

IMUNONUTRISI



Dr. dr. Dida A. Gurnida, SpA(K), M.Kes

September 2011

**Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Hasan Sadikin
Bandung**

PENDAHULUAN

Seiring pesatnya kemajuan ilmu pengetahuan, berhasil teridentifikasi berbagai nutrisi dalam makanan dengan struktur, sifat maupun aktivitasnya berperan spesifik terhadap sistem imun, oleh karena itu dukungan nutrisi tidak hanya terfokus untuk memenuhi kebutuhan energi, makro dan mikro nutrisi demi kelangsungan hidup, tetapi lebih jauh pada kondisi patologis, menjadi dukungan nutrisi untuk mencegah perburukan penyakit serta mengakselerasi proses penyembuhan.^{1,2}

Konsep dukungan nutrisi dalam upaya modulasi fungsi imunitas dikenal sebagai imunonutrisi (*Immune-enhancing diets* atau *Immuno-modulating diets*) yaitu pendekatan terapi terhadap perubahan patologis dalam imunitas adaptif maupun alamiah, yang muncul sekunder akibat inflamasi, infeksi maupun pembedahan, dengan pemberian imunonutrien.^{3,4}

SEJARAH

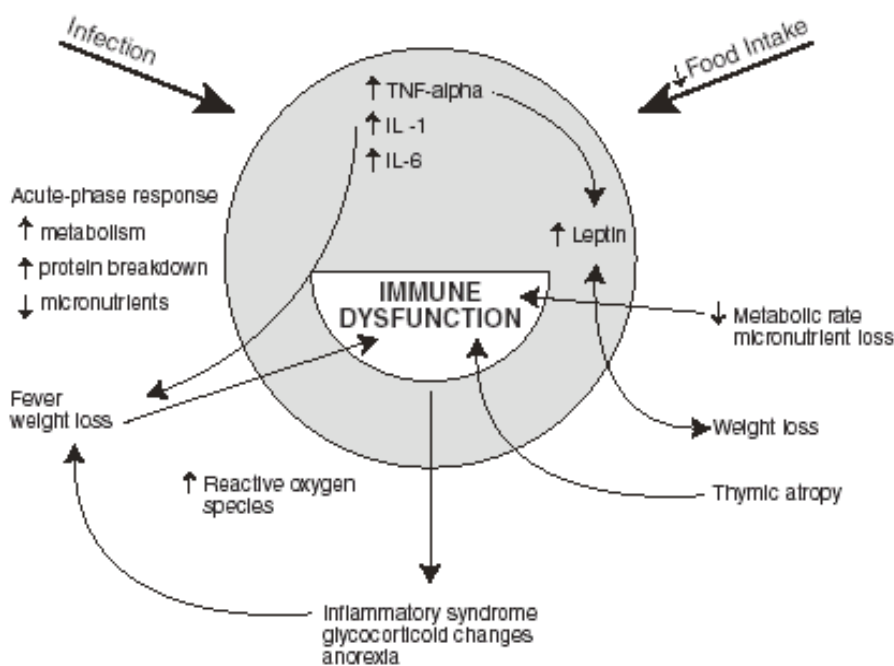
Pada tahun 1980 berhasil diidentifikasi protein pirogen yang terlibat pada respon panas akibat infeksi, yakni interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan TNF- α , kemudian dikenal sebagai sitokin yang terlibat dalam aktivasi respon imun. Temuan ini memberikan ide pada para ahli imunologi untuk meneliti lebih jauh kemungkinan manipulasi respon imun dengan menggunakan mikronutrien.⁵

Awal tahun 1990 Alexander dkk mencoba formula enteral yang disuplementasi arginin, asam lemak omega-3 (ω -3), vitamin A, vitamin C dan seng, yang ternyata dapat mengurangi kejadian infeksi dan menurunkan lama perawatan pada pasien luka bakar. Daly dkk menemukan manfaat terapeutik suplementasi arginin, asam lemak ω -3 dan nukleotida pada pasien postoperatif elektif keganasan saluran cerna atas yang menunjukkan penurunan risiko komplikasi.⁴

MEKANISME IMUN DAN NUTRISI

Pada proses inflamasi, infeksi dan pembedahan, akan muncul respon tubuh berupa pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF α , IL-1 dan IL-6 yang kemudian akan diikuti dengan adanya respon fase akut berupa hipermetabolisme, pemecahan protein dan gangguan

pada mikronutrien dan vitamin. Kondisi hipermetabolisme tersebut akan menyebabkan berbagai efek mulai dari demam hingga septik syok. Kondisi ini akan diperburuk bilamana dukungan nutrisi yang diberikan tidak adekuat, sehingga akan memperparah kehilangan mikronutrien, perubahan endokrin, peningkatan katabolisme, peningkatan glukoneogenesis, serta kehilangan jaringan dan lemak tubuh yang berakhir dengan penurunan berat badan, seperti yang tampak pada gambar 1.⁴ Kondisi ini bila berkepanjangan dan tidak tertatalaksana baik, akan mengarah pada kondisi malnutrisi. Pada malnutrisi, fungsi imun akan semakin turun, ditandai atrofi nodus limfatikus, supresi imunitas selular dan humoral, defek barrier fisik dan kimia.¹



Gambar 1. Interaksi beberapa faktor yang dapat menyebabkan perubahan respons imun pada keadaan malnutrisi yang terpapar infeksi.⁴

AIR SUSU IBU (ASI) SEBAGAI IMUNONUTRISI

ASI, merupakan model imunonutrisi paling ideal karena mengandung zat protektif, seperti *iron-binding* laktoferin, lipid, karbohidrat, oligosakarida, lisozim dan IgA sekretorik (IgAs). Laktoferin merupakan glikoprotein pengikat besi yang dijumpai pada permukaan mukosa dan memiliki peran antimikroba. IgAs dapat menginhibisi adhesi bakteri pada

mukosa bukal, faring dan usus. Lisozim dibantu IgA, peroksidase berfungsi sebagai katalisator hidrolisa glikosida- β , mengikat membran bakteri *E.coli* dan salmonella. ASI mengandung leukosit aktif seperti makrofag, *foamy* makrofag, polimorfonuklear, limfosit T dan B. Kandungan yang tinggi karbohidrat, tinggi laktosa, rendah protein dan *buffer* pada ASI merupakan suasana optimal pertumbuhan probiotik tetapi buruk bagi bakteri dan jamur.⁶

Banyaknya efek imuno protektif ASI mempertegas bahwa ASI merupakan model ideal dari konsep imunonutrisi, sehingga banyak produsen mencoba mensintesa produk yang mendekati efektivitas ASI.

NUTRIEN YANG BERHUBUNGAN DENGAN FUNGSI IMUN

Seiring perkembangan ilmu dan teknologi, nutrien yang diketahui memiliki efek imunomodulasi adalah dari golongan karbohidrat (prebiotik), protein/asam amino, lemak asam lemak, vitamin, mineral, dan nukleotida.

ASAM AMINO

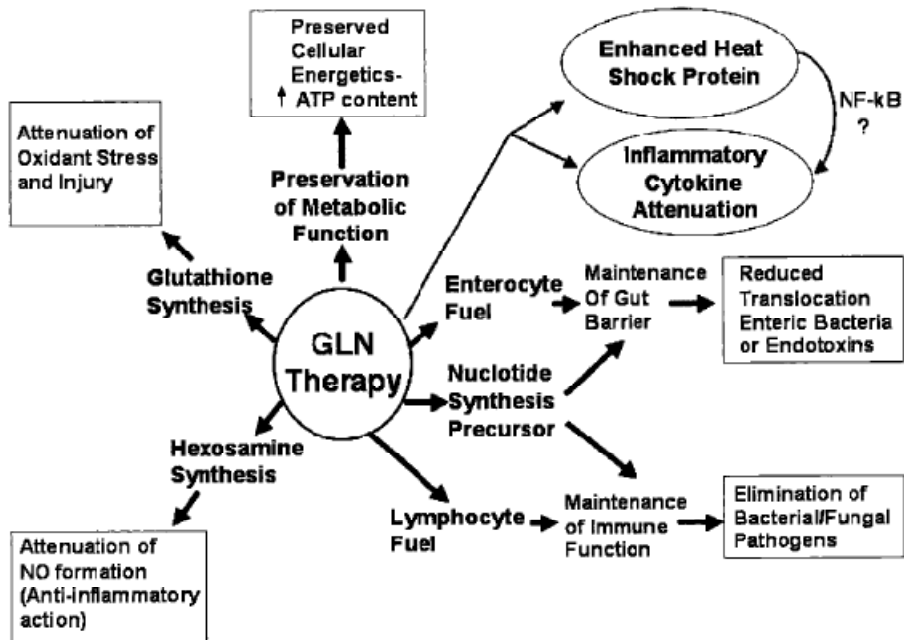
Glutamin

Glutamin memiliki banyak peran dalam sistem imun, yaitu sebagai prekursor sintesa nukleotida, pertumbuhan sel T dan sel NK, stimulasi ekspresi antigen permukaan, pembentukan sitokin pro-inflamasi, menjaga fungsi limfosit dan makrofag dan sebagai prekursor antioksidan (glutation).⁶

Sejumlah penelitian telah menunjukkan efek yang baik dari pemberian suplementasi glutamin, prekursornya (ornitin, -ketoglutarat) atau glutamin dipeptid (alanin-glutamin, glisin-glutamin).⁷

Suplementasi glutamin terbukti memiliki keuntungan ganda antara lain meningkatkan retensi nitrogen dan mengurangi kehilangan massa otot, pemeliharaan permeabilitas dan struktur mukosa saluran cerna, meningkatkan fungsi kekebalan tubuh sehingga menurunkan risiko infeksi serta mempertahankan glutamin organ. Efek protektif suplementasi glutamin dapat memiliki efek bermakna terhadap morbiditas dan mortalitas

pada pasien trauma dan luka bakar namun keamanan, *cost-effectiveness* dan rute serta waktu optimal pemberian glutamin ini masih terus diteliti.⁸⁻⁹



Gambar 2. Potensi Mekanisme Keuntungan Suplementasi Glutamin pada Pasien Sakit Kritis.¹⁰

Arginin

Arginin dalam sistim imun berfungsi dalam stimulasi fungsi limfosit T, pembentuk nitrit oksida, meningkatkan volume timus, memperkuat fungsi makrofag dan sel NK, serta mempercepat penyembuhan luka. Arginin juga memiliki efek sekretagog yaitu dapat menstimulasi sekresi insulin, *growth hormone*, prolaktin, glukagon, somatostatin dan norepinefrin.⁶

Taurin

Konsentrasi taurin yang tinggi pada neutrofil diperkirakan memiliki peran dalam sistem imun. Taurin dapat mencegah kerusakan limfosit akibat radikal bebas dan memfasilitasi proteksi selular melalui proses stabilisasi membran.⁶

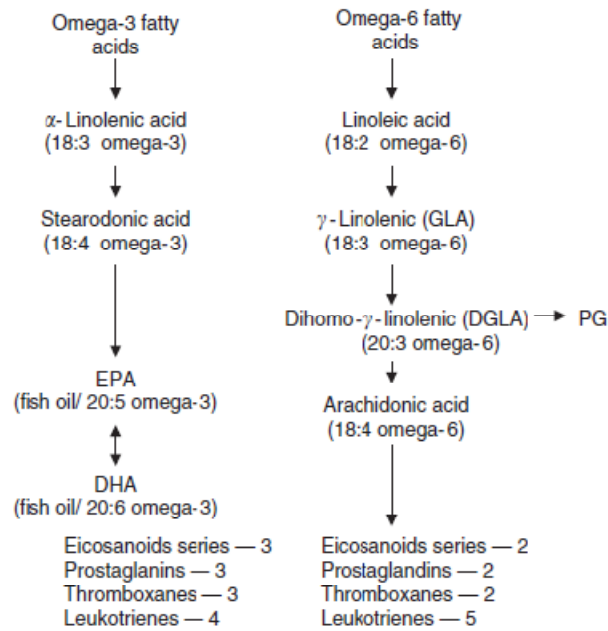
Glisin

Glisin merupakan sumber nitrogen terkondensasi yang berperan sebagai inhibitor neurotransmitter di medula spinalis dan batang otak. Glisin mempunyai efek sitoprotektif pada kondisi iskemik, hipoksik dan cedera reperfusi sehingga penggunaannya pada kasus luka bakar bermanfaat sebagai anti inflamasi, dan mengurangi lama penggunaan antibiotika.⁶

Lemak

Lemak merupakan komponen nutrisi penting dan memberi kontribusi bermakna terhadap penyediaan energi, dan mempertahankan osmolalitas dari formulasi enteral atau parenteral. Diet lemak juga merupakan pelarut beberapa vitamin larut lemak serta berperan penting untuk ketersediaan asam lemak, linoleat, dan asam linolenat. Asam lemak esensial harus tersedia minimal 4% dari kilokalori dalam makanan untuk mencegah defisiensi.^{11,12}

PUFA berfungsi sebagai sumber energi, pembentuk membran dan mediator transmisi signal sel. *Omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoate* (EPA) dan *docosahexanoate* (DHA) merupakan PUFA yang sangat berperan dalam sistim imun karena mampu menekan *systemic inflammatory response*(SIRS). Efek anti inflamasi dari EPA dan DHA meliputi menekan produksi eikosanoid proinflamasi (prostaglandin E2, leukotrien E4), kompetisi dengan asam arakhidonat dalam metabolisme enzim siklo-oksigenase dan lipoksigenase, menurunkan leukosit dan menghambat interaksi adhesi trombosit endotel.⁸ Penelitian terkini menemukan bahwa ω -3 dapat meningkatkan produksi derivat prostaglandin yaitu *resolvins* dan *neuroprotectins*, yang berperan dalam resolusi proinflamasi lebih cepat.^{13,14}



Gambar 3. Metabolisme asam lemak rantai panjang dalam imunonutrisi.¹²

Vitamin

Vitamin antioksidan A, E, C dan β-karoten merupakan kofaktor dalam respon imun, terutama sebagai katalisator enzim dan antioksidan

Vitamin A

Vitamin A diperlukan dalam maturasi, diferensiasi, dan proliferasi sel-T. Defisiensi vitamin A akan mengganggu barier mukosa dan fungsi dari neutrofil, makrofag dan sel NK, pergeseran dominasi sitokin Th-2 ke arah Th-1 sehingga mudah mengalami infeksi. Anak-anak dengan defisiensi vitamin A menunjukkan adanya metaplasia epitel, penurunan produksi mukus akibat berkurangnya sel goblet. Perubahan ini akan meningkatkan perlekatan bakteri, sehingga terbentuk kolonisasi bakteri dan akhirnya invasi mikroba patogen.¹⁵

Pemberian vitamin A terbukti meningkatkan imunoglobulin serum IgA dan IgG serta menurunkan sitokin inflamasi. Pemberian vitamin A 100.000-200.000 IU dosis tunggal terbukti memperbaiki fungsi fagositosis serta perbaikan fungsi sitotoksik makrofag.^{15,16}

Vitamin B

Vitamin B terdiri dari beberapa bentuk, dan yang bermanfaat dalam sistem imun adalah vitamin B12, vitamin B6, asam folat dan niasin. Vitamin B6 memberikan kontribusi dalam proliferasi limfosit, pembentukan jaringan limfoid dan dalam respon antibodi. Vitamin B12

berperan dalam augmentasi kinerja fagosit dan proliferasi sel T. Asam folat bersama vitamin B12 dapat mempengaruhi sel NK. Defisiensi vitamin B12, B6, asam folat dan niasin, meningkatkan risiko kerusakan DNA dan lesi terkait stres oksidatif.^{4,14,17}

Vitamin C

Vitamin C merupakan regulator aktivasi sel imun untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel-sel imun. Vitamin C berfungsi dalam sintesis nitrit oksida yang dihasilkan makrofag, regulasi fagositosis dengan menurunkan produksi radikal bebas dan peningkatan aktivitas sel NK.¹⁶

Vitamin D

Vitamin D dikenal sebagai regulator homeostasis kalsium. Fungsi lain yang belum banyak diketahui adalah peranannya di dalam respon imun. Aktivitas vitamin D melalui reseptornya akan meningkatkan ekspresi gen yang bertugas mengkode reseptor-reseptor yang dapat mengenali struktur mikroba pada permukaan keratinosit yaitu CD-14, TLR-2 dan mempengaruhi maturasi sel T menjadi Th-2.^{16,18}

Vitamin E

Vitamin E (*tocotrienol* atau *α-tocopherol*) merupakan antioksidan kuat yang dapat membantu respon imun diperantai monosit/makrofag dan IL-2.¹⁶ Vitamin E dan antioksidan lain meningkatkan sel CD4. Vitamin E menghambat sintesis prostaglandin yang diproduksi di sel setelah oksidasi membran, mencegah peroksidasi asam lemak dan imuno regulator metabolisme asam arahidonat melalui sintesis prostaglandin dan leukotrien. Vitamin E juga mempengaruhi sel T, sel B dan monosit serta mengatur respon elemen siklik AMP yang berikatan dengan protein.¹⁹

Karotenoid dan Flavonoid

Suplementasi karotenoid dan flavonoid menyebabkan efek imunostimulator berupa peningkatan sel Th dan sel NK, reseptor IL-2. Penelitian menunjukkan kemampuan karotenoid mempengaruhi produksi sitokin yaitu TNF alfa dan IL-1, dan proliferasi sel T, demikian juga flavonoid mempengaruhi inflamasi, produksi sitokin, produksi limfosit dan granulosid melalui mekanisme proteksi terhadap radikal bebas, regulasi NO dan metabolisme asam arahidonat.²⁰

Mineral

Seng

Seng (*Zinc*) merupakan komponen penting dalam regulasi ekspresi gen melalui perannya dalam transkripsi gen, pembelahan, diferensiasi, dan apoptosis sel.²¹ Seng dalam sistem imun berperan dalam barier mekanik (struktur dan fungsi epitel saluran cerna), sebagai antioksidan, dalam aktivitas timid kinase (berperan dalam proliferasi sel limfoid), thiomulinan meningkatkan IgAs.^{15,16} Defisiensi imun akibat seng bervariasi mulai dari atrofi timus, limfopenia berat, penurunan fungsi sel B, sel T dan sel NK (untuk mengenali MHC kelas I), penurunan reaksi hipersensitivitas tipe lambat, penurunan produksi sitokin Th-1, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IFN- γ dan TNF- α .^{15,16,17}

Besi

Peran besi dalam imun adaptif meliputi aktivasi sel-T dan IL-2, sintesa enzim *myeloperoxidase* pada neutrofil dan sel NK.^{15,22,23}

Pada anak, defisiensi besi menunjukkan penurunan IL-2 yang mempengaruhi imunitas seluler.¹ Besi mempengaruhi fungsi limfosit dan makrofag, yang berkaitan dengan perannya sebagai kofaktor enzim dalam berbagai proses.²⁴

Aktivasi limfosit memerlukan besi karena besi berperan penting dalam kerja beberapa enzim diantaranya nukleotida reduktase yang terlibat dalam sintesis DNA. Ambilan besi diatur oleh reseptor transferin mRNA dengan berikatan dengan protein pengatur besi (*Fe-regulatory protein* atau IRP). Pada keadaan defisiensi besi, transferin hanya mengikat sedikit besi yang akan mengganggu proliferasi, sebaliknya pada *overload* besi, saturasi transferin akan meningkat dan akan menghambat proliferasi limfosit.²⁵

Tembaga

Defisiensi tembaga (*cuprum*) dan seng lazim terjadi pada kondisi hipoproteinemia dan anemiapenderita sakit kritis. Kondisi defisiensi ini akan menyebabkan penurunan fungsi antioksidan, terutama pada penurunan aktivitas Cu/Zn *superoxide dismutase* (SOD-1).

Selenium

Selenium mempunyai fungsi antioksidan melalui aktivitas enzim *glutathion peroksidase* yang memproteksi membran sel dan organel dari kerusakan peroksida dan berefek sinergis dengan vitamin C dan E. Selain itu, selenoprotein (derivat selenium) merupakan komponen pertahanan tubuh yang mempengaruhi fungsi neutrofil, makrofag, sel NK dan limfosit T.¹⁶

Pada keadaan defisiensi selenium, limfosit kurang dapat berproliferasi, dan terjadi penurunan kadar IgG dan IgM.²⁶

Karotenoid dan Flavonoid

Suplementasi karotenoid dan flavonoid menyebabkan efek imunostimulator berupa peningkatan sel Th dan sel NK, reseptor IL-2. Penelitian menunjukkan kemampuan karotenoid mempengaruhi produksi sitokin yaitu TNF alfa dan IL-1, dan proliferasi sel T, demikian juga flavonoid mempengaruhi inflamasi, produksi sitokin, produksi limfosit dan granulosid melalui mekanisme proteksi terhadap radikal bebas, regulasi NO dan metabolisme asam arakhidonat.²⁰

Nukleotida

Nukleotida merupakan prekursor dari DNA-RNA, dan merupakan nutrisi non esensial karena dapat disintesis secara endogen, tetapi dapat menjadi esensial pada kondisi klinis tertentu. Nukleotida berperan dalam sintesis protein, meningkatkan kinerja sistem imun, stimulasi pertumbuhan maturasi epitel saluran cerna serta pertumbuhan somatik. Aktivasi limfosit-T, IFN- γ , sitotoksitas sel NK, IgM, produksi IL-2 dan penambahan kapasitas fagosit leukosit, merupakan fungsi imun yang termodulasi oleh nukleotida.^{4,6}

Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup dalam makanan fermentasi yang dapat meningkatkan kesehatan tubuh melalui peningkatan keseimbangan mikroflora dalam saluran cerna.¹⁷ Mikroorganisme yang paling sering digunakan adalah spesies *Lactobacilli* atau *Bifidobacteria* dapat digunakan secara tunggal atau kombinasi.¹⁷ *Lactobacilli* mempengaruhi insidensi infeksi dengan menstimulasi respon imun nonspesifik atau meningkatkan mekanisme imun humoral dan seluler.²⁷ Efek stimulasi imun ini terbukti dapat mencegah infeksi rekuren pada anak-anak. Pada saluran cerna, agen probiotik ini dapat menginduksi kolonisasi dan mampu berkembang biak secara in situ di dalam lambung, duodenum, dan ileum. Secara umum mekanisme probiotik adalah sebagai perlindungan terhadap kolonisasi mikroba patologi dan perlindungan terhadap translokasi. Mekanisme ini meliputi kompetisi pada reseptor di permukaan saluran cerna, produksi substansi antibiotik, meningkatkan IgA dan stimulus sitokin. Pada epitel ileum, mikroorganisme ini dapat menginduksi aktivitas imunomodulator, termasuk sel-sel *CD4+* *T-helper*.²⁷

Penelitian secara *in vitro*, probiotik meningkatkan pertahanan tubuh host melalui efek adjuvan, meningkatkan produksi IgA polimer, dan merangsang sitokin. Penelitian lain menunjukkan bahwa probiotik juga dapat memperkuat *intestinal tight junction*, meningkatkan sekresi mucus, meningkatkan motilitas, dan menghasilkan produk-produk metabolik (asam amino, seperti arginin dan glutamin serta asam amino rantai pendek) yang secara sekunder berfungsi sebagai nutrisi proteksi.¹⁷

Prebiotik

Prebiotik merupakan kelompok oligosakarida seperti frukto-oligosakarida, galakto-oligosakarida, juga inulin serta beberapa jenis peptida dari protein yang tidak dapat dicerna, dapat memberikan efek biologis pada tubuh dengan menstimulasi secara selektif pertumbuhan dan/atau aktifitas satu atau beberapa jenis bakteri di dalam usus besar. Prebiotik dapat membantu pertumbuhan bakteri yang potensial bermanfaat bagi kesehatan seperti bifidobakteria dan laktobasili yang secara alamiah terdapat dalam kolon.¹⁷ Bayi yang mendapat ASI Eksklusif mempunyai komposisi flora normal yang didominasi bifidobakteria, disebabkan kandungan faktor bifidus di dalam ASI berupa suatu glikoprotein yang mengandung glukose, galaktose, fruktose dan N-acetyl glukosamin.

Tabel. 1 Defisiensi Mikronutrien dan Respon Imun yang Terjadi

Nutrien	Sel Target	Efek	Mekanisme
Zink	Sel T Sel NK Sel B	<ul style="list-style-type: none"> • Defisiensi akan meningkatkan infeksi • Mengganggu respon imun • ↓ Limfopoiesis • Dibutuhkan untuk aktivitas biologis timus • Penting untuk aktivitas enzim antioksidan 	<ul style="list-style-type: none"> • Pergeseran sitokin • Apoptosis <i>glucocorticoid mediated T-cell</i> • Meningkatkan respon Th1 • Meningkatkan respon Th2 • Mitogenesis sel T
Besi	Sel T Monosit	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ fungsi sel T dan aktivitas sitotoksik • ↓ Respon sitokin 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan respon Th2 • Berinteraksi dengan TNFα
Tembaga	Monosit Sel T Neutofil	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan APC • ↓ aktivitas fagosit dan proliferasinya Berpengaruh terhadap aktivitas selenoglutathione peroxidase 	<ul style="list-style-type: none"> • Regulasi MHC klas II • Mempengaruhi peroksidase • Mempengaruhi sekresi reseptor IL-2
Selenium	Monosit	<ul style="list-style-type: none"> • Defisiensi akan menekan APC • Suplementasi akan meningkatkan proliferasi aktivitas sitotoksik • Berfungsi sebagai antioksidan 	<ul style="list-style-type: none"> • Regulasi MHC klas II • Induksi IL-2
Vitamin A	Sel T Sel NK Sel B	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan integritas lambung • Aktivitas sel NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan sitokin Th2 dan produksi IgA • Produksi keratin dan musin • Mempengaruhi produksi IL-12 dan IL-10
Vitamin C	Fagosit	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan respon monosit terhadap LPS • Menurunkan respon IL-6 • Meningkatkan fagositosis dan aktivitas sel NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan respon IFN-γ • Mengatur NK • Menghambat apoptosis sel T
Vitamin D	Sel B Sel T Monosit/makrofag/ sel dendritik	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D mempengaruhi diferensiasi monosit, sel dendritik • Vitamin D3 mempengaruhi diferensiasi, maturasi dan fungsi sel 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengatur MHC class II • Mempengaruhi diferensiasi monosit • Mengatur ekspresi sitokin • Pengatur ekspresi IFN-γ
Vitamin E	Sel T Sel B Monosit	<ul style="list-style-type: none"> • Defisiensi dapat meningkatkan infeksi virus • Peningkatan respon IL-2 • Mempengaruhi produksi prostaglandin 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengatur respon cAMP • Mempengaruhi produksi prostaglandin

Dikutip dari : Cunnigham-Rundles dkk.^{17, 23}

APLIKASI IMUNONUTRISI

Penggunaan imunonutrisi sudah tercantum dalam rekomendasi bersama tahun 2010 yang bersumber dari *Society of Critical Care Medicine* dan *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) pada 2009 (*grade A*), dan *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) pada 2006 (*grade A*). Penegasan dalam panduan tersebut menyatakan indikasi imunonutrisi adalah pada pasien pembedahan elektif mayor, trauma, luka bakar, kanker kepala-leher, dan pasien kritis yang menggunakan ventilasi mekanik, dengan perhatian khusus diberikan pada penderita dengan sepsis berat.

Hingga saat ini belum ada rekomendasi berbasis bukti untuk durasi ataupun dosis pemberian imunonutrisi, Meski demikian, dari meta-analisa yang telah dilakukan, rata-rata pemberian melalui jalur pemberian enteral bukan oral berkenaan dengan pertimbangan rasa.²

Untuk mencapai efek optimal, dikatakan bahwa minimal 50–60% kebutuhan kebutuhan energi harian harus terpenuhi. Berbeda dengan pemberian imunonutrisi pada pasien luka bakar, pada pasien bedah dikenal konsep *preloading*, yakni pemberian imunonutrien sebelum tindakan, untuk memberi cukup cadangan sebelum cedera jaringan terjadi, dan berdasarkan penelitian hasil akan optimal bila diberikan minimal 72 jam sebelum tindakan, bahkan Marik dan Zalonga merekomendasikan pemberian 5–7 hari sebelum tindakan.⁴

Daftar Pustaka

1. Gunerhan Y, Koksall N, Sahin UY, Uzun MA, Ekşioğlu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol*. 2009;15(4):467-72.
2. McCowen KC, Bristian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:764-70.
3. Peterik A, Milbrandt EB, Darby JM. Immunonutrition in critical illness: still fishing for the truth. *Critical Care*. 2009;13(305):305-8.
4. Mizock, Sriram K. Perioperative immunonutrition. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(1):1-3.
5. Sodergren M, Jethwa P, Kumar S, Duncan H, Johns T, Pearce C. Immunonutrition in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery: a prospective double blind randomised controlled study. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2010;99:153-61.
6. Levy J. Immunonutrition: the pediatric experience. *Nutrition*. 1998;14(7):641-7.
7. Piccirillo N, Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sore F, Pittiruti M, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Hematologica*. 2003;88(02):192-200.
8. Bengmark S. Modulation by enteral nutrition of the acute phase response and immune functions. *Nutr Hosp*. 2003;18(1):1-5.
9. Novak F, Heyland D, Avenell A, Drover J, Su X. Glutamine Supplementation in Serious Illness ; A Systematic Review of the Evidence. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2022-9.
10. Wischmeyer P. Clinical applications of L-Glutamine: Past, present and future. *Nutr Clin Pract*. 2003;18:377-85.
11. Heys S, Schofield A, Wahle W. Immunonutrition in clinical practice : what is the current evidence? *Nutr Hosp*. 2004;14(6):325-32.
12. Cresci G, Martindale R. Nutrition in critical illness. Dalam: Berdanier C, Dwyer J, Feldman E, penyunting. *Handbook of nutrition and food*. Edisi ke 2. London: CRC Press; 2008. h. 1159-74.
13. Ruemelle F. Molecular Mechanisms of Pediatric Nutrition. *Curr Opin Crit Care*. 2010;12:55-63.
14. Heys S, Schofield A, Wahle W. Immunonutrition in clinical practice : what is the current evidence? *Nutr Hosp*. 2004;14(6):325-32.
15. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection and immunity : an overview. *Nutr Rev*. 2002;60(5):40-5.
16. Cunningham-Rundles S, Moon A, McNeeley DF. Malnutrition and host defense. Dalam: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, penyunting. *Nutrition in pediatrics*. Edisi. Ontario: BC Decker Inc; 2008. hlm. 261-71.
17. Duggan C, Gannon J, Walker WA. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:789-808.
18. O'Leary M, Coakley J. Nutrition and Immunonutrition. *Br J Anaesth*. 1996;77:118-27.
19. Fernandes G, Jolly CA, Lawrence RA. Nutrition and the immune system. Dalam: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, penyunting. *Modern Nutrition In Health And Disease*. Edisi ke- 10. Baltimore: Lippincott Williams; 2006.
20. Gershwin ME, German JB, Keen CL. *Nutrition and Immunology principles and practice*. Human Press. 2000

21. Savino W, Dardenne M, Velloso LA, Silva-Barbosa SD. The thymus is a common target in malnutrition and infection. *Br J Nutr.* 2007;98:11-6.
- 22.. Krenitsky J, Parrish CR. Immunonutrition fact, fancy or folly? *Practical Gastroenterolgy.* 2006:48-68.
23. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J allergy Clin Immunol.* 2005;115:1119-28.
24. Brock J, Mulero V. cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proceedings of Nutrition Society.* 2000;59:537-40.
25. Brock J, Mulero V. cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proceedings of Nutrition Society.* 2000;59:537-40.
26. Arthur J, McKenzie R, Beckett G. Selenium in the immune system. *J Nutr.* 2003;133:1457s-9s.
27. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotics agents. *Pediatrics.* 2005; 115:5-9

