

EFEK VARIASI ASUPAN KALORI PADA KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA SERUM TIKUS WISTAR

Rommy Kamajaya, Rima Zakiyah, Yudi Purnomo *
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Intermittent fasting* (IF) dan restriksi kalori (RK) digunakan sebagai upaya pencegahan hiperlipidemia dan komplikasinya, namun penelitian terkait kombinasi keduanya masih belum pernah dilakukan. Sedangkan *overfeeding* (OF) meningkatkan resiko terjadinya hiperlipidemia dan komplikasinya. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui bagaimana IF, RK, kombinasi IF-RK, dan OF mempengaruhi kadar kolestetol total (KT) dan trigliserida (TG) pada tikus wistar jantan.

Metode: Secara *in vivo*, penelitian ini menggunakan jenis quasi eksperimental laboratorium dengan rancangan post-only control design. Penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan berumur 8 minggu, berat 160-180 gram yang terbagi dalam 1 kelompok kontrol (KN) dan 4 kelompok perlakuan ($n = 5$ ekor). Kelompok KN dan IF diberikan pakan 10% BB, sementara kelompok RK dan kombinasi IF-RK jumlah pakan 5% BB, sedangkan kelompok OF pakan 20% BB yang dilakukan selama 6 minggu. Sampel serum KT dan TG diukur menggunakan spektrofotometri. Analisa data menggunakan *One way Anova* dilanjut dengan uji BNT dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Perlakuan IF, RK, dan kombinasi IF-RK menurunkan kadar KT berturut-urut sekitar 20%, 40%, dan 70% dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$), sementara kadar TG berkurang berturut-urut sekitar 20%, 40%, dan 60% ($p < 0,05$). Sedangkan OF meningkatkan kadar KT dan TG serum berturut-urut sebesar 30% dan 80% dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Kombinasi IF-RK menurunkan kadar KT dan TG lebih kuat dibandingkan dengan perlakuan IF atau RK.

Kata Kunci: *restriksi kalori; intermittent fasting; overfeeding; kolesterol total; trigliserida.*

*Korespondensi:

Yudi Purnomo, yudi.purnomo@unisma.ac.id

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

THE EFFECTS OF VARYING CALORIE INTAKE ON TOTAL CHOLESTEROL AND SERUM TRIGLYCERIDE LEVELS IN WISTAR RATS.

Rommy Kamajaya, Rima Zakiyah, Yudi Purnomo *
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Intermittent fasting (IF) and caloric restriction (CR) have been employed as preventative measures against hyperlipidemia and its associated complications. However, research on the combination of both strategies remains limited. Conversely, overfeeding (OF) has been shown to elevate the risk of developing hyperlipidemia and its related complications. The present study aims to investigate the effects of IF, CR, and their combination on total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels in male Wistar rats.

Methods: The present study employed a quasi-experimental laboratory design *in vivo*, utilizing a post-test only control group design. The subject population comprised 25 male Wistar rats, aged 8 weeks and weighing 160-180 grams, subjects were randomly assigned to one of five groups ($n = 5$ per group): a control group (CG) and four treatment groups. The CG and Intermittent Fasting (IF) groups received a standard diet at ten percent of the subject's body weight was used as the measurement, while the Caloric Restriction (CR) and combined IF-CR groups were fed a diet equivalent to 5% of their BW. The Overfeeding (OF) group received a diet equivalent to 20% of their BW. All dietary interventions were administered for a duration of 6 weeks. The measurement of serum levels of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were measured using spectrophotometry. The statistical analysis was conducted using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by a post-hoc least significant difference (LSD) test. The statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: The treatments of IF, CR, and the combination of IF-CR reduced TC levels by approximately 20%, 40%, and 70%, respectively, compared to the control group ($p < 0.05$), meanwhile TG levels decreased by approximately 20%, 40%, and 60%, respectively ($p < 0.05$). In contrast, the OF group exhibited a marked increase in serum TC and TG levels, reaching 30% and 80% higher than the control group, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion: The combination of IF-CR was more effective in lowering TC and TG than IF or RK.

Keywords: *caloric restriction; intermittent fasting; overfeeding; total cholesterol; triglycerides.*

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia termasuk dalam faktor risiko penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular. Hiperlipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan tingginya kadar KT, TG, dan low-density lipoprotein (LDL) serum. Gangguan tersebut berperan dalam proses pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah akibat LDL yang teroksidasi.^{1,2} Berdasarkan data WHO tahun 2022, angka kejadian hiperlipidemia tergolong tinggi, yaitu mencapai 45% secara global dan 35% nya terjadi di Indonesia. Komplikasi hiperlipidemia menyebabkan 9,4 juta kematian setiap tahun, menurut data statistik global.³ Hiperlipidemia disebabkan oleh pola makan yang berlebihan atau *overfeeding*.⁴ Salah satu upaya untuk pencegahan hiperlipidemia dan komplikasinya adalah dengan mengatur asupan makanan dalam tubuh.⁵

Salah satu metode untuk mengatur asupan makanan atau kalori adalah *intermittent fasting (IF)*. *Intermittent fasting* adalah pengaturan pola makan normal diselingi dengan periode puasa pada waktu yang ditentukan.⁶ Ketika puasa tubuh akan memecah trigliserida di jaringan adiposa pada saat glikogen di hepatosit habis setelah 12-34 jam puasa.⁷ Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *IF* mampu menurunkan kadar trigliserida darah sebesar 11%, namun kadar kolesterol total tidak mengalami penurunan yang bermakna.⁸ Penurunan kadar kolesterol total dapat dilakukan dengan pembatasan jumlah intake makanan atau metode restriksi kalori (RK).⁹

Restriksi kalori merupakan pengurangan jumlah kalori dari makanan yang masuk tanpa membuat malnutrisi.¹⁰ RK dapat menurunkan kadar KT sekitar 7,3% dan kadar TG kurang lebih 20%.⁹ RK menurunkan ketersediaan bahan baku yang diperlukan untuk sintesis TG dan KT di hati sehingga mengurangi produksi kedua senyawa tersebut.¹¹ RK dianggap efektif dalam mencegah penyakit degeneratif seperti hiperlipidemia dengan cara memperbaiki profil lipid dalam tubuh.^{12,13}

Intermittent fasting dan RK dapat memperbaiki metabolisme lemak. Kombinasi antara *IF* dan RK diprediksi mampu menurunkan kadar lemak jenuh lebih kuat dibandingkan tanpa kombinasi. Metode kombinasi *IF*-RK sangat diperlukan untuk penanganan kasus hiperlipidemia berat atau individu yang tidak berespon dengan metode tunggal. Hingga saat ini penelitian tentang kombinasi *IF*-RK terhadap individu normal belum banyak dilakukan dan data yang diperoleh masih terbatas khususnya potensi dan keamanannya. Dengan mempertimbangkan latar belakang di atas, penelitian tentang efek *IF*, RK, dan kombinasi *IF*-RK harus dilakukan untuk mencegah hiperlipidemia dengan mengamati kadar KT dan TG.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Lokasi Penelitian

Riset ini termasuk quasi eksperimental laboratorium dengan metode *post only control*

design yang bertujuan untuk mengetahui efek *IF*, RK, dan kombinasi *IF*-RK terhadap kadar KT dan TG tikus wistar jantan. Riset ini dilakukan pada November 2024 – Januari 2025 di Klinik Hewan Satwa Sehat Tidar Malang. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian (*Animal Care and Use Committee*) Universitas Brawijaya dengan nomer sertifikasi 132-KEP-UB-2024.

Sampel dan Perlakuan Hewan Coba

Hewan coba yang dipakai pada penelitian ini merupakan tikus jenis Wistar jantan yang berusia delapan minggu dan memiliki berat 160 hingga 180 gram. Dalam penelitian ini, hewan coba terbagi kedalam lima kelompok perlakuan : Kelompok kontrol (KN), *IF*, RK, Kombinasi *IF*-RK, dan *OF*. Besarnya sampel ditentukan dengan menerapkan rumus Federer.

$$(p-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan :

p = Jumlah perlakuan

n = Jumlah sampel dalam 1 kelompok

Banyak sampel yang diperlukan dalam 1 kelompok adalah 5 ekor. Pada kelompok KN, tikus diberikan pakan normal 10% BB tanpa puasa. Kelompok *IF* diberi perlakuan waktu makan 8 jam dan waktu puasa 16 jam dengan jumlah pakan normal 10% BB. Kelompok RK diberikan pakan sebanyak 5% BB tanpa puasa. Kelompok kombinasi *IF*-RK diberikan perlakuan waktu makan 8 jam dan waktu puasa 16 jam dengan jumlah pakan 5% BB. Sementara kelompok *OF* diberikan pakan sebesar 20% BB tanpa puasa. Perlakuan dilakukan selama 6 minggu setelah dilakukan aklimatisasi 7 hari. Selama perlakuan, tikus diletakkan pada *single cage* dengan pemberian minum secara *ad libitum*. Berat badan dan jumlah asupan pakan diukur 3 hari sekali.

Pengorbanan dan Pengambilan Sampel Hewan

Hewan coba dikorbankan dengan menggunakan ketamin (80 mg/Kg) dan xylasin (5 mg/Kg) secara intraperitoneal. Setelah tidak sadar, darah diambil secara intracardiac menggunakan spuit 3 ml. Darah yang terambil dimasukkan pada vacutainer non EDTA serta dibiarkan dalam waktu 30 menit pada suhu ruang sebelum disentrifuge dalam waktu 10 hingga 15 menit pada 3000 rpm untuk mendapatkan serum darah. Prosedur untuk uji kadar KT dan TG menggunakan serum.

Pengukuran Kadar Kolesterol Total

Kadar KT diukur dengan alat spektrofotometer menggunakan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-p-aminophenazone*). Serum 10 μ L ditambahkan 1 μ L reagen kolesterol test dan

cholesterol standart 10 μ L. Selanjutnya tiap serum dikocok hingga menyatu dan dibiarkan dalam waktu 5 menit pada suhu 37°C. Pengukuran absorbansi sampel dilakukan pada $\lambda = 500$ nm.¹⁴

$$\text{Kolestetol total} = \frac{a}{b} \times c \text{ (mg/dL)}$$

Keterangan :

a = absorbansi sampel

b = absorbansi standart kolesterol (200 mg/dL)

c = konsentrasi standart kolesterol (200 mg/dL)

Pengukuran Kadar Triglicerida

Kadar TG diukur dengan spektrofotometer menggunakan metode GPO-PAP (*Glycerol 3Phosphate Oxidase Phenol 4Aminophenazone*). Sebanyak 10 μ L serum dicampur dengan 1 ml reagen tryglyceride test serta 10 μ L tryglycerides standart, kemudian dicampur dan didiamkan 5 menit pada suhu 37 °C. Pengukuran absorbansi sampel dilakukan pada $\lambda = 500$ nm.¹⁴

$$\text{Triglicerida} = \frac{a}{b} \times c \text{ (mg/dL)}$$

Keterangan :

a = absorbansi sampel

b = absorbansi standart triglicerida (200 mg/dL)

c = konsentrasi standart triglicerida (200 mg/dL)

Analisis Data

Data ditampilkan berbentuk rerata $\pm$ SD. Setelah uji normalitas dan homogenitas selesai, data dievaluasi menggunakan metode one-way ANOVA, dan selanjutnya diuji menggunakan LSD untuk menentukan beda antar perlakuan. Hasil dianggap ada perbedaan secara bermakna apabila nilai $p < 0.05$.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

	KN	IF	RK	Kel. Perlakuan Kombin asi	OF
BB Awal (gram)	157,5 $\pm$ 6,65	156,33 $\pm$ 5,71	155,67 $\pm$ 17,94	153,50 $\pm$ 1,71	152,50 $\pm$ 3,20
BB Akhir (gram)	174,17 $\pm$ 22,6 ^a	154,50 $\pm$ 23,08 ^a	99,17 $\pm$ 27,2 ^b	86,50 $\pm$ 15,67 ^b	211,67 $\pm$ 36,26 ^c
Δ B B (%)	(+) $\frac{10.4}{3}$	(-)1.10	(-)36.32	(-)43.60	(+)38.79
Asupan Makanan (gram)	15.93 $\pm$ 2.27	12.58 $\pm$ 2.87	5.62 $\pm$ 0.98	5.25 $\pm$ 0.95	26.12 $\pm$ 7.89

a,b,...= perbedaan huruf menunjukkan efek yang berbeda ($p < 0,05$, uji LSD).

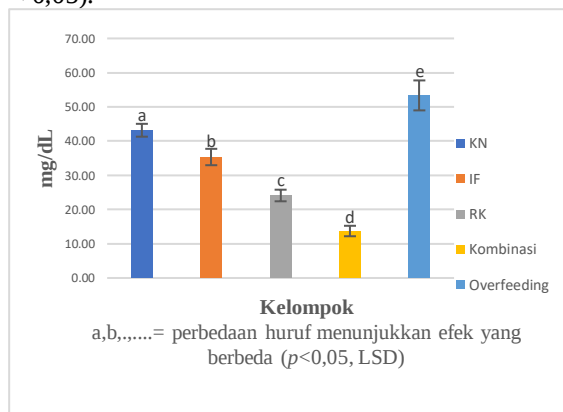
BB = Berat badan

Berdasarkan **Tabel 1** kelompok RK dan kombinasi IF-RK menunjukkan penurunan berat badan tikus secara signifikan berturut-urut 40% dan 50% dibandingkan kelompok KN ($p < 0,05$). Sementara kelompok IF terdapat penurunan BB tidak signifikan sebesar 11% dibanding KN ($p > 0,05$). Kelompok OF meningkatkan BB tikus secara tidak signifikan sebesar 20% dibanding kelompok kontrol ($p > 0,05$).

Asupan makanan kelompok IF, RK, dan kombinasi IF-RK memiliki nilai lebih sedikit jika dibanding kelompok KN, sementara kelompok OF memiliki jumlah asupan makanan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Efek Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Wistar

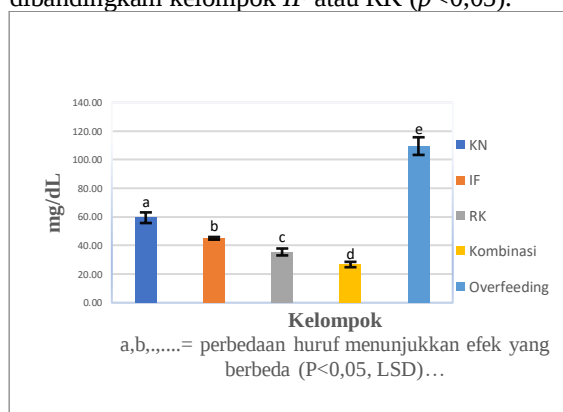
Pada **Gambar 1**, perlakuan IF, RK, dan kombinasi IF-RK menurunkan kadar KT serum berurutan sekitar 20%, 40%, dan 70% dibandingkan KN ($p < 0,05$). Sedangkan kelompok OF kadar KT meningkat kurang lebih 30% dibandingkan kelompok KN ($p < 0,05$). Kombinasi IF-RK menurunkan kadar KT lebih kuat dibandingkan kelompok IF atau RK ($p < 0,05$).



Gambar 1. Histogram Kadar Kolesterol Total (KT) Perlakuan IF, RK, Kombinasi IF-RK, serta OF.

Efek Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar Triglicerida Serum Tikus Wistar

Pada **Gambar 2**, perlakuan IF, RK, dan kombinasi IF-RK menurunkan kadar TG serum berurutan sekitar 20%, 40%, dan 60% dibandingkan KN ($p < 0,05$). Sedangkan kelompok OF kadar TG ditingkatkan sekitar 80% dibandingkan KN ($p < 0,05$). Kombinasi IF-RK menurunkan kadar TG lebih kuat dibandingkan kelompok IF atau RK ($p < 0,05$).



Gambar 2. Histogram Kadar Triglicerida (TG) Perlakuan Berupa IF, RK, Kombinasi IF-RK, serta OF.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus *Wistar* jantan berusia 8 minggu dengan pertimbangan bahwa hewan ini memiliki daya adaptasi yang baik di lingkungan.¹⁵ Pemilihan usia tikus 8 minggu dikarenakan tikus sudah dewasa dan semua organ reproduksi telah matang.¹⁶ Pemilihan jenis kelamin tikus jantan dilakukan untuk menghindari adanya pengaruh hormonal.¹⁵

Berat badan kelompok *IF*, *RK*, dan kombinasinya mengalami penurunan dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan berat badan diduga karena adanya penurunan jumlah asupan makanan yang diberikan pada perlakuan *RK* dan *IF* yang mempengaruhi proses metabolisme lipid. Perlakuan *IF* dapat meningkatkan lipolisis dengan cara meningkatkan fosforilasi hormon-sensitive lipase (HSL) melalui peningkatan sekresi hormon kortisol dan sekresi *growth hormone* yang nantinya akan memicu penurunan berat badan.^{17,18} Perlakuan *RK* akan memicu peningkatan β -oksidasi yang nantinya akan menyebabkan terjadinya lipolisis sehingga akan mengurangi cadangan lemak, yang berkontribusi pada penurunan berat badan.¹⁹ Sedangkan berat badan pada kelompok *OF* mengalami peningkatan yang signifikan. Hal ini umumnya diakibatkan tingginya jumlah asupan kalori yang diberikan kepada tikus.²⁰

Penurunan berat badan pada individu sehat memiliki batas keamanan sebesar 10% dari berat badan awal dalam periode 6 bulan.²¹ Penurunan berat badan 10% dianggap realistis dan dapat menjaga kesehatan.²¹ Penurunan berat badan lebih dari 10% dalam 6 bulan meningkatkan resiko terjadinya malnutrisi. Perlakuan *IF* direkomendasikan pada individu sehat dalam menurunkan berat badan. Sedangkan perlakuan *RK* direkomendasikan dalam menurunkan berat badan pada orang yang memiliki berat badan berlebih atau obesitas.²¹

Asupan pakan pada kelompok kombinasi *IF-RK* memiliki nilai yang paling rendah. Hal tersebut dikarenakan kelompok kombinasi *IF-RK* hanya dibatasi asupan pakannya sebesar 5% dari BB dan dipuaskan setiap harinya. Hal tersebut menyebabkan rendahnya asupan pakan pada kelompok kombinasi *IF-RK* dibandingkan kelompok lainnya. Kelompok kontrol dan *IF* diberi asupan pakan normal sebesar 10% dari BB setiap harinya.¹⁸ Pada kelompok *IF*, jumlah asupan pakan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, hal tersebut dikarenakan adanya batasan waktu pemberian pakan pada kelompok *IF*. Kelompok *OF* diberikan jumlah asupan kalori sebanyak 20% dari BB setiap harinya. Jumlah asupan kelompok *OF* memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya, hal itu diakibatkan tingginya jumlah pakan yang diberikan.

Efek Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus *Wistar* Jantan

Perlakuan *IF*, *RK*, dan kombinasi *IF-RK*

menurunkan kadar KT tikus *Wistar* jantan. Efek tersebut berkaitan dengan perubahan metabolisme lemak yang meningkatkan proses oksidasi lemak dan perubahan hormon.^{19,23} Adapun mekanisme kerja dari perlakuan tersebut dijelaskan sebagai berikut.

Perlakuan *IF* menurunkan KT dalam darah. Penurunan kadar KT pada perlakuan *IF* diakibatkan oleh turunnya aktivitas enzim HMG-CoA reductase.²⁴ Ketika aktivitas enzim HMG-CoA reductase menurun, maka akan terjadi penurunan sintesis kolesterol.²⁴ Pada hasil penelitian ini terdapat penurunan kadar KT pada tikus *Wistar* jantan. Hasil penelitian ini tidak selaras dengan penelitian yang dilakukan Ibrahim *et al* (2009) yang menunjukkan tidak adanya penurunan kolesterol total selama *fasting*.⁸

RK menurunkan kolesterol total lebih kuat dibandingkan *IF*. Efek tersebut dikarenakan perlakuan *RK* mendapatkan asupan makanan yang sedikit sehingga menyebabkan turunnya kadar insulin, sehingga memicu proses β -oksidasi. Proses β -oksidasi yang terjadi terus menerus akan memicu pembentukan energi melalui asetil-KoA untuk menyesuaikan kebutuhan tubuh.¹⁹ Hal tersebut memicu penurunan aktivitas HMG-CoA reductase serta dilanjutkan dengan turunnya sintesis kolesterol dan peningkatan pemecahan kolesterol menjadi garam empedu.^{25,26} Penelitian ini memiliki hasil yang sejalan dengan penelitian Huffman *et al* (2022) bahwa perlakuan *RK* mampu menurunkan kadar kolesterol total.

Perlakuan kombinasi *IF-RK* menurunkan kadar KT tikus *Wistar* lebih kuat dibandingkan bentuk tunggalnya. Efek hipokolesterolemik kemungkinan diakibatkan oleh masing-masing dampak perlakuan yang telah dijelaskan sebelumnya. Penurunan aktivitas enzim HMG-CoA reduktase akibat *IF* dan terjadinya proses β -oksidasi akibat *RK* memiliki efek yang sama yaitu menurunkan kadar KT yang menyebabkan lebih optimalnya penurunan kolesterol total pada perlakuan kombinasinya.^{19,24}

Pembatasan asupan kalori yang berlebihan memicu terjadinya kelaparan. Pada kondisi gula darah turun, kadar insulin akan menurun drastis sedangkan kadar glukagon meningkat.²⁷ Penurunan kadar insulin akan meningkatkan lipolisis dan ketogenesis.²⁷ Lipolisis menyebabkan pemecahan cadangan trigliserida di adiposa sebagai respon adaptasi tubuh.¹⁹ Peningkatan badan keton yang berlebih akibat ketogenesis akan menyebabkan asidosis metabolik (ketoasidosis).²⁷ Kondisi ketoasidosis adalah keadaan dimana badan keton meningkat akibat lipolisis yang berlebihan dengan penurunan kadar bikarbonat serum dan pH yang menyebabkan gangguan metabolisme, kerusakan organ, hingga kematian.²⁸

Perlakuan *OF* justru meningkatkan kadar KT darah, yang diakibatkan oleh tingginya asupan makanan.²⁹ Asupan kalori yang berlebih dapat memicu terjadinya hiperkolesterolemia.³⁰ Peningkatan jumlah KT dalam darah dipicu oleh kenaikan kolesterol yang terdapat dalam *very-low-density lipoprotein* (VLDL) dan *low-density*

lipoprotein (LDL) sekunder akibat dari peningkatan TG dalam sirkulasi apabila terjadi penumpukan lemak berlebihan di dalam tubuh akibat *OF*.³¹

Efek Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Wistar Jantan

Perlakuan *IF*, *RK*, dan kombinasi *IF-RK* menurunkan kadar TG serum tikus *Wistar* jantan. Efek tersebut kemungkinan akibat dari perubahan metabolisme lipid akibat dari perlakuan yang mampu mengurangi resiko hiperlipidemia. Adapun mekanisme kerja dari perlakuan tersebut dijelaskan sebagai berikut.

Perlakuan *IF* dapat memicu peningkatan lipolisis. Peningkatan lipolisis akibat *IF* diakibatkan oleh turunnya jumlah insulin, meningkatnya aktivitas sistem saraf simpatik, serta jumlah hormon pertumbuhan yang meningkat dalam darah.³² Selain itu, *IF* dapat memicu peningkatan proses beta oksidasi akibat terjadinya peningkatan ekspresi *PPARα* dan *PGC-1α* yang menyebabkan penurunan kadar TG.²³ Kadar TG pada penelitian ini mengalami penurunan akibat dari *IF*. Penelitian ini selaras dengan yang diteliti Ibrahim *et al* bahwasannya *IF* mampu menurunkan kadar TG darah.

Perlakuan *RK* menurunkan kadar trigliserida lebih kuat dibandingkan *IF*. Efek tersebut dikarenakan *RK* menyebabkan penurunan kadar insulin, sehingga memicu lipolisis.¹⁹ Peningkatan lipolisis secara terus menerus akan menurunkan kadar TG dalam darah.¹⁹ Penelitian ini sesuai dengan yang diteliti Huffman *et al* (2022) bahwasannya *RK* mampu menurunkan kadar TG darah.

Perlakuan kombinasi *IF-RK* menurunkan kadar TG lebih kuat dibandingkan bentuk tunggalnya. Hal ini kemungkinan terjadi melalui kombinasi kedua perlakuan yang dijelaskan sebelumnya. *IF* meningkatkan lipolisis dan proses beta oksidasi, sementara *RK* menyebabkan penurunan kadar insulin. Kedua hal tersebut memicu lipolisis dimana semuanya sama-sama memicu penurunan kadar TG darah tikus.^{19,23,32}

Perlakuan *OF* sebaliknya meningkatkan kadar TG serum pada tikus *Wistar* jantan. Efek tersebut kemungkinan akibat dari tingginya asupan kalori yang memicu peningkatan kadar TG dalam darah. Ketika asupan kalori berlebihan dibandingkan dengan kalori yang dibakar, kelebihan energi tersebut diubah menjadi TG untuk disimpan.³³ Proses ini menyebabkan peningkatan kadar TG dalam darah, karena tubuh berusaha mengelola surplus energi dengan menyimpannya sebagai lemak.³³ Pada penelitian ini, perlakuan *OF* terbukti mampu meningkatkan kadar TG darah. Hal ini selaras dengan penelitian Putri (2017) bahwasannya asupan kalori yang berlebih meningkatkan kadar TG darah.³⁴

KESIMPULAN

Dengan mempertimbangkan penelitian yang sudah dilaksanakan, dapat disimpulkan bahwa

1. Perlakuan *IF*, *RK*, dan kombinasi *IF-RK* menurunkan kadar KT dan TG serum pada tikus

Wistar Jantan, dimana perlakuan kombinasi *IF-RK* lebih kuat menurunkan KT dan TG.

2. Perlakuan *OF* meningkatkan kadar KT dan TG serum tikus *Wistar* Jantan.

3. Perlakuan *IF* lebih disarankan pada individu sehat sebagai upaya pencegahan hiperlipidemia.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, perlu dilakukan

1. Melakukan pengukuran *blood gas analysis*.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut kepada individu yang beresiko seperti obesitas dan hiperlipidemia.

Ucapan Terima Kasih

Sehubungan atas perannya sebagai peer reviewer, penulis berterimakasih kepada dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes, dan kepada FK UNISMA serta Ikatan Orang Tua Mahasiswa FK UNISMA yang sudah memberikan pendanaan riset.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhou P, Yang X, Yang Z, Huang W, Kou J, Li F. Akebia saponin D regulates the metabolome and intestinal microbiota in high fat diet-induced hyperlipidemic rats. *Molecules*. 2019;24(7).
2. Anggraeni Ln, Fakhruddin F, Irawan Y. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Ait.) Hassk.) Terhadap Kadar Kolesterol Dan Trigliserida Pada Mencit Putih Hiperlipidemia. *J Borneo Cendekia*. 2021;5(1):96–104.
3. Ghani L, Novriani H. Dominant Risk Factors for Coronary Heart Disease in Indonesia. *Bul Penelit Kesehat*. 2016;44(3):153–64.
4. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* [Internet]. 1994;78(1):117–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30179-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30179-1)
5. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*. 2020;41(8):393–402.
6. Templeman I, Thompson D, Gonzalez J, Walhin JP, Reeves S, Rogers PJ, et al. Intermittent fasting, energy balance and associated health outcomes in adults: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):1–11.
7. Wang Y, Wu R. The Effect of Fasting on Human Metabolism and Psychological Health. *Dis Markers*. 2022;2022.
8. Ibrahim WH, Habib HM, Jarrar AH, Al Baz SA. Effect of Ramadan fasting on markers of oxidative stress and serum biochemical markers of cellular damage in healthy subjects. *Ann Nutr Metab*. 2009;53(3–4):175–81.
9. Huffman KM, Parker DC, Bhapkar M, Racette SB, Martin CK, Redman LM, et al. Calorie restriction improves lipid-related emerging cardiometabolic risk factors in healthy adults without obesity: Distinct influences of BMI and sex from CALERIE™ a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *eClinicalMedicine*

- [Internet]. 2022;43:101261. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101261>
10. Kökten T, Hansmann F, Ndiaye NC, Heba AC, Quilliot D, Dreumont N, et al. Calorie Restriction as a New Treatment of Inflammatory Diseases. *Adv Nutr* [Internet]. 2021;12(4):1558–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmaa179>
 11. Parry SA, Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med*. 2017;65(8):1102–15.
 12. Brzek P, Gebczyński AK, Ksiazek A, Konarzewski M. Effect of calorie restriction on spontaneous physical activity and body mass in mice divergently selected for basal metabolic rate (BMR). *Physiol Behav* [Internet]. 2016;161:116–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.022>
 13. Chen G, Wang H, Zhang X, Yang ST. Nutraceuticals and Functional Foods in the Management of Hyperlipidemia. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(9):1180–201.
 14. Lufi Indayani HEYP* *. Potensi Ekstrak Biji Kedelai Glycine Max Rimpang Jahe Zingiber Officinale Serta Kombinasinya Terhadap Kadar Triglisierida Dan Kolesterol Total Serum Tikus Model Diabetes Melitus. *J Bio Komplementer Med*. 2018;91–7.
 15. Pujiatiningih AS. Pemberian ekstrak daun putri malu (*Mimosa pudica* linn) secara oral menurunkan kadar gula darah post prandial pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar prediabetes. 2014;95.
 16. Sengupta P. The laboratory rat: Relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624–30.
 17. Kim BH, Joo Y, Kim MS, Choe HK, Tong Q, Kwon O. Effects of intermittent fasting on the circulating levels and circadian rhythms of hormones. *Endocrinol Metab*. 2021;36(4):745–56.
 18. Janssen JAMJL. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
 19. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: An update. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;39:36–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.005>
 20. Leaf A, Antonio J. The Effects of Overfeeding on Body Composition: The Role of Macronutrient Composition - A Narrative Review. *Int J Exerc Sci* [Internet]. 10(8):1275–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29399253> %0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5786199
 21. Donato KA. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1855–67.
 22. Widiartini W, Siswati E, Setiyawati A, Rohmah IM, Prastyo E. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi Dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. Fakultas Peternakan dan Pertanian. 2013: 1-8. Fak Peternak dan Pertan Univ Diponogoro. 2013;1–8.
 23. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2018;24:14–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.002>
 24. Linn TC. The effect of cholesterol feeding and fasting upon beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J Biol Chem* [Internet]. 1967;242(5):990–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)96221-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)96221-6)
 25. Antelo-cea DA, Mart L, Cabrerizo-ib I, Rashtabady AR. Regulation of Mitochondrial and Peroxisomal Metabolism in Female Obesity and Type 2 Diabetes. 2024;
 26. Vaswani AN. Effect of weight reduction on circulating lipids: An integration of possible mechanisms. *J Am Coll Nutr*. 1983;2(2):123–32.
 27. Toth HL, Greenbaum LA. Severe acidosis caused by starvation and stress. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):1–4.
 28. Metin Aksu N, Akcora Z, Ilhan B, Bayar O, Akkas M. Ketoacidosis due to Starvation. *Eurasian J Emerg Med*. 2018;2017–8.
 29. Al-Rahmad AH, Annaria A, Fadji TK. Faktor Resiko Peningkatan Kolesterol pada Usia Diatas 30 Tahun di Kota Banda Aceh. *J Nutr*. 2016;18(2):109–14.
 30. Hastuty YD. Perbedaan Kadar Kolesterol Orang Yang Obesitas Dengan Orang Yang Non Obesitas. *AVERROUS J Kedokt dan Kesehat Malikussaleh*. 2018;1(2):47.
 31. Shah SZA, Devrajani BR, Devrajani T, Bibi I. Frequency of Dyslipidemia in Obese Versus Non - Obese in Relation To Body Mass Index (Bmi), Waist Hip Ratio (Whr) and Waist Circumference (Wc). *Pak J Sci*. 2010;62(1):27–31.
 32. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(10):661–74.
 33. Salim BRK, Wihandani DM, Dewi NNA. Obesitas sebagai faktor risiko terjadinya peningkatan kadar triglisierida dalam darah: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):519–23.
 34. Putri SR, Angraini DI, Kurniawan B. Korelasi asupan makan terhadap kadar triglisierida pada mahasiswa obesitas di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *J Agromed Unila*. 2017;4(2):232–7.