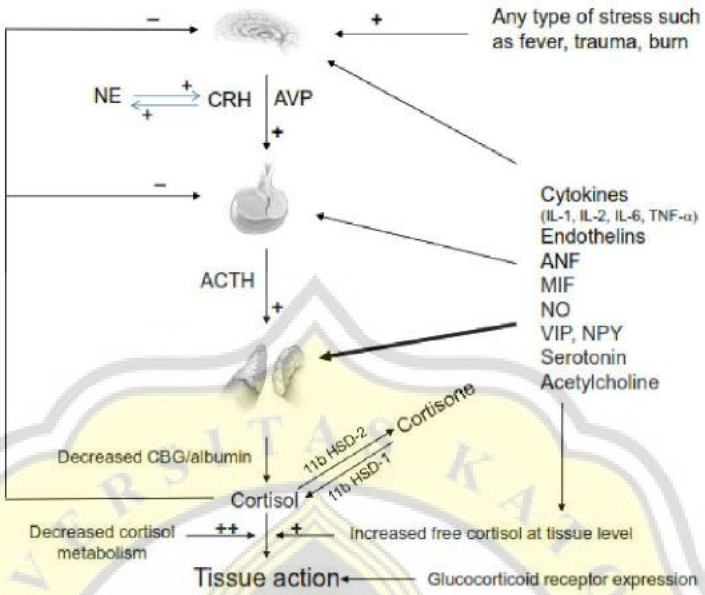
4. PERAN FE DALAM MEMODULASI *CROSSTALK* ANTARA *PSYCHOLOGICAL STRESS*, *OXIDATIVE STRESS*, INFLAMASI, DAN SISTEM IMUN

4.1. Peran Fe dalam Memodulasi *Crosstalk* antara *Psychological Stress*, *Oxidative Stress*, Inflamasi, dan Sistem Imun

Stres secara psikologis dapat mempengaruhi *oxidative stress* dalam tubuh. Ketika tubuh mengalami stres, terjadi aktivasi jalur *Hypothalamic Pituitary Adrenal* (HPA) yang menyebabkan peningkatan produksi *glucocorticoid* (Fogelman & Canli, 2018; Hackney, 2006). Selain itu, stress menyebabkan aktifnya sistem saraf simpatik yang memicu peningkatan sekresi katekolamin (Mousavi et al., 2019). Peningkatan katekolamin ini akan menyebabkan tekanan darah dan denyut jantung meningkat (Rostrup et al., 1991). HPA dan sistem saraf simpatik ini menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi glukosa darah (hiperglikemia) yang dapat merangsang pembentukan ROS sehingga terjadi *oxidative stress* dalam tubuh (Halliwell & Gutteridge, 2015). *Oxidative stress* memiliki hubungan yang kuat dengan inflamasi dan imun tubuh. ROS dapat mengakibatkan terjadinya aktivasi *pro-inflammatory cytokines* seperti IL-6 dan TNFα. Semakin banyak jumlah ROS, semakin banyak juga *pro-inflammatory cytokines* dalam tubuh (Sverrisson et al., 2015). Ketika tubuh mengalami peningkatan *oxidative stress* maka akan terjadi peningkatan inflamasi disertai dengan terganggunya imun tubuh (Surh & Packer, 2005) yang menyebabkan terjadinya berbagai macam penyakit kronis seperti diabetes, kardiovaskular, serta kanker (Aggarwal et al., 2011).



Gambar 6. Diagram alir inflamasi mempengaruhi *psychological stress* (Hamrahian & Fleseriu, 2017)

Stres psikologis dan inflamasi memiliki hubungan dua arah. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 6 bahwa *pro-inflammatory cytokines* seperti IL-6 dan TNFα dapat menyebabkan meningkatnya jumlah *cortisol* dalam tubuh baik secara langsung meningkatkan *cortisol* atau meningkatkan *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) dan meningkatkan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) yang akan menyebabkan meningkatkan *cortisol*. Hal ini membuktikan bahwa inflamasi dapat meningkatkan *psychological stress* seseorang (Hamrahian & Fleseriu, 2017). Hubungan antara *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan imun ini saling berkaitan satu sama lain sehingga meningkatnya atau menurunnya dari salah satu parameter akan sangat mempengaruhi parameter lainnya. Oleh sebab itu pemberian Fe dapat mempengaruhi *psychological stress*, *oxidative stress*, inflamasi, dan imun.

Pemberian Fe dalam tubuh dapat memberikan pengaruh yang positif dan dapat juga memberikan pengaruh yang negatif terhadap tubuh. Pemberian Fe dapat memberikan pengaruh positif pada tubuh baik jangka pendek maupun jangka panjang. Hal ini dibuktikan oleh penelitian uji klinis Doom et al. (2018) (pada Tabel

6) yang menyatakan bahwa pemberian Fe jangka panjang tidak mempengaruhi stres seseorang. Dengan pemberian Fe yang sesuai dengan jumlah yang tepat, salah satunya berdasarkan anjuran yang telah ditetapkan oleh Kemenkes (2019), tidak melebihi batas konsumsi harian berdasarkan Institute of Medicine (2001), dan untuk suplemen berdasarkan Stoltzfus & Dreyfuss (1998) maka tidak akan menimbulkan efek negatif pada tubuh. Dapat dilihat pada Tabel 10 bahwa pemberian Fe dalam jumlah yang tidak melebihi anjuran yang telah ditetapkan secara signifikan tidak akan memberikan pengaruh butuh terhadap tubuh. Pemberian Fe secara signifikan dapat memberikan pengaruh positif pada tubuh yaitu dapat meningkatkan kesehatan mental pada ibu hamil (Patterson et al., 2001), menurunkan stres pada ibu setelah melahirkan (Sheikh et al., 2017), serta meningkatkan imun tubuh (Berger et al., 2000).

Usia mempengaruhi berapa jumlah Fe yang baik bagi tubuh sehingga Fe tidak memberikan pengaruh buruk terhadap tubuh. Pada penelitian uji klinis Pouraram et al. (2012) dapat dilihat bahwa lansia yang diberikan fortifikasi Fe secara signifikan mengalami penurunan TAC karena lansia memiliki jumlah antioksidan yang rendah. Namun pemberian Fe ini tetap memberikan pengaruh positif yaitu secara signifikan dapat meningkatkan SOD dan GPx dalam tubuh. Sedangkan pada usia yang lebih muda memiliki GSH dan *catalase* yang lebih tinggi dibandingkan dengan lansia (Deli et al., 2017).

Tabel 9. Pengaruh jumlah/dosis Fe terhadap *psychological stress*, *oxidative stress*, imun, dan inflamasi

No	Subjek	Fe	Jumlah/Dosis Fe	Waktu	Efek	Referensi
1	Bayi (3-6 bulan)	Daging	1mg/50gr daging/hari	1 tahun	Inflamasi ↔	(J. Ma et al., 2016)
		Sereal fortifikasi	11mg/20gr sereal/hari			
		Sereal beras lokal	0.04mg/20gr sereal/hari			
2	Anak-anak (6–14 tahun)	Fortifikasi Fe	20mg/hari	6 bulan	Inflamasi ↔	(Zimmermann et al., 2010)

3	Wanita anemia (18-50 tahun)	Makanan Fe Suplemen Fe (*ferrous sulphate*)	2.25mg/hari 350mg/hari	18 minggu	Stres ↓	(Patterson et al., 2001)
4	Remaja wanita sedikit kurang Fe (19-23 tahun)	Suplemen Fe (elemental Fe)	50mg/hari	12 minggu	*Oxidative stress* ↓	(Khoshfetrat et al., 2013)
5	Anak-anak (6-36 bulan)	Suplemen Fe	15 mg/hari	3 minggu	Imun ↑	(Berger et al., 2000)

Keterangan
↑ meningkatkan; ↓ menurunkan; ↔ tidak ada efek

Seseorang yang memiliki aktivitas berat seperti atlet profesional dan tentara sangat membutuhkan vitamin untuk menjaga tubuh tetap sehat dan kuat. Pemberian Fe dapat memberikan pengaruh positif terhadap para atlet. Hal ini dibuktikan dalam beberapa penelitian yang menyatakan bahwa pemberian Fe secara signifikan dapat menurunkan *cortisol* (Córdova et al., 2019), tidak menurunkan imun tubuh (Flynn et al., 2003), serta tidak memberikan pengaruh buruk terhadap inflamasi (Karl et al., 2010) terhadap para atlet dan tentara. Ketika tubuh dalam kondisi tertentu seperti hamil, setelah melahirkan dan menyusui, atau sakit kemudian diberikan asupan Fe dalam tubuh, maka Fe dapat memberikan pengaruh yang positif terhadap tubuh. Pemberian Fe secara signifikan dapat menurunkan stres setelah melahirkan (Sheikh et al., 2017), tidak mengubah nilai 8-OhdG pada ibu menyusui (Jorgensen et al., 2017), meningkatkan GPx dan menurunkan MDA pada ibu hamil anemia (Guo Ma et al., 2010), dan dapat menurunkan stres tanpa menimbulkan peningkatan CRP pada pasien IBD maupun pasien IBD anemia (Erichsen et al., 2005; Rampton et al., 2017).

Akan tetapi, pemberian Fe yang berlebih juga dapat memberikan efek negatif terhadap tubuh. Berdasarkan penelitian Feng et al. (2012) (terdapat pada Tabel 6 dan 7) dilakukan uji coba terhadap tikus selama 7 hari untuk melihat efek Fe terhadap stres dan *oxidative stress*. Ada 4 perlakukan pada penelitian ini yaitu tikus kontrol diberi Fe 80 mg/kg, lalu perlakukan lainnya yaitu diberi stres dengan Fe 80 mg/kg, diberi Fe 320 mg/kg, dan diberi stres dengan Fe 320 mg/kg. Hasil dari

penelitian ini yaitu tikus dengan pemberian Fe 320 mg/kg memiliki hasil *corticosterone* dan MDA yang lebih tinggi; serta SOD, GSH, dan GPx yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus yang diberi Fe 80 mg/kg. Penurunan SOD, GSH dan GPx ini menandakan bahwa tubuh mengalami peningkatan oksidasi. Hal ini membuktikan bahwa pemberian Fe yang berlebih dapat menyebabkan meningkatnya stres dan *oxidative stress* dalam tubuh.

Pada penelitian Feng et al. (2012) (terdapat pada Tabel 6 dan 7) didapatkan hasil bahwa tikus dengan paparan stres memiliki hasil *corticosterone* dan MDA yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus yang tidak stres. Tikus yang diberi paparan stres dan Fe berlebih secara signifikan memiliki hasil *corticosterone* ($p<0.05$) dan MDA ($p<0.01$) tertinggi; SOD ($p<0.01$), GSH ($p<0.01$), dan GPx ($p<0.01$) terendah dibandingkan dengan tikus dengan perlakuan lainnya. Hal ini membuktikan bahwa ketika mengalami stres dan dilakukan pemberian Fe yang berlebih dapat meningkatkan stres dan *oxidative stress* dalam tubuh. Selain mengalami peningkatan stres dan *oxidative stress*, pemberian Fe yang berlebihan dapat menurunkan imun tubuh. Berdasarkan uji tikus (Handa et al., 2016) (terdapat pada Tabel 7, 8, 9), tikus yang diberi Fe berlebih memiliki jumlah CD1d yang lebih rendah dan IFNγ yang lebih tinggi secara signifikan ($p<0.05$) di mana peningkatan ini menandakan respon adanya inflamasi di dalam tubuh. Hal ini membuktikan bahwa *psychological stress* dapat mempengaruhi *oxidative stress* dan imun tubuh. Jenis penelitian yang membahas mengenai pemberian Fe yang berlebih memberikan pengaruh negatif yaitu *animal study* oleh sebab itu perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut hingga pengujian klinis.

4.2. Fe yang Berasal dari Makanan

Makanan yang kaya akan Fe memiliki jumlah Fe yang sedikit sehingga dapat dikatakan bahwa Fe dari makanan tidak memberikan efek yang buruk terhadap tubuh dibandingkan dengan pemberian suplemen. Dapat dilihat pada Tabel 10 yang merupakan beberapa bahan pangan yang mengandung Fe cukup tinggi bahwa jumlahnya tidak melebih batas maksimal asupan Fe per hari (Institute of Medicine, 2001) sehingga Fe yang berasal dari bahan makanan tidak memberikan efek buruk pada tubuh. Berdasarkan penelitian Hodgson et al. (2007) dan J. Ma et al. (2016) dapat dilihat bahwa pemberian Fe melalui makanan tidak memberikan efek yang buruk terhadap *oxidative stress* dan inflamasi. Pada makanan terdapat 2 jenis Fe yaitu heme (Fe^{2+}) dan non-heme (Fe^{3+}). Fe heme terdapat pada makanan hewani dan memiliki tingkat penyerapan sebesar 20-30%, sedangkan Fe non-heme terdapat pada makanan nabati dan memiliki tingkat penyerapan sebesar 10-15% (Saunders et al., 2012).

Tabel 10. Bahan Pangan kaya akan Fe

Bahan pangan	Fe (mg)/100gr	Referensi
Hati ayam	15.8	Panganku.org
Kacang hijau	7.5	Panganku.org
Bayam merah	7	Panganku.org
Kacang merah	6.8	Panganku.org
Hati sapi	6.49	USDA
Kacang almond	5.7	Panganku.org
Tempe	4	Panganku.org
Bayam hijau	3.5	Panganku.org
Tahu	3.4	Panganku.org
Telur ayam	3	Panganku.org
Daging sapi	2.9	Panganku.org
Tauge	0.91	USDA
Ikan tuna	0.77	USDA
Brokoli	0.73	USDA
Kacang panjang	0.6	Panganku.org

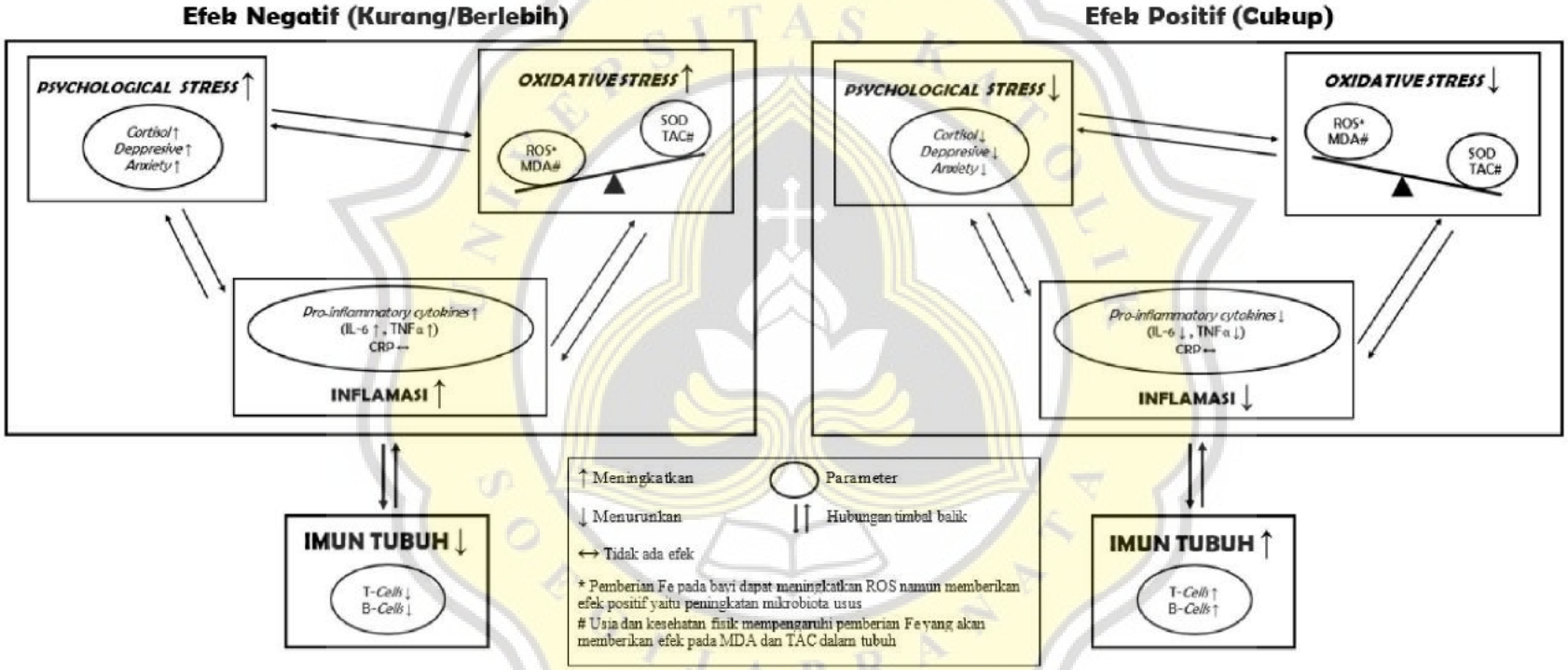
Sumber:
Panganku.org (https://www.panganku.org/id-ID/semua_nutrisi),
Hati sapi USDA (https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/782309/nutrients),
Brokoli USDA (https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/787465/nutrients),
Tauge USDA (https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/787775/nutrients),

Ikan Tuna USDA (https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/782686/nutrients)

Selain itu, diperlukan untuk mengkonsumsi makanan yang dapat meningkatkan absorbsi Fe dalam tubuh. Dalam metabolisme Fe terjadi absorpsi Fe yang mempengaruhi jumlah Fe dalam tubuh. Dalam absorpsi Fe, ada beberapa hal yang dapat membantu absorpsi Fe dan menghambat absorpsi Fe. Yang dapat membantu absorpsi Fe yaitu *ascorbic acid*; sedangkan yang menghambat absorpsi Fe yaitu *phytate*, *calcium*, *polyphenols*, dan protein (Hurrell & Egli, 2010).

Terkait dengan pencegahan dan penyembuhan *psychological stress, oxidative stress,* inflamasi, serta peningkatan sistem imun perlu diketahui bahwa tidak hanya dengan mengkonsumsi Fe yang berasal dari sumber pangan namun juga diperlukan bantuan dari tenaga medis seperti psikolog/psikiater serta dokter. Selain itu dapat dilakukan penambahan konsumsi makanan yang dapat meningkatkan hormon bahagia dalam tubuh seperti makanan kaya probiotik yang juga dapat memperbaiki kondisi pada pencernaan sehingga dapat terjaganya juga sistem imun, serta mengkonsumsi makanan yang kaya akan antioksidan untuk menurunkan *oxidative stress* pada tubuh.

Peran Fe dalam Memodulasi *Crosstalk* Antara *Psychological Stress, Oxidative Stress,* Sistem Imun, dan Inflamasi



Gambar 7. Diagram Alir Kesimpulan

Pada Gambar 7 dapat ditarik kesimpulan bahwa Fe dengan pengujian klinis secara signifikan memiliki pengaruh yang positif terhadap tubuh. Dengan jumlah yang sesuai dengan anjuran berdasarkan usia yang telah ditetapkan, Fe secara signifikan dapat menurunkan *psychological stress* yang akan menyebabkan terjadinya penurunan ROS sehingga parameter oksidan meningkat (SOD, TAC) dan terjadinya penurunan *oxidative stress* yang diiringi dengan berkurangnya pembentukan *pro-inflammatory cytokines* dalam tubuh sehingga mencegah inflamasi yang akan memberikan efek meningkatnya imun tubuh baik dalam kondisi sehat maupun sedang banyak kegiatan berat atau sakit. Fe juga dapat memberikan pengaruh yang negatif terhadap tubuh. Tubuh yang kekurangan Fe mengakibatkan meningkatnya *oxidative stress* dalam tubuh. Selain itu, pemberian Fe berlebih secara signifikan dapat menyebabkan meningkatnya *psychological stress* yang dapat menyebabkan meningkatnya ROS dan menurunnya parameter oksidan (SOD, TAC) dan meningkatnya *oxidative stress* yang dapat menyebabkan meningkatnya pembentukan *pro-inflammatory cytokines* sehingga terjadi inflamasi yang menyebabkan menurunnya imun tubuh. Jenis jurnal yang menyatakan bahwa Fe yang berlebih memberikan pengaruh negatif terhadap tubuh adalah *animal study* sehingga masih diperlukan pengujian lebih lanjut secara klinis.

Ada beberapa pengecualian untuk ROS, MDA, dan TAC yaitu pada bayi yang diberikan Fe akan menyebabkan meningkatnya sedikit ROS dalam tubuh namun tidak memberikan efek negatif dan memberikan efek positif yaitu meningkatkan mikrobiota usus yang dapat membantu tumbuh kembang sang bayi, sedangkan pada usia lanjut yang diberikan Fe akan menyebabkan terjadinya penurunan TAC dan pada kondisi tubuh yang sakit dapat menyebabkan peningkatan MDA. Seseorang dalam kondisi sakit, perlu untuk diperhatikan jumlah dan jenis Fe yang digunakan (oral atau suntikan) serta jangka waktu pemberian Fe, sehingga penting untuk melakukan konsultasi dengan dokter terlebih dahulu.