

Imunonutrisi: Komponen dan Perannya

Dian Isti Angraini

Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit infeksi saluran nafas (ISPA) terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, terutama pada usia-usia rentan yaitu balita dan lansia, yang disebabkan karena sistem imunitas yang tidak baik. Perkembangan ilmu gizi memformulasikan suatu konsep imunonutrisi yaitu kumpulan zat gizi spesifik seperti protein (khususnya arginin dan glutamin), nukleotida, asam lemak omega-3, antioksidan (vitamin A, vitamin C, dan vitamin E) dan mineral (zink) yang diberikan sendiri ataupun bersama-sama, memiliki pengaruh terhadap parameter imunologik dan inflamasi. Protein diserap tubuh dalam bentuk asam amino. Arginin dan glutamin merupakan bentuk asam amino yang lebih efektif dalam memelihara fungsi imun tubuh dan penurunan infeksi paska pembedahan. Arginin mempengaruhi fungsi limfosit T, penyembuhan luka, pertumbuhan tumor dan sekresi hormon insulin, prolaktin dan growth hormone. Suplemen arginin pada pasien paska bedah memberi pengaruh positif pada sel-T dan penyembuhan luka. Glutamin berfungsi sebagai bahan bakar dalam merangsang limfosit dan makrofag, meningkatkan fungsi limfosit T dan neutrophil, prekursor sintesis nukleotida, sebagai sumber energi sel termasuk sel epitel gastrointestinal, limfosit, fibroblast dan retikulosit. Zink penting bagi perkembangan berbagai komponen selular dalam sistem imun, terutama limfosit T, dan aktivitas sel-sel tersebut. Suplementasi zink juga efektif dalam menurunkan insiden infeksi pada lansia, pasien sickle cell disease (SCD) dan infeksi saluran nafas pada anak, dengan mengurangi stres oksidatif dan mediator inflamasi sitokin seperti TNF- α dan IL-1 β pada lansia dan pasien SCD. Selain itu likopen, asam folat, zat besi, vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin D dan vitamin E juga memiliki efek merangsang komponen sistem imun, baik imunitas spesifik maupun non spesifik dan juga berperan sebagai antioksidan tubuh untuk menangkap radikal bebas.

Kata Kunci: imunonutrisi, penyakit infeksi, sistem imun

Pendahuluan

Dalam dua dekade terakhir, terjadi perubahan penyebab kematian terbesar pada negara berkembang yaitu dari penyakit menular menjadi penyakit tidak menular. Di Indonesia, terjadi penurunan penyakit infeksi (diare, pertusis, difteri, campak, malaria, tetanus) tetapi terjadi peningkatan penyakit infeksi lainnya (tuberkulosis, tifus, hepatitis), peningkatan penyakit degeneratif, penyakit kritis dan imunodefisiensi.¹ Berdasarkan data Riskesdas 2007, prevalensi ISPA adalah >35% (pada balita) dan cenderung semakin meningkat dengan bertambahnya usia.² Pasien dengan infeksi kronis, penyakit keganasan, imunodefisiensi dan penyakit

kritis akan mengalami malnutrisi, yang akan menyebabkan timbulnya gangguan pada fungsi sistem imun tubuh.³

Perkembangan ilmu gizi klinik akhir-akhir ini telah memformulasikan imunonutrisi sebagai nutrisi pendukung pasien-pasien dengan penurunan atau ancaman penurunan fungsi imunitas tubuh. Imunonutrisi berkaitan erat dengan perjalanan klinis pasien penyakit kritis maupun yang mengalami tindakan pembedahan, kondisi dimana sering dibutuhkan adanya nutrisi tambahan baik menggunakan jalur enteral maupun parenteral.⁴

Definisi Imunonutrisi

Imunonutrisi adalah kumpulan zat gizi spesifik seperti protein (khususnya arginin dan glutamin), nukleotida, asam lemak omega-3, antioksidan (vitamin A, vitamin C, dan vitamin E) dan mineral (zink) yang diberikan sendiri ataupun bersama-sama, memiliki pengaruh terhadap parameter imunologik dan inflamasi yang telah terbukti secara klinis dan laboratorik.^{3,5}

Lebih lanjut lagi, imunonutrisi digambarkan sebagai kemampuan untuk memodulasi dan memperbaiki inflamasi dan respon imun oleh zat gizi tertentu atau substansi makanan spesifik yang dikonsumsi dalam jumlah tertentu dalam diet.⁶ Substansi yang digolongkan imunonutrisi tersebut diantaranya adalah arginin, glutamin, branched chain amino acids (BCAA), taurin, asam lemak omega-3 eicosapentanoic acid (EPA) dan omega-6, nukleotida, antioksidan (likopen, vitamin A, vitamin C, vitamin E), vitamin B, vitamin D, seng (Zn), zat besi (Fe), dan asam folat.⁴

Imunonutrisi dan Perannya

Sistem imun memerlukan zat gizi esensial untuk dapat berfungsi secara efisien. Zat gizi yang berperan dalam sistem imun yaitu protein (arginin, glutamin), asam lemak (omega-3, omega-6), vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, zink, zat besi dan selenium.⁷ Target potensial imunonutrisi adalah fungsi barier mukosa usus, pertahanan seluler serta inflamasi lokal dan sistemik.⁴ Umumnya terapi imunonutrisi dilaksanakan pada pasien-pasien dengan penurunan imunitas akibat penyakit atau trauma berat.⁸

Banyak studi yang dilakukan untuk mengetahui fungsi dari berbagai komponen imunonutrisi. Studi RCT pada pasien dewasa

rawat inap di China yang akan menjalani operasi gastrointestinal, dengan diberikan suplementasi imunonutrisi (arginin, glutamin, asam lemak omega-3, dan asam ribonukleat) perioperatif menunjukkan hasil bahwa pemberian imunonutrisi terbukti efektif dan aman dalam menurunkan risiko infeksi post operatif dan mengurangi lama rawat inap post operatif.⁹ Studi lain pada pasien trauma multipel yang dirawat di ICU yang diberikan imunonutrisi enteral (glutamin, arginin, asam lemak omega-3, nukleotida) menunjukkan angka angka limfosit perifer (TLC), immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) dan sel limfosit-T 9CD-4, CD4/DC8) yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang mendapat nutrisi enteral saja; disimpulkan bahwa imunonutrisi enteral dapat memperbaiki fungsi imunitas seluler dan humoral.¹⁰

Protein sangat penting dalam tubuh karena berperan dalam pembentukan sel dan jaringan tubuh, memperbaiki sel yang rusak serta memelihara jaringan otot.¹¹ Protein diserap tubuh dalam bentuk asam amino. Arginin dan glutamin merupakan bentuk asam amino yang lebih efektif dalam memelihara fungsi imun tubuh dan penurunan infeksi paska pembedahan.¹² Asupan imunonutrisi (protein, vitamin A, vitamin C, vitamin E) berhubungan dengan angka limfosit pada lansia, dimana asupan yang kurang berhubungan dengan angka limfosit yang rendah.¹³

Arginin

Arginin mempengaruhi fungsi limfosit T, penyembuhan luka, pertumbuhan tumor dan sekresi hormon insulin, prolaktin dan growth hormone.¹² Suplemen arginin pada pasien paska bedah memberi pengaruh positif pada sel-T dan penyembuhan luka.⁴ Peran arginin dalam penyembuhan luka dengan

merangsang sintesis kolagen.¹⁴ Arginin yang terkandung dalam suplementasi imunonutrisi pada pasien bedah gastrointestinal dapat menstimulasi proliferasi sel-T, produksi IL-2, efek sitotoksik sel NK dan lymphokine activated killer cells, serta memproduksi nitrit oxide untuk meningkatkan efek makrofag dan aktivitas bakterisidal.⁹ Tetapi, pemberian arginin merupakan kontraindikasi pada pasien sepsis karena menimbulkan vasodilatasi dan meningkatkan reaksi inflamasi.⁸

Glutamin

Glutamin merupakan asam amino bebas yang sangat banyak ditubuh manusia. Glutamin merupakan asam amino yang secara nutrisi non esensial, mempunyai lintasan biosintesis yang pendek. Pada keadaan tertentu sifat non esensial dari glutamin ini dapat berubah menjadi esensial (conditionally essentials). Sifat esensial ini memberi pengertian bahwa pada keadaan ini kebutuhan akan glutamin tidak lagi tercukupi melalui biosintesis dari asam amino non esensial endogen, tetapi diperbolehkan asupan dari luar untuk menjamin keseimbangan nitrogen dalam tubuh. Glutamin disintesis dalam sitosol di banyak jaringan, tetapi dimetabolisme oleh enzim glutaminase di mitokondria dan digunakan dalam jumlah yang besar pada jaringan yang tidak mensintesisnya, dan hal ini yang menjadi kunci pentingnya glutamin dalam metabolisme. Glutamin penting untuk menjaga integritas dan fungsi metabolisme pada jaringan yang aktif seperti sel-sel pada sistem imun tubuh yang menunjukkan ketergantungannya terhadap glutamin.¹⁵

Glutamin berfungsi sebagai bahan bakar dalam merangsang limfosit dan makrofag, meningkatkan fungsi limfosit T dan neutrofil.¹² Glutamin juga merupakan prekursor sintesis nukleotida, sebagai sumber

energi sel termasuk sel epitel gastrointestinal, limfosit, fibroblast dan retikulosit, komponen yang penting pada pembentukan glutathione dan merupakan antioksidan yang berfungsi memproteksi jaringan dari cedera yang diakibatkan senyawa radikal bebas, baik radikal bebas yang dihasilkan pada saat syok/iskemik maupun cedera reperfusi pasca iskemik. Glutathione juga membantu ginjal untuk mengekskresikan urea dan acid load. Kadar glutathione pada pasien-pasien rawatan Intensive Care Unit (ICU) berkorelasi dengan kadar glutamin dan glutamat. Glutamin telah dibuktikan dapat memproteksi sel enterosit melalui aktivasi Heat Shock Protein 70 (HSP 70), sebagai prekursor arginin, penyedia suplai adenosine triphosphate dalam sel dan memproteksi sel dengan cara mendegradasi protein-protein yang rusak.^{4,14,15} Kadar glutamin dapat turun sampai tingkat terendah; sepersepuluh dari keadaan sehat, pada keadaan stress berat seperti luka bakar atau infeksi berat. Pada keadaan kritis kadar glutamin berada pada tingkat terendah dalam waktu 72 jam. Defisiensi glutamin pada awal sepsis atau penyakit kritis, berhubungan dengan peningkatan resiko mortalitas.⁸

Studi menunjukkan peranan glutamin dalam perbaikan atrofi mukosa akibat nutrisi parenteral dalam waktu lama, perbaikan fungsi imun spesifik dan usus, serta mengurangi episode translokasi bakteri dan sepsis klinis.⁴ Glutamin dapat melindungi sel-sel, jaringan dan organ tubuh dari stres dan cedera melalui mekanisme berikut, yaitu membatasi aktivasi NF (nuclear factor)-kB, menjaga keseimbangan antara sitokin pro dan anti inflamasi, menurunkan akumulasi dari neutrofil, meningkatkan integritas sel mukosa usus serta fungsi sel imun, dan ekspresi dari Heat Shock Protein yang ditingkatkan. Glutamin akan meningkatkan kadar glutathione di jaringan, yang akan berperan mencegah

aktivasi dari NF-kB dan meningkatkan kapasitas dari antioksidan. Peran glutamin pada penanganan sepsis adalah melalui proteksi terhadap integritas sel mukosa usus sehingga perpindahan mikroorganisme dan endotoksin ke pembuluh darah dapat dicegah. Selain itu glutamin menggiatkan sistem imun, meningkatkan aktivitas sel limfosit untuk bersiap-siap menghadapi infeksi. Glutamin akan menstimulasi pembentukan protein melalui sintesis Deoxy Ribo Nucleic Acid (DNA) dan meningkatkan penambahan tinggi dan jumlah vili mukosa usus. Beberapa studi invitro menunjukkan bahwa glutamin dapat menstimulasi proliferasi dari sel T limfosit dan pembentukan interleukin, serta meningkatkan fungsi monosit. Pemberian glutamin pada pasien kritis menunjukkan prognosis yang jauh lebih baik dengan mempertahankan lapisan usus yang fisiologis dan menurunkan frekuensi terjadinya infeksi.

Mekanisme pertahanan sel bergantung pada kadar normal glutamin yang tersedia yang akan merespon tantangan yang datang dari luar. Selain meregulasi fungsi imun dan mengatur metabolisme sel, glutamin juga menunjukkan efek positif pada oksidasi glukosa dan pengaturan insulin pada beberapa penelitian. Pada pasien trauma dan kritis, pemberian suplemen glutamin secara parenteral meningkatkan sensitivitas dari insulin dan merangsang pelepasan insulin oleh sel β pankreas sehingga akan membantu perbaikan kadar glukosa pada pasien dengan obesitas dan penyakit diabetes melitus tipe 2, walaupun mekanisme kerja yang mendasarinya sampai saat ini masih belum diketahui.¹⁵

Pemberian glutamin juga dapat mengurangi angka mortalitas pada pasien ICU di satu jam pertama dan meningkatkan masa perawatan selama 6 bulan pada pasien trauma dan yang

mengalami pembedahan yang dirawat di ICU.^{16,17} Studi metaanalisis menunjukkan suplementasi glutamin dapat menurunkan resiko infeksi dan kematian pada pasien-pasien serious illness.¹⁸

Taurin

Taurin merupakan salah satu asam amino yang banyak dijumpai pada berbagai macam sel, yang berperan dalam stabilisasi membran sel, osmoregulasi dan regulasi influx kalsium, peran imunomodulator dengan efek antioksidan dan kemampuannya untuk memperbaiki leukosit serta mengatur pelepasan sitokin pro-inflamasi. Suplementasi taurin juga mempengaruhi sistem imun dengan down regulating pelepasan TNF- α dan unregulating kapasitas antibacterial, yang bisa dinilai dengan makrofag superoksida peritoneal. Pada netrofil, taurin merupakan modulator potensial dari mieloperoksidase, yang merupakan enzim utama pada rantai respirasi.¹⁴

Asam Lemak Omega 3 dan 6

Asam eikosapentaenoik (EPA) yang merupakan salah satu asam lemak omega-3, memiliki efek anti-tumor dan anti-kaheksia pada murine dengan adenocarcinoma colon melalui inhibisi proteolysis inducing factors (PIF). PIF merupakan salah satu faktor penyebab perubahan metabolik yang menyebabkan hipermetabolisme dan anoreksia. EPA juga berperan dalam normalisasi beberapa perubahan metabolik pada proses keganasan yang mencegah kenaikan berat badan pada penderita kanker pankreas dengan kaheksia, dengan menyebabkan penurunan bermakna produksi IL-6, kenaikan konsentrasi insulin dan penurunan ekskresi PIF. Penambahan EPA dan asam dokosaheksaenoik (DHA) ke dalam

formula nutrisi enteral pasien dengan stress metabolik dapat menurunkan mediator proinflamasi.⁴ Studi yang dilakukan pada pasien kanker kolorektal yang diberikan suplementasi arginin dan asam lemak omega-3 pada nutrisi enteral perioperatif, menunjukkan adanya penurunan peningkatan reseptor IL-6 dan IL-1 dan peningkatan reseptor α IL-2 serta penurunan risiko infeksi post operatif. Sekresi IL-6, IL-1 dan TNF- α diinisiasi dengan adanya respon pro-inflamasi.¹⁴

Defisiensi asam linoleat (asam lemak omega 6) akan menekan respons antibodi, dan kelebihan asupan asam linoleat menghilangkan fungsi sel T. Konsumsi tinggi asam lemak omega 3 dapat menurunkan sel T-helper dan produksi sitokin.¹²

Nukleotida (RNA)

RNA, khususnya urasil, berperan penting dalam maturasi normal limfosit, juga dapat meningkatkan efek penekanan immunosupresilimfosit-T yang disebabkan bakteri pada hewan coba.⁹

Zink

Zink penting bagi perkembangan berbagai komponen selular dalam sistem imun, terutama limfosit T, dan aktivitas sel-sel tersebut. Aktivitas tersebut meliputi kemotaksis, aktivitas fagositik, dan semburan oksidatif. Kadar zink dalam plasma menurun ketika terjadi infeksi, sehingga patogen mungkin kekurangan zink yang sangat dibutuhkan; selain itu hal ini mungkin merupakan respon perlindungan yang penting terhadap efek pro-oksidan yang mungkin timbul.¹⁹

Banyak penelitian yang menemukan manfaat suplementasi zink pada diare anak, hepatitis

C, shigellosis, lepra, tuberkulosis, pneumoni, infeksi saluran nafas bawah, common cold, leishmaniasis. Suplementasi zink juga efektif dalam menurunkan insiden infeksi pada lansia, pasien sickle cell disease (SCD) dan infeksi saluran nafas pada anak, dengan mengurangi stres oksidatif dan mediator inflamasi sitokin seperti TNF- α dan IL-1 β pada lansia dan pasien SCD.²⁰ Zink menurunkan gejala dan lama penyakit influenza. Secara tidak langsung mempengaruhi fungsi imun melalui peran sebagai kofaktor dalam pembentukan DNA, RNA, dan protein sehingga meningkatkan pembelahan selular. Defisiensi Zn secara langsung menurunkan produksi limfosit T, respons limfosit T untuk stimulasi/rangsangan, dan produksi IL-2.¹² Kekurangan zink dalam tubuh dapat menghambat proses pertumbuhan, gangguan kematangan seksual, penurunan daya kekebalan tubuh, gangguan fungsi pankreas, gangguan pembentukan kilomikron, kerusakan permukaan saluran cerna, gangguan metabolisme vitamin A, gangguan kelenjar tiroid dan laju metabolisme, gangguan nafsu makan, penurunan ketajaman indera rasa serta memperlambat penyembuhan luka.²¹

Likopen

Likopen merupakan pigmen alami berwarna merah yang kita temui pada tanaman seperti tomat, cabai, semangka, pepaya dan lain-lain. Aktivitas likopen sebagai antioksidan jauh lebih baik dari vitamin A, vitamin C, vitamin E dan karotenoid lain; yang lebih efektif dalam mereduksi dampak buruk radikal bebas. Keberadaan likopen di paru-paru diperlukan untuk melindungi limfosit dari kerusakan yang disebabkan oleh NO₂. Selain efek pencegahan, likopen juga mampu menghambat proliferasi sel kanker agar tidak

menjadi agresif.²² Likopen juga dapat meningkatkan konsentrasi sel Natural Killer (NK).¹²

Studi yang dilakukan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Iran menunjukkan bahwa likopen dapat mencegah komplikasi jangka panjang DM berupa aterogenesis, dengan menghambat pembentukan malondialdehid-lowdensitylipoprotein (MDA-LDL) yang dapat mempengaruhi sel T pada respon imun humoral.²³

Asam folat

Asam folat dapat meningkatkan sistem imun pada kelompok usia lanjut. Studi di Canada pada sekelompok hewan tikus melalui pemberian asam folate dapat meningkatkan distribusi sel T dan respons mitogen (pembelahan sel untuk meningkatkan respons imun).¹²

Zat besi (Fe)

Peran zat besi dalam sistem imun bersifat kompleks. Status zat besi yang rendah mengganggu kemampuan neutrofil untuk membunuh zat patogen, dan proliferasi limfosit.¹⁹ Zat besi juga mempengaruhi imunitas humoral dan selular dan menurunkan produksi IL-1.¹²

Vitamin E

Vitamin E dapat melindungi sel dari degenerasi yang terjadi pada proses penuaan. Studi yang dilakukan oleh Simin Meydani, PhD. di Boston menyimpulkan bahwa vitamin E dapat membantu peningkatan respons imun pada penduduk lanjut usia. Vitamin E adalah antioksidan yang melindungi sel dan jaringan dari kerusakan secara bertahap akibat oksidasi yang berlebihan. Akibat penuaan pada respons imun adalah oksidatif secara alamiah sehingga harus dimodulasi oleh vitamin E.¹² Karena dapat bertindak sebagai antioksidan,

vitamin E dapat mencegah terbentuknya lipofuchsin yaitu pigmen karakteristik proses penuaan (aging process) yang muncul sebagai bintik-bintik coklat pada kulit.²⁴

Vitamin C

Vitamin C memiliki peranan penting dalam pembentukan kolagen sehingga diperlukan untuk menjaga keutuhan pembuluh darah. Vitamin C merupakan antioksidan kuat yang larut dalam air, sehingga tersebar di seluruh bagian tubuh. Vitamin C sangat poten untuk menyapu radikal bebas, dan terkadang kerjanya bersamaan dengan vitamin E.^{8,25} Vitamin C meningkatkan level interferon dan aktivitas sel imun pada orang tua, meningkatkan aktivitas limfosit dan makrofag, serta memperbaiki migrasi dan mobilitas leukosit dari serangan infeksi virus, contohnya virus influenza.¹² Pada keadaan infeksi, vitamin C memiliki efek menetralkan peningkatan oksigen radikal yang disebabkan aktivasi dari limfosit.²⁶ Konsentrasi vitamin C dalam leukosit tinggi, dan menurun seiring dengan perjalanan suatu infeksi, karena diencerkan oleh sel-sel baru yang kadar vitaminnya rendah. Neutrofil mengandung vitamin C dalam jumlah besar sebagai pelindung terhadap banyaknya oksidatif. Akan tetapi, asupan vitamin C yang sangat berlebihan (>600 mg per hari) dapat menghambat pembentukan superoksida dan menurunkan efektivitas neutrophil.¹⁹

Vitamin A

Vitamin A berperan penting dalam imunitas nonspesifik melalui proses pematangan sel-sel T dan merangsang fungsi sel T untuk melawan antigen asing, menolong mukosa membran termasuk paru-paru dari invasi mikroorganisme, menghasilkan air, epitel, dan garam organik, serta menurunkan mortalitas campak dan diare.^{12,9} Beta karoten (prekursor vitamin A) meningkatkan jumlah

monosit, dan mungkin berkontribusi terhadap sitotoksik sel T, sel B, monosit, dan makrofag.¹² Pada banyak negara berkembang, dimana asupan vitamin A terlalu rendah maka vitamin A dosis tinggi dapat diberikan sebagai suplementasi dosis tunggal untuk mencegah infeksi pada anak.¹⁹ Gabungan/kombinasi vitamin A, C, dan E secara signifikan memperbaiki jumlah dan aktivitas sel imun pada orang tua. Hal itu didukung oleh studi yang dilakukan di Perancis terhadap penghuni Panti Wreda tahun 1997. Mereka yang diberikan suplementasi multivitamin (A, C, dan E) memiliki infeksi pernapasan dan urogenital lebih rendah daripada kelompok yang hanya diberikan placebo.¹²

Vitamin D

Mekanisme peningkatan sistem imunitas vitamin D dilakukan melalui stimulasi ekspresi cathelicidin (peptida yang berfungsi meningkatkan imunitas innate dan memicu destruksi antigen) serta membantu sintesis sitokin pada limfosit T dan sintesis imunoglobulin pada limfosit B.^{12,27} Defisiensi vitamin D diasosiasikan dengan gagal jantung kongestif dan peningkatan faktor inflamasi, meliputi CRP dan IL-10.²⁷

Vitamin B

Kelompok vitamin B terlibat dengan enzim yang membuat konstituen sistem imun. Pada penderita anemia defisiensi vitamin B12 mengalami penurunan sel darah putih dikaitkan dengan fungsi imun. Setelah diberikan suplementasi vitamin B12, terdapat peningkatan jumlah sel darah putih. Defisiensi vitamin B12 pada orang tua disebabkan oleh menurunnya produksi sel parietal yang penting bagi absorpsi vitamin B12.¹² Vitamin B6 berperan dalam sintesis asam nukleat untuk pembentukan DNA dan RNA. Gangguan terhadap proses ini mempengaruhi proliferasi limfosit dan

produksi sitokin, sehingga berdampak terhadap fungsi imun pada keadaan defisiensi, dan dapat ditanggulangi dengan suplementasi.¹⁹ Pemberian vitamin B6 (koenzim) pada orang tua dapat memperbaiki respons limfosit yang menyerang sistem imun, berperan penting dalam produksi protein dan asam nukleat. Defisiensi vitamin B6 menimbulkan atrofi pada jaringan limfoid sehingga merusak fungsi limfoid dan merusak sintesis asam nukleat, serta menurunnya pembentukan antibodi dan imunitas selular.¹²

Daftar Pustaka

- Pradono J, Felly S, Kristanti M, Soemantri S. Transisi epidemiologi di Indonesia. Pertemuan Rakornas Litbangkes 2005, Bandung.
- Balitbangkes. Laporan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional 2007. Depkes RI: Jakarta, 2008.
- Krenitsky J. Immunonutrition—fact, fancy or folly?. In Parish CR (eds) Nutrition issues in gastroenterology: practical enterology. New York, 2006.
- Alrasyid H. Immunonutrition; Konsep dan kontroversi. Majalah kedokteran nusantara 2007; 40 (4): 285–290.
- Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patient?. JAMA 2001; 286:944–953
- Prins A, Visser J. Immunonutrition: a south African perspective. S Afr J Clin Nutr 2012;25(3):94–107.
- Maggini S, Wintergerst E, Beveridge S, Hornig D. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. In proceeding of the nutrition society, 1st international immunonutrition workshop 2008, Valencia Spain; 67 (OCE): E84.

- Hartono A. Terapi gizi dan diet rumah sakit. Penerbit buku kedokteran EGC: Jakarta, 2006.
- Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, Wu X. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (suppl 1): 253–257.
- Li S, Xu Y, Wang X, Liu X, Zhao L. Effects of enteral immunonutrition on immune function in patients with multiple trauma. *World J Emerg Med* 2011;2(3):206–209.
- Tirtawinata TC. Makanan dalam perspektif Al-qur'an dan ilmu gizi. Balai penerbit FK UI: Jakarta, 2006.
- Fatmah. Respon imununitas yang rendah pada tubuh manusia lanjut usia. *Jurnal Makara Kesehatan* 2006;10(1):47–53
- Tritisari KP. Hubungan antara asupan imunonutrien dan status gizi dengan angka limfosit pada lansia di Banteng Baru kecamatan Ngaglik kabupaten Sleman. Tesis. FK UGM: Yogyakarta, 2011.
- Dullo P, Vedi N. Importance of immunonutrients. *Pak J Physiol* 2010; 6(1): 50–53.
- Arifin H. Peran glutamin pada pasien dengan penyakit kritis. *Medicinus* 2011; 24(3): 8-13.
- Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997, 13(4):295–302.
- Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Aken HV, Stehle P, Bone H. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002, 30(9): 2032–2037.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002, 30(9): 2022–2029
- Barasi, ME. At a Glance Ilmu Gizi. Penerbit Erlangga: Jakarta, 2006.
- Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009, 12:646–652.
- Yuniastuti A. Gizi dan kesehatan. Graha ilmu: Yogyakarta, 2008.
- Lingga L. The healing power of anti-oxidant. PT Elex Media Komputindo: Jakarta, 2012.
- Neyestani TR, Shariat-Zadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N. The opposite associations of lycopene and body fat mass with humoral immunity in type 2 diabetes mellitus: a possible role in atherogenesis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007;6(2):79–87.
- Muchtadi D. Gizi anti penuaan dini. Alfabeta : Bandung, 2009.
- Youngson R. Antioksidan: manfaat vitamin C dan E bagi kesehatan. Arcan: Jakarta, 2005.
- Li W, Maeda N, Beck MA. Vitamin C deficiency increases the lung pathology of influenza virusinfected gulo - / - mice. *J Nutr* 2006;136:2611–2616.
- Soejitno A, Kuswardhani A. Defisiensi vitamin D: mekanisme, implikasi, dan terapi pada lansia. *CDK* 168 2009; 36(2):83