin B6 adalah senyawa yang berperan dalam fungsi seluruh sistem imun (Tabel 5). Sebagai penunjang imunitas yang setara adalah vitamin A, B12, C, D, E; dan asam folat (vitamin B9); serta mineral mikro yaitu: seng, zat besi, selenium, magnesium, dan tembaga. Mayoritas populasi mengalami kekurangan mikronutrien ini dan dianjurkan untuk menggunakan suplemen pangan.

**Vitamin B6** terdiri dari enam senyawa kimia yang larut dalam air, termasuk piridoksal (PL), piridoksamin (PM), piridoksin (PN), dan 5'-fosfatnya (Stach *et al.*, 2021). Bentuk aktif vitamin B6 atau piridoksal 5'-fosfat (PLP) kadar tinggi akan mengurangi resiko peradangan. Peran PLP sebagai kofaktor dalam lebih dari 150 reaksi enzimatik dapat membantu mengatur peradangan dengan bekerja pada jalur yang menghasilkan metabolit dengan efek imunomodulator. Dosis vitamin B6 yang

direkomendasikan adalah 1,2 – 1,7 mg per hari. Agar dapat mendukung sistem imun diperlukan 0,21mg/100g makanan dan 0,105 mg/100mL minuman. Kekurangan vitamin B6 dapat menyebabkan penurunan antibodi dan defisiensi vitamin ini dapat dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti diabetes, jantung, kanker, atau prognosis COVID-19 (Stach *et al.*, 2021).

Makanan yang kaya vitamin B6 antara lain kacang arab, daging dan hati sapi, ikan laut seperti salmon dan tuna, dada ayam, sereal sarapan yang disuplementasi, kentang, pisang, sorgum, keju, dan labu. Sumber nabati lainnya meliputi kacang tanah, kedelai, sayuran berdaun hijau, dan gandum.

**Vitamin B12** (kobalamin) adalah vitamin yang larut dalam air dan terlibat dalam metabolisme sebagai kofaktor, termasuk metabolisme asam lemak dan asam amino. diproduksi, melalui fermentasi bakteri, merupakan bentuk yang paling umum digunakan dalam suplemen makanan (Cai *et al.*, 2020). Vitamin B12 bertindak sebagai imunomodulator untuk kekebalan seluler, terutama yang berhubungan dengan sel CD8+ dan sistem sel NK (Todorova *et al.*, 2017).

Dosis vitamin B12 yang direkomendasikan untuk orang dewasa adalah 2,4 µg per hari (Gombart *et al.*, 2020). Bagi manusia, vitamin B12 adalah satu-satunya vitamin yang hanya bersumber dari hewan. Makanan yang mengandung vitamin B12 meliputi: daging, kerang, hati, ikan, unggas, telur, dan produk susu. Banyak sereal sarapan yang diperkaya dengan vitamin B12. Sumber vitamin B12 dari tumbuhan meliputi pangan nabati yang difermentasi seperti tempe, dan pangan dari rumput laut seperti nori. Pola makan vegetarian kemungkinan tidak menyediakan Sianokobalamin adalah bentuk B12

Tabel 5. Peran vitamin B dalam mendukung sistem imun

Fungsi Sistem Imun	Peran vitamin B kompleks
Pemeliharaan integritas struktur dan fungsi barrier fisik dan biokimia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Semuanya terlibat dalam regulasi imun usus,</li> <li>- vitamin B6 memediasi migrasi limfosit ke dalam usus</li> <li>- mikroba usus manusia menggunakan vitamin B12 sebagai kofaktor untuk jalur metabolisme, sehingga mendukung penghalang usus.</li> <li>- folat penting untuk kelangsungan hidup sel T reg di usus halus, (Yoshii et al., 2019; Biesalski, 2016)</li> </ul>
Diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin B6 dan folat mempertahankan atau meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK.</li> <li>- Vitamin B12 Dapat bertindak sebagai imunomodulator untuk imunitas seluler, efek pada sel sitotoksik (misalnya, sel NK, sel T sitotoksik) (Wu et al., 2019; Maggini et al., 2018)</li> </ul>
Respons inflamasi dan efek antioksidan	Vitamin B6 diperlukan dalam sintesis endogen dan metabolisme asam amino komponen pembangun sitokin; membantu mengatur peradangan, kadar bentuk aktif yang lebih tinggi menghasilkan tingkat peradangan yang lebih rendah). (Stach et al., 2021; Ueland et al., 2017; Saeed et al., 2016)
Diferensiasi, proliferasi, dan fungsi normal sel-T (imun adaptif)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- B6 Terlibat dalam proliferasi, diferensiasi, pematangan, dan aktivitas limfosit; mempertahankan respons imun Th1.</li> <li>- B12 terlibat dalam metabolisme satu karbon (interaksi dengan folat); memfasilitasi produksi sel T, seperti sel T sitotoksik. membantu mengatur rasio antara sel T helper dan sel T sitotoksik.</li> <li>- Folat Mendukung respons imun yang dimediasi Th1. (Saeed et al., 2016; Haryanto et al., 2015)</li> </ul>
Produksi antibody dan respons terhadap antigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin B6 diperlukan dalam sintesis endogen dan metabolisme asam amino, bahan penyusun antibodi; menghambat aktivitas yang diperantarai sitokin Th2,</li> <li>- Vitamin B12 penting untuk produksi dan metabolisme antibodi, melalui mekanisme folat; diperlukan untuk ekspansi klonal yang optimal.</li> <li>- Folat Penting untuk produksi dan metabolisme antibodi; serta respons antibodi yang efektif terhadap antigen. (Stach et al., 2021; Yoshii et al., 2019; Saeed et al., 2016)</li> </ul>

yang cukup, sehingga perlu konsumsi suplemen pangan (Cai *et al.*, 2020).

**Folat** terutama penting pada periode pembelahan dan pertumbuhan sel. Folat (Vitamin B9) adalah vitamin yang larut dalam air, terdapat dalam dua bentuk, yaitu: (i) folat makanan, yang tersedia secara alami; dan (ii) asam folat, yang digunakan dalam suplemen. Folat berperan dalam pembentukan darah normal dan fungsi normal sistem imun. (Peterson *et al.*, 2020). Studi *in vitro* dan *in vivo*, serta pada manusia menunjukkan bahwa suplementasi folat berkorelasi dengan tingkat infeksi yang lebih rendah, efek positif pada proliferasi limfosit T, respons hipersensitivitas yang tertunda, peningkatan fagositosis, dan peningkatan produksi imunoglobulin (Mikkelsen and Apostolopoulos, 2019).

Dosis yang direkomendasikan untuk asam folat adalah 200-400 µg per hari, sedangkan untuk ibu hamil dianjurkan menambah asam folat dari 400 hingga 1000 g per hari. Perlu dicatat, tubuh manusia tidak menyimpan asam folat, sehingga disarankan agar kandungan folat dalam makanan kita setiap hari mencukupi untuk kebutuhan yang mendukung sistem imun. (Peterson *et al.*, 2020).

Defisiensi folat dalam makanan dihubungkan dengan penurunan sel Treg di usus halus, yang merupakan lokasi penting untuk absorpsi folat dalam makanan. Dampak negatif dari defisiensi folat pada fungsi imunologi dapat diperantarai oleh kelainan pada sintesis DNA dan RNA atau metabolisme metil, yang keduanya sangat dipengaruhi oleh ketersediaan folat. (Mikkelsen and Apostolopoulos, 2019).

### 3. Peran mineral untuk fungsi sistem imun yang optimal

Mineral memenuhi berbagai peran dalam mendukung fungsi optimal sistem imun. Pasokan mineral penting untuk fungsi optimal sistem imun bawaan serta komponen pertahanan dalam imun adaptif, yang melibatkan mekanisme pertahanan terhadap patogen di samping keseimbangan jangka panjang dari pengaturan pro- dan anti-inflamasi. Secara umum, diet seimbang cukup untuk menyediakan keseimbangan mineral yang dibutuhkan untuk membantu mendukung sistem imun. (Weyh *et al.*, 2022).

#### 3.1 Mekanisme imunomodulasi oleh mineral

Berikut ini diuraikan peran mineral imunomodulator dalam fungsi sistem imun berdasarkan mekanisme kerja pada ketiga komponen sistem imun, yaitu: *barrier* fisik dan

Tabel 6. Dampak penggunaan mineral terhadap daya tahan tubuh

Dampak pada penurunan daya tahan	Manfaat suplemen pada fungsi imun
Defisiensi Zn Meningkatnya risiko penyakit inflamasi, gangguan penyembuhan luka, infeksi bakteri, virus, dan jamur penyebab diare dan pneumonia, kerentanan terutama pada orang tua dan anak-anak. (Maywald et al., 2017; Prentice, 2017)	Efek menguntungkan pada fungsi imun usus, meningkatkan sitotoksitas sel NK, meningkatkan jumlah sel T sitotoksik, mengurangi jumlah sel T helper aktif, yang mempunyai andil terhadap autoimunitas. (Gombart et al., 2020; Biesalski, 2016)
Defisiensi Fe Meningkatkan kejadian dan ISPA dan diare pada anak-anak [122], menurunkan efek perlindungan terhadap malaria pada anak-anak. (Weyh et al., 2022; Gombart et al., 2020)	Meningkatkan pembasmian mikroba intrasel, dan meningkatkan imun sel (Dutra and Bozza, 2014)
Defisiensi Cu Menurunkan efektivitas respon imun terhadap infeksi dan peningkatan virulensi virus (Gombart et al., 2020)	Meningkatnya kemampuan neutrofil menelan patogen. Dosis terlalu berlebihan dapat berdampak negatif pada respons imun (Hien et al., 2019).
Defisiensi Se Meningkatkan risiko ISPA pada bayi usia 6 minggu (Prentice, 2017)	Meningkatkan imun sel, jumlah sel T helper [68], dan respons imun terhadap virus pada individu mengalami defisiensi (Gombart et al., 2020; Gao et al., 2016)
Defisiensi Mg Meningkatkan risiko infeksi bakteri dan jamur secara berulang. (Mitra et al., 2022)	Mengurangi kerusakan oksidatif pada DNA limfosit darah tepi pada pria muda yang kurang gerak, menurunkan aktivasi leukosit [59], meningkatkan jumlah granulosit dan limfopenia setelah olah raga (Gombart et al., 2020; Hu et al., 2018; Petrovic et al., 2016)

biokimia, sel-sel imun khusus, dan antibodi.

1) Pemeliharaan integritas struktur dan fungsi *barrier* fisik dan biokimia (Lin et al., 2017; Weyh et al., 2022)

- Zn Membantu menjaga integritas kulit dan membran mukosa; misalnya kofaktor untuk metalloenzim yang diperlukan untuk perbaikan membran sel.
- Fe Penting untuk diferensiasi dan pertumbuhan jaringan epitel.

2) Diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan (Saeed et al., 2016; Besold et al., 2016; Agoro et al., 2018; Gao et al., 2018; Wu et al., 2019).

- Zn mempertahankan atau meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK; berperan penting dalam pertumbuhan sel dan diferensiasi sel imun yang memiliki diferensiasi dan pergantian cepat; meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal untuk *E.coli* dan *S. aureus*; meningkatkan kapasitas fagositosis monosit.
- Fe Membentuk radikal hidroksil yang sangat beracun, sehingga terlibat dalam pembunuhan bakteri oleh neutrofil; komponen enzim yang penting untuk fungsi sel imun (misalnya, reduktase ribonukleotida yang terlibat dalam sintesis DNA); terlibat dalam regulasi produksi dan aksi sitokin; status kaya zat besi meningkatkan fenotipe makrofag

mirip M2 dan mengatur secara negatif respon pro inflamasi M1.

- Cu Berperan dalam fungsi makrofag (misalnya tembaga terakumulasi dalam fagolisosom makrofag untuk melawan agen infeksius tertentu), neutrofil dan monosit; meningkatkan aktivitas sel NK.

-Protein khusus yang mengandung Se (Selenoprotein) penting untuk sistem pertahanan tubuh antioksidan, yang memengaruhi fungsi leukosit dan sel NK.

- Mg Kofaktor enzim metabolisme asam nukleat dan menstabilkan struktur asam nukleat, terlibat dalam replikasi dan perbaikan DNA, berperan dalam pengikatan antigen ke makrofag, mengatur aktivasi leukosit, dan terlibat dalam regulasi apoptosis.

3) Mekanisme efek antimikroba (Kieliszek, 2019; Weyh et al., 2022)

Seng terlibat dalam aktivitas komplemen; peran dalam produksi IFN, zat besi berperan dalam produksi IFN, tembaga mempunyai sifat antimikroba intrinsik, dan selenium dapat meningkatkan produksi IFN.

4) Respons inflamasi dan efek antioksidan (Petrovic et al., 2016; Saeed et al., 2016; Alpert et al., 2017; Jarosz et al., 2017; Maywald et al., 2018; Wessels & Rink, 2020; Weyh et al., 2022)

- Zn bersifat antiradang, membantu memodulasi pelepasan sitokin dengan meredam perkembangan sel Th17 dan Th9 proinflamasi

dan mempengaruhi pembentukan sitokin seperti IL-2, IL-6, dan TNF $\alpha$ . Zn memiliki efek antioksidan yang melindungi ROS dan spesies nitrogen reaktif serta mempengaruhi aktivitas protein antioksidan.

- Fe terlibat dalam regulasi produksi dan kerja sitokin dan diperlukan oleh neutrofil untuk pembentukan ROS pembunuh patogen.
  - Cu terakumulasi di tempat peradangan, merupakan bagian dari enzim tembaga/seng-superoksida dismutase, yang menjadi kunci dalam pertahanan terhadap ROS; penangkal radikal bebas. Cu penting untuk produksi dan respon IL-2; menjaga keseimbangan antioksidan intrasel, serta menghasilkan respon inflamasi.
  - Se penting untuk fungsi selenoprotein yang bertindak sebagai pengatur redoks dan antioksidan sel, serta berpotensi menangkal ROS yang dihasilkan selama stres oksidatif.
  - Mg dapat membantu melindungi DNA dari kerusakan oksidatif dan pada konsentrasi tinggi Mg mengurangi produksi anion superoksida.
- 5) Diferensiasi, proliferasi, dan fungsi normal sel-T (Maywald *et al.*, 2018; Kieliszek *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2019; Nkengfack *et al.*, 2019)
- Zn memicu proliferasi sel T sitotoksik, terlibat dalam produksi sitokin Th1 dan dengan demikian mendukung respons Th1. Zn penting untuk pengikatan tirosin kinase intrasel ke reseptor sel T, dan diperlukan untuk perkembangan, diferensiasi, dan aktivasi sel T. Zn menginduksi perkembangan sel Treg, sehingga penting dalam menjaga toleransi imun.
  - Fe penting dalam diferensiasi dan proliferasi sel T, membantu mengatur rasio antara sel T helper dan sel T sitotoksik.
  - Cu dan Se juga berperan dalam diferensiasi dan proliferasi sel T. Selain itu, Se membantu meningkatkan jumlah sel Th.
- 6) Produksi antibodi dan respons terhadap antigen (Maywald *et al.*, 2018; Gammoh and Rink, 2019; Weyh *et al.*, 2022;)
- Zn terlibat dalam produksi antibodi, khususnya IgG, dalam respons antibodi, dan penting dalam mempertahankan

toleransi imun, yaitu, kemampuan untuk membedakan zat asing dan zat endogen.

- Se membantu mempertahankan kadar antibodi.
- Mg adalah kofaktor dalam sintesis antibodi, berperan dalam sitolisis yang bergantung pada antibodi dan pengikatan IgM limfosit. Mg mempunyai peran pokok dalam pengikatan antigen ke RNA makrofag.

Seng merupakan mineral yang berperan penting pada efektivitas sel dan sitokin dalam sistem imun. Seng membantu sistem imun melawan virus dan bakteri, melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas, dan terbukti memperpendek masa gejala pilek jika diberikan sebagai suplemen. Beberapa penelitian menyebutkan kemanjuran suplemen Zn dalam melawan COVID-19 dan infeksi pernapasan lainnya (Wessels *et al.*, 2020). Zn menjadi salah satu suplemen paling populer selama pandemi.

### 3.2 Pemanfaatan suplemen mineral untuk peningkatan daya tahan tubuh

Meskipun kekurangan mineral jarang terjadi, namun ada kelompok berisiko yang harus dipastikan agar menerima pasokan yang cukup untuk mineral seperti: seng, besi, tembaga, selenium, dan magnesium. Kekurangan salah satu mineral ini dapat mengurangi kapasitas imun secara temporer, atau bahkan mengganggu pengaturan peradangan sistemik dalam jangka panjang. Dalam kasus luar biasa, kekurangan harus dipenuhi dengan memanfaatkan suplemen, namun konsumsi suplemen yang berlebihan dapat berdampak negatif pada sistem imun (Tabel 6), sehingga harus dihindari. Oleh karena itu, penggunaan suplemen mineral ini harus didasari pertimbangan medis dan hanya diberikan dalam konsentrasi yang ditentukan.

## KESIMPULAN

Setiap tahap respons imun bergantung pada keberadaan vitamin dan mineral, yang memiliki peran sinergis berdasarkan mekanisme kerja yang saling melengkapi. Mikronutrien merupakan bagian integral dari sistem imun dan tubuh membutuhkan kadar optimal untuk fungsi imun yang efektif. Kekurangan mikronutrien dapat berdampak buruk pada sistem imun dan meningkatkan risiko infeksi. Suplemen makanan untuk meningkatkan asupan mikronutrien, khususnya yang berfungsi sebagai imunomodulator dapat membantu mengoptimalkan atau memaksimalkan fungsi imun, sehingga bermanfaat untuk meningkatkan daya tahan terhadap infeksi. Perlu diperhatikan agar penggunaan suplemen berada dalam batas

keamanan yang direkomendasikan. Kajian terkait kemanjuran suplemen yang mengandung mikronutrien imunomodulator pada dosis yang lebih tinggi dari kebutuhan harian yang direkomendasikan perlu dilakukan, mengingat harganya relatif murah dan mudah didapat sehingga berpotensi mengurangi beban infeksi global.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulisan artikel ini terlaksana atas fasilitas Fakultas Farmasi Universitas Airlangga pada kegiatan penelitian dan pengabdian masyarakat periode tahun 2021 – 2023.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acácio, S., Nhampossa, T., Quintó, L., Vubil, D., Saco, C., Kotloff, K., Dilruha, N., Macete, E., Levine, M. M., Alonso, P., Mandomando, I., & Bassat, Q. (2018). The role of HIV infection in the etiology and epidemiology of diarrheal disease among children aged 0-59 months in Manhica District, Rural Mozambique. *International Journal of Infectious Diseases*, 73, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.012>
- Agoro, R., Taleb, M., Quesniaux, V. F. J., & Mura, C. (2018). Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS One*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PON.E.0196921>
- Alpert, P. T. (2017). The Role of Vitamins and Minerals on the Immune System. <http://Dx.Doi.Org/10.1177/1084822317713300>, 29(3), 199–202. <https://doi.org/10.1177/1084822317713300>
- Aribi, M., D Mennechet, F. J., Touil-Boukoffa, C., & Bassaganya-Riera, J. (2023). Editorial: The role of vitamin D as an immunomodulator OPEN ACCESS EDITED AND REVIEWED BY. *Front. Immunol.*, 14, 1186635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186635>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.03.011>
- Besold, A. N., Culbertson, E. M., & Culotta, V. C. (2016). The Yin and Yang of copper during infection. *Journal of Biological Inorganic Chemistry: JBIC: A Publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*, 21(2), 137–144. <https://doi.org/10.1007/S00775-016-1335-1>
- Biesalski, H. K. (2016). Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1372(1), 53–64. <https://doi.org/10.1111/NYAS.13145>
- Bscheider, M., & Butcher, E. C. (2016). Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*, 148(3), 227. <https://doi.org/10.1111/IMM.12610>
- Buchmann, K. (2014). Evolution of Innate Immunity: Clues from Invertebrates via Fish to Mammals. *Frontiers in Immunology*, 5(SEP). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2014.00459>
- BPOM RI. (2018). Laporan Tahunan BPOM 2017. Jakarta.
- BPOM RI. (2019). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 17 Tahun 2019 tentang Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan.
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/NU9111211>
- Carrillo, J. L. M., García, F. P. C., Coronado, O. G., García, M. A. M., Cordero, J. F. C., Carrillo, J. L. M., García, F. P. C., Coronado, O. G., García, M. A. M., & Cordero, J. F. C. (2017). Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens. *Physiology and Pathology of Immunology*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.70556>
- Carvalho, J. T. G., Schneider, M., Cuppari, L., Grabulosa, C. C., Aoike, D. T., Redublo, B. M. Q., Batista, M. C., Cendoroglo, M., Moyses, R. M., & Dalboni, M. A. (2017). Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: A randomized controlled pilot trial. *PLoS ONE*, 12(6), e0179540. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0179540>
- Cavaillon, J.-M. (2018). *Historical links between toxinology and immunology*. 76, 19. <https://doi.org/10.1093/femspd/fty019>
- Clark, A., & Mach, N. (2016). Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Frontiers*

- in *Immunology*, 7(DEC).  
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00627>
- Dlozi, P. N., Gladchuk, A., Crutchley, R. D., Keuler, N., Coetzee, R., & Dube, A. (2022). Cathelicidins and defensins antimicrobial host defense peptides in the treatment of TB and HIV: Pharmacogenomic and nanomedicine approaches towards improved therapeutic outcomes. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 151. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2022.113189>
- Dutra, F. F., & Bozza, M. T. (2014). Heme on innate immunity and inflammation. *Frontiers in Pharmacology*, 5. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2014.00115>
- Fritsche, S., Wang, X., & Jung, C. (2017). Recent Advances in our Understanding of Tocopherol Biosynthesis in Plants: An Overview of Key Genes, Functions, and Breeding of Vitamin E Improved Crops. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 6(4). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX6040099>
- Gao, X., Zhang, Z., Li, Y., Shen, P., Hu, X., Cao, Y., & Zhang, N. (2016). Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Following *S. aureus* Infection by Regulating TLR2-Related Pathways in the Mouse Mammary Gland. *Biological Trace Element Research*, 172(2), 449–457. <https://doi.org/10.1007/S12011-015-0614-Y>
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients 2020, Vol. 12, Page 236*, 12(1), 236. <https://doi.org/10.3390/NU12010236>
- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition: 9781259584732: *Medicine & Health Science Books @ Amazon.com*. (2017). Retrieved December 23, 2024, from [https://www.amazon.com/Goodman-Gilmans-Pharmacological-Basis-Therapeutics/dp/1259584739?tag=googhydr-20&hvqmt=&hvbmt=%7BBidMatchType%7D&hvdev=c&ref=pd\\_sl\\_1ehi8sny9z\\_e](https://www.amazon.com/Goodman-Gilmans-Pharmacological-Basis-Therapeutics/dp/1259584739?tag=googhydr-20&hvqmt=&hvbmt=%7BBidMatchType%7D&hvdev=c&ref=pd_sl_1ehi8sny9z_e)
- Haiqing Cai, Chen, L., Yin, C., Liao, Y., Meng, X., Lu, C., Tang, S., Li, X., & Wang, X. (2020). The effect of micro-nutrients on malnutrition, immunity and therapeutic effect in patients with pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 125. <https://doi.org/10.1016/J.TUBE.2020.101994>
- Haryanto, B.; Suksmasari, T.; Wintergerst, E.; Maggini, S. (2015). *Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. Vitam. Miner. 4, 1–15.* - Google Search. (n.d.). Retrieved December 23, 2024, from <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Haryanto%2C+B.%3B+Suksmasari%2C+T.%3B+Wintergerst%2C+E.%3B+Maggini%2C+S.+2015.+Multivitamin+supplementation+supports+immune+function+and+ameliorates+conditions+triggered+by+reduced+air+quality.+Vitam.+Miner.+4%2C+1%E2%80%9315.&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
- Hu, T., Xu, H., Wang, C., Qin, H., & An, Z. (2018). Magnesium enhances the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting activated macrophage-induced inflammation. *Scientific Reports 2018 8:1*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21783-2>
- Huang, Z.; Liu, Yu.; Qi, G. Brand, D. Zheng, S.G. (2018). *Role of Vitamin A in the Immune System. J. Clin. Med. 7, 258.*Haryanto, B.; Suksmasari, T.; Wintergerst, E.; Maggini, S. 2015. *Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. Vitam. Miner. 4, 1–15.* - Google Search. Retrieved December 23, 2024, from <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Huang%2C+Z.%3B+Liu%2C+Yu.%3B+Qi%2C+G.+Brand%2C+D.+Zheng%2C+S.G.+2018.+Role+of+Vitamin+A+in+the+Immune+System.+J.+Clin.+Med.+7%2C+258.Haryanto%2C+B.%3B+Suksmasari%2C+T.%3B+Wintergerst%2C+E.%3B+Maggini%2C+S.+2015.+Multivitamin+supplementation+supports+immune+function+and+ameliorates+conditions+triggered+by+reduced+air+quality.+Vitam.+Miner.+4%2C+1%E2%80%9315.&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
- Humas BPOM RI. (2020). Bijak Manfaatkan Obat Herbal dan Suplemen Kesehatan untuk Daya Tahan Tubuh menghadapi Pandemi COVID-19. <https://www.pom.go.id/new/>.Diakses tanggal 14 Februari 2021.

- Imdad, A.; Ahmed, Z.; Bhutta, Z.A. (2016). Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants one to six months of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(9): CD007480. doi: 10.1002/14651858.CD007480.pub3
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16(4), 343–353. <https://doi.org/10.1038/NI.3123>
- Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1), 11–24. <https://doi.org/10.1007/S10787-017-0309-4>
- Jirillo, E., José Pérez-Cano, F., Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M., & Meydani, S. N. (2019). Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology* | *Www.Frontiersin.Org*, 1, 3160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03160>
- Julier, Z., Park, A. J., Briquez, P. S., & Martino, M. M. (2017). Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomaterialia*, 53, 13–28. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2017.01.056>
- Khor, B. H., Tiong, H. C., Tan, S. C., Wong, S. K., Chin, K. Y., Karupaiah, T., Ima-Nirwana, S., & Gafor, A. H. A. (2021). Effects of tocotrienols supplementation on markers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 16(7), e0255205. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PON.0255205>
- Kieliszek, M. (2019). Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24071298>
- Lee, G. Y., & Han, S. N. (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/NU10111614>
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4), 487–494. <https://doi.org/10.1002/IUB.1976>
- Lidyana, V. (2020). Berita Ekonomi Bisnis. Penjualan Obat dan Suplemen Naik, BPOM 'Patroli' di Toko Online. <https://finance.detik.com/berita-ekonomi-bisnis/d-5020951/>. Diakses tanggal 19 Februari 2021
- Lu, L., Lan, Q., Li, Z., Zhou, X., Gu, J., Li, Q., Wang, J., Chen, M., Liu, Y., Shen, Y., Brand, D. D., Ryffel, B., Horwitz, D. A., Quismorio, F. P., Liu, Z., Li, B., Olsen, N. J., & Zheng, S. G. (2014). Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(33). <https://doi.org/10.1073/PNAS.1408780111>
- Maggini, S., Pierre, A., & Calder, P. C. (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/NU10101531>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 14(Suppl 2). <https://doi.org/10.1186/S13223-018-0278-1>
- Maywald, M., Wang, F., & Rink, L. (2018). Zinc supplementation plays a crucial role in T helper 9 differentiation in allogeneic immune reactions and non-activated T cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 50, 482–488. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2018.02.004>
- Mène-Saffrané, L. (2017). Vitamin E Biosynthesis and Its Regulation in Plants. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX7010002>
- Mihajlovic, M., Fedecostante, M., Oost, M. J., Steenhuis, S. K. P., Lentjes, E. G. W. M., Maitimu-Smeele, I., Janssen, M. J., Hilbrands, L. B., & Masereeuw, R. (2017). Role of Vitamin D in Maintaining Renal Epithelial Barrier Function in Uremic Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2531. <https://doi.org/10.3390/IJMS18122531>
- Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. (2019). Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. *Nutrition and Immunity*, 103–114.

- [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_6)
- Moore, A., & Khanna, D. (2023). The Role of Vitamin C in Human Immunity and Its Treatment Potential Against COVID-19: A Review Article. *Cureus*, *15*(1). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.33740>
- Mousavi, S., Bereswill, S., & Heimesaat, M. M. (2019). Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *European Journal of Microbiology & Immunology*, *9*(3), 73–79. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00016>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, *60*(3), 275–301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Nkengfack, G., Englert, H., & Haddadi, M. (2019). Selenium and Immunity. *Nutrition and Immunity*, 159–165. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_9)
- (PDF) *A Concise Review of Immune System and Natural Immune Modulators*. (n.d.-a). Retrieved December 23, 2024, from [https://www.researchgate.net/publication/352678457\\_A\\_Concise\\_Review\\_of\\_Immune\\_System\\_and\\_Natural\\_Immune\\_Modulators](https://www.researchgate.net/publication/352678457_A_Concise_Review_of_Immune_System_and_Natural_Immune_Modulators)
- (PDF) *A Concise Review of Immune System and Natural Immune Modulators*. (n.d.-b). Retrieved December 23, 2024, from [https://www.researchgate.net/publication/352678457\\_A\\_Concise\\_Review\\_of\\_Immune\\_System\\_and\\_Natural\\_Immune\\_Modulators](https://www.researchgate.net/publication/352678457_A_Concise_Review_of_Immune_System_and_Natural_Immune_Modulators)
- Peterson, C. T., Rodionov, D. A., Peterson, S. N., & Osterman, A. L. (2020). B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*, *12*(11), 1–23. <https://doi.org/10.3390/NU12113380>
- Raederstorff, D., Wyss, A., Calder, P. C., Weber, P., & Eggersdorfer, M. (2015). Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *The British Journal of Nutrition*, *114*(8), 1113–1122. <https://doi.org/10.1017/S000711451500272X>
- Rautiainen, S., Manson, J.E., Lichtenstein, A.H., Sesso, H.D. (2016). Dietary supplements and disease prevention: a global overview. *Nat Rev endocrinol* *12*(7): 407-420
- Riera Romo, M., Pérez-Martínez, D., & Castillo Ferrer, C. (2016). Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*, *148*(2), 125–139. <https://doi.org/10.1111/IMM.12597>
- Rink, L., & Gabriel, P. (2000). Zinc and the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *59*(4), 541–552. <https://doi.org/10.1017/S0029665100000781>
- Romano, M., Fanelli, G., Albany, C. J., Giganti, G., & Lombardi, G. (2019). Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, *10*(JAN). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00043>
- Roy, S., & Awasthi, A. (2019). Vitamin A and the Immune System. *Nutrition and Immunity*, 53–73. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_3)
- Sassi, F., Tamone, C., & D'amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, *10*(11). <https://doi.org/10.3390/NU10111656>
- Shah, K., Varna, V. P., Sharma, U., & Mavalankar, D. (2022). Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, *115*(10), 665–672. <https://doi.org/10.1093/QJMED/HCAC040>
- Shahidi, F., & De Camargo, A. C. (2016). Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(10), 1745. <https://doi.org/10.3390/IJMS17101745>
- Stach, K., Stach, W., & Augoff, K. (2021). Vitamin B6 in Health and Disease. *Nutrients*, *13*(9). <https://doi.org/10.3390/NU13093229>
- Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*, *5*(4). <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>
- Todorova, T. T., Ermenlieva, N., Tsankova, G., Todorova, T. T., Ermenlieva, N., & Tsankova, G. (2017). Vitamin B12: Could It Be a Promising Immunotherapy? *Immunotherapy - Myths, Reality, Ideas, Future*. <https://doi.org/10.5772/65729>
- Wang, Z., Zeng, Y., Jia, H., Yang, N., Liu, M., Jiang, M., & Zheng, Y. (2022). Bioconversion of vitamin D3 to bioactive calcifediol and calcitriol as high-value compounds. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, *15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S13068->



022-02209-8/FIGURES/4

- Ward E. (2014). Addressing nutritional gaps with multivitamin and mineral supplements. *Nutr J.* 13(72); 1-10.
- Wessels, I., & Rink, L. (2020). Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 77. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2019.108240>
- Wessels, I., Rolles, B., & Rink, L. (2020). The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01712>
- Weyh, C., Krüger, K., Peeling, P., & Castell, L. (2022). The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/NU14030644>
- Widasari, L., Chalid, M. T., Jafar, N., Thaha, A. R., & Dirpan, A. (2020). The Role of Multimicronutrients on Improving Better Pregnancy Outcomes: A literature review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(8), 550–553. <https://doi.org/10.31838/SRP.2020.8.78>
- Wishart, K. (2017). *Increased Micronutrient Requirements during Physiologically Demanding Situations: Review of the Current Evidence*.
- Wiysonge, C. S., Ndze, V. N., Kongnyuy, E. J., & Shey, M. S. (2017a). Vitamin A supplements for reducing mother-to-child HIV transmission. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9), CD003648. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003648.PUB4>
- Wiysonge, C. S., Ndze, V. N., Kongnyuy, E. J., & Shey, M. S. (2017b). Vitamin A supplements for reducing mother-to-child HIV transmission. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9), CD003648. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003648.PUB4>
- Woodruff, T. J., Janssen, S. J., Guillette, L. J., & Giudice Frontmatter, L. C. (2024). *Assessment 978-0-521-51952-6-Environmental Impacts on Reproductive Health and Fertility Edited*. Retrieved December 23, 2024, from [www.cambridge.org](http://www.cambridge.org)
- Xie, Z., Chen, J., Zheng, C., Wu, J., Cheng, Y., Zhu, S., Lin, C., Cao, Q., Zhu, J., & Jin, T. (2017). 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> -induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. *Immunology*, 152(3), 414–424. <https://doi.org/10.1111/IMM.12776>
- Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., & Kunisawa, J. (2019). Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in Nutrition*, 6. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2019.00048>