

## 1. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Tubuh yang sehat pada setiap individu terbentuk dari beberapa cara yaitu; pola makan yang benar, olahraga teratur, istirahat yang cukup serta gaya hidup yang baik. Dalam hal makanan, pangan yang kita konsumsi setiap harinya harus memiliki banyak kandungan nutrisi berupa makronutrien serta mikronutrien yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan. Karbohidrat merupakan salah satu makronutrien yang berperan besar terhadap kesehatan tubuh manusia karena menjadi penyumbang sumber energi utama di antara nutrien lainnya. Dalam karbohidrat, terkandung suatu gula kompleks yang terdiri atas beberapa susunan gula sederhana atau sakarida. Gula sederhana yang umumnya diketahui adalah monosakarida, yang merupakan salah satu jenis gula sederhana yang mudah untuk dimetabolisme tubuh, antara lain; glukosa, galaktosa dan fruktosa, serta disakarida yang terdiri atas sukrosa, laktosa dan maltosa. Selain itu, Gula total terdiri atas gabungan dari glukosa, fruktosa, galaktosa, sukrosa, maltosa, dan laktosa (Brand-Miller & Barclay, 2017).

Selain gula, stres juga mempengaruhi sistem pola makan seseorang. Stres merupakan kondisi saat suatu individu mengalami kejadian negatif yang berdampak merusak kesehatan fisik dan mental. Stres dapat mempengaruhi sistem dopaminergik mesolimbik dan daerah otak lain yang terlibat dalam sirkuit stres / motivasi. Secara bersamaan, terjadi peningkatan sensitivitas *reward sistem*, preferensi makanan, dan keinginan serta pencarian makanan yang mengandung banyak rasa, serta mendorong perubahan metabolisme yang meningkatkan berat badan dan massa lemak tubuh (Yau & Potenza, 2013). Sehingga dapat disimpulkan 2 tipe pola makan seseorang yang disebabkan oleh stres yaitu *stress-undereater* yaitu seseorang tidak memiliki atau sedikit nafsu makan, dan *stress-eater* yaitu seseorang tidak memiliki kontrol dalam mengonsumsi makanan sehingga sering terjadi obesitas dan menjadi awal mula timbulnya inflamasi pada organ tubuh lainnya (Emond et al., 2016).

Peningkatan keinginan untuk makan maupun preferensi makanan umumnya mengarah pada makanan dan atau minuman dengan kandungan tinggi lemak, tinggi gula dan tinggi gula serta lemak. Dalam review ini hanya akan membahas kandungan gula. Peningkatan konsumsi dosis gula tambahan memiliki banyak efek negatif. Sebagai contoh, tingginya kadar fruktosa dapat meningkatkan gangguan metabolisme yang terdiri atas penambahan berat badan, resistensi insulin, hiperglikemia, hiperinsulinemia atau endapan lemak pada hati (Jiménez-maldonado et al., 2017). Di negara Amerika, beberapa penyakit kronis yang terjadi akibat inflamasi yang disebabkan akibat tingginya konsumsi gula tambahan adalah obesitas, penyakit jantung, diabetes dan karies gigi (Welsh & Cunningham, 2011). Sehubungan dengan inflamasi, gula juga mempengaruhi sistem imun yang berperan dalam kesehatan tubuh. Sifat yang dihasilkan berupa berbanding-terbalik karena sistem imun bekerja dalam mencegah terjadinya inflamasi lebih lanjut.

Terdapat beberapa review yang banyak membahas tentang hubungan stres dan pola makan (Emond et al., 2016; Yau & Potenza, 2013), *oxidative stress* dengan gula (Prasad & Hons, 2014), stres dengan inflamasi (Rohleder, 2019), pengaruh stres terhadap sistem imun (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005), inflamasi jenis gula berbagai macam penyakit inflamasi organ secara individual yang disebabkan oleh gula (Beilharz et al., 2016; Claudia et al., 2017; Jensen et al., 2018; Lambertz et al., 2017; Page et al., 2013; Veličković et al., 2019). Namun masih sedikit review yang membahas tentang *crosstalk inflammation* antara organ dalam tubuh secara bersamaan yang mempengaruhi metabolisme tubuh. Dengan demikian, penelitian review ini membahas *crosstalk inflammation* yang disebabkan gula dan hubungannya dengan *oxidative stress*, sistem imun, serta inflamasi tubuh yang dihasilkan.

## 1.2. Tinjauan Pustaka

### 1.2.1. Oxidative Stress

*Oxidative stress* yaitu kondisi dari respons biologis dan konsekuensi yang ditimbulkan dari perubahan fisik, kimia atau psikologis (Ghezzi et al., 2018) yang menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan spesies oksigen reaktif (ROS) dan memiliki hasil akhir berupa radikal bebas (C. Huang et al., 2010).

Nrf1 (*Nuclear Respiratory Factor-1*) berperan sebagai antioksidan, pelindung terhadap stres oksidatif (Parola & Novo, 2005). SIRT3 (*sirtuin 3*) bertugas mengatur produksi ROS serta detoksifikasi ROS dengan mengaktifasi enzim antioksidan. SIRT3 mengurangi tingkat ROS seluler yang bergantung pada SOD2 (superoksida dismutase 2), enzim antioksidan mitokondria utama. SOD2 berfungsi untuk mengurangi ROS seluler dan meningkatkan resistensi stres oksidatif sangat ditingkatkan oleh SIRT3 (Qiu et al., 2010). Peningkatan produksi oksida nitrat dan/atau oksidan yang diturunkan dari superoksida dan/atau perubahan jalur detoksifikasi antioksidan yang mengarah pada stres nitro oksidatif. Nitrosasi protein tirosin beroperasi secara *in vivo*, bergantung pada peroksinitrit dan heme peroksidase. Nitrosasi tirosin dapat mempengaruhi fungsi protein, yang menghubungkan stres nitro oksidatif dengan perubahan molekuler yang ditemukan pada penyakit. *Nitrotyrosine* (N-Tyr) juga muncul sebagai penanda independen baru penyakit *cardiovascular* (Peluffo & Radi, 2007).

LPO atau peroksidasi lipid adalah kondisi radikal bebas oksidan menyerang lipid, terutama asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dan menghasilkan molekul pengurai seperti MDA (*malondialdehyde*) (Ayala et al., 2014). CoP atau karbonilasi protein adalah hasil dari peningkatan ROS yang menghasilkan jumlah anion superoksida yang lebih tinggi dibandingkan jumlah antioksidan. Protein penting untuk fungsi mitokondria dan stres oksidatif menyebabkan disfungsi mitokondria (Frohnert & Bernlohr, 2013). iNOS (*inducible Nitric oxide synthase*) adalah salah satu enzim yang mengatur produksi NO (*nitric oxide*) berlebihan sebagai respons terhadap IFN-gamma, LPS, berbagai sitokin proinflamasi, pertumbuhan sel abnormal, dan imunomodulasi (Y. J. Choi et al., 2014).

Stress juga mempengaruhi sistem pola makan seseorang. Terdapat 2 tipe pola makan seseorang yang disebabkan oleh stress yaitu *stress-undereater* yaitu seseorang tidak memiliki atau sedikit nafsu makan, dan *stress-eater* yaitu seseorang tidak memiliki kontrol dalam mengonsumsi makanan sehingga sering terjadi obesitas dan menjadi awal mula timbulnya inflamasi pada organ tubuh lainnya (Emond et al., 2016). Stres juga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, merusak sistem imun, memperlambat penyembuhan luka dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi yang terkait dengan spektrum penyakit terkait usia sehingga dapat mempengaruhi berbagai risiko kesehatan (Altemus et al., 2001).

### **1.2.2. Sistem Imun**

Sel-sel sistem imun ditemukan di setiap organ. Sel-sel sistem imun telah diklasifikasikan menjadi dua yaitu sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sel imun bawaan bereaksi dengan cepat, sedangkan sel imun adaptif memiliki respons lebih lama untuk berkembang sepenuhnya (Smith, 2014). Respon morfologis berupa penipisan limfosit hingga proliferasi dapat mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan perkembangan tumor. Toksisitas imun dapat disebabkan melalui pembentukan respon imun spesifik terhadap senyawa atau deregulasi respon imunologi, yang menyebabkan alergi/hipersensitivitas atau penyakit autoimun (Kuper et al., 2013).

Sel T CD3+, sel B CD19+, dan sel *Natural Killer* (NK) yang merupakan salah satu subpopulasi limfosit darah tepi (*peripheral blood*). Selain itu immunoglobulin (IgG, IgA, dan IgM) juga termasuk ke dalamnya (Molina et al., 2018). Bentuk spesifik dari respon imun terhadap komensal seperti antibodi IgA yang biasanya ada di lumen usus. Sel-sel sistem imun bawaan menghasilkan sitokin dan faktor lain yang mengganggu sinyal insulin, yang berkontribusi pada hubungan antara obesitas dan timbulnya diabetes mellitus tipe 2 (Lackey & Olefsky, 2016). TRP (*Transient Receptor Potential*) merupakan jenis protein yang diaktifkan setelah stimulasi reseptor dan diekspresikan dalam limfosit. Di antara mRNA TRP

terdapat subfamili TRPC yang dibagi berdasarkan penyelarasan urutan dan perbandingan fungsional, salah duanya adalah TRPC3 yang ada terdapat pada sel T dan sel B, sementara TRPC6 terdapat hanya pada sel T (Schwarz et al., 2007).

### 1.2.3. Gula / Pemanis

Berdasarkan sumbernya, gula terbagi menjadi 2 yaitu gula alami, contohnya gula tebu, gula aren, gula kelapa dan lain-lain, serta gula buatan dengan contoh stevia, aspartam, sakarin dan lain-lain. Dalam penggunaannya, terbagi menjadi 2 pula yaitu gula asli yang memang terdapat dalam pangan itu sendiri seperti buah-buahan, madu, produk susu dan lain-lain. Sedangkan menurut AHA (2018), gula tambahan (*added sugar*) ditambahkan berdasarkan kebutuhan khusus seperti pada pembuatan *soft drinks*, saos, makanan ringan, sirup, dan lain-lain. *Added sugar* mengandung kalori dan rendah nutrisi, sehingga konsumsi yang berlebih dapat menyebabkan mudah sekali terkena obesitas dan diabetes yang nantinya mempengaruhi penyakit lain yang bersifat kronis (Welsh & Cunningham, 2011). Tabel 1 berisi rekomendasi asupan gula dari berbagai sumber. Sedangkan Tabel 2 berisi sumber makanan dan atau minuman yang memiliki kandungan gula tambahan berdasarkan data dari AHA (2018).

**Tabel 1. Kebutuhan konsumsi Gula harian berdasarkan beberapa ketentuan**

Recommended by;	Life stage / sexuality	Dose (g/day)
(WHO, 2018)	(5-10% total asupan energi)	
Permenkes (2013)	10% dari total energi (50 gram/hari/orang)	
AHA (2018)	Pria	36
	Wanita	25
NHS (2020)	Anak-anak (bawah 12 tahun)	12
	Bawah 4 tahun	Tidak disarankan konsumsi gula tambahan
	Anak-anak (4-6 tahun)	> 19
	Anak-anak (7-10 tahun)	> 24
	Dewasa	> 30

**Keterangan:**

NHS : *National Health Service*

AHA : *American Heart Association*

Kemkes : Kementerian Kesehatan (Republik Indonesia)

WHO : *World Health Organization*

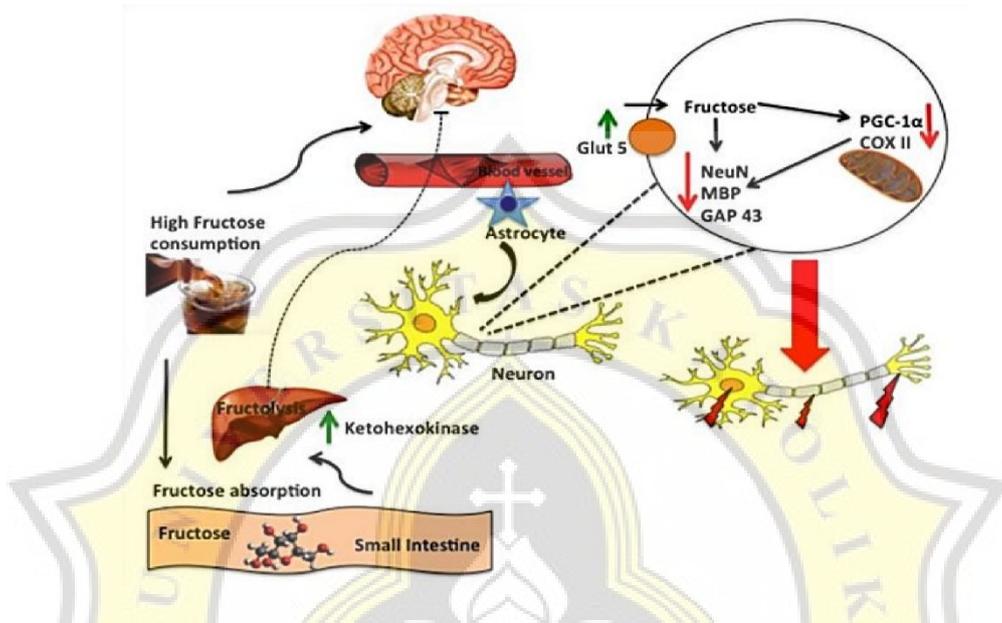
**Tabel 2. Bahan Pangan dengan Gula tambahan (AHA, 2018)**

Makanan/Minuman Kemasan	Gula
<i>soft drinks</i>	25%
<i>fruit drinks</i>	11%
<i>sport/energy drinks</i>	3%
kopi atau teh	7%
<i>snacks</i>	31%

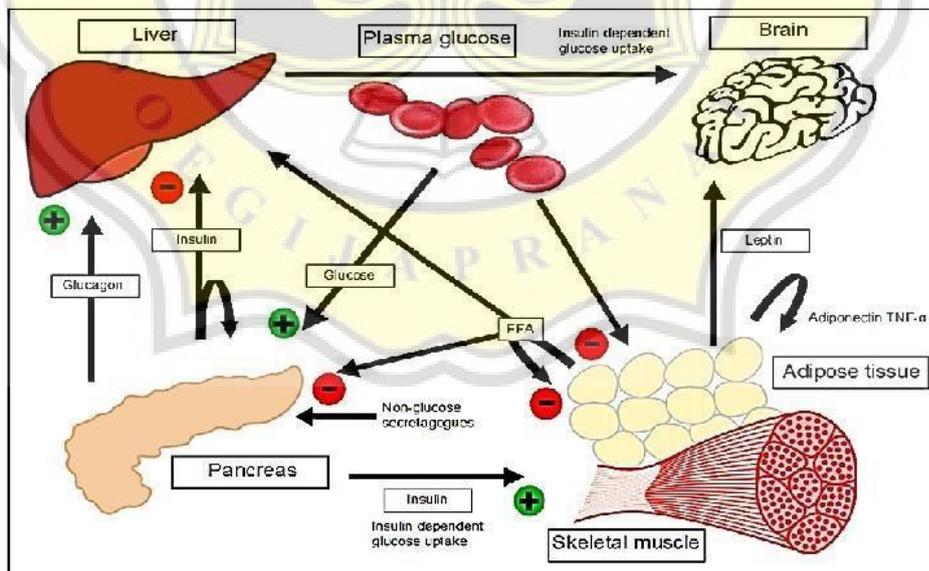
Metabolisme dalam tubuh tentu dipengaruhi oleh jumlah asupan energi, yang bergantung pada faktor internal seperti sinyal homeostatis dan keadaan kognitif-emosional serta faktor eksternal seperti ketersediaan makanan dan konteks sosial (Wijngaarden, M., et al., 2015). Konsumsi gula fruktosa kronis terkait dengan epidemi global sindrom metabolik (MetS), dan menimbulkan ancaman serius bagi fungsi otak. Selain itu, konsumsi gula fruktosa yang tinggi diperkirakan meningkatkan gangguan dalam metabolisme termasuk penambahan berat badan, resistensi insulin, hiperglikemia, hiperinsulinemia atau lemak hati. MetS adalah konglomerat karakteristik termasuk resistensi insulin, hiperglikemia puasa, intoleransi glukosa, obesitas dan dyslipidemia (Jiménez-maldonado et al., 2017). Awalnya fruktosa di *break down* dengan bantuan mikrobiota di usus menjadi glukosa lalu dialirkan menuju ke hati sebelum dialirkan ke seluruh tubuh. Namun, dalam keadaan resisten insulin, fruktosa sangat sulit dideteksi oleh *liver*, sehingga penyerapan fruktosa pada hati tetap berjalan meskipun kebutuhan hati telah tercukupi, hingga terjadi kelebihan. Fruktosa yang terjebak akan menumpuk dan membentuk lemak sehingga menyebabkan lemak hati yang dapat menjadi sumber awal penyakit berbahaya (Jensen et al., 2018).

Sedangkan konsumsi glukosa (bukan fruktosa) mengurangi aktivasi *hypothalamus*, insula, dan striatum (daerah otak yang mengatur nafsu makan, motivasi, dan *reward system*). Konsumsi glukosa juga meningkatkan hubungan fungsional antara jaringan *hypothalamus*-striatal dan meningkatkan rasa kenyang. Respon yang berbeda terhadap fruktosa berupa penurunan hormon insulin

pensinyalan rasa kenyang karena kurangnya ekspresi gen *hypothalamus* yang diperlukan untuk metabolisme fruktosa (Page et al., 2013).



Gambar 1. Metabolisme Fruktosa dalam Tubuh (Jiménez-maldonado et al., 2017).



Gambar 2. Metabolisme Glukosa dalam Tubuh (Ginneken, 2017).

#### 1.2.4. *Crosstalk Inflammation*

Mempertahankan keseimbangan metabolisme dengan mencegah disfungsi organ merupakan hasil dari asupan nutrisi yang cukup dan lengkap. Sebaliknya, asupan nutrisi berlebih akan menyebabkan ketidakseimbangan pada metabolisme organ-organ dalam tubuh secara keseluruhan yang saling berhubungan antar organ satu dengan lainnya dan mengakibatkan inflamasi. *Crosstalk* memiliki arti harfiah “pembicaraan silang” atau “hubungan silang”. Sedangkan *crosstalk inflammation* yaitu kondisi inflamasi yang saling berhubungan dan mempengaruhi antar organ satu dengan yang lain secara kompleks. Dalam review ini, stimulasi mekanisme inflamasi akibat asupan gula tambahan berlebih berperan aktif dalam perkembangan penyakit, menyebabkan pelepasan molekul sinyal seperti hormon sitokin, yang tidak sesuai sehingga menyebabkan disfungsi pada organ atau penyakit termasuk resistensi insulin, obesitas, diabetes tipe 2 dan steatosis hati (Armutcu, 2019).

#### 1.2.5. **Publikasi Review Sebelumnya**

Terdapat beberapa *review* penelitian mengenai nutrisi makanan berperan terhadap *oxidative stress* (Tan, Norhaizan, & Liew, 2018; Yau & Potenza, 2013), peran gula terhadap *oxidative stress* (Prasad & Hons, 2014). Ada pula *review* dengan bahasan pengaruh gula khususnya fruktosa terhadap kesehatan kardiometabolik (Malik & Hu, 2015; Welsh & Cunningham, 2011) dan *review* hubungan *inflammation crosstalk* penyebab sindrom metabolic (Blaser, Dostert, Mak, & Brenner, 2016; Priest & Tontonoz, 2019). Terdapat juga *review* yang menjelaskan efek gula terhadap sistem imun (Burton & Dwek, 2006). Serta *review* yang menjabarkan peran nutrisi dalam tubuh yang mempengaruhi stres, sistem imun dan inflamasi secara keseluruhan (Iddir et al., 2020)

**Tabel 3. Publikasi Review Sebelumnya**

No	Topic Review	Referensi
1	Stress dan Kebiasaan Makan	(Yau & Potenza, 2013)

2	Nutrien dan <i>Oxidative Stress</i>	(Tan, Norhaizan, & Liew, 2018)
3	Peran Gula Tambahan dalam Obesitas Anak	(Welsh & Cunningham, 2011)
4	Fruktosa dan Kesehatan Kardiometabolik	(Malik & Hu, 2015)
5	Penanda inflamasi dan risiko kardiovaskular pada sindrom metabolik	(Espinola-Klein et al., 2011)
6	Stres Oksidatif sebagai Mekanisme Penyakit <i>Cardiovascular</i> yang Diinduksi Gula Tambahan	(Prasad & Hons, 2014)
7	Stres, Makanan, dan Peradangan: Psikoneuroimunologi dan Nutrisi Tercanggih	(Kiecolt-Glaser, 2010)
8	Hubungan <i>crosstalk</i> dalam inflamasi	(Blaser et al., 2016)
9	Hubungan <i>crosstalk</i> antar organ pada sindrom metabolik	(Priest & Tontonoz, 2019)
10	Memperkuat Sistem Imun Tubuh dan Mengurangi Inflamasi dan Stres Oksidatif melalui Nutrisi selama Krisis COVID-19	(Iddir et al., 2020)

Dari tabel review sebelumnya, dapat dilihat bahwa masih sedikit review yang membahas bagaimana terjadinya hubungan antara gula dengan *oxidative stress*, sistem imun, dan inflamasi serta bagaimana cara terjadinya *crosstalk inflammation* antar organ dalam secara jelas dan keseluruhan.

### 1.3. Identifikasi Masalah

Dari latar belakang dan literatur *review* yang telah dipublikasi, didapatkan identifikasi masalah sebagai berikut:

- 1.3.1. Bagaimana hubungan antara Gula tambahan terhadap *oxidative stress*, sistem imun serta inflamasi?
- 1.3.2. Bagaimana cara terjadinya *crosstalk inflammation* antar organ?
- 1.3.3. Hal lain apa saja yang terkait dengan peran gula tambahan dalam mempengaruhi *oxidative stress*, sistem imun serta inflamasi?

### 1.4. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah, untuk mengetahui hubungan antar *oxidative stress*, gula tambahan, sistem imun tubuh serta inflamasi yang dihasilkan;