

REVIEW: PERAN ANTIOKSIDAN DALAM IMUNITAS TUBUH

Aida Roja Fadlilah*, Keri Lestari

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

rf.aidaa@gmail.com

diserahkan 19/03/2023, diterima 23/05/2023

ABSTRAK

Antioksidan merupakan molekul yang mencegah kerusakan sel terhadap radikal bebas. Sel membutuhkan tingkat pertahanan antioksidan yang memadai untuk menghindari efek berbahaya dari produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan dan untuk mencegah kerusakan sel kekebalan. Selama proses inflamasi, aktivasi fagosit dan/atau aksi produk bakteri dengan reseptor spesifik mampu mendorong perakitan multikomponen flavoprotein NADPH oksidase, yang mengkatalisis produksi radikal anion superoksida (O_2^-) dalam jumlah tinggi. Dalam keadaan khusus ini, neutrofil dan makrofag menghasilkan radikal bebas superoksida dan H_2O_2 , yang penting untuk pertahanan melawan mikroba. Untuk itu, antioksidan mutlak diperlukan untuk mengatur reaksi yang melepaskan radikal bebas. Antioksidan yang biasa disertakan dalam makanan seperti vitamin E, vitamin C, Vitamin A, selenium, zinc, cuprum dan iron menunjukkan peran yang penting dalam meningkatkan fungsi kekebalan tubuh.

Kata kunci: Antioksidan, Radikal Bebas, Sistem Imun

ABSTRACT

Antioxidants are molecules that prevent cell damage from free radicals. Cells require adequate levels of antioxidant defense to avoid the harmful effects of excessive reactive oxygen species (ROS) production and to prevent damage to immune cells. Under infectious conditions, neutrophils and macrophages produce superoxide free radicals and H_2O_2 , which are important for defense against microbes. For this reason, antioxidants are absolutely necessary to regulate reactions that release free radicals. Antioxidants commonly found in foods such as vitamin E, vitamin C, vitamin A, selenium, zinc, cuprum and iron play an important role in enhancing immune function.

Keywords: Antioxidants, Free Radicals, Immune System

PENDAHULUAN

Antioksidan merupakan zat yang memiliki fungsi untuk memproteksi sel dari kerusakan akibat molekul tidak stabil yang dikenal sebagai radikal bebas. Antioksidan sangat penting untuk kehidupan dan dibutuhkan dalam makanan untuk meningkatkan kesehatan. Antioksidan dapat diproduksi secara endogen atau diperoleh dari sumber eksogen. Antioksidan dapat berupa enzim, seperti superoksida dismutase, katalase, glutathione peroksidase, glutathione reduktase, dan mineral seperti selenium, cuprum, iron, dan

zinc, atau antioksidan nonenzimatik, seperti vitamin A, C dan E. Antioksidan lainnya termasuk fitonutrien yang terdapat dalam berbagai macam makanan. Beberapa makanan memiliki kadar antioksidan yang tinggi seperti vitamin C (asam askorbat) yang dapat ditemukan pada buah dan sayuran segar, vitamin E (tokoferol, tokotrienol) yang bersumber dari minyak nabati, kacang-kacangan dan biji-bijian, serta karotenoid (karoten sebagai pro-vitamin A) terdapat pada buah-buahan, sayuran dan telur. Dari hasil penelitian, vitamin E dan C lebih efektif dalam hal aktivitas

antioksidannya dibandingkan dengan vitamin A (Khadim & Al-Fartusie, 2021).

Antioksidan dapat didefinisikan sebagai molekul yang memiliki kemampuan untuk memperlambat atau mencegah oksidasi molekul lain. Sedangkan oksidasi dapat didefinisikan sebagai reaksi kimia dimana terjadi transfer elektron dari suatu zat ke zat pengoksidasi. Reaksi oksidasi dapat menghasilkan radikal bebas, yang dapat merusak sel. Antioksidan seringkali merupakan agen pereduksi yang menghentikan reaksi berantai ini (Beharka et al., 2000).

Sistem imunitas adalah jaringan kompleks sel dan protein yang melindungi tubuh terhadap penyakit dan patogen, seperti bakteri, virus, dan parasit protozoa. Terdapat dua subsistem utama dari sistem imunitas tubuh, yaitu *innate immune system* dan *adaptive immune system*. *Innate immune system* adalah garis pertahanan pertama tubuh melawan kuman yang masuk ke dalam tubuh. Sistem ini merespon dengan cepat dan cara yang sama terhadap semua kuman dan zat asing, itulah sebabnya sistem ini juga sering disebut sebagai sistem kekebalan nonspesifik. *Adaptive immune system* mengambil alih jika *innate immune system* tidak mampu menghancurkan patogen. Artinya sistem ini lebih lambat untuk merespon paparan patogen, tetapi dapat merespon dengan lebih akurat (Marshall et al., 2018).

METODE

Metode yang digunakan untuk review ini adalah metode studi literatur yang dilakukan dengan mencari, memilih, dan mengolah sumber data. Alat yang digunakan adalah pencarian melalui daring dengan bahan dasar data dari 30 jurnal sebagai acuan yang didapatkan dari situs Google Scholar, PubMed, Science Direct, Elsevier, dan sebagainya. Pencarian jurnal dilakukan dengan cara memasukkan kata kunci berupa “*Vitamin C in*

Immune System”, “*Vitamin E in Immune System*”, “*Vitamin A in Immune System*”, “*Selenium in Immune System*”, “*Cuprum in Immune System*”, “*Zinc in Immune System*”, “*Iron in Immune System*” dan “*Antioxidant Effect on Immune System*”. Selanjutnya dilakukan pemilahan berdasarkan tahun agar didapat publikasi yang terbaru. Lalu dipilih jurnal yang memiliki relevansi abstrak dengan topik yang diangkat dan dilakukan peninjauan terhadap semua jurnal yang dipilih dengan tepat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Istilah radikal bebas mengacu pada kelompok senyawa yang sangat reaktif karena elektron bebas di orbital terluar. Radikal bebas termasuk *reactive oxygen species* (ROS), seperti radikal hidroksil (-OH), anion superoksida (O_2^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2), serta *reactive nitrogen species* (RNS) yang meliputi nitrit oksida (NO) dan peroksinitrit (ONOO-) (Puertollano et al., 2011).

Radikal bebas dapat dihasilkan sebagai hasil dari aktivitas metabolisme sel dan sebagai strategi sistem kekebalan tubuh untuk menghilangkan patogen. Misalnya, O_2^- memainkan peran penting dalam pembunuhan mikroorganisme intraseluler oleh fagosit aktif. Semua kelas utama biomolekul rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas. Akibatnya, radikal bebas menyebabkan pemutusan untai pada DNA, yang berpotensi menyebabkan kesalahan perbaikan selanjutnya dan pembentukan sel tumor. Namun, lipid rantai panjang (terutama asam lemak tak jenuh ganda, yang mengandung ikatan rangkap) lebih rentan terhadap serangan radikal bebas, menyebabkan penghancuran oksidatif lipid dari asam lemak yang disebut peroksidasi lipid, hal tersebut merupakan konsekuensi utama dari stres oksidatif. Dengan demikian, ROS bereaksi dengan ikatan ganda

lipid tak jenuh ganda, menghasilkan peroksida lipid yang tidak stabil yang dapat menyebabkan kematian sel (Carrera-Quintanar et al., 2020).

Antioksidan adalah zat yang dapat melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Antioksidan dapat diproduksi secara endogen atau diperoleh dari sumber eksogen. Antioksidan dapat berupa enzim, seperti superoksida dismutase, katalase, glutathione peroksidase, glutathione reduktase, dan mineral seperti selenium, cuprum, iron, dan zinc, atau antioksidan nonenzimatik, seperti vitamin A, C dan E (Hajian, 2015).

Di sisi lain, stres oksidatif didefinisikan sebagai kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ketidakseimbangan rasio radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh manusia. Dalam tubuh yang sehat, prooksidan dan antioksidan menjaga rasio dan setiap pergeseran rasio menuju prooksidan dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif bisa ringan atau berat tergantung pada derajat pergeserannya, hal ini menjadi penyebab banyak penyakit seperti kardiovaskular, saraf, ginjal, diabetes, hipertensi, kulit, pernapasan, hati, jantung, alzheimer, tumor ganas, masalah peradangan, parkinson, penuaan, dan berbagai jenis infeksi virus (Khadim & Al-Fartusie, 2021).

Sel-sel yang membentuk sistem kekebalan kita sangat sensitif terhadap stres oksidatif, karena sel yang membentuk sistem kekebalan bergantung pada pensinyalan antar sel, melalui reseptor yang terikat membran. Membran sel kaya akan fosfolipid yang jika mengalami peroksidasi dapat menyebabkan hilangnya integritas membran, hingga perubahan fluiditas membran sehingga fungsi sel dan pensinyalan intraseluler sangat terganggu. Selain itu, banyak sel kekebalan menghasilkan ROS sebagai bagian dari pertahanan tubuh melawan infeksi. Tingkat

ROS diseimbangkan oleh aktivitas penetralan molekul antioksidan dan enzim, sehingga mencegah kerusakan berlebihan sel tubuh. Oleh karena itu, keseimbangan prooksidan/antioksidan merupakan penentu penting yang berkontribusi untuk meningkatkan fungsi sel kekebalan, tidak hanya untuk menjaga integritas dan fungsi lipid yang merupakan membran plasma, tetapi juga untuk melindungi protein seluler dan asam nukleat, yang berfungsi mengatur transduksi sinyal dan ekspresi gen dalam sel imun (Puertollano et al., 2011).

Radikal Bebas pada Sistem Imun

Sistem kekebalan tubuh pada vertebrata dibagi ke dalam dua subsistem, yaitu *innate immune system* dan *adaptive immune system*. *Innate immune system* merupakan pertahanan pertama terhadap patogen pengganggu. Sistem kekebalan tubuh ini adalah mekanisme pertahanan antigen-independen (nonspesifik) yang aktif segera atau dalam beberapa jam setelah menghadapi patogen. Sistem ini tidak memiliki memori imunologis oleh karena itu, tidak dapat mengenali atau menghafal patogen yang sama apabila tubuh terpapar patogen sejenis di masa depan (Smith et al., 2019).

Innate immune system terbagi ke dalam beberapa jenis, yaitu *physical barriers* (kulit dan membran mucus), fisiologi (suhu, pH, lisozim, interferon, dan sistem komplemen), fagositosis (basofil, neutrofil, eosinofil, dan makrofag), dan *inflammatory barriers* (Marshall et al., 2018).

Di sisi lain, *adaptive immune system* bergantung pada antigen dan bekerja secara spesifik, oleh karena itu, melibatkan jeda waktu antara paparan antigen dengan respons maksimal. Ciri lain dari sistem ini adalah memiliki memori sel yang memungkinkan untuk meningkatkan respon imun yang lebih cepat dan efisien pada saat

terpapar antigen berikutnya (Smith et al., 2019).

a. Neutrofil

Neutrofil sangat penting untuk membunuh bakteri dan mikroorganisme lainnya, serta memiliki peran penting dalam mengatur respon inflamasi. Neutrofil yang terstimulasi mengaktifkan NADPH oksidase untuk menghasilkan superoksida dalam jumlah besar, yang bertindak sebagai prekursor hidrogen peroksida dan spesies oksigen reaktif lainnya yang dihasilkan oleh enzim hemoprotein myeloperoksidase (MPO). Neutrofil membungkus patogen dalam vesikel kecil (fagosom) di mana superoksida dilepaskan oleh NADPH oksidase yang diaktifkan pada membran neutrofil yang terinternalisasi. Superoksida terurai menjadi hidrogen peroksida, yang digunakan oleh myeloperoksidase untuk menghasilkan oksidan lain, termasuk spesies asam hipoklorit (HClO) yang sangat mikrobisida (Carrera-Quintanar et al., 2020).

b. Makrofag

Makrofag adalah sel khusus yang cepat

mengenali, menelan, dan menghancurkan patogen atau sel apoptosis. Neutrofil terutama terkait dengan respon inflamasi akut, sedangkan makrofag terlibat dengan peradangan kronis. Tidak seperti neutrofil, makrofag berperan penting dalam pengembangan respons *adaptive immune system* dan memproses antigen untuk dipresentasikan ke limfosit. Kedua sel fagosit ini memiliki sistem NADPH-oksidase terkait membran sel sehingga memungkinkan makrofag untuk mensintesis dan mengeluarkan ROS termasuk hidrogen peroksida, radikal hidroksil, dan radikal superoksida. Selain itu, prostaglandin, leukotrien, interleukin 1 dan interferon juga diproduksi oleh makrofag (Canton et al., 2021).

Peran Asupan Antioksidan terhadap Imunitas

Peran antioksidan dalam imunitas tubuh dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Peran Antioksidan dalam Imunitas Tubuh.

Asupan Antioksidan	Tipe Antioksidan	Efek Immunologis	Referensi
Mineral	Selenium	• Meningkatkan proliferasi limfosit • Meningkatkan aktivitas <i>natural killer cell</i> • Mengurangi kadar IL-2 • Meningkatkan jumlah leukosit dan jumlah neutrofil absolut	(Masri, 2011); (Kiremidjian-Schumacher et al., 1994); (Roth et al., 2010)
	Cuprum	• Defisiensi cuprum menyebabkan neutropenia • Meningkatkan pematangan dan diferensiasi leukosit • Membantu respon T-helper 1 • Defisiensi cuprum menyebabkan penurunan produksi antibodi	(Puertollano et al., 2011)
	Zinc	• Meningkatkan fagositosis • Meningkatkan aktivitas <i>natural killer cell</i> • Meningkatkan respon antibodi	(Puertollano et al., 2011)
	Iron	• Membantu diferensiasi dan proliferasi sel T, <i>natural killer cell</i>, monosit, dan makrofag • Defisiensi besi menyebabkan penurunan aktivitas fagositosis dan produksi IL-2	(Puertollano et al., 2011)

Asupan Antioksidan	Tipe Antioksidan	Efek Immunologis	Referensi
Vitamin	Vitamin C	<i>Physical barriers:</i> • Meningkatkan sintesis dan stabilisasi kolagen • Meningkatkan diferensiasi keratinosit dan sitesis lipid • Meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblast • Mempersingkat waktu penyembuhan luka <i>Fagositosis:</i> • Berperan sebagai donor electron • Meningkatkan pergerakan sel/kemotaksis • Meningkatkan fagositosis • Memfasilitasi apoptosis dan pembersihan • Mengurangi nekrosis <i>Sel B dan Sel T</i> • Meningkatkan proliferasi dan diferensiasi • Meningkatkan kadar antibodi <i>Mediator Inflamasi</i> • Memodulasi produksi sitokin • Menurunkan kadar histamin	(Kishimoto et al., 2013); (Valacchi et al., 2015); (Mohammed et al., 2016); (Parker et al., 2011); (Kishimoto et al., 2013); (Canali et al., 2014); (Hagel et al., 2013)
	Vitamin E	• Meningkatkan proliferasi limfosit • Meningkatkan kadar IgM • Meningkatkan aktivitas <i>natural killer cell</i> • Meningkatkan aktivitas T-helper • Mengurangi produksi nitrit oksida oleh makrofag • Meregulasi pematangan dan fungsi sel dendritik	(Xuan et al., 2016); (Dalia et al., 2018); (O'Brien et al., 2015); (Moriguchi et al., 1990); (Tanaka et al., 1979); (Beharka et al., 2000)
	Vitamin A	• Berperan penting dalam pembentukan morfologi epitel, keratinisasi epitel, stratifikasi, diferensiasi, dan pematangan fungsional sel epitel. • Meningkatkan diferensiasi makrofag • Meregulasi diferensiasi prekursor sel dendritik • Mengurangi migrasi <i>T cell</i> • Mengontrol faktor regulasi <i>T cell</i> (Foxp3) dan mempertahankan homeostasis • Meningkatkan kadar IgM, IgG dan IgA • Menginhibisi IgE	(McCullough et al., 1999); (Vellozo et al., 2017); (Hiemstra et al., 2014); (Beijer et al., 2013); (Iwata et al., 2004); (Liu et al., 2015); (Seo et al., 2017)

SIMPULAN

Tubuh memerlukan antioksidan untuk melindungi sel dari radikal bebas. Tubuh sendiri menghasilkan radikal bebas dari neutrofil dan makrofag yang berfungsi membunuh mikroba patogen. Oleh karena itu keseimbangan antara jumlah antioksidan dan radikal bebas sangat penting untuk melindungi dan memaksimalkan fungsi sel terutama sel yang terlibat dalam sistem imun. Antioksidan, seperti vitamin C, vitamin E, vitamin A, selenium, zinc, cuprum, dan iron dapat meningkatkan fungsi sistem imun baik dalam *innate immunity* ataupun *adaptive immunity*.

DAFTAR PUSTAKA

- Beharka, A. A., Han, S. N., Adolfsson, O., Wu, D., Smith, D., Lipman, R., Cao, G., Meydani, M., & Meydani, S. N. (2000). Long-term dietary antioxidant supplementation reduces production of selected inflammatory mediators by murine makrofags. *Nutrition Research*, 20(2), 281–296. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00160-8](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00160-8)
- Beijer, M. R., Molenaar, R., Goverse, G., Mebius, R. E., Kraal, G., & den Haan, J. M. M. (2013). A crucial role for retinoic acid in the development of Notch-dependent murine

- splenic CD8⁻ CD4⁻ and CD4⁺ dendritic cells. *European Journal of Immunology*, 43(6), 1608–1616. <https://doi.org/10.1002/eji.201343325>
- Canali, R., Ntarelli, L., Leoni, G., Azzini, E., Comitato, R., Sancak, O., Barella, L., & Virgili, F. (2014). Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: A pilot study in healthy subjects. *Genes & Nutrition*, 9(3), 390. <https://doi.org/10.1007/s12263-014-0390-x>
- Canton, M., Sa' nchez-Rodr'iguez, R., & Spera, I. (2021). Reactive Oxygen Species in Makrofags: Sources and Targets. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.734229/full>
- Carrera-Quintanar, L., Funes, L., Herranz-López, M., Martínez-Peinado, P., Pascual-García, S., Sempere, J. M., Boix-Castejón, M., Córdova, A., Pons, A., Micol, V., & Roche, E. (2020). Antioxidant Supplementation Modulates Neutrophil Inflammatory Response to Exercise-Induced Stress. *Antioxidants*, 9(12), 1242. <https://doi.org/10.3390/antiox9121242>
- Dalia, A. M., Loh, T. C., Sazili, A. Q., Jahromi, M. F., & Samsudin, A. A. (2018). Effects of vitamin E, inorganic selenium, bacterial organic selenium, and their combinations on immunity response in broiler chickens. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1578-x>
- Hagel, A. F., Layritz, C. M., Hagel, W. H., Hagel, H.-J., Hagel, E., Dauth, W., Kressel, J., Regnet, T., Rosenberg, A., Neurath, M. F., Molderings, G. J., & Raithel, M. (2013). Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 386(9), 789–793. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0880-1>
- Hajian, S. (2015). Positive effect of antioxidants on immune system. *Immunopathol Persa*, 1(1). <https://immunopathol.com/Article/ipp-2>
- Hiemstra, I. H., Beijer, M. R., Veninga, H., Vrijland, K., Borg, E. G. F., Olivier, B. J., Mebius, R. E., Kraal, G., & den Haan, J. M. M. (2014). The identification and developmental requirements of colonic CD169⁺ makrofags. *Immunology*, 142(2), 269–278. <https://doi.org/10.1111/imm.12251>
- Iwata, M., Hirakiyama, A., Eshima, Y., Kagechika, H., Kato, C., & Song, S.-Y. (2004). Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*, 21(4), 527–538. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.011>
- Khadim, R. M., & Al-Fartusie, F. S. (2021). Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *Journal of Physics: Conference Series*, 1853(1), 012065. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1853/1/012065>
- Kiremidjian-Schumacher, L., Roy, M., Wishe, H. I., Cohen, M. W., & Stotzky, G. (1994). Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biological Trace Element Research*, 41(1–2), 115–127. <https://doi.org/10.1007/BF02917222>
- Kishimoto, Y., Saito, N., Kurita, K., Shimokado, K., Maruyama, N., & Ishigami, A. (2013). Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts.

- Biochemical and Biophysical Research Communications, 430(2), 579–584. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.11.110>
- Liu, Z.-M., Wang, K.-P., Ma, J., & Guo Zheng, S. (2015). The role of all-trans retinoic acid in the biology of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(5), 553–557. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.133>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2), 49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Masri, D. S. (2011). Microquantity for macroquality: Case study on the effect of selenium on chronic neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33(8), e361–362. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31822d4d39>
- McCullough, F. S., Northrop-Clewes, C. A., & Thurnham, D. I. (1999). The effect of vitamin A on epithelial integrity. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 58(2), 289–293. <https://doi.org/10.1017/s0029665199000403>
- Mohammed, B. M., Fisher, B. J., Kraskauskas, D., Ward, S., Wayne, J. S., Brophy, D. F., Fowler, A. A., Yager, D. R., & Natarajan, R. (2016). Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *International Wound Journal*, 13(4), 572–584. <https://doi.org/10.1111/iwj.12484>
- Moriguchi, S., Kobayashi, N., & Kishino, Y. (1990). High dietary intakes of vitamin E and cellular immune functions in rats. *The Journal of Nutrition*, 120(9), 1096–1102. <https://doi.org/10.1093/jn/120.9.1096>
- O'Brien, T., Thomas, D. G., Morel, P. C. H., & Rutherford-Markwick, K. J. (2015). Moderate dietary supplementation with vitamin E enhances lymphocyte functionality in the adult cat. *Research in Veterinary Science*, 99, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.01.007>
- Parker, A., Cuddihy, S. L., Son, T. G., Vissers, M. C. M., & Winterbourn, C. C. (2011). Roles of superoxide and myeloperoxidase in ascorbate oxidation in stimulated neutrophils and H₂O₂-treated HL60 cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 51(7), 1399–1405. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.029>
- Puertollano, M. A., Puertollano, E., de Cienfuegos, G. Á., & de Pablo, M. A. (2011). Dietary antioxidants: Immunity and host defense. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(14), 1752–1766. <https://doi.org/10.2174/156802611796235107>
- Roth, M. J., Katki, H. A., Wei, W.-Q., Qiao, Y.-L., Bagni, R., Wang, G.-Q., Whitby, D., Dong, Z.-W., Gail, M. H., Limburg, P. J., Giffen, C. A., Taylor, P. R., & Dawsey, S. M. (2010). Serum cytokine analysis in a positive chemoprevention trial: Selenium, Interleukin-2 and an association with squamous preneoplastic disease. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 3(7), 810–817. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0269>
- Seo, G.-Y., Lee, J.-M., Jang, Y.-S., Kang, S. G., Yoon, S.-I., Ko, H.-J., Lee, G.-S., Park, S.-R., Nagler, C. R., & Kim, P.-H. (2017). Mechanism underlying the suppressor activity of retinoic acid on IL4-induced IgE synthesis and its physiological implication. *Cellular Immunology*, 322, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.10.001>
- Smith, N. C., Rise, M. L., & Christian, S. L.

- (2019). A Comparison of the Innate and Adaptive Immune Systems in Cartilaginous Fish, Ray-Finned Fish, and Lobe-Finned Fish. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02292>
- Tanaka, J., Fujiwara, H., & Torisu, M. (1979). Vitamin E and immune response. I. Enhancement of helper T cell activity by dietary supplementation of vitamin E in mice. *Immunology*, 38(4), 727–734.
- Valacchi, G., Sticozzi, C., Belmonte, G., Cervellati, F., Demaude, J., Chen, N., Krol, Y., & Oresajo, C. (2015). Vitamin C Compound Mixtures Prevent Ozone-Induced Oxidative Damage in Human Keratinocytes as Initial Assessment of Pollution Protection. *PloS One*, 10(8), e0131097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131097>
- Vellozo, N. S., Pereira-Marques, S. T., Cabral-Piccin, M. P., Filardy, A. A., Ribeiro-Gomes, F. L., Rigoni, T. S., DosReis, G. A., & Lopes, M. F. (2017). All-Trans Retinoic Acid Promotes an M1- to M2-Phenotype Shift and Inhibits Makrofag-Mediated Immunity to *Leishmania major*. *Frontiers in Immunology*, 8, 1560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01560>
- Xuan, N. T., Trang, P. T. T., Van Phong, N., Toan, N. L., Trung, D. M., Bac, N. D., Nguyen, V. L., Hoang, N. H., & Van Hai, N. (2016). Klotho sensitive regulation of dendritic cell functions by vitamin E. *Biological Research*, 49(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40659-016-0105-4>