

EFEK RESTRIKSI KALORI DAN RESTRIKSI KALORI MIMETIK PADA TIKUS TUA

Nurliana*^{1,2)}, Syahrjuita²⁾, Ika Yustisia¹⁾, Agnes Kwenang^{1,2)}, Marhaen Hardjo^{1,2)},
Gita Vita Soraya¹⁾

¹Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Bosowa

e-mail: nurliana36@gmail.com

Abstrak

Secara global sekitar 2,3 miliar lansia mengalami *overweight* dan *obesitas*. Restriksi kalori adalah intervensi yang berpengaruh untuk memperpanjang hidup, namun sulit bagi setiap orang untuk menerapkan restriksi kalori seumur hidup. Oleh karena itu diperlukan intervensi lain yang memiliki manfaat sama dengan restriksi kalori. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh restriksi kalori, dan restriksi kalori mimetik terhadap profil lipid tikus tua. Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental menggunakan metode acak terkontrol dengan *Pre and Post test with controlled group design*. Menggunakan 18 ekor tikus dibagi menjadi 3 kelompok, A (kontrol), B (restriksi kalori), dan C (restriksi kalori mimetik) dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Uji *One Way Anova* digunakan untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah intervensi. Dari hasil uji perbandingan secara keseluruhan terdapat perbedaan kolesterol, *trygliserida*, *LDL-Cholesterol*, *HDL-Cholesterol* serum tikus antara kelompok A,B, dan C setelah 30 hari perlakuan dengan nilai $p < 0.005$. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa restriksi kalori dan restriksi kalori mimetik mempengaruhi profil lipid.

Kata kunci : restriksi kalori, restriksi kalori mimetik, profil lipid, penuaan

Abstract

Globally around 2.3 billion elderly are *overweight* and *obese*. *Calorie restriction* is a powerful intervention for prolonging life, but it is difficult for everyone to implement *calorie restriction* for life. Therefore, other interventions are needed that have the same benefits as *calorie restriction*. This study aims to determine the effect of *calorie restriction*, and *mimetic calorie restriction* on the lipid profile of elderly rats and includes an experimental study using a randomized controlled method with *Pre and Post test with controlled group design*. Using 18 rats were divided into 3 groups, A (control), B (*calorie restriction*), and C (*mimetic calorie restriction*) and each group consisted of 6 rats. *One Way Anova* test was used to see the difference before and after the intervention. From the results of the overall comparison test, there were differences in *cholesterol*, *triglycerides*, *LDL-Cholesterol*, *HDL-Cholesterol* in rat serum between groups A, B, C, and D after 30 days of treatment with $p < 0,005$. From the results of the study it can be concluded that *calorie restriction* and *mimetic calorie restriction* affect the lipid profile.

Keywords: *calorie restriction*, *mimetic calorie restriction*, *intermittent fasting*, *lipid profile*, *aging*

1. PENDAHULUAN

Penuaan adalah penurunan fungsional fisiologis yang bergantung pada waktu yang mempengaruhi sebagian besar organisme hidup, didukung oleh perubahan beberapa jalur molekuler, dan merupakan faktor risiko utama untuk berbagai penyakit tidak menular. Gaya hidup sangat berpengaruh pada laju penuaan. Misalnya, obesitas atau konsumsi kalori yang berlebihan dapat

meningkatkan insiden patologi terkait usia seperti diabetes, stroke, kanker, dan penyakit kardiovaskuler. Upaya preventif yang dapat dilakukan adalah menjaga kadar kolesterol darah dalam batas normal. Diet memegang peranan penting dalam upaya pencegahan dan pengobatan penyakit (Rattan, 2014; Patterson *et al.*, 2015).

Usia harapan hidup penduduk Indonesia 69,1 tahun pada periode 2005-

2010 naik menjadi 70,1 tahun pada periode 2010-2015 dan menjadi 72,2 tahun pada periode 2030-2035. Usia harapan hidup orang Indonesia masih di bawah harapan hidup orang Singapura, Thailand, Brunei Darussalam, Malaysia dan Vietnam. Sementara itu, meskipun usia harapan hidup orang Indonesia semakin meningkat, tetapi potensi terkena penyakit tidak menular juga semakin meningkat (Pangkahila, 2013).

Peningkatan angka harapan hidup yang seiring dengan bertambahnya kejadian penyakit tidak akan memberikan manfaat yang menguntungkan (Badan Pusat Statistik, 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; Liao, 2012). 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 (Matos, 2020).

Geroscience telah berevolusi sebagai bidang yang berfokus pada pencegahan NCD (*Non Communicable Disease*) seperti obesitas, diabetes, dan penyakit Alzheimer yang berkaitan dengan usia, diharapkan biologi *aging* dapat diintervensi untuk menambah usia hidup sehat pada lansia.5 Menargetkan mekanisme yang mendasari efek perpanjangan usia terhadap restriksi kalori yaitu mengurangi asupan makanan tanpa kekurangan gizi, tetap menjadi satu-satunya intervensi menjanjikan yang dapat memperpanjang penuaan yang sehat (Shintani *et al.*, 2018)

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 mereproduksi 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 sistemik efek restriksi kalori dan secara luas tidak hanya mencakup

senyawa tetapi juga metode seperti operasi bariatrik atau latihan (Java, 2018).

Tujuan dari penelitian ini Untuk mengetahui efek restriksi kalori dan puasa intermittent terhadap profil lipid dan berat badan pada tikus.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental dengan menggunakan metode acak terkontrol dengan pola *Pre and Post test with controlled group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Makassar pada bulan Januari-Maret 2020.

Penelitian ini menggunakan 18 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang dipilih dengan simple random sampling dan dibagi menjadi 3 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus putih Wistar (*Rattus Novergicus*) jantan tua. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol yang diberikan makanan standar dan minuman standar, kelompok 2 adalah kelompok yang diberikan perlakuan restriksi kalori 30% makanan dan minum standar, kelompok 3 adalah kelompok yang diberi perlakuan makanan standar dan minuman standar juga diberi larutan metformin 9mg/200gr bobot tikus melalui mulut menggunakan alat sonde.

Dalam penelitian ini menggunakan rumus *Resource Equation (Group comparasion, repeated measures-one between and one within factor repeated-measures ANOVA)*, yang digunakan untuk studi hewan yang membandingkan 3 kelompok atau lebih. Jumlah sampel tiap kelompok dengan menggunakan rumus sebagai berikut (Lluch, 2016).

$$\text{Minimum } n = 10/kr + 1$$

$$\text{Maximum } n = 20/kr + 1$$

Hewan coba tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan tua. Sampel diadaptasikan dengan tempat tinggal barunya, dengan pemberian makan berupa pakan van der Voer dan air sebagai air minum. Pakan dan air minum diberikan *ad libitum*. Perlakuan ini disamakan pada semua tikus. Adaptasi diberikan selama tujuh hari diharapkan hewan coba beradaptasi, tidak mengalami stress, dan sebisa mungkin memiliki situasi dan kondisi yang sama saat ingin memulai penelitian.

Pemeriksaan Profil Lipid

Pemeriksaan profil lipid menggunakan alat spektrofotometer menggunakan kit reagen Glory diagnostics. Sampel dikondisikan dalam keadaan nyaman dan tidak stress, lalu bagian ekor tikus didesinfeksi menggunakan kapas alkohol 70%. Selanjutnya darah diambil menggunakan disposable syringe sebanyak 3 ml, darah ditampung ke dalam tabung vacutainer tutup merah dan disentrifus dengan kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit, kemudian serumnya dipisahkan. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke 0, hari ke 15, dan 30 pasca perlakuan.

Teknik Analisis Data

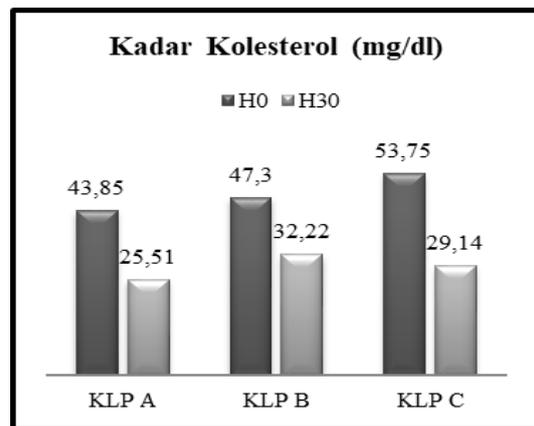
Data Primer yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi data kadar Kolesterol total, kadar trygliserida, kadar LDL-Cholesterol, Kadar HDL-Cholesterol yang dilakukan dengan pengambilan darah serum dari tikus tua putih jantan.

Pada penelitian ini, uji normalitas data menggunakan Kolmogorov Smirnov, Uji One way Anova untuk membandingkan profil lipid tiap kelompok, dan Uji Lanjut Tukey HSD untuk untuk membandingkan profil lipid antar kelompok.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (No.78/UN4.6.4.5.3.1/PP36/2021).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian ini dapat dijabarkan hasil sebagai berikut:



Gambar 1. Perbandingan hasil pemeriksaan kadar kolesterol serum tikus kelompok A (Kontrol), kelompok B (restriksi kalori 30%), kelompok C (metformin), pada hari ke 0, dan hari ke-30

Tabel 1. Hasil Uji Perbandingan Berat Badan Tikus Antar Waktu

Kelompok	Waktu	Rata-rata (gr)	Antar Waktu					Nilai p
			0	I	II	III	IV	
KO	0	245,66	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$ (0,028)
	I	255,33	-	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
	II	265,83	-	-	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
	III	275,5	-	-	-	-	$p > 0,05$	
	IV	278,67	-	-	-	-	-	
RK	0	278,5	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$ (0,025)
	I	285,67	-	-	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	
	II	276	-	-	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
	III	283	-	-	-	-	$p < 0,05$	
	IV	269,5	-	-	-	-	-	
RM	0	275	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$ (0,072)
	I	280,17	-	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
	II	273	-	-	-	$p > 0,05$	$p < 0,05$	
	III	279,83	-	-	-	-	$p > 0,05$	
	IV	294,83	-	-	-	-	-	
PI	0	306,16	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$ (0,018)
	I	304,83	-	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
	II	255,5	-	-	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
	III	253,5	-	-	-	-	$p > 0,05$	
	IV	255	-	-	-	-	-	

Keterangan: Uji Signifikansi dengan *repeated measures ANOVA* ($p < 0,05$)

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan perbandingan berat badan berdasarkan kelompok dan waktu. Pada kelompok kontrol hasil rata-rata berat badan tikus terendah nampak pada pengukuran minggu nol sebesar 245,66, dan paling tinggi pada pengukuran minggu ke empat 278,67. Hal ini menunjukkan berat badan pada kelompok kontrol terus mengalami peningkatan selama perlakuan. Pada kelompok RK berat bada terendah pada minggu ke nol 278,5 dan tertinggi pada minggu ke satu sebesar 285,67. Pada kelompok RM berat badan terendah pada minggu ke nol 275 dan tertinggi pada minggu ke empat 294,83. Pada kelompok PI berat badan terendah pada minggu ke tiga 253,5 dan tertinggi pada minggu ke nol 306,16. Dan hasil uji statistik one-way ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan pada KO, RK, dan PI yang artinya terdapat pengaruh perlakuan terhadap tikus Wistar jantan pada kelompok tersebut.

Selama perlakuan tikus beraktivitas normal dan sehat. Dari penelitian ini dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol dan restriksi kalori mimetik setelah 30 hari perlakuan berat badan tikus mengalami peningkatan. Hal ini bisa dipengaruhi oleh kurangnya akitivitas tikus dalam kandang, dan semakin bertambahnya usia, metabolisme tubuh semakin menurun, sehingga berat badan akan meningkat, hal ini berkaitan dengan penggunaan hewan penelitian menggunakan tikus tua.

Namun pada kelompok restriksi kalori dan puasa *intermittent* berat badan tikus mengalami penurunan. Pada hasil *sistematik review* penelitian puasa *intermittent* menghasilkan penurunan berat badan mulai dari 0,8% sampai 13,0% dari berat badan awal dalam durasi penelitian 2-12 minggu, penurunan berat badan terjadi terlepas dari perubahan asupan kalori secara keseluruhan (Meng *et al.*, 2020).

Penurunan berat badan melalui pembatasan kalori dan olahraga adalah rekomendasi lini pertama untuk obesitas dan gangguan terkait obesitas (yaitu, diabetes tipe-2, hiperlipidemia, hipertensi, *sleep apnea* dan *sindrom polikistik ovarium* polikistik) (Martin-

Montalvo *et al.*, 2013). Meskipun beberapa terapi farmakologis telah terbukti bermanfaat untuk menurunkan berat badan, mempertahankan penurunan berat badan seringkali tidak mungkin dilakukan setelah penghentian agen farmakologis. Secara keseluruhan, pengurangan berat badan baik dengan modifikasi perilaku atau farmakoterapi berlangsung sekitar 1-2 tahun. Terapi restriksi kalori telah terbukti menurunkan berat badan, meningkatkan resistensi insulin, dan mengatur gangguan sistem kekebalan tubuh (Chen *et al.*, 2015).

Penelitian pada manusia selama 2 tahun yang diberi restriksi kalori sebesar 15% mengalami penurunan berat badan, pengurangan lemak tubuh, fluktuasi konsumsi energi, dan penurunan penanda stres oksidatif diamati, dan perubahan ini juga diamati pada model hewan percobaan (Shintani *et al.*, 2018).

Sebagian besar penelitian hewan pengerat dan sejumlah kecil studi manusia telah menggunakan protokol *intermittent energy restriction* atau lebih dikenal dengan puasa *intermittent*, yang benar-benar membatasi asupan energi (pembatasan energi 100%) setiap hari, dengan interval puasa berkisar antara 20 dan 36 jam. Selanjutnya protokol ini digunakan pada penelitian hewan pengerat telah diizinkan. Peneliti melaporkan penurunan berat badan melalui IER (pembatasan energi 70–100%) berkisar antara sekitar 4 dan 10% selama periode diet 4-24 minggu. Terdapat perubahan peningkatan sensitivitas insulin dan perubahan profil lipid pada penelitian yang dilakukan 4 minggu hingga 1 tahun (Antoni *et al.*, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Varady dkk. untuk menilai efek puasa dan restriksi kalori terhadap proliferasi sel selama 4 minggu menggunakan tikus betina strain C57BL/6J menunjukkan berat badan kelompok puasa tidak berbeda dari kontrol, sedangkan kelompok restriksi kalori 25% mengalami penurunan dibandingkan kelompok lain setelah perawatan (Varady *et al.*, 2011). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian ini, dimana pada penelitian ini kelompok puasa lebih memiliki penurunan berat badan yang nyata dibandingkan dengan kelompok restriksi kalori. Hal ini

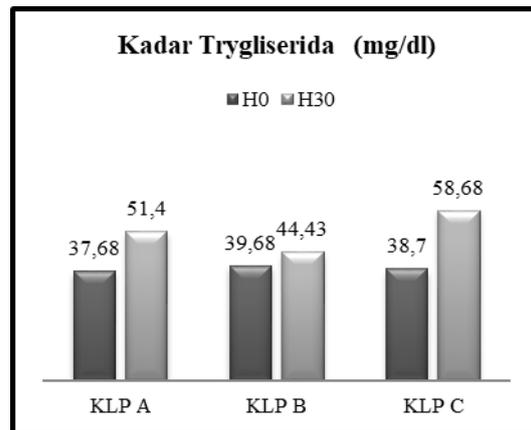
bisa disebabkan oleh perbedaan hewan model yang digunakan.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Kelompok A dan B

Hari Perlakuan	Kelompok	Rata-rata	Post Hoc			Nilai p
			A	B	C	
H0	A	43,85	-	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	B	47,3	p>0,05	-	p>0,05	0,094
	C	53,76	p>0,05	p>0,05	-	
H30	A	25,51	-	p>0,05	p>0,05	p<0,05
	B	32,22	p>0,05	-	p>0,05	0,002
	C	29,15	p>0,05	p>0,05	-	

Keterangan: Uji Signifikansi dengan *One-Way ANOVA* ($p < 0.05$)

Setelah 30 hari perlakuan (H30) diperoleh masing-masing nilai-rata kadar kolestrol pada kelompok A sebesar 25.51, kelompok B sebesar 32,22, kelompok C sebesar 29,15mg/dl. Rata-rata kadar kolestrol tertinggi terjadi pada kelompok B, sedangkan rata-rata kadar kolestrol terendah terjadi pada kelompok A. Hasil perbandingan kelompok A dan B, A dan C, B dan C tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p > 0,005$. Selain itu, pada perlakuan H30 diperoleh hasil uji perbandingan secara keseluruhan pada kelompok A, B, dan C menunjukkan nilai p-value sebesar 0,002 yang lebih kecil daripada 0,05. Ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan kolestrol serum tikus antara kelompok A, B, dan C setelah 30 hari perlakuan.



Gambar 2. Perbandingan hasil pemeriksaan kadar trygliserida serum tikus kelompok A (Kontrol), kelompok B (restriksi kalori 30%), kelompok C (metformin), pada hari ke 0, dan hari ke-30.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar Triglisierida Kelompok A dan B

Hari Perlakuan	Kelompok	Rata-rata	Post Hoc			Nilai p
			A	B	C	
H0	A	37.69	-	p>0.05	p>0.05	p>0.05
	B	39.69	p>0.05	-	p>0.05	0.087
	C	38.71	p>0.05	p>0.05	-	
H30	A	51.4	-	p>0.05	p>0.05	p<0.05
	B	44.43	p>0.05	-	p>0.05	0.048
	C	58.64	p>0.05	p>0.05	-	

Keterangan: Uji Signifikansi dengan *One-Way ANOVA* ($p < 0.05$)

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan hasil uji perbandingan kadar triglisierida serum tikus antar kelompok perlakuan. Pada perlakuan H30 diperoleh masing-masing nilai-rata kadar triglisierida pada kelompok A sebesar 51,40, kelompok B sebesar 44,43, dan kelompok C sebesar 58,64. Rata-rata kadar triglisierida tertinggi terjadi pada kelompok C, sedangkan rata-rata kadar triglisierida terendah terjadi pada kelompok

B. Hasil perbandingan kelompok A dan B, A dan C, B dan C tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p > 0,005$. Selain itu, pada hari perlakuan H30 diperoleh hasil uji perbandingan secara keseluruhan pada kelompok A, B, dan C menunjukkan nilai p-value sebesar 0.048 yang lebih kecil daripada 0.05. Ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan triglisierida serum tikus

antara kelompok A, B, dan C perlakuan 30 hari.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Kadar LDL Kolesterol Kelompok A dan B

Parameter	KO	RK	RM	PI
	H15	H15	H15	H15
Trigliserida	66.13 ± 19.25*	40.21 ± 5.32*	69.34 ± 17.19*	36.23 ± 6.46*
Kolesterol total	35.01 ± 4.26*	35.87 ± 9.38*	33.30 ± 4.57*	46.54 ± 6.33*
LDL-kolesterol	121.16 ± 35.40*	135.30 ± 47.77*	138.43 ± 39.26*	236.82 ± 27.13*
HDL kolesterol	81.62 ± 13.55	85.65 ± 14.59	93.41 ± 8.97	73.27 ± 12.75
Parameter	KO	RK	RM	PI
	H30	H30	H30	H30
Trigliserida	51.40 ± 12.18	44.43 ± 11.45*	58.64 ± 15.46*	66.64 ± 13.18*
Kolesterol total	25.51 ± 0.78	32.22 ± 8.26*	29.15 ± 2.92*	42.60 ± 10.15*
LDL-kolesterol	76.01 ± 24.43	187.87 ± 51.11*	146.28 ± 19.15*	216.24 ± 45.52*
HDL kolesterol	111.38 ± 4.82*	97.23 ± 11.85*	89.52 ± 7.81*	78.78 ± 4.44*

Keterangan: kelompok kontrol (KO), kelompok restriksi kalori (RK), kelompok restriksi kalori mimetik (RM), Kelompok puasa *intermittent* (PI) pada H0, H15, dan H30.

Pada penelitian ini ditemukan adanya perubahan profil lipid berupa penurunan kadar kolesterol total serum pada kelompok KO, kelompok RK kelompok RM, Kelompok PI setelah 15 hari dan setelah 30 hari perlakuan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana restriksi kalori dan puasa *intermittent* efektif dalam meningkatkan sirkulasi kolesterol total, LDL-kolesterol dan trigliserida. Namun puasa *intermittent* dan restriksi kalori tidak memiliki efek berarti pada kadar HDL-kolesterol (Meng *et al.*, 2020)

Pada kadar LDL-kolesterol, pada hari ke-15 terjadi penurunan kelompok KO, dan terjadi peningkatan kadar LDL-kolesterol pada kelompok RK, kelompok RM, Kelompok PI. Lalu pada hari ke-30 tetap terjadi penurunan pada kelompok KO, dan terjadi peningkatan kadar LDL-kolesterol pada kelompok RK, RM, dan PI. Pada kadar HDL-kolesterol, pada hari ke-15 dan hari ke-30 terjadi peningkatan pada kelompok KO, RK, RM, dan PI.

Puasa *intermittent* dan diet kalori restriksi efektif dalam meningkatkan sirkulasi kolesterol total, LDL-kolesterol, dan kadar trigliserida. Namun tidak memiliki efek yang berarti pada kadar HDL-kolesterol. Jadi dari hasil review meta analisis yang dilakukan puasa *intermittent* dan diet restriksi kalori efektif untuk meningkatkan konsentrasi kolesterol total, LDL-kolesterol, dan trigliserida yang

bersirkulasi. Tetapi tidak memiliki efek yang berarti pada kadar HDL-kolesterol. Dan diet ini dapat meningkatkan profil lipid pada manusia (Meng *et al.*, 2020). Dan ini sesuai dengan hasil penelitian yang kami dapatkan dimana pada kelompok restriksi kalori, restriksi kalori mimetik dan puasa *intermittent* dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kadar trigliserida, kadar LDL-kolesterol, dan kadar HDL-kolesterol setelah 30 hari perlakuan.

Pada penelitian Alejandro dkk. mengenai metformin yang dapat meningkatkan kesehatan dan memperpanjang usia pada tikus jantan C57BL/6 yang berumur 84 minggu dan dilakukan diet selama 30 minggu menghasilkan penurunan berat badan pada tikus C57BL/6 pada perawatan minggu ke 72, dan pada perawatan selama 100 minggu menunjukkan peningkatan level metabolit terkait diabetes, dan penurunan nilai insulin, kolesterol total, dan LDL-kolesterol. Jadi metformin dapat mencegah onset sistem metabolik dalam penggunaan jangka panjang (Martin-Montalvo *et al.*, 2013).

Pada penelitian Jie Hua Cen dkk., yang dilakukan pada tikus selama 12 minggu, menghasilkan penurunan kadar trigliserida, peningkatan LDL-kolesterol, peningkatan HDL-kolesterol, dan peningkatan kadar kolesterol total pada restriksi karbohidrat sebanyak 60%. Dan pada restriksi karbohidrat sebanyak 34% menghasilkan

penurunan kadar trigliserida, peningkatan HDL-kolesterol, dan tidak ada perubahan pada kadar kolesterol total dan kadar LDL-kolesterol (Chen *et al.*, 2015).

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan hasil uji perbandingan kadar HDL serum tikus antar kelompok perlakuan. Pada perlakuan H30 diperoleh masih-masing nilai-rata kadar HDL pada kelompok A sebesar 11.38, kelompok B sebesar 97.23, dan kelompok C sebesar 89,52. Rata-rata kadar HDL tertinggi terjadi pada kelompok A, sedangkan rata-rata kadar HDL terendah terjadi pada kelompok A. Hasil perbandingan kelompok A dan B, A dan C, menunjukkan nilai p-value yang lebih kecil daripada 0.05 ($P < 0,05$) artinya terdapat berbeda signifikan. Sedangkan, hasil perbandingan kelompok B dan C menunjukkan nilai p-value yang lebih besar daripada 0.05 ($P > 0,05$) artinya tidak berbeda signifikan. Selain itu, pada hari perlakuan H30 diperoleh hasil uji perbandingan secara keseluruhan pada kelompok A, B, dan C menunjukkan nilai p-value sebesar 0,000 yang lebih kecil daripada 0,05. Ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan HDL serum tikus antara kelompok A, B, dan C perlakuan 30 hari.

Pada penelitian yang dilakukan pada manusia dengan restriksi kalori sebanyak 25%, selama dua tahun tidak memberikan perbedaan signifikan pada tekanan darah, glukosa darah puasa, insulin dan lipid (Ravussin *et al.*, 2015). 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 panjang berbagai spesies dari raga hingga hewan coba (tikus) (Willcox, 2016).

Restriksi kalori mimetik meniru efek biokimia dari kekurangan nutrisi, mengurangi asetilasi lisin protein seluler, sehingga memicu autofagi. Pengobatan dengan restriksi kalori mimetik hidrasi sitrat, peng-hambat ATP sitrat lyase, menyebabkan penipisan sel T regulasi (yang mengurangi imunitas antikanker) dari autophagy-competent, tetapi tidak autophagy-deficient (Shafiq, 2017).

Metformin termasuk salah satu zat restriksi kalori mimetik, dapat meningkatkan usia hidup *C. elegans* dan *D. Melanogaster*, yang dapat mengaktifasi AMPK dan juga merupakan obat golongan biguanide yang

digunakan untuk penatalaksanaan Diabetes Mellitus. Dan pada dosis rendah juga terbukti dapat memberi efek yang sama dengan restriksi kalori melalui peningkatan sensitivitas insulin, mengurangi low density lipoprotein, dan mengurangi kadar kolesterol dalam darah, dan meningkatkan proteksi terhadap antioxidant dan mengurangi inflamasi (Lluch, 2016). Pada penelitian ini juga menghasilkan penurunan kadar kolesterol sesuai dengan hasil penelitian dari Guillermo *et al.*, namun pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar LDL ini kemungkinan disebabkan oleh waktu perlakuan yang tergolong masih singkat, sehingga belum terjadi perubahan LDL yang bermakna.

Diet tinggi lemak menyebabkan hiperlipidemia, yang ditandai dengan peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL-C, dan penurunan HDL-C. Hiperlipidemia menyebabkan terjadinya aterosklerosis, salah satu faktor pemicunya penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi; jantung koroner dan stroke (Java, 2018) Konsumsi lemak berlebih bisa meningkatkan kolesterol, LDL dan trigliserid serta menurunkan HDL. Salah satu cara untuk menurunkan kolesterol, LDL dan trigliserid serta menaikkan HDL dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung antioksidan (Wurdianing, 2014).

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Pertama, waktu perlakuan yang masih singkat, sebaiknya dilakukan penelitian yang lebih lama, untuk lebih melihat terjadinya perubahan metabolisme pada tikus. Dan menarik pula untuk meneliti bahan restriksi kalori mimetik yang alami seperti dari ubi jalar, rumput laut, dan sebagainya.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada kelompok restriksi kalori dan restriksi kalori mimetik terjadi penurunan kadar kolesterol dan peningkatan kadar trigliserida yang tidak berbeda signifikan bila dibandingkan tiap kelompok. Dan pada kadar Kadar LDL mengalami peningkatan pada kelompok restriksi kalori dan restriksi kalori mimetik, yang berbeda signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada Kadar HDL mengalami peningkatan pada kelompok restriksi kalori dan restriksi kalori mimetik, dan juga berbeda signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Namun secara keseluruhan pada kadar kolesterol, kadar trygliserida, kadar LDL, dan kadar HDL terdapat perbedaan signifikan antar kelompok setelah 30 hari perlakuan.

Sebaiknya pada kesempatan mendatang dilakukan penelitian mengenai restriksi kalori yang lebih mendalam ke arah perubahan genetik (FoxO1, mTOR, dan PGC1 α) dan dalam periode waktu penelitian yang lebih panjang minimal agar terdapat perubahan yang signifikan pada metabolisme tikus.

5. REFERENSI

- A., Shafiq, C. W. N. S. S. J. R. B. (2017) 'HHS Public Access', *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.016. Caloric.
- Antoni, R. *et al.* (2017) 'Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism', *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), pp. 361–368. doi: 10.1017/S0029665116002986.
- Badan Pusat Statistik (2013) *Proyeksi Penduduk Indonesia 2010-2035, Bps.*
- Chen, J. H. *et al.* (2015) 'A moderate low-carbohydrate low-calorie diet improves lipid profile, insulin sensitivity and adiponectin expression in rats', *Nutrients*, 7(6), pp. 4724–4738. doi: 10.3390/nu7064724.
- Java, C. (2018) 'Analysis of lipid profile and atherogenic index in hyperlipidemic rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) that given the methanolic extract of Parijoto (*Medinilla speciosa*) Analysis of Lipid Profile and Atherogenic Index in Hyperlipidemic', 090018(2017). doi: 10.1063/1.4985422.
- Liao, C. Y. (2012) 'Restriction: from Life Extension to Life Shortening', *NIH Public Access Author Manuscript Aging Cell. Author manuscript; available in PMC 2012 October 19.*, 9(1), pp. 92–95. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00533.x. Genetic.
- López-Lluch, G. (2016) 'Calorie restriction as an intervention in ageing', *Journal of Physiology*, 594(8), pp. 2043–2060. doi: 10.1113/JP270543.
- Martin-Montalvo, A. *et al.* (2013) 'Metformin improves healthspan and lifespan in mice', *Nature Communications*, 4. doi: 10.1038/ncomms3192.
- Meng, H. *et al.* (2020) 'Effects of intermittent fasting and energy-restricted diets on lipid profile: A systematic review and meta-analysis', *Nutrition*, 77, p. 110801. doi: 10.1016/j.nut.2020.110801.
- Pangkahila, J. A. (2013) 'Pengaturan Pola Hidup dan Aktivitas Fisik Meningkatkan Umur Harapan Hidup', *Sport and Fitness Journal*, 1(1), pp. 14–27.
- Patterson, R. E. *et al.* (2015) 'Intermittent Fasting and Human Metabolic Health', *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), pp. 1203–1212. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.018.
- Perez-Matos, M. C. and Mair, W. B. (2020) 'Predicting longevity responses to dietary restriction: A stepping stone toward precision geroscience', *PLoS genetics*, 16(7), p. e1008833. doi: 10.1371/journal.pgen.1008833.
- Rattan, S. I. S. (2014) 'Aging is not a disease: Implications for intervention', *Aging and Disease*, 5(3), pp. 196–202. doi: 10.14336/AD.2014.0500196.
- Ravussin, E. *et al.* (2015) 'A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: Feasibility and effects on predictors of health span and longevity', *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(9), pp. 1097–1104. doi: 10.1093/gerona/glv057.
- Shintani, H. *et al.* (2018) 'Calorie restriction mimetics: Upstream-type compounds for modulating glucose metabolism', *Nutrients*, 10(12), pp. 1–17. doi: 10.3390/nu10121821.
- Varady, K. A. *et al.* (2011) 'Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice', *The FASEB Journal*, 22(6), pp. 2090–2096. doi: 10.1096/fj.07-098178.
- Willcox BJ, W. D. (2016) 'Caloric Restriction, CR Mimetics, and Healthy Aging in Okinawa: Controversies and Clinical Implications', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(3), pp. 338–348. doi: 10.1097/MCO.000000000000019. Caloric.
- Wurdianing, I. (2014) 'Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*)', 3(1), pp. 7–12.