

#### **4. MEDIATOR CROSSTALK METABOLISM INFLAMMATION**

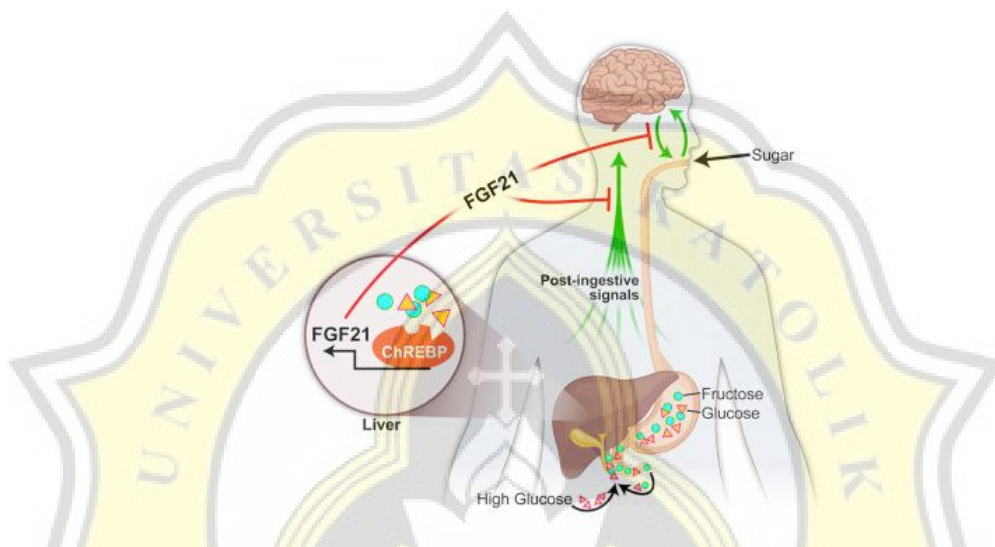
##### **4.1. Stres**

Keadaan gangguan fungsi fisik akibat stres yang terus menerus atau terakumulasi disebut sebagai “kelelahan”, dan dalam beberapa tahun terakhir telah menjadi fokus dalam pencarian biomarker dalam tubuh yang dapat digunakan sebagai indeks objektif untuk menilai kesehatan mental. Kelelahan adalah fenomena yang menunjukkan penurunan kinerja mental dan fisik yang disebabkan oleh beban fisik atau mental umum pada individu yang terkena, disertai dengan keinginan untuk istirahat dan perasaan tidak nyaman (Iida et al., 2021).

Stress terjadi akibat aktifnya *stressor* karena kejadian negatif, ketegangan kronis, serta trauma yang berdampak merusak kesehatan fisik dan mental (Thoits, 2010). Stres mengaktifkan sumbu HPA (*Hypothalamic Pituitary Adrenal*) melalui *corticotropin-releasing hormone* (CRH), yang biasanya menekan respon imun melalui pelepasan glukokortikoid (GCs) dari adrenal. GCs mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi anti-inflamasi. 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).

Stres fisik dan emosional, perubahan metabolisme, karsinogenesis atau inflamasi adalah kondisi yang dapat memicu stres oksidatif, yaitu pergeseran keseimbangan reaksi redoks ke arah oksidasi, mengakibatkan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) (Gasparovic et al., 2015). Inflamasi juga berhubungan dengan kebiasaan makan yang buruk, umumnya makanan tinggi lemak dan atau tinggi gula. Kesukaan dan konsumsi makanan enak -termasuk gula- dikendalikan secara biologis. Dijelaskan pada gambar 7, terdapat protein *ChREBP* pada *liver* yang bertujuan mengatur jumlah fibroblas hepatokin 21 (FGF21) secara *in vitro*

sebagai respons terhadap karbohidrat tinggi dan mengatur asupan karbohidrat dengan menekan konsumsi gula sederhana, bukan karbohidrat kompleks, protein, atau lipid. Rendahnya FGF21 pada tikus meningkatkan konsumsi sukrosa, sedangkan FGF21 berlebihan justru menekan asupan gula dan pemanis non-kalori melalui neuron di hipotalamus yang menghasilkan sinyal kenyang endokrin untuk menekan asupan gula (Søberg et al., 2017; Von Holstein-Rathlou et al., 2016).



Gambar 7. Pensinyalan Konsumsi Gula Dalam Tubuh (Søberg et al., 2017).

#### 4.2. Inflamasi

Tubuh yang mengkonsumsi gula dapat mengalami efek positif dalam jangka waktu pendek dan efek negatif dalam jangka waktu lama. Efek negatif ini dibuktikan oleh (Aeberli et al., 2011) dalam Tabel 3 bahwa terjadi peningkatan terhadap CRP sebagai parameter inflamasi. Minuman manis kemasan diketahui memiliki kadar gula yang sangat tinggi dan melebihi batas anjuran gula harian yang telah ditetapkan oleh WHO (2015) dan AHA (2018). Namun, gula juga memberikan efek positif yang dapat dilihat pada Tabel 2 dimana dari seluruh penelitian jangka pendek yang dilakukan, ditemukan hasil berupa peningkatan parameter imun secara tidak signifikan. Diketahui bahwa peningkatan sel imun tersebut merupakan respons peningkatan stres dan inflamasi. Semakin tinggi paparan stres dan inflamasi maka semakin tinggi produksi sel imun dalam tubuh.

Gula mengandung tinggi kalori tanpa nutrisi lainnya, oleh karena itu konsumsi gula sebenarnya tidak diperlukan. Namun untuk kebutuhan kesehatan, dianjurkan konsumsi seminimal mungkin (Permenkes, 2013). Pemberian Gula dalam dosis kecil memberikan efek positif secara signifikan dapat menurunkan inflamasi pada uji klinis oleh Schwimmer et al. (2019) terhadap remaja laki-laki dengan kondisi NAFLD, namun dengan jangka waktu panjang yaitu 2 bulan. Sebaliknya, penelitian oleh R. Jin et al. (2015) terhadap remaja dengan kondisi sama yaitu NAFLD, mendapatkan hasil berupa peningkatan inflamasi. Hasil yang berkebalikan ini disebabkan karena penurunan inflamasi akibat jenis gula yang digunakan adalah gula glukosa yang memiliki meningkatkan sistem imun sehingga terjadi penurunan inflamasi secara signifikan. Peningkatan imun merupakan respon inflamasi akut yang bersifat menyembuhkan atau memperbaiki jaringan yang rusak. Sama seperti penelitian jangka pendek yang dilakukan oleh Rosales-gómez et al. (2018) bahwa terjadi peningkatan imun secara signifikan

Penelitian Aeberli et al. (2011) terhadap pria dewasa dalam jangka waktu pendek menunjukkan peningkatan inflamasi secara signifikan. Selain jenis gula seperti diatas, perbedaan hasil inflamasi dapat disebabkan antara umur subjek. Metabolisme pada anak-anak dan remaja lebih baik dibandingkan pada orang dewasa. Hal ini juga berlaku terhadap penelitian *animal study* dimana kondisi tikus/mencit dewasa mengalami inflamasi lebih tinggi dibandingkan tikus/mencit muda (Cigliano et al., 2017). Apabila konsumsi gula tambahan dengan dosis berlebih dan dalam jangka waktu panjang, terjadi peningkatan *oxidative stress*. Selain itu, mengonsumsi *sugar-sweetened-beverages (SSB)* berlebihan juga menyebabkan sindrom metabolisme *lipid* dan glukosa serta mempengaruhi inflamasi dengan meningkatkan risiko kardiovaskular seperti penimbunan partikel LDL (kolesterol jahat), glukosa puasa, dan hs-CRP dalam jangka waktu pendek dan menyebabkan obesitas Aeberli et al. (2011).

Inflamasi merupakan suatu kondisi dimana suatu individu merespons dalam keadaan stres akut dengan batas waktu tertentu. Inflamasi akut lebih sering

disebut dengan anti-inflamasi dan memiliki sifat yang baik. Sedangkan inflamasi kronis yaitu stres kronis akibat rangkaian peristiwa stres yang berulang serta bersifat lebih kuat dan lebih menyebar, sehingga dapat mempengaruhi kesehatan individu (Rohleder, 2019). Sitokin merupakan hormon pertahanan organisme terhadap patogen yang melibatkan proses kompleks yang melibatkan banyak jenis sel yang berbeda. Contoh sitokin anti-inflamasi antara lain; Interleukin (IL-10, IL-4) dan TGF- di *hippocampus*, *cortex*, *hypothalamus*, dan limpa serta pro-inflamasi antara lain; IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 dan *tumour-necrosis factor* (TNF) (You et al., 2011). ROS bersifat memperparah inflamasi dengan mengaktifkan inflammasome seperti NLRP3, kompleks protein sitoplasma yang memodulasi fungsi imun bawaan dengan mengaktifkan caspase-1, yang meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$  (C. Jin & Flavell, 2010). Disamping inflamasi, penelitian mengenai makanan kaya akan gula atau lemak pada hewan mengungkapkan bahwa diet tinggi energi (kalori) menyebabkan defisit memori yang bergantung pada *hippocampus* (Beilharz, Maniam, & Morris, 2014).

**Tabel 7. Pengaruh kadar/dosis Monosakarida terhadap *oxidative stress*, imun, dan inflamasi**

No	Subjek	Gula	Jumlah/Dosis Gula	Waktu	Efek	Referensi
1	Remaja dengan NAFLD (11-18 th)	Minuman Glukosa Minuman Fruktosa	3x33 g/hari	4 minggu	Inflamasi ↑	(R. Jin et al., 2015)
2	40 Remaja laki-laki dengan NAFLD (11-16 th)	Makanan manis dan Minuman manis	< 3% free sugars 5-10% free sugars	8 minggu	Inflamasi ↓	(Schwimmer et al., 2019)
3	Pria dewasa sehat	Glukosa Fruktosa	40g/hari 80g/hari Rendah fruktosa 40g/hari 80g/hari	3 minggu	Inflamasi ↑	(Aeberli et al., 2011)

		Sukrosa	80g/hari			
4	40 Mencit sehat (3 minggu)	Sukrosa	41.66 mg/MI	2 minggu	Imun ↑	(Rosales-gómez et al., 2018)
		Sukralosa	4.16 mg/MI			
5	16 tikus wistar sehat (6 minggu)	Larutan fruktosa	10%	16 minggu	Stres ↑	(Yin et al., 2014)

**Keterangan**

↑ meningkatkan; ↓ menurunkan; ↔ tidak berefek

Dari review literatur-literatur tersebut, didapatkan data yang dapat dilihat pada Tabel 7, berupa hasil penelitian terhadap kesehatan terhadap manusia dan hewan adalah sama. Konsumsi monosakarida dapat mempengaruhi peningkatan stres yang akan dilanjutkan dengan kenaikan reaksi inflamasi sehingga terjadinya perubahan sistem imun sebagai bentuk respon tubuh. Kondisi stres akan berbanding lurus dengan inflamasi, namun berbanding terbalik dengan sistem imun tubuh. Dari penelitian (R. Jin et al., 2015) dan Aeberli et al. (2011), didapatkan hasil berupa konsumsi monosakarida dalam jumlah tinggi dapat meningkatkan inflamasi pada setiap kondisi sampel, baik muda atau dewasa maupun sehat atau dengan kondisi tertentu. Namun dalam literatur (R. Jin et al., 2015), dijelaskan lebih lanjut bahwa juga dilakukan penelitian dengan mengatur jumlah konsumsi monosakarida pada sampel dan didapatkan hasil berupa pengurangan konsumsi fruktosa mengurangi terjadinya reaksi inflamasi. Pernyataan ini juga didukung oleh hasil penelitian (Schwimmer et al., 2019) dengan kondisi sampel yang sama, yaitu pengurangan konsumsi gula bebas dapat mengurangi reaksi inflamasi. Konsumsi gula fruktosa yang tinggi diperkirakan meningkatkan gangguan dalam metabolisme termasuk obesitas, resistensi insulin, hiperglikemia, hiperinsulinemia atau lemak hati. Hasil dari penelitian (Yin et al., 2014) adalah peningkatan stres akibat mengkonsumsi monosakarida jenis fruktosa. Didukung oleh C. J. Huang et al. (2015) yang menyatakan obesitas dan diabetes disebabkan oleh tingginya asupan energi atau kalori yang merupakan

awal terjadinya inflamasi dan juga saling mempengaruhi terjadinya stres oksidatif.

Obesitas merupakan awal terjadinya inflamasi kronis dan berkontribusi besar terhadap komplikasi metabolik terkait, terutama resistensi insulin, yang diawali oleh disfungsi jaringan adiposa dan sistem imun tubuh dengan merusak fungsi kekebalan, mengubah jumlah leukosit serta respons imun yang diperantarai sel (sel T, sel B, makrofag). Dibuktikan oleh penelitian (Rosales-gómez et al., 2018) didapatkan hasil berupa peningkatan imun setelah mengonsumsi monosakarida. Hal ini merupakan respon tubuh yang bersifat “paksa” sebagai bentuk pencegahan terjadinya inflamasi. Keadaan inflamasi ini diakibatkan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi, dan terjadi pada setiap golongan umur (Heredia, Martínez, & Marcos, 2012).

MetS (sindrom metabolik) adalah konglomerat karakteristik termasuk resistensi insulin, hiperglikemia puasa, intoleransi glukosa, obesitas dan dyslipidemia (Jiménez-maldonado et al., 2017). Metabolisme fruktosa diawali dengan pemecahan fruktosa dengan bantuan mikrobiota di usus menjadi glukosa lalu dialirkan menuju *liver* 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 menyebabkan asupan berlebih. Penumpukan fruktosa akan membentuk lemak sehingga menyebabkan lemak hati (*Non-Alcoholic Liver Disease* / NAFLD) yang dapat menjadi sumber awal penyakit berbahaya. Dapat dilihat pada gambar 1 dan gambar 2 (Ginneken, 2017; Jensen et al., 2018; Jiménez-maldonado et al., 2017).

#### **4.3. Mediator Crosstalk Inflammation**

*Crosstalk Inflammation* berarti hubungan silang antara organ dalam satu dengan organ dalam tubuh lainnya secara kompleks dan difaktori oleh sinyal organ yang berkontribusi pada homeostasis dan mempengaruhi respons inflamasi, jalur

terkait, dan perubahan fibrotic, sehingga menyebabkan disfungsi pada organ atau penyakit termasuk resistensi insulin, obesitas, diabetes tipe 2, steatosis hati, penyakit *cardiovascular* dan penyakit autoimun (Armutcu, 2019; Iddir et al., 2020).

Dalam jangka panjang, kondisi stress memicu terjadinya perubahan produksi sitokin pro-inflamasi secara tidak langsung berupa stres oksidatif yang mengaktifkan jalur NF-kB (KIECOLT-GLASER, 2010; Yau & Potenza, 2013). NF-kB merupakan faktor transkripsi yang berada di setiap sel. NF-kB diaktifkan oleh berbagai agen seperti stres yang merangsang sitokin pro-inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan kemokin), enzim (COX-2 dan iNOS), virus, bakteri, radikal bebas, karsinogen, promotor tumor, endotoksin, respons imun bawaan dan imun adaptif. Penginduksi paling kuat untuk mengaktifkan NF-kB adalah lipopolisakarida (LPS), sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) dan kemokin (Serasanambati & Chilakapati, 2016). Aktivasi NF-kB melindungi kematian sel karena NF-kB mengatur transkripsi beragam gen yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel (Blaser et al., 2016) dan berfungsi sebagai mediator inflamasi sentral yang merespon berbagai macam reseptor imun yang berkontribusi pada inisiasi dan perkembangan berbagai penyakit inflamasi (Collino, Rudich, & Konrad, 2013). Aktivasi berkelanjutan NF-kB menginduksi peradangan sistemik, yang merupakan faktor penyumbang komplikasi diabetes utama (Madambath & Appu, 2013).

TNF berperan utama dalam mengatur sistem imun melalui aktivasi reseptor TNF dan jalur hilir yang melibatkan molekul seperti NF-kB, interleukin-1, dan ROS/RNS. Pensinyalan TNF juga menginduksi generasi ROS/RNS yang berperan penting untuk mengontrol pensinyalan TNF di hilir *receptor TNF*. Pada tabel data sebelumnya, dapat dilihat TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  merupakan sitokin pro-inflamasi yang paling sering ditemukan. Kedua sitokin tersebut berfungsi sebagai mediator inflamasi penting yang menghubungkan berbagai penyakit ini (Collino et al., 2013).