

3. PENGARUH GULA MONOSAKARIDA TERHADAP *OXIDATIVE STRESS*, SISTEM IMUN SERTA INFLAMASI

3.1. Hubungan Gula Monosakarida dengan *Oxidative Stress*

Terdapat berbagai macam stres berupa stres psikologis, stres fisik dan *oxidative stress*. Stres psikologis sebagai kontributor utama perkembangan penyakit *cardiovascular*. Stres fisik berupa aktivitas berat seperti atlet dan pekerjaan yang membutuhkan energi tinggi. Pekerjaan dan kejadian tertentu dapat menjadikan kombinasi stres fisik dan psikologis, seperti pemadam kebakaran dan tentara militer, yang dapat meningkatkan risiko kematian. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara antioksidan, seperti oksida nitrat (NO) dan spesies oksigen reaktif (ROS), termasuk superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^-) (C. Huang et al., 2010). Ghezzi et al. (2018) menjelaskan bahwa stres oksidatif dan inflamasi merupakan respons biologis dan konsekuensi yang ditimbulkan dari perubahan fisik, kimia atau psikologis.

Gula tambahan yang terdiri dari gula meja, gula merah, sirup jagung, sirup maple, madu, tetes tebu, dan pemanis lainnya dalam makanan dan minuman olahan jadi telah terlibat dalam patofisiologi penyakit *cardiovascular*. Spesies oksigen reaktif (ROS) sebagai mekanisme penyakit *cardiovascular* yang diinduksi gula seperti perkembangan aterosklerosis, hipertensi, penyakit pembuluh darah perifer, penyakit arteri koroner, kardiomiopati, gagal jantung, dan aritmia jantung (Prasad & Hons, 2014).

Tabel 4. Hasil Penelitian Hubungan Gula Monosakarida Dengan *Oxidative Stress*

Referensi	Desain Studi	Waktu	Gula	Subjek	Sampel	Measurements	Outcomes	Keterangan
(Beilharz et al., 2014)	<i>Animal Study</i>	20 hari	Sukrosa (10%)	Tikus jantan Sprague-Dawley	- N= 16 - Kontrol (n = 8) - Larutan Sukrosa 10% (n = 8)	NRF1 (%) SIRT3 (%)	Kontrol : ± 1 Sukrosa : ± 1.5 (p<0.05) Kontrol : ± 1 Sukrosa : ± 1.5 (NS)	Fruktosa ↑ NRF1 (S) dan SIRT3 (NS)
(Cigliano et al., 2017)	<i>Animal Study</i>	2 minggu	Fruktosa	25 tikus jantan Sprague-Dawley muda dan 90 tikus jantan Sprague-Dawley dewasa	- Kontrol - Fruktosa	LPO (nmol/g) N-Tyr (OD/mg protein)	Muda: - Kontrol : ± 500 - Fruktosa : ± 700 (p<0.05) Dewasa: - Kontrol : ± 400 - Fruktosa : ± 600 (p<0,05) Muda : Fruktosa meningkat ± 1.5-fold dari kontrol (p<0,05) Dewasa : Fruktosa meningkat ± 1.7-fold dari kontrol (p<0,0001)	Pemberian fruktosa ↑ LPO dan N-Tyr (S)

(Kim et al., 2018)	Animal Study	4 minggu	Phyllodulcin (pemanis alami fungsional)	Mencit jantan (5 minggu)	<ul style="list-style-type: none"> - N= 40 - Kontrol (n =10) - Diabetes (n = 10) - P10 / 10 mg/kg phyllodulcin (n = 10) - P20 / 20 mg/kg phyllodulcin (n = 10) 	<p>SOD2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes > Kontrol (p<0.001) - Diabetes > P10 - Diabetes > P20 (↓ 38%; p<0.05) <p>iNOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes > Kontrol - Diabetes > P10 - Diabetes > P20 ↓ 73% (p<0.001). 	<p>Pemberian phyllodulcin ↓ SOD2 dan iNOS (S)</p>
(Choi et al., 2017)	Animal study	8 minggu	Larutan sukrosa 30% dan larutan aspartame dengan kemanisan setara	Mencit (3 minggu)	<p>N = 27</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrol (n=9) - Sukrosa (n=9) - Aspartam (n=9) 	<p>Corticosterone serum (ng/ml)</p> <p>Kontrol = 200+ Aspartam = 300+ Sukrosa = 400+ (p<0.001)</p>	<p>Aspartame ↑ corticosterone serum (NS)</p> <p>Sukrosa ↑ corticosterone serum (S)</p>

(García- iniesta et al., 2017)	<i>Animal Study</i>	6 minggu	41 mg/gram berat/min ggu sukrosa, 4.1 mg/gram berat/min ggu sukralosa	CD1 mencit jantan (3 minggu)	- N = 48 - Kontrol (n = 8) - Stres (n = 8) - Sukrosa (n = 8) - Sukrosa + Stres (n = 8) - Sukralosa (n = 8) - Sukralosa + Stres (n = 8)	CoP	Sukrosa dan sukralosa akhir minggu ke-6 (188.41; p<0,001) dibandingkan Kontrol. Subkelompok pemanis (Suc + S, p=0.034; Sucl + S, (p<0,001) F=21.42 (p<0,001) dibandingkan kelompok Stres	Sukrosa ↑ COP (S) Sukralosa ↓ COP (S)
(Yin et al., 2014)	<i>Animal Study</i>	16 minggu	Fruktosa	16 tikus wistar (6 minggu)	- N = 16 - Kontrol/a ir (n = 8) - Larutan fruktosa 10% (n = 8)	LPO (nmol/mg protein) CoP (nmol/mg protein)	- Kontrol : ± 100 - Fruktosa : ± 175 (↑ ; p<0,05) - Kontrol : ± 1,5 - Fruktosa : ± 3,5 (↑ ; p<0,01) - Kontrol : ± 10 - Fruktosa : ± 25 (↑ ; p<0,05)	Fruktosa ↑ ROS, LPO, CoP pada <i>hippocampus</i> dan <i>cortex cerebral</i> (S)

Keterangan

NRF1 = Nuclear Respiratory Factor-1

SIRT3 = Sirtuin 3

ROS = Reactive Oxygen Species

SOD = Superoxide dismutase

CoP = Carbonylation of Protein

LPO = Lipid Peroxidation

N-Tyr = Nitrotyrosine

↔ Stabil/tidak ada efek; ↑ Meningkatkan; ↓ Menurunkan

Semua penelitian dilakukan secara oral



Pemberian Gula jangka waktu panjang menunjukkan pengaruh buruk berupa peningkatan stres. Terlihat pada Tabel 3, dalam penelitian Beilharz, et al (2014) hormon NRF1 (*nuclear respiratory factor 1*) dan SIRT3 (*Sirtuin 3*) pada kelompok sukrosa lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Pada hormon NRF1, terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok tapi tidak ada beda signifikan pada hormon SIRT3. Kedua hormon pada kelompok kontrol memiliki jumlah lebih sedikit dibandingkan kelompok sukrosa. NRF1 terlibat dalam aktivasi gen yang bergantung pada respon antioksidan sementara SIRT3 memiliki peran dalam metabolisme, stres oksidatif dan kelangsungan hidup sel. Penelitian (J. Choi, Park, Kim, Lee, & Choi, 2017) dilakukan terhadap mencit selama 8 minggu dengan perlakuan kontrol, larutan sukrosa (30%) dan larutan aspartame. Terjadi peningkatan *corticosterone serum* sebanyak 100 ng/ml terhadap kelompok Aspartam (tidak signifikan) dan peningkatan *corticosterone serum* sebanyak 200 ng/ml kelompok Sukrosa signifikan ($p < 0.001$). *Corticosterone* merupakan hormon stres pada hewan pengerat, sedangkan untuk manusia adalah hormon kortisol. Peningkatan hormon stres meningkatkan tingkat agresivitas.

Penelitian Cigliano et al. (2017) dilakukan dengan membagi 4 kelompok yaitu muda-kontrol (YC), dewasa-kontrol (AC), muda-fruktosa (YF) dan dewasa-fruktosa (AF) yang kemudian masing-masing diberi *oxidative stress*. Hasil yang didapatkan berupa peroksidasi lipid (LPO) lebih tinggi secara signifikan pada tikus yang diberi fruktosa. Tingkat *nitrotyrosine* (N-Tyr) juga ditemukan lebih tinggi pada *hippocampus* tikus fruktosa dibandingkan dengan tikus kontrol muda (sekitar 1,5 kali lipat) dan tikus kontrol dewasa (sekitar 1,7 kali lipat). Penelitian Yin et al (2014) didapatkan hasil berupa kelompok tikus Fruktosa menunjukkan tingkat ROS, LPO, dan karbonil yang lebih tinggi secara signifikan di *hippocampus* ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$) dan *cortex cerebral* ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,05$) dibandingkan tikus Kontrol. Terjadi LPO akibat stress oksidatif memproduksi ROS yang bersifat sitotoksik secara berlebihan sehingga merusak makromolekul termasuk DNA, protein, gula dan lipid. Sedangkan N-Tyr merupakan hasil oksidasi asam amino oleh ROS (Ore & Akinloye, 2019).

Penelitian García-iniesta et al. (2017) menggunakan Karbonilasi Protein (CoP) sebagai parameter stress. Hasil konsentrasi CoP pada tiap kelompok tanpa stres secara signifikan lebih tinggi pada kelompok Sukrosa dan Sukralosa dibandingkan dengan Kontrol pada akhir minggu pengobatan ($F=188,41$, $p<0,001$). Pada kelompok stres, konsentrasi CoP meningkat ($F=21,42$) di semua kelompok kombinasi pemanis dan stress (Suc + S dan Sucl + S) dibandingkan dengan hanya Stress. Karbonilasi Protein merupakan protein teroksidasi dengan hasil produk berupa lipid tidak jenuh serta gula pereduksi yang dapat meningkatkan kadar gula yang mudah dimetabolisme dalam tubuh dan dapat merusak sensitivitas insulin, meningkatkan penuaan dalam jangka waktu panjang (Mitsugu, 2020). Penelitian Yin et al. (2014) dilakukan selama 16 minggu dengan perlakuan larutan sukrosa. Hasil dari penelitian ini adalah kadar persentase ROS, LPO dan CoP secara berturut-turut pada kelompok kontrol adalah 100%; 1.5 nmol/mg dan 10 nmol/mg protein. Sedangkan kadar persentase ROS, LPO dan CoP secara berturut-turut pada kelompok fruktosa adalah 175% ($p<0,05$); 3.5 nmol/mg ($p<0,01$) dan 25 nmol/mg protein ($p<0,05$). Kelompok fruktosa mengalami kenaikan yang signifikan terhadap ketiga parameter *oxidative stress* yang terdapat *hippocampus* dan *cortex* serebral otak.

Pada penelitian Kim et al. (2018), hasil SOD sebagai parameter stres dari paling rendah ke paling tinggi secara berurutan adalah kelompok kontrol, kelompok P20, kelompok P10, kelompok diabetes dengan perbedaan yang signifikan antara kelompok satu dengan lainnya. Phyllo dulcin merupakan turunan senyawa alami yang terdapat pada *Hydrangea macrophylla* dan berfungsi sebagai pemanis alami fungsional. Penambahan phyllo dulcin dapat mengurangi stress oksidatif dengan menekan SOD serta mempengaruhi hemostasis glukosa untuk menjaga keseimbangan jumlah gula dalam tubuh (Hu et al., 2019).

Peradangan hati kronis menyebabkan stres oksidatif/nitrosative dan peroksidasi lipid (LPO), menghasilkan kelebihan spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies

nitrogen reaktif (RNS), bersama-sama dengan aldehida yang dapat bereaksi dengan basa DNA membentuk DNA pro mutagenik (Fu & Chung, 2017).

Dari Tabel 4, dapat dilihat bahwa hasil penelitian menunjukkan monosakarida meningkatkan parameter-parameter *oxidative stress*. Sedangkan gula fungsional tidak memberi efek atau hanya justru memberikan efek positif berupa penurunan *oxidative stress* pada sampel.



3.2. Hubungan Gula Monosakarida Dengan Sistem Imunitas Tubuh

Dalam kondisi normal, stres oksidatif dan aktivasi sistem imun umumnya berlangsung cepat karena mekanisme perlawanan negatif, seperti peningkatan produksi senyawa anti-oksidan atau sitokin anti-inflamasi. Namun, pada keadaan penyakit kronis tertentu, kedua sistem ini tetap teraktivasi dan dapat mendukung keadaan positif (Rawdin et al., 2012). Didukung oleh konsumsi produk tinggi gula dapat menyebabkan aktivasi sistem imun tubuh bawaan, kemungkinan besar oleh produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan terkait dengan penurunan produksi sitokin antiinflamasi (Casas, Sacanella, & Estruch, 2014).

Sel-sel dalam sistem imun terdapat di setiap organ, dan aktif saat terjadi kerusakan yang bersifat toksik. Respon morfologis berupa penipisan limfosit hingga proliferasi dapat mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan perkembangan tumor. Toksisitas juga disebabkan dari pembentukan respon imun spesifik terhadap senyawa, yang menyebabkan alergi/hipersensitivitas atau penyakit autoimun, tergantung pada spesifisitas hipersensitivitas atau respons autoimun (Kuper et al., 2013). ROS mengaktifkan inflammasomes seperti NLRP3, yaitu sitoplasma kompleks yang memodulasi fungsi imun bawaan dengan mengaktifkan caspase-1 atau biasa disebut interleukin-1 (C. Jin & Flavell, 2010).

Tabel 5. Hasil Penelitian Hubungan Gula Monosakarida Dengan Sistem Imunitas Tubuh

Referensi	Desain Studi	Waktu	Gula	Subjek	Sampel	Measurements	Outcomes	Keterangan
(Choi et al., 2017)	Animal study	8 minggu	Larutan sukrosa 30% dan larutan aspartame dengan kemanisan setara	Mencit (3 minggu)	N = 27 - Kontrol (n=9) - Sukrosa (n=9) - Aspartam (n=9)	CD11b+ cells	Sel CD11b+ pada Peripheral blood (PBL) secara signifikan lebih tinggi pada mencit sukrosa dibandingkan mencit kontrol dan mencit aspartame	Sukrosa ↑ sel CD11b+ dan serum kortikosteron (S), aspartame ↑ sel CD11b+ dan serum kortikosteron (NS)
(Cheng et al., 2021)	Animal study	8 minggu	xylose, sukrosa, sakarin	24 tikus sprague-dawley	N = 24 - Kontrol (n=6) - 0.83 mg/mL xylose (n=6) - 0.83 mg/mL sucrose (n=6) - 0.83 mg/mL saccharin (n=6)	SIgA, IgG, IgM	Konsentrasi SIgA dan IgG pada sukralosa dan xylose lebih tinggi signifikan daripada kontrol. Sedangkan IgM tidak ada perubahan signifikan pada setiap kelompok	SIgA dan IgG xylose : sucrose : saccharin : control => ↑ : ↑ : ↔ : ↔). IgM = ↔

(Rosales-gómez et al., 2018)

Animal study

2 minggu (minggu ke-9 dan minggu ke-15)

Sukrosa dan sukralosa

Mencit (3 minggu)

N = 40

- Kontrol (n=8)
- Sukrosa 9/Sk9 (n=8)
- Sukrosa 15 / Sk15 = (n=8)
- Sukralosa 9 / Sk19 (n=8)
- Sukralosa 15 / Sk115 (n=8)

(Sukrosa 41.66 mg/ml dan Sukralosa 4.16 mg/ml)

CD3+ T cells

Sukralosa (p = 0.001) :
- Minggu 9 = 25.15 ± 0.539
- Minggu 15 = 27.76 ± 0.208

Sukrosa :
M9 dan M15 meningkat (p = 0.001)

Sukrosa ↑ sel limfosit (S)

Sukralosa (p = 0.001)
- M9 = 64.8 ± 0.491
- M15 = 69.07 ± 0.539

Sukrosa ↑ sel IgA+ (NS)

CD19+ B cells

Sukrosa
- M9 meningkat (NS)
- M15 meningkat (p = 0.001)

(Wuensch et al., 2010)

in vitro
(human cells)

4 jam

glukosa

sel manusia sehat

- Kontrol /
5.6 µmo/D-
glukosa
- High
glucose(30
µmol/l D-
Glukosa)

TRP (pengaktif sel
monosit / sel darah
putih)

IgA+ plasma cells

Sukralosa (p =
0.001)

- M9: 17.16 ±
0.267

- M15: 6.37 ±
0.320

Sukrosa

- M9 = meningkat
(p = 0.001)

- M15 = menurun
(p = 0.001)

Dibandingkan
kelompok kontrol,
HG meningkatkan
TRPC3 mRNA
(1,55; P<0,01) dan
TRPC6 mRNA
(2,58; P< 0,01).

High glucose ↑
TRPC

Keterangan

NS = Not Significant

SigA = secretory Immunoglobulin A

IgG = Immunoglobulin G

IgM = Immunoglobulin M

IgA+ = Immunoglobulin A+

TRP = Transient receptor potential

TRPC = TRP Canonical

↔ Stabil/tidak ada efek; ↑ Meningkatkan; ↓ Menurunkan

Semua penelitian dilakukan secara oral

Pada penelitian Choi, et al (2017) dilakukan dengan perlakuan pemberian larutan sukrosa dan larutan aspartame. Didapatkan hasil berupa sel CD11b+ pada *peripheral blood* lebih tinggi secara signifikan pada tikus sukrosa dibandingkan tikus aspartame.

Sementara penelitian Rosales-gómez, et al (2018) mendapatkan hasil berupa perubahan peningkatan persentase sel T limfosit CD3+ pada kelompok Sukrosa yaitu SC9 dengan SC15 adalah 5% dan kelompok sukralosa yaitu SCL9 dengan SCL15 yaitu 2.51%, serta peningkatan persentase sel B CD19+ yang signifikan pada kelompok sukrosa adalah SC9 dengan SC15 15% dan kelompok sukralosa SCL9 dengan SCL15 yaitu 4.27%. CD11b+, CD19+ dari sel B dan CD3+ dari sel T merupakan bagian dari limfosit yang berperan sebagai sel imun. Sel B juga dikaitkan dengan produksi dan sekresi interleukin (IL)-10 yang mampu menurunkan regulasi respons sel T. Hal tersebut dibuktikan dengan rendahnya sel imun sel T daripada sel imun sel B (Griffin & Rothstein, 2012).

Pada penelitian Cheng et al. (2021) didapatkan hasil berupa immunoglobulin SIgA (*secretory IgA*) dan IgG pada kelompok sukralosa dan xylosa lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrol, namun tidak ada perbedaan signifikan terhadap kelompok sakarin. Sedangkan IgM pada keempat kelompok tidak mengalami perbedaan yang signifikan. SIgA akan mensekresi IgA, yang berperan utama sebagai respon imun humoral (antibodi) pada permukaan mukosa serta mencakup IgM dan IgG. Selain pelindung IgA, antibodi mukosa dapat memperkuat komunikasi antara kompartemen imun mukosa dan sistemik yang berarti sistem imun secara keseluruhan organ tubuh. IgG bekerja sama dengan IgA untuk mengoptimalkan homeostasis, toleransi, dan imun. Sedangkan IgM berperan pada homeostasis mukosa (Chen et al., 2020).

Penelitian Wuensch et al., (2010) melakukan penelitian jangka pendek yaitu 4 jam dan menggunakan sampel sel manusia. Didapatkan hasil berupa *Transient receptor potential* (TRP) pada kelompok HG TRPC3 mRNA (1,55; $p < 0,01$) dan

TRPC6 mRNA (2,58; $p < 0,01$) dan kelompok Peroksinitrit meningkatkan TRPC3 mRNA (1,77; $p < 0,01$) dan TRPC6 mRNA (3,47; $p < 0,01$) meningkat dibandingkan kelompok kontrol. TRP berfungsi dalam mengaktifkan sel monosit (sel darah putih) yang berperan penting dalam patogenesis aterosklerosis. TRP terbagi menjadi beberapa subfamili, salah satunya TRPC (*Transient receptor potential Canonical*) yang terdapat pada mamalia. Adanya kadar glukosa yang tinggi merupakan ciri khas diabetes dan dianggap sebagai faktor patogen utama untuk peningkatan aterosklerosis dan penyakit berturut-turut termasuk penyakit *cardiovascular*. Tingkat TRPC pada kelompok Peroksinitrit lebih tinggi dikarenakan TRPC teraktivasi oleh lipid yang teroksidasi dibandingkan kelompok *High Glukosa* maupun kelompok Kontrol (Alexander, Mathie, & Peters, 2006; Moiseenkova-Bell, Samanta, & Hughes, 2018).

Dari Tabel 5, ditemukan sukrosa memiliki efek berbanding searah dengan imun. Semakin tinggi jumlah sukrosa yang dikonsumsi, semakin besar pula efek terjadinya inflamasi sehingga imun yang diproduksi juga semakin tinggi. Sedangkan Aspartame, Sukralosa, Xylosa dan Sakarin, merupakan gula artifisial yang bersifat nutritive yang berfungsi meminimalisir terjadinya inflamasi sehingga imun yang diproduksi lebih rendah.

3.3. Hubungan Gula Monosakarida dan Stress Terhadap Inflamasi

Mekanisme proinflamasi dan antiinflamasi bergantung pada jenis dan intensitas *stressor*. *Stressor* akut meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, sedangkan stresor kronis bersifat menekan. Stresor intens mengaktifkan sistem kekebalan secara berlebihan, menyebabkan ketidakseimbangan antara proinflamasi dan antiinflamasi (Liu, Wang, & Jiang, 2017).

ROS dari golongan *oxidative stress* mengaktifkan inflammasomes seperti NLRP3, sitoplasma kompleks, yang memodulasi fungsi imun bawaan dengan mengaktifkan caspase-1 (interleukin-1), yang meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β (Rawdin et al., 2012) Stimulus inflamasi primer menyebabkan pelepasan produk mikroba dan sitokin, termasuk interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (Iddir et al., 2020). Sitokin merupakan jenis protein yang bertugas dalam mengkoordinasikan respons imun. Sitokin, seperti IL-5 dan IL-10 untuk mengontrol dan mengandung respon imun dan bersifat mencegah inflamasi atau anti-inflamasi. Sementara sitokin lainnya, seperti IL-6 dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), menginduksi inflamasi, lebih dikenal sebagai proinflamasi. Inflamasi merupakan peradangan lokal adalah bagian dari proses penyembuhan yang meliputi akumulasi sel imun, aktivitas anti-patogen, dan inisiasi perbaikan jaringan (Morey et al., 2015).

Berhubungan dengan stress, kortisol pada umumnya bersifat anti-inflamasi dan mengandung respons imun. Namun kondisi stress kronis dapat menyebabkan imun menjadi resisten, akumulasi hormon stres, dan peningkatan produksi sitokin inflamasi yang selanjutnya membahayakan respons imun. Inflamasi juga berhubungan dengan kebiasaan makan yang buruk, umumnya makanan tinggi lemak atau tinggi gula. Penyakit kardiometabolik timbul dari inflamasi kronis tingkat rendah seperti obesitas, Diabetes tipe 2, sindrom metabolik, penyakit autoimun dan *cardiovascular* (Iddir et al., 2020).

Tabel 6. Hasil Penelitian Hubungan Gula Monosakarida dengan Inflamasi

Referensi Jurnal	Desain studi	Waktu	Jenis Gula	Subjek	Sampel	Measurements	Outcomes	Keterangan
(Aeberli et al., 2011)	RCT	3 minggu	Sugar Sweetened Beverage (SSB)	Pria dewasa sehat	N = 29 - Baseline - Fruktosa 40g/d (F40) - Glukosa 40g/d (G40) - Fructose 80g/d (F80) - Glukosa 80g/d (G80) - Sukrosa 80g/d (S80) - Low Fructose (LF)	hs-CRP (mg/L)	- B = 205.6 ± 430.7 (NS) - F40 = 374.6 ± 1182.1 (p<0.01) - G40 = 394.4 ± 1258.4 (p<0.01) - F80 = 430.1 ± 1697.2 (p<0.01) - G80 = 390.1 ± 2336.2 (p<0.01) - S80 = 422.4 ± 1393.4 (p<0.01) - LF = 329.1 ± 662.0 (p<0.05)	- B = 205.6 ± 430.7 (NS) - F40 (↑ ; S) - G40 (↑ ; S) - F80 (↑ ; S) - G80 (↑ ; S) - S80 (↑ ; S) - LF (↑ ; S) Perhitungan kenaikan dibandingkan dengan <i>baseline</i>
(Jin et al., 2015)	RCT	4 minggu	Minuman glukosa dan minuman fruktosa	Remaja dengan NAFLD (11-18 y/o)	N = 21 - Glukosa 3x33 g / day (n=12) - Fruktosa 3x33 g / day (n=9)	hs-CRP (mg/L)	Glukosa (p = 0.028): - Baseline : 5.21 (1.34) - Minggu 4 : 3.99 (1.09) Fruktosa (p = 0.477): - Baseline : 6.78 (3.12) - Minggu 4 : 7.06 (2.36)	- Glukosa (↓ ; S) - Fruktosa (↑ ; NS) Glukosa menurunkan kadar hs-CRP

(Schwimmer et al., 2019) *RCT* 8 minggu Makanan manis dan minuman manis Remaja laki-laki dengan NAFLD (11-16 th) N = 40
 - Low Sugar = < 3% free sugars (n=20)
 - Normal sugar = 5-10% free sugars (n=20)
 Hepatic steatosis
 Low sugar menurunkan steatosis hati (25% → 17%) secara signifikan (6.23% secara statistik)
 Normal sugar menurunkan (21% → 20%)
 - Rendah (↓ ; S)
 - Normal (↓ ; NS)
 Diet rendah gula ↓ steatosis hati (S)

(Kim et al., 2018) *Animal Study* 4 minggu Phyllodulcin 40 mencit jantan (5 minggu) N= 40
 - Kontrol (n = 10)
 - Diabetes (n = 10)
 - P10 / 10 mg/kg phyllodulcin (n = 10)
 - P20 / 20 mg/kg phyllodulcin (n = 10)
 TNF- α ↓ (p < 0.001 ; S)
 IL-1 β ↓ (p < 0.001 ; S)
 Tingkatan inflamasi dari terbesar ke terkecil : Diabetes > P10 > P20 > Kontrol

(Maciejczyk et al., 2018)

Animal Study

8 minggu

Sukrosa

20 mencit jantan (6 minggu)

N = 20
- Kontrol (n=10)
- High sucrose/HSD (n=10)

IL-1 β (pg/100 mg protein)

Kontrol:

- PG = 29.41 (23.0–38.96)
- SMG = 13.95 (11.98–17.2) (p < 0.01)

HSD:

- PG = 52.0 (41.0–64.7)
- SMG = 23.8 (18.01–28.2) (p < 0.01)

Kontrol:

- PG (\uparrow ; S)
- SMG (\uparrow ; S)

HSD:

- PG (\uparrow ; S)
- SMG (\uparrow ; S)

Tingkatan inflamasi lebih besar kelompok HSD

(Yin et al., 2014)

Animal Study

16 minggu

Fruktosa

16 tikus wistar (6 w/o)

N = 16
- Kontrol (n=8)
- Larutan fruktosa 10% (n=10) water

TNF- α

Meningkat di *hippocampus* (p<0,05) dan *cortex cerebral* (p<0,01)

Meningkat di *hippocampus* (p<0,05) dan *cortex cerebral* p<0,05).

Hippocampus

- TNF- α (\uparrow ; S)
- IL-1 β (\uparrow ; S)
- Level PPAR α (\downarrow ; S)

Cortex cerebral

- TNF- α (\uparrow ; S)
- IL-1 β (\uparrow ; S)
- Level PPAR α (\downarrow ; S)

Perhitungan dibandingkan dengan Kontrol

(Cigliano et al., 2017)	Animal Study	2 minggu	Fruktosa	Tikus jantan Sprague-Dawley 25 ekor (muda) dan 90 ekor (dewasa)	- Standar chow + OS (Kontrol) - Fruktosa + OS	TNF-α Plasma	Muda: - Kontrol/YC : > 20 (p< 0.05) - Fruktosa/YF : > 40 Dewasa: - Kontrol/AC : > 40 (p<0.01) - Fruktosa/AF : > 60	TNF-α Plasma ↑ pada kedua kelompok Kontrol (S) dan kelompok Fruktosa (NS)
-------------------------	--------------	----------	----------	-----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------	--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------

Keterangan

- RCT = *Randomized Control Trial*
 - S = *Significant*
 - NS = *Not Significant*
 - PG = *Parotid Gland*
 - SMG = *Submandibular Gland*
 - IL-1β = *Interleukin-1-beta*
 - TNF-α = *Tumor Necrosis Factor Alpha*
 - HS-CRP = *High sensitivity C-reactive protein*
 - NAFLD = *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*
 - ↔ Stabil/tidak ada efek; ↑ Meningkatkan; ↓ Menurunkan
- Semua penelitian dilakukan secara oral**

Penelitian Aeberli et al. (2011) selama 3 minggu terhadap pria dewasa sehat dengan menggunakan minuman manis kemasan dengan kandungan fruktosa, glukosa dan sukrosa dengan kadar yang berbeda-beda menemukan hs-CRP sebagai parameter inflamasi. Kelompok Baseline mendapatkan hasil 205.6 ± 430.7 tanpa perubahan signifikan. Sedangkan pada semua kelompok perlakuan terjadi kenaikan signifikan dibandingkan kelompok Baseline dengan hasil 374.6 ± 1182.1 (F40); 394.4 ± 1258.4 (G40); 430.1 ± 1697.2 (F80); 390.1 ± 2336.2 (G80); 422.4 ± 1393.4 (S80); 329.1 ± 662.0 (LF). Dari setiap perlakuan, kelompok dengan kadar fruktosa 80g/hari menghasilkan hs-CRP tertinggi dibandingkan kelompok lainnya.

Dilakukan oleh Jin et al. (2015) dan Schwimmer et al. (2019) penelitian terhadap remaja umur 11 sampai 18 tahun yang memiliki kondisi NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Didapatkan oleh Jin, hasil hs-CRP pada kelompok Fruktosa di awal penelitian adalah 6.78 mg/L dan pada minggu keempat adalah 7.06 mg/L, tanpa perbedaan signifikan. Sementara kelompok Glukosa di awal penelitian adalah 5.21 mg/L dan pada minggu keempat adalah 3.99 mg/L, dengan perbedaan signifikan. CRP adalah produk hilir pensinyalan pro-inflamasi dan penanda inflamasi sistemik (Morey et al., 2015). Sedangkan Schwimmer menemukan bahwa pengurangan konsumsi gula atau diet rendah gula dapat mengurangi steatosis hati dari 25% hingga 17% dan mencegah peningkatan kondisi NAFLD lebih lanjut.

Pada penelitian Kim et al. (2018) didapatkan hasil pengukuran terhadap kelompok kontrol, diabetes, P10, P20 adalah kelompok diabetes memiliki sitokin pro-inflamasi IL-1 β dan TNF- α tertinggi di antara seluruh kelompok, diikuti kelompok P10, lalu kelompok P20 dan terakhir kelompok kontrol. Perbedaan sitokin pro-inflamasi antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan sangat signifikan. Phylloidalin adalah salah satu jenis pemanis alami yang bersifat fungsional sehingga dapat mengurangi stress oksidatif serta mempengaruhi hemostasis glukosa untuk menjaga keseimbangan jumlah gula dalam tubuh dan

meminimalisir terjadinya inflamasi (Hu et al., 2019). Sebaliknya penelitian Yin et al. (2014) menggunakan larutan fruktosa dan didapatkan hasil peningkatan signifikan TNF- α , IL-1 β , dan Level PPAR γ di *hippocampus* ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$) dan *cortex cerebral* ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$) pada kelompok tikus fruktosa dibandingkan tikus kontrol.

Pada penelitian Maciejczyk et al. (2018), pengukuran sitokin IL-1 β dilakukan dan didapatkan hasil jumlah sitokin IL-1 β kelenjar parotid adalah 29.41 dan kelenjar submandibular adalah 13.95 pada kelompok kontrol. Sedangkan jumlah sitokin IL-1 β kelenjar parotid adalah 52.0 dan kelenjar submandibular adalah 23.8 pada kelompok sukrosa. Tidak ada perbedaan signifikan terhadap kedua kelenjar pada kedua kelompok sampel. Diet tinggi sukrosa dikaitkan dengan perubahan morfologi yang parah pada kelenjar parotid yang bersifat mengandung lipid, menunjukkan bahwa konsumsi diet tinggi sukrosa menyebabkan peningkatan akumulasi trigliserida jaringan yang mengaktifkan jalur sinyal inflamasi di jaringan adiposa berupa peningkatan sekresi sitokin pro-inflammatory, dalam penelitian ini yaitu sitokin IL-1 β .

Terjadi pengecualian pada penelitian Cigliano et al. (2017) yaitu kondisi awal sampel subjek sudah terpapar *oxidative stress* kemudian diberi perlakuan larutan fruktosa, tidak seperti penelitian yang lain. Hasil yang ditemukan berupa TNF- α plasma pada kelompok YC (>20), kelompok YF (>40), kelompok AC (>40) dan kelompok AF (>60). Diukur juga hasil TNF- α daerah *hippocampus* pada YC (<50), kelompok YF (<100), kelompok AC (<100) dan kelompok AF (>100). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok tikus muda dengan tikus dewasa dan perbedaan signifikan yang cukup besar antara kelompok fruktosa dengan kelompok kontrol.

Dilihat dari Tabel 6, terdapat hasil penelitian berupa beberapa penanda inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan CRP. Stres kronis berkaitan dengan peningkatan aktivitas inflamasi, terutama oleh penanda inflamasi TNF- α yang dalam

penelitian ini mendukung terjadinya inflamasi (Slavich & Irwin, 2014). IL-1 β sebagai penanda pro-inflamasi dan kondisi disfungsi. Sementara CRP berperan sebagai produk hilir pensinyalan pro-inflamasi, penanda inflamasi sistemik, pendukung inflamasi serta menginduksi kematian penyakit *cardiovascular*. Peningkatan jumlah penanda inflamasi CRP menginduksi kematian penyakit *cardiovascular* (Jin & Flavell, 2010).

