

**EFEK RESTRIKSI KALORI DAN PUASA *INTERMITTENT*
TERHADAP PROFIL LIPID DAN BERAT BADAN
TIKUS WISTAR JANTAN**

**EFFECTS OF CALORIE RESTRICTION AND INTERMITTENT FASTING ON
LIPID PROFILE AND WEIGHT MALE WISTAR RATS**

NURLIANA



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEK RESTRIKSI KALORI DAN PUASA *INTERMITTENT* TERHADAP
PROFIL LIPID DAN BERAT BADAN TIKUS WISTAR JANTAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**NURLIANA
P062192032**

kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS**EFEK RESTRIKSI KALORI DAN PUASA *INTERMITTENT*
TERHADAP PROFIL LIPID DAN BERAT BADAN
TIKUS WISTAR JANTAN**

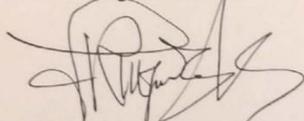
Disusun dan diajukan oleh :

NURLIANA**P062192032**

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 25 April 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

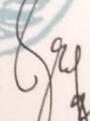
Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Syahrjuita Kadir, M.Kes, Sp.THT-KL
NIP : 19681230 199803 2 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP : 19770121 200312 2 003

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik

Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP : 19770121 200312 2 003

Dekan Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP : 19670308 199003 1 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Efek Restriksi Kalori dan Puasa *Intermittent* terhadap Profil Lipid dan Berat Badan Tikus Wistar Jantan” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Syahrijuita Kadir, M.Kes, Sp.THT-KL dan Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal Ilmu Kesehatan Stikes Hafshawaty (ISSN: 2579-7913) dan akan diterbitkan pada Vol 6 Issue 1 September 2022 sebagai artikel dengan judul “Efek Restriksi Kalori dan Restriksi Kalori Mimetik pada Tikus Tua”.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 25 Februari 2022



NURLIANA
P062192032

PRAKATA

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah SWT karena atas segala rahmat dan nikmat-Nya lah kami dapat menyelesaikan penulisan tesis ini dalam rangka memenuhi persyaratan dalam menempuh studi Ilmu Biomedik konsentrasi Biokimia dan Biologi Molekuler pada Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan tesis ini, kami memperoleh banyak hambatan dan rintangan, namun masih dapat kami selesaikan atas dukungan dan doa dari orang-orang di sekeliling kami. Oleh karenanya kami ingin mengucapkan banyak terima kasih atas segala bimbingan dan arahan dari pembimbing kami **Dr.dr.Syahrijuita Kadir,M.Kes,Sp.THT** dan **Dr. dr. Ika Yustisia,M.Sc**, dan juga terima kasih yang sangat mendalam teruntuk penguji kami **Dr.dr.Agnes Kwenang,PBK.**, **dr.Marhaen Hardjo,M.Biomed,Ph.D**, **dr.Gita Vita Soraya, Ph.D.** yang telah memberikan kami masukan dan arahan yang sangat membantu dalam menyelesaikan penyusunan tesis kami, sehingga kami dapat mendapatkan ilmu yang lebih mendalam terkait tesis kami.

Adapun Ucapan Terima Kasih kami sampaikan kepada berbagai pihak yang telah mendukung kelancaran studi kami mulai dari proses menimbah ilmu sampai selesainya penulisan tesis ini yaitu :

1. Kepada **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** sebagai Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr.-Ing. Ir. Herman Parung, M.Eng.** sebagai wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi, **Prof. Dr. Hamka Naping, MA.** sebagai wakil Dekan Bidang

Administrasi Umum dan Keuangan, **Prof. Muhammad Amri, Ph.D., SE., MA.** sebagai wakil Dekan Bidang Kemahasiswaan, Alumni dan Kemitraan, dan **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc** sebagai Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Biomedik yang telah memberikan ilmu, dan arahan kepada kami dalam menyelesaikan tesis ini.

2. Kepada yang terkasih pasangan hidup saya **Heriyadi Hasanuddin, S.T**, anak saya **Rayyan Bukhari H**, yang setiap hari memberikan motivasi dan doanya, kepada orang tua saya **H. Kamaruddin Dg. Tenga, Hj. Kamaria Dg. Baji**, mertua saya **Ir. Hasanuddin M.T**, dan **Hj. Hasmiati SMHK**, yang telah memberikan dukungan dan dengan penuh kesabaran dan keikhlasan dalam menemani saya menyelesaikan studi ini.
3. Kepada teman-teman seperjuangan dalam menempuh pendidikan Magister Ilmu Biomedik terkhusus Konsentrasi Biokimia dan Biologi Molekuler yaitu **Dr. Makkasau, M.Kes** dan **dr. Dian Ekayanti Astari**, atas kerjasama dan motivasinya selama ini, serta kepada teman satu penelitian saya **dr. Arlina Wiyatama, M.Biomed** atas segala kebaikan dan kerjasama yang baik selama proses penelitian.
4. Kepada laboran di Laboratorium Biokimia dan laboran di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah meluangkan waktunya dan memberi bantuan dan kemudahan selama proses penelitian.

5. Kepada Bapak dan Ibu staf akademik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan pelayanan terkait segala hal administratif mulai dari awal studi hingga proses wisuda.

Akhir kata saya ucapkan permohonan maaf apabila ada kata atau perbuatan yang kurang berkenan selama kami berproses dalam menempuh pendidikan. Semoga tulisan kami ini bermanfaat bagi semua kalangan, dan dapat mendorong peneliti lain dalam membuat tulisan terkait restriksi kalori dan penuaan. Sampai jumpa di tulisan kami selanjutnya.

Wassalamualaikum Warohmatullahi Wabarokatuh

Makassar, Januari 2022

Nurliana

ABSTRAK

NURLIANA. Efek Restriksi Kalori dan Puasa *Intermittent* terhadap Profil Lipid dan Berat Badan Tikus Wistar Jantan (dibimbing oleh Syahrijuita Kadir dan Ika Yustisia)

Penuaan adalah penurunan fungsional fisiologis bergantung pada waktu yang mempengaruhi organisme hidup. Obesitas merupakan faktor resiko utama penyakit serius yang diderita lansia seperti kardiovaskuler dan diabetes. Obesitas berkaitan dengan ketidakstabilan profil lipid dan berat badan. Restriksi kalori merupakan pengurangan asupan makanan tanpa malnutrisi. Upaya preventif dapat dilakukan dengan restriksi kalori, yang memiliki berbagai macam rejimen seperti restriksi kalori mimetik dan puasa *intermittent*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek restriksi kalori, restriksi kalori mimetik, dan puasa *intermittent* terhadap profil lipid dan berat badan pada tikus Wistar tua jantan.

Teknik sampling menggunakan *simple random sampling*, dengan metode *pre and post test with controlled group design*. Sampel penelitian berjumlah 24 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu KO (kontrol), RK (restriksi kalori), RM (restriksi kalori mimetik), dan PI (puasa *intermittent*). Hasil penelitian setelah 30 hari perlakuan, tikus masih sehat dan beraktifitas normal serta ada penurunan berat badan pada kelompok RK ($p < 0.05$) dan PI ($p < 0.05$). Pada kadar trigliserida terjadi penurunan pada kelompok KO dan RM ($p < 0.05$). Kadar kolesterol total terjadi penurunan pada kelompok KO, RK, RM dan PI ($p < 0.05$). Kadar kolesterol LDL mengalami penurunan pada kelompok KO dan PI ($p < 0.05$). Kadar kolesterol HDL mengalami peningkatan pada kelompok KO, RK, dan PI ($p < 0.05$). Restriksi kalori memberikan efek yang baik terhadap kestabilan berat badan dan profil lipid, namun dari penelitian ini diketahui puasa *intermittent* memberikan pengaruh signifikan pada kolesterol total, kolesterol LDL, dan kolesterol HDL dibandingkan kelompok lainnya.

Kata Kunci : restriksi kalori, restriksi kalori mimetik, *puasa intermittent*, profil lipid, dan penuaan.

ABSTRACT

NURLIANA. Effects of Calorie Restriction and Intermittent Fasting on Lipid Profile and Weight of Male Wistar Rats (supervised by Syahrijuita Kadir dan Ika Yustisia)

Aging is decrease physiological function depending on time that affects living organisms. Obesity is a major risk factor for serious diseases suffered by the elderly, such as cardiovascular and diabetes. Obesity is associated with an unstable lipid profile and body weight. Calorie restriction is a reduction in food intake without malnutrition. Preventive efforts can be carried out by calorie restriction, which has a variety of regimens such as mimetic calorie restriction and intermittent fasting. This study aims to determine the effect of calorie restriction, mimetic calorie restriction, and intermittent fasting on lipid profiles and body weight in old male Wistar rats.

The sampling technique used simple random sampling, with method of pre and post test with controlled group design. The research sample consisted of 24 male Wistar rats which were divided into 4 groups, namely KO (control), RK (calorie restriction), RM (mimetic calorie restriction), and PI (intermittent fasting).

The results of the study after 30 days of treatment, the rats were still healthy and had normal activities and there was a decrease in body weight in the RK ($p < 0.05$) and PI ($p < 0.05$) groups. There was a decrease in triglyceride levels in the KO and RM groups ($p < 0.05$). Total cholesterol levels decreased in the KO, RK, RM and PI groups ($p < 0.05$). LDL-cholesterol levels decreased in the KO and PI groups ($p < 0.05$). HDL-cholesterol levels increased in the KO, RK, and PI groups ($p < 0.05$). Calorie restriction has a good effect on weight stability and lipid profile, but from this study it is known that intermittent fasting has a more significant effect on total cholesterol, LDL-cholesterol, and HDL cholesterol than the other groups.

Keywords: calorie restriction, mimetic calorie restriction, intermittent fasting, lipid profile, and aging.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1Error!
Bookmark not defined.	
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penuaan.....	6
2.2 Obesitas	10
2.3 Restriksi Kalori	10
2.4 Restriksi Kalori Mimetik	12
2.5 Puasa <i>Intermittent</i>	16
2.6 Profil Lipid	18
2.7 Tikus Putih Jantan Galur Wistar	20
2.8 Kerangka Teori.....	22
2.9 Kerangka konsep	23
BAB III METODE PENELITIAN	23
3.1 Desain Penelitian	24
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
3.3 Populasi Penelitian	24

3.4	Subyek Penelitian	25
3.5	Alat dan Bahan Penelitian	27
3.6	Prosedur Kerja.....	27
3.7	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	34
3.8	Alur Penelitian.....	34
3.9	Analisis Data.....	35
4.0	Persetujuan Etik	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		36
4.1	Hasil penelitian	36
4.2	Pembahasan	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		52
5.1	Kesimpulan	52
5.2	Saran	52
DAFTAR PUSTAKA		54
LAMPIRAN		59

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Tipe <i>downstream</i> restriksi kalori mimetik	13
2.	Tipe <i>upstream</i> restriksi kalori mimetik	13
3.	Tipe-tipe rejimen puasa <i>intermittent</i>	17
4.	Data fisiologis tikus Wistar jantan	21

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	<i>The Hallmark of Aging</i>	7
2.	Tipe upstream restriksi kalori mimetik Interkoneksi fungsional antara <i>The Hallmarks of Aging</i>	8
3.	Intervensi yang dapat memperpanjang umur manusia	9
4.	Mekanisme metformin terkait penuaan	15
5.	Grafik Hasil Pengukuran Berat Badan	36
6.	Grafik Hasil Pemeriksaan Kolesterol	38
7.	Grafik Hasil Pemeriksaan Trigliserida	39
8.	Grafik Hasil Pemeriksaan Kolesterol LDL	41
9.	Grafik Hasil Pemeriksaan Kolesterol HDL	42

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Rekomendasi Etik Penelitian	13
2.	Data Hasil Analisa Statistik	13
3.	Daftar Riwayat Hidup	17
4.		18

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
WHO	World Health Organization
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
TG	Trigliserida
AMPK	Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase
NCD	Non Communicable Disease
UV	Ultra Violet
dkk	dengan kawan-kawan
2DG	Dua deoksi D-glukosa
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa Beta
ATP	Adenosine Triphosphate
ADF	Alternate Day Fasting
DNA	Deoxyribo Nucleid Acid
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
CREB	The cAMP-response element binding protein
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CVD	Cardiovaskuler Disease
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma Co activator 1-alpha
FoxO	Transcription factors of the forkhead box, class O

BAB I

PENDAHULUAN

Gangguan progresif fungsi seluler, yang diikuti oleh perubahan beberapa jalur molekuler dan peningkatan kerentanan sel terhadap cedera merupakan tanda-tanda fisiologis dari penuaan. Penuaan sering diikuti oleh kebiasaan hidup terhadap makanan. Sebagai contoh, penambahan berat badan berlebih akibat konsumsi kalori yang tinggi dapat meningkatkan insiden patologi terkait usia seperti penyakit kardiovaskuler, diabetes, stroke, dan kanker. Obesitas dikaitkan dengan gangguan fungsi dari sebagian besar sistem organ dan kematian dini. Prevalensi obesitas di seluruh dunia, telah meningkat tajam selama beberapa dekade terakhir. Obesitas sangat berkaitan dengan peningkatan profil lipid dalam tubuh. Peningkatan berat badan, menyebabkan hal negatif terhadap keseimbangan energi dan meningkatkan beberapa faktor risiko metabolik. Restriksi kalori pada manusia memberi efek yang menguntungkan terhadap metabolisme hormon, dan perubahan fungsional tetapi sulit untuk mengetahui jumlah atau kebutuhan kalori, massa lemak tubuh yang optimal untuk memperpanjang usia.

1.1 Latar belakang

Penuaan adalah menurunnya fungsi fisiologis dari suatu organisme akibat perubahan waktu, dan didukung oleh perubahan beberapa jalur molekuler, merupakan faktor resiko utama untuk berbagai penyakit tidak menular. Pola hidup yang tidak sehat dapat mempengaruhi penuaan.(Rattan 2014) Peningkatan asupan kalori dan obesitas seiring dengan bertambahnya penyakit diabetes, stroke, kanker, dan penyakit kardiovaskuler. Sebagai upaya pencegahan sebaiknya kita menjaga kadar profil lipid tubuh kita tetap normal dan

melaksanakan diet restriksi kalori, sehingga dapat mencegah dan mengurangi tingkat keparahan suatu penyakit.(Patterson et al. 2016)

Pada tahun 2005-2010 angka harapan hidup penduduk Indonesia adalah 69,1 tahun, selanjutnya pada tahun 2010-2015 meningkat sedikit menjadi 70,1 tahun, lalu pada tahun 2030-2035 diperkirakan akan terus meningkat menjadi 72,2 tahun. Angka harapan hidup orang Indonesia menjadi urutan ke-6 di ASEAN (*Association of Southeast Asian Nations*), setelah Singapura, Thailand, Malaysia, Brunei Darussalam, dan Vietnam. Di Asia Tenggara Singapura berada pada urutan pertama, namun secara global masih dimenangkan oleh Jepang berkisar 81,1 tahun.(Syarifudin 2020)

Peningkatan angka harapan hidup yang seiring dengan bertambahnya kejadian penyakit tidak akan memberikan manfaat yang menguntungkan.(Armida S. Alisjahbana, Suryamin 2013) Oleh karena itu semakin bertambahnya populasi lansia dapat mengakibatkan masalah apabila tidak seiring dengan perilaku preventif terhadap penyakit. Diet restriksi kalori merupakan salah satu intervensi paling berpengaruh untuk memperpanjang hidup.(Pangkahila 2013) Tujuan kita bersama memiliki informasi cukup tentang intervensi pengobatan untuk mengembangkan prediksi strategi yang memungkinkan pendekatan pengobatan yang disesuaikan untuk mengoptimalkan penuaan yang sehat di Indonesia. (Perez-Matos and Mair 2020)

Sesuai dengan *World Health Organization* (WHO), ada 2,3 miliar lansia menderita *overweight*, dan 700 juta lebih lansia yang obesitas. Kebanyakan lansia yang termasuk dalam kelompok sosial ekonomi menengah dan tinggi rentan terhadap obesitas dan komplikasi yang berkaitan dengan obesitas, akibat pola hidup yang kurang aktifitas dan olahraga. Obesitas merupakan faktor risiko penyebab timbulnya dan meningkatnya keparahan penyakit tidak menular. Ini adalah masalah kesehatan lansia secara global hampir di semua negara. Pada

usia lanjut, obesitas berkontribusi pada awal morbiditas kronis dan gangguan fungsional yang menyebabkan kematian dini.(Amarya S and Sabharwal 2018) Peningkatan kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol LDL, serta penurunan kolesterol HDL dipengaruhi oleh obesitas. Distribusi lemak regional berpengaruh penting terhadap penyakit jantung koroner dan gangguan metabolik lainnya.(Kurniawan et al. 2018)

Setiap orang menginginkan umur panjang dan sehat, dan banyak peneliti telah meneliti metode untuk mengatasi dan memperlambat proses penuaan. Intervensi paling jelas untuk memperlambat penuaan adalah dengan restriksi kalori. Restriksi kalori dikenal sebagai diet. Batasannya adalah pengurangan asupan makanan tanpa malnutrisi. Namun untuk melakukan restriksi kalori jangka panjang sulit dipertahankan oleh manusia, sehingga diperlukan suatu zat yang dapat memberikan efek restriksi kalori tanpa diet. Zat inilah selanjutnya disebut restriksi kalori mimetik. Salah satunya adalah metformin. Metformin dikenal meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi produksi glukosa hati, fenotipe mirip dengan restriksi kalori.(Smith et al. 2010) Metformin juga baik dalam menghambat enzim mitokondrial dan meaktivasi AMPK dan meningkatkan regulasi dari AMPK sehingga dapat meningkatkan masa hidup dari organisme.(Kalra, Jacob, and Gupta 2016)

Hewan tikus adalah hewan pertama yang diteliti untuk mengetahui manfaat restriksi kalori pada penuaan. Tikus putih memiliki kemiripan yang tinggi dengan penyakit dan metabolisme manusia.(Dr. Pallav Sengupta, Department of Physiology 2013) Pada penelitian ini digunakan tikus tua yang berwarna putih dan berjenis kelamin jantan, dengan galur wistar yang berusia sekitar 14 hingga 18 bulan, dengan berat 250 hingga 300 gram. Pemilihan umur 14 bulan berdasarkan konversi umur tikus ke manusia, 12 bulan setara dengan 30 tahun pada manusia dimana proses penuaan telah dimulai.

Oleh karena itu penting untuk melakukan pendekatan melalui penelitian untuk menerjemahkan ilmu dasar biologi penuaan ke terapi yang dapat digunakan oleh manusia, yang dapat diaplikasikan ke kehidupan sehari-hari terkait penuaan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup. Penelitian mengenai efek restriksi kalori, dan puasa *intermittent* terhadap profil lipid telah sering dilakukan, namun penelitian yang membandingkan secara langsung efek dari restriksi kalori, dan puasa *intermittent* dalam satu penelitian belum ditemukan.

1.2 Rumusan masalah

Sesuai dengan *World Health Organization* (WHO), ada 2,3 miliar lansia menderita *overweight*, dan 700 juta lebih lansia mengalami obesitas. Diet restriksi merupakan intervensi yang paling handal menuju penuaan yang sehat. Dan peningkatan angka harapan hidup orang Indonesia yang seiring bertambahnya kejadian penyakit tidak menular menjadi latar belakang penelitian ini, dan adapun rumusan masalah dari penelitian ini diuraikan sebagai berikut :

1. Bagaimana efek restriksi kalori dan puasa *intermittent* terhadap perubahan berat badan pada tikus Wistar?
2. Bagaimana efek restriksi kalori dan puasa *intermittent* terhadap profil lipid pada tikus Wistar?
3. Bagaimana efek restriksi kalori dan puasa *intermittent* terhadap perbedaan profil lipid pada tikus Wistar?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui efek restriksi kalori dan puasa *intermittent* terhadap berat badan dan profil lipid pada tikus Wistar.

1.3.2. Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui efek restriksi kalori, restriksi kalori mimetik, puasa *intermittent*, dan diet *ad libitum* terhadap berat badan pada tikus Wistar.
- b. Untuk mengetahui perbandingan efek restriksi kalori, restriksi kalori mimetik, puasa *intermittent*, dan diet *ad libitum* terhadap profil lipid pada tikus Wistar.
- c. Untuk mengetahui efek restriksi kalori, restriksi kalori mimetik, puasa *intermittent*, dan diet *ad libitum* terhadap perbedaan profil lipid pada tikus Wistar.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Pengembangan ilmu

Sebagai penambah data ilmiah mengenai efek restriksi kalori, dan puasa *intermittent* terhadap perubahan profil lipid dan berat badan pada tikus Wistar.

1.4.2 Aplikasi

Pembuktian mengenai efek restriksi kalori dan puasa *intermittent* terhadap profil lipid dan berat badan pada tikus Wistar, dapat menjadi dasar penatalaksanaan obesitas dan pencegahan proses penuaan pada semua kalangan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penuaan

Pemahaman seseorang tentang biologi penuaan, baik sebagai penyakit atau sebagai proses yang meningkatkan timbulnya penyakit, memiliki implikasi serius sehubungan dengan strategi intervensi. Jika penuaan dianggap sebagai penyakit, maka dalam kondisi yang ideal dapat diobati sepenuhnya, dan keadaan bebas penyakit dapat dicapai. Namun, jika penuaan dipahami sebagai fenomena yang muncul secara progresif pada setiap individu yang bertahan melalui durasi kehidupan tertentu dalam kerangka evolusi, maka penuaan tidak dapat dianggap sebagai penyakit. (Rattan 2014)

Geroscience telah berevolusi sebagai bidang yang berfokus pada pencegahan *NCD (Non Communicable Disease)* seperti obesitas, diabetes, dan penyakit Alzheimer yang berkaitan dengan usia, berdasarkan pemikiran bahwa biologi *aging* merupakan faktor risiko bersama yang mungkin ditargetkan untuk menambah usia hidup sehat pada orang tua. (Pangkahila 2013) Menargetkan mekanisme yang mendasari efek perpanjangan usia terhadap diet restriksi yaitu mengurangi asupan makanan tanpa gizi buruk atau kekurangan gizi, tetap menjadi satu-satunya intervensi menjanjikan yang dapat memperpanjang penuaan yang sehat. (Perez-Matos and Mair 2020)

Penuaan dikonsepsikan menjadi dua yaitu penuaan primer dan penuaan sekunder, dan sulit untuk memisahkan keduanya. Penuaan primer merupakan penurunan progresif dalam struktur fisik dan fungsi biologis yang terjadi seiring bertambahnya usia sendiri, terlepas dari faktor lain. Seperti penurunan kepadatan

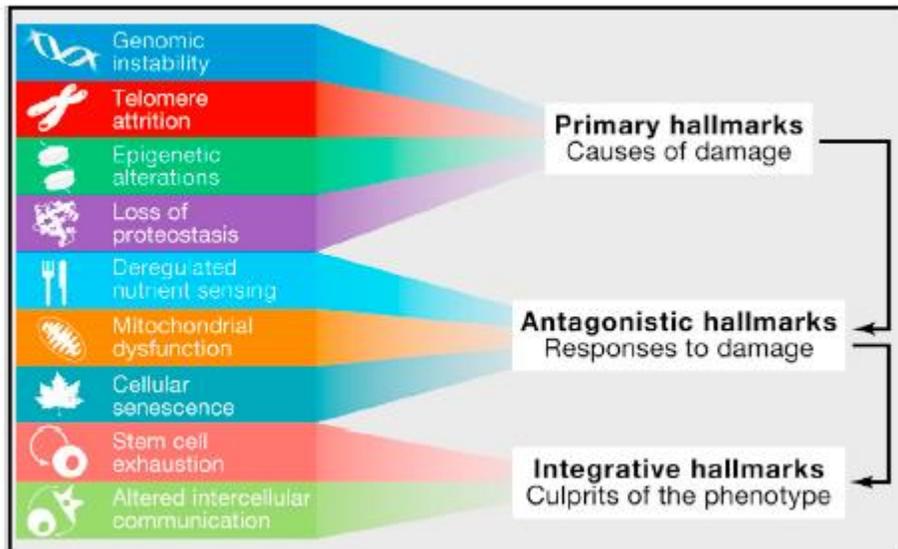
mineral tulang, penurunan massa otot dan lemak perut, serta penurunan fungsi ginjal, jantung, dsb. Penuaan sekunder merupakan kerusakan yang dipercepat dalam struktur organ dan fungsi yang diperantarai oleh penyakit, seperti diabetes, hipertensi, dan faktor gaya hidup, paparan sinar UV berlebih dan merokok. (Calment 2007)

Penuaan merupakan proses fisiologis yang ditandai dengan gangguan progresif fungsi seluler, didukung oleh perubahan beberapa jalur molekuler, yang mengarah ke peningkatan kerentanan sel terhadap cedera. (Stallone et al. 2019) Kerusakan ini merupakan faktor resiko utama pada manusia yang dapat memicu penyakit kanker, diabetes, gangguan kardiovaskular, dan penyakit *neurodegenerative*. Ada sembilan *the hallmark of aging*, yang dapat kita lihat pada gambar berikut. (Blasco et al. 2013)



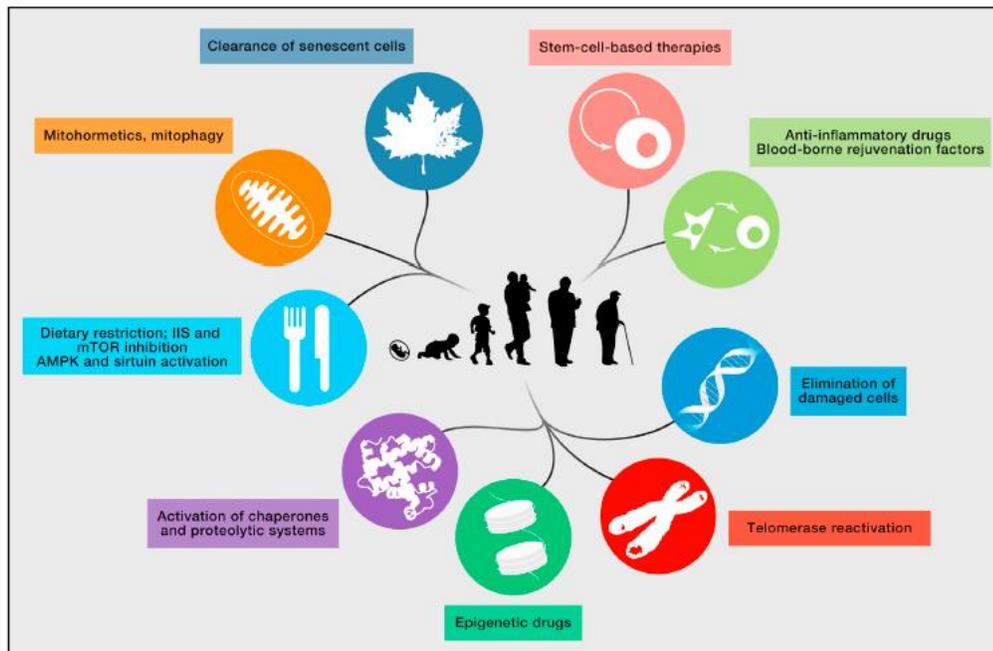
Gambar 1. *The hallmark of Aging* (Blasco et al. 2013)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746838> DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039

Proses hilangnya kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri dan mempertahankan struktur dan fungsinya agar tetap normal saat terjadi kerusakan bila diserang oleh jejas atau infeksi merupakan proses penuaan. (Dhamar Yudho Aji onesia 2008)



Gambar 2. Interkoneksi fungsional antara *the Hallmarks of Aging* (Blasco et al. 2013)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746838> DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039

Sembilan tanda penuaan dibagi lagi menjadi tiga bagian, pertama *primary hallmarks* dianggap sebagai penyebab utama kerusakan sel, kedua *antagonistic hallmarks* dianggap sebagai mekanisme respon kompensasi atau antagonis terhadap kerusakan sel. Respon ini awalnya mengurangi kerusakan, tetapi karena berlangsung kronik mereka mengalami kerusakan. Dan yang ketiga *integrative hallmarks* yakni keunggulan integratif yang merupakan hasil akhir dari dua kelompok sebelumnya dan pada akhirnya bertanggung jawab atas penurunan fungsional yang terkait penuaan. (Blasco et al. 2013)



Gambar 3. Intervensi yang dapat memperpanjang umur manusia(Blasco et al. 2013)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746838> DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039

Menurut WHO, penuaan secara biologis dilihat mulai dari embrio hingga kematian. Proses penuaan melibatkan berbagai perubahan fisiologis dalam tubuh seperti penyakit neurologis akibat penuaan saraf, karena kemampuan otak untuk mengirimkan pesan dan berkomunikasi berkurang, sehingga menimbulkan berbagai penyakit seperti Alzheimer, Parkinson, dan Stroke. Stroke adalah penyebab umum kematian di seluruh dunia. Gangguan kognitif pada lansia berhubungan dengan peningkatan risiko cedera, penurunan aktifitas fungsional sehari-hari dan peningkatan risiko kematian. Hal ini sering terjadi pada seseorang yang mengalami demensia ataupun penuaan secara fisiologis. Dapat pula terjadi perubahan fisiologis pada sistem indera khusus seperti presbiopia, presbikusis, kehilangan indera perasa, hiposmia, dan penurunan fungsi indera peraba, serta gangguan muskuloskeletal.(Amarya S and Sabharwal 2018)

2.2 Obesitas

Terdapat lebih dari 1,4 miliar orang dewasa yang mengalami berat badan berlebih dan 500 juta orang dewasa diklasifikasikan sebagai obesitas di seluruh dunia. Obesitas merupakan masalah kesehatan seluruh dunia yang berkembang dengan prevalensi yang meningkat pada dua populasi yaitu anak dan dewasa. (Clark et al. 1992)

Pada orang yang obesitas sering mengalami kelainan fraksi lipid berupa peningkatan kadar kolesterol, trigliserida, kolesterol LDL dan penurunan kolesterol HDL. Obesitas menjadi masalah yang serius karena merupakan faktor resiko komorbid penyakit diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler, kolelitiasis, kanker, osteoarthritis dan gangguan pernapasan. (Dewi 2008)

2.3 Restriksi kalori

Restriksi kalori pada manusia memberi efek yang menguntungkan terhadap metabolisme hormon, dan perubahan fungsional, tetapi sulit untuk mengetahui jumlah atau kebutuhan kalori/massa lemak tubuh yang optimal untuk memperpanjang umur. Dan restriksi kalori moderat pada orang yang gizi kurang atau buruk dapat memberi efek yang berbahaya. (Calment 2007)

Restriksi kalori telah dikenal selama lebih dari 70 tahun untuk memperpanjang masa hidup dan menunda penyakit pada hewan tikus. Pemberian metformin dalam tikus telah terbukti dapat memperlambat insiden dan perkembangan kanker, mengurangi penyakit kardiovaskular dan memperpanjang umur. Meski demikian, studi rentang hidup restriksi kalori, dengan metode kontrol acak jangka panjang pada manusia sangat sulit diterapkan. Jika terbukti bermanfaat untuk kesehatan dan umur panjang pada manusia, lingkungan yang kelebihan energi, peningkatan obesitas menunjukkan bahwa manusia tidak mau

atau tidak dapat secara sukarela menjalani jumlah dan durasi pembatasan yang biasanya diperlukan untuk mengamati manfaat dalam penelitian laboratorium. Dengan demikian, kelayakan restriksi kalori pada manusia, terutama dalam skala seumur hidup, tidak praktis dan sejauh ini tidak terbukti. Dengan mengingat kesulitan-kesulitan ini, pencarian restriksi kalori mimetik, senyawa, atau kondisi yang mengakibatkan efek menguntungkan restriksi kalori tanpa pembatasan asupan makanan atau kalori sedang berlangsung.(Smith et al. 2010)

Secara eksperimental, restriksi kalori berarti pengurangan asupan kalori sebesar 10-30% jika dibandingkan dengan diet *ad libitum*. Perpanjangan umur dalam menanggapi restriksi kalori diperkirakan disebabkan oleh penurunan angka kematian, spesifik terkait usia. Dipercaya secara luas bahwa restriksi kalori menunda timbulnya penurunan terkait usia di banyak spesies, serta insiden penyakit terkait usia seperti kanker, diabetes, aterosklerosis, penyakit kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif lainnya. Restriksi kalori mempengaruhi perilaku, fisiologi hewan, dan aktifitas metabolisme seperti modulasi hiperglikemia dan hiperinsulinemia, serta meningkatkan sensitifitas insulin.(Lee and Min 2013)

Restriksi kalori adalah intervensi paling andal untuk mencegah gangguan terkait usia dan memperpanjang umur. Pengurangan kalori sebesar 10-30% dibandingkan dengan diet *ad libitum* yang diketahui memperpanjang umur berbagai spesies dari ragi hingga hewan coba seperti tikus. Ada indikasi bahwa manfaat pembatasan kalori terkait dengan perubahan laju metabolisme dan akumulasi *reactive oxygen species*. Ada beberapa persinyalan molekuler yang mendasari dan memediasi manfaat restriksi kalori seperti, *insulin-like growth factor*, *target of rapamycin pathway*, *adenosine monophosphate activated protein kinase*, dan jalur *sirtuin*.(Lee and Min 2013)

2.4 Restriksi kalori mimetik

Restriksi kalori mimetik meniru efek biokimia dari kekurangan nutrisi, mengurangi asetilasi lisin protein seluler, sehingga memicu autofagi. Pengobatan dengan restriksi kalori mimetik hidroksisitat, penghambat *ATP-Citrat Lyase*, menyebabkan penipisan sel T regulasi (yang mengurangi imunitas anti kanker) dari *autophagy-competent*, tetapi tidak *autophagy-deficient*.(A., Shafiq 2017)

Restriksi kalori dan makanan tradisional yang memiliki potensi efek restriksi kalori mimetik seperti ubi jalar, makanan kaya karotenoid, dan kunyit, terbukti terlibat dalam pemeliharaan kesehatan penuaan orang Okinawa di Jepang. Dasar biologis dari fenomena restriksi kalori belum diketahui, tetapi mungkin terkait dengan jalur biologis yang mengurangi nutrisi, yang memodulasi pertumbuhan dan sistem biologis yang bertanggung jawab untuk ketahanan stres hingga penuaan. Konsensus yang berkembang mendukung hipotesis bahwa asupan nutrisi yang rendah ini menyebabkan “hormesis”, stres tingkat rendah, yang memicu peningkatan regulasi jalur biologis yang tahan terhadap stres, yang mencakup pengkodean gen FOXO3 dan MTOR. Kedua kode gen tersebut mengkode faktor transkripsi yang mempengaruhi umur panjang pada model organisme penuaan. Menariknya, FOXO3 adalah satu dari dua gen yang pernah ada secara konsisten terbukti mempengaruhi umur panjang dalam populasi manusia yang beragam dan sangat diatur oleh restriksi kalori. FOXO3 bertindak sebagai gen pemeriksaan kunci di jalur pensinyalan insulin-IGF-1 dan membantu mengatur metabolisme, stres oksidatif, siklus sel, apoptosis dan mekanisme lain yang bertanggung jawab untuk kelangsungan hidup sel dan organisme.(Willcox BJ 2016)

Bahkan jika restriksi kalori memperpanjang umur manusia, sulit untuk menerapkan restriksi kalori jangka panjang pada manusia. Oleh karena itu, lebih disukai untuk mengembangkan metode atau senyawa yang memproduksi efek restriksi kalori tanpa membatasi jumlah makanan. Konsep restriksi kalori mimetik

diusulkan oleh Lane et al. Melalui sebuah studi tentang 2-deoksi-D-glukosa (2DG), yang menunjukkan bioaktivitas pada tikus. Restriksi kalori mimetik menunjukkan efek sistemik restriksi kalori dan secara luas tidak hanya mencakup senyawa tetapi juga metode seperti operasi bariatrik atau latihan. (Shintani et al. 2018)

Tabel. 1 Tipe *downstream* restriksi kalori mimetik

Compound	Mode of Action
Metformin (antidiabetic drug)	AMPK activation
Rapamycin (immunosuppressant drug)	mTOR inhibition
Resveratrol (food component)	Sirtuin activation
Polyamines (food component)	Epigenetic control
Oxaloacetic acid (dietary supplement)	Redox balance

AMPK: AMP-activated protein kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin.

Source : (Shintani et al. 2018) 10.3390/nu10121821

Tabel. 2 Tipe *upstream* restriksi kalori mimetik

Compound	Mode of Action
Chitosan (dietary supplement)	Glucose diminution
Acarbose (antidiabetic drug)	Glycosidase inhibition
2-Deoxy-D-glucose (anticancer drug)	Glycolysis inhibition
D-Glucosamine (dietary supplement)	Glycolysis adjustment
D-Allulose (food component)	Glycolysis improvement
SGLT2 inhibitor (antidiabetic drug)	Glucose excretion

SGLT2: Sodium-glucose cotransporter 2.

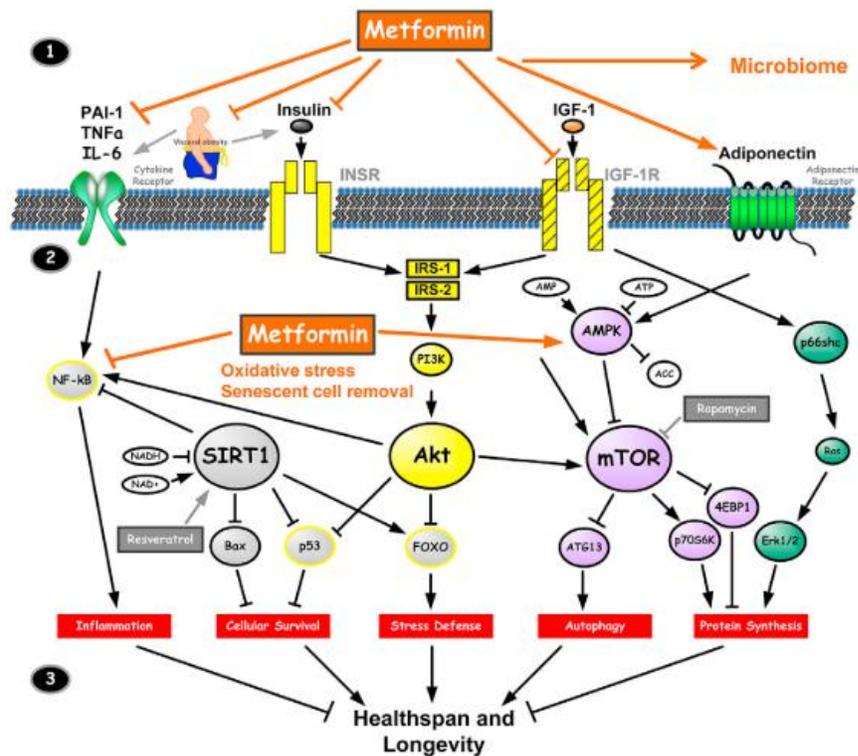
Source : (Shintani et al. 2018) 10.3390/nu10121821

Metformin adalah golongan obat biguanid yang digunakan sebagai terapi pada penderita diabetes untuk meningkatkan sensitifitas insulin sehingga dapat menstabilkan gula darah dalam tubuh. Obat ini juga sering difungsikan sebagai anti-inflamasi dengan menghambat NF- κ B melalui blokade jalur PI3K/Akt, dan kanker seperti kanker payudara, kolorektal, dan pankreas. Setidaknya beberapa

efek metformin dimediasi oleh AMPK. Metformin secara sementara menghambat rantai pernapasan mitokondria, meningkatkan rasio AMP/ATP intraseluler, dan mengaktifkan AMPK. AMPK umumnya mempromosikan reaksi katabolik yang menghasilkan ATP dan menekan reaksi anabolik dan konsumsi ATP. Di hati, glukoneogenesis dan sintesis asam lemak ditekan, sementara oksidasi dipromosikan. Di otot rangka dan jaringan adiposa, AMPK mendorong translokasi glukosa transporter tipe 4 ke membran sel dan merangsang pengambilan glukosa.(Shintani et al. 2018)

Menurut Campbell et al. menunjukkan bahwa penderita diabetes diberikan metformin memiliki semua penyebab kematian yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diabetes dan penderita diabetes yang diberikan terapi bukan metformin. Selain itu, pengguna metformin memiliki insiden kanker yang lebih rendah dibandingkan subjek yang tidak diabetes, dan kejadian penyakit kardiovaskular berkurang dibandingkan pada pasien dengan diabetes yang diberikan terapi bukan metformin. Penurunan tanda penuaan yang jelas terkait dengan penggunaan metformin menunjukkan bahwa metformin memperpanjang hidup dan meningkatkan kesehatan dengan bertindak sebagai sebuah antioksidan.(Shintani et al. 2018)

Metformin adalah obat yang biasa diresepkan untuk mengobati pasien diabetes tipe 2. Disini kita menunjukkan bahwa pengobatan jangka panjang dengan metformin (0,1% b/b dalam makanan) dimulai pada usia paruh baya memperpanjang rentang kesehatan dan umur mencit jantan, sedangkan dosis yang lebih tinggi (1% b / b) bersifat toksik.(Smith et al. 2010)



Gambar 4. Mekanisme Metformin terkait penuaan (Barzilai et al. 2016)
 Pubmed, DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.011

Pengobatan dengan metformin meniru beberapa manfaat pembatasan kalori, seperti meningkatkan kinerja fisik, meningkatkan sensitifitas insulin, dan mengurangi kepadatan rendah lipoprotein dan kadar kolesterol tanpa penurunan asupan kalori. Pada tingkat molekuler, metformin meningkatkan aktifitas protein kinase yang diaktifkan AMP dan meningkatkan antioksidan perlindungan, menghasilkan pengurangan akumulasi kerusakan oksidatif dan peradangan kronis. Hasil kami menunjukkan bahwa tindakan ini mungkin berkontribusi pada efek menguntungkan dari metformin pada perpanjangan usia yang sehat. Temuan ini sesuai dengan arus data epidemiologi dan meningkatkan kemungkinan intervensi berbasis metformin untuk mempromosikan penuaan yang sehat. (Barzilai et al. 2016)

2.5 Puasa *intermittent*

Penelitian menunjukkan banyak sistem organ merespons puasa *intermittent* dengan cara memungkinkan organisme untuk mentolerir atau mengatasi tantangan dan kemudian mengembalikan homeostasis. Paparan berulang pada periode puasa menghasilkan respons adaptif yang bertahan lama dan memberikan perlawanan terhadap tantangan berikutnya. Sel merespons puasa *intermittent* dengan melibatkan respons stres adaptif terkoordinasi yang mengarah pada peningkatan ekspresi pertahanan antioksidan, perbaikan DNA, kontrol kualitas protein, biogenesis dan autofagi mitokondria, dan regulasi peradangan. Perubahan jalur pensinyalan lain yang dipengaruhi oleh puasa *intermittent* dalam satu atau banyak tipe sel mungkin termasuk: pengurangan pensinyalan mTOR, peningkatan fungsi mitokondria, stimulasi biogenesis mitokondria, dan peningkatan regulasi jalur CREB, BDNF, dan *autophagy*.(Mattson MP, Longo VD 2016)

Puasa *intermittent* memiliki berbagai macam rejimen. Salah satu diantaranya protokol *alternate day fasting (ADF)* meningkatkan toleransi glukosa dan sensitifitas insulin, meskipun tikus pada hari puasa kurang toleran terhadap glukosa dibandingkan tikus yang sama pada hari makan. Tikus puasa hari alternatif pada hari puasa memiliki insulin yang bersirkulasi rendah, tetapi memiliki respon yang ditingkatkan terhadap tes toleransi glukosa yang dibantu insulin, menunjukkan bahwa toleransi glukosa yang terganggu mungkin disebabkan oleh produksi insulin yang tidak mencukupi. Pada hari-hari makan, tikus puasa hari alternatif adalah yang paling hangat, memiliki denyut jantung lebih tinggi dan menunjukkan ekspresi gen hati dan leptin yang bersirkulasi yang sangat mirip dengan tikus yang diberi diet tinggi lemak. Namun, pada hari-hari puasa, mereka adalah yang paling baik, memiliki denyut jantung paling lambat, dan menunjukkan ekspresi gen hati dan leptin yang bersirkulasi yang sangat mirip dengan tikus *Chow-Fed*. Secara kolektif, rejimen *ADF* dengan diet tinggi lemak pada tikus gemuk menghasilkan penurunan berat badan, peningkatan glukosa darah, dan

fluktuasi harian dalam parameter fisiologis dan biokimia yang dipilih pada tikus. (Bell and Swoap 2016)

Tabel 3 Tipe-tipe rejimen puasa *intermittent*

Types of intermittent fasting regimens that are hypothesized to impact health outcomes

Complete Alternate Day Fasting	These regimens involve alternating fasting days (no energy-containing foods or beverages consumed) with eating days (foods and beverages consumed ad-libitum).
Modified Fasting Regimens	Modified regimens allow for the consumption of 20–25% of energy needs on scheduled fasting days. This regimen is the basis for the popular 5:2 diet, which involves severe energy restriction for 2 non-consecutive days a week and ad libitum eating the other 5 days.
Time-Restricted Feeding	These protocols allow individuals to consume ad libitum energy intake within specific windows, which induces fasting periods on a routine basis. Studies of <3 meals per day are indirect examinations of a prolonged daily or nightly fasting periods.
Religious Fasting	A wide variety of fasting regimens are undertaken for religious or spiritual purposes.
Ramadan Fasting	A fast from dawn to sunset during the holy months of Ramadan. The most common dietary practice is to consume one large meal after sunset and one lighter meal before dawn. Therefore the feast and fast periods of Ramadan are approximately 12 hours in length.
Other Religious Fasts	Latter Day Saints followers routinely abstain from food and drink for extended periods of time. Some Seventh-day Adventists consume their last of 2 daily meals in the afternoon, resulting in an extended nighttime fasting interval that may be biologically important.

Source : (Patterson et al. 2016) HHS doi:10.1016/j.jand.2015.02.018.

Studi pada hewan dan manusia telah menunjukkan banyaknya manfaat kesehatan dari puasa *intermittent* bukan hanya hasil dari penurunan produksi radikal bebas atau penurunan berat badan. Sebaliknya, puasa *intermittent* memunculkan respon seluler adaptif yang dilestarikan secara evolusioner yang terintegrasi antar organ dengan cara meningkatkan regulasi glukosa, meningkatkan ketahanan terhadap stres, dan menekan peradangan. Selama puasa, sel-sel mengaktifkan jalur yang meningkatkan pertahanan intrinsik terhadap stres oksidatif dan metabolisme yang menghilangkan atau memperbaiki molekul yang rusak. Studi praklinis secara konsisten menunjukkan kemanjuran modifikasi penyakit dari puasa *intermittent* pada hewan coba pada berbagai gangguan kronis, termasuk obesitas, diabetes, penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit otak neurodegeneratif. (Cabo R 2019)

Hasil kesehatan yang menarik dari puasa *intermittent* adalah perubahan berat badan dan parameter metabolisme pada penyakit gangguan metabolik seperti penyakit jantung, diabetes, dan juga kanker. Secara singkat, rejimen puasa *intermittent* dihipotesiskan mempengaruhi regulasi metabolisme melalui efek pada biologi sirkadian, mikrobiota gastrointestinal, dan perilaku gaya hidup yang dapat dimodifikasi. Sampai saat ini, penelitian tentang pembatasan kalori dan puasa *intermittent* berfokus pada penuaan dan masa hidup. Setelah hampir satu abad penelitian tentang pembatasan kalori pada hewan, kesimpulan keseluruhannya adalah bahwa mengurangi asupan makanan secara kuat dapat meningkatkan masa hidup. (Cabo R 2019)

Puasa hari alternatif melibatkan "hari puasa" di mana tidak ada makanan atau minuman yang mengandung energi dikonsumsi, secara bergantian dengan hari-hari di mana makanan dan minuman dikonsumsi secara biasa. Puasa alternatif pada hewan juga mengurangi kadar kolesterol total plasma dan trigliserida, dan memiliki efek menguntungkan pada faktor risiko kanker seperti proliferasi sel. Satu studi meneliti lipid dengan hasil beragam, peningkatan kolesterol HDL dan trigliserida, tetapi meningkatkan kolesterol LDL. Satu dari dua penelitian menemukan peningkatan yang signifikan pada penanda inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa rejimen puasa *intermittent* mungkin merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk mengoptimalkan berat badan dan memaksimalkan kesehatan metabolisme bagi orang-orang yang dapat mentolerir interval tidak makan, atau makan sangat sedikit, pada waktu tertentu dalam rentan waktu tertentu. (Patterson et al. 2016)

2.6 Profil Lipid

Saat ini kita sedang mengalami epidemi obesitas global, dengan prevalensinya lebih dari dua kali lipat sejak 1980. Perkembangan obesitas sangat

berkaitan dengan beberapa komplikasi metabolik seperti resistensi insulin menyebabkan diabetes dan dislipidemia mengakibatkan penyakit jantung koroner. Homeostasis glukosa dan lipid dapat ditingkatkan melalui penurunan berat badan yang sederhana, yang dapat dicapai melalui *calorie energy restriksi (CER)*. Terlepas dari penurunan berat badan, regulasi metabolisme glukosa dan lipid juga bisa ikut berperan, dipengaruhi oleh manipulasi diet lainnya, termasuk perubahan waktu makan seperti puasa. (Antoni et al. 2020)

Pola makan tinggi lemak menyebabkan hiperlipidemia, suatu keadaan ditandai dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, dan penurunan kolesterol HDL. Lipoprotein adalah kompleks trigliserida dan kolesterol ester, yang dikelilingi oleh protein dan fosfolipid hidrofobik yang disebut apolipoprotein. Hiperlipidemia menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang dapat menyebabkan stroke, penyakit jantung, dan lainnya. Penyakit kardiovaskuler adalah masalah kesehatan yang menyebabkan kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan data (WHO), pada tahun 2030 diperkirakan 23,3 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular, sedangkan berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, memperlihatkan sebesar 7,2% prevalensi penyakit jantung secara nasional. (Sa'adah N, Purwani K 2018) (Sa'adah N, Purwani K 2018)

Pola makan tinggi lemak mengakibatkan hiperlipidemia, yang dapat dilihat dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, dan penurunan kolesterol HDL. (Sa'adah N, Purwani K 2018) Konsumsi lemak berlebih bisa meningkatkan kolesterol, kolesterol LDL dan trigliserida serta menurunkan kolesterol HDL. Salah satu cara untuk menurunkan kolesterol, kolesterol LDL dan trigliserida serta menaikkan kolesterol HDL dengan mengkonsumsi makanan yang kaya akan antioksidan. (Wurdianing, Nugraheni, and Rahfiludin 2014)

Terapi hiperlipidemia adalah diet dan menganut pola hidup sehat, diikuti dengan obat bila perlu. Banyak bahan alami dari tumbuhan telah digunakan

sebagai obat anti hiperlipidemia. Peran positif buah dan sayur sebagai nutrisi bagi kesehatan ditunjukkan dengan komponen fitokimia yang terkandung di dalamnya.(Sa'adah N, Purwani K 2018)

Kolesterol terdapat di semua jaringan dan lipoprotein plasma, hadir sebagai kolesterol bebas atau terikat pada asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Unsur ini disintesis dari *Acetilco A* dan akhirnya dikeluarkan dari tubuh dalam empedu sebagai garam kolesterol. Kolesterol bebas dikeluarkan dari jaringan oleh kolesterol HDL dan diangkut ke hati untuk diubah menjadi asam empedu. Hiperkolesterolemia ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol darah di atas normal. Pada tikus Wistar, kadar kolesterol darah yang normal adalah 10-54 mg/dl. Kolesterol LDL adalah jenis lipoprotein yang mengangkut lipid dari hati ke perifer di luar hati dan sering disebut sebagai kolesterol jahat. Kadar LDL yang tinggi meningkatkan risiko aterosklerosis.(Harini and Astirin 2009)

2.7 Tikus putih jantan galur Wistar

Intervensi restriksi kalori tikus pertama kali dilakukan melalui pengurangan makanan yang ditambah setiap hari, tetapi protokol puasa hari alternatif atau puasa *intermitent* kemudian dikembangkan. Intervensi puasa *intermitent* dipastikan memiliki efek menguntungkan seperti penurunan insulin sensitivitas, diabetes, dan berat badan, serta perpanjangan usia.(Lee and Min 2013)

Tabel. 4 Data Fisiologis Tikus putih Wistar

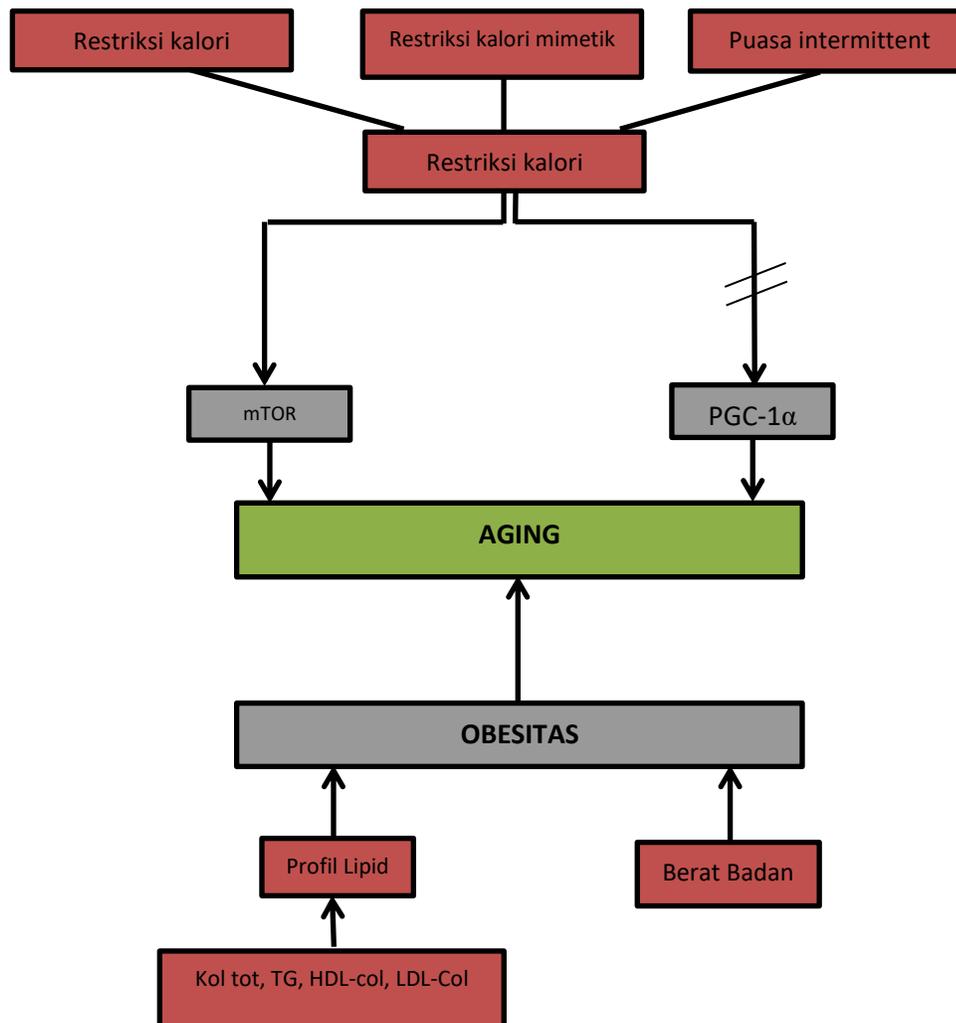
Kriteria	Nilai
Berat badan dewasa	Jantan : 300 – 400 gr Betina : 250 – 300 gr
Makan yang diperlukan	5 – 10 gr/100gr berat badan
Minuman yang diperlukan	10 ml/100gr berat badan
Lama Hidup	3 – 4 tahun
Detak Jantung	250 – 450 kali/menit
Tekanan Darah	
Sistol	84 – 134 mmHg
Diastol	60 mmHg
Glukosa	50 – 135 mg/dl

Source : (Hua, Chen. Jie and D 2015)

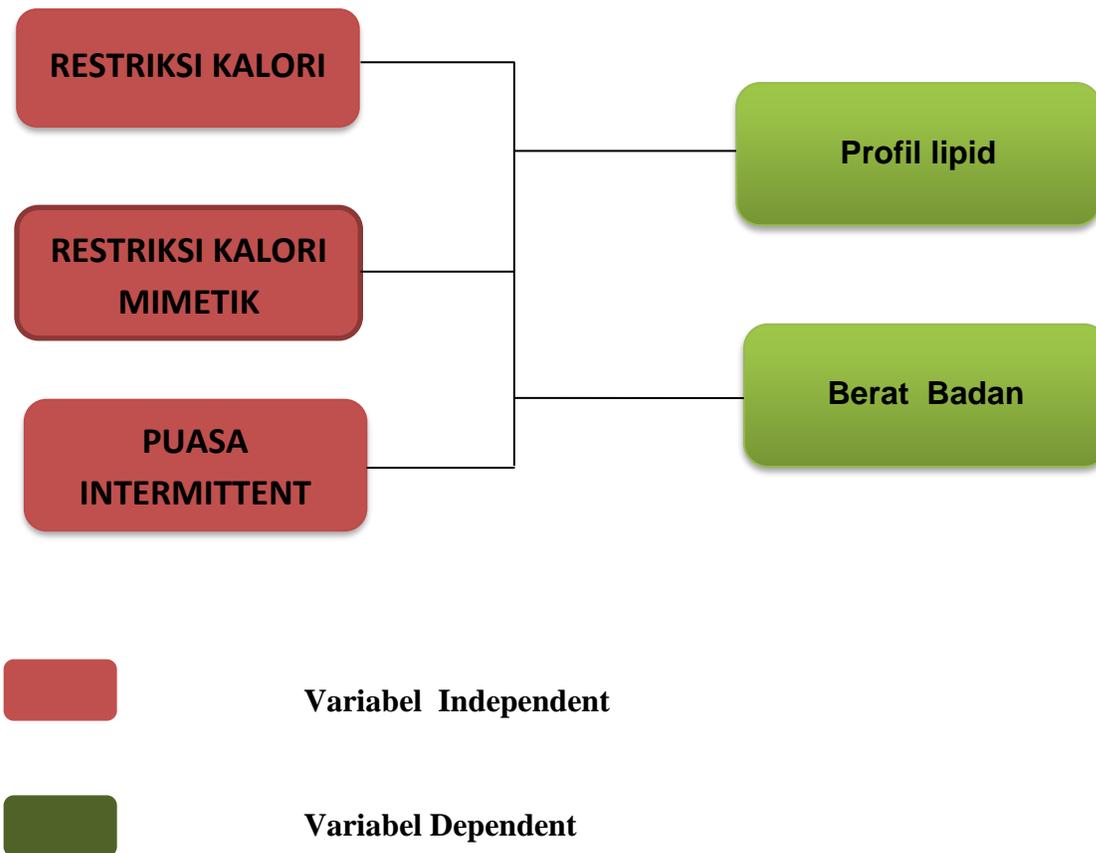
Pada akhir abad ke-18, tikus putih telah menjadi hewan coba yang paling umum digunakan dalam berbagai studi biomedis, karena ia diakui sebagai model sistem mamalia yang unggul. Namun, korelasi yang tepat antara usia tikus laboratorium dan manusia masih menjadi bahan perdebatan. *Rattus norvegicus* banyak ditemukan di Eropa pada tahun 1700. Pada tahun 1800-an, hewan ini digunakan untuk penelitian neuromedis di Amerika Serikat dan Eropa. Tikus laboratorium hidup sekitar 2-3,5 tahun (rata-rata 3 tahun), sedangkan angka harapan hidup manusia di seluruh dunia adalah 80 tahun, dengan negara yang berbeda tergantung pada kondisi sosial ekonominya. Oleh sebab itu, dengan menggabungkan rentang hidup mereka, dapat dihitung sebagai berikut: $(80 \times 365) / (3 \times 365) = 26,7$ hari manusia = 1 hari tikus; dan $365 / 26,7 = 13,8$ hari tikus = 1 tahun manusia. Jadi, satu tahun manusia hampir sama dengan dua minggu tikus (13,8 hari tikus) sambil melaporkan seluruh umur mereka. Berat seekor hewan terkadang dianggap sebagai indikator usianya. Namun, berat badan bukanlah

proksi akurat untuk usia. Oleh karena itu, dari data ini dapat dihitung bahwa: $7300/210 = 3,8$ hari manusia = 1 hari tikus, yang menunjukkan bahwa $365 / 34,8 = 10,5$ hari tikus = 1 tahun manusia. Jadi, pada tahap remaja, 10,5 hari untuk seekor tikus sama dengan satu tahun manusia. Jadi, $18.615/600 = 31,0$ hari manusia = 1 hari tikus dan $365/31 = 11,8$ hari tikus = 1 tahun manusia. Jadi, selama penuaan reproduksi, 11,8 hari tikus setara dengan satu tahun manusia. Jadi, dalam periode usia penuaan, 17,1 hari tikus sama dengan satu tahun manusia. (Dr. Pallav Sengupta, Department of Physiology 2013)

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



3.0 Hipotesis

1. Restriksi kalori dan kalori mimetik akan berpengaruh menurunkan profil lipid dan berat badan pada tikus Wistar jantan.
2. Puasa *Intermittent* akan berpengaruh menurunkan profil lipid dan berat badan pada tikus Wistar jantan.
3. Restriksi kalori lebih berpengaruh menurunkan profil lipid dibandingkan dengan puasa *intermittent*.