

PENGARUH SUPLEMENTASI MIKRONUTRIEN DALAM MENDUKUNG SISTEM IMUN TUBUH : STUDI META ANALISIS

Rakhesa Izzah Taqiya^{1*}, Ghazi Pradipta Arya², Vira Adistya Rachmaniar³, Rusdi⁴, Sri Rahayu⁵

Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Jakarta^{1,2,3,4,5}

*Corresponding Author : rakhesaizzahtaqiya@gmail.com

ABSTRAK

Sistem imun tubuh manusia bersifat penting karena melindungi tubuh dari patogen dan pertumbuhan sel yang abnormal, dibutuhkan mikronutrien seperti vitamin C, vitamin D, dan Zinc untuk menunjang fungsi sistem imun tubuh. Penelitian ini memiliki tujuan untuk menganalisis dan menelaah pengaruh suplemen mikronutrien seperti vitamin C, vitamin D, dan Zinc terhadap fungsi sistem imun tubuh. Waktu dilakukannya penelitian adalah bulan Oktober. Metode yang digunakan adalah meta analisis yaitu menggabungkan hasil dari beberapa studi independen yang membahas topik penelitian yang sama atau setidaknya relevan terhadap topik penelitian ini. Pencarian artikel dilakukan melalui situs pencarian artikel seperti google scholar, PubMed, Science Direct, dan sebagainya dengan kata kunci "Sistem Imun", "Mikronutrien", "Vitamin C", "Vitamin D", dan "Zinc". Data yang digunakan adalah data sekunder dari sumber literatur yang dipublikasikan pada tahun 2020 - 2024. Jumlah artikel yang dikumpulkan sebanyak 6 artikel yang terdiri dari bahasa inggris dan bahasa indonesia, artikel disaring berdasarkan kesesuaiannya dengan topik penelitian, metode, hasil, dan manfaat. Hasil analisis keenam literatur menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C dapat meningkatkan fungsi imun pada lansia dan mengurangi risiko kematian serta meningkatkan status dukungan oksigen. Suplementasi vitamin D berpengaruh terhadap lama waktu rawat inap, kebutuhan oksigen, penurunan status penanda inflamasi, dan memberikan efek imunomodulator. Suplementasi zinc dapat mencegah perburukan *Immunodeficiency syndrome* dan meningkatkan respons antibodi tubuh. Suplementasi mikronutrien (vitamin C, vitamin D, dan zinc) kepada beberapa populasi pasien dengan penyakit yang berbeda, memberikan pengaruh positif terhadap fungsi sistem imun dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif.

Kata kunci : imunomodulator, meta-analisis, mikronutrien, sistem imun

ABSTRACT

The human immune system is important because it protects the body from pathogens and abnormal cell growth, micronutrients such as vitamin C, vitamin D, and zinc are needed to support the function of the body's immune system. This study aims to analyze and examine the effect of micronutrient supplements such as vitamin C, vitamin D, and zinc on the function of the body's immune system. The time of the study was October. Article searches were carried out through article search sites such as Google Scholar, PubMed, Science Direct, and so on with the keywords "Immune System", "Micronutrients", "Vitamin C", "Vitamin D", and "Zinc". The data used is secondary data from literature sources published in 2020 - 2024. The number of articles collected was 6 articles consisting of English and Indonesian, articles were filtered based on their suitability to the research topic, methods, results, and benefits. The results of the analysis of the six literatures showed that vitamin C supplementation can improve immune function in the elderly and reduce the risk of death and improve oxygen support status. Vitamin D supplementation affects the length of hospitalization, oxygen requirements, decreased inflammatory marker status, and provides immunomodulatory effects. Zinc supplementation can prevent the worsening of Immunodeficiency syndrome and increase the body's antibody response. Micronutrient supplementation (vitamin C, vitamin D, and zinc) to several patient populations with different diseases has a positive effect on immune system function by improving the innate and adaptive immune systems.

Keywords : immunomodulator, meta-analysis, immune system, micronutrient

PENDAHULUAN

Sistem imun manusia merupakan rangkaian mekanisme yang terdapat dalam organisme untuk melindungi tubuh dari infeksi dengan cara mengenali dan menghancurkan zat-zat patogen yang menyerang. Sistem kekebalan tubuh manusia terdiri dari jaringan sel khusus yang beragam dan terlokalisasi dalam berbagai jaringan di seluruh tubuh. Sistem kekebalan tubuh juga berperan penting dalam menjaga homeostasis jaringan dengan memediasi perbaikan dan mengendalikan peradangan pada jaringan tubuh (Poon & Farber, 2020). Aktivitas sistem imun diaktifkan saat terjadi kegagalan dalam pertahanannya, yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti luka, infeksi oleh bakteri, atau masuknya virus ke dalam tubuh (Prodyanatasari, 2023).

Sistem imun mencakup semua struktur dan proses yang berfungsi memberikan perlindungan bagi tubuh terhadap patogen dan pertumbuhan sel yang abnormal. Sistem ini dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu sistem imun bawaan (*innate*) dan sistem imun adaptif (*adaptive*). Sistem imun bawaan bersifat non spesifik dan bertindak sebagai garis pertahanan pertama setelah infeksi patogen dengan mengandalkan membran mukosa, sel-sel imun bawaan seperti sel mast, makrofag, basofil, neutrofil, dan sitokin (Wang, *et al.*, 2024). Sistem kekebalan bawaan tubuh adalah pertahanan pertama terhadap serangan patogen. Saat tubuh terpapar bakteri, virus, atau parasit, sel-sel kekebalan bawaan tubuh segera mengenali pola molekul khusus yang disebut PAMP pada permukaan patogen. Sebagai tanggapan, sel-sel ini melepaskan zat kimia yang menyebabkan peradangan. Sel darah putih seperti neutrofil dan makrofag dapat menuju lokasi infeksi karena pembuluh darah melebar dan menjadi lebih permeabel karena peradangan ini. Kemudian, dalam proses yang disebut fagositosis, sel-sel fagosit ini akan “memakan” dan mencerna patogen. Selain itu, sistem komplemen, yang terdiri dari bermacam jenis protein dalam darah, akan diaktifkan untuk membantu menghancurkan patogen, meningkatkan peradangan, dan memfasilitasi proses fagositosis (Wang, *et al.*, 2024).

Sistem imun bawaan sangat penting bagi tubuh karena beberapa alasan. Pertama, sistem ini memberikan respons yang sangat cepat terhadap infeksi, mencegah penyebaran patogen lebih luas. Kedua, sistem ini berfungsi sebagai penghalang fisik pertama yang mencegah patogen masuk ke dalam tubuh. Terakhir, sistem ini juga membantu mengaktifkan sistem imun adaptif yang lebih spesifik, yang akan memberikan respons yang lebih spesifik terhadap patogen. Berbeda dengan sistem imun bawaan, sistem imun adaptif, yang terdiri dari sel limfosit T dan B, berperan dalam melindungi inang dari penyakit menular dan ganas. Sistem kekebalan adaptif juga berkontribusi pada gangguan autoimun dan inflamasi dalam kondisi patofisiologis (Chi, *et al.*, 2024). Sel limfosit T dan B adalah komponen penting dalam sistem ini. Sel T sitotoksik membunuh sel tubuh yang terinfeksi virus atau kanker, sementara sel T helper membantu mengatur respons imun dengan mengaktifkan sel B dan sel T lainnya. Sel T regulator penting untuk menjaga keseimbangan respons imun agar tidak berlebihan dan merusak jaringan tubuh sendiri.

Sel B memainkan peran penting dalam pembuatan antibodi. Antibodi adalah protein khusus yang mengenali dan menempel pada antigen, komponen patogen yang memicu respons imun. Setelah menempel pada antigen, antibodi menandai patogen untuk dihancurkan oleh sel-sel lain dalam sistem kekebalan. Salah satu karakteristik sistem kekebalan adaptif adalah spesifik. Dengan kata lain, sistem ini memiliki kemampuan untuk mengenali dan menanggapi berbagai patogen secara khusus. Sistem kekebalan adaptif juga bisa ingat. Sistem kekebalan tubuh akan "mengingat" patogen setelah terpapar untuk memberikan respons imun yang lebih cepat dan kuat pada infeksi berikutnya. Toleransi adalah kemampuan penting lainnya. Sehingga sistem kekebalan adaptif tidak menyerang jaringan tubuh sendiri, mereka dapat membedakan patogen dari sel tubuh sendiri (Chi, *et al.*, 2024). Untuk mempertahankan sistem imun pada tubuh dibutuhkan suplemen sebagai pendukung kinerja sistem imun seperti

mikronutrien. Mikronutrien merupakan zat gizi yang memiliki peranan vital dalam tubuh meskipun hanya dibutuhkan dalam jumlah kecil. Mikronutrien (seperti vitamin dan mineral) mendukung dan mempengaruhi setiap tahap proses respon imun tubuh terhadap virus, mulai dari interaksi awal antara virus dengan sel inang, aktivasi sistem kekebalan bawaan, hingga memunculkan respon imun adaptif untuk membutuh patogen (Gasmi, *et al.*, 2020).

Terkait dengan kekebalan bawaan, mikronutrien memainkan peran dalam menjaga integritas struktural dan fungsional penghalang fisik seperti selaput lendir dan kulit. Mikronutrien juga berkontribusi dalam aktivitas protein antimikroba dan kemotaksis sel imun bawaan. Beberapa vitamin dan mineral terlibat dalam aktivitas fagositosis oleh sel-sel imun, seperti makrofag dan neutrofil. Mikronutrien juga membantu sel-sel imun menemukan lokasi infeksi. Misalnya, vitamin C memiliki kemampuan untuk meningkatkan produksi molekul kemotaktik, yang merupakan sinyal yang digunakan oleh neutrofil dan makrofag (sel kekebalan) untuk segera menuju area yang terinfeksi. Selain itu, mikronutrien memainkan peran penting dalam menjaga kemampuan sel kekebalan untuk bergerak dengan cepat dan efektif. (Gombart, *et al.*, 2020). Kekurangan kadar mikronutrien dalam tubuh dapat mempengaruhi sistem kekebalan bawaan dan adaptif sehingga menyebabkan immunosupresi yang mengarah ke peningkatan kerentanan tubuh terhadap infeksi (Pecora, *et al.*, 2020). Namun, mikronutrien dapat ditemukan dalam makanan, minuman, dan suplemen obat (Subagio, *et al.*, 2021). Beberapa mikronutrien yang bermanfaat dalam fungsi sistem imun tubuh diantaranya adalah vitamin C, vitamin D, dan zinc. Vitamin C (L-asam askorbat) terkenal sebagai antioksidan. Dalam fungsi sistem imun manusia, vitamin C memainkan peran penting dalam mendukung epitel penghalang terhadap masuknya patogen dan sebagai fungsi seluler dari sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Vitamin C juga dapat mendorong fagositosis dan kemotaksis sel leukosit serta perkembangan dan pematangan sel limfosit T (Jovic, *et al.*, 2020).

Vitamin D (Calciferol) memainkan peran yang tidak kalah penting dalam fungsi sistem kekebalan tubuh manusia. Reseptor vitamin D dan 1α -hydroxylase, enzim yang dibutuhkan dalam proses konversi vitamin D menjadi bentuk aktifnya, dapat ditemukan di berbagai sel imun, termasuk sel mononuklear yang bersirkulasi. Vitamin ini juga membantu meningkatkan produksi peptida antimikroba, molekul kecil yang dapat membunuh berbagai jenis mikroorganisme. Selain itu, beberapa mikronutrien bertanggung jawab atas produksi enzim antimikroba, yang dapat menghancurkan dinding sel bakteri atau menghancurkan virus. Mikronutrien juga membantu sel-sel imun menemukan lokasi infeksi. Temuan ini menunjukkan bahwa vitamin D memainkan peran penting dalam merangsang respons imun terhadap patogen yang menyerang tubuh. Mikronutrien juga mempengaruhi proses fagositosis, di mana sel-sel kekebalan menelan dan mencerna patogen. Misalnya, seng dan selenium memainkan peran penting dalam meningkatkan efisiensi prosedur ini. Selain itu, mikronutrien membantu membuat zat antimikroba di dalam sel fagosit, yang memungkinkan patogen yang telah ditelan untuk dihancurkan dengan efektif (Siddiqui, *et al.*, 2020). Selain vitamin, mineral seperti zinc juga terlibat dalam aktivitas sistem imun dengan menjaga integritas pelindung mukosa agar tidak mengalami kerusakan yang dapat menyebabkan peningkatan aktivasi respon imun (Ohashi & Fukada, 2019).

Seseorang yang mengalami kekurangan vitamin dan mineral esensial tertentu dapat berdampak pada aspek kekebalan adaptif dan bawaan pada tubuhnya (Pecora, *et al.*, 2020). Maka dari itu, pemberian suplemen mikronutrien sebagai imunomodulator diharapkan dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh agar terlindungi dari berbagai jenis penyakit. Artikel ini akan membahas mengenai pengaruh suplementasi mikronutrien (Vitamin C, Vitamin D, dan Zinc) dalam mendukung fungsi sistem imun tubuh dengan membandingkan hasil-hasil penelitian terdahulu untuk memperoleh kesimpulan yang lebih kuat. Penelitian ini memiliki tujuan untuk menganalisis dan menelaah pengaruh suplemen mikronutrien seperti vitamin C, vitamin D, dan Zinc terhadap fungsi sistem imun tubuh.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode meta analisis yaitu menggabungkan hasil dari beberapa studi independen yang membahas topik penelitian yang sama atau setidaknya relevan terhadap topik penelitian ini. Data yang digunakan adalah data sekunder dari sumber literatur yang dipublikasikan pada tahun 2020 - 2024. Pencarian artikel dilakukan melalui situs pencarian artikel seperti google scholar, PubMed, Science Direct, dan sebagainya dengan kata kunci “Sistem Imun”, “Suplementasi Mikronutrien”, Vitamin C”, Vitamin D”, dan “Zinc”. Setelah mengumpulkan berbagai sumber literatur yang relevan, dilakukan proses pengkajian ulang terhadap sumber literatur berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Kriteria inklusi yang ditetapkan berupa kehadiran informasi mengenai pengaruh mikronutrien (vitamin C, vitamin D, dan zinc) terhadap sistem imun. Sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan berupa sumber literatur yang tidak dapat diakses secara gratis dan dipublikasikan di bawah tahun 2020. Dari hasil penelusuran dan pengkajian, diperoleh 6 artikel penelitian yang relevan. Keenam artikel tersebut akan dikaji dan dianalisis lebih lanjut untuk mengevaluasi temuan-temuan yang didapatkan. Setelah dianalisis, dilakukan penarikan kesimpulan mengenai pengaruh suplementasi mikronutrien dalam mendukung sistem imun.

HASIL

Setelah dilakukan kajian pada beberapa literatur terkait, diperoleh 6 artikel yang dipilih sebagai sumber data meta-analisis “Pengaruh Suplementasi Mikronutrien dalam Mendukung Sistem Imun Tubuh”. Hasil dirangkum dalam sebuah tabel untuk mempermudah analisis. Rangkuman tersebut disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Hasil Meta-Analisis Pengaruh Suplementasi Mikronutrien (Vitamin C, Vitamin D, dan Zinc) Dalam Mendukung Sistem Imun Tubuh

Penulis	Populasi	Dosis Mikronutrien	Hasil
Azizah, <i>et al.</i> , (2020)	Pasien Tuberkulosis paru relaps dan <i>Immunodeficiency syndrome</i>	Zinc 20 mg/hari Vitamin D 1200 IU/hari Vitamin C 600 mg/hari Vitamin B kompleks Vitamin A 6000 IU/hari	Pemberian terapi nutrisi mikronutrien dapat mencegah perburukan pada <i>Immunodeficiency syndrome</i> sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup.
Gao, <i>et al.</i> , (2021)	Pasien COVID-19	Vitamin C (6 g infus intravena per 12 jam pada hari pertama, dan 6 g sekali untuk 4 hari berikutnya)	Vitamin C dosis tinggi dapat mengurangi risiko kematian selama 28 hari dibandingkan kelompok terapi standar. Pemberian vitamin C juga dapat meningkatkan status dukungan oksigen pada pasien penyakit Coronavirus 2019 tanpa efek samping.
Kewchar oenwong, <i>et al.</i> , (2022)	Anak 6-23 bulan yang kekurangan seng	Zinc 7, 10, atau 20 mg/hari <i>Therapeutic dispersible zinc tablets</i> (TZ) <i>Multiple micronutrient powder</i> (MNP) <i>Preventive zinc tablets</i> (PZ) <i>Placebo powder</i> (kontrol)	Kadar plasma anti <i>E. coli</i> IgG meningkat secara signifikan. Aviditas anti <i>E. coli</i> IgG juga mengalami peningkatan pada kelompok PZ dan kontrol. Efek pada tingkat antibodi lebih terasa pada anak-anak yang kekurangan seng.
Ohaegbulam, <i>et al.</i> , (2020)	Pasien COVID-19	Vitamin D3 sebanyak 1000 IU/hari selama 14 hari (dosis rendah) Vitamin D3 sebanyak 50.000 IU/hari selama 5 hari (dosis tinggi)	Vitamin D dosis tinggi yang diterima pasien lebih dapat meningkatkan pemulihan klinis yang ditunjukkan dari lama waktu rawat inap yang lebih pendek, kebutuhan oksigen yang lebih rendah, dan penurunan status penanda inflamasi.

De la Fuente, <i>et al.</i> , (2020)	Pria dan wanita dewasa (30-40 tahun) serta lansia (70-78 tahun)	Vitamin C 500 mg secara oral setiap hari selama 3 bulan	Pada lansia, vitamin C dapat meningkatkan fungsi imun atau kekebalan tubuh hingga mencapai nilai yang mendekati orang dewasa muda. Efek ini dapat dipertahankan setelah 6 bulan tanpa suplementasi.
Sánchez-Zuno, <i>et al.</i> , (2021)	Pasien COVID-19	Vitamin D3 10.000 IU/hari selama 14 hari	Vitamin D memberikan efek imunomodulator yang ditunjukkan dari berkurangnya gejala yang muncul pada pasien rawat jalan positif. Dosis vitamin D yang diberikan juga sudah cukup untuk meningkatkan konsentrasi serum vitamin D pada pasien.

Tabel 1 menunjukkan pengaruh vitamin C, vitamin D, dan zinc terhadap sistem imun tubuh pasien dengan berbagai kondisi klinis. Vitamin C diketahui dapat menguatkan sistem kekebalan tubuh pada lansia dan menurunkan risiko kematian pada pasien COVID-19. Vitamin D mampu meningkatkan pemulihan klinis dan mengurangi munculnya gejala pada pasien COVID-19 sehingga juga menjadi salah satu mikronutrien yang dapat memberikan efek imunomodulator. Mikronutrien zinc yang diberikan juga diketahui dapat mendukung sistem imun tubuh dengan mencegah perburukan *Immunodeficiency syndrome* dan meningkatkan respon antibodi pada anak-anak yang kekurangan asupan zinc.

PEMBAHASAN

Pengaruh Suplementasi Vitamin C terhadap Sistem Imun

Vitamin C merupakan salah satu mikronutrien penting bagi manusia yang berperan sebagai antioksidan kuat bagi tubuh. Vitamin C juga berkontribusi dalam pertahanan sistem kekebalan tubuh dengan mendukung sistem imun bawaan (*innate*) dan adaptif (*adaptive*) (Carr & Maggini, 2017). Dalam fungsi sel T manusia, vitamin C berperan merangsang perkembangan sel T yang ditunjukkan dari kapasitas proliferasi yang lebih tinggi. Limfosit manusia, termasuk sel T, diketahui dapat mengakumulasi konsentrasi vitamin C yang lebih tinggi (hingga 80 kali lipat) dibandingkan dengan konsentrasi vitamin C pada serum darah. Hal ini menunjukkan bahwa vitamin C dapat mempengaruhi perilaku sel T ketika aktivasi dengan bertindak sebagai antioksidan (Hong, *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian Gao, *et al.*, (2021), pemberian vitamin C dalam bentuk infus intravena pada pasien COVID-19 dapat mendukung fungsi sistem imun dengan mengurangi risiko kematian dan meningkatkan status dukungan oksigen tanpa efek samping. Dosis tinggi vitamin C diketahui dapat mengurangi kadar hs-CRP dan PCT serum pada pasien COVID-19. CRP (*C-reactive protein*) dan PCT (procalcitonin) merupakan protein inflamasi akut yang berkaitan dengan tingkat keparahan infeksi sistematis tubuh. Tingginya kadar CRP dan PCT dapat menyebabkan kegagalan organ dan peningkatan kematian, khususnya pada pasien yang menerima perawatan intensif.

Vitamin C secara langsung dapat mengurangi produksi spesies oksigen reaktif (ROS), mempertahankan fungsi penghalang lapisan endothelium dan vasodilatasi, serta menurunkan aktivitas modulator proinflamasi atau molekul-molekul yang seringkali memicu peradangan. Pemberian vitamin C dengan dosis tinggi dapat mengurangi peradangan sistemik dan paru-paru (Kim, *et al.*, 2018). Dengan percobaan suplementasi vitamin C, status dukungan oksigen pasien COVID-19 mengalami peningkatan sehingga menyebabkan terjadinya penurunan kematian (Gao, *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Carr & Gombart (2022) juga mengatakan bahwa pemberian vitamin C melalui infus intravena dapat melemahkan durasi dan tingkat keparahan infeksi pernapasan dan SARS-CoV-2, sehingga berpotensi mencegah

perkembangan ke kondisi yang lebih parah seperti pneumonia, ARDS, sepsis, dan COVID-19. Menurut penelitian De la Fuente, *et al.*, (2020) terhadap pria dan wanita dewasa dan lansia, suplementasi vitamin C sebagai antioksidan membantu meningkatkan fungsi kekebalan tubuh dengan dosis 500 mg/hari selama 3 bulan. Suplementasi tersebut membuat beberapa fungsi sel imun dalam darah perifer manusia meningkat, khususnya pada mereka yang menderita gangguan seiring bertambahnya usia. Hal ini sejalan dengan penelitian Sadowska-Bartosz & Bartosz, (2014) yang menunjukkan bahwa suplementasi diet yang mengandung antioksidan telah menjadi salah satu cara untuk mencegah atau bahkan membalikkan disfungsi sistem kekebalan yang disebabkan oleh faktor usia. Maka dari itu, suplementasi vitamin C dapat meningkatkan kesehatan serta rentang hidup manusia melalui dukungan sistem imun tubuh.

Mikronutrien vitamin C diyakini berperan dalam sistem kekebalan bawaan tubuh (*innate immunity*) yang ditunjukkan pada respon kemotaksis sel neutrofil sesaat setelah infeksi (Calder, *et al.*, 2020). Vitamin C menjalankan fungsi fagositik bersama neutrofil dan memberikan efek imunostimulan pada sel limfosit (Maggini, *et al.*, 2017). Sedangkan ketika berkaitan dengan limfosit T dan B yang menjadi bagian dari kekebalan adaptif (*adaptive immunity*), vitamin C berkontribusi dalam proses maturasi, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel T. Mengenai limfosit B, vitamin C telah terbukti dapat mempengaruhi jumlah imunoglobulin (Igs) yang dilepaskan dari sel B (Mousavi, *et al.*, 2019).

Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Sistem Imun

Menurut penelitian Ohaegbulam, *et al.*, (2020), suplementasi vitamin D3 kepada pasien COVID-19 dalam dosis tinggi, yaitu 50.000 IU perhari selama 5 hari, memberikan efek peningkatan pemulihan klinis yang lebih terasa dibandingkan pasien dengan dosis rendah. Hal ini ditunjukkan dari waktu rawat inap yang lebih rendah pada pasien dengan suplemen vitamin D dosis tinggi. Setelah suplementasi, terjadi peningkatan kadar konsentrasi vitamin D dalam darah pada pasien yang menerima vitamin D dosis tinggi. Selain itu, terjadi penurunan kebutuhan oksigen dan penurunan status penanda inflamasi setelah pemberian suplemen vitamin D.

Hasil yang diperoleh sejalan dengan penelitian Entrenas Castillo, *et al.*, (2020) yang menunjukkan bahwa suplementasi calcifediol (25(OH)D) secara signifikan dapat mengurangi kebutuhan untuk perawatan ICU pasien yang memerlukan rawat inap akibat COVID-19. Selain itu, pasien dengan suplementasi vitamin D sebelumnya menunjukkan insiden pneumonia yang lebih rendah serta pasien dengan status vitamin D yang lebih rendah membutuhkan dukungan ventilasi yang lebih banyak (Ünsal, *et al.*, 2021). Jodar, *et al.*, (2023) juga mengungkapkan pada penelitiannya mengenai calcifediol yang diberikan segera setelah rawat inap secara nyata mengurangi kebutuhan untuk ICU masuk dan penurunan kematian lebih dari 50%.

Pada hasil penelitian Sánchez-Zuno, *et al.*, (2021), vitamin D memberikan efek imunomodulator ketika diberikan kepada pasien COVID-19 dalam dosis 10.000 IU/hari selama 14 hari. Efek imunomodulator ditunjukkan dari penurunan gejala yang muncul pada pasien rawat jalan positif. Suplementasi vitamin D dengan dosis tersebut dinilai cukup untuk meningkatkan konsentrasi serum vitamin D. Efek imunomodulator dari vitamin D diketahui memiliki manfaat dalam menghadapi infeksi virus. Menurut penelitian Loucera, *et al.*, (2021), vitamin D3 dapat menurunkan kematian 33% yang signifikan dalam waktu 30 hari setelah infeksi COVID-19. Hasil ini didapatkan ketika pemberian resep calcifediol 15 hari sebelum rawat inap. Berdasarkan uji klinis yang telah dilakukan oleh Martineau, *et al.*, (2017), suplementasi vitamin D juga diketahui dapat mengurangi infeksi saluran pernapasan akut dan tingkat keparahan penyakit pernapasan pada anak-anak dan orang dewasa.

Vitamin D sangat penting dalam homeostasis kalsium, fosfor, dan mineralisasi tulang serta berperan sebagai imunomodulator, mempengaruhi sistem kekebalan bawaan dan adaptif untuk membunuh patogen (Sîrbe, *et al.*, 2022). Berbagai penelitian melaporkan bahwa kadar

serum 25(OH)D yang rendah berkaitan dengan peningkatan risiko infeksi dan gangguan autoimun akibat peristiwa mimikri molekuler. Vitamin D dapat mempengaruhi aktivitas sel dendritik, menghambat diferensiasi monosit menjadi sel dendritik dan mengurangi produksi IL-12. Selain itu, vitamin D juga berfungsi untuk meningkatkan produksi peptide antimikroba dengan mengatur respons inflamasi (Ao, *et al.*, 2021).

Pengaruh Suplementasi Zinc terhadap Sistem Imun

Zinc memainkan peran yang penting dalam sistem imun tubuh manusia, dengan mempengaruhi sel imun bawaan dan adaptif. Suplementasi zinc diketahui dapat memulihkan atau bahkan dapat meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh dan telah digunakan dalam pengobatan terapeutik pada gangguan pencernaan kronis dan gangguan pada ginjal (Maares & Haase, 2016). Zinc memiliki kemampuan memodulasi respon imun dan menunjukkan aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi. Selain itu, mineral ini melindungi sel dari kerusakan oksidatif karena berperan dalam menjaga stabilitas membran, menghambat enzim NADPH-Oxidase, enzim pro-oksidan, dan menginduksi sintesis metallothionein (Marreiro, *et al.*, 2017).

Menurut penelitian Azizah, *et al.*, (2020), pemberian terapi nutrisi mikronutrien berhasil mencegah perburukan pada *Immunodeficiency syndrome*. Dengan suplementasi 20 mg zinc/hari beserta mikronutrien lainnya, kondisi klinis dan metabolik pasien membaik yang ditunjukkan dari peningkatan kadar hemoglobin, penurunan jumlah leukosit, kenaikan kadar kalium, kenaikan *total lymphocyte count*, penurunan SGOT dan SGPT, dan kenaikan indeks massa tubuh. Hasil tersebut menunjukkan pengaruh zinc pada berbagai komponen di dalam tubuh, khususnya pada sel kekebalan tubuh. Peningkatan kadar zinc intraseluler dapat melumpuhkan patogen yang masuk dan bergerak sebagai sitoprotektif dengan menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS). Umumnya, proses homeostasis zinc diketahui juga berperan dalam menangkal berbagai penyakit inflamasi (Wessels, *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan Kewcharoenwong, *et al.*, (2022) menggunakan tiga jenis suplemen zinc dan placebo sebagai kontrol untuk mengetahui perbandingan setiap suplemen yang diberikan kepada anak-anak dengan defisiensi zinc. Ketiga suplemen tersebut diantaranya *Therapeutic dispersible zinc tablets (TZ)*, *Multiple micronutrient powder (MNP)*, dan *Preventive zinc tablets (PZ)*. Hasil penelitian menunjukkan suplementasi zinc dapat meningkatkan kadar plasma anti *E. coli* IgG secara signifikan, khususnya pada pemberian TZ. Selain itu, aviditas anti *E. coli* IgG mengalami peningkatan pada kelompok PZ dan kontrol. Anak-anak yang mengalami defisiensi zinc juga merasakan efek suplementasi tablet zinc harian dalam meningkatkan respons antibodi dan pematangan terhadap patogen *E. coli*. Studi ini menunjukkan bahwa tablet PZ dapat menjadi salah satu suplemen yang optimal dalam meningkatkan kuantitas dan kualitas respon antibodi anak-anak yang kekurangan zinc.

Zinc dapat berkontribusi pada sistem pertahanan sel inang dengan mempertahankan struktur dan fungsi membran penghalang. Kemampuan ini penting untuk dimiliki zinc pada tempat-tempat yang sering terpapar berbagai patogen berbahaya, seperti usus dan paru-paru. Defisiensi zinc dapat berpengaruh pada tingkat keparahan penyakit menular dan kematian pada anak-anak yang kekurangan gizi. Suplementasi seng selama lima minggu dalam jumlah 20 mg/hari pada anak-anak yang mengalami defisiensi seng ditemukan mampu meningkatkan persentase sel CD4+ dan CD8+, dan pada individu yang lebih tua, suplementasi selama 48 hari menyebabkan kadar limfosit Th dalam tubuhnya meningkat (Sandstead, *et al.*, 2008). Dalam kasus penyakit diare pada anak-anak di bawah usia lima tahun, suplementasi zinc terbukti mengurangi tingkat keparahan dan durasi munculnya gejala (Gammoh & Rink, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Prasad (2007) menunjukkan bahwa zinc diperlukan untuk pembelahan sel dan aktivasi sel imun. Suplementasi zinc telah terbukti mengurangi durasi dan keparahan gejala infeksi, serta mempercepat pemulihan dari infeksi.

Pada studi meta-analisis terhadap enam literatur, menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien dengan berbagai dosis dan durasi memberikan pengaruh positif dalam mendukung fungsi sistem imun tubuh setiap populasi pasien dari berbagai kategori infeksi. Keenam literatur yang telah dianalisis menyebutkan bahwa terdapat pengaruh positif pemberian suplemen mikronutrien (vitamin C, vitamin D, dan zinc) terhadap pertahanan sistem imun tubuh. Artinya, suplementasi mikronutrien dapat meningkatkan fungsi sistem imun dan mencegah infeksi dalam tubuh.

KESIMPULAN

Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien, khususnya vitamin C, vitamin D, dan zinc memiliki pengaruh positif yang signifikan dalam meningkatkan fungsi sistem imun tubuh. Vitamin C berperan sebagai antioksidan kuat yang melindungi sel-sel imun dari serangan patogen serta meningkatkan fungsi sel imun tubuh. Vitamin D memberikan efek imunomodulator yang dapat meningkatkan respon imun bawaan dan adaptif serta mengurangi gejala penyakit. Pemberian zinc menunjukkan peningkatan respons antibodi dan perbaikan kondisi klinis serta metabolik. Penemuan ini menggarisbawahi pentingnya asupan mikronutrien yang cukup, terutama pada populasi yang beresiko tinggi seperti lansia dan individu dengan kondisi kesehatan tertentu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada semua pihak terkait yang telah berkontribusi dalam penyelesaian artikel penelitian ini sehingga dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021). The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*, *11*(11), 1624.
- Azizah, A., Taslim, N. A., Bamahry, A., & Virani, D. (2020). Peranan Zink Dan Vitamin D Terhadap Pencegahan Terjadinya Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (Iris). *IJCNP (Indonesian Journal Of Clinical Nutrition Physician)*, *3*(1), 19-28.
- Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ nutrition, prevention & health*, *3*(1), 74.
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, *12*(4), 1181.
- Carr, A. C., & Gombart, A. F. (2022). Multi-Level Immune Support by Vitamins C and D during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Nutrients*, *14*(3), 689.
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, *9*(11), 1211.
- Chi, H., Pepper, M., & Thomas, P. G. (2024). Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*, *187*(9), 2052–2078.
- De la Fuente, M., Sánchez, C., Vallejo, C., Díaz-Del Cerro, E., Arnalich, F., & Hernanz, Á. (2020). Vitamin C and vitamin E improve the immune function in the elderly. *Experimental gerontology*, *142*, 111118.
- Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., & Quesada Gomez, J. M. (2020). "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission

- and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751.
- Gammoh, N. Z., & Rink, L. (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624.
- Gao, D., Xu, M., Wang, G., Lv, J., Ma, X., Guo, Y., Zhang, D., Yang, H., Jiang, W., Deng, F., Xia, G., Lu, Z., Lv, L., & Gong, S. (2021). The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging*, 13(5), 7020–7034.
- Gasmi, A., Tippairote, T., Mujawdiya, P. K., Peana, M., Menzel, A., Dadar, M., ... & Bjørklund, G. (2020). Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clinical Immunology*, 220, 108545.
- 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*, 12(1), 236.
- Hong, J. M., Kim, J. H., Kang, J. S., Lee, W. J., & Hwang, Y. I. (2016). Vitamin C is taken up by human T cells via sodium-dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) and exerts inhibitory effects on the activation of these cells in vitro. *Anatomy & cell biology*, 49(2), 88–98.
- Jodar, E., Campusano, C., de Jongh, R. T., & Holick, M. F. (2023). Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *European journal of nutrition*, 62(4), 1579–1597.
- Jovic, T. H., Ali, S. R., Ibrahim, N., Jessop, Z. M., Tarassoli, S. P., Dobbs, T. D., ... & Whitaker, I. S. (2020). Could vitamins help in the fight against COVID-19?. *Nutrients*, 12(9), 2550.
- Kewcharoenwong, C., Sein, M. M., Nithichanon, A., Khongmee, A., Wessells, K. R., Hinnouho, G. M., Barffour, M. A., Kounnavong, S., Hess, S. Y., Stephensen, C. B., & Lertmemongkolchai, G. (2022). Daily preventive zinc supplementation increases the antibody response against pathogenic *Escherichia coli* in children with zinc insufficiency: a randomised controlled trial. *Scientific reports*, 12(1), 16084.
- Kim, W. Y., Jo, E. J., Eom, J. S., Mok, J., Kim, M. H., Kim, K. U., Park, H. K., Lee, M. K., & Lee, K. (2018). Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *Journal of critical care*, 47, 211–218.
- Loucera, C., Peña-Chilet, M., Esteban-Medina, M., Muñozerro-Muñiz, D., Villegas, R., Lopez-Miranda, J., ... & Quesada Gomez, J. M. (2021). Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients. *Scientific reports*, 11(1), 23380.
- Maares, M., & Haase, H. (2016). Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 611, 58-65.
- Maggini, S., Maldonado, P., Cardim, P., Fernandez Newball, C., & Sota Latino, E. (2017). Vitamins C, D and zinc: synergistic roles in immune function and infections. *Vitam Miner*, 6(167), 2376-1318.
- Marreiro, D. D. N., Cruz, K. J. C., Morais, J. B. S., Beserra, J. B., Severo, J. S., & De Oliveira, A. R. S. (2017). Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., ... Camargo, C. A., Jr (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6583.
- Mousavi, S., Bereswill, S., & Heimesaat, M. M. (2019). Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *European journal of microbiology & immunology*, 9(3), 73–79.

- Ohaegbulam, K. C., Swalih, M., Patel, P., Smith, M. A., & Perrin, R. (2020). Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *American journal of therapeutics*, 27(5), e485–e490.
- Ohashi, W., & Fukada, T. (2019). Contribution of zinc and zinc transporters in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Journal of immunology research*, 2019(1), 8396878.
- Pecora, F., Persico, F., Argentiero, A., Neglia, C., & Esposito, S. (2020). The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients*, 12(10), 3198.
- Prasad, A. S. (2008). Zinc: Mechanism of Host Defense. *Journal Of Nutrition*, 138(5), 1453-1456.
- Prodyanatasari, A. (2023). Pemberdayaan Masyarakat Desa Blimbing dalam Pembuatan Jasimun (Jamu Sistem Imun) sebagai Upaya Peningkatan Imunitas di Masa Pandemi. *Jurnal Pengabdian Masyarakat (Jupemas)*, 4(2).
- Poon, M. M. L., & Farber, D. L. (2020). The Whole Body as the System in Systems Immunology. *iScience*, 23(9), 101509.
- Sadowska-Bartosz, I. & Bartosz, G. (2014). Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *Biomed Research International*, 2014(404680).
- Sánchez-Zuno, G. A., González-Estevez, G., Matuz-Flores, M. G., Macedo-Ojeda, G., Hernández-Bello, J., Mora-Mora, J. C., Pérez-Guerrero, E. E., García-Chagollán, M., Vega-Magaña, N., Turrubiates-Hernández, F. J., Machado-Sulbaran, A. C., & Muñoz-Valle, J. F. (2021). Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2378.
- Sandstead, H. H., Prasad, A. S., Penland, J. G., Beck, F. W., Kaplan, J., Egger, N. G., ... & Zavaleta, A. N. (2008). Zinc deficiency in Mexican American children: influence of zinc and other micronutrients on T cells, cytokines, and antiinflammatory plasma proteins. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 1067-1073.
- Sîrbe, C., Rednic, S., Grama, A., & Pop, T. L. (2022). An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 9784.
- Siddiqui, M., Manansala, J. S., Abdulrahman, H. A., Nasrallah, G. K., Smatti, M. K., Younes, N., ... & Yassine, H. M. (2020). Immune modulatory effects of vitamin D on viral infections. *Nutrients*, 12(9), 2879.
- Subagio, A. P., & Damayanty, A. E. (2021). Hubungan konsumsi suplemen mikronutrien terhadap kejadian Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) pada mahasiswa Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. *Jurnal Ilmiah Maksitek*, 6(2), 59-66.
- Ünsal, Y. A., Gül, Ö. Ö., Cander, S., Ersoy, C., Aydemir, E., Ateş, C., ... & Ertürk, E. (2021). Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-7.
- Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z., & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(10), e714.
- Wessels, I., Maywald, M., & Rink, L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*, 9(12), 1286.