

3. KONDISI DUA POLA DIET BERBEDA DALAM PENANDA IMUNITAS, STRES OKSIDATIF, DAN INFLAMASI

3.1. Kondisi Asupan Pola Makan

Beberapa orang memiliki berat badan yang tidak sehat dan perlu lebih memperhatikan kebiasaan makan dan gaya hidup mereka. Selain berolahraga, cara lain menjaga kesehatan adalah dengan mengatur pola makan. Diet merupakan cara mengatur pola makan untuk menyeimbangkan apa saja yang masuk ke dalam tubuh. Selain alasan penurunan berat badan, diet terkadang dilakukan karena alasan lain misalnya budaya maupun agama. Pola diet yang optimal umumnya menyediakan kelengkapan vitamin, mineral, dan mikronutrien lain yang dibutuhkan untuk kesehatan. Sejak beberapa tahun terakhir, tren diet yang berkembang untuk pola makan nabati atau biasa disebut vegetarian, semakin dikenali dan dipilih masyarakat seiring dengan meningkatnya pengetahuan masyarakat akan manfaat pola makan berbasis nabati maupun alasan lain berkaitan dengan pola makan tersebut. Pola makan nabati sendiri sudah banyak dikaitkan dengan penurunan risiko penyakit kronis.

Menurut Tusso et al. (2013), terdapat beberapa jenis pola makan vegetarian yang dapat dilihat juga pada Tabel 2, 1. Lacto-ovo-vegetarian ditandai dengan eliminasi bahan makanan berbasis daging merah, unggas, dan ikan tetapi mengizinkan konsumsi produk hewani lain seperti telur, susu, madu, dan sebagainya. Lacto-vegetarian menghilangkan konsumsi produk hewani kecuali produk susu dan olahannya sedangkan ovo-vegetarian menghilangkan konsumsi produk hewani kecuali telur dan olahannya. Pola makan pesco-vegetarian menghilangkan konsumsi daging dan unggas tetapi tidak dengan ikan, telur, dan susu. Semi-vegetarian memiliki banyak definisi seperti pola makan dengan konsumsi daging merah, unggas, atau ikan tidak lebih dari sekali seminggu (Clarys et al., 2014), tidak konsumsi daging merah, atau membatasi konsumsi daging merah (≤ 1 kali per minggu) dan asupan unggas (≤ 5 kali per minggu) (Turner-McGrievy et al., 2015). Sedangkan pola makan vegan atau vegetarian total menghilangkan konsumsi semua produk hewani seperti daging merah, ikan, unggas, telur, dan susu.

Poin utama dari pola makan vegetarian adalah menghilangkan atau mengurangi konsumsi daging. Pola makan vegetarian biasanya ditandai dengan konsumsi buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, dan sereal (Mitek et al., 2013) yang memiliki asupan lemak jenuh dan kolesterol yang lebih rendah serta jumlah mikronutrien antioksidan yang lebih besar dari pola makan non-vegetarian yang mengkonsumsi daging, ikan, atau produk hewani lainnya (Craig, 2010). Vegetarian mungkin banyak mengkonsumsi makanan mengandung serat, fitoestrogen, antioksidan, dan fitokimia yang mana dapat memberikan efek kesehatan untuk mengurangi risiko penyakit jantung koroner, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, dan beberapa jenis kanker (Campbell et al., 2006). Individu dengan pola makan vegetarian mungkin memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang lebih rendah (Key et al., 1999, Key et al., 2009), namun menghilangkan produk hewani dari diet juga memiliki risiko rendahnya asupan beberapa mikronutrien.

Sesuai dengan kriteria inklusi-eksklusi studi penelitian yang diidentifikasi serta definisi vegetarian dan non-vegetarian di atas, *outcome* status asupan mikronutrien pada pola diet berbasis vegetarian dibanding non-vegetarian memiliki hasil yang berbeda. Pada Tabel 3 dilampirkan tentang asupan mikronutrien antara vegetarian yang dibandingkan dengan non-vegetarian. Asupan mikronutrien (vitamin dan mineral) pada data berdasarkan rekam konsumsi makanan partisipan dan tidak semua studi membahas mikronutrien yang sama. Dari sebelas data studi yang ditinjau, presentasi mikronutrien yang lebih tinggi dan lebih rendah diamati dan diperjelas pada Tabel 3.

Pada Tabel 3 dari sebelas data tinjauan dapat dilihat status tembaga, folat, zat besi, kalsium, magnesium, vitamin K, dan vitamin E pada kelompok pola makan berbasis vegetarian secara signifikan mayoritas lebih tinggi dari non-vegetarian karena memang mikronutrien tersebut hadir dalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, dan kacang-kacangan yang merupakan *food source* dari vegetarian. Untuk asupan kalsium, walau terdapat empat studi yang menunjukkan kandungan pada vegetarian lebih tinggi, tetapi terdapat dua studi yang menunjukkan nilai kalsium pada vegetarian lebih rendah. Sesungguhnya jika diamati dari kriteria asupan pola dietnya, makanan yang tinggi sarat kalsium berasal dari produk susu seperti susu, yogurt, dan keju yang mana dikonsumsi

lebih bebas oleh non-vegetarian sehingga vegetarian diasumsikan memiliki asupan kalsium rendah. Kandungan kalsium lebih tinggi pada vegetarian mungkin dapat terjadi karena banyaknya pola konsumsi makanan berkalsium tinggi lain seperti kacang-kacangan dan biji-bijian, seperti almond, wijen, dan chia.

Sedangkan dari masing-masing total studi tentang analisis mikronutrien terasup oleh kedua pola diet yang dapat dilihat dari Gambar 4, status selenium, vitamin B12, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B6, vitamin D, dan seng pada kelompok pola makan berbasis vegetarian secara signifikan lebih rendah dari non-vegetarian. Beberapa mikronutrien pada kelompok vegetarian tersebut lebih rendah karena asupan vegetarian sendiri yang menjadi faktornya. Pada seng, karena sumber makanan nabati seperti kacang-kacangan dan biji-bijian yang dikonsumsi dalam jumlah yang lebih tinggi pada vegetarian mengandung asam fitat dalam jumlah tinggi pula, hal itu dapat menjadi penghambat dalam penyerapan seng (Hunt, 2003). Vegetarian juga wajar untuk memiliki konsentrasi selenium yang rendah dalam tubuh karena dari sumber makanan berupa buah dan sayuran sendiri ditandai dengan kandungan selenium yang relatif rendah. Sementara untuk vitamin D, biasanya diperoleh manusia melalui paparan sinar matahari dan asupan makanan, walaupun sangat sedikit makanan yang secara alami mengandung vitamin D. Ikan berminyak seperti salmon, mackerel, dan sarden kaya akan vitamin D3 yang mana bukan makanan yang dikonsumsi vegetarian.

Selain itu vitamin B pada vegetarian juga dalam kecukupan yang rendah. Vitamin B seperti vitamin B3, B5, B6, terutama B12 banyak terdapat pada sumber makanan hewani yaitu daging merah, yang tidak termasuk dalam daftar konsumsi vegetarian. Pada vegetarian beberapa kandungan vitamin dan mineral lebih unggul daripada non-vegetarian. Vegetarian banyak mengonsumsi sayur, buah, serta bahan nabati yang umumnya kaya akan kandungan serat, asam folat, vitamin C, dan vitamin E serta magnesium dan tembaga (Sobiecki et al., 2016). Namun, menghilangkan produk hewani dari diet juga dapat meningkatkan risiko defisiensi mikronutrien tertentu seperti Vitamin A, Vitamin B2, Vitamin B12, Vitamin D, zat besi, seng, dan selenium (Bonaccio et al., 2014; Pérez-Jiménez et al., 2009). Produk hewani sebagai konsumsi non-vegetarian menjadi sumber nutrisi yang berharga terlebih vitamin B12. Vitamin B12 perlu menjadi

perhatian bagi kelompok vegetarian karena dari semua studi, vitamin B12 termasuk vitamin yang paling dirasakan perbedaannya dari kedua pola diet.

Kekurangan asupan vitamin B12 yang tinggi dan terus-menerus dapat menyebabkan defisiensi B12. Kondisi defisiensi ini biasanya karena ketidakcukupan asupan, produksi IF (*Intrinsic Factor*) yang tidak memadai, gastritis atrofi, gangguan penyerapan vitamin B12, atau malabsorpsi (Green et al., 2017). Kelompok lain yang berisiko mengalami defisiensi vitamin B12 adalah wanita hamil (Gibson et al., 2008), bayi (Schneede et al., 1994), anak-anak (Obeid et al., 2002; Rush et al., 2009), remaja (Dhonukshe-Rutten et al., 2005; Dusseldorp et al., 1999; Miller et al., 1991), orang dewasa, dan orang tua (Donaldson, 2000; Geisel et al., 2005; Gilsing et al., 2010; Rush et al., 2009).

Penganut vegetarian walaupun memiliki perilaku gaya hidup yang menguntungkan tetapi juga terbukti mengalami potensi defisit asupan vitamin B12 serta mikronutrien lain (Edyta Mađry et al., 2012; Elorinne et al., 2016; Gilsing et al., 2010; Schüpbach et al., 2017). Tetapi jika berpikir sebaliknya, orang yang menganut pola makan yang bebas, dalam kesempatan ini disebut non-vegetarian, yang terutama dalam tingginya konsumsi produk hewani berpotensi terkena penyakit kardiovaskular, ternyata memiliki asupan Vitamin B12 yang lebih tinggi dari pada vegetarian. Namun hal itu tidak menjamin bahwa non-vegetarian tidak akan pernah bisa mengalami defisiensi vitamin B12 pula. Pada studi (Gilsing et al., 2010) disebutkan bahwa secara keseluruhan 52% vegan, 7% vegetarian dan satu omnivora diklasifikasikan sebagai defisit Vitamin B12. Walaupun pada studi tersebut defisiensi B12 secara signifikan terjadi pada vegetarian, tetapi terdapat satu omnivora yang tetap mengalami defisiensi vitamin B12. Hal ini menjadi penanda bahwa walaupun vegetarian rentan untuk terkena defisiensi B12, tetapi kekurangan B12 ternyata bukan hanya masalah bagi vegetarian. Walaupun non-vegetarian mengkonsumsi bahan pangan hewani yang banyak mengandung vitamin B12, mereka tetap memiliki risiko kekurangan B12.

Hal tersebut dapat terjadi karena kemungkinan gangguan saat penyerapan vitamin. Agar dapat diserap, B12 perlu menempel pada pembawa yang disebut Faktor Intrinsik yang dibuat oleh sel parietal di lambung untuk melewati usus ke dalam aliran darah.

Kurangnya Faktor Intrinsik menyebabkan penyakit defisiensi B12 yang disebut anemia pernisiiosa di mana tubuh membuat antibodi untuk menyerang sel parietal dan menghancurkannya. Sistem kekebalan kita melihat sel apapun dengan gula hewani sebagai benda asing dan membuat antibodi untuk menghancurkannya. Serangan oleh sistem kekebalan kita ini menyebabkan peradangan kronis dan dapat menjelaskan banyak kondisi seperti gastritis atrofi yang menghancurkan sel-sel penghasil asam dan sel-sel penghasil IF. Itulah sebabnya banyak non-vegetarian khususnya lansia memungkinkan untuk mengalami defisiensi B12 terlepas dari pola makan mereka yang mengkonsumsi daging-dagingan. Selain itu terdapat alasan bagi non-vegetarian untuk tetap defisit B12. Walaupun tinggi dalam konsumsi daging, konsumsi yang tidak mencukupi atau tidak sesuai rekomendasi asupan hariannya juga dapat menyebabkan tingkat B12 yang tidak memadai (Allen et al., 2018). Hal lain yang menjadi faktor risiko atau penyebab defisiensi vitamin B12 adalah konsumsi alkohol secara teratur dan kebiasaan merokok (Langan & Zawistoski, 2011). Alkohol dapat menurunkan penyerapan vitamin B12 melalui penurunan produksi faktor intrinsik. Menurut Laufer et al. (2004), alkohol dapat menginduksi *malabsorpsi* vitamin B12 tetapi jarang menyebabkan defisiensi vitamin B12.

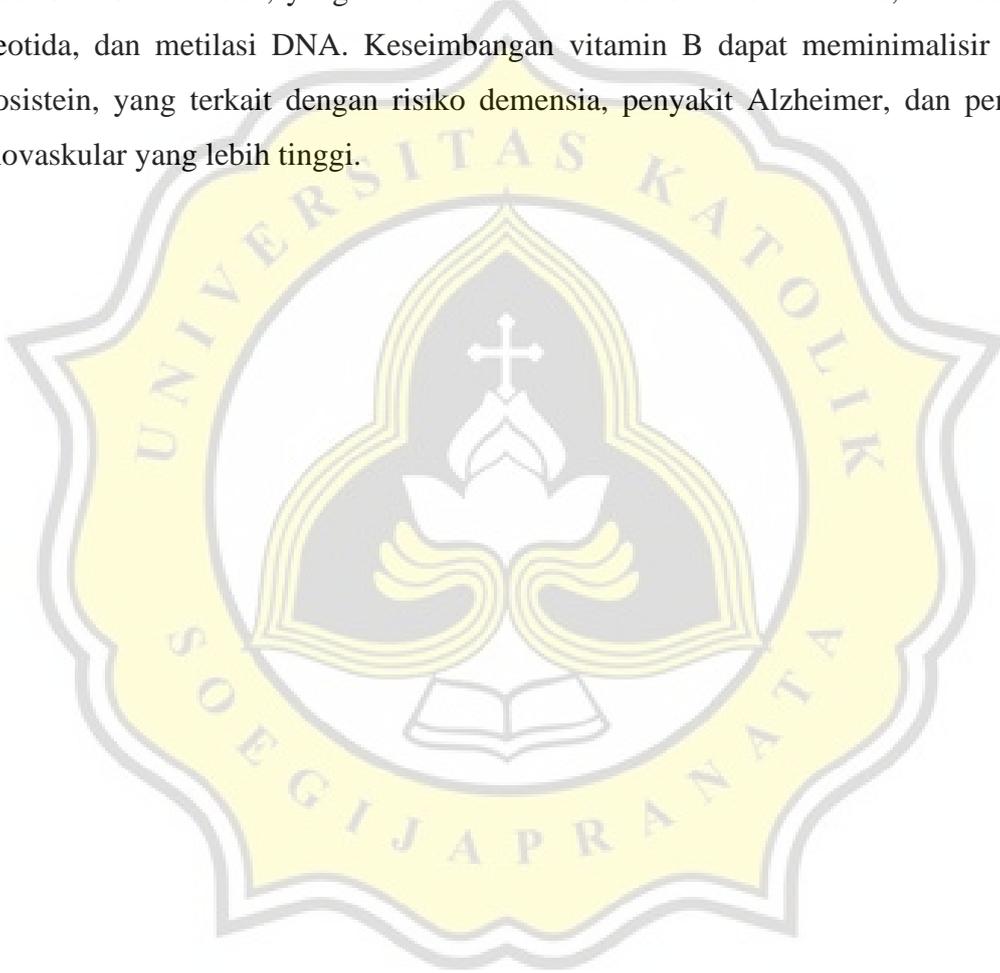
Studi Framingham Offspring (Dawber et al., 1951) menemukan bahwa 39% dari populasi umum, bukan hanya vegetarian atau orang tua, mungkin memiliki tingkat B12 yang normal dan dapat pula berada kekurangan yang rendah. Studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan dalam kadar darah B12 orang dewasa yang lebih muda dan yang lebih tua maupun antara mereka yang makan daging dan mereka yang tidak. Orang dengan kadar B12 darah tertinggi merupakan mereka yang mengkonsumsi suplemen B12 dan makan sereal yang telah difortifikasi B12. Jadi kekurangan B12 bukan hanya masalah bagi vegetarian. Penyerapan B12 yang maksimal membutuhkan lambung yang utuh dan berfungsi baik, pankreas, jumlah faktor intrinsik yang cukup, dan fungsi usus kecil yang tepat. Masalah dengan penyerapan oleh salah satu organ ini memungkinkan terjadinya defisiensi vitamin B12. Tetapi mungkin saja terdapat kasus di mana di luar sana ada orang yang memang asalnya memiliki masalah dalam sistem penyerapan B12. Hal tersebut dapat diatasi dengan pemberian Vitamin B12 melalui suntikan untuk menjaga kadar B12.

Terkadang sulit untuk mendapatkan cukup Vitamin B12 dari makanan saja, bahkan ketika kita konsumsi produk hewani. Vitamin B12 disintesis oleh bakteri tertentu di saluran pencernaan hewan. Oleh karena itu, vitamin B12 hanya ditemukan dalam bahan pangan yang berasal dari hewan (Heyssel et al., 2018). Makanan yang tinggi vitamin B12 meliputi hati, daging sapi dan domba, ayam, telur, dan produk susu. Tidak ada bentuk bioaktif vitamin B12 yang terjadi secara alami dari sumber tanaman yang dikonsumsi vegetarian. Tetapi beberapa makanan nabati mengandung tambahan vitamin B12 misalnya, rumput laut, jamur, tempe, dan kecap ikan, telah dilaporkan mengandung vitamin B12, meskipun mungkin akan diserap dengan buruk atau memiliki afinitas IF yang rendah (Stabler & Allen, 2004; Watanabe, 2007).

Asupan daging merah yang berlebihan sebagai sumber vitamin B12 yang cukup tinggi sendiri dapat menyebabkan obesitas dan berpotensi tidak sehat. Walaupun begitu, tidak selamanya pola makan non-vegetarian buruk. Non-vegetarian yang pola makannya lebih bebas dan bervariasi memiliki kesempatan lebih besar untuk mengkonsumsi aneka sumber makanan termasuk daging. Selain protein, makanan berbasis daging menjadi sumber protein yang baik dan memasok jumlah vitamin B12 yang lebih besar. Daging juga menjadi sumber zat besi dan dapat mengontrol aliran darah. Tetapi terdapat temuan bertentangan pada hasil tinjauan studi di mana zat besi pada kelompok vegetarian pada 4 dari 9 studi lebih tinggi, pada 2 dari 9 studi lebih rendah, dan pada 3 dari 9 studi tidak signifikan. Defisiensi zat besi yang dapat menyebabkan anemia sebagian besar didiagnosis pada vegetarian. Pada 4 dari 9 studi (Allès et al., 2017; Lynch et al., 2016; Sobiecki et al., 2016; Sutiari et al., 2021) kemungkinan ditemukan zat besi yang lebih tinggi karena konsumsi zat besi pada vegetarian lebih banyak dari omnivora karena selain pada daging merah, sumber makanan *plant-based* juga mengandung zat besi seperti kacang merah, kacang hitam, kedelai, bayam, kismis, kacang mete, oatmeal, kubis, dan jus tomat (Waldmann et al., 2004). Sumber makanan nabati dapat mengandung zat besi, tetapi zat besi dalam tumbuhan memiliki bioavailabilitas yang lebih rendah daripada zat besi dalam daging. Cadangan zat besi akan lebih rendah pada individu yang mengikuti pola makan nabati dan mengkonsumsi sedikit atau tidak ada produk hewani. Kekurangan zat besi dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung

yang menyebabkan gastritis atrofi. Gastritis atrofi dikaitkan dengan sintesis asam klorida yang lebih lemah dan ketidakmampuan untuk mensintesis faktor intrinsik yang dapat menyebabkan berkurangnya atau tidak adanya kemampuan untuk menyerap B12.

Sebagai mikronutrien yang berperan dalam tubuh, B12 memiliki hubungan baik protagonis atau antagonis dengan nutrisi lain. Vitamin B12 sering bekerja sama dengan vitamin B2, B6, dan B9 memainkan peran kunci sebagai kofaktor dan enzim dalam metabolisme satu karbon, yang terlibat dalam metabolisme asam amino, metabolisme nukleotida, dan metilasi DNA. Keseimbangan vitamin B dapat meminimalisir kadar homosistein, yang terkait dengan risiko demensia, penyakit Alzheimer, dan penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi.



Tabel 3. Karakteristik Studi Perbandingan Status Asupan Mikronutrien Pada Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian

Penulis	Desain Studi	Metode	Karakteristik Partisipan	Outcome (Vegetarian vs Non-Vegetarian)	P value	Keterangan Hasil Asupan Mikronutrien oleh Vegetarian vs Non-Vegetarian
(Allès et al., 2017)	CS Human	24-hours Food Record	V = 2370 NV = 90664 ≥ 18 tahun	Tembaga (2.0 vs 1.7) * Folat (394.1 vs 327.2) * Fosfor (1257.9 vs 1275.9) * Zat Besi (15.4 vs 13.4) * Kalsium (960.3 vs 923.5) * Magnesium (408.1 vs 335.8) * Kalium (3138.63 vs 2996.64) * Selenium (64.5 vs 70.5) * Natrium (2479.7 vs 2718.5) * Vitamin A (1163.1 vs 1049.4) Vitamin B1 (1.2 vs 1.2) Vitamin B12 (3.6 vs 5.3) * Vitamin B2 (1.7 vs 1.8) Vitamin B3 (16.1 vs 19.1) * Vitamin B5 (5.1 vs 5.3) * Vitamin B6 (1.8 vs 1.8) Vitamin C (130.9 vs 117.0) * Vitamin D (2.4 vs 2.7) * Vitamin E (14.3 vs 11.3) * Vitamin K (3138.6 vs 2996.6) * Seng (9.9 vs 10.9) *	<0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 0.0070 0.08 0.0006 <0.0001 <0.0001 <0.0001 0.90 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001 <0.0001	Lebih Tinggi : Tembaga, Folat, Zat Besi, Kalsium, Magnesium, Kalium, Vitamin C, Vitamin E, Vitamin K Lebih Rendah : Fosfor, Selenium, Sodium, Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B5, Vitamin B12, Vitamin D, Seng Tidak Signifikan : Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B6
(Blaurock	CC	Food	V = 31	Folat (354.6 ± 129.0 vs 304.0 ± 150.7)	0.08	Lebih Tinggi :

et al., 2021)	Human	Frequency Questionnaire (FFQ)	NV = 30 18–30 tahun	Zat Besi (16.3 ± 5.9 vs 13.8 ± 6.4) Magnesium (524.6 ± 188.0 vs 429.8 ± 221.8) **** Selenium (6.8 ± 7.0 vs 11.7 ± 15.8) Vitamin A (330.2 ± 251.0 vs 614.4 ± 479.0) *** Vitamin B12 (3.5 ± 2.3 vs 5.6 ± 3.6) *** Vitamin B6 (1.9 ± 0.8 vs 2.0 ± 1.7) Vitamin C (152.0 ± 75.7 vs 136.7 ± 69.9) Vitamin D (8.9 ± 8.8 vs 7.8 ± 9.5) Vitamin E (13.9 ± 5.8 vs 12.1 ± 5.5) Seng (12.6 ± 5.0 vs 12.2 ± 4.9)	0.08 0.03 0.17 0.0021 0.01 0.77 0.41 0.30 0.28 0.97	Magnesium Lebih Rendah : Vitamin A, Vitamin B12 Tidak Signifikan : Folat, Zat Besi, Selenium, Vitamin C, Vitamin B6, Vitamin D, Vitamin E, Seng
(Bowman, 2020)	CS Human	24-hours Food Recall	V = 675 NV = 9389 ≥ 20 tahun	Fosfor (1136 (42) ^a vs 1411(13) ^b) ** Zat Besi (13.5 (0.6) ^a vs 14.3 (0.1) ^a) Kalium (2291(67) ^a vs 2672 (26) ^b) ** Kalsium (951(32) ^a vs 958 (11) ^a) Magnesium (310 (10) ^a vs 306 (3) ^a) Sodium (2347(80) ^a vs 3621(27) ^b) ** Vitamin A (687 (35) ^a vs 629 (9) ^a) Vitamin B12 (3.2 (0.18) ^a vs 5.1(0.8) ^b) ** Vitamin B6 (1.7 (0.1) ^a vs 2.2 (0.03) ^b) ** Vitamin D (3.9 (0.2) ^a vs 4.8 (0.1) ^b) ** Seng (8.3(0.4) ^a vs 11.4 (0.1) ^b) **	Pasangan berbeda superskrip secara signifi- kan berbeda pada P<0.01	Lebih Tinggi : Lebih Rendah : Kalium, Sodium, Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin D, Seng Tidak Signifikan : Zat Besi, Kalsium, Magnesium, Vitamin A
(Fallon & Dillon, 2020)	CS Human	4-day Dietary History	V = 16 NV = 26 18–67 tahun	Folat (253.5 vs 262.3) Iodin (112.6 vs 90.8) ** Zat Besi (11.9 vs 10.7) Kalium (2839.1 vs 2775.6) Kalsium (806.6 vs 786.3) Selenium (38.7 vs 57.0) ** Sodium (2052.3 vs 2104.6)	0.033 <0.001 0.088 0.971 0.011 <0.001 0.468	Lebih Tinggi Folate Lebih Rendah : Kalsium, Selenium, Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B12, Vitamin D

				Vitamin A (1004.3 vs 805.8)	0.675	
				Vitamin C (118.2 vs 105.7)	0.859	
				Vitamin D (3.5 vs 2.3) **	<0.001	Tidak Signifikan :
				Vitamin E (9.7 vs 9.3)	0.355	Vitamin A, Vitamin B1,
				Vitamin K (60.7 vs 57.3)	0.088	Vitamin B6, Vitamin C,
				Vitamin B12 (2.5 vs 4.8) **	<0.001	Vitamin E
				Vitamin B1 (1.6 vs 1.6)	0.090	
				Vitamin B2 (1.7 vs 1.3)	0.027	
				Vitamin B3 (40.0 vs 23.4) **	<0.001	
				Vitamin B5 (5.8 vs 4.1)	0.292	
				Vitamin B6 (2.0 vs 1.4)	0.049	
				Vitamin B7 (34.7 vs 34.5)	0.302	
				Seng (7.7 vs 8.9)	0.536	
(Farmer et al., 2011)	CS Human	24-hours Food Recall	V = 851 NV = 12441 ≥ 19 tahun	Folat (663±18 vs 536±6) ***	P<0.01	Lebih Tinggi :
				Zat Besi (3.8±0.2 vs 5.3±0.1) ***		Folat, Kalsium, Magnesium,
				Kalium (2,770±42 vs 2,745±18)		Vitamin A, Vitamin B1,
				Kalsium (1,020±22 vs 846±7) ***		Vitamin B2, Vitamin C,
				Magnesium (322±5 vs 281±2) ***		Vitamin E
				Sodium (3,027±36 vs 3,494±16) ***		Lebih Rendah :
				Vitamin A (718±28 vs 603±10) ***		Zat Besi, Sodium, Vitamin
				Vitamin B1 (1.7±0.0 vs 1.6±0.0) ***		B3, Vitamin B12, Seng
				Vitamin B12 (3.8±0.2 vs 5.3±0.1) ***		Tidak Signifikan :
				Vitamin B2 (2.3±0.0 vs 2.1±0.0) ***		Kalium, Vitamin B6
				Vitamin B3 (19.2±0.4 vs 23.9±0.2) ***		
				Vitamin B6 (1.8±0.1 vs 1.9±0.0)		
				Vitamin C (112±6.5 vs 91±1.6) ***		
				Vitamin E (8.3±0.3 vs 7.0±0.1) ***		
				Seng (10.1±0.2 vs 12.1±0.1) ***		

(Gajski et al., 2018)	CC Human	Food Frequency Questionnaire (FFQ) ***	V = 40 NV = 40 ≥ 20 tahun	Fosfor (1.14 ± 0.16 vs 1.15 ± 0.14) Kalium (4.50 ± 0.40 vs 4.50 ± 0.40) Sodium (140.30 ± 1.70 vs 140.40 ± 1.50) Vitamin B12 (273.54 ± 140.50 vs 314.11 ± 83.60)**** Vitamin D (38.66 ± 12.86 vs 43.99 ± 15.05)****	P<0.01	Lebih Tinggi : Lebih Rendah : Vitamin B12, Vitamin D Tidak Signifikan : Kalium, Fosfor, Sodium
(Gilsing et al., 2010)	CS Human	Food Frequency Questionnaire (FFQ) ***	V = 186 NV = 216 20–78 tahun	Folat (369 (353-386) ^a vs 342 (329-357) ^b) Vitamin B12 (1.92 (1.72-2.13) ^a vs 8.76 (7.93-9.68) ^b)	Pasangan berbeda superskrip secara signifikan berbeda pada P<0.05	Lebih Tinggi : Folat Lebih Rendah : Vitamin B12 Tidak Signifikan
(Lynch et al., 2016)	CS Human	7-day Food Record	V = 22 NV = 35 21–58 tahun	Fosfor (782.0 ± 378.0 vs 831.2 ± 336.4) Zat Besi (19.4 ± 7.8 vs 15.4 ± 5.4) *** Kalsium (971.0 ± 401.6 vs 878.1 ± 314.9) Selenium (41.8 ± 36.0 vs 62.6 ± 33.6) *** Sodium (2931.2 ± 783.1 vs 2972.8 ± 887.5) Vitamin B12 (3.0 ± 3 vs 4.8 ± 4.6) *** Vitamin C (117.0 ± 64.0 vs 83.0 ± 46.5) Vitamin D (115.4 ± 111.4 vs 129.0 ± 115.5) Seng (8.5 ± 9.1 vs 8.9 ± 4.9)	0.507 0.017 0.378 0.002 0.794 0.006 0.076 0.201 0.149	Lebih Tinggi : Zat Besi Lebih Rendah : Selenium, Vitamin B12 Tidak Signifikan : Fosfor, Kalsium, Sodium, Vitamin C, Vitamin D, Seng
(Lindqvist et al.,	CS Human	4-day Food Weighing	V = 25 NV = 38 18–65 tahun	Folat (429 (289, 497) vs 352 (289, 421)) ** Fosfor (1.25 (0.97, 1.50) vs 1.71 (1.37, 1.92)) ** Zat Besi (11.5 (8.8, 14.5) vs 12.0 (9.8, 14.7)) **	< 0.001 < 0.001 < 0.001	Lebih Tinggi : Folat, Magnesium

2021)	<i>Record</i> ***			<p>Kalium (2.99 (2.45, 3.55) vs 3.36 (2.88, 4.35))</p> <p>Kalsium (0.83 (0.72, 1.05) vs 0.97 (0.83, 1.17)) **</p> <p>Magnesium (415 (313, 570) vs 383 (316, 473)) **</p> <p>Selenium (32b (21, 51) vs 49 (40, 65)) **</p> <p>Vitamin A (721 (468, 1010) vs 825 (657, 1170))</p> <p>Vitamin B1 (1.1 (0.9, 1.5) vs 1.3 (1.0, 1.7))</p> <p>Vitamin B12 (1.4 (0.9, 2.4) vs 5.2 (3.9, 6.7)) **</p> <p>Vitamin B2 (1.2 (0.8, 1.7) vs 1.7 (1.4, 2.2)) **</p> <p>Vitamin B3 (22.1 (19.0, 29.4) vs 38.7 (31.1, 47.8)) **</p> <p>Vitamin B6 (1.7 (1.5, 2.3) vs 2.2 (1.7, 2.7))</p> <p>Vitamin C (127 (81, 139) vs 121 (88, 160))</p> <p>Vitamin D (2.7 (1.4, 4.2) vs 5.5 (3.6, 7.4)) **</p> <p>Vitamin E (15.2 (12.4, 20.1) vs 15.5 (10.9, 19.7))</p> <p>Seng (9.0 (7.3, 11.6) vs 12.4 (10.1, 14.8)) **</p>	<p><0.001</p> <p><0.001</p> <p>0.005</p> <p><0.001</p> <p>0.061</p> <p>0.001</p> <p><0.001</p> <p><0.001</p> <p><0.001</p> <p>0.001</p> <p>0.031</p> <p><0.001</p> <p>0.011</p> <p><0.001</p>	<p>Lebih Rendah :</p> <p>Zat Besi, Kalsium, Phosphorus, Selenium, Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B12, Vitamin D, Seng</p> <p>Tidak Signifikan :</p> <p>Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin C,</p>
(Sobiecki et al., 2016)	<i>Cohort</i>	<i>Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ)</i>	<p>N = 6673</p> <p>NV = 18244</p> <p>≥ 20 tahun</p> <p><i>Follow Up</i></p> <p>Durasi = 1993 - 1999</p>	<p>Tembaga (1.68^a vs 1.55^b) ****</p> <p>Folat (452^a vs 413^b) ****</p> <p>Zat Besi (16.7^a vs 16.3^b) ****</p> <p>Kalium (4013^a vs 4158^b) ****</p> <p>Kalsium (1117^a vs 1083^b) ****</p> <p>Magnesium (419^a vs 390^b) ****</p> <p>Selenium (47.2^a vs 66.3^b) ****</p> <p>Sodium (2631^a vs 2624^a)</p> <p>Vitamin A (1085^a vs 1394^b) ****</p> <p>Vitamin B1 (2.01^a vs 1.90^b) ****</p> <p>Vitamin B2 (2.25^a vs 2.36^b) ****</p> <p>Vitamin B3 (19.1^a vs 25.1^b) ****</p> <p>Vitamin B6 (2.38^a vs 2.64^b) ****</p> <p>Vitamin B12 (3.09^a vs 7.88^b) ****</p> <p>Vitamin C (174^a vs 167^b) ****</p>	<p>Pasangan berbeda superskrip secara signifikan berbeda pada P<0.05</p>	<p>Lebih Tinggi :</p> <p>Tembaga, Folat, Zat Besi, Kalsium, Magnesium, Vitamin B1, Vitamin C, Vitamin E</p> <p>Lebih Rendah :</p> <p>Kalium, Selenium, Vitamin A, Vitamin B2, Vitamin B3, Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin D, Seng</p> <p>Tidak Signifikan :</p> <p>Sodium</p>

				Vitamin D (1.97 ^a vs 3.79 ^b) ****		
				Vitamin E (13.6 ^a vs 12.1 ^b) ****		
				Seng (10.3 ^a vs 0.5 ^b) ****		
(Sutiari et al., 2021)	CS <i>Human</i>	<i>Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ)</i>	V = 160 NV = 80 40 – 70 tahun	Folat (233,8 vs 146,4) ****	0.000	Lebih Tinggi :
				Zat Besi (12,2 vs 8,8) ****	0.050	Folat, Zat Besi, Kalsium, Magnesium, Vitamin C
				Kalsium (345,4 vs 274,4) ****	0.000	
				Magnesium (268,5 vs 227,9) ****	0.033	
				Vitamin B12 (1,1 vs 1,5) ****	0.000	Lebih Rendah :
				Vitamin C (80,1 vs 37,2) ****	0.000	Vitamin B12, Vitamin D
				Vitamin D (0,3 vs 2,8) ****	0.000	
				Seng (4,9 vs 5,2)	0.580	Tidak Signifikan : Seng

V = Vegetarian, NV = Non-Vegetarian ¹ Kondisi partisipan sehat dan tidak ada intervensi di luar asupan ² Outcome tidak signifikan ketika data tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian; P value dalam perbandingan Vegetarian dan Non-Vegetarian * < 0.0001 ** < 0.001 *** < 0.01 **** < 0.05.
Data expression = median (range); mean (standard deviation); mean ± SD

3.2. Kondisi Imunitas Pada Pola Diet

Sistem kekebalan atau imunitas adalah mekanisme dalam tubuh manusia yang melindungi dari agen infeksi. Sistem imun memiliki tiga lapis tahapan sistem kekebalan yaitu penghalang fisik dan biokimia, sistem kekebalan bawaan (*innate immunity*), dan sistem kekebalan adaptif (*adaptive immunity*). Sistem ini bekerja sama untuk melindungi tubuh terhadap patogen, memanfaatkan mekanisme pertahanan bawaan dan adaptif. Selain penghalang anatomis dan biokimia, sistem kekebalan bawaan (*Innate Immunity*) terdiri dari dan respons seluler tidak spesifik yang dimediasi oleh sel imun terutama fagosit (monosit, neutrofil, sel pembunuh alami, dan sel dendritik) dan bekerja sama untuk melawan patogen sebelum infeksi aktif. Sedangkan sistem kekebalan adaptif (*Adaptive Immunity*) melibatkan respons spesifik antigen yang dimediasi oleh limfosit T dan B dan antibodi/imunoglobulin (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) yang diaktifkan oleh paparan patogen untuk mengurangi keparahan infeksi.

Pada studi berbasis dua pola diet berbeda diamati imunitasnya melalui beberapa penanda (*biomarker*). Penilaian status imun melalui *immunity biomarkernya* dapat dilihat dari jumlah sel darah putih atau juga dikenal sebagai leukosit. Sel darah putih (*White Blood Cell*) meliputi *natural killer cells* (sel NK), *mast cells*, eosinofil, basofil; dan sel fagosit yang termasuk makrofag, neutrofil, dan sel dendrit) (Lintermans et al., 2014). Pada Tabel 4, studi penelitian yang menganalisis *immunity biomarker* antara vegetarian dan non-vegetarian menghasilkan beberapa temuan. Dari delapan studi, dua secara jelas yang menunjukkan WBC lebih rendah pada kelompok vegetarian. Sedangkan enam studi menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Nilai WBC pada non-vegetarian lebih tinggi dari vegetarian kecuali pada satu studi. Secara keseluruhan, *white blood cell* lebih rendah pada penganut vegetarian. *White blood cell* atau leukosit berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi dan diproduksi oleh jaringan hemopoetik untuk jenis bergranula (polimorfonuklear) sedang jaringan limfatik untuk jenis tak bergranula (mononuklear) (Rosales, 2018).

Untuk neutrofil, dari tiga studi dua secara jelas menunjukkan neutrofil lebih rendah pada kelompok Vegetarian. Sedangkan satu studi menunjukkan hasil yang tidak

signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Walaupun tidak berbeda jauh, tetapi nilai neutrofil pada non-vegetarian lebih tinggi dari vegetarian. Neutrofil sebagai garis pertahanan tubuh terhadap agen asing terutama bakteri bersifat fagosit dan dapat masuk ke dalam jaringan yang terinfeksi (Tong et al., 2019). Secara keseluruhan, neutrofil lebih rendah pada penganut vegetarian. Neutrofil harus dibuat dengan cepat dan terus menerus dan dalam jumlah besar. Proses tersebut membutuhkan DNA dalam jumlah banyak dan vitamin B12 berperan besar dalam sintesis DNA. Jika B12 dalam tubuh kurang, maka proses metilasi DNA akan terganggu dan hal tersebut akan berpengaruh pada proses pembentukan neutrofil, maka dari itu neutrofil pada vegetarian lebih rendah.

Dari empat studi tentang limfosit, hanya satu secara jelas yang menunjukkan limfosit lebih rendah pada kelompok Vegetarian. Sedangkan tiga studi menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Dua di antaranya menunjukkan limfosit pada non-vegetarian lebih tinggi sedangkan satu lainnya menunjukkan limfosit lebih tinggi pada vegetarian. Limfosit sendiri dibagi atas limfosit B dan limfosit T. Limfosit B berasal dari sel stem di dalam sumsum tulang dan tumbuh menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi sedangkan limfosit T matang pada kelenjar *thymus* dan belajar membedakan antara benda asing dan bukan. Limfosit T dewasa akan meninggalkan kelenjar *thymus* dan masuk ke dalam pembuluh getah bening lalu berfungsi sebagai bagian dari sistem pengawasan kekebalan (Thapa & Farber, 2019). Secara keseluruhan, limfosit lebih rendah pada penganut vegetarian. Hal ini karena vitamin B12 yang dapat memperkuat sistem kekebalan tubuh terdapat dalam daging sebagai sumber terbesar B12, yang jika kekurangan menyebabkan pengurangan jumlah limfosit.

Pada kedua studi tentang eosinofil, salah satu secara jelas yang menunjukkan eosinophil yang lebih rendah pada kelompok Vegetarian. Sedangkan studi lainnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Walaupun tidak berbeda jauh, tetapi nilai eosinofil lebih tinggi pada vegetarian. Eosinophil sebagai fagosit menghasilkan antibodi terhadap antigen yang dikeluarkan oleh parasit (Tong et al., 2019). Secara keseluruhan, eosinofil lebih rendah pada

penganut vegetarian. Sedangkan untuk basofil, kedua studi menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Basofil berperan dalam reaksi *hipersensitivitas* yang berhubungan dengan imunoglobulin E (IgE) (Tong et al., 2019). Secara keseluruhan, basofil lebih rendah pada penganut vegetarian.

Untuk monosit, dari 3 studi hanya ada satu secara jelas yang menunjukkan monosit lebih rendah pada kelompok vegetarian. Sedang 2 studi menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Salah satu di antaranya menunjukkan monosit pada non-vegetarian lebih tinggi sedangkan lainnya menunjukkan monosit lebih tinggi pada vegetarian. Monosit memiliki dua peran yaitu sebagai fagosit mikroorganisme, terkhusus jamur dan bakteri, serta berperan dalam reaksi imun (Tong et al., 2019). Secara keseluruhan, monosit lebih rendah pada penganut vegetarian.

Seiring bertambahnya usia, perlindungan terhadap penyakit kronis semakin perlu menjadi perhatian. Hal ini karena risiko dan tingkat keparahan infeksi bervariasi sesuai dengan kompetensi kekebalan (*immunocompetence*). Variasi tingkat kekebalan tubuh tergantung pada faktor genetik, usia, jenis kelamin, gaya hidup (kebiasaan merokok, olah raga, pola makan) dan sebagainya. Banyak faktor mempengaruhi sistem kekebalan dan kompetensinya, salah satu di antaranya adalah nutrisi. Menurut studi Maggini et al. (2007) dan Gombart et al. (2021), asupan vitamin dan mineral berhubungan dengan infeksi dan kekebalan. Ada beberapa mikronutrien yang terlibat dalam sistem kekebalan yaitu vitamin A, D, C, E, B6, dan B12, folat, seng, besi, tembaga, dan selenium.

Tingginya asupan beberapa nutrisi dalam kelompok yang mengikuti pola makan vegetarian dapat memungkinkan akan adanya perbedaan status kekebalan yang diamati antara pola makan vegetarian dan non-vegetarian. Selain banyak manfaat yang dapat diperoleh saat menjadi vegetarian, mereka juga memiliki risiko untuk mengalami penurunan kemampuan tubuh untuk memproduksi respon imun normal (Zhang et al., 2016). Beberapa penelitian telah menunjukkan penurunan leukosit (Dong & Scott, 1982; Haddad et al., 1999; Navarro et al., 2016; Wu et al., 2011), penurunan limfosit

(Haddad et al., 1999; Obeid et al., 2002), dan penurunan neutrofil (Navarro et al., 2016) pada mereka yang mengikuti pola makan nabati.

Defisiensi beberapa zat gizi yang dialami oleh vegetarian dapat menurunkan status imun yang dimiliki. Status imun tubuh menjadi salah satu penanda dari kondisi sistem imun di dalam tubuh. Apabila terjadi penurunan status imun maka terjadi penurunan ketahanan (resistensi) tubuh terhadap penyakit terutama infeksi. Seperti yang dijabarkan pada Tabel 3. sebelumnya, menjadi vegetarian memiliki potensi lebih besar untuk defisit vitamin B12. Ketika mengalami kekurangan vitamin atau mineral tertentu, risiko infeksi dapat meningkat. Vitamin B12 merupakan salah satu vitamin pilihan yang bekerja secara optimal pada semua lokasi dan tahapan sistem imun (penghalang fisik, sistem kekebalan bawaan, sistem kekebalan adaptif). Peran vitamin B12 pada tahapan pertama (penghalang fisik) yaitu meningkatkan tingkat metabolisme mikrobioma usus, tahapan kedua (sistem imun bawaan) yaitu meningkatkan diferensiasi, proliferasi, fungsi, dan pergerakan sel imun bawaan (sel T, sel NK), serta pada tahapan ketiga (sistem imun adaptif) vitamin B12 memodulasi produksi dan perkembangan antibodi (sel B).

Orang yang mengikuti diet vegetarian cenderung memiliki kadar sel darah putih selaku sel pertahanan alami yang lebih rendah. Sel darah putih yang sangat rendah tidak ideal karena dapat mempengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi, seperti menurut Mikkelsen & Apostolopoulos (2019) di mana kadar B12 yang tidak memadai akan menghambat aktivitas sel kekebalan. Pada orang yang kekurangan vitamin B12 akan ditemukan limfosit dan aktivitas sel NK menurun dan meningkat setelah meningkatkan asupan B12 yang menunjukkan bahwa vitamin B12 memiliki efek imunomodulator pada imunitas seluler (Erkurt et al., 2008).

Dalam potensi defisiensi B12 karena minimalisnya konsumsi vitamin B12 dapat menghambat kerja B12 sebagai imunomodulator. Defisit vitamin B12 menyebabkan penurunan regulasi limfosit dan mempengaruhi fungsi sel NK di mana proporsi sel T CD8+ yang lebih kecil dan CD4+ yang lebih tinggi. Dengan demikian, kekurangannya terkait dengan konsentrasi yang lebih rendah dari limfosit yang bersirkulasi dan

perubahan respons berbasis antibodi (Galmés et al., 2020) serta penurunan aktivitas sel NK secara signifikan (Partearroyo et al., 2013).



Tabel 4. Analisis Sel Imunitas Pada Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian

Penulis	Desain Studi	Karakteristik Partisipan (Rerata Umur \pm SD, % Male)	Sel Imunitas	Outcome	Keterangan
(Chen et al., 2011)	CC <i>Human</i>	173 vegetarian (54.00 \pm 9.70 tahun, <i>no male</i>) 190 non-vegetarian (49.94 \pm 9.77 tahun, <i>no male</i>) <i>Range</i> usia partisipan \geq 20 tahun	WBC	Grup Non-Vegetarian (6.15 \pm 1.51) vs grup Vegetarian (6.02 \pm 1.36) dengan <i>p value</i> sebesar 0.39	Tidak Signifikan
(Gajski et al., 2018)	CS <i>Human</i>	40 vegetarian (31.93 \pm 7.23 tahun, <i>range</i> 19–55 tahun, 40% <i>male</i>) 40 non-vegetarian (31.58 \pm 7.67 tahun, <i>range</i> 22–59, 40% <i>male</i>) <i>Periode</i> diet selama 3–20 tahun	WBC Neutrofil Limfosit Monosit	Grup Non-Vegetarian (6.25 \pm 1.44) vs grup Vegetarian (5.84 \pm 1.38) Grup Non-Vegetarian (3.46 \pm 1.10) vs grup Vegetarian (3.35 \pm 0.99) Grup Non-Vegetarian (2.06 \pm 0.72) vs grup Vegetarian (1.80 \pm 0.50) Grup Non-Vegetarian (0.37 \pm 0.10) vs grup Vegetarian (0.35 \pm 0.10)	Tidak Signifikan Tidak Signifikan Tidak Signifikan Tidak Signifikan
(Gonçalves et al., 2019)	<i>Cohort</i> 2013– 2016	20 vegetarian (31.93 \pm 7.23 tahun) 29 non-vegetarian (31.58 \pm 7.67 tahun) <i>Range</i> usia partisipan 18–35 tahun	WBC Limfosit	Grup Non-Vegetarian (6.6 (1.29)) vs grup Vegetarian (9.57 (0.57)) dengan <i>p value</i> sebesar 0.508 Grup Non-Vegetarian (35.75 (7.21)) vs grup Vegetarian (37.83 (8.50)) dengan <i>p value</i> sebesar 0.272	Tidak Signifikan Tidak Signifikan

dengan periode diet minimal 1 tahun

			Monosit	Grup Non-Vegetarian (7.90 (2.12)) vs grup Vegetarian (10.32 (13.19)) dengan p <i>value</i> sebesar 0.684	Tidak Signifikan
			Eosinofil	Grup Non-Vegetarian (2.86 (1.43)) vs grup Vegetarian (4.94 (8.51)) dengan p <i>value</i> sebesar 0.927	Tidak Signifikan
			Basofil	Grup Non-Vegetarian (2.89 (1.39)) vs grup Vegetarian (0.78 (0.84)) dengan p <i>value</i> sebesar 0.187	Tidak Signifikan
(Hawk et al., 2012))	CS <i>Human</i>	19 vegetarian (31.93 ± 7.23 tahun, <i>no male</i>) 20 non-vegetarian (31.58 ± 7.67 tahun, <i>no male</i>) <i>Range</i> usia partisipan 18–22 tahun	WBC	Grup Non-Vegetarian (6.19 ± 1.21) vs grup Vegetarian (5.37 ± 1.21) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	Tidak Signifikan
(Kim et al., 2012)	CS <i>Human</i>	45 vegetarian (49.5 ± 5.3 tahun, 51,1% <i>male</i>) 30 non-vegetarian (48.9 ± 3.6 tahun, 50% <i>male</i>) <i>Range</i> usia partisipan 40-65 tahun dengan periode diet selama >15 tahun	WBC	Grup Non-Vegetarian (5.1 ± 1.1) vs grup Vegetarian (4.4 ± 1.2) dengan p <i>value</i> sebesar 0.017	Tidak Signifikan

(Vučić Lovrenčić et al., 2020)	CC <i>Human</i>	40 vegetarian (31.93 ± 7.23 tahun, 40% <i>male</i>)	Limfosit	Grup Non-Vegetarian (2.03 [1.46-2.43]) vs grup Vegetarian (1.71[1.46-2.08]) dengan p <i>value</i> sebesar 0.19	Tidak Signifikan
		36 non-vegetarian (31.58 ± 7.67 tahun, 36,1% <i>male</i>) <i>Range</i> usia partisipan 18–60 tahun dengan periode diet 3-20 tahun	WBC	Grup Non-Vegetarian (6.0 [5.2-7.0]) vs grup Vegetarian (5.4 [4.9-6.9]) dengan p <i>value</i> sebesar 0.20	Tidak Signifikan
(Navarro et al., 2016)	CS <i>Human</i>	44 vegetarian (45.0 ± 7.3 tahun, <i>all male</i>)	WBC	Grup Non-Vegetarian (6.9 ± 1.9) vs grup Vegetarian (5.9 ± 1.0) dengan p <i>value</i> sebesar 0.02	Leukosit secara signifikan ↓ pada kelompok V
		44 non-vegetarian (46.5 ± 9.4 tahun, <i>all male</i>) <i>Range</i> usia partisipan ≥ 20 tahun dengan periode diet minimal 4 tahun	Neutrofil	Grup Non-Vegetarian (4.4 ± 1.5) vs grup Vegetarian (3.8 ± 0.8) dengan p <i>value</i> sebesar 0.02	Neutrofil secara signifikan ↓ pada kelompok V
(Tong et al., 2019)	<i>Cohort</i> 2006–2010	6548 vegetarian (55.0 ± 7.9 tahun, 0% <i>male</i>)	WBC	Grup Non-Vegetarian (7.0) vs grup Vegetarian (6.7) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	WBC secara signifikan ↓ pada kelompok V
		212831 non-vegetarian (53.7 ± 8.4 tahun, 0% <i>male</i>) <i>Range</i> usia partisipan 40–69 tahun	Neutrofil	Grup Non-Vegetarian (4.3) vs grup Vegetarian (4.2) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	Neutrofil secara signifikan ↓ pada kelompok V
			Limfosit	Grup Non-Vegetarian (1.95) vs grup Vegetarian (1.85) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	Limfosit secara signifikan ↓ pada kelompok V

Monosit	Grup Non-Vegetarian (0.485) vs grup Vegetarian (0.46) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	Monosit secara signifikan ↓ pada kelompok V
Eosinofil	Grup Non-Vegetarian (0.175) vs grup Vegetarian (0.165) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	Eosinofil secara signifikan ↓ pada kelompok V
Basofil	Grup Non-Vegetarian (0.4) vs grup Vegetarian (0.42) dengan p <i>value</i> sebesar 0.08	Tidak Signifikan

*V = Vegetarian; NV = Non-Vegetarian; WBC = *White Blood Cell* (Sel Darah Putih) atau Leukosit; ¹ Kondisi partisipan sehat dan tidak ada intervensi di luar asupan ² *Outcome* dalam satuan $\times 10^9$ cells/L ³ *Outcome* tidak signifikan ketika *biomarkers* tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. ⁴ P *value* dalam perbandingan Vegetarian dan Non-Vegetarian < 0.05 ; *Data expression*= median (range); mean (standard deviation); mean \pm SD

3.3. Kondisi Stres Oksidatif Dan Inflamasi Pada Pola Diet

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Radikal bebas menyerang makromolekul penting yang menyebabkan kerusakan sel dan gangguan *homeostasis*. Antioksidan berfungsi menetralkan radikal bebas berlebih dan dapat diproduksi di dalam tubuh (endogen) atau diperoleh dari makanan (eksogen). Dalam keadaan normal, radikal bebas dan antioksidan tetap dalam keadaan seimbang tetapi dalam kondisi stres oksidatif, terdapat sejumlah besar spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif daripada antioksidan. Dua bentuk utama dari radikal atau spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif termasuk radikal superoksida, hidrogen peroksida (H₂O₂), oksida nitrat, dan radikal hidroksil (Agarwal et al., 2005; Lushchak, 2014).

Stres oksidatif berperan penting dalam patogenesis penyakit seperti diabetes mellitus, gagal ginjal, penyakit kardiovaskular, kanker, sindrom ovarium polikistik, dan penyakit neurodegeneratif (Incalza et al., 2018). Banyak penelitian melaporkan penurunan antioksidan endogen pada banyak kondisi penyakit. Karenanya antioksidan eksogen yang diperoleh dari asupan makanan cukup penting dan dibutuhkan untuk mengurangi efek negatif dari penurunan antioksidan dan peningkatan radikal bebas pada kondisi penyakit (Thanan et al., 2014). Maka dari itu karena asupan makanan yang berbeda antara pola diet vegetarian dan non-vegetarian, *biomarker* stres oksidatif pada kedua pola diet diamati dan dianalisis pada tabel di bawah.

Dari beberapa penanda stres oksidatif pada Tabel 5, beberapa merupakan parameter antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menangkal atau mengurangi dampak negatif oksidan dalam tubuh sebagai penyebab stres oksidatif. Enzim antioksidan yang teranalisis dalam studi contohnya enzim SOD (superoksida dismutase), CAT (katalase), dan GPx (*glutathione peroxidase*) serta antioksidan non-enzim yang ditemukan di banyak sayuran dan buah-buahan, seperti GSH (*glutathione*). Enzim antioksidan berada pada garis pertama pertahanan seluler untuk melawan radikal bebas beracun. Enzim ini bereaksi langsung dengan oksigen radikal bebas untuk menghasilkan produk non-radikal. Dari tabel di atas, konsentrasi serum GPx dan CAT tidak signifikan pada kedua pola diet yang artinya perbandingan nilai pada kedua pola

diet tidak terlalu berbeda jauh. Walaupun tidak berbeda jauh, konsentrasi GPx lebih rendah pada vegetarian. Hal ini wajar karena kandungan selenium pada vegetarian cukup rendah. Glutathione Peroxidase (GPx) merupakan enzim antioksidan yang mengandung selenium pada sisi aktifnya. Selenium sebagai mineral esensial berperan penting dalam sintesis protein dan aktivitas enzim GPx. Kekurangan selenium dapat menurunkan aktivitas GPx hingga 90% yang mengakibatkan peroksidasi lipid (Aleksandrova et al., 2021).

Sedangkan dari dua studi untuk SOD dan GSH, salah satunya menunjukkan hasil lebih rendah pada vegetarian pada GSH dan untuk SOD keduanya teranalisis lebih rendah pada vegetarian. Enzim SOD sudah ada di dalam tubuh tetapi membutuhkan bantuan nutrisi mineral seperti mangan, seng, dan tembaga agar dapat bekerja. Aktivitas enzim SOD memiliki peran penting dalam sistem pertahanan tubuh, terutama aktivitas senyawa oksigen reaktif yang dapat menyebabkan stres oksidatif (Aleksandrova et al., 2021). Pada vegetarian dapat mengalami konsentrasi SOD yang rendah karena kehilangan salah satu bantuan mineral seperti seng yang terpantau rendah pada vegetarian.

Enzim antioksidan yang rendah dapat digunakan sebagai penanda tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh. Konsentrasi GSH yang lebih rendah secara signifikan diukur pada vegetarian yang menunjukkan pertahanan antioksidan yang lebih rendah pada kelompok ini. Hal ini terjadi mungkin karena kualitas dan kuantitas protein yang lebih rendah yang dikonsumsi oleh diet vegetarian, dan mengarah pada ketidakcukupan asupan asam amino yang mengandung belerang yang selanjutnya dapat mempengaruhi nilai GSH (Krajcovicova-Kudlackova et al., 2005). Vegetarian dapat memiliki pertahanan antioksidan yang lebih rendah karena tingkat mikronutrien antioksidan yang lebih rendah.

MDA (malondialdehyde), Nitrit (NO_2), dan TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) merupakan penanda stres oksidatif yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid (Scassellati et al., 2020). Pada nitrat terdapat peningkatan sekitar dua kali lipat dalam serum vegetarian dibandingkan dengan non-vegetarian, sementara tingkat TBARS pada

vegetarian lebih tinggi dari pada non-vegetarian. Peroksidasi lipid yang dievaluasi dengan uji TBARS menunjukkan hasil lebih tinggi pada vegetarian dibandingkan non-vegetarian. Peningkatan hasil ini dapat disebabkan oleh adanya banyak serat makanan yang tidak dapat dicerna dalam pola makan vegetarian yang menentukan rendahnya aksesibilitas dan bioavailabilitas molekul antioksidan (Palafox-Carlos et al., 2011).

Untuk konsentrasi MDA sebagai penanda peroksidasi lipid, baik serum maupun plasma, empat dari enam studi menunjukkan hasil lebih rendah pada kelompok vegetarian. Tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh dapat ditunjukkan dengan tingginya kadar malondialdehid (MDA) dalam plasma dan rendahnya aktivitas enzim antioksidan. Dalam analisis cross-sectional terpisah pada populasi India Selatan, para peneliti melaporkan bahwa produk peroksidasi lipid, *malondialdehyde* (MDA), secara signifikan lebih rendah dalam darah vegetarian dibandingkan dengan omnivora (Manjari et al., 2001; Somannavar & Kodliwadmath, 2012). Pada tinjauan studi, konsentrasi MDA yang lebih rendah menunjukkan penurunan tingkat radikal bebas pada vegetarian. Seperti menurut Dierckx et al. (2003) menunjukkan bahwa asupan zat besi dan tembaga berhubungan dengan tingkat MDA di mana transisi logam dalam makanan memiliki peran penting dalam peroksidasi lipid yang akan meningkat secara signifikan pada non-vegetarian karena sumber makanan mereka yang mengandung zat besi dan tembaga yang baik.

Tetapi pada dua studi lainnya, kadar MDA teranalisis pada vegetarian mengalami peningkatan dibandingkan dengan non-vegetarian. Hal ini bisa jadi disebabkan karena konsumsi lemak tak jenuh pada vegetarian meningkatkan MDA. Malondialdehid (MDA) adalah salah satu produk akhir peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda (*Poly Unsaturated Fatty Acid/PUFA*) yang lebih rentan terhadap stres oksidatif. Peningkatan radikal bebas menyebabkan kelebihan produksi MDA. Vegetarian mengkonsumsi lebih banyak lemak tak jenuh yang terkandung dalam biji-bijian dan kacang-kacangan yang oleh karena itu bisa saja lebih rentan terhadap serangan radikal bebas dan produksi MDA.

Meningkatnya stres oksidatif karena peningkatan kadar produk peroksidasi lipid yang ditandai oleh meningkatnya MDA (malondialdehyde), Nitrit (NO₂-), dan TBARS menyebabkan pertahanan antioksidan terganggu. Hal ini dapat dilihat dari penipisan GSH pula yang mana berperan dalam melindungi sel bersama GPx dengan memulung ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Meister, 1988). Enzim antioksidan seluler dan pemulung radikal bebas melindungi sel dari radikal oksigen beracun. Penipisan GSH yang signifikan mencerminkan peningkatan prooksidan sel yang berkorelasi dengan peningkatan peroksida lipid.



Tabel 5. Analisis *Biomarker* Stres Oksidatif pada Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian

Penulis	Desain Studi	Karakteristik Partisipan (Rerata Umur \pm SD, % Male)	Oxidative Stres Markers	Outcome	Keterangan
(Al-helaly & Luayhelaly, 2013)	CS <i>Human</i>	54 vegetarian (34.1 \pm 1.91, <i>all male</i>)	GSH	Grup Non-Vegetarian 10.84 \pm 0.73 vs grup Vegetarian 15.8 \pm 0.4 dengan <i>p value</i> sebesar 0.0001	↓ pada kelompok NV
		66 non-vegetarian (30.04 \pm 1.54 tahun, <i>all male</i>)	MDA	Grup Non-Vegetarian 14.46 \pm 2.04 vs grup Vegetarian 5.01 \pm 0.35 dengan <i>p value</i> sebesar 0.0001	↓ pada kelompok V
(Boanca et al., 2014)	CC <i>Human</i>	48 lacto-ovo vegetarian (28.4 \pm 8.6 tahun, 33.3% <i>male</i>)	<i>Erythrocyte</i> SOD	Grup Non-Vegetarian 1506 \pm 215.7 vs grup Vegetarian 1416.6 \pm 173.2 dengan $P < 0.05$	↓ pada kelompok V
		38 non-vegetarian (29.8 \pm 1 0.1 tahun, 34.2% <i>male</i>)	Serum MDA	Grup Non-Vegetarian 2.99 \pm 0.98 vs grup Vegetarian 2.54 \pm 0.93 dengan $P < 0.05$	↓ pada kelompok V
(Çayan & Şahin, 2021)	CC <i>Animal</i>	24 ekor vegetarian dan 24 ekor non-vegetarian Ayam Petelur Brown Nick dengan umur 22 minggu	MDA	Grup Non-Vegetarian 0.16 vs grup Vegetarian 0.12 dengan <i>p value</i> sebesar 0.021	↑ pada kelompok NV
(Gajski et al., 2018)	CS <i>Human</i>	40 vegetarian (31.93 \pm 7.23 tahun, <i>range</i> 19–55 tahun, 40% <i>male</i>)	Plasma MDA	Grup Non-Vegetarian 0.13 \pm 0.06 vs grup Vegetarian 0.12 \pm 0.08 dengan $P < 0.05$	↓ pada kelompok V

		40 non-vegetarian (31.58 ± 7.67 tahun, range 22–59, 40% male)	Plasma GSH	Grup Non-Vegetarian 1.15 ± 0.79 vs grup Vegetarian 0.77 ± 0.54 dengan P < 0.05	↓ pada kelompok V
		Periode diet selama 3–20 tahun			
(Kim et al., 2012)	CS Human	45 vegetarian (49.5 ± 5.3 tahun, 51,1% male)	Serum SOD	Grup Non-Vegetarian 14.72 ± 6.45 vs grup Vegetarian 14.37 ± 4.10 dengan p value sebesar 0.802	Tidak Signifikan
		30 non-vegetarian (48.9 ± 3.6 tahun, 50% male)	Serum GPx	Grup Non-Vegetarian 2.22 ± 0.69 vs grup Vegetarian 1.96 ± 1.08 dengan p value sebesar 0.337	Tidak Signifikan
		Range usia partisipan 40-65 tahun dengan periode diet selama >15 tahun	Serum CAT	Grup Non-Vegetarian 119.73 ± 42.39 vs grup Vegetarian 126.85 ± 49.68 dengan p value sebesar 0.577	Tidak Signifikan
(Nadimi et al., 2013)	CC Human	20 vegetarian (37.4 ± 11.28 tahun, 50% male)	Plasma MDA	Grup Non-Vegetarian 2.74 ± 0.84 vs grup Vegetarian 3.93 ± 1.07 dengan P ≥ 0.05	↑ pada kelompok V
		20 non-vegetarian (37.45 ± 6.86 tahun, 50% male)			
		Range usia partisipan 21–55 tahun dengan periode diet minimal 1 tahun			
(Nebl et al., 2019)	CS Human	23 vegetarian (27.3 ± 4.3 tahun, 40% male)	Plasma MDA	Grup Non-Vegetarian 0.52 ± 0.09 vs grup Vegetarian 0.57 ± 0.13 dengan P < 0.01	↑ pada kelompok V
		25 non-vegetarian			

		(27.2 ± 4.1 tahun, 34,78% <i>male</i>)	Nitrite	Grup Non-Vegetarian 1.93 ± 0.26 vs grup Vegetarian 2.50 ± 1.09 dengan P < 0.01	↑ pada kelompok V
		Periode diet minimal 6 bulan			
(Vanacore et al., 2018)	CS <i>Human</i>	10 vegetarian (100% <i>male</i>) 10 non-vegetarian (100% <i>male</i>)	Serum TBARS Nitrite	Grup Non-Vegetarian 0.0022 ± 0.00039 vs grup Vegetarian 0.0028 ± 0.0004 Peningkatan sekitar dua kali lipat dari NO ₂ - dalam serum vegetarian dibandingkan dengan omnivora	↑ pada kelompok V ↑ pada kelompok V
<i>Range usia partisipan 20–30 tahun</i>					

*V = Vegetarian; NV = Non-Vegetarian; CAT = *catalase*; GSH = *glutathione*; GPx = *glutathione peroxidase*; MDA = *malondialdehyde*; SOD = *superoxide dismutase*; TBARS = *thiobarbituric acid reactive substances*; ¹ Kondisi partisipan sehat dan tidak ada intervensi di luar asupan ² *Outcome* tidak signifikan ketika *biomarkers* tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian; *Data expression*= median (range); mean (standard deviation); mean ± SD

Pada studi yang merangkum *biomarker* inflamasi, terdapat beberapa perbedaan pada *outcome* pada kedua pola diet. Pada Tabel 6 dilampirkan tentang analisis kedua pola diet terhadap hs-CRP, CRP, TNF- α , IL-6, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 α , dan IL-1 β selaku *biomarker* atau penanda inflamasi. CRP dan hs-CRP merupakan molekul yang sama yang disintesis oleh hati akan tetapi memiliki perbedaan di mana hs-CRP sensitivitasnya lebih tinggi sehingga dapat mengukur kadar CRP yang sangat rendah dan digunakan sebagai penanda inflamasi kronis. CRP dengan sensitivitas terbatas hanya dapat mengukur kadar CRP yang tinggi dan banyak digunakan sebagai penanda inflamasi akut (Shah, 2015). Dari tujuh studi, hanya satu secara jelas yang menunjukkan hs-CRP lebih rendah pada kelompok non-vegetarian. Walaupun studi lainnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian, tetapi mayoritas lima studi memiliki hasil hs-CRP lebih tinggi pada non-vegetarian. Sedangkan dari ketiga studi tentang CRP, dua secara jelas yang menunjukkan hasil lebih tinggi pada kelompok non-vegetarian.

Pada analisis TNF- α dari ketiga studi, hanya satu secara jelas yang menunjukkan TNF- α lebih rendah pada kelompok non-vegetarian. Sedangkan studi lainnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. Pada IL-1 α walaupun menunjukkan hasil yang tidak signifikan tetapi sedikit tinggi pada kelompok non-vegetarian, berbeda dengan IL-1 β yang pada dua studi memiliki hasil lebih rendah pada non-vegetarian.

Dari tiga studi, hanya satu secara jelas yang menunjukkan IL-10 lebih tinggi pada kelompok non-vegetarian. Sedangkan studi lainnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan. IL-10, yang disekresikan oleh monosit dan sel T, merupakan sitokin anti-inflamasi (Schottelius et al., 1999). Tingkat IL-10 yang tinggi telah diamati pada subjek dengan konsumsi tinggi terhadap diet Mediterania atau makanan kaya antioksidan seperti pada sayur, buah, kacang-kacangan, sereal, dan lainnya (Azzini et al., 2011). IL-6 walaupun pada salah satu studi tidak signifikan tetapi secara keseluruhan menunjukkan IL-6 lebih rendah pada non-vegetarian. Sementara itu hanya terdapat satu studi yang menunjukkan IL-2, IL-4, dan IL-8 tidak signifikan atau tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian.

Pengamatan berdasarkan tinjauan studi untuk IL-6, IL-1 β , dan TNF- α sebagai penanda proinflamasi menunjukkan hasil yang lebih rendah pada non-vegetarian. Beberapa penelitian di luar sana telah menilai konsentrasi sitokin inflamasi IL-2, IL-6, and TNF- α , dan sitokin antiinflamasi IL-10 pada vegetarian dibandingkan non-vegetarian. Dalam penyelidikan cross-sectional lelaki vegetarian dan non-vegetarian di Cina oleh (Yu et al., 2014) tidak ditemukan perbedaan antara kelompok untuk konsentrasi darah IL-1, TNF- α , or IL-10; namun, IL-6 secara signifikan meningkat pada vegetarian dibanding non-vegetarian. Dalam studi terpisah oleh (Montalcini et al., 2015), IL-6 tidak berbeda antara vegetarian dan non-vegetarian Italia. Pengamatan dari tinjauan studi terhadap rasio hs-CRP, CRP, IL-1 α , dan IL-10 yang lebih tinggi pada kelompok non-vegetarian menunjukkan kondisi inflamasi yang meningkat pula. Seharusnya ketika kondisi IL-6 yang meningkat, kadar CRP akan meningkat pula. Infeksi dengan adanya inflamasi biasanya akan meningkatkan kadar CRP sebagai respons dilepaskannya sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1 atau TNF- α . CRP diinduksi oleh IL-6 dan diproduksi di hati sebagai respon terjadinya inflamasi, infeksi serta kerusakan jaringan (Wardika et al., 2021).

Pada kondisi normal, kadar CRP biasanya rendah dan ketika terjadi inflamasi kadarnya akan meningkat pesat. Hal ini dapat dipengaruhi oleh pola makan yang bebas menjadikan non-vegetarian diet yang kaya lemak jenuh sehingga mampu menginduksi inflamasi dan resistensi insulin (Guo et al., 2017). Menurut (Paalani et al., 2011), diet vegetarian dikaitkan dengan tingkat CRP yang lebih rendah sementara frekuensi olahraga dikaitkan dengan tingkat IL-10 yang lebih tinggi. Tetapi pada dua dari tiga kumpulan studi, IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi lebih tinggi pada non-vegetarian. Hal ini berbeda dikarenakan kemungkinan perbedaan gaya hidup yang tidak terekam secara rinci karena IL-10 adalah sitokin yang diproduksi selama olahraga.

Tabel 6. Analisis Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian dengan *Biomarker* Inflamasi

Penulis	Desain Studi	Karakteristik Partisipan (Rerata Umur \pm SD, % Male)	Biomarker	Outcome	Keterangan
(Acosta-Navarro et al., 2017)	CS Human	44 vegetarian (45.5 \pm 7.8 tahun, <i>all male</i>) 44 non-vegetarian (46.8 \pm 9.6 tahun, <i>all male</i>) <i>Range</i> usia partisipan \geq 35 tahun dengan periode diet minimal empat tahun	hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 1.21 (0.70–2.49) vs grup Vegetarian 1.01 (0.46–1.40) dengan <i>p value</i> sebesar 0.080	Tidak Signifikan
(Chen et al., 2011)	CC Human	173 vegetarian (54.00 \pm 9.70 tahun, 0% <i>male</i>) 190 non-vegetarian (49.94 \pm 9.77 tahun, 0% <i>male</i>) <i>Range</i> usia partisipan \geq 20 tahun	hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 1.2 \pm 1.8 vs grup Vegetarian 1.8 \pm 3.4 dengan <i>p value</i> sebesar 0.05	Tidak Signifikan
(Chuang et al., 2016)	Matched cohort 1994 to 2008	686 vegetarian (45.2 \pm 12.3 tahun, 27,1% <i>male</i>) 3423 non-vegetarian (45.1 \pm 12.2 tahun, 27,1% <i>male</i>) <i>Range</i> usia partisipan \geq 20 tahun dengan periode diet minimal satu tahun	CRP	Grup Non-Vegetarian 2.0 \pm 4.6 vs grup Vegetarian 1.6 \pm 2.5 dengan <i>p value</i> sebesar 0.061	\uparrow pada kelompok NV

(Cinegaglia et al., 2020)	CS Human	44 vegetarian (45.5 ± 1.2 tahun, 100% male) 44 non-vegetarian (46.8 ± 1.4 tahun, 100% male) Range usia partisipan ≥ 20 tahun dengan periode diet minimal satu tahun	hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 1.20 (0.20–41.80) vs grup Vegetarian 1.01 (0.17–19.80) dengan p value sebesar 0.08	Tidak Signifikan
(Franco-De-Moraes et al., 2017)	CS Human	102 vegetarian (49.6 ± 8.6 tahun) 100 non-vegetarian (49.1 ± 8.2 tahun) Range usia partisipan 35–65 tahun	TNF-α Blood p < 0.001 CRP IL-10	Grup Non-Vegetarian 2.9 (1.9–4.5) vs grup Vegetarian 2.9 (1.5–5.0) dengan p value sebesar 0.423 Grup Non-Vegetarian 1.1 (0.6–2.2) vs grup Vegetarian 0.8 (0.4–1.7) dengan p value sebesar 0.007 Grup Non-Vegetarian 11.7 (6.5–27.2) vs grup Vegetarian 10.5 (5.6–18.4) dengan p value sebesar 0.015	Tidak Signifikan ↑ pada kelompok NV Tidak Signifikan
(Gajski et al., 2018)	CS Human	40 vegetarian (31.93 ± 7.23 tahun, range 19–55 tahun, 40% male) 40 non-vegetarian (31.58 ± 7.67 tahun, range 22–59, 40% male) Periode diet selama 3–20 tahun	hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 0.55 vs grup Vegetarian 0.40	Tidak Signifikan
(Ganie et al., 2019)	CS Human	179 vegetarian (26.53 ± 5.99 tahun, no male)	TNF-α Blood	Grup Non-Vegetarian 22.98 ± 16.42 vs grup Vegetarian 24.18 ± 20.18	↓ pada kelompok NV

		141 non-vegetarian (26.57 ± 4.11 tahun, <i>no male</i>)	IL-1 β	dengan <i>p value</i> sebesar 0.21 Grup Non-Vegetarian 7.52 ± 4.35 vs grup Vegetarian 8.55 ± 5.9 dengan <i>p value</i> sebesar 0.37	↓ pada kelompok NV
		<i>Range</i> usia partisipan 18–40 tahun dengan periode diet minimal satu tahun	IL-6	Grup Non-Vegetarian 4.39 ± 3.94 vs grup Vegetarian 8.44 ± 5.64 dengan <i>p value</i> < 0.01	↓ pada kelompok NV
			IL-10	Grup Non-Vegetarian 10.53 ± 7.47 vs grup Vegetarian 2.19 ± 1.48 dengan <i>p value</i> sebesar 0.24	↑ pada kelompok NV
			hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 1.68 ± 1.52 vs grup Vegetarian 2.19 ± 1.48 dengan <i>p value</i> < 0.01	↓ pada kelompok NV
(Vučić Lovrenčić et al., 2020)	CC <i>Human</i>	40 vegetarian (31.93 ± 7.23 tahun, 40% <i>male</i>) 36 non-vegetarian (31.58 ± 7.67 tahun, 36,1% <i>male</i>) <i>Range</i> usia partisipan 18–60 tahun dengan periode diet 3-20 tahun	hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 0.50 [0.30-1.48] vs grup Vegetarian 0.40 [0.20-1.08] dengan <i>p value</i> sebesar 0.19	Tidak Signifikan
(Montalcini et al., 2015)	CS <i>Human</i>	26 vegetarian (32.6 ± 8.4 tahun)	IL-2	Grup Non-Vegetarian 2.42 ± 9.9 (0.0– 46.3) vs grup Vegetarian 0.29 ± 1.4 (0.0–6.6) dengan <i>p value</i> sebesar 0.32	Tidak Signifikan
		26 non-vegetarian (30.5 ± 6.7 tahun)	IL-4	Grup Non-Vegetarian 0.88 ± 1.3 (0.0– 3.95) vs grup Vegetarian 0.97 ± 1.1 (0.0–2.75) dengan <i>p value</i> sebesar 0.80	Tidak Signifikan

			IL-6	Grup Non-Vegetarian 1.52 ± 1.4 (0.0–6.6) vs grup Vegetarian 1.97 ± 2.8 (0.0–14) dengan <i>p value</i> sebesar 0.50	Tidak Signifikan
			IL-8	Grup Non-Vegetarian 14.76 ± 12.2 (2.1–56) vs grup Vegetarian 14.60 ± 9.8 (2.1–43.1) dengan <i>p value</i> sebesar 0.96	Tidak Signifikan
			IL-10	Grup Non-Vegetarian 0.53 ± 0.80 (0.0–2.1) vs grup Vegetarian 1.02 ± 1.08 (0.0–3.3) dengan <i>p value</i> sebesar 0.08	Tidak Signifikan
			TNF- α	Grup Non-Vegetarian 2.42 ± 1.1 (0.0–4.6) vs grup Vegetarian 2.41 ± 0.9 (0.0–4.4) dengan <i>p value</i> sebesar 0.97	Tidak Signifikan
			IL-1 α	Grup Non-Vegetarian 0.21 ± 0.4 (0.0–1.8) vs grup Vegetarian 0.18 ± 0.4 (0.0–2.1) dengan <i>p value</i> sebesar 0.79	Tidak Signifikan
			IL-1 β	Grup Non-Vegetarian 0.31 ± 0.8 (0.0–2.5) vs grup Vegetarian 0.50 ± 0.8 (0.0–2.2) dengan <i>p value</i> sebesar 0.04	secara signifikan \uparrow pada kelompok V
(Su et al., 2011)	CC <i>Human</i>	49 vegetarian (58.6 ± 6.0 tahun, <i>no male</i>) 41 non-vegetarian (57.2 ± 5.4 tahun, <i>no male</i>) <i>Range</i> usia partisipan ≥ 55 tahun dengan periode diet minimal 5 tahun	hs-CRP	Grup Non-Vegetarian 0.09 ± 0.12 vs grup Vegetarian 0.07 ± 0.07 dengan <i>p value</i> sebesar 0.436	Tidak Signifikan

(Yang et al., <i>CS Human</i> 2011)	171 vegetarian (32.6 ± 12.7 tahun, <i>all male</i>) 129 non-vegetarian (34.2 ± 6.0 tahun, <i>all male</i>) <i>Range</i> usia partisipan 21–76 tahun dengan periode diet minimal satu tahun	CRP	Grup Non-Vegetarian 21.0 ± 7.9 vs grup Vegetarian 21.8 ± 8.9 dengan <i>p value</i> sebesar 0.383	Tidak Signifikan
-------------------------------------	--	-----	--	------------------

*V = Vegetarian; NV = Non-Vegetarian; hs-CRP = *high-sensitive* CRP; CRP = *C-Reactive Protein*; TNF- α = *tumor necrosis factor alpha*; IL = *interleukin*; ¹ Kondisi partisipan sehat dan tidak ada intervensi di luar asupan ² *Outcome* dalam satuan $\times 10^9$ cells/L sampel darah ³ *Outcome* tidak signifikan ketika *biomarkers* tidak berbeda jauh antara vegetarian dan non-vegetarian. *Data expression*= median (range); mean (standard deviation); mean \pm SD