

KARYA AKHIR

**PENGARUH PUASA INTERMITEN DAN KADAR GLUKOSA
DARAH TERHADAP AKTIVITAS GELOMBANG ALFA
YANG DIUKUR DENGAN *QUANTITATIVE
ELECTROENCEPHALOGRAPHY (qEEG)* PADA
DEWASA MUDA YANG SEHAT**

***THE EFFECT OF INTERMITTENT FASTING AND BLOOD
GLUCOSE LEVELS ON ALPHA WAVE ACTIVITIES
MEASURED WITH QUANTITATIVE
ELECTROENCEPHALOGRAPHY IN HEALTHY YOUNG
ADULTS***

DWI ARIESTYA AYU SUMINAR



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PENGARUH PUASA INTERMITEN DAN KADAR GLUKOSA
DARAH TERHADAP AKTIVITAS GELOMBANG ALFA
YANG DIUKUR DENGAN *QUANTITATIVE
ELECTROENCEPHALOGRAPHY (qEEG)* PADA
DEWASA MUDA YANG SEHAT**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

DWI ARIESTYA AYU SUMINAR

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

PENGARUH PUASA INTERMITEN DAN KADAR GLUKOSA DARAH TERHADAP AKTIVITAS GELOMBANG ALFA YANG DIUKUR DENGAN QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY (qEEG) PADA INDIVIDU DEWASA MUDA YANG SEHAT

Disusun dan diajukan oleh :

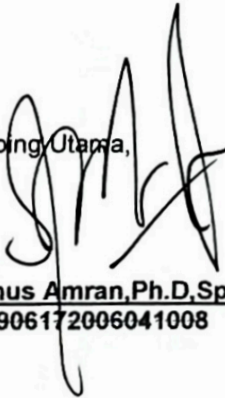
DWI AYU SUMINAR

C115216209

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Mei 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

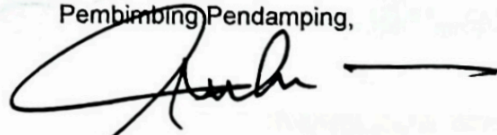
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM
NIP. 197906172006041008

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 196209211988111001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Unhas,



dr. Muh. Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 196209211988111001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. Budi, Ph.D, Sp.M(K), M. Med. Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Dwi Ariestya Ayu Suminar

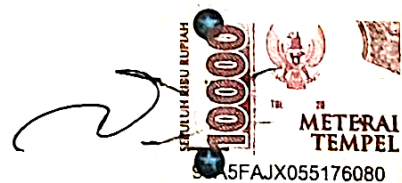
Nomor Mahasiswa : C115216209

Program Studi : Neurologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Mei 2021

Yang membuat pernyataan,



Dwi Ariestya Ayu Suminar

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada suami tercinta Sigit Triatmojo, SH, MH dan anak tercinta Ahmad Hanindito Prayoga, Muhammad Attar Raditya, Muhammad Danish Herwibowo yang telah mengerti, mendukung dan mendoakan penulis selama proses pendidikan. Kepada kedua orang tua tercinta yang telah tiada, dr. Sugeng Kariadi dan dr. Any Rachman, tak henti-hentinya penulis menyampaikan doa dan penulis merasa sangat bersyukur bahwa impian kedua orang tua penulis telah terkabul. Kepada mertua tercinta, Hj. Suharti, saudara-saudara tercinta dr. Destiana Utami Setyosunu, SpKK dan Muhammad Rezky Satyatama, serta seluruh keluarga besar yang telah mendukung, memberi semangat, dan mendoakan penulis selama masa pendidikan ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Muhammad Yunus Amran, PhD, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM sebagai ketua komisi penasihat, kepada dr. Muhammad Akbar, Sp.S(K), Ph.D, DFM sebagai anggota komisi penasihat sekaligus sebagai Kepala Program Studi Neurologi FKUH, dan juga kepada dr. Muhammad Iqbal Basri, Sp.S, M.Kes sebagai pembimbing akademik

atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan sampai selesainya tesis ini.

Tak lupa penulis ucapkan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, SP.S(K), MARS sebagai Kepala Departemen Neurologi dan juga kepada tim penguji : Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K), dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin; atas masukan, koreksi dan penilaian pada penyusunan karya akhir ini serta keikhlasan membagi ilmu dan pengalamannya selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para guru dan supervisor : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); dr. Abdul Muis, Sp. S(K); Dr, dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp. S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp. S; dr. Ummu Atiah, Sp. S; dr. Mimi Lotisna, Sp. S; dr. Andi Weri Sompaa, Sp. S, M.Kes; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp.S, M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado Sp. N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan penulis maupun untuk tesis ini. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala senantiasa merahmati.

Terima kasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan sejak tes masuk sampai selesai pendidikan, saudara-saudara saya Mighty Elf Januari 2017 (dr. Rahmawati, dr. Aayuh Khaeranih, dr. Agus Sulistyawati, dr Yuthim Oktiany R, dr. Zulfitri, dr. Tio Andrew Santoso, dr. Armalia, dr. Shinta Fithri H. Azis,

dr. Raissa Alfaathir Heri, dan dr. Juliet C. G. Umbas), atas dukungan dan kebersamaannya saat susah dan senang. Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi Unhas atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan. Terima kasih kepada staf departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, dan Ibu I Masse, SE, dan Sdr. Arfan yang setiap saat tanpa pamrih membantu, baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta bantuan-bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, saya sampaikan terima kasih.

Makassar, 20 Februari 2021

Penulis

ABSTRAK

DWI ARIESTYA AYU SUMINAR. *Pengaruh Puasa Intermiten dan Kadar Glukosa Darah terhadap Aktivitas Gelombang Alfa yang Diukur dengan Quantitative Electroencephalography (qEEG) pada Dewasa Muda yang Sehat* (dibimbing oleh Muhammad Yunus Amran, Muhammad Akbar, Audrey Devisanty Wuysang, Nadra Maricar, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh puasa intermiten dan kadar glukosa darah terhadap aktivitas gelombang alfa dengan menggunakan quantitative EEG dan aplikasi *Neuroguide* pada orang dewasa muda yang sehat.

Desain penelitian adalah *cross sectional* pada 30 subjek yang terbagi rata dalam kelompok puasa intermiten dan kelompok kontrol. Penelitian berlangsung Januari hingga Maret 2021 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Subjek pada kelompok puasa intermiten adalah mereka yang telah melakukan puasa intermiten dengan metode 5/2 secara rutin paling kurang sebulan terakhir. Kedua kelompok saat dilakukan perekaman EEG sedang dalam keadaan puasa minimal 8 jam. Perekaman EEG dilakukan selama 10 menit untuk menentukan nilai absolute power alfa dan koherensi gelombang alfa dengan quantitative EEG melalui aplikasi *Neuroguide*. Setelah itu dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah

Hasil penelitian menunjukkan terdapat nilai yang lebih tinggi pada mean *absolute power lobus frontal* (7.95 ± 3.75 vs 4.17 ± 2.30 $\mu\text{V}/\text{SqU}$, $p=0.026$), mean *absolute power lobus temporal* (8.72 ± 4.08 vs 4.34 ± 2.60 $\mu\text{V}/\text{SqU}$, $p=0.044$), mean koherensi frontooccipital (32.24 ± 13.24 vs 21.93 ± 17.23 , $p=0.025$), mean koherensi fontalpole (76.28 ± 10.20 vs 63.84 ± 17.22 , $p=0.036$) dan mean koherensi central (9.52 ± 4.02 vs 3.93 ± 3.42 $p<0.001$). Terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan absolute power alfa lobus frontal kelompok kontrol ($p=0.036$ $r=0.544$) Hasil penelitian tersebut menunjukkan pada kelompok puasa intermiten terjadi perubahan metabolisme otak yang mengarah ke perbaikan kognitif.

Kata kunci: Puasa Interniten, Kadar Glukosa Darah, Quantitative EEG, Fungsi Kognitif.



ABSTRACT

DWI ARIESTYA AYU SUMINAR. *The Effect of Intermittent Fasting and Blood Glucose Levels on Alpha Wave Activities Measured with Quantitative EEG (EEG) in Healthy Young Adults* (supervised by **Muhammad Yunus Amran, Muhammad Akbar, Audrey Devisanty Wuysang, Nadra Maricar, and Andi Alfian Zainuddin**)

The aim of this research is to investigate the effect of intermittent fasting and blood glucose levels on alpha wave activities using quantitative EEG and Neuro guide application in the healthy young adults.

This research used cross-sectional design on 30 subjects evenly divided into intermittent fasting group and control group. The research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar from January to March 2021. The subjects of the intermittent fasting group were those who had done intermittent fasting with 5/2 method regularly for at least in the last one month. Both groups at the time of EEG recording were in a state of fasting for at least eight hours. EEG recording was carried out for 10 minutes to determine the absolute power value of alpha and alpha wave coherence with a quantitative EEG through Neuroguide application. After that, the blood glucose level was checked.

The results show that there is a higher value on the mean absolute power of frontal lobe (7.95 ± 3.75 vs 4.17 ± 2.30 V / Squ, $p = 0.026$), the mean absolute power of the temporal lobe (8.72 ± 4.08 vs 4.34 ± 2.60 V / Squ, $p = 0.044$), the mean frontooccipital coherence (32.24 ± 13.24 vs 21.93 ± 17.23 , $p = 0.025$), the mean fontalpole coherence (76.28 ± 10.20 vs 63.84 ± 17.22 , $p = 0.036$), and the mean central coherence (9.52 ± 4.02 vs 3.93 ± 3.42 , $p < 0.001$). There is a correlation between blood glucose level and the absolute power alpha of the frontal lobe of control group ($p = 0.036$, $r = 0.544$). The result also shows that in the intermittent fasting group there are changes in brain metabolism that lead to cognitive improvement.

Keywords: intermittent fasting, blood glucose level, quantitative EEG, cognitive function



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
KARYA AKHIR.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GRAFIK.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Hipotesis Penelitian	5
I.4 Tujuan Penelitian	5
I.4.1 Tujuan Umum.....	5
I.4.2 Tujuan Khusus	5
I.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Puasa Intermiten	7
II.1.1 Sejarah, Definisi dan Tipe Puasa intermiten	7
II.1.2 Manfaat Puasa Intermiten bagi Kesehatan Otak	10
II.2 Metabolisme Energi Otak	13
II.3 Gelombang Otak.....	15

II.3.1 Sinyal Elektrik Otak	15
II.3.2 Morfologi Gelombang Otak	16
II.3.3 Generator Gelombang Otak.....	17
II.4 qEEG / <i>Brain Mapping</i>	19
II.5 Tinjauan Hubungan Puasa intermiten, Metabolisme Otak dan Gelombang Otak	22
II.5.1 <i>Metabolic Switch</i>	22
II.5.2 Penelitian tentang Kadar Glukosa Darah dengan Gelombang Otak ...	25
II.5.3 Penelitian tentang Puasa dengan Gelombang Otak	26
II.7 Kerangka Konsep	28
BAB III	29
METODE PENELITIAN	29
III.1 Desain Penelitian	29
III.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
III. 3 Subjek Penelitian	29
III.3. 1 Populasi Penelitian.....	29
III.3. 2 Subjek Penelitian.....	29
III.3.3 Kriteria Inklusi.....	30
III.3.4 Kriteria Eksklusi	30
III.3.5 Perkiraan Besar Subjek.....	31
III.4 Cara Pengumpulan Data	31
III.4.1 Alat dan Bahan	31
III. 4. 2 Cara Kerja	31
III. 5 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	34
III.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	34
III.8 Izin Penelitian dan Kelalaian Etik	36
III. 9 Alur Penelitian	37
BAB IV.....	38
HASIL PENELITIAN.....	38
IV.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	39
IV.2 Pengaruh Puasa Intermiten terhadap <i>Absolute Power Alfa</i>	41
IV.4 Pengaruh Kadar Glukosa Darah terhadap <i>Absolute Power Alfa</i>	49

IV.5 Pengaruh Kadar Glukosa Darah terhadap Koherensi Alfa	50
BAB V.....	52
PEMBAHASAN.....	52
BAB VI.....	57
SIMPULAN DAN SARAN.....	57
VI.1 SIMPULAN.....	57
VI.2 SARAN.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tipe Regimen Puasa Intermiten	9
Tabel 2. Gelombang otak dan Karakteristik Umum.....	17
Tabel 3. Generator Gelombang Otak	18
Tabel 4. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	39
Tabel 5. Perbandingan antara Karakteristik Subjek Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	40
Tabel 6. Perbandingan antara <i>Absolute Power</i> Alfa Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	41
Tabel 7. <i>Brain Mapping Z-Score FFT Absolute Power</i> Alfa pada Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	42
Tabel 8. Perbandingan antara Koherensi Alfa Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	44
Tabel 9. <i>Brain Mapping Z-Score FFT</i> Koherensi Alfa pada Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	47
Tabel 10. Hubungan antara Kadar Glukosa Darah dan <i>Absolute Power</i> Alfa pada Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	49
Tabel 11. Hubungan antara Kadar Glukosa Darah dan Koherensi Alfa pada Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	50

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Analisa Perbandingan antara <i>Mean Absolute power</i> Alfa Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol.....	42
Grafik 2. Analisa Perbandingan antara <i>Mean Koherensi</i> Alfa Intrahemisferik Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol	46
Grafik 3. Analisa Perbandingan antara <i>Mean Koherensi</i> Alfa Interhemisferik Kelompok Puasa Intermiten dan Kelompok Kontrol	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme Glukosa pada Otak	14
Gambar 2. Morfologi Gelombang Otak.....	16
Gambar 3. <i>Absolute Power</i> , <i>Hypercoherence</i> dan <i>Hypocoherence</i>	20
Gambar 4. Konsep Nilai <i>Z-score</i>	21
Gambar 5. Pengaruh Pola Makan terhadap Kadar Glukosa dan Keton Darah.....	23
Gambar 6. Alur Biokimia yang terlibat pada <i>Metabolic Switch</i>	24
Gambar 7. Penempatan Elektroda Standar Sistem Internasional 10-20 ..	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Uji Normalitas Data	65
Lampiran 2. Data Mean Absolute Power Alfa	66
Lampiran 3. Data Mean Koherensi Alfa qEEG.....	67
Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik	69
Lampiran 5. Naskah Penjelasan pada Subjek Penelitian.....	70
Lampiran 6. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	71
Lampiran 7. Formulir Kebiasaan Berpuasa	73
Lampiran 8. Formulir Penelitian.....	74

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADF	: <i>Alternate Day Fasting</i>
ADHD	: <i>Attention Deficit Hiperactivity Disorder</i>
ATP	: Adenosine Tri Phosphate
BDNF	: Brain derived neurotrophic factor
BHB	: β -Hydroxybutyrate
Ca ²⁺	: ion Kalsium
CO ₂	: Karbondioksida
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EEG	: <i>Electroencephalography</i>
EKG	: Elektrokardiogram
EPSP	: <i>Excitatory post synaptic potential</i>
et al.	: dan kawan-kawan
FFT	: <i>Fast Fourier Transformation</i>
GLUTs	: <i>Glucose Transporters</i>
HFF	: <i>High Frequency Filter</i>

HGH	: <i>Human Growth Hormone</i>
HPA	: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
Hz	: Hertz
IFIC	: International Food Information Council
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IL-1 β	: Interleukin 1 β
IL-6	: Interleukin 6
IPSP	: <i>Inhibitory post synaptic potential</i>
K ⁺	: ion Kalium
LFF	: <i>Low Frequency Filter</i>
mGluR	: Metabotropic glutamate receptor
Mg ²⁺	: ion Magnesium
Mg/dL	: satuan kadar glukosa darah
NAD ⁺ /NADH	: Nicotinamide Adenin Dinucleotide
OCD	: <i>Obsessive Compulsive Disorder</i>
PET	: Positron Emission Tomography
PPP	: Penthose Phosphatase Pathway

qEEG	: <i>Quantitative EEG / brain mapping</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SD	: Standar deviasi
SM	: Sebelum Masehi
TCA	: Tricyclic Carboxylic Acid
TNF- α	: Tumor Necrotizing Factor - α
TRF	: <i>Time Restricted Feeding</i>
$\mu\text{V}^2/\text{Hz}$: Satuan <i>absolute power</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Puasa adalah kegiatan berpantang terhadap makanan dan minuman serta zat-zat stimulan (kafein, nikotin) dalam jangka waktu tertentu. Sejak berabad-abad yang lalu manusia telah mempraktikkan puasa. Puasa menjadi kebutuhan manusia dalam menjalankan nilai-nilai agama, tradisi, ataupun untuk tujuan medis (Wilhelmi De Toledo et al. 2013).

Seiring dengan pergantian zaman, publikasi tentang manfaat puasa hilang timbul. Beberapa tokoh besar seperti Hippocrates, Plato, Benjamin Franklin dalam tulisannya menganjurkan untuk puasa. Di tahun 1915, untuk pertama kalinya puasa menjadi topik dalam jurnal medis, *The Journal of Biological Chemistry* dituliskan bahwa puasa sebagai metode yang efektif, aman, dan tidak berbahaya untuk melawan obesitas. Kemudian pada akhir 1960, ketertarikan pada puasa sebagai terapi mulai memudar, karena obesitas sudah bukan menjadi masalah kesehatan utama. Perkembangan industri makanan yang pesat menambah buruk keadaan ini. Hal ini tercermin dari pola makan masyarakat modern yang sebanyak tiga kali atau lebih per harinya. Pola makan seperti ini secara global meningkatkan prevalensi obesitas, diabetes mellitus tipe 2, dan berbagai gangguan neurologis (Phillips 2019; Fung and Moore 2016).

Beberapa tahun terakhir telah terjadi perubahan pola makan cukup drastis khususnya di negara maju. Menurut laporan International Food Information Council (2019), pada tahun 2018 sebanyak 38 % penduduk Amerika mengikuti pola diet atau makan tertentu. Secara spesifik, sekitar 10% penduduk Amerika berusia 18 sampai 80 tahun menjalani puasa intermiten, menyebabkan puasa intermiten menjadi pola makan paling populer (IFIC 2019).

Puasa intermiten adalah pola makan yang membatasi waktu makan, dan bukan membatasi jumlah makanan. Terdapat variasi durasi puasa intermiten, namun biasanya berkisar antara 12 jam atau lebih. Salah satu regimen puasa intermiten adalah *diurnal intermittent fasting* yang biasa dilakukan oleh umat Islam baik pada saat bulan Ramadan maupun diluar bulan Ramadan (Anton et al. 2018; Fung and Moore 2016; Tinsley and La Bounty 2015; Almeneessier et al. 2019).

Beberapa penelitian membuktikan bahwa puasa intermiten bermanfaat bagi obesitas, diabetes mellitus, arthritis, kanker, dan gangguan neurologis, seperti Penyakit Alzheimer, Parkinson's disease, stroke, dan multiple sclerosis (De Cabo and Mattson 2019). Dalam hal ini, puasa intermiten dapat menurunkan kadar lemak terutama lemak viseral, meningkatkan sensitifitas insulin, memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan ketosis, meningkatkan kadar beberapa hormon dan protein, meningkatkan tonus parasimpatis, meningkatkan perbaikan DNA dan

meningkatkan autofagi (Longo and Mattson 2014; Mattson, Longo, and Harvie 2017; Phillips 2019).

Perubahan status metabolisme karena puasa intermiten berdampak baik pada sel-sel saraf antara lain menyebabkan optimalisasi bioenergetika neuron, neuroplastisitas, neurogenesis, dan ketahanan neuron, sehingga dapat mempertahankan atau bahkan meningkatkan performa kognitif (Phillips 2019).

Penelitian oleh Li dkk (2013) menyimpulkan bahwa puasa intermiten meningkatkan fungsi kognitif dan struktur otak pada hewan coba (Li, Wang, and Zuo 2013). Penelitian selanjutnya oleh Shojaie dkk (2017) menguatkan temuan ini. Mereka menyimpulkan bahwa selain memperbaiki fungsi memori, puasa intermiten juga memiliki efek proteksi terhadap neuroinflamasi (Shojaie, Ghanbari, and Shojaie 2017).

Electroencephalography (EEG) dapat menggambarkan aktivitas fungsional otak seperti kewaspadaan, atensi, dan performa kognitif. *Quantitative EEG* (qEEG) merupakan analisis data EEG secara kuantitatif yang telah dikenal sebagai alat yang obyektif, non invasif, dan murah untuk mengevaluasi fungsi otak (Demos 2019).

EEG juga dapat menggambarkan perubahan metabolisme otak (Blaabjerg and Juhl 2016). Oleh karena metabolisme otak sangat dipengaruhi oleh glukosa, maka sangat mungkin menggunakan EEG untuk menggambarkan kadar glukosa darah (An et al. 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Almeneessier dkk (2019) pada 8 orang dewasa muda sehat menunjukkan tidak ada perbedaan perlambatan EEG antara keadaan basal dan saat puasa Ramadan. Selain itu tidak dijumpai perbedaan bermakna *absolute power* dan *mean absolute power* gelombang delta, teta, alfa dan beta pada lobus occipital, frontal dan central yang diukur pada empat waktu yang berbeda, yaitu pagi, menjelang siang, tengah hari dan menjelang petang (Almeneessier et al. 2019).

Penelitian yang menilai tentang puasa intermiten terkait dengan kadar glukosa darah terhadap gelombang otak dengan menggunakan qEEG masih terbatas dilakukan di luar negeri dan hasilnya berbeda-beda. Berdasarkan dengan kenyataan tersebut dan mengingat bahwa puasa merupakan bagian dari nilai-nilai agama, maupun tradisi serta makin banyaknya orang yang menjalani puasa intermiten untuk mendapatkan manfaat kesehatan, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk melihat pengaruh kadar glukosa darah puasa intermiten terhadap aktivitas gelombang alfa dengan menggunakan qEEG/*brain mapping*.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh puasa intermiten dan kadar glukosa darah terhadap aktivitas gelombang alfa yang diukur dengan qEEG pada orang dewasa muda sehat?

I.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh puasa intermiten dan kadar glukosa darah terhadap aktivitas gelombang alfa yang diukur dengan qEEG pada orang dewasa muda sehat.

I.4 Tujuan Penelitian

I.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh puasa intermiten dan kadar glukosa darah terhadap aktivitas gelombang alfa yang diukur dengan qEEG pada orang dewasa muda sehat.

I.4.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan *absolute power* alfa pada kelompok yang melakukan puasa intermiten.
2. Menentukan *absolute power* alfa pada kelompok kontrol.
3. Menentukan koherensi gelombang alfa pada kelompok yang melakukan puasa intermiten.
4. Menentukan koherensi gelombang alfa pada kelompok kontrol.
5. Mengukur kadar glukosa darah pada kelompok yang melakukan puasa intermiten.
6. Mengukur kadar glukosa darah pada kelompok kontrol.
7. Menetapkan perbedaan *absolute power* alfa antara kelompok yang melakukan puasa intermiten dan kelompok kontrol
8. Menetapkan perbedaan koherensi gelombang alfa antara kelompok yang melakukan puasa intermiten dan kelompok kontrol

9. Menentukan korelasi antara kadar glukosa darah dengan *absolute power* alfa pada kelompok puasa intermiten dan kelompok kontrol
10. Menentukan korelasi antara kadar glukosa darah dengan koherensi alfa pada kelompok puasa intermiten dan kelompok kontrol.

I.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap neurosains dan khususnya pengaruh puasa intermiten terhadap dinamika gelombang otak.
2. Puasa intermiten dapat dijadikan sebagai stimulasi otak dalam kehidupan sehari-hari orang sehat.
3. Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait dengan pengaruh puasa intermiten terhadap fungsi kognitif seperti atensi, memori, dan fungsi kognitif lainnya.
4. Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait dengan pengaruh puasa intermiten terhadap pasien dengan penyakit neurologi seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, *mild cognitive impairment*, stroke, epilepsi, multiple sclerosis dan penyakit neurologi lainnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Puasa Intermiten

II.1.1 Sejarah, Definisi dan Tipe Puasa intermiten

Manusia dalam evolusinya di zaman pra bercocok tanam berhasil bertahan hidup melewati masa kekurangan makanan. Manusia menjadi pemburu dan pengumpul makanan selama 2 juta tahun, dan baru sekitar 12 ribu tahun yang lalu beralih ke agrikultur. Sehingga, pada zaman setelah agrikultur manusia belum sepenuhnya beradaptasi dengan ketersediaan makanan yang terus menerus ada. Hal ini menjadi cikal bakal dikenalnya puasa oleh mayoritas peradaban dunia. Bangsa Romawi kuno misalnya, percaya bahwa makan lebih dari sekali sehari tidak baik untuk kesehatan. Sedangkan peradaban Yunani kuno melakukan puasa secara berkala. Mereka menganggap puasa adalah cara pemurnian, pembersihan dan pembuktian kekuatan mereka. Pada beberapa agama, seperti Islam, Kristen, Hindu dan Budha, pemeluknya secara teratur melakukan puasa sebagai bagian dari praktik keagamaan (Phillips 2019; Fung and Moore 2016)

Publikasi tentang manfaat puasa hilang timbul seiring pergantian zaman. Hippocrates (460 SM-370 SM) pernah menuliskan bahwa kematian mendadak lebih sering terjadi pada orang yang gemuk dibandingkan yang kurus, sehingga dia merekomendasikan kebiasaan makan sekali sehari.

Paracelsus (1493-1541) yang merupakan dokter bedah militer berkebangsaan Swiss-Jerman juga menuliskan bahwa puasa adalah obat terbaik. Pada tahun 1900-an, seorang dokter berkebangsaan Jerman bernama Otto Buchinger mendokumentasikan manfaat puasa terhadap penyakit, ia menuliskan bahwa puasa merupakan metode terapi paling efektif. Sedangkan di tahun 2000-an, seorang peneliti yang juga biogerontologist berkebangsaan Italia bernama Valter Longo, berpendapat bahwa puasa mengaktifkan 'program usia panjang' yang bukan hanya memperpanjang usia harapan hidup, namun juga usia hidup sehat. Terlepas dari itu, adalah lumrah pola makan di sebagian besar masyarakat modern sebanyak tiga kali atau lebih per harinya. Hal ini secara global meningkatkan prevalensi obesitas, diabetes mellitus tipe 2, dan berbagai gangguan neurologis (Phillips 2019; Fung and Moore 2016).

Terdapat bermacam jenis puasa, salah satu yang cukup banyak dilakukan adalah puasa intermiten. Pengertian dasar puasa intermiten yaitu pola makan yang membatasi waktu makan, dan bukan membatasi jumlah makanan. Terdapat regimen yang bermacam-macam pada puasa intermiten, namun biasanya berkisar antara 12 jam atau lebih (Tabel 1). Salah satu regimen puasa intermiten adalah *diurnal intermittent fasting* yang biasa dilakukan oleh umat islam baik pada saat bulan Ramadan maupun diluar bulan Ramadan (Anton et al. 2018; Fung and Moore 2016; Tinsley and La Bounty 2015; Almeneessier et al. 2019; Patterson and Sears 2017; Francis 2020).

Tabel 1. Tipe Regimen Puasa Intermiten (Francis 2020)

Tipe Regimen	Deskripsi	Cara yang umum dilakukan
<i>Time-restricted feeding</i> (TRF)	Meliputi intake kalori selama <i>feeding window</i> tertentu dan berpuasa diluar <i>feeding window</i> tersebut	Metode 16/8 : puasa selama 16 jam diikuti konsumsi kalori 8 jam selanjutnya
<i>Alternate-day fasting</i> (ADF)	Hari berpuasa dan tidak berpuasa dilakukan bergantian. Dimana pada hari berpuasa tidak ada makanan yang dikonsumsi, namun pada hari tidak berpuasa, orang dapat mengkonsumsi makanan sesuai keinginan (<i>ad libitum</i>)	Metode 5/2 : puasa 2 hari tidak berurutan dalam seminggu , disertai 5 hari konsumsi kalori <i>ad libitum</i>
<i>Modified alternate-day fasting</i>	Mirip dengan ADF, kecuali pada tipe ini dilakukan pembatasan kalori yakni hanya 15-25% kebutuhan kalori yang bisa diperbolehkan. Intake kalori <i>ad libitum</i> dilakukan pada hari tidak berpuasa	Metode 5/2 : konsumsi kalori sekitar 300-500 kalori pada 2 hari yang tidak berurutan dalam seminggu, dan konsumsi kalori <i>ad libitum</i> pada 5 hari sisanya
Tipe Lainnya	Tipe regimen yang dijalani oleh pemeluk agama	Puasa Ramadan : puasa dari saat fajar sampai terbenam matahari pada bulan suci umat muslim. Biasanya lama puasa berlangsung 11- 16 jam

Beberapa tahun terakhir telah terjadi perubahan pola makan cukup drastis khususnya di negara maju. Menurut laporan International Food Information Council (2019) sebanyak 38 % penduduk Amerika mengikuti pola diet atau makan tertentu. Secara spesifik, sekitar 10% penduduk Amerika berusia 18 sampai 80 tahun menjalani puasa intermiten, menyebabkan puasa intermiten menjadi pola makan paling populer (IFIC 2019).

II.1.2 Manfaat Puasa Intermiten bagi Kesehatan Otak

II.1.2.1 Regulasi Penanda Metabolik, Penurunan Insulin dan Peningkatan *Insulin-like Growth Factor* (IGF)

Metabolisme insulin yang tepat adalah penting untuk kesehatan otak. Insulin dan IGF meregulasi kelangsungan hidup, metabolisme energi, dan plastisitas neuronal. Penelitian oleh Anson (2003) membuktikan dampak positif puasa intermiten terhadap regulasi metabolik. Mereka menginjeksi zat toksik pada hipokampus tikus coba dan menemukan bahwa neuron pada hipokampus kelompok tikus yang melakukan intermiten fasting lebih banyak bertahan hidup dibandingkan dengan kelompok diet *ad libitum*. Penelitian ini juga menunjukkan hubungan positif antara peningkatan kadar IGF sirkulasi, disertai penurunan glukosa dan insulin dengan kelangsungan hidup neuron (Michael Anson et al. 2003).

II.1.2.2 Peningkatan Human Growth Hormone (HGH)

Human growth hormone (HGH) dihasilkan oleh kelenjar pituitari dan memiliki peran penting dalam neurogenesis, mielinasi dan sinaptogenesis, dan berperan sebagai neuroprotektor (Francis 2020). Ho dkk (1988) meneliti tentang dampak puasa selama lima hari pada kelompok pria sehat. Mereka mendapatkan peningkatan sekresi HGH yang signifikan pada hari pertama puasa dan menetap dalam lima hari puasa (Ho et al. 1988).

II.1.2.3 Peningkatan Autofagi

Semua sel hidup mempunyai autofagi atau *self-eating* sebagai proses esensial. Autofagi merupakan proses untuk membersihkan protein yang cacat dan organel disfungsional. Autofagi juga membantu biogenesis membran dan transport vesikuler sehingga meregulasi komponen seluler yang mengalami degradasi dan daur ulang.

Penelitian oleh Alirezaei (2010) membuktikan bahwa *short-term fasting* meningkatkan regulasi autofagi pada neuron korteks dan sel purkinje sehingga berdampak neuroprotektif (Alirezaei et al. 2010). Penelitian oleh Halagappa (2006) menunjukkan *alternate-day fasting* berdampak positif pada tikus coba yang memiliki penyakit Alzheimer. Penelitian ini menunjukkan hubungan autofagi dengan penurunan amyloid-beta serta peningkatan fungsi kognitif (Halagappa et al. 2007).

II.1.2.4 Penurunan Neuroinflamasi

Puasa menurunkan inflamasi pada otak dan jaringan perifer. Terdapat penelitian oleh Vasconcelos (2014) yang meneliti tentang pengaruh puasa intermiten terhadap stroke dan mengukur kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Penelitian ini menemukan bahwa kadar TNF- α dan IL-6 lebih rendah secara signifikan pada korteks dan striatum tikus coba yang diberikan perlakuan puasa intermiten dibandingkan dengan yang menjalani diet *ad libitum* (Vasconcelos et al. 2014).

II.1.2.5 Peningkatan *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF)

BDNF merupakan salah satu faktor pertumbuhan saraf, yakni protein yang mendukung dan mempertahankan neuron di hipokampus. BDNF berdampak pada memori dan pembelajaran, dan defisit BDNF dilaporkan pada penyakit neurodegeneratif, seperti Penyakit Alzheimer (Francis 2020). Penelitian oleh Lee dkk (2000) menyimpulkan bahwa neurogenesis yang terjadi pada tikus coba yang diberikan perlakuan puasa intermiten berhubungan dengan peningkatan kadar BDNF (Lee et al. 2000).

II.1.2.6 Peningkatan Neurotransmitter

Puasa merupakan stimulasi fisiologis yang setara dengan stress biologis yang mengaktivasi sistem *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) *axis*. Aktivasi *HPA axis* menyebabkan pelepasan masif katekolamin (Shawky et al. 2015).

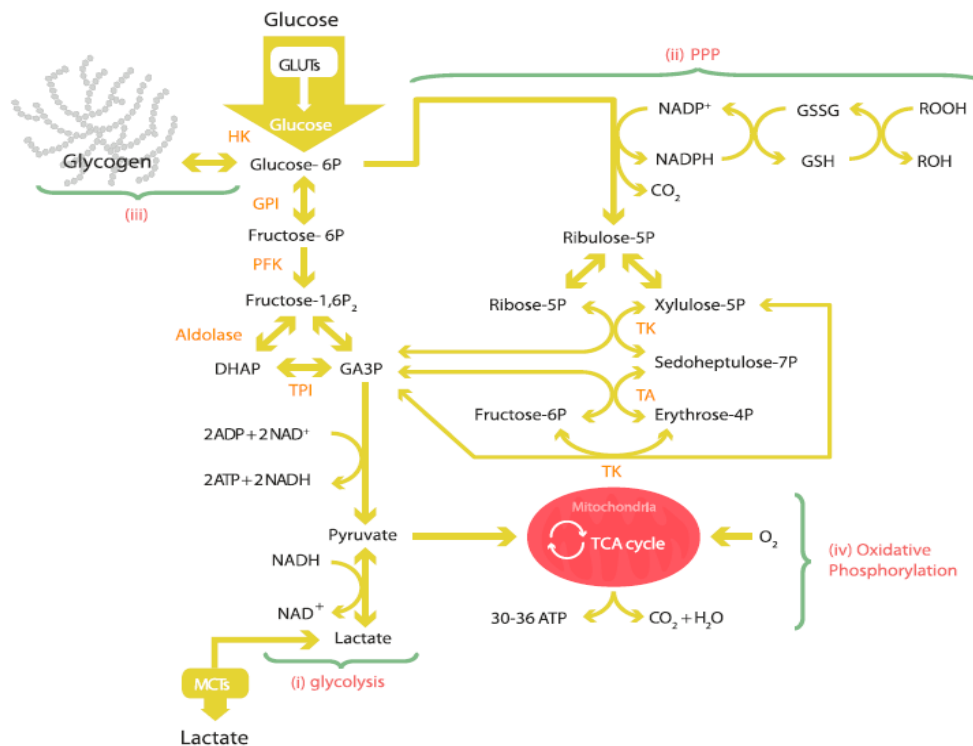
Penelitian oleh Shawky dkk (2015) menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar monoamin (serotonin dan norepinefrin) pada otak depan tikus coba setelah berpuasa (Shawky et al. 2015). Penelitian sebelumnya juga menunjukkan sintesis serotonin lebih rendah 30% pada tikus coba yang makan secara *ad libitum* dibandingkan yang berpuasa (Pérez-Cruet et al. 1972) dan peningkatan ketersediaan otak terhadap serotonin dan triptofan saat puasa (Ishida, Nakajima, and Takada 1997). Hal ini menjelaskan puasa seringkali disertai peningkatan kewaspadaan dan perbaikan mood, perasaan lebih nyaman dan kadang-kadang euforia (Fond et al. 2013).

II.2 Metabolisme Energi Otak

Berat otak manusia hanya sekitar 2% dari berat tubuh, namun kebutuhan energinya sangat tinggi, yakni sekitar 20% dari konsumsi energi tubuh. Otak manusia membutuhkan glukosa sebagai sumber utama energi, yakni sekitar 5,6 mg per 100 gram per menit. Regulasi glukosa untuk metabolisme terjadi sangat ketat untuk menjamin kelangsungan fisiologi otak, antara lain menghasilkan ATP, manajemen stres oksidatif, sintesis neurotransmitter, neuromodulator, dan komponen struktural lainnya (Mergenthaler et al. 2013).

Transportasi glukosa dari darah arterial melewati membran endotel ke dalam sel otak melalui *glucose transporters* (GLUTs). Proses uptake glukosa berhubungan dengan konsentrasinya di dalam sel otak yang lebih rendah disebabkan karena metabolisme glukosa yang terjadi terus menerus. Setelah berada dalam sel, glukosa akan menempuh salah satu dari tiga jalur yakni 1) transport kembali ke darah dan cairan ekstraseluler; 2) reduksi menjadi sorbitol; atau 3) fosforilasi oleh heksokinase untuk menghasilkan glucose-6-phosphatase (Glc-6-P). Kemudian Glc-6-P akan menempuh satu dari tiga jalur metabolik yaitu 1) glikolisis, yang akan menghasilkan piruvat dan memproduksi ATP dan NADH. Piruvat kemudian memasuki mitokondria, dimana akan dimetabolisme melalui *tricarboxylic acid* (TCA) *cycle* dan *oxidative phosphorylation* untuk menghasilkan 30-36 ATP dan CO₂ saat dalam keadaan tercukupinya oksigen. Di lain pihak, jika pada keadaan hipoksia maka piruvat akan direduksi menjadi laktat untuk

menghasilkan 2 ATP; 2) penthose phosphatase pathway (PPP) yang penting dalam *oxidative stress*; 3) disimpan dalam bentuk glikogen (Gambar 1) (Magistretti and Allaman 2015).



Gambar 1. Metabolisme Glukosa pada Otak

Terlepas dari glukosa sebagai kontributor metabolik utama, laktat dan glikogen juga berperan dalam energetika otak. Glukosa sendiri merupakan sumber untuk membentuk karbon glikogen, sedangkan laktat merupakan produk dari pemecahan glukosa. Glikogen dalam otak banyak dijumpai pada astrosit.

Terdapat perbedaan profil metabolisme pada neuron dan astrosit. Pada neuron, cenderung terjadi proses oksidatif sedangkan pada astrosit cenderung terjadi glikolisis.

II.3 Gelombang Otak

II.3.1 Sinyal Elektrik Otak

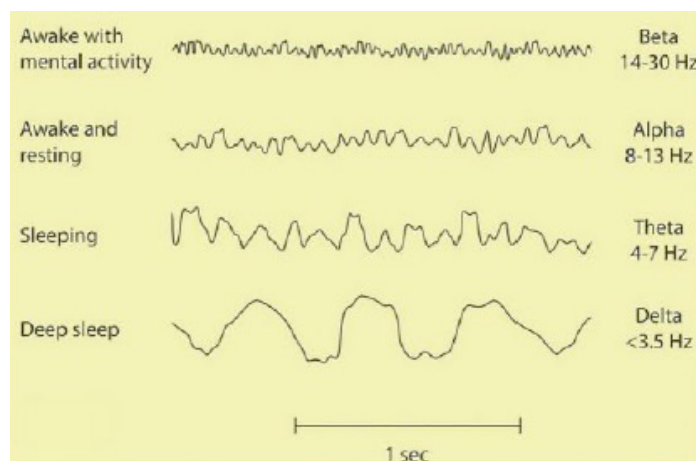
Otak merupakan pusat pengontrolan fungsi tubuh seperti aktivitas jantung, gerakan, bahasa, emosi, dan memori. Miliaran neuron yang terdapat pada otak saling berkomunikasi dengan mengirimkan sinyal elektrik yang dihasilkan oleh proses elektrokimia (Buskila, Bellot-Saez, and Morley 2019).

Impuls saraf, atau disebut juga potensial aksi, merupakan muatan listrik yang berjalan dari badan sel neuron menuju celah sinaps. Keseluruhan proses ini disebut depolarisasi. Kemudian neurotransmitter dilepaskan ke celah sinaps untuk mengeksitasi dendrit pada neuron yang berdekatan. Dendrit kemudian menangkap sinyal tersebut kemudian meneruskannya ke neuron lainnya sampai tujuan dari impuls awal tercapai. Beberapa potensial aksi segera terhenti oleh karena sinyal yang lemah, sehingga tidak tercapai ambang batas potensial aksi. Suatu potensial aksi terjadi atau sama sekali tidak terjadi. Begitu neuron telah mencapai potensial aksi, selanjutnya akan terjadi repolarisasi. Periode waktu yang dibutuhkan untuk repolarisasi sampai terjadi lagi depolarisasi disebut periode refraktori (Demos 2019).

Gelombang otak terjadi oleh karena proses *push-pull*. Siklus ini dimulai pada saat pelepasan neurotransmitter untuk mengeksitasi neuron yang berdekatan, dan berakhir saat proses ini berbalik oleh karena respons inhibisi. Inilah yang dinamakan *excitatory postsynaptic potential* (EPSP) dan *inhibitory postsynaptic potential* (IPSP). Sinyal yang berasal dari sel pyramidal dihasilkan oleh sinkronisasi eksitasi atau inhibisi menyebabkan amplitudo gelombang besar yang terekam oleh electroencephalography (EEG) (Demos 2019).

II.3.2 Morfologi Gelombang Otak

Morfologi gelombang otak yang terlihat pada data mentah EEG adalah unik dan membedakan satu frekuensi dengan frekuensi lain. Hans Berger menamakan gelombang otak yang dia identifikasi pertama kali dengan nama 'alfa' berdasarkan bentuknya. Gelombang otak normal maupun abnormal memiliki bentuk atau morfologinya masing-masing. (Gambar 2) (Demos 2019).



Gambar 2. Morfologi Gelombang Otak

Fluktuasi gelombang otak secara spesifik berada dalam kisaran frekuensi tertentu, dan bersifat dinamis, dalam artian dapat berubah tergantung status tingkah laku. Beberapa gelombang berhubungan dengan tidur, sementara lainnya predominan pada saat bangun atau sadar (Tabel 2) (Buskila, Bellot-Saez, and Morley 2019; Demos 2019).

Tabel 2. Gelombang otak dan Karakteristik Umum (Demos 2019)

Jenis Gelombang	Frekuensi (Hz)	Refleksi Positif	Refleksi Negatif
Delta	1-4	Tidur, proses mental abstrak	Cedera otak, lesi otak, <i>sleep deprivation</i>
Teta	4-8	Kreativitas	ADHD, depresi, penilaian atau navigasi buruk
Alfa	8-12	Refleksi internal, sinkronisasi otak, puncak performa	Depresi, ADHD
Alfa 1	8-10	Relaksasi, tenang	Berkabutnya mental, proses berpikir pelan, ansietas
Alfa 2	10-12	Kewaspadaan, proses berpikir cepat	Berkabutnya mental, proses berpikir pelan, ansietas, insomnia
<i>Sensorymotor rhythm (SMR)</i>	12-15	Refleksi eksternal, kontrol motorik	Gangguan tidur, sensitivitas taktil, hiperaktif
Beta	13-21	kewaspadaan, fokus	Ansietas, insomnia, migren, OCD, perfeksionis
<i>High beta</i>	20-32	Hiperfokus, performa puncak	Ansietas, insomnia, migren, OCD, kuatir

II.3.3 Generator Gelombang Otak

Talamus merupakan struktur subkortikal yang memproses semua data sensorik. *Pacemaker* pada talamus mengatur aktivitas ritmis EEG. Sinyal kemudian diteruskan ke korteks serebral kemudian kembali ke talamus, dan hal ini berlangsung terus menerus. Sementara itu, formasi retikular pada batang otak akan menghambat siklus talamus, sehingga menyebabkan desinkronisasi pada EEG atau amplitudo yang lebih rendah. (Demos 2019).

Pada tingkat seluler, pembentukan gelombang otak melibatkan mekanisme yang kompleks antara lain keterlibatan astrosit dan perubahan

eksitabilitas seluler, yakni perubahan ion ekstraseluler (misalnya K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Beberapa penelitian mengkonfirmasi bahwa komposisi ionik cairan ekstraseluler dapat memodulasi eksitabilitas neuron dan aktivitas sinkronisasi neuron. K^+ channel yang memediasi K^+ *efflux* dan repolarisasi membran berperan dalam menghasilkan gelombang otak pada berbagai frekuensi (Gyorgy 2002). Astrosit selain berperan dalam homeostasis K^+ juga meregulasi *network activity* gelombang otak (Tabel 3) (Buskila, Bellot-Saez, and Morley 2019).

Tabel 3. Generator Gelombang Otak (Buskila, Bellot-Saez, and Morley 2019)

Frekuensi	Generator
Delta	<ol style="list-style-type: none"> 1) Interaksi antara arus Ca^{2+} berambang batas rendah dan hiperpolarisasi yang diaktivasi oleh arus kation 2) Depolarisasi oleh NMDAR pada letupan intrinsik neuron 3) Interaksi neuron-glia untuk meregulasi K^+ melalui aliran Ca^{2+}
Teta	<ol style="list-style-type: none"> 1) Interaksi antara neuron inhibitorik dan eksitatorik pada hipokampus yang dimodulasi oleh input kolinergik dan GABAergik dari medial septum 2) Interaksi antara arus K^+ yang lambat dan arus Na^+ yang persisten 3) Pelepasan asetilkolin yang dimediasi oleh Ca^{2+} dari penyimpanan internal astrosit 4) Neuromodulasi korteks prefrontal oleh dopamine
Alfa	<ol style="list-style-type: none"> 1) Modulasi kolinergik korteks prefrontal 2) Aktivasi metabotropik glutamate receptors (mGluR) pada gap junction yang menghubungkan neuron berambang batas tinggi pada <i>lateral geniculate nucleus</i> 3) Aktivasi neuron adrenergik pada <i>locus ceruleus</i> dimediasi oleh <i>corticotrophin releasing hormone</i>
Beta	<ol style="list-style-type: none"> 1) Aktivasi neuron lapisan V pada <i>gap junction</i> dimediasi oleh arus K^+ tipe-M 2) Modulasi asetilkolin dari interaksi sinaptik antara neuron piramidalis lapisan V dan interneuron berambang batas rendah

Gamma	<ol style="list-style-type: none"> 1) Aktivasi tonik interneuron oleh mGluR 2) Modulasi kolinergik dari neuron piramidalis 3) Modulasi interneuron lewat <i>gap junction</i>; aktivasi dari neuron inhibitorik interlaminar 4) Pelepasan glutamat dari astrosit 5) Peningkatan aktivasi K⁺ dari jaringan eksitatorik dan inhibitorik
-------	--

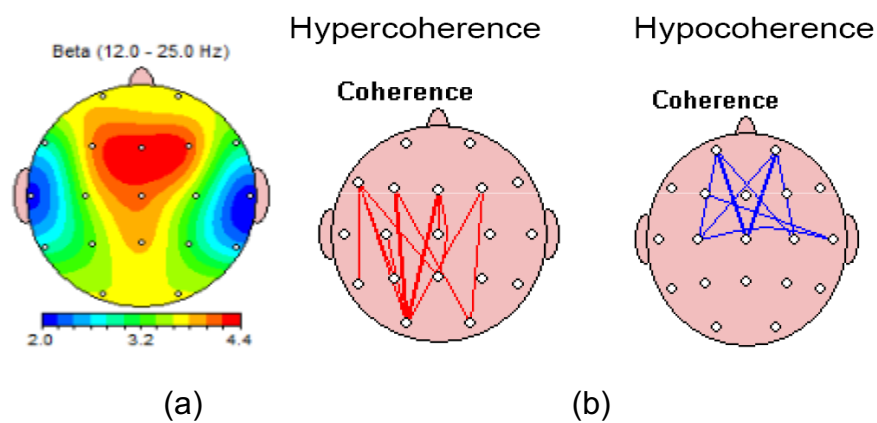
II.4 qEEG / *Brain Mapping*

qEEG merupakan analisis komprehensif dari data digital EEG yang mengalami transformasi menjadi pengukuran numerik seperti amplitudo gelombang, *absolute power*, *relative power*, koherensi, *phase lag* dan asimetri (Hammond et al. 2004).

Biasanya data qEEG didapatkan dari 19 elektroda pada lokasi kulit kepala sesuai sistem International 10-20. Setelah data diperoleh, teknisi qEEG membersihkan data dari artefak yang ditimbulkan oleh gerakan otot, kedipan mata, elektrokardiogram (EKG), dan artefak lainnya. Pada tahap akhir, data diproses perangkat lunak yang terpasang pada mesin EEG. Setelah itu data disajikan dalam peta dan data format digital (Demos 2019). Peta atau topografi disebut sebagai *brain mapping* ditampilkan menurut parameter tertentu ke dalam gambar kepala atau otak (Nuwer 1989).

Beberapa pengukuran yang diambil dari hasil analisa EEG antara lain 1) *Absolute power* menggambarkan jumlah *power* pada frekuensi gelombang tertentu dengan satuan μV^2 (Gambar 3); 2) *Relative power* yaitu persentase *absolute power* gelombang tertentu dari *total power* semua frekuensi gelombang, dengan satuan persen (%); 3) Asimetri yaitu ketidakseimbangan amplitudo (atau *power*) antara dua tempat yang homolog. Pada kasus depresi terdapat asimetri gelombang alfa pada

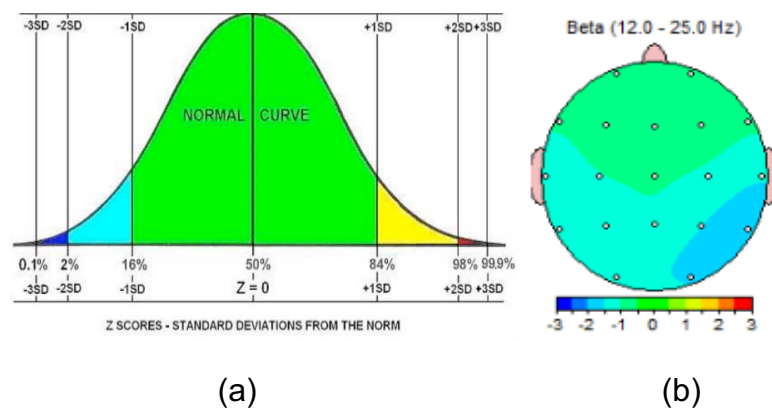
bagian posterior; 4) Koherensi merupakan pengukuran konektivitas kortikal, yakni untuk mengetahui tingkat sinkronisasi antara dua area otak yang diukur pada daerah kulit kepala yang berbeda. Sinkronisasi yang tinggi antara dua area otak ditandai koherensi EEG yang tinggi disebut juga sebagai *hypercoherence* menandakan dua area otak yang diukur terhubung dan berkomunikasi secara terus menerus, sedangkan tingkat sinkronisasi rendah ditandai dengan koherensi yang rendah disebut juga sebagai *hypocoherence*. *Hypocoherence* menandakan dua area otak yang terisolasi satu sama lain (Gambar 3) (Basharpoor, Heidari, and Molavi 2019; Malik et al. 2012; Demos 2019).



Gambar 3. (a) Absolute Power beta (b) Hypercoherence dan Hypocoherence

Brain mapping bergantung pada basis data yang disusun menurut kelompok usia. Kurva distribusi normal didefinisikan oleh berbagai properti matematis termasuk standar deviasi. Subjek sering memberikan variasi satu atau lebih standar deviasi dari normal berkenaan dengan kekuatan,

koherensi, dan asimetri dalam satu atau lebih daerah korteks serebral. NeuroGuide (*software* qEEG) menunjukkan perbedaan dengan standar deviasi (SD) atau Z-score (Demos 2019). Analisa Z-score dapat melalui topografi otak berdasarkan warna. Warna hijau menandakan nilai yang sama dengan rata-rata populasi normal. Warna merah dan biru menandakan nilai yang berbeda dari rata-rata populasi (Gambar 4) (Malik et al. 2012).



Gambar 4. (a) Konsep Nilai Z-score (b) Absolute Power Beta berdasarkan Z-score

Studi qEEG telah dilakukan sejak 1970-an dan telah menampilkan keuntungan dibandingkan dengan hanya inspeksi visual data EEG saja. qEEG telah digunakan dalam penelitian disfungsi otak (misalnya demensia, cedera kepala, stroke), gangguan psikiatrik (misalnya depresi, ansietas, OCD, skizofrenia, *attention deficit disorder/attention deficit hyperactivity disorder*) dan dalam kaitannya dengan *neurofeedback* (misalnya menormalkan aktivitas otak pasien dengan disfungsi otak, latihan untuk

meningkatkan kognitif, dan lain-lain) (Hammond et al. 2004; Enriquez-Geppert, Huster, and Herrmann 2017).

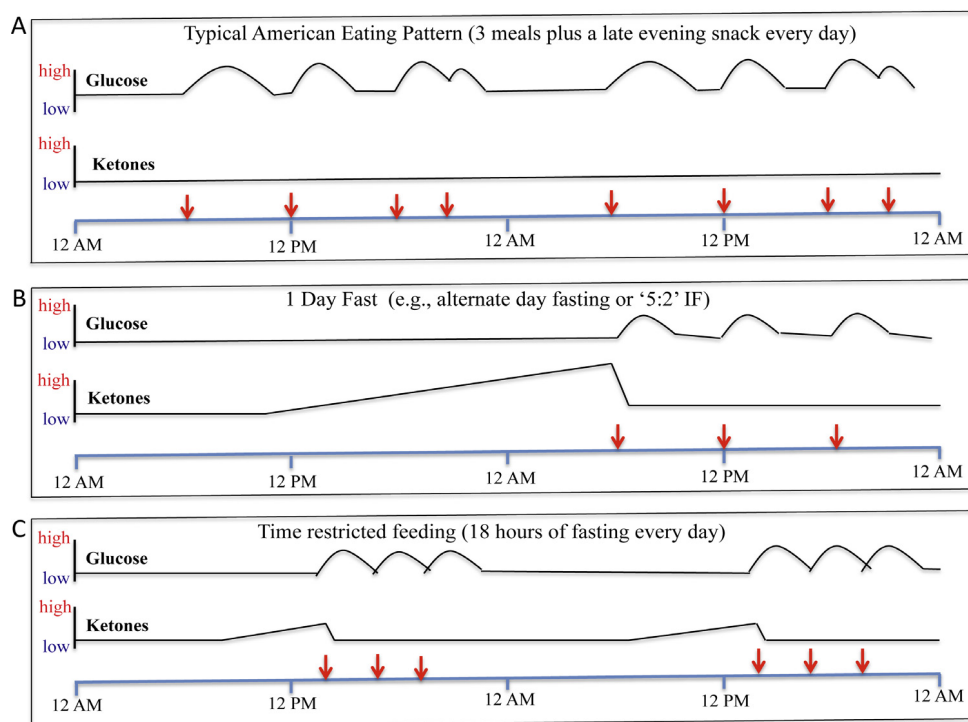
Beberapa penelitian juga menghubungkan parameter qEEG dengan beberapa penyakit neurodegeneratif seperti Penyakit Alzheimer, demensia vaskular. Pada penyakit Penyakit Alzheimer terdapat peningkatan *absolute power* delta dan teta, penurunan *absolute power* alfa, dan penurunan koherensi interhemisferik alfa dan beta di daerah frontal (Fonseca et al. 2011). Peningkatan *absolute power* teta dan penurunan *absolute power* alfa juga dihubungkan dengan berat ringannya demensia vaskular (Moretti et al. 2007).

II.5 Tinjauan Hubungan Puasa intermiten, Metabolisme Otak dan Gelombang Otak

II.5.1 *Metabolic Switch*

Salah satu dampak nyata dari pembatasan kalori adalah terjadinya regulasi metabolik melalui penurunan penanda metabolik seperti insulin dan glukosa. Biasanya, pada asupan kalori, glukosa darah akan naik, dan insulin akan dilepaskan untuk mengurangi glukosa darah dengan mendorongnya masuk ke dalam sel. Ketika makanan berenergi tinggi dikonsumsi, lebih banyak insulin dilepaskan untuk mengatur peningkatan glukosa darah. Kelebihan glukosa akan menyebabkan resistensi terhadap efek insulin. Pengurangan insulin dapat dilakukan dengan cara tidak mengonsumsi makanan untuk beberapa waktu, yakni dengan cara puasa (Francis 2020).

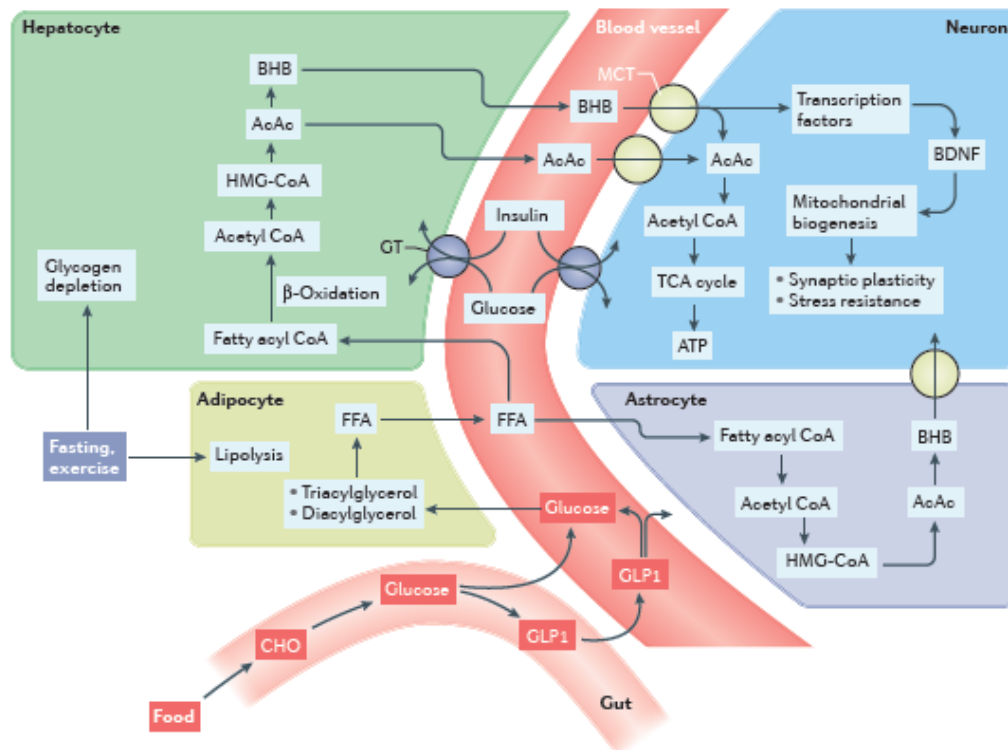
Mekanisme kunci dari manfaat puasa intermiten adalah adanya *metabolic switch*. *Metabolic switch* adalah pergeseran dari penggunaan glukosa sebagai sumber energi menjadi asam lemak dan keton. *Metabolic switch* biasanya terjadi setelah 8-36 jam berpuasa dimana tubuh akan memasuki kondisi ketosis yang ditandai oleh kadar glukosa rendah, berkurangnya cadangan glikogen hepar, dan berlangsungnya produksi keton, yang akan menjadi sumber energi utama otak (Gambar 5) (Anton et al. 2018).



Gambar 5. Pengaruh Pola Makan terhadap Kadar Glukosa dan Keton Darah

Selain di hepar, ketogenesis juga berlangsung di astrosit, karena astrosit merupakan tempat penyimpanan utama glikogen. Selama beberapa hari berpuasa, keton menjadi sumber energi yang disukai otak.

Sebanyak 70% kebutuhan energi akan disuplai oleh keton. Keton merupakan sumber energi yang efisien dan meningkatkan bioenergetika neuron (Gambar 6) (Phillips 2019; Anton et al. 2018; Mattson et al. 2018).



Gambar 6. Alur Biokimia yang terlibat pada *Metabolic Switch*

Selain menyediakan sumber energi alternatif untuk otak, terjadinya *metabolic switch* juga dapat meningkatkan aktivitas neuronal pada otak yang ditandai dengan peningkatan neurotransmitter monoamin (serotonin, noradrenalin dan dopamin). *Metabolic switch* juga meningkatkan BDNF yang berperan penting dalam neuroplastisitas, neurogenesis dan *neuronal stress resistance*, dan peningkatan tonus parasimpatis. Pada neuron, β-

hydroxybutyrate (BHB) menginduksi ekspresi BDNF terutama pada hipokampus, sehingga menstimulasi biogenesis mitokondria dan formasi sinaps (Mattson et al. 2018).

Puasa intermiten menstimulasi adaptasi sel sehingga dapat meningkatkan resistensi neuron terhadap penyakit dan *injury*, bahkan memperbaiki fungsi kognitif. Penelitian oleh Li dkk (2013) menyimpulkan bahwa puasa intermiten meningkatkan fungsi kognitif dan struktur otak pada hewan coba (Li, Wang, and Zuo 2013). Penelitian selanjutnya oleh Shojaie dkk (2017) menguatkan temuan ini. Mereka menyimpulkan bahwa puasa intermiten berhubungan erat dengan peningkatan fungsi *learning* dan memori terutama pada kondisi stres. Vasconcelos dkk (2014) juga meneliti pengaruh puasa intermiten terhadap hewan coba. Menggunakan hewan coba yang diberikan puasa intermiten selama sebulan, mereka menemukan bahwa puasa intermiten meningkatkan performa pada *learning and memory task* (Vasconcelos et al. 2014).

II.5.2 Penelitian tentang Kadar Glukosa Darah dengan Gelombang Otak

Beberapa penelitian tentang hubungan kadar glukosa darah dengan perubahan gelombang otak pada perekaman EEG telah dilakukan, terbanyak terutama pada penderita diabetes. Penelitian tersebut antara lain Gade dkk (1991) menemukan peningkatan gelombang lambat yang muncul pada kadar glukosa darah dibawah 2,0 mmol/L (Gade 1991). Bjorgaas dkk (1998) menemukan peningkatan gelombang delta dan teta mulai terdeteksi

pada kadar glukosa 4 mmol/L (BjØrgaas et al. 1998), sedangkan Juhl dkk (2010) menemukan bahwa peningkatan gelombang lambat muncul pada kadar glukosa 2,0 sampai 3,4 mmol/L (Juhl et al. 2010).

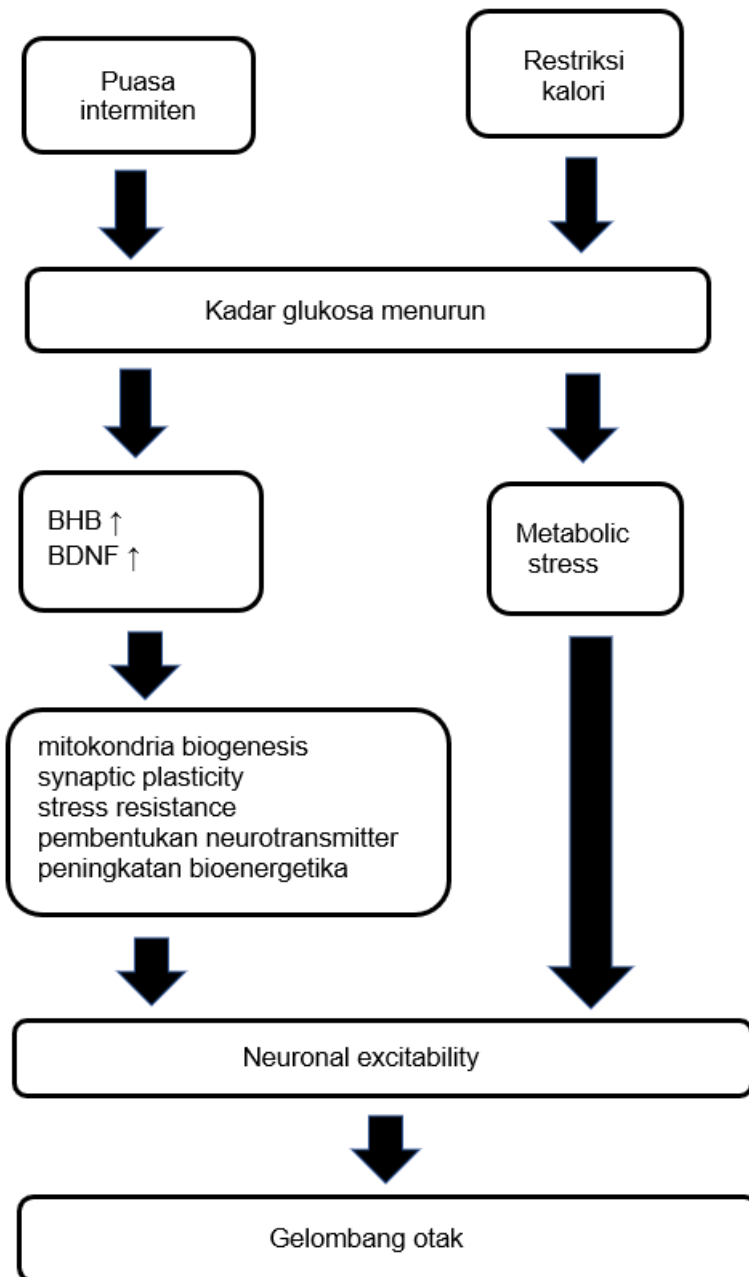
II.5.3 Penelitian tentang Puasa dengan Gelombang Otak

Hoffmann dkk (1998) melakukan penelitian pada 16 subjek yang melakukan puasa selama 14 jam. Terdapat pengurangan gelombang delta dan peningkatan gelombang teta dan alfa setelah mengonsumsi makanan dibandingkan dengan sebelum mengonsumsi makanan (Hoffman and Polich 1998).

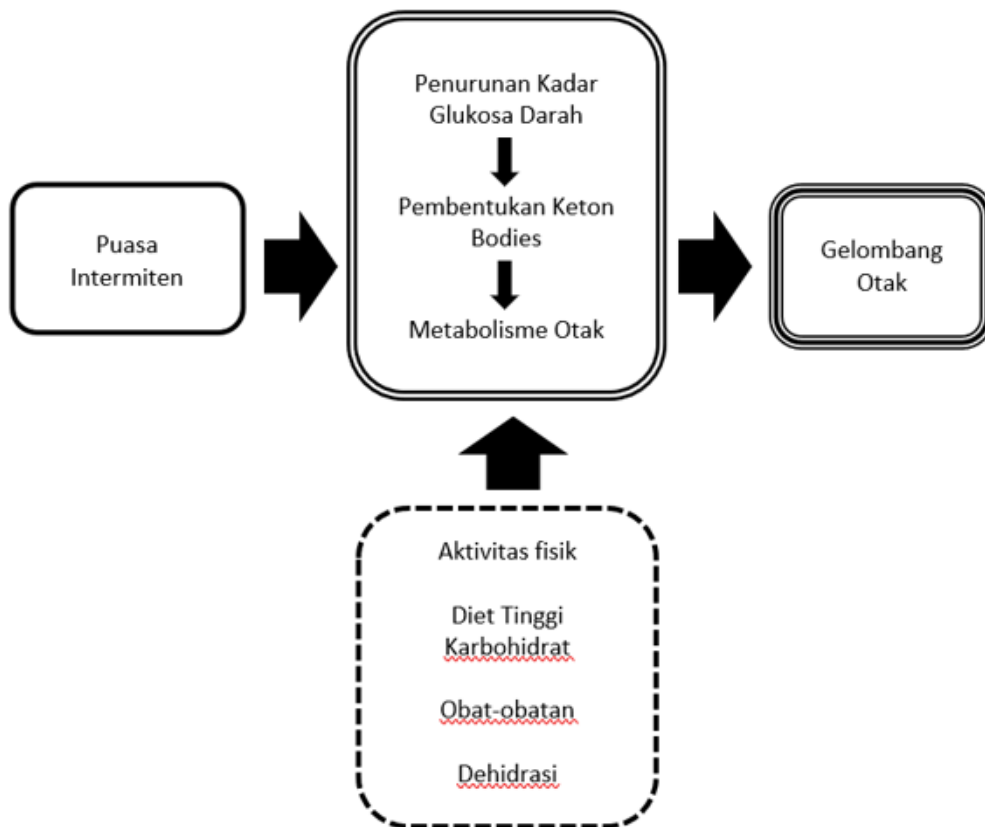
Hasil penelitian oleh An dkk (2015) pada 24 subjek sehat yang melakukan puasa selama 8 jam menunjukkan peningkatan *low alpha* (9-10 Hz) dan teta (4-8 Hz) di seluruh regio otak, khususnya di frontal dan parieto-occipital yang terjadi setelah pasien menyelesaikan puasanya dengan cara mengonsumsi glukosa. Penelitian ini juga mengaitkan peningkatan alfa dengan perbaikan atensi dan *working memory* (An et al. 2015).

Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Almeneessier dkk (2019) menunjukkan tidak ada perbedaan perlambatan EEG antara keadaan basal dan saat puasa Ramadan. Selain itu tidak dijumpai perbedaan *absolute power* dan *mean absolute power* gelombang delta, teta, alfa dan beta (Almeneessier et al. 2019).

II.6 Kerangka Teori



II.7 Kerangka Konsep



Keterangan :

- = Variabel bebas
- == = Variabel terikat
- === = Variabel antara
- - - - = Variabel perancu