

4. KETERKAITAN POLA DIET DENGAN DEFISIENSI B12, IMUNITAS, DAN STRES OKSIDATIF

Adanya sekian banyak cara untuk mencapai kondisi tubuh yang lebih sehat, salah satunya adalah dengan mengatur pola makan atau diet. Pola diet yang cukup awam di kalangan masyarakat adalah vegetarian. Berbeda dengan orang yang tidak melakukan diet, atau dalam kasus ini disebut non-vegetarian, asupan makanan vegetarian cenderung memiliki kandungan serat yang tinggi yang dapat ditemui pada buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, dan sereal. Di samping manfaat yang ditunjukkan diet vegetarian, terutama tentang perlindungan terhadap penyakit kronis, penganutnya ternyata dapat memiliki risiko untuk mengalami penurunan kemampuan tubuh untuk memproduksi respon imun normal (Zhang et al., 2016).

Imunitas sendiri merupakan mekanisme dalam tubuh manusia yang melindungi dari mikroorganisme patogen dengan memanfaatkan mekanisme pertahanan bawaan dan adaptif. Ketika patogen menyerang sel dan jaringan sehat, sejenis sel kekebalan yang disebut sel mast menyerang balik dan melepaskan protein yang menyebabkan inflamasi. Dalam mekanisme pertahanan tubuh, inflamasi yang merupakan respons kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel-sel yang rusak, atau senyawa beracun menjadi sangat penting. Protein mediator inflamasi yang dilepaskan sel mast lalu akan mengirim sinyal untuk mengeluarkan lebih banyak sel darah putih untuk melawan patogen. Namun apabila inflamasi berlangsung berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan dapat mengganggu sistem imunitas atau kekebalan tubuh.

Penyakit neurodegeneratif, kardiovaskuler, kanker, serta inflamasi dapat dipicu karena adanya stres oksidatif. Stres oksidatif ditandai dengan tingginya konsentrasi ROS dan RNS di dalam tubuh. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) merupakan jenis radikal bebas. Radikal bebas dalam jumlah tertentu diperlukan oleh tubuh untuk dalam beberapa proses metabolisme maupun terlibat dalam pertahanan tubuh. Pada kondisi normal tubuh manusia, terjadi homeostasis di mana antara radikal bebas dan anti radikal bebas mencapai keseimbangan. Tetapi ada beberapa kondisi yang

menyebabkan terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan anti radikal bebas yaitu ketika radikal bebas lebih tinggi daripada anti radikal bebas, tubuh akan mengalami kondisi yang disebut dengan stres oksidatif. Akibatnya intensitas proses oksidasi sel-sel tubuh normal menjadi semakin tinggi dan selanjutnya memicu terjadinya proses inflamasi yang dapat memperburuk penyakit.

Dalam sejumlah besar patologi, inflamasi diketahui terkait erat dengan stres oksidatif, satu proses yang mudah diinduksi oleh yang lain. Kasus inflamasi cukup banyak disebabkan oleh tingginya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang termasuk zat oksidan. Stres oksidatif menjadi stimulus utama untuk aktivasi sistem kekebalan tubuh, di mana merupakan sumber utama sitokin proinflamasi yang dapat diatasi atau dicegah dengan konsumsi sumber pangan yang mengandung antioksidan. Untuk mengimbangi zat oksidan tersebut diperlukan antioksidan yang cukup. Antioksidan bisa didapat dengan cara mengkonsumsi buah dan sayur yang banyak mengandung flavonoid dan antosianin misalnya vitamin C, vitamin E, beta-karoten, selenium, dan mangan. Namun sumber antioksidan yang terdapat dalam mikronutrien tertentu pada masing-masing pola diet vegetarian dan non-vegetarian teranalisis dalam konsentrasi rendah dalam darah karena perbedaan asupannya (Judd et al., 1997).

Tabel 7. Tinjauan Studi Outcome Status Asupan Mikronutrien Pada Vegetarian

Mikronutrien	Jumlah Studi	Tinjauan
Copper	2	↑ pada semua studi
Folat	8	↑ pada 7/8 studi; NS 1/8 studi
Fosfor	4	↓ pada 2/4 studi; NS 2/4 studi
Zat Besi	9	↑ pada 4/9 studi; ↓ pada 2/9 studi; NS 3/9 studi
Kalium	5	↑ pada 1/5 studi; ↓ pada 2/5 studi; NS 2/5 studi
Kalsium	8	↑ pada 4/8 studi; ↓ pada 2/8 studi; NS 2/8 studi
Magnesium	7	↑ pada 6/7 studi; NS 1/7 studi
Selenium	6	↓ pada 5/6 studi; NS 1/6 studi
Sodium	6	↓ pada 3/6 studi; NS 3/6 studi
Vitamin A	7	↑ pada 1/7 studi; ↓ pada 2/7 studi; NS 4/7 studi
Vitamin B1	5	↑ pada 2/5 studi; NS 3/5 studi
Vitamin B12	11	↓ pada semua studi
Vitamin B2	5	↑ pada 1/5 studi; ↓ 4/5 studi
Vitamin B3	5	↓ pada semua studi
Vitamin B5	1	↓ pada semua studi
Vitamin B6	7	↓ pada 2/7 studi; NS 5/7 studi
Vitamin C	8	↑ pada 4/8 studi; NS 4/8 studi
Vitamin D	9	↓ pada 7/9 studi; NS 2/9 studi
Vitamin E	5	↑ pada 3/5 studi; NS 2/5 studi
Vitamin K	1	↑ pada semua studi
Zinc	8	↓ pada 5/8 studi; NS 3/8 studi

NS = Tidak Signifikan

Pada pola diet vegetarian, status beberapa mikronutrien dalam tubuh seperti tembaga, folat, zat besi, kalsium, magnesium, vitamin K, dan vitamin E lebih tinggi dan status selenium, vitamin B12, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B6, vitamin D, dan seng lebih rendah. Mikronutrien yang teridentifikasi rendah tersebut hadir dalam jumlah yang lebih besar dalam produk hewani seperti daging merah, ikan, telur, dan susu yang mungkin para vegetarian hindari dalam konsumsi sehari-hari. Pada pola diet vegetarian, beberapa asupan mikronutrien menunjukkan kadar yang rendah dan perlu menjadi perhatian. Mikronutrien memainkan peran penting dalam keseluruhan sistem kekebalan, contohnya vitamin A, C, D, E, B6 dan B12, asam folat, dan zat besi, tembaga, selenium dan seng yang berperan mendukung imunokompetensi (Maggini et al., 2018). Dari semua mikronutrien, yang paling perlu diperhatikan dalam pola konsumsi vegetarian adalah asupan B12. Asupan vitamin B12 penting untuk produksi antibodi (Galmés et al., 2020). Vitamin B12 menjadi imunomodulator untuk kekebalan seluler (Tamura et al., 1999) serta berperan sangat penting dalam metabolisme sel dan sintesis DNA (Green et al., 2017). Sistem perbaikan DNA memainkan peran penting dalam sistem pertahanan tubuh terhadap kerusakan oksidatif.

Konsumsi vitamin B12 yang sangat rendah di bawah *Recommended Dietary Allowance* (RDA) sebesar 2,4 µg/hari untuk pria dan wanita dewasa, dapat terjadi karena konsumsi pola makan vegetarian yang meminimalisir konsumsi produk hewani sedangkan sumber utama dari vitamin B12 banyak diperoleh dari daging merah, unggas, ikan, susu, keju, dan telur (Rizzo et al., 2013). Seorang omnivora dapat mengkonsumsi 100 gram ikan, kerang, atau daging sapi per harinya untuk memenuhi asupan per hari Vitamin B12.

Tabel 8. Beberapa Makanan Sumber Vitamin B12

Sumber Makanan	Vitamin B ₁₂ (µg)*
Kerang (kukus)	84.1
Makarel (Atlantik, dimasak, panas kering)	16.1
Daging sapi (tanpa lemak, <i>steak</i> piring, dimasak, dipanggang)	6.9
Salmon (dimasak, panas kering)	2.4
Susu (skim)	0.9
Keju (brie)	0.5
Telur (rebus)	0.4
Ayam (daging ringan, dimasak, dipanggang)	0.3
Rumput laut	0
Jamur	0
Tempe	0.1

*Sajian per 100 gram

Cara terbaik untuk memenuhi kebutuhan vitamin B12 tubuh adalah dengan makan berbagai macam produk hewani. Maka dari itu vegetarian sangat sulit untuk mendapatkan B12 yang cukup sesuai rekomendasi asupan hariannya. Untuk vegetarian yang sumber pangannya memiliki vitamin B12 yang rendah, dapat mengkonsumsi makanan terfortifikasi B12 atau dukungan suplemen. Makanan yang difortifikasi dapat ditemui dalam sereal, tepung, margarin nabati, beberapa alternatif daging, dan susu nabati. Sementara untuk suplemen sendiri biasanya memiliki jumlah yang jauh lebih tinggi dari yang kita butuhkan sehingga mudah untuk mencukupi kebutuhan B12 dengan suplemen. Vitamin B12 diserap lebih baik oleh tubuh bila dikonsumsi bersama

vitamin B lainnya, seperti B2, B3, dan B6, bersama dengan magnesium. Sementara itu, vitamin B12 dapat terganggu pula oleh nutrisi lain yaitu vitamin C (Berdanier & Adkins, 2019). Terlalu banyak vitamin C dapat menurunkan kadar vitamin B12 dan juga tembaga dalam tubuh. Hal ini jika dibiarkan terus-menerus dapat memicu defisiensi vitamin B12 dalam tubuh.

Vitamin B12 dapat melindungi terhadap stres oksidatif yang diinduksi peradangan. Vitamin B12 merangsang konversi homosistein menjadi metionin dan kadar B12 yang rendah meningkatkan asam metilmalonat (MMA) dan homosistein yang akan teroksidasi menjadi hidrogen peroksida, mengakibatkan peningkatan peradangan, spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif (Green et al., 2017; Mikkelsen et al., 2017; Tyagi et al., 2005). Selain asupan vitamin B12, nutrisi lain termasuk vitamin B6, riboflavin, folat juga berhubungan dengan kadar homosistein (Jacques et al., 2001; Lee et al., 2010). Pada vegetarian, level folat dalam tubuh tidak menjadi hal yang perlu dikhawatirkan, tetapi tidak dengan vitamin B6 dan vitamin B2 (riboflavin) yang terdapat dalam keadaan yang rendah dalam tubuh vegetarian.

Tabel 9. Tinjauan Studi tentang *Biomarker* Stres Oksidatif dan Perbedaan Signifikan Pada Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian

Biomarker Stres Oksidatif	Jumlah Studi	Tinjauan
GSH	2	Plasma GSH ↓ pada kelompok V; ↓ pada kelompok NV
MDA	6	MDA ↓ pada kelompok V pada 2/6 studi; Serum MDA ↓ pada kelompok V pada 1/6 studi; Plasma MDA ↓ pada kelompok NV pada 2/6 studi; kelompok V ↓ pada 1/6 studi
SOD	2	Erythrocyte SOD ↓ pada kelompok V; Serum SOD NS
Serum GPx	1	NS
Serum CAT	1	NS
Nitrite	2	↑ pada kelompok V
Serum TBARS	1	↑ pada kelompok V

NS = Tidak Signifikan; V = Vegetarian; ABTs = 2,2'-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid; BAP = biological antioxidant potential; CAT = catalase; DPPH = 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl; d-ROM = diacron reactive oxygen metabolites; FRAP = ferric reducing ability of plasma; GSH = glutathione; GPx = glutathione peroxidase; MDA = malondialdehyde; SOD = superoxide dismutase; TBARS = thiobarbituric acid reactive substances

Status antioksidan dalam tubuh dapat dianalisis dengan kadar enzim antioksidan seperti enzim SOD (superoksida dismutase), CAT (katalase), GPx (*glutathione peroxidase*), antioksidan non-enzim berupa GSH (glutathione), serta MDA (malondialdehyde), nitrit (NO_2^-), dan TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) sebagai *biomarker* stres

oksidatif. Dari tinjauan studi, aktivitas enzim antioksidan superoksida dismutase (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPx), ditemukan lebih rendah pada vegetarian kecuali katalase (CAT). Sedangkan untuk glutathione (GSH), secara signifikan lebih rendah pada vegetarian. Aktivitas enzim yang rendah menunjukkan bahwa pertahanan antioksidan dalam menghadapi ketidakseimbangan radikal bebas juga rendah pada kelompok vegetarian. Enzim antioksidan yang rendah dapat digunakan sebagai penanda tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh. Konsentrasi GSH yang signifikan lebih rendah pada vegetarian menunjukkan peningkatan prooksidan sel yang berkorelasi dengan peningkatan peroksida lipid.

Jika dilihat dari uji MDA (malondialdehyde), Nitrit (NO₂-), dan TBARS yang merupakan produk peroksidasi lipid, terdapat peningkatan kadar pada vegetarian dari semua tinjauan studi. Tingginya produk peroksidasi lipid dalam tubuh ini menandakan tingginya tingkat stres oksidatif dan akah menurunkan SOD juga, tidak heran hasil analisis SOD pada vegetarian juga rendah. Tetapi mayoritas konsentrasi MDA yang lebih rendah pada beberapa vegetarian menunjukkan tingkat radikal bebas sudah menurun. Hasil yang berbeda-beda walaupun dalam kondisi diet yang sama kembali lagi bergantung pada pola makan seseorang. Jika seorang vegetarian terlalu berlebihan mengonsumsi lemak tak jenuh maka akan menghasilkan ROS dalam tubuh. Lalu dalam diet vegetarian banyak mikronutrien yang tidak terpenuhi selain B12 yang berpengaruh, contohnya kekurangan seng, selenium, dan zat besi yang esensial bagi enzim SOD, GPx, dan MDA. Selain itu malabsorpsi pada seseorang yang membuat mikronutrien tidak terserap dengan baik juga dapat memperburuk keadaan stres oksidatif.

Semua reaksi oksidasi yang melibatkan radikal bebas ini dapat merusak membran sel normal yang ada di sekitarnya serta merusak komposisi DNA sehingga dapat menyebabkan terjadinya suatu mutasi. Status antioksidan dan profil sitokin vegetarian tampaknya ada beberapa yang tidak bervariasi secara signifikan dari non-vegetarian maka dari itu tidak terlalu jelas untuk secara pasti berkontribusi pada sifat antiinflamasi yang dikaitkan dengan diet vegetarian. Namun secara keseluruhan, penanda stres oksidatif umumnya lebih rendah pada vegetarian. Menurut (Shakoor et al., 2021), selain

vitamin C dan vitamin D yang terkenal memiliki sifat anti-inflamasi dan pendukung kekebalan tubuh, vitamin B juga berperan dalam aktivasi dari respons kekebalan bawaan dan adaptif (Carella Angelo Michele et al., 2020). Berdasarkan sebelas analisis studi, pengikut pola diet vegetarian lebih rentan mengalami defisiensi vitamin B12 dibandingkan orang dengan pola makan bebas seperti non-vegetarian. Kandungan serat yang lebih tinggi dikaitkan dengan insiden yang lebih rendah dari penyakit terkait stres oksidatif (Reynolds et al., 2019). Tingginya asupan beberapa nutrisi dalam kelompok yang mengikuti pola makan vegetarian dapat memungkinkan akan adanya perbedaan status imunitas atau kekebalan yang diamati dari pola makan vegetarian dan non-vegetarian. Defisiensi beberapa zat gizi yang dialami oleh vegetarian dapat menurunkan status imun sehingga resistensi tubuh terhadap penyakit akan menurun juga. Orang yang mengikuti diet vegetarian cenderung memiliki kadar sel darah putih selaku sel pertahanan alami yang lebih rendah. Seperti dalam tinjauan studi yang secara tidak ideal lebih rendah pada diet vegetarian sehingga akan mempengaruhi kekebalan tubuh.

Tabel 10. Tinjauan Studi tentang *Biomarker* Inflamasi dan perbedaan signifikan Pada Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian

Biomarker Inflamasi	Jumlah Studi	Tinjauan
hs-CRP	7	Kelompok NV ↓ pada 1/7 studi; 6 NS
CRP	3	Kelompok NV ↑ pada 2/3 studi; 1 NS
TNF- α	3	Kelompok NV ↓ pada 1/3 studi; 2 NS
IL-1 α	1	NS
IL-1 β	2	Kelompok NV ↓ pada semua studi
IL-10	3	Kelompok NV ↑ pada 1/3 studi; 1 NS
IL-8	1	NS
IL-6	2	Kelompok NV ↓ pada 1/2 studi; 1 NS
IL-4	1	NS
IL-2	1	NS

NS = Tidak Signifikan; NV = Non-Vegetarian; hs-CRP = high-sensitive CRP; CRP = C-Reactive Protein; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; IL = interleukin

Selain membantu sistem kekebalan tubuh, diet vegetarian juga dapat membantu tubuh kita dengan proses terkait yang disebut inflamasi ketika tubuh merespons cedera. Secara keseluruhan *biomarker* inflamasi pada setiap tinjauan studi memiliki hasil yang cukup bervariasi seperti pada Gambar 6 di mana pada diet vegetarian tingkat TNF- α dan IL-1 β lebih tinggi dan IL-6, hs-CRP, dan CRP secara keseluruhan menunjukkan hasil lebih

rendah. Berdasarkan kondisi protein reaktifnya orang yang mempertahankan diet vegetarian jangka panjang berpotensi lebih rendah terkena penyakit kronis yang diinduksi inflamasi tetapi di lain sisi kenaikan TNF- α dan IL-1 β sebagai sitokin proinflamasi menunjukkan pemikiran lain bahwa menjadi vegetarian yang berlebihan juga dapat memberikan dampak yang tidak terlalu baik. Alasan diet vegetarian mampu menurunkan tingkat peradangan bisa jadi karena asupan yang mengandung serat, vitamin, dan mineral dapat membantu respons kekebalan tubuh tetapi kekurangannya juga menyebabkan ketidakmaksimalan proses metabolisme.

Dalam memainkan peran penting pada keseimbangan sistem kekebalan, vitamin B12 bersama asam folat (vitamin B9) memiliki konektivitas yang membuat kerja sama antara dua vitamin ini menjadi penting. Pada vegetarian, mereka menunjukkan kandungan folat yang besar dalam tubuh tetapi tidak dengan vitamin B12. Tidak memadainya kadar asam folat dan vitamin B12 dapat secara drastis mengubah respon imun dengan memengaruhi produksi asam nukleat, sintesis protein, menghambat aktivitas sel kekebalan, dan mengganggu proses metabolisme. Metilasi sebagai bagian dari proses metabolisme akan menjadi tidak efisien sehingga dapat menyebabkan hiperhomosisteinemia yang berkontribusi pada patogenesis banyak penyakit lainnya (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2019). Vitamin B12 memiliki efek imunomodulator dengan menaikkan produksi leukosit, produksi limfosit, produksi NK cell serta menurunkan CD4+/CD8+ sehingga dalam keadaan defisit semua aspek imun tersebut akan mengalami penurunan seperti pada Tabel 10.

Tabel 11. Tinjauan Studi tentang Sel Imunitas dan perbedaan signifikan Pada Pola Diet Berbasis Vegetarian dan Non-Vegetarian

Sel Imunitas	Jumlah Studi	Tinjauan
WBC atau leukosit	8	Kelompok V ↓ pada 2/8 studi; 6 NS
Neutrofil	3	Kelompok V ↓ pada 2/3 studi; 1 NS
Limfosit	4	Kelompok V ↓ pada 1/4 studi; 3 NS
Eosinofil	2	Kelompok V ↓ pada 1/2 studi; 1 NS
Basofil	2	NS pada semua studi
Monosit	3	Kelompok V ↓ pada 1/3 studi; 2 NS

WBC = *White Blood Cell*; NS = Tidak Signifikan; V = Vegetarian

Berdasarkan temuan (Erkurt et al., 2008) pada penderita defisiensi B12, ketika rasio CD4+/CD8+ meningkat, aktivitas sel NK yang tertekan dapat dipulihkan serta imunoglobulin akan juga meningkat dengan cara perbaikan asupan vitamin B12. Sumber makanan kaya akan B12 terkandung dalam daging, ikan, atau telur di dalamnya terdapat pula melatonin. Dibanding non-vegetarian, asupan makanan vegetarian memiliki konsentrasi melatonin rendah. Konsentrasi melatonin yang dimiliki lebih rendah pada tumbuhan karena sumber melatonin merupakan hormon alami yang biasa ditemukan pada hewan (Tan et al., 2014), jadi sangat wajar jika daging (Ayam 2.3 ± 0.23 ng/g; Domba 1.6 ± 0.14 ng/g; Sapi 2.1 ± 0.13 ng/g; Babi 2.5 ± 0.18 ng/g), ikan (Salmon 3.7 ± 0.21 ng/g), atau produk hewan lainnya mengandung melatonin lebih tinggi seperti telur (6.1 ± 0.95 ng/g). Melatonin terdapat lebih tinggi pada makanan hewani, tetapi pada makanan nabati juga mengandung melatonin di mana kacang-kacangan (Pistachio 233.000 ng/g berat kering; Walnuts 1.02 ± 0.06 ng/g berat segar), sayur (Tomat $23,87 \pm 2,02$ ng/g berat kering), buah (Kulit anggur 8,9-158,9 ng/g berat kering, Ceri asam $13,46 \pm 1,10$ ng/g berat segar; Stroberi $11,26 \pm 0,13$ ng/g berat segar), dan sereal (Gandum $124,7 \pm 14,9$ ng/g; Barley $82,3 \pm 6,0$ ng/g berat segar; Oat $90,6 \pm 7,7$ ng/g berat segar) juga merupakan sumber makanan melatonin yang baik. Buah-buahan umumnya memiliki kandungan melatonin paling rendah, sedangkan biji dan daunnya paling tinggi.

Asupan makanan yang mengandung melatonin memberikan efek menguntungkan bagi kesehatan. Melatonin memodulasi fungsi seluler melalui sejumlah proses yang bertindak untuk meredam aktivitas inflamasi. Melatonin memiliki banyak bioaktivitas, seperti antioksidan, anti inflamasi, peningkat imunitas, antikanker, meningkatkan siklus sirkadian (Anderson & Reiter, 2020). Tidak seperti antioksidan lainnya, melatonin tidak mengalami siklus redoks di mana molekul mengalami reduksi dan oksidasi yang berulang. Melatonin, sekali teroksidasi tidak dapat direduksi ke keadaan semula karena telah membentuk beberapa produk akhir yang stabil setelah bereaksi dengan radikal bebas.

Sistem kekebalan tubuh yang sehat dapat didukung oleh sejumlah faktor gaya hidup termasuk berat badan yang sehat, aktivitas fisik secara teratur, dan tidur yang cukup.

Stres dan kurang tidur berpotensi memiliki efek ganda pada sistem kekebalan tubuh. Stres jangka pendek memiliki efek imunomodulasi. Sebaliknya, stres yang berkepanjangan menekan kekebalan. Stres kronis mengurangi jumlah dan aktivitas sel kekebalan sambil merangsang mekanisme immunosupresif (misalnya, meningkatkan jumlah atau aktivitas sel T) dan menghasilkan respons pro-inflamasi (Dhabhar, 2009). Sistem kekebalan tubuh memiliki ritmenya sendiri. Dalam aktivitas pelepasan melatonin di malam hari, aktivitas fagosit meningkat bersamaan berdasarkan ritme sirkadian (Rodríguez et al., 1999). Ada penurunan jumlah dan aktivitas sel pembunuh alami bersama dengan sitokin anti-inflamasi (contohnya IL-10) serta peningkatan sitokin IL-1 β , tingkat IL-6, dan TNF- α (Mackiewicz et al., 1996; Shearer et al., 2001). Pada vegetarian yang kurang asupan B12, seperti pada Gambar 6 tingkat sitokin IL-1 β , IL-6, dan TNF- α lebih tinggi. Defisiensi ini menyebabkan penurunan dalam melatonin serta kenaikan sitokin proinflamasi sehingga mendukung kondisi stres tubuh untuk menjadi lebih buruk.

Namun, dalam kasus stres kronis, pada awalnya, konsentrasi melatonin meningkat secara signifikan sebagai mekanisme perlindungan yang memberikan efek anti-inflamasi dan antioksidan lalu akan turun tajam setelahnya. Produksi melatonin secara signifikan terganggu pada orang dengan insomnia kronis. Secara tidak langsung, sifat antioksidan melatonin terkait dengan peningkatan aktivitas superoksida dismutase, *glutathione peroxidase*, reduktase dan katalase.

Dalam studi (Schneider et al., 2020) ditemukan antibodi jauh lebih rendah pada orang dengan gangguan kurang tidur. Efek lain dari kurang tidur termasuk penurunan limfosit dan mengurangi aktivitas fagosit. Kurang tidur jangka panjang menyebabkan stres oksidatif, mengurangi aktivitas enzim antioksidan (Teixeira et al., 2019) yang akan menyebabkan kerusakan fungsi kekebalan melalui gangguan mekanisme penghalang dengan menekan fagositosis, mengurangi proliferasi dan aktivitas beberapa leukosit, khususnya sel T CD4+, serta meningkatkan stres oksidatif. Tidak mengherankan, gangguan tidur sangat rentan terhadap penyakit terkait dengan inflamasi kronis seperti gangguan kognitif, kardiovaskular, metabolik, dan lainnya.

Vegetarian memiliki perbedaan asupan dengan non-vegetarian karena bahan pangan yang dikonsumsi berbeda di mana vegetarian memiliki asupan B12 yang lebih rendah dari non-vegetarian. Kadar B12 yang rendah ini berpengaruh pada banyak hal seperti sistem kekebalan dan dapat mengganggu pola tidur. B12 terlibat dalam produksi melatonin, hormon yang bertanggung jawab untuk mengatur ritme sirkadian tubuh (Mayer et al., 1996). Defisiensi vitamin B12 telah dikaitkan dengan beberapa kondisi yang berkaitan dengan banyak masalah kesehatan, salah satunya gangguan sistem kekebalan tubuh dan peradangan (O'Leary & Samman, 2010). Tingkat keparahan penyakit berkorelasi dengan tingkat respon imun inflamasi yang disebabkan dari sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan. Aktivitas neutrofil, aktivitas MPO, dan generasi ROS memainkan peran penting dalam respon imun inflamasi. Melatonin tidak hanya menjadi inhibitor reversibel dan regulator penting dari aktivitas MPO, tetapi juga memainkan peran penting dalam detoksifikasi ROS (Camp et al., 2021). Selain mempengaruhi kualitas tidur pola diet, melatonin bersama B12 menjadi pemulung ampuh ROS sehingga membantu peran dalam inflamasi.

Pilihan untuk mengikuti pola diet vegetarian atau tidak, semua bergantung pada preferensi masing-masing. Bukan berarti karena adanya beberapa aspek negatif dari perbandingan kedua pola diet, salah satunya tidak pantas untuk diikuti. Untuk membentuk tubuh yang sehat semua kembali pada gaya hidup masing-masing. Diet vegetarian di samping dengan kandungan serat yang tinggi, sebaiknya tetap memperhatikan kadar asupan dari masing-masing mikronutrien untuk mencegah kemungkinan defisiensi. Para pengikut vegetarian dapat mencari sumber pangan lain yang mengandung mikronutrien yang dibutuhkan sesuai kriteria diet. Walaupun kandungannya mungkin tidak sebesar sumber pangan hewani, konsistensi dalam menjaga kadar asupannya dapat membantu. Sebaliknya dengan non-vegetarian, asupan daging yang bebas dikonsumsi walaupun terdapat melatonin yang membantu tubuh, mengandung lemak jenuh. Non-vegetarian juga perlu menjaga asupannya agar tidak berlebihan dan merugikan tubuh. Konsumsi daging sesuai dengan *dietary intakenya* serta pengolahan yang tepat dapat membantu non-vegetarian untuk mengambil manfaat dari dietnya. Asupan lemak, terutama lemak jenuh atau asupan lemak trans, bisa dikurangi dengan mengubah proses pemasakan menjadi mengukus atau merebus alih-

alih memanggang dan menggoreng serta membatasi konsumsi makanan yang mengandung lemak trans. Semua sumber lemak jenuh dapat disubstitusi dengan lemak tak jenuh ganda serta konsumsi makanan rendah lemak atau daging tanpa lemak. Walaupun memiliki potensi yang besar untuk defisiensi B12, vegetarian memiliki banyak aspek positif yang akan semakin lebih baik jika semua kondisi kekurangannya bias lebih diminimalisir dan dengan begitu semua pola diet akan mencapai titik maksimalnya dan menguntungkan kesehatan tubuh sekarang dan di masa mendatang.

