

ARTIKEL REVIEW: PERSPEKTIF FARMAKOLOGI, REKAYASA GENETIKA, DAN PERAN APOTEKER TERHADAP PENGEMBANGAN SERTA PENGGUNAAN NUTRASEUTIKAL.

Bernap Dwi Putra Sitinjak^{1*}, Patihul Husni²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

bernap19001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 07/04/2024 diterima 15/07/2024

ABSTRAK

Peningkatan derajat kesehatan dapat dilakukan dalam promotif, pencegahan (preventif), penyembuhan (kuratif), dan pemulihan (rehabilitatif). Makanan bernutrisi menjadi salah satu upaya *preventif* terhadap kejadian penyakit. Nutrasetikal merupakan nutrisi pada pangan yang memiliki manfaat secara farmakologi ketika dikonsumsi. Oleh sebab itu artikel ini akan membahas aspek farmakologi, rekayasa genetika, dan peran apoteker pada penggunaa nutrasetikal. Review dilakukan pada artikel yang terdapat pada database *Google scholar* yang muncul dari hasil pencarian terkait nutrasetikal kemudian dilakukan screening dan dipilih berdasarkan judul dan abstrak lalu hasil review disajikan dalam bentuk narasi atau tabel. Secara garis besar nutrasetikal dibedakan menjadi dua jenis yakni nutrasetikal tradisional dan non-tradisional. Nutrasetikal tradisional bersumber dari organisme probiotik, enzim, dan senyawa kimia berupa nutrisi dan metabolit hewan tumbuhan. Sementara senyawa non tradisional dapat bersumber dari pangan fortifikasi maupun pangan rekombinan. Berdasarkan hasil penelusuran menunjukkan banyaknya aktivitas antioksidan yang berpotensi mencegah stres oksidatif. Disamping itu tanaman hasil rekayasa genetik dapat meningkatkan konsentrasi nutrasetikal. Sehingga tidak menutup kemungkinan bahwa peran apoteker akan semakin dibutuhkan dalam penggunaan nutrasetikal khususnya pada pengembangan dan penjaminan mutu produk, pemberi KIE agar obat dapat digunakan dengan tepat oleh konsumen, serta merancang regulasi.

Kata kunci: Farmakologi, Nutrasetikal, Nutrien, Rekayasa Genetik dan Apoteker.

ABSTRACT

Improving health status can be done in promotion, prevention (preventive), healing (curative), and recovery (rehabilitative). Nutritious food is one of the preventive efforts against the incidence of disease. Nutraceuticals are nutrients in food that have pharmacological benefits when consumed. Therefore, this article will discuss the pharmacological aspects, genetic modified, and the role of pharmacists innutraceuticals. The review was conducted on articles contained in the Google scholar database that appeared from search results related to nutraceuticals, then screened and sorted based on the title and abstract, then the review results were presented in the form of a narrative or table. Broadly speaking, nutraceuticals can be divided into two types, namely traditional and non-traditional nutraceuticals. Traditional nutraceuticals come from probiotic organisms, enzymes, and chemical compounds in the form of nutrients and plant animal metabolites. While non-traditional compounds can be sourced from fortified foods and recombinant foods. Based on the search results, there are many antioxidant activities that have the potential to prevent oxidative stress. In addition, based on the results of the review, genetically modified plants can increase the concentration of nutraceuticals. So it is possible that the role of pharmacists will be increasingly needed in the use of nutraceuticals, especially in product development and quality assurance, providing IEC so that drugs can be used appropriately by consumers, and designing regulations. Keywords: Nutraceuticals, Nutrients, Pharmacology, Genetic Modified, and Pharmacists.

PENDAHULUAN

UU No. 17 tahun 2023 tentang Kesehatan menyebutkan negara menjamin hak setiap warga negara untuk mewujudkan kehidupan yang baik, sehat, serta sejahtera lahir dan batin demi tercapainya tujuan nasional. Peningkatan derajat kesehatan dapat dilakukan dalam promotif, pencegahan (preventif), penyembuhan (kuratif), dan pemulihan (rehabilitatif) (Supartiningsih, 2017). Makanan bernutrisi menjadi salah satu upaya preventif terhadap kejadian penyakit.

Berdasarkan data WHO, Indonesia masih menjadi negara dengan angka stunting yang sangat tinggi (21,6% penduduk) dan menyumbang 4,7% prevalensi stunting dunia (WHO, 2023; Kemenkes, 2023). Disamping stunting, obesitas juga menjadi salah satu bentuk ketidakseimbangan nutrisi yang ada. Tercatat 21,8% penduduk Indonesia mengalami obesitas (Kemenkes, 2018). Kurangnya pemenuhan akan gizi yang seimbang akan berdampak pada gangguan pertumbuhan maupun gangguan kesehatan serta kualitas sumber daya manusia (Goenawan et al. 2019).

Terminologi nutraseutikal terdiri atas dua kata yaitu “nutra” dan “seutikal” yang kemudian diartikan sebagai nutrisi dengan fungsi pengobatan (McClements et al., 2015). Maka dari itu suatu pangan nutraseutikal dapat memiliki manfaat secara farmakologi ketika dijadikan konsumsi. Nutraseutikal sering dianggap sebagai suplemen kesehatan, pangan fungsional, maupun produk suplemen herbal (Prabu, 2012). Beberapa produk nutraseutikal telah dilaporkan dapat menurunkan resiko diabetes, kanker, penyakit neurodegeneratif, inflamasi, dan lain sebagainya (Mecocci & Tinarelli, 2014; Caponio et al., 2022).

Sebagai tenaga kesehatan, apoteker memiliki peran terhadap keamanan dan manfaat penggunaan obat dan makanan termasuk nutraseutikal diantaranya melalui pencegahan

interaksi obat dan makanan guna mendukung efek terapi, pencegahan resiko penyakit akibat pola diet yang tidak sehat, serta pengembangan produk pangan (Singla et al., 2023; Harnett et al., 2019). Oleh sebab itu artikel ini akan membahas aspek farmakologi pada kesehatan serta peran apoteker pada penggunaan nutraseutikal. Pada artikel ini juga dibahas rekayasa genetik sebagai pendekatan yang lebih terbaru. Penggunaan nutraseutikal yang tepat diharapkan mampu menjadi salah satu solusi untuk kesehatan masyarakat.

METODE

Review dilakukan pada artikel yang terdapat pada database *Google scholar* yang muncul dari hasil pencarian terkait nutraseutikal. Lalu artikel yang muncul di screening dan dipilih berdasarkan judul dan abstrak sesuai dengan relevansi terhadap aktivitas farmakologi. Artikel tersebut selanjutnya di review dan disajikan dalam bentuk narasi..

Nutraseutikal dengan pendekatan rekayasa genetik ditelusuri pada database *Google Scholar* lalu dilakukan proses screening. Adapun kriteria inklusi untuk proses pemilihan berupa penelitian yang melakukan rekayasa genetik dan membahas peningkatan nutrisi dibandingkan nontransgenik. Sementara penelitian nutraseutikal non rekayasa genetik maupun rekayasa genetik untuk tujuan diluar nutraseutikal (ketahanan perubahan lingkungan) akan dieklusi Hasil dari proses pemilihan artikel kemudian disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

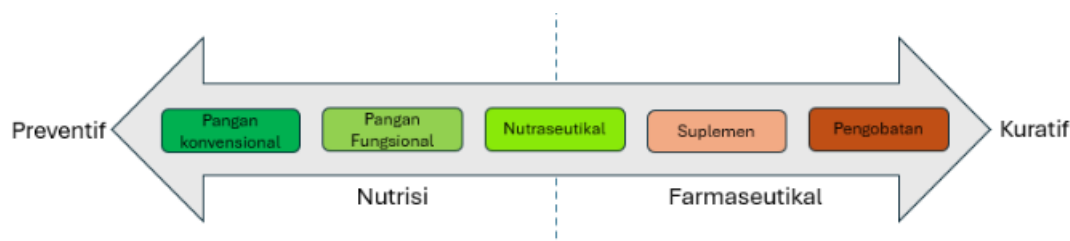
Pada sebagian besar negara, termasuk Indonesia, nutraseutikal belum diatur dalam suatu regulasi khusus. Saat ini, pengertian nutraseutikal belum dianggap terpisah dan masih dianggap sebagai bagian dari *food supplement*, *functional*

food, produk herbal, dan pangan fortifikasi (Santini et al., 2018). Berdasarkan *European Nutraceutical Association* pada tahun 2016 mengungkapkan adanya manfaat kesehatan pada nutraseutikal terhadap kesehatan dapat dibuktikan secara ilmiah baik untuk tujuan preventif atau kuratif. Berbeda dengan obat maupun suplemen kesehatan, nutraseutikal tidak memiliki dosis tepat seperti yang telah ditetapkan oleh pihak regulasi. Bentuk sediaan nutraseutikal dapat berupa pil, tablet, sirup, maupun kapsul dimana bentuk tersebut merupakan salah satu perbedaan antara *functional food* dan nutraseutikal (Gambar. 1) (Domíngue et al., 2020)

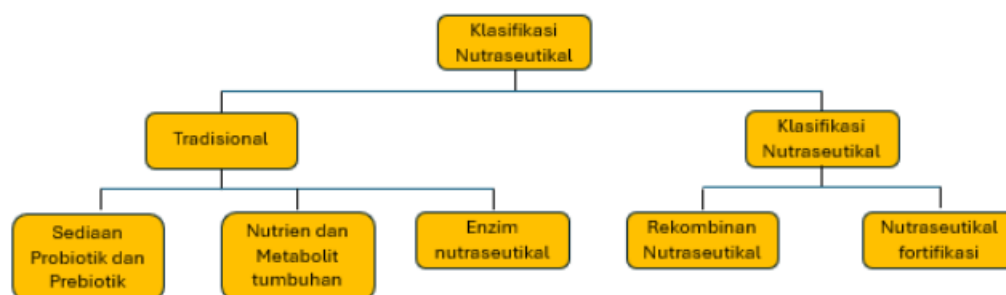
Secara garis besar nutraseutikal dibedakan menjadi dua jenis yakni nutraseutikal tradisional dan non-tradisional (Gambar. 2). nutraseutikal tradisional bersumber dari organisme probiotik, enzim, dan senyawa kimia berupa nutrisi dan metabolit hewan tumbuhan. Sementara senyawa non tradisional dapat bersumber dari pangan fortifikasi maupun pangan rekombinan (Das et al., 2022).

Probiotik adalah organisme mikroba yang memiliki manfaat pada kesehatan apabila dikonsumsi dalam jumlah tertentu. Jumlah mikroba yang digunakan sebagai pangan berkisar 10⁶ - 10⁹ CFU (Colony-Forming Unit) bergantung pada setiap ketentuan untuk tiap strain mikroba (Gul S., & Durante, 2024). Pada umumnya mikroorganisme yang berperan sebagai probiotik kebanyakan berjenis LAB (Lactic Acid Bacteria) seperti *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* dan *Streptococcus* (Delgado et al., 2020).

Beberapa aktivitas farmakologi probiotik diantaranya menurunkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) untuk mencegah stres oksidatif, modulasi sistem imun, produksi vitamin K dan B kompleks, memperbaiki metabolisme melalui pemecahan lemak, menjaga fungsi saluran cerna, dan mencegah penyakit neurodegeneratif (Peng et al., 2020; Ojha et al., 2023). Dalam memaksimalkan dan menjaga kerja probiotik maka peran prebiotik seperti inulin dan laktulose



Gambar 1. Interpretasi nutraseutikal berdasarkan terminologi nutrisi dan farmaseutikal.



Gambar 2. Klasifikasi nutraseutikal

terhadap *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* juga diperlukan (Adebola et al., 2014).

Berbagai peran enzim dalam mengubah makanan menjadi nutrisi telah dilaporkan bermanfaat sebagai nutrasetikal. Beberapa enzim tersebut memecah karbohidrat (β -Glucosidase), lipid (lipase), dan protein (casein) menghasilkan senyawa yang bersifat antioksidan, antidiabetes, kardio protektif, imunomodulator, dan prebiotik (Chourasia et al, 2020).

Senyawa kimia pada nutrasetikal dapat berasal dari nutrisi berupa vitamin, mineral, asam amino, metabolit sekunder tanaman, maupun hewan. Metabolit berupa flavonoid, minyak esensial, karotenoid, dan polifenol pada tanaman bermanfaat sebagai antioksidan yang dapat menekan stres oksidatif. Penekanan terhadap tingkat stres oksidatif dapat mencegah pertumbuhan sel kanker, penyakit inflamasi, penyakit metabolik, imunomodulasi melalui mekanisme cell signaling yang beragam (Taneja et al., 2022). nutrasetikal yang berasal dari hewan dapat berupa laktoferin pada susu mamalia sebagai antioksidan dan anti inflamasi (Farid et al., 2021), chitosan yang terdapat pada cangkang crustacea dengan aktivitas antidiabetes dan mengurangi akumulasi lemak (Hsieh et al., 2012).

Nutrasetikal non tradisional dapat diperoleh melalui biofortifikasi yang merupakan salah satu pendekatan dengan tujuan meningkatkan nutrisi pada tanaman. Metode biofortifikasi dengan cara suplementasi mineral pada tanah guna mendukung nutrisi tanaman, perkawinan silang antar varietas guna menghasilkan galur unggul, dan rekayasa genetik pada gen tertentu (Ofori et al., 2022) Meskipun sulit dan mahal, rekayasa genetik merupakan pendekatan terbaru yang dapat memberikan hasil yang lebih konstan dan reproduktibel. Beberapa tanaman menunjukkan perubahan nutrisi yang lebih signifikan setelah

dilakukan modifikasi genetik (Miladinovic et al., 2021) (Tabel. 1).

Di Indonesia contoh jenis tanaman yang telah didaftarkan sebagai pangan rekayasa genetik dan ditujukan untuk peningkatan nilai gizi yakni kanola dan kedelai dengan sisipan gen *Nc.Fad3*, *Delta Desaturase Gene*, dan atau *O3D gene* (BPOM, 2024). Pada tanaman tersebut, konsentrasi minyak tak jenuh omega-3 *α -linolenic acid* (ALA), *stearidonic acid* (SDA), *docosahexaenoic acid* (DHA), dan *eicosapentaenoic acid* (EPA) lebih ditingkatkan (Health Canada, 2014).

Omega-3 merupakan asam lemak esensial dengan perannya mengurangi laju pertumbuhan kanker melalui rangsangan *CD95*, *caspase 10*, dan *bad* (Subedi et al., 2015). Omega-3 juga bermanfaat menjaga kesehatan jantung dengan menurunkan kadar trigliserida (Anderson dan Ma., 2009), serta merangsang sel mononuklear yang bermanfaat sebagai imunomodulator (Vagadia et al., 2017). Sehingga pangan tersebut berpotensi sebagai pangan nutrasetikal dengan omega-3 sebagai zat nutrasetikal. Sebagai salah satu produk yang memiliki aktivitas farmakologi maka peran apoteker dalam menjamin keamanan, mutu, dan efikasi nutrasetikal tentunya diperlukan. Senyawa bahan alam merupakan komponen yang paling banyak dikenal pada nutrasetikal dan didominasi oleh senyawa antioksidan. Sebagian besar senyawa antioksidan pada bahan alam memiliki bioavailabilitas yang kurang baik dalam tubuh (Das et al., 2022). Dalam menjaga mutu, keamanan, dan efikasi, apoteker bertanggung jawab pada pengembangan dan penjaminan mutu produk, pemberi komunikasi dan informasi agar obat dapat digunakan dengan tepat oleh konsumen, serta merancang regulasi (Tabel. 2).

Saat ini gaya hidup masyarakat sudah mulai ditekankan ke arah *preventif* penyakit.

Tabel 1. Tanaman nutraseutikal hasil proses rekayasa genetik.

Jenis pangan	Modifikasi Gen	Fungsi nutraseutikal	Referensi
Tomat	<i>Stilbene synthase (StSy)</i>	Peningkatan resveratrol yang berperan sebagai antioksidan	D’Introno, <i>et al.</i> , 2009
Melon	<i>rolC gene</i>	Penghasil Hexenol, nonanol, dan minyak esensial sebagai senyawa antimikroba	Matsuda <i>et al.</i> , 2000
Gandum	<i>OsNAS2</i>	Peningkatan konsentrasi mineral besi dan zink	Beasley <i>et al.</i> , 2019
	<i>PSY1 dan CrtI</i>	Peningkatan konsentrasi karotenoid sebagai sumber provitamin A	Cong <i>et al.</i> , 2009
Beras	<i>CrtI dan PSY1</i>	Peningkatan beta karoten untuk fortifikasi provitamin A pada golden rice	Paine <i>et al.</i> , 2005
Pare	<i>35S-OsGGP</i>	Peningkatan konsentrasi askorbat	Broad <i>et al.</i> , 2020
	<i>rolC gene</i>	Peningkatan charantin sebagai antioksidan dan antifungal	Thiruvengadam., 2014
Singkong	<i>CrtB gene</i>	Peningkatan kadar karotenoid sebagai sumber provitamin A	Welsch <i>et al.</i> , 2010
	<i>PDX1.1 dan PDX2 genes</i>	Peningkatan konsentrasi vitamin B6	Li <i>et al.</i> , 2015
	<i>FER1 dan IRT1</i>	Peningkatan konsentrasi besi dan zink	Narayanan <i>et al.</i> , 2019
<i>Aspergillus niger</i>	<i>LaeA</i>	Penghasil Flaviolin, orlandin and kotan sebagai sumber flavonoid	Wang <i>et al.</i> , 2021
Selada air	<i>L-gulono-γ-lactone oxidase gen</i>	Peningkatan konsentrasi vitamin C	Jain dan Nessler., 2000
	<i>Mengekspresikan Arabidopsis γ-tocopherol methyltransferase</i>	Peningkatan konsentrasi α/γ tocopherol	Cho <i>et al.</i> 2005
Kentang	<i>IbMYB1</i>	Penghasil antosianin dan karoten sebagai antioksidan	Park <i>et al.</i> , 2015
Pisang	<i>PSY2a</i>	Peningkatan beta karoten sebagai sumber pro- vitamin A	Waltz <i>et al.</i> , 2014

Beberapa efek samping yang parah dari obat-obatan, peningkatan pola makan yang kurang tepat menyebabkan kekurangan nutrisi vitamin dan protein dalam tubuh sehingga konsumsi suplemen yang menyediakan sumber nutrisi yang tepat tanpa efek samping sehingga alternatif beralih ke nutraseutikal menjadi meningkat (Singh & Singh., 2023).

Akan tetapi penggunaan nutraseutikal dengan tepat jumlah juga menjadi tantangan.

Beberapasenyawanutraseutikalmaupun suplemen kesehatan dapat bersifat nefrotoksik, halusinogen, gangguan kardiovaskular, hepatotoksik, maupun bersifat alergen dan genotoksik khususnya pangan rekayasa genetik (Gupta, 2018).Maka dari itu tidak menutup kemungkinan bahwa peran apoteker akan semakin dibutuhkan dalam penggunaan nutraseutikal. Meskipun telah menampilkan peran apoteker pada artikel ini, keterbatasan artikel dalam penyajian data

Tabel 2. Peran Apoteker Terhadap Pengembangan dan Penggunaan Nutraseutikal

Aspek Peran	Deskripsi Peran	Referensi
Pengembangan Produk	1. Peningkatan absorpsi nutraseutikal melalui penambahan <i>absorption enhancers</i> seperti kitosan, surfaktan, dan asam lemak. 2. Proses enkapsulasi untuk proteksi senyawa nutraseutikal dari pengaruh luar, meningkatkan stabilitas produk, memperbaiki sistem pengantaran, maupun sebagai masking agent. 3. Inovasi sistem pelepasan senyawa nutraseutikal demi mencapai konsentrasi yang optimum melalui sistem <i>nano-delivery</i>	Gonçalves <i>et al.</i> , 2018
Penjamin mutu	1. Pemenuhan aspek GMP (Good Manufacturing Practices), ISO (International Organization for Standardization), dan HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) dalam produksi dan mutu terhadap nutraseutikal 2. Validasi pada sistem produksi serta fasilitas yang terkualifikasi	Inbathamizh <i>et al.</i> , 2022; Yeevani <i>et al.</i> , 2014
Komunikasi, Informasi, dan Edukasi (KIE)	1. Pencegahan reaksi merugikan yang ditimbulkan akibat interaksi nutraseutikal, makanan, dan obat. 2. Penggunaan makanan penyerta seperti makanan tinggi lemak untuk membantu penyerapan senyawa flavonoid. 3. Pemastian ketepatan dosis terhadap nutrisi dan efek yang ditimbulkan akibat <i>overdose</i>.	de Boer <i>et al.</i> , 2015; Walsh <i>et al.</i> , 2003; Davies <i>et al.</i> , 2005
Regulasi	1. Pengkajian keamanan dan efektivitas terhadap produk inovatif nutraseutikal yang dibuktikan berbasis data. 2. Penentuan klaim yang tepat terhadap nutraseutikal, pangan, atau obat. 3. Harmonisasi regulasi terhadap persyaratan nutraseutikal.	Bagchi., 2014

efektivitas dan toksisitas melalui pengujian klinik pada nutraseutikal belum dapat diperdalam. Oleh karena itu data klinis nutraseutikal dapat menjadi penelusuran lebih lanjut kedepannya.

SIMPULAN

Nutraseutikal sebagai nutrisi dengan fungsi pengobatan kini telah berkembang terutama dalam preventif penyakit. Sebagian besar kandungan probiotik, enzim, nutrient, dan metabolit hewan tumbuhan memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat mencegah stres oksidatif. Nutraseutikal non tradisional yang diperoleh melalui biofortifikasi dengan rekayasa genetik dapat diterapkan untuk meningkatkan kandungan nutraseutikal pada beberapa jenis pangan

termasuk canola dan kedelai dengan peningkatan konsentrasi nutrisi esensial Omega-3. Penggunaan nutraseutikal akan semakin berkembang sehingga tidak menutup peran apotek pada pengembangan dan penjaminan mutu produk, pemberi KIE agar obat dapat digunakan dengan tepat oleh konsumen, serta merancang regulasi akan diperlukan dimasa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, B. M., & Ma, D. W. 2009. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal?. *Lipids in health and Disease*. Vol 8: 1-20.
- Bagchi, D. (Ed.). 2014. *Nutraceutical and functional food regulations in the United States and around the world*: Elsevier.
- Beasley, J. T., Bonneau, J. P., Sánchez-Palacios,

- J. T., Moreno-Moyano, L. T., Callahan, D. L., Johnson, A. A. 2019. Metabolic engineering of bread wheat improves grain iron concentration and bioavailability. *Plant Biotechnology Journal*. Vol 17(8): 1514-1526.
- Broad, R. C., Bonneau, J. P., Beasley, J. T., Sadowski, P., Brien, C., Berger, B., Johnson, A. A. 2020. Effect of rice GDP-L-galactose phosphorylase constitutive overexpression on ascorbate concentration, stress tolerance, and iron bioavailability in rice. *Frontiers in Plant Science*. Vol 11: 595439.
- Caponio, G. R., Lippolis, T., Tutino, V., Gigante, I., De Nunzio, V., Milella, R. Notarnicola, M. 2022. Nutraceuticals: Focus on anti-inflammatory, anti-cancer, antioxidant properties in gastrointestinal tract. *Antioxidants*. Vol 11(7): 1274.
- Cho, E. A., Lee, C. A., Kim, Y. S., Baek, S. H., de los Reyes, B. G., & Yun, S. J. 2005. Expression of γ -tocopherol methyltransferase transgene improves tocopherol composition in lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Molecules and cells*. Vol 19(1): 16-22.
- Chourasia, R., Phukon, L. C., Singh, S. P., Rai, A. K., & Sahoo, D. 2020. Role of enzymatic bioprocesses for the production of functional food and nutraceuticals. In *Biomass, biofuels, biochemicals*: pp. 309-334: Elsevier.
- Cong, L., Wang, C., Chen, L., Liu, H., Yang, G., & He, G. 2009. Expression of phytoene synthase1 and carotene desaturase crtI genes result in an increase in the total carotenoids content in transgenic elite wheat (*Triticum aestivum* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol 57(18): 8652-8660.
- D'Introno, A., Paradiso, A., Scoditti, E., D'Amico, L., De Paolis, A., Carluccio, M. Giovinazzo, G. 2009. Antioxidant and anti-inflammatory properties of tomato fruits synthesizing different amounts of stilbenes. *Plant biotechnology journal*. Vol 7(5): 422-429.
- Das, N., Nathani, S., Kumar, V., Agrawal, H., Sircar, D., & Roy, P. 2022. Nutraceuticals for Prevention and Treatment of Cancer. *Handbook of Nutraceuticals and Natural Products: Biological, Medicinal, and Nutritional Properties and Applications*. 2: 45-90.
- Davies, E., Greenacre, D., & Lockwood, G. B. 2005. Adverse effects and toxicity of nutraceuticals. *Reviews in Food and Nutrition Toxicity*. Vol 3: 165-196.
- de Boer, A., Van Hunsel, F., & Bast, A. 2015. Adverse food-drug interactions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Vol. 73(3): 859-865.
- Delgado-Díaz, D. J., Tyssen, D., Hayward, J. A., Gugasyan, R., Hearps, A. C., & Tachedjian, G. 2020. Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 9: 446.
- Domínguez Díaz, L., Fernández-Ruiz, V., & Cámara, M. 2020. The frontier between nutrition and pharma: The international regulatory framework of functional foods, food supplements and nutraceuticals. *Critical reviews in food science and nutrition*. Vol 60(10): 1738-1746.
- Farid, A. S., El Shemy, M. A., Nafie, E., Hegazy, A. M., & Abdelhieb, E. Y. 2021. Anti-inflammatory, anti-oxidant and hepatoprotective effects of lactoferrin in

- rats. *Drug and chemical toxicology*, 44(3): 286-293.
- Goenawan, Hanna, Fifi Veronica, Nova Sylviana, and Titing Nurhayati. 2019. "Peningkatan Pengetahuan Mengenai Gizi Seimbang Pada Siswa SD Di Jatinangor." *Journal of Chemical Information and Modeling* 53(9): 1689-99
- Gonçalves, R. F., Martins, J. T., Duarte, C. M., Vicente, A. A., & Pinheiro, A. C. 2018. Advances in nutraceutical delivery systems: From formulation design for bioavailability enhancement to efficacy and safety evaluation. *Trends in Food Science & Technology*. Vol 78: 270-291.
- Gul, S., & Durante-Mangoni, E. 2024. Unraveling the Puzzle: Health Benefits of Probiotics—A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. Vol 13(5): 1436.
- Gupta, R. C., Srivastava, A., & Lall, R. 2018. Toxicity potential of nutraceuticals. *Computational toxicology: methods and protocols*, 367-394.
- Harnett, J. E., Ung, C. O. L., Hu, H., Sultani, M., & Desselle, S. P. 2019. Advancing the pharmacist's role in promoting the appropriate and safe use of dietary supplements. *Complementary therapies in medicine*, 44: 174-181.
- Health Canada. 2014. Stearidonic Acid (SDA) Producing Soybean MON 87769, Health Canada's Food Directorate. Tersedia Online Di [https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=d55e0d9547dced36fbc71df8d965bb3ab19ccd4f]. Diakses pada 18 Mar 2024.
- Hsieh, Y. L., Yao, H. T., Cheng, R. S., & Chiang, M. T. 2012. Chitosan reduces plasma adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. *Journal of Medicinal food*. Vol: 15(5): 453-460.
- Inbathamizh, L., Prabavathy, D., & Sudha, S. 2022. Quality Assurance of Nutraceuticals and Their Approval, Registration, Marketing. *Handbook of Nutraceuticals and Natural Products: Biological, Medicinal, and Nutritional Properties and Applications*. Vol. 2: 337-360.
- Jain, A. K., & Nessler, C. L. 2000. Metabolic engineering of an alternative pathway for ascorbic acid biosynthesis in plants. *Molecular Breeding*. Vol 6: 73-78.
- Kemenkes. 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018. Tersedia online di [https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf]. Diakses pada 26 Mar 2024.
- Kemenkes. 2023. Hasil Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) 2022. Tersedia online di [https://ayosehat.kemkes.go.id/pub/files/files46531._MATERI_KABKPK_SOS_SSGI.pdf]. Diakses pada 18 Mar 2024.
- Li, K. T., Moulin, M., Mangel, N., Albersen, M., Verhoeven-Duif, N. M., Ma, Vanderschuren, H. 2015. Increased bioavailable vitamin B6 in field-grown transgenic cassava for dietary sufficiency. *Nature biotechnology*. Vol 33(10): 1029-1032.
- Matsuda, Y., Toyoda, H., Sawabe, A., Maeda, K., Shimizu, N., Fujita, N., Ouchi, S. (2000). A hairy root culture of melon produces aroma compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*. Vol 48(4): 1417-1420.
- McClements, D. J., Li, F., & Xiao, H. 2015. The nutraceutical bioavailability classification scheme: classifying nutraceuticals according to factors limiting their oral bioavailability. *Annual review of food science and technology*. Vol 6: 299-327.

- Mecocci, P., & Tinarelli, C. 2014. Nutraceuticals in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in pharmacology*. Vol 5: 91372.
- Miladinovic, D., Antunes, D., Yildirim, K., Bakhsh, A., Cvejić, S., Kondić-Špika, A., Hilioti, Z. 2021. Targeted plant improvement through genome editing: from laboratory to field. *Plant cell reports*. Vol 40(6): 935-951
- Narayanan, N., Beyene, G., Chauhan, R. D., Gaitán-Solís, E., Gehan, J., Butts, P., & Taylor, N. J. 2019. Biofortification of field-grown cassava by engineering expression of an iron transporter and ferritin. *Nature biotechnology*:37(2): 144-151.
- Ofori, K. F., Antoniello, S., English, M. M., & Aryee, A. N. 2022. Improving nutrition through biofortification—A systematic review. *Frontiers in Nutrition*. Vol 9: 1043655.
- Ojha, S., Patil, N., Jain, M., Kole, C., & Kaushik, P. 2023. Probiotics for neurodegenerative diseases: A systemic review. *Microorganisms*. 11(4): 1083.
- Paine, J. A., Shipton, C. A., Chaggar, S., Howells, R. M., Kennedy, M. J., Vernon, G., Drake, R. 2005. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nature biotechnology*. Vol 23(4): 482-487.
- Park, S. C., Kim, Y. H., Kim, S. H., Jeong, Y. J., Kim, C. Y., Lee, J. S & Kwak, S. S. 2015. Overexpression of the IbMYB1 gene in an orange-fleshed sweet potato cultivar produces a dual-pigmented transgenic sweet potato with improved antioxidant activity. *Physiologia plantarum*. Vol. 153(4): 525-537.
- Peng, M., Tabashsum, Z., Anderson, M., Truong, A., Houser, A. K., Padilla, J., Biswas, D. (2020). Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 19(4): 1908-1933.
- Prabu, S. L., SuriyaPrakash, T. N. K., Kumar, C. D., SureshKumar, S., & Ragavendran, T. (2012). Nutraceuticals: A review. *Elixir Pharm*. Vol 46: 8372-8377.
- Santini, A., Cammarata, S. M., Capone, G., Ianaro, A., Tenore, G. C., Pani, L., & Novellino, E. 2018. Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework. *British journal of clinical pharmacology*. Vol 84(4): 659-672.
- Singh, S., & Singh, K. Nutraceuticals: A new market in India and its future perspective. *National Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 3(2): 01-05
- Singla, N., Jindal, A., & Mahapatra, D. K. 2023. Role of pharmacist in nutrition management-the unexplored path. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 16(2).
- Subedi, K., H.-M. Yu, M. Newell, R. J. Weselake, D. Meesapyodsuk, X. Qiu, S. Shah, and C. J. Field. 2015. Stearidonic acid-enriched flax oil reduces the growth of human breast cancer in vitro and in vivo. *Breast Cancer Research and Treatment*. Vol 149 (1):17–29.
- Supartiningsih, S., 2017. Kualitas Pelayanan Kepuasan Pasien Rumah Sakit: Kasus Pada Pasien Rawat Jalan. *Jurnal Medicoeticolegal dan Manajemen Rumah Sakit*, 6(1), pp. 9-15.
- Taneja, N. K., Singh, A., Shivaprasad, D. P., Taneja, P., & Sachdev, D. 2022. Nutraceuticals and Natural-Product Derivatives for Disease Prevention. *Handbook of Nutraceuticals*

- and Natural Products: Biological, Medicinal, and Nutritional Properties and Applications, 2: 143-198.
- Thiruvengadam, M., Praveen, N., Maria John, K. M., Yang, Y. S., Kim, S. H., & Chung, I. M. 2014. Establishment of *Momordica charantia* hairy root cultures for the production of phenolic compounds and determination of their biological activities. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*. Vol 118: 545-557.
- Vagadia, B. H., Vanga, S. K., & Raghavan, V. 2017. Inactivation methods of soybean trypsin inhibitor—A review. *Trends in Food Science & Technology*. Vol 64: 115-125.
- Walsh, K. R., Zhang, Y. C., Vodovotz, Y., Schwartz, S. J., & Failla, M. L. 2003. Stability and bioaccessibility of isoflavones from soy bread during in vitro digestion. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(16), 4603-4609.
- Walsh, K. R., Zhang, Y. C., Vodovotz, Y., Schwartz, S. J., & Failla, M. L. 2003. Stability and bioaccessibility of isoflavones from soy bread during in vitro digestion. *Journal of agricultural and food chemistry*. Vol 51(16): 4603-4609.
- Waltz, E. 2014. Vitamin A super banana in human trials. *Nature Biotechnology*. Vol 32(9): 857.
- Wang, B., Li, X., Tabudravu, J., Wang, S., Deng, H., & Pan, L. 2021. The chemical profile of activated secondary metabolites by overexpressing *LaeA* in *Aspergillus niger*. *Microbiological research*. Vol 248: 126735.
- Welsch, R., Arango, J., Bär, C., Salazar, B., Al-Babili, S., Beltran, J., & Beyer, P. 2010. Provitamin A accumulation in cassava (*Manihot esculenta*) roots driven by a single nucleotide polymorphism in a phytoene synthase gene. *The Plant Cell*. Vol 22(10): 3348-3356.
- WHO. 2023. Levels and trends in child malnutrition. Tersedia online di [<https://www.who.int/publications/i/item/9789240073791>]. Diakses pada 18 Mar 2024.
- Yeevani, C. S., & Nath, D. K. 2014. Validation Approach in Nutraceutical Industry. In *Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and Around the World* (pp. 505-515). Academic Press.