1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada kondisi sekarang ini, banyak orang yang mengalami stres yang disebabkan oleh berbagai macam hal. Stres merupakan kondisi seseorang tidak dapat beradaptasi pada lingkungan sekitar sehingga mengalami tekanan yang dapat membahayakan tubuh. Kecemasan merupakan kondisi di mana perasaan tidak nyaman dan kekawatiran yang dipengaruhi oleh lingkungan sekitar. Depresi merupakan kondisi dimana seseorang yang mengalami kecemasan dan stres berat yang akan mengganggu kehidupan sehari-hari. Berdasarkan salah satu jurnal penelitian Salari et al. (2020), dikatakan bahwa pandemi Covid 19 dapat menyebabkan gangguan psikologis pada tubuh antara lain stres, kecemasan, dan depresi. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini yaitu prevalensi dari stres sebesar 29.6%, prevalensi dari kecemasan sebesar 31.9%, dan prevalensi dari depresi sebesar 33.7%. Berdasarkan dari hasil ini maka dapat disimpulkan bahwa pandemi Covid 19 tidak hanya memberikan masalah kesehatan fisik namun juga dapat menyebabkan gangguan psikologis pada tubuh. Stres dapat ditandai dengan peningkatan hormon *cortisol* (Kim et al., 2011) dan *pro-inflammatory cytokines* (Brzozowski et al., 2016). Stres akan membuat pusat *neuroendocrine hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) meningkatkan sintesis *glucocorticoid* dan keberadaan glukosa sehingga memicu permintaan metabolik dari respons stres fisiologis dan perilaku (Ulrich-Lai et al., 2015). Stres akan mempengaruhi kuantitas dan kualitas kalori yang dikonsumsi serta akan terjadinya perubahan karena adanya interaksi antara keadaan emosi dengan asupan makanan yang masuk dan keseimbangan energi (Epel et al., 2001). Stres dapat meningkatkan *cytokines* yang tidak baik dalam tubuh yang akan menyebabkan terjadinya inflamasi karena *cytokines* ini merupakan *pro-inflammatory marker*. Inflamasi ini akan mendorong terjadinya respon sistem imun dan aktivitas sel imun (Childs et al., 2019). Sistem imun di dalam tubuh berfungsi untuk melindungi dan mencegah terjadinya kerusakan jaringan sebagai bentuk respon terhadap patogen berbahaya. Sistem imun di dalam tubuh selalu aktif untuk melakukan pengawasan, dan apabila terjadi infeksi maka kinerja sistem imun dalam tubuh akan meningkat (Calder, 2013).

Dalam kondisi stres, orang tidak hanya dapat mengalami penurunan nafsu makan, namun juga dapat mengalami peningkatan nafsu makan yang mengakibatkan mengkonsumsi makanan dengan berlebih dan sembarangan. Hal ini dapat terjadi karena stres menghasilkan terbentuknya *glucocorticoids* yang berperan dalam mengatur akumulasi dan penyimpanan lemak tubuh dan dapat menyebabkan nafsu makan meningkat (Ulrich-Lai et al., 2015). Hal ini menyebabkan kesehatan tubuh menurun serta memicu terjadinya inflamasi di dalam tubuh dan dapat membuat sistem imun akan terganggu (Dalmazo et al., 2019). Oleh sebab itu penting untuk menjaga asupan makanan dalam tubuh untuk menjaga sistem imun tubuh sehingga tubuh tidak mudah terserang penyakit. Salah satu jenis asupan makanan yang baik untuk tubuh untuk mengatasi stress yaitu makanan yang kaya akan vitamin dan mineral seperti magnesium (Mg), fosfor (P), kalium (K), zat besi/iron (Fe), dan zinc (Zn) (Singh, 2016). Metabolisme dari setiap mineral memiliki peran masing-masing dalam mempertahankan kondisi tubuh untuk tetap sehat. Apabila terjadinya gangguan pada metabolisme mineral maka dapat menyebabkan *oxidative stress* dan akan mempengaruhi respon dari sistem imun (Guo et al., 2011).

Ada beberapa *review* yang membahas mengenai hubungan *nutrient* dengan stres (Childs et al., 2019; Singh, 2016), jenis-jenis nutrient yang dapat berperan dalam sel imun (A. Puertollano et al., 2011; Calder, 2020) serta jenis mineral secara khusus seperti hubungan *zinc* dengan *oxidative stress*, inflamasi dan imunitas (Gammoh & Rink, 2017; Mocchegiani et al., 2013; Skrajnowska & Bobrowska-Korczak, 2019). Beberapa *review* tentang Fe lebih sering membahas mengenai metabolisme Fe dan respon *innate immune* terhadap infeksi (Johnson & Wessling-Resnick, 2012), metabolisme Fe dan respon inflamasi (Martins et al., 2017). Namun belum ditemukannya *review* yang membahas mengenai peran Fe dalam memodulasi *crosstalk* antara sistem imun, stres, dan inflamasi. Berdasarkan jumlahnya di dalam tubuh, Fe sendiri memiliki 2 fungsi yang bertolak belakang sehingga perlu untuk mengetahui peran Fe dalam tubuh. Untuk melihat bagaimana peran Fe secara khusus maka akan dilihat Fe sebagai *single compound.* Oleh karena

itu, penelitian kali ini akan dilakukan *review* tentang bagaimana peran Fe dalam dalam memodulasi *crosstalk* antara *psychological stress, oxidative stress,* inflamasi, dan sistem imun.

1.2. Tinjauan Pustaka

1.2.1. *Psychological Stress*

Dalam kondisi stres maka akan terjadinya aktivasi *Hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) *axis.* HPA yang telah teraktivasi akan memicu hipotalamus melepaskan *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang nantinya akan terjadi pelepasan *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) dan akan memproduksi *glucocorticoid* yang biasa dikenal dengan *cortisol* (Fogelman & Canli, 2018; Hackney, 2006). Pusat dari stres psikologis yaitu sumbu HPA dengan produk akhirnya yaitu *cortisol* (Khoury et al., 2015). Apabila konsentrasi hormon *cortisol* meningkat maka nafsu makan akan meningkat disertai dengan peningkatan energi (Bowden et al., 2011). Ketika dalam kondisi stres, pada manusia stres ditandai dengan peningkatan *cortisol* dalam tubuh, sedangkan pada hewan seperti tikus ditandai dengan peningkatan *corticosterone* dalam tubuh (Gallo-Payet & Battista, 2014). Peningkatan *glucocorticoid* dapat mengakibatkan terganggunya respon antibodi dalam tubuh karena menurunnya jumlah B *lymphocytes* yang akan dijadikan sebagai sel antibodi (McGregor et al., 2016).

1.2.2. *Oxidative Stress*

Oxidative Stress merupakan kondisi di mana tidak seimbangnya produksi zat pro-oksidan dengan pertahanan antioksidan (Mancini et al., 2016). *Oxidative stress* ditandai dengan berlebihnya *reactive oxygen species* (ROS) yang menghasilkan radikal bebas. ROS yang meningkat akan menyebabkan rusaknya protein, lipid, dan DNA (Biller & Takahashi, 2018). *Oxidative stress* terlibat dalam respon inflamasi dan sebagai komponen awal penyebab gangguan neurodegeneratif seperti parkinson dan alzheimer (Packer & Sies, 2007). Berdasarkan jurnal penelitian Aschbacher et al. (2014) dan Devaraj et al. (2008), apabila dalam kondisi stres parah kemudian mengkonsumsi makanan yang tidak sehat (seperti lemak dan gula) maka

akan menyebabkan metabolisme dalam tubuh terganggu dan dapat menyebabkan terjadinya *oxidative stress*. Salah satu respon terhadap *oxidative stress* yaitu terjadinya peroksidasi lipid yang ditandai dengan peningkatan *malondialdehyde* (MDA) di dalam tubuh. MDA dihasilkan oleh peroksidasi membran asam lemak tidak jenuh ganda (Esterbauer et al., 1991).

Ada beberapa parameter yang digunakan untuk mengidentifikasi *oxidative stress* dalam tubuh. *Total Antioxidant Capacity* (TAC) merupakan parameter yang penting dalam mengidentifikasi jumlah antioksidan di dalam tubuh (Suresh et al., 2009). Ketika ROS dalam tubuh meningkat maka antioksidan akan menetralisir ROS untuk mencegah kerusakan jaringan sehingga terjadinya penurunan jumlah TAC dalam tubuh (Zhang et al., 2016). *Superoxide dismutase* (SOD) adalah enzim antioksidan yang berperan sebagai garis depan pertahanan terhadap *oxidative stress* dan sebagai agen anti inflamasi yang dapat mengurangi produksi *pro-inflammatory cytokines* dalam tubuh (Cuzzocrea et al., 2001; Masini et al., 2002; McCord & Fridovich, 1969; Salvemini et al., 2001). Jumlah SOD dalam tubuh akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia (Inal et al., 2001). SOD akan mengubah radikal bebas menjadi hidrogen peroksida. *Glutathione* (GSH) merupakan zat antioksidan yang berperan menangkap ROS agar tidak terjadi kerusakan sel. GSH berinteraksi dengan radikal bebas sehingga jumlahnya berkurang dan akan menghambat terjadinya oksidasi lipid sehingga *glutathione peroxidase* (GPx) dapat menguraikan hidrogen peroksida secara enzimatik. GPx dan enzim katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi H_2O dan O_2 (Melton et al., 2018).

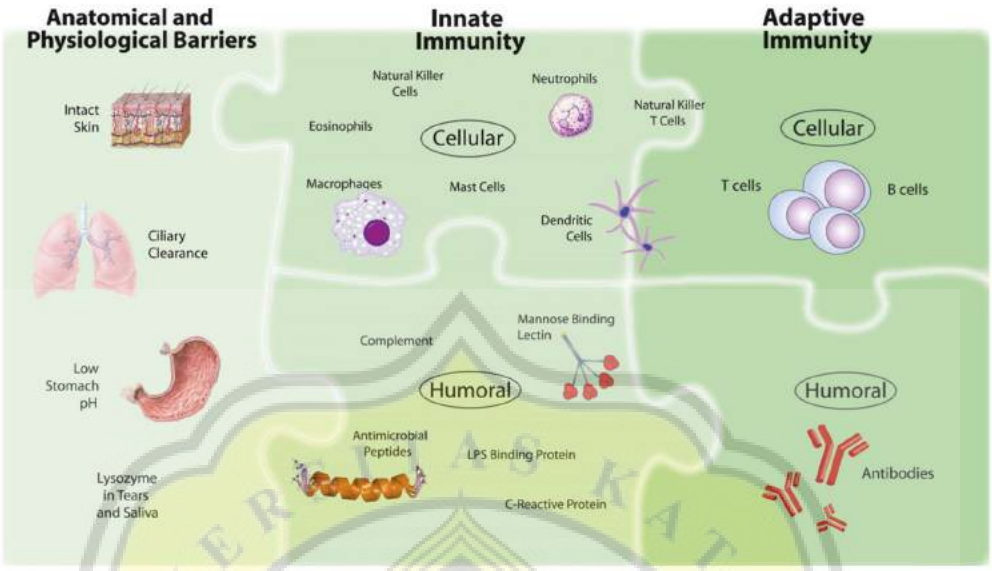
Parameter lain yang digunakan untuk mengidentifikasi *oxidative stress* yaitu *8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine* (8-OHdG) dan *F2 isoprostane*. *8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine* (8-OHdG) merupakan parameter yang digunakan untuk mendeteksi *oxidative stress* yang menyebabkan kerusakan DNA (Khadem-Ansari et al., 2011). Peningkatan 8-OHdG dapat menyebabkan berbagai penyakit yang dapat membahayakan tubuh (Chiou et al., 2003; Sakano et al., 2009). Ketika terjadi *oxidative stress* maka terjadi kerusakan oksidatif pada lipoprotein dan jaringan

maka terjadi oksidasi asam arakidonat lalu terbentuklah *F2 isoprostane*. Oleh sebab itu *urine F2 isoprostane* dapat digunakan sebagai salah satu biomarker *oxidative stress* (E. Ma et al., 2017).

1.2.3. *Immune System*

Immune system merupakan kumpulan sel, jaringan, dan molekul yang untuk mempertahankan tubuh terhadap infeksi. Reaksi dari sel, jaringan dan molekul dalam mengatasi mikroba dalam tubuh disebut dengan respon imun (Turvey & Broide, 2010). Sistem imun berfungsi untuk melindungi inang dari mikroba patogen yang terus berkembang dengan sendirinya. Selain itu, sistem imun membantu menghilangkan alergi atau zat beracun yang masuk ke tubuh. Sistem imun memiliki kemampuan untuk mengendalikan respons terhadap patogen, alergi, atau toksin yang menyerang tubuh (Chaplin, 2010).

Dalam pertahanan tubuh manusia terdapat 3 tingkat pertahanan yaitu hambatan anatomis dan fisiologis (*epithelial barriers*), *innate immunity*, dan *adaptive immunity*. *Epithelial barriers* terdapat pada bagian paling pertama dalam mempertahankan tubuh yang termasuk pada *innate immunity*. Yang termasuk pada hambatan anatomis dan fisiologis yaitu kulit, *ciliary clearance*, lambung yang memiliki pH yang rendah, dan enzim lisozim yang terdapat pada saliva dan air mata (Turvey & Broide, 2010). Fungsi dari *epithelial barriers* yaitu penghalang fisik dari keratin pada kulit dan lendir yang disekresikan oleh sel epitel mukosa yang dapat mencegah masuknya mikroba dan menginfeksi epitel, serta dapat menghasilkan antibiotic peptida yaitu *defensins* dan *cathelicidins* yang dapat membunuh bakteri dan memberikan penghalang kimiawi yang dapat melawan infeksi (Abbas et al., 2016).



Gambar 1. Tingkatan pertahanan tubuh manusia (Turvey & Broide, 2010)

Imun dalam tubuh memiliki 2 respon imun yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. *Innate* dan *adaptive immunity* berperan dalam mencegah dan mengeliminasi patogen yang berbahaya bagi tubuh. Pada *innate immune response* terdapat sel hematopoietik yang ikut terlibat yaitu *mast cell*, *macrophage*, *natural killer cells* (NKC), dan *dendritic cells*, leukosit seperti *neutrophils* (Newton & Dixit, 2012; Turvey & Broide, 2010). *Natural killer cells* (NKC) berfungsi untuk memediasi sitotoksisitas dan menghasilkan *cytokines* sesuai dengan kebutuhan dalam melindungi imun tubuh (Lotze & Thomson, 2009). *Dendritic cells* pada *innate immune response* berguna untuk memberikan sinyal dan mengaktivasi *adaptive immune response*. *Adaptive immunity* berperan dalam mengeliminasi patogen fase akhir infeksi. Komponen utama dari *adaptive immunity* yaitu B *lymphocytes* dan T *lymphocytes* (Ward et al., 2011). CD1d merupakan bagian dari *Cluster of Differentiation 1* (CD1) yang terlibat dalam presentasi antigen lipid pada *T cells* yang berfungsi sebagai penolong (*T helper*/Th) dan berinteraksi dengan sel lain seperti *dendritic cells* dan NKC serta memproduksi IL-4 dan IFNγ (Behar et al., 1999; Brigl & Brenner, 2004). IFNγ merupakan sitokin yang berasal dari *cytotoxic T cells*, NKC yang aktif, dan CD1. IFNγ akan mempromosikan Th1, menstimulasi *B lymphocytes*, berperan dalam aktivasi *macrophages*, serta dapat

digunakan untuk terapi anti tumor dan anti kanker (Dembic, 2015). $CD3^+$ *T cells* merupakan NKC yang masuk dalam kelompok NKT *cells* yang berfungsi sebagai tambahan reseptor *T cells* dan merupakan penanda *T cells* (Dembic, 2015). *Cluster Differentiate* 20^+ ($CD20^+$) merupakan protein yang yang terdapat pada *B cells* baik *pre-B cells* dan juga pada *mature B cells* di sumsung tulang (Naeim et al., 2013). $CD20^+$ *B cells* berperan positif dalam resistensi *glucocorticoid* dan memberikan hasil yang menguntungkan dalam menginfiltrasi tumor (Dworzak et al., 2008; Edin et al., 2019).

Macrophages merupakan bagian turunan dari sistem *phagocytes* mononuklear yang memiliki fungsi berbeda-beda pada setiap bagian jaringan. *Macrophages* berkontribusi terhadap respon tubuh terhadap perubahan fisiologis dan tantangan infeksi (Gordon & Plüddemann, 2017; Vijayan et al., 2018). *Macrophages* berfungsi untuk mempertahankan inang, menelan dan menghancurkan zat asing atau patogen, menghasilkan *cytokines* yang menginduksi dan mengatur peradangan, serta membersihkan jaringan yang telah mati dan memulai proses perbaikan jaringan. Terdapat 2 jenis *macrophages* yaitu *macrophages* M1 dan *macrophages* M2. *Macrophages* M1 berfungsi untuk menghancurkan mikroba dan memicu inflamasi. *Macrophages* M2 diinduksi oleh *cytokines* IL-4 dan IL-13 yang berfungsi untuk perbaikan jaringan dan menghentikan inflamasi (Dembic, 2015).

1.2.4. Inflamasi

Inflamasi merupakan suatu proses biologis yang penting dan kompleks dalam bentuk peradangan untuk melindungi tubuh dari bahaya yang disebabkan oleh infeksi atau cedera (Taams, 2018). Inflamasi dapat diidentifikasi menggunakan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dalam tubuh. CRP disintesis oleh hepatosit sebagai respon pada stimulasi *cytokines* terutama pada *Interleukin 6* (IL-6) (Thompson et al., 1999). Ketika terjadinya inflamasi maka akan terjadi peningkatan kadar CRP di dalam tubuh (Vincent et al., 2011). Ada 2 jenis inflamasi yaitu *acute inflammation* dan *chronic inflammation*. *Acute inflammation* membantu sistem imun untuk memerangi infeksi dengan cara menarik leukosit dan protein plasma. Proses ini

biasanya terjadi selama beberapa hari atau beberapa minggu. Namun jika *acute inflammation* terus menerus terjadi di dalam tubuh maka akan berubah menjadi *chronic inflammation*. *Chronic inflammation* akan terjadi selama beberapa bulan bahkan beberapa tahun dan akan menjadi penyakit berbahaya yang tidak baik bagi tubuh (Abudukelimu et al., 2018).

Pada inflamasi terdapat *inflammatory marker* yang disebut sebagai *cytokines*. Terdapat beberapa jenis *cytokines* memiliki fungsi yang berbeda yaitu *pro-inflammatory* dan *anti-inflammatory* (Dembic, 2015). *Cytokines* yang mendukung terjadinya inflamasi disebut dengan *pro-inflammatory cytokines*. Yang termasuk *pro-inflammatory cytokines* yaitu *Interleukin 6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNFα). IL-6 aktif pada beberapa jenis tumor yang apabila terus meningkat dapat menyebabkan terjadinya kanker seperti kanker ginjal, kanker kandung kemih, dan kanker payudara (Dembic, 2015). TNFα yang meningkat akan menyebabkan tubuh rentan terkena infeksi dan terjadi inflamasi dalam tubuh (Acton et al., 1996).

1.2.5. *Iron* (Fe)

Iron (Fe) atau zat besi merupakan salah satu *trace minerals* yang sangat penting dalam tubuh manusia. Fe berperan dalam hemoglobin yang membawa oksigen ke sel dalam tubuh, dan dalam mioglobin yang menyimpan dan membawa oksigen untuk otot berkontraksi. Persediaan Fe yang sudah siap untuk dimobilisasi berjumlah sekitar 25%, sedangkan sekitar 15% ada pada myoglobin jaringan otot, enzim yang dibutuhkan dalam metabolisme oksidatif untuk transfer energi (Drummond & Brefere, 2010; Institute of Medicine, 2001), serta beberapa fungsi lain dalam sel yaitu dapat mensintesis hormon steroid dan asam empedu, detoksifikasi zat asing yang terdapat di hati, serta mengontrol sinyal pada beberapa *neurotransmitter* seperti sistem dopamin dan serotonin pada otak. Fe disimpan secara *reversible* dalam hati dalam bentuk feritin dan *haemosiderin*. Fe akan diangkut di beberapa bagian yang berbeda dalam tubuh oleh protein *transferrin* (World Health Organization, 2004). Kebutuhan Fe harian sebesar 90% diperoleh dari pemecahan *erythrocytes* tua yang di daur ulang oleh *macrophages*. Kadar

normal hemoglobin dalam tubuh sekitar 14-18 g/dL pada pria dan 12-16 g/dL, sedangkan kadar normal feritin dalam tubuh sekitar 18-270 mcg/L pada pria dan 18-160 mcg/L pada wanita. Dapat dilihat pada Tabel 1 yang berisikan kebutuhan konsumsi Fe per hari berdasarkan *life stage* dan usia (Kemenkes, 2019), serta pada Tabel 2 berisikan batas maksimal asupan Fe yang dapat ditoleransi per hari (Institute of Medicine, 2001). Pada Tabel 3 dapat dilihat jenis suplemen Fe dan jumlah elemental Fe per tablet serta jumlah presentase Fe yang dapat diserap tubuh yang menunjukkan bahwa penyerapannya cukup rendah (Stoltzfus & Dreyfuss, 1998).

Tabel 1. Kebutuhan konsumsi Fe per hari berdasarkan *life stage* dan usia (Kemenkes, 2019)

Life Stage	Usia	Iron (mg/d)
Bayi	Lahir sampai 5 bulan	0.3
	6 bulan sampai 11 bulan	11
Anak-anak	1-3 tahun	7
	4-6 tahun	10
	7-9 tahun	10
Pria	10-12 tahun	8
	13-15 tahun	11
	16-18 tahun	11
	19-29 tahun	9
	30-49 tahun	9
	50-64 tahun	9
	65-80 tahun	9
	>80 tahun	9
Wanita	10-12 tahun	8
	13-15 tahun	15
	16-18 tahun	15
	19-29 tahun	18
	30-49 tahun	18
	50-64 tahun	8
	65-80 tahun	8
	>80 tahun	8
Ibu Hamil (+an)	Trimester 1	+0
	Trimester 2	+9
	Trimester 3	+9
Ibu menyusui (+an)	6 bulan pertama	+0

	6 bulan ke 2	+0

Tabel 2. Batas maksimal asupan Fe yang dapat ditoleransi per hari (Institute of Medicine, 2001)

Usia	Pria	Wanita	Kehamilan	Menyusui
Lahir-6 bulan	40 mg	40 mg	-	-
7-12 bulan	40 mg	40 mg	-	-
1-3 tahun	40 mg	40 mg	-	-
4-8 tahun	40 mg	40 mg	-	-
9-13 tahun	40 mg	40 mg	-	-
14-18 tahun	45 mg	45 mg	45 mg	45 mg
19+ tahun	45 mg	45 mg	45 mg	45 mg

Tabel 3. Jenis Suplemen Fe dan jumlah elemental Fe per tablet (Stoltzfus & Dreyfuss, 1998)

Jenis Suplemen	Komponen Fe (mg)/tablet		Persentase (%) Fe		Fe elemental (mg)/tablet
Ferrous fumarate	200	x	33	=	66
Ferrous gluconate	300		12		36
Ferrous sulfate ($7H_2O$)	300		20		60
Ferrous sulfate, anhydrous	200		37		74
Ferrous sulfate, exsiccated ($1H_2O$)	200		30		60

Fe yang berasal dari makanan masuk ke dalam tubuh kemudian menuju ke lambung. Di dalam lambung, HCl akan mengubah *Ferric* (Fe^{3+}) dengan direduksi oleh *ferrireductase duodenal cytochrome b* (DCYTB) menjadi *Ferrous* (Fe^{2+}) kemudian bersama dengan oksigen akan masuk ke duodenum dan masuk ke enterosit (*duodenal enterocytes*). *Duodenal enterocytes* dapat mengabsorbsi Fe sebanyak 1-2 mg/hari (Kassam et al., 2012). Setelah itu Fe^{2+} akan melewati *heme carrier protein* atau *Divalent Metal Transporter* 1 (DMT1). Kemudian Fe^{2+} akan menuju melewati *ferroportin* lalu diubah dengan dioksidasi oleh *hephaestin* menjadi Fe^{3+}. Fe yang telah berikatan dengan *transferrin* akan menuju ke pembuluh darah atau penyimpanan dalam bentuk feritin maupun *macrophages* (Scindia, PhD et al., 2019).

Hepcidin berperan dalam mengatur absorpsi Fe dalam tubuh, yang diproduksi di dalam hati. Hepcidin akan berikatan dengan *ferroportin* (reseptor *hepcidin*) sehingga akan menghambat keluarnya Fe ke plasma oleh *ferroportin* dari *enterocytes*, *hepatocytes* (penyimpanan Fe dalam bentuk feritin), dan *macrophages* ke dalam sirkulasi (Ueda & Takasawa, 2018). Apabila terjadi inflamasi maka akan menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah *hepcidin* serta menurunkan konsentrasi plasma Fe karena menghambat penyerapan Fe dan mendorong penyimpanan Fe dalam *macrophages* (Ganz & Nemeth, 2015).

1.2.6. *Crosstalk*

Pengertian dari *crosstalk* yaitu bagaimana hubungan dari beberapa sinyal pada jaringan respon yang dapat mempengaruhi keluaran biologis umum. *Crosstalk* dapat digunakan untuk mendefinisikan respons (Vert & Chory, 2011). Secara luas, *crosstalk* didefinisikan sebagai pensinyalan homeostatis antar organ vital pada tubuh (Afsar et al., 2016). *Crosstalk* memiliki fungsi penting yaitu untuk menjaga keseimbangan tubuh sehingga penting untuk diperhatikan untuk mencegah terjadinya disfungsi fungsional dan struktural pada organ tubuh (Armutcu, 2019).

1.2.7. Penelitian *Review* yang Telah Dipublikasikan

Ada beberapa penelitian *review* sebelumnya yang dapat dilihat pada Tabel 5. Dapat dilihat bahwa terdapat *review* yang telah membahas mengenai peran makanan dan nutrien dalam sistem kekebalan (Calder, 2013), namun belum membahas nutrien secara spesifik. Terdapat *review* yang membahas mengenai hubungan nutrien dan stress management (Singh, 2016), namun tidak membahas mengenai Fe secara spesifik. Terdapat juga beberapa *review* telah membahas mengenai nutrisi yang baik bagi sistem kekebalan tubuh (Calder, 2013). Selain itu juga ada review yang membahas mengenai peran vitamin dan mineral (termasuk Fe) dalam mencegah *oxidative stress*, menjaga sistem imun, serta mengurangi resiko infeksi pada tubuh (A. Puertollano et al., 2011; Calder, 2020; Iddir et al., 2020), namun belum dibahas bagaimana peran Fe secara spesifik.

Tabel 4. Publikasi *Review* Sebelumnya

No	Topik *Review*	Referensi
1	Peran makanan dan nutrisi dalam sistem kekebalan tubuh	(Childs et al., 2019)
2	Hubungan nutrien dengan *stress management*	(Singh, 2016)
3	Pentingnya nutrisi dengan kualitas baik untuk sistem kekebalan tubuh	(Calder, 2013)
4	Peran vitamin dan mineral dalam menjaga sistem imun dan mengurangi resiko infeksi pada tubuh	(Calder, 2020)
5	Peran vitamin dan mineral dalam melindungi sel dari *oxidative stress* dan mencegah kerusakan sel imun	(A. Puertollano et al., 2011)
6	Nutrisi yang optimal penting untuk memperkuat sistem imun selama krisis Covid-19 dengan komponen relevan yang mengurangi inflamasi dan *oxidative stress*	(Iddir et al., 2020)
7	Peran metabolisme Fe dan ketersediaannya dalam metabolisme kompleks pada sel imun dan inflamasi	(Cronin et al., 2019)
8	Metabolisme Fe dan perannya dalam respon *innate immune* terhadap infeksi	(Johnson & Wessling-Resnick, 2012)
9	Peran Fe dalam kekebalan dan respon terhadap infeksi	(Kuvibidila et al., 2013)
10	Peran mekanisme Fe dalam melindungi inang dari infeksi dan menekan aspek yang dapat diterapkan pada kesehatan dan penyakit manusia	(Ganz & Nemeth, 2015)

Untuk pembahasan yang lebih khusus, ada beberapa jurnal *review* yang membahas mengenai peran metabolisme Fe dalam sistem imun, inflamasi, serta bagaimana Fe mempertahankan sistem imun dari *oxidative stress* dan inflamasi (Cronin et al., 2019; Ganz & Nemeth, 2015; Johnson & Wessling-Resnick, 2012; Kuvibidila et al., 2013). Namun masih sangat sulit ditemukan *review* yang membahas mengenai bagaimana hubungan Fe dengan stres psikologis saja serta belum ditemukannya hubungan Fe dengan sistem imun, inflamasi, *oxidative stress*, dan stres psikologis

secara menyeluruh. Oleh sebab itu akan pada *review* ini akan dibahas mengenai peran Fe dalam memodulasi *crosstalk* antara *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan sistem imun.

1.3. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang dan literatur *review* yang sudah ada, maka identifikasi masalah yang diperoleh sebagai berikut:

1.3.1. Bagaimana masing-masing hubungan Fe dengan *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan sistem imun?

1.3.2. Bagaimana peran Fe dalam memodulasi *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan sistem imun?

1.3.3. Apa saja hal yang perlu diperhatikan dalam peran Fe dalam memodulasi *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan sistem imun?

1.4. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana masing-masing hubungan Fe dengan *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan sistem imun; mengetahui bagaimana peran Fe dalam memodulasi *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan sistem imun serta hal-hal yang perlu diperhatikan dalam peran Fe.