

PENGARUH PENGATURAN ASUPAN KALORI TERHADAP KADAR MDA DAN SOD SERUM TIKUS WISTAR JANTAN

Muchammad Dwykiyan Abshor, Dhanti Erma Widiyasi, Yudi Purnomo*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK.

Pendahuluan: Pengaturan asupan kalori merupakan strategi untuk mencegah obesitas dan stres oksidatif. Kerusakan oksidatif akibat kondisi ini berperan terhadap terjadinya penyakit degeneratif. Hingga saat ini penelitian dengan metode kombinasi pengaturan asupan kalori pada individu normal belum banyak dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pengaturan asupan kalori terhadap kadar superoksida dismutase (SOD) dan malondialdehida (MDA) dalam serum tikus Wistar jantan.

Metode: Jenis penelitian ini merupakan quasi eksperimental dengan desain post-test only control group, menggunakan tikus Wistar jantan usia 8 minggu (160–180 g) yang dibagi dalam lima kelompok ($n=5$). Kelompok terbagi menjadi 1 kelompok normal, 3 kelompok pengaturan asupan kalori dan 1 kelompok asupan kalori berlebih. Kadar SOD dan MDA diukur menggunakan metode ELISA. Data dianalisis menggunakan One Way ANOVA dan uji LSD, dengan tingkat signifikansi $p<0,05$.

Hasil: Pengaturan asupan kalori meningkatkan MDA sekitar 1.5-4 kali lipat dan menurunkan kadar SOD sekitar 20-40% dibandingkan kelompok normal ($p<0,05$). Kombinasi pengaturan asupan kalori menghambat peningkatan kadar MDA dan penurunan SOD lebih kuat dibandingkan kelompok tunggalnya ($p<0,05$). Asupan kalori berlebih meningkatkan kadar MDA serum sekitar 7 kali lipat dan menurunkan kadar SOD serum sekitar 50% dibandingkan kelompok normal ($p<0,05$).

Simpulan: Kombinasi pengaturan asupan kalori lebih kuat menghambat peningkatan MDA dan penurunan SOD dibandingkan perlakuan tunggalnya.

Kata Kunci: *Puasa Intermiten; Restriksi Kalori; Asupan Berlebih; Superoksida Dismutase; Malondialdehida.*

*Korespondensi: Yudi Purnomo

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

+62-341-578920

yudi.purnomo@unisma.ac.id

THE EFFECT OF CALORIC INTAKE REGULATION ON SERUM MDA AND SOD LEVELS IN MALE WISTAR RATS

Muchammad Dwykiyan Abshor, Dhanti Erma Widiyasi, Yudi Purnomo*
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Caloric regulation is a strategy to prevent obesity and oxidative stress. Oxidative damage associated with these conditions plays a role in the development of degenerative diseases. To date, studies using combined caloric regulation methods in healthy individuals remain limited. This research aimed to determine the effect of caloric regulation on serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels in male Wistar rats.

Methods: This study was a quasi-experimental design with a post-test only control group, involving male Wistar rats aged 8 weeks (160–180 g) divided into five groups ($n = 5$). The groups consisted of one normal control group, three caloric regulation groups, and one overfeeding group. Serum SOD and MDA levels were measured using the ELISA method. Data were analyzed using One-Way ANOVA followed by LSD test, with a significance level of $p < 0.05$.

Results: Caloric intake regulation elevated MDA levels by approximately 1.5 to 4-fold and reduced SOD levels by about 20–40% compared to the normal group ($p<0.05$). The combination of caloric regulation treatments more effectively inhibited the increase in MDA and the decline in SOD than either single treatment alone ($p<0.05$). Excessive caloric intake increased serum MDA levels by approximately 7-fold and reduced serum SOD levels around 50% compared to the normal group ($p<0.05$).

Conclusion: Combined caloric regulation more effectively attenuated the rise in MDA and the decline in SOD than either single treatment alone.

Keywords: *Intermittent Fasting; Caloric Restriction; Overfeeding; Superoxide Dismutase; Malondialdehyde*

*Correspondence: Yudi Purnomo

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

+62-341-57892

yudi.purnomo@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Asupan kalori berlebih berisiko menimbulkan obesitas, yang hingga saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Obesitas adalah kondisi medis kronis yang ditandai dengan penumpukan lemak tubuh secara berlebih dan indeks massa tubuh (BMI) ≥ 30 kg/m². Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan antara energi yang dikonsumsi dan energi yang dibutuhkan tubuh untuk aktivitas fisiologis sehari-hari. Prevalensi obesitas pada orang dewasa (usia diatas 18 tahun) mencapai 23,4% pada tahun 2023, dengan rasio prevalensi antara laki-laki dan perempuan sebesar 1:2.¹ Obesitas tidak hanya berkaitan dengan gangguan metabolik seperti diabetes melitus (DM), hipertensi, hiperlipidemia, dan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), tetapi juga berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif.²

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dengan kapasitas sistem antioksidan tubuh. Asupan kalori berlebih menyebabkan peningkatan aktivitas metabolisme, terutama pada respirasi mitokondria, yang mengarah pada produksi ROS berlebih.³ Ketika akumulasi ROS melampaui kapasitas penetralan oleh enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), maka terjadi kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan DNA. Salah satu indikator kerusakan akibat stres oksidatif adalah peningkatan kadar malondialdehida (MDA), produk akhir dari peroksidasi lipid.^{4,5}

Pengaturan asupan kalori diketahui dapat mengurangi stres oksidatif dan memperbaiki profil metabolik. Dua pendekatan yang umum diterapkan adalah puasa intermiten (PI) dan restriksi kalori (RK). PI merupakan pola makan dengan periode makan terbatas, misalnya pola 16:8, yang terbukti dapat menurunkan ROS dan mediator inflamasi.^{6,7} Sebuah studi menunjukkan bahwa PI mampu menurunkan kadar MDA hingga 25%.⁸ Sementara itu, RK adalah pengurangan asupan energi harian tanpa menyebabkan malnutrisi. RK telah terbukti meningkatkan

efisiensi mitokondria dan aktivitas enzim SOD melalui pengurangan produksi ROS.⁹ Namun, studi lain menunjukkan bahwa efek RK tidak selalu protektif. Penelitian lain melaporkan bahwa RK meningkatkan kadar SOD sebesar 7%, tetapi juga meningkatkan MDA sebesar 9%, mengindikasikan adanya stres oksidatif residual.¹⁰

Efek PI dan RK terhadap stres oksidatif telah banyak diteliti secara terpisah, namun data mengenai pengaruh kombinasi keduanya masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pengaturan kalori terhadap kadar MDA dan SOD serum pada tikus Wistar jantan sebagai indikator stres oksidatif.

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian

Penelitian ini merupakan studi quasi-eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group design*, yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh PI, RK, dan PI-RK terhadap kadar SOD dan MDA serum pada tikus Wistar jantan. Penelitian dilaksanakan di Klinik Hewan Satwa Sehat, Tidar, Malang, selama periode November 2024 hingga Januari 2025. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya (Animal Care and Use Committee) dengan nomor: 132-KEP-UB-2024.

Sampel dan Perlakuan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus Wistar jantan berusia delapan minggu dengan berat 150-160 gram. Tikus jenis ini dipilih karena memiliki kemampuan adaptasi yang baik terhadap lingkungan laboratorium dan dapat dipelihara secara individu dalam kandang tunggal. Pemilihan tikus jantan bertujuan untuk menghindari fluktuasi hormon reproduksi yang dapat memengaruhi parameter biologis yang diamati.¹¹ Hewan coba dibagi ke dalam lima kelompok, terdiri dari satu kelompok kontrol (KN) dan empat kelompok perlakuan, yaitu kelompok PI, RK, PI-RK, dan asupan berlebih (AB). Jumlah sampel

pada setiap kelompok ditentukan menggunakan rumus Federer, sehingga setiap kelompok terdiri atas lima ekor tikus.

KN diberikan pakan standar sebanyak 10% dari berat badan tanpa pengaturan waktu makan. Kelompok PI diberi perlakuan berupa pengaturan waktu makan selama delapan jam dan puasa selama enam belas jam per hari, dengan jumlah pakan tetap sebesar 10% dari berat badan. Kelompok RK diberi pakan sebanyak 5% dari berat badan per hari tanpa puasa, sedangkan kelompok PI-RK mendapat jatah pakan sebesar 5% dari berat badan dengan pola makan 8 jam dan puasa 16 jam. Sementara itu, kelompok AB sebagai kelompok dengan asupan kalori berlebih diberikan pakan sebanyak 20% dari berat badan tanpa pengaturan waktu makan. Perlakuan berlangsung selama enam minggu setelah masa aklimatisasi selama tujuh hari. Selama periode perlakuan, tikus ditempatkan pada kandang individu (*single cage*) dengan akses air minum yang diberikan secara *ad libitum*. Pemantauan terhadap berat badan dan jumlah konsumsi pakan dilakukan setiap 3 hari sekali.

Pengorbanan dan Pengambilan Sampel Hewan Coba

Hewan coba dikorbankan melalui prosedur euthanasia dengan pemberian ketamin (80 mg/kg) dan xylazine (5 mg/kg) secara intraperitoneal. Setelah hewan tidak menunjukkan respons nyeri dan dinyatakan tidak sadar sepenuhnya, pengambilan darah dilakukan secara intracardiac menggunakan spuit berukuran 3 mL. Darah yang diperoleh segera dimasukkan ke dalam tabung vacutainer tanpa antikoagulan (non-EDTA), kemudian dibiarkan pada suhu ruang selama 30 menit untuk proses pembekuan alami. Selanjutnya, sampel darah disentrifugasi selama 3 hingga 15 menit pada kecepatan 4000 rpm untuk memisahkan komponen serum, yang kemudian digunakan sebagai bahan uji kadar SOD dan MDA.

Pengukuran Kadar SOD

Pengukuran kadar SOD dilakukan

menggunakan SOD ELISA Rat Kit. Sebanyak 50 μ L sampel atau larutan standar dimasukkan ke dalam well, lalu ditambahkan 50 μ L Biotinylated Detection Ab dan diinkubasi pada 37°C selama 45 menit. Setelah dicuci 3 kali dengan wash buffer, ditambahkan 100 μ L HRP Conjugate dan diinkubasi 30 menit, lalu dicuci 5 kali. Selanjutnya, ditambahkan 90 μ L substrat reagent, diinkubasi 15 menit, dan reaksi dihentikan dengan 50 μ L stop solution. Absorbansi diukur pada 450 nm, dan konsentrasi SOD ditentukan menggunakan kurva standar dalam satuan ng/ml.

Pengukuran Kadar MDA

Pengukuran kadar MDA dilakukan menggunakan MDA ELISA Rat Kit. Sebanyak 50 μ L sampel atau larutan standar dimasukkan ke dalam well, lalu ditambahkan 50 μ L Biotinylated Detection Ab dan diinkubasi pada 37°C selama 45 menit. Setelah dicuci 3 kali dengan wash buffer, ditambahkan 100 μ L HRP Conjugate dan diinkubasi 30 menit, lalu dicuci 5 kali. Selanjutnya, ditambahkan 90 μ L substrat reagent, diinkubasi 15 menit, dan reaksi dihentikan dengan 50 μ L stop solution. Absorbansi diukur pada 450 nm, dan konsentrasi MDA ditentukan menggunakan kurva standar dalam satuan nmol/ml.

Analisis Data

Data disajikan sebagai nilai rata-rata $\pm$ SD. Setelah melalui pengujian normalitas dan homogenitas, analisis dilakukan menggunakan metode one-way ANOVA. Setelah itu, dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan. Perbedaan dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Pengaruh Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Berat Badan dan Asupan Pakan Tikus Wistar Jantan

Tabel 1. Hasil Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Berat Badan dan Asupan Pakan.

	KN	Kel. Perlakuan			
		PI	RK	PI-RK	AB
BB Awal (gram)	157.50 ± 6.65	156.3 3 ± 5.71	155.6 7 ± 3.40	153.50 ± 1.71	152.50 ± 3.20
BB Akhir (gram)	174.17 ± 22.6 ^a	154.5 0 ± 23.08 ^a	99.17 ± 14.63 ^b	86.50 ± 15.67 ^b	211.67 ± 36.26 ^c
Δ BB (%)	+10.58	-1.17	-36.30	-43.65	+38.80
Asupan Pakan (gram)	15.93 ± 2.27	12.58 ± 2.87	5.62 ± 0.98	5.25 ± 0.95	26.12 ± 7.89

Keterangan:

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

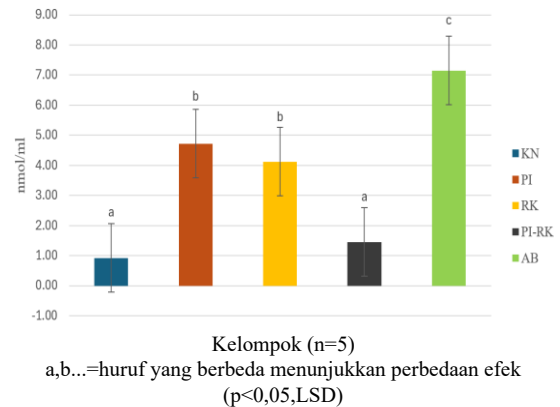
BB= berat badan; KN= kontrol normal; PI= puasa intermiten; RK= restriksi kalori; AB= asupan berlebih

Berdasarkan data pada **Tabel 1**, diketahui bahwa perlakuan RK dan kombinasi PI-RK menyebabkan penurunan berat badan tikus secara signifikan dibandingkan KN masing-masing sebesar 40% dan 50% ($p < 0,05$). Sementara itu, kelompok yang mendapat perlakuan PI mengalami penurunan berat badan sebesar 11%, namun perubahan tersebut tidak menunjukkan signifikansi statistik ($p > 0,05$). Sebaliknya, perlakuan AB menunjukkan peningkatan berat badan yang signifikan sebesar 20% dibandingkan kelompok KN ($p < 0,05$). Dari sisi asupan pakan, kelompok PI, RK, dan PI-RK menunjukkan jumlah asupan pakan yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, sedangkan kelompok AB memiliki asupan pakan yang paling tinggi dibandingkan seluruh kelompok lainnya.

Pengaruh Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar MDA Serum Tikus Wistar Jantan

Pada **Gambar 1**, perlakuan PI, RK, dan PI-RK meningkatkan kadar MDA berturut-turut sekitar 4, 3 kali lipat ($p < 0,05$), dan 1.5 kali lipat ($p > 0,05$)

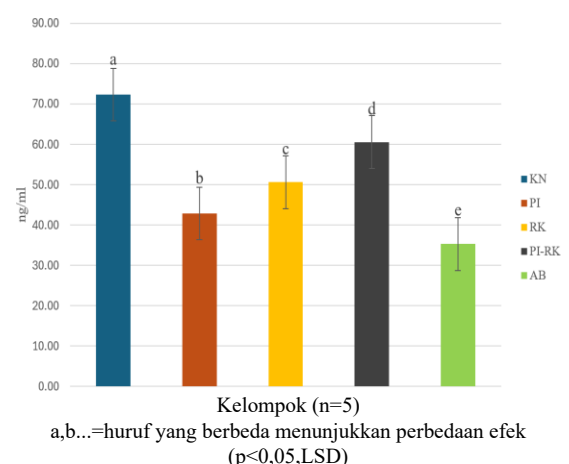
dibandingkan dengan KN. Kelompok PI-RK paling kuat menghambat peningkatan kadar MDA dibandingkan PI atau RK ($p < 0,05$). Sedangkan kelompok AB meningkatkan kadar MDA sekitar 7 kali lipat ($p < 0,05$) dibandingkan KN.



Gambar 1. Histogram Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar MDA.

Pengaruh Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar SOD Serum Tikus Wistar Jantan

Pada **Gambar 2**, perlakuan PI, RK, dan PI-RK menurunkan kadar SOD berturut-turut sekitar 40%, 30% dan 20% dibandingkan dengan KN ($p < 0,05$). Kelompok PI-RK paling kuat menghambat penurunan kadar SOD dibandingkan PI atau RK ($p < 0,05$). Sedangkan kelompok AB menurunkan kadar SOD sekitar 50% dibandingkan KN ($p < 0,05$).



Gambar 2. Histogram Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar SOD.

PEMBAHASAN

Pengaruh Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Berat Badan dan Asupan Pakan Tikus Wistar Jantan

Pengaturan asupan kalori melalui perlakuan PI, RK, maupun PI-RK terbukti

mampu menurunkan berat badan tikus Wistar jantan. Penurunan berat badan pada kelompok PI berkaitan dengan waktu makan yang dibatasi, sementara penurunan pada kelompok RK lebih disebabkan oleh pengurangan jumlah asupan kalori harian. Studi sebelumnya menyatakan bahwa batas aman penurunan berat badan untuk individu sehat adalah tidak melebihi 10% dari berat awal dalam kurun waktu enam bulan agar tidak memicu gangguan kesehatan, termasuk risiko malnutrisi apabila penurunan terjadi secara berlebihan.^{11,12} Oleh karena itu, PI lebih direkomendasikan bagi individu tanpa kelebihan berat badan, sedangkan RK lebih sesuai untuk mereka yang mengalami obesitas atau berat badan berlebih.¹³

Kelompok yang menjalani kombinasi PI-RK menunjukkan penurunan berat badan paling besar dibanding kelompok lain, diduga karena efek gabungan antara pengurangan waktu makan dan pengaturan jumlah kalori. Restriksi kalori sendiri terbukti lebih efektif dalam menurunkan berat badan dibandingkan PI, karena PI pada dasarnya hanya mengatur waktu konsumsi tanpa mengurangi total asupan energi harian.¹⁴ Sebaliknya, kelompok AB mengalami peningkatan berat badan yang signifikan akibat konsumsi kalori berlebih yang diberikan setiap harinya.¹⁵

Dari segi konsumsi pakan, semua kelompok yang menjalani pengaturan kalori menunjukkan penurunan asupan dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan pada PI utamanya disebabkan oleh waktu konsumsi yang terbatas, sedangkan pada RK karena porsi yang memang dikurangi menjadi hanya 5% dari berat badan. Kombinasi PI-RK menghasilkan penurunan konsumsi paling besar karena kedua faktor tersebut bekerja secara bersamaan. Sementara itu, kelompok OF menerima pakan dalam jumlah tinggi (20% dari berat badan), sehingga asupan pakan mereka menjadi yang tertinggi dari seluruh kelompok perlakuan.

Pengaruh Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar MDA Tikus Wistar Jantan

Pengaturan asupan kalori pada kelompok PI, RK, dan PI-RK meningkatkan kadar MDA serum. Peningkatan kadar MDA pada kelompok PI atau RK dapat dijelaskan melalui mekanisme pengaturan kalori dengan jumlah yang ekstrem dan tidak disertai adaptasi bertahap menciptakan stres metabolik awal.¹⁰ Selain itu masih terjadi fase adaptif menengah (3-8 minggu) sehingga produksi ROS meningkat dan antioksidan endogen belum optimal.¹⁶

Perlakuan PI menyebabkan stres metabolik yang timbul di fase awal adaptasi tubuh terhadap perubahan pola makan. Dalam kondisi puasa selama 16 jam, tubuh beralih dari penggunaan glukosa sebagai sumber energi utama ke pemanfaatan lemak melalui lipolisis dan β -oksidasi. Proses ini meningkatkan produksi asam lemak bebas dan ROS seperti superoksida dan peroksida di mitokondria. ROS yang berlebihan akan bereaksi dengan lipid membran sel khususnya *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan menghasilkan MDA sebagai produk akhir dari peroksidasi lipid. Meski puasa jangka panjang diketahui dapat merangsang ekspresi gen antioksidan endogen seperti *nuclear factor erythroid 2-related factor* (Nrf2), pada tahap awal, aktivitas sistem pertahanan ini belum optimal, sehingga terjadi akumulasi MDA.^{17,18} Di sisi lain, penelitian dengan metode 12 jam puasa dilanjutkan tidak puasa pada hari berikutnya secara berseling-seling selama 8 minggu menurunkan kadar MDA darah sekitar 20%.¹⁹

Perlakuan RK juga meningkatkan kadar MDA. Hal ini dapat dijelaskan oleh terbatasnya substrat energi dan mikronutrien penting yang mendukung sistem antioksidan. Ketika asupan kalori sangat rendah, tubuh mengalami defisit energi yang signifikan dan berusaha mengkompensasi dengan mengaktifkan jalur katabolisme, termasuk pemecahan protein dan lemak yang juga menghasilkan ROS. Selain itu, pengaturan kalori dengan

jumlah yang ekstrem dapat mengurangi ketersediaan ko-faktor penting untuk enzim antioksidan seperti seng (untuk SOD), yang pada akhirnya menurunkan kemampuan tubuh menetralkan ROS. Akibatnya, ROS yang tidak terdetoksifikasi akan memicu peroksidasi lipid membran, menghasilkan MDA dalam jumlah besar.^{10,20} Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa RK sebanyak 15% selama 8 minggu meningkatkan MDA sekitar 9% pada tikus model kanker.¹⁰ Di sisi lain, penelitian dengan RK sebesar 40% selama 12 bulan menurunkan kadar MDA sekitar 46% pada otot tikus.²¹

Perlakuan PI-RK justru meningkatkan kadar MDA yang relatif kecil dan tidak signifikan dibandingkan KN. PI-RK mampu memicu respon adaptif metabolik yang lebih stabil dan sinergis. Puasa intermiten menstimulasi autophagy, sedangkan restriksi kalori menurunkan beban oksidatif dari asupan makanan. Kombinasi ini menjaga homeostasis redoks lebih baik dibandingkan masing-masing perlakuan tunggal. Di sisi molekuler, kombinasi PI-RK memperkuat ekspresi Nrf2 (transkripsi faktor) yang mengatur ekspresi enzim antioksidan seperti SOD.^{18,22} Selain itu kombinasi mungkin lebih cepat beradaptasi sehingga mengaktifkan jalur AMPK, SIRT1, dan SIRT3 yang meningkatkan efisiensi mitokondria dan mencegah overproduksi ROS. Kombinasi kedua metode tersebut menghasilkan penurunan radikal bebas yang lebih efisien dan memperkuat perlindungan seluler terhadap kerusakan oksidatif.⁶

Perlakuan AB menunjukkan peningkatan MDA tertinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kelebihan asupan kalori mempercepat laju metabolisme dan produksi ROS di dalam mitokondria.^{23,24} Asupan kalori berlebih menstimulasi β -oksidasi mitokondria dari asam lemak bebas, yang menyebabkan penggunaan aliran elektron sitokrom c oksidase yang berlebihan, sehingga meningkatkan penumpukan ROS.²⁴ ROS yang berlebih berikatan dengan PUFA sehingga meningkatkan kadar MDA (Mulianto,

2020). Selain itu, asupan berlebih memicu inflamasi kronis melalui jalur NF- κ B dan peningkatan leptin dan resistin, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan peroksidasi lipid.²⁵

Pengaruh Pengaturan Asupan Kalori Terhadap Kadar SOD Serum Tikus Wistar Jantan

Pengaturan asupan kalori melalui perlakuan PI, RK, PI-RK, maupun AB menurunkan kadar SOD serum. Penurunan aktivitas SOD ini menunjukkan bahwa intervensi kalori dalam durasi tertentu dapat menyebabkan gangguan homeostasis redoks, terutama jika sistem antioksidan tubuh tidak mampu beradaptasi dengan cepat terhadap perubahan metabolik yang terjadi.¹⁰ Dalam kondisi stres metabolik, seperti defisit energi akut (PI dan RK) maupun kelebihan energi (AB), sistem pertahanan antioksidan dapat tertekan sehingga aktivitas SOD menurun.¹⁰

Kelompok PI menurunkan kadar SOD karena metabolik akut yang muncul selama fase adaptasi awal terhadap pola puasa, di mana terjadi peningkatan lipolisis dan aktivitas mitokondria yang menghasilkan lebih banyak ROS.²⁶ Tanpa dukungan antioksidan yang memadai, sistem SOD mengalami tekanan oksidatif dan menurun aktivitasnya. Hal serupa dilaporkan oleh Hu *et al.* (2019), bahwa puasa intermiten jangka pendek justru meningkatkan stres oksidatif pada tikus dengan gangguan perfusi otak karena ketidakseimbangan redoks di awal intervensi.²⁷

Pada kelompok RK, kadar SOD juga mengalami penurunan signifikan. Meskipun RK sering dikaitkan dengan peningkatan kapasitas antioksidan dalam jangka panjang, pada fase awal atau ketika dilakukan secara ketat, restriksi kalori justru dapat memicu stres oksidatif akibat peningkatan permintaan energi dan pergeseran metabolisme mitokondria.²⁸ RK jangka pendek meningkatkan aktivitas metabolisme dan menyebabkan ketidakseimbangan oksidatif, yang menurunkan efektivitas enzim seperti SOD.¹⁰ Selain itu, studi oleh Li *et al.* (2013)

menunjukkan bahwa stres oksidatif meningkat pada tikus yang mengalami pengaturan kalori secara ekstrem tanpa adaptasi enzimatik yang memadai.³

Menariknya, perlakuan PI-RK menunjukkan penurunan kadar SOD yang lebih ringan dibandingkan perlakuan PI atau RK secara tunggal. Hal ini mengindikasikan bahwa kombinasi pengurangan waktu makan dan kalori dapat menciptakan kondisi metabolik yang lebih stabil dan efisien.⁶ Efek sinergis ini mungkin berasal dari efisiensi metabolisme energi yang lebih baik, disertai pengurangan beban ROS secara keseluruhan. PI-RK dapat mempercepat aktivasi jalur molekuler protektif seperti SIRT1, Nrf2, dan FOXO, yang mendukung homeostasis redoks dan meningkatkan efisiensi penggunaan energi. Ma *et al.* (2021) menjelaskan bahwa kombinasi pendekatan diet dapat memodulasi ekspresi enzim antioksidan lebih adaptif dibanding metode tunggal.⁶

Kelompok AB menunjukkan penurunan SOD paling besar, sejalan dengan temuan sebelumnya bahwa kelebihan kalori meningkatkan stres oksidatif melalui peningkatan produksi ROS, inflamasi sistemik, dan penurunan efektivitas enzim antioksidan.^{28,29} Dengan demikian, baik defisit maupun kelebihan kalori ekstrem dapat menyebabkan ketidakseimbangan oksidatif yang ditandai oleh menurunnya aktivitas SOD sebagai garis pertahanan antioksidan tubuh.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pengaturan asupan kalori PI, RK, dan PI-RK meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kadar SOD serum tetapi kombinasi PI-RK paling kuat menghambat peningkatan MDA dan penurunan SOD serum.
2. Pemberian asupan kalori berlebih (AB) meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kadar SOD serum.

SARAN

Berdasarkan hasil riset yang telah

diperoleh, perlu dilakukan

1. Penelitian lebih lanjut dengan durasi waktu penelitian yang lebih lama pada individu normal selama lebih dari 6 minggu (>8 minggu).
2. Pengaturan jumlah restriksi kalori yang sesuai dan tidak terlalu ekstrem (<50%) pada kelompok RK, dan PI-RK.
3. Pengukuran ROS seperti O_2^- dan H_2O_2 untuk melihat apakah peningkatan kadar MDA dan penurunan kadar SOD memang diakibatkan oleh kondisi stres oksidatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Sehubungan atas perannya sebagai peer reviewer, penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Rahma Triliana, M.Kes PhD, Andri Tilaqza, M. Farm., Apt, FK UNISMA, dan Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA yang telah memberikan pendanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Riskesdas 2023: Prevalensi Obesitas. Jakarta: Badan Litbangkes; 2023.
2. Prendergast H, Tyo C, Colbert C, Kelley M, Pobe R. Medical complications of obesity: Heightened importance in a COVID era. *Int J Emerg Med.* 2022;15(1):29.
3. Li XD, Rebrin I, Forster MJ, Sohal RS. The effects of age and caloric restriction on oxidative stress in mice. *Mech Ageing Dev.* 2013;134(9):486–93.
4. Mulianto N. Malondialdehid sebagai penanda stres oksidatif pada berbagai penyakit kulit. *CDK.* 2020;47(1):39–44.
5. Julianti ED, Nurjanah N, Sari YD. Efek konsumsi tapioka termodifikasi ekstrak teh hijau terhadap profil lipid serum darah, enzim superoksida dismutase (SOD), dan malonaldehid (MDA) hati tikus diabetes. *Penelit Gizi Makan.* 2022;45(2):73–82.
6. Ma J, Cheng Y, Su Q, Ai W, Gong L, Wang Y, et al. Effects of intermittent fasting on liver physiology and metabolism in mice. *Exp Ther Med.* 2021;22(3):950.

7. Yudhistina K, Prafiantini E, Hardiany NS. Effect of intermittent fasting 5:2 on plasma malondialdehyde levels in adult male employees with obesity. *J Gizi Klin Indones*. 2021;17(4):184–93.
8. Sadek K, Saleh E. Fasting ameliorates metabolism, immunity, and oxidative stress in carbon tetrachloride-intoxicated rats. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(12):1277–83.
9. Dagradi EM, Sukmana J, Rahayu IN. Pengaruh puasa intermiten menggunakan metode puasa Daud terhadap kadar SGOT tikus putih (*Rattus norvegicus*) aliran Wistar yang diinduksi paracetamol. *Surabaya Biomed J*. 2021;2(1):46–53.
10. Cicekdal MB, Thomas PB, Tuna BG, Charehsaz M, Aydin A, Yilmaz B, et al. Effects of different calorie restriction protocols on oxidative stress parameters in a transgenic mouse model of breast cancer. *Cureus*. 2022;14(8):e27895.
11. Pujiatiningsih 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.
12. Oliveira CL, de Sá CA, Oliveira LP, et al. Safe weight loss in rodents: defining the boundaries. *Nutr Metab Insights*. 2018;11:1178638818773076.
13. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Meal timing strategies for weight loss: A randomized trial. *Nutr Health Aging*. 2016;20(1):64–75.
14. Catterson JH, Khericha M, Dyson MC, et al. Short-term, puasa intermiteninduces long-lasting gut health and lifespan extension in *Drosophila*. *Cell Metab*. 2018;27(3):588–600.e4.
15. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 2017;127(5):838S–841S.
16. Longo VD, Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315).
17. Hardiany NS, Amaanullah MZB, Antariantio RD. The effect of fasting on malondialdehyde level in liver and plasma of New Zealand white rabbits. *AIP Conf Proc*. 2021;2353(1):030093.
18. Tavakoli A, Akhgarjand C, Ansar H, Houjaghani H, Khormani A, Djafarian K, et al. The effects of intermittent fasting on antioxidant and inflammatory markers and liver enzymes in postmenopausal, overweight and obese women with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2025;15:2357.
19. Nurmasitoh T, Utami SY, Kusumawardani E, Najmuddin AA, Fidianingsih I. Intermittent fasting decreases oxidative stress parameters in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Univ Med*. 2018;37(1):31–8.
20. Madkour MI, El-Serafi AT, Jahrami HA, Sherif NM, Hassan RE, Awadallah S, et al. Ramadan diurnal intermittent fasting modulates SOD2, TFAM, Nrf2, and sirtuins (SIRT1, SIRT3) gene expressions in subjects with overweight and obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107801.
21. Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, Weindruch R, Harper ME. Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(2):E429–38.
22. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab*. 2015;22(1):86–99.
23. Gao AW, Chatzispyrou IA, Kamble R, Liu YJ, Herzog K, Smith RL, et al. A

- sensitive mass spectrometry platform identifies metabolic changes of life history traits in *C. elegans*. *Sci Rep*. 2017;7(1):2408.
24. Koo JH, Kang EB. Effects of treadmill exercise on the regulatory mechanisms of mitochondrial dynamics and oxidative stress in the brains of high-fat diet fed rats. *J Exerc Nutr Biochem*. 2019;23(1):28–35.
 25. Ebrahim HA, El-Gamal R, Sherif RN. Intermittent fasting attenuates high-fat diet-induced cerebellar changes in rats: involvement of TNF- α , autophagy, and oxidative stress. *Cells Tissues Organs*. 2021;210(5–6):351–67.
 26. Liu B, Hutchison AT, Thompson CH, et al. Effects of intermittent fasting or calorie restriction on markers of lipid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1389–e1399.
 27. Hu Y, Zhang M, Chen Y, et al. Postoperative puasa intermitenprevents hippocampal oxidative stress and memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Eur J Nutr*. 2019;58(4):1655–65.
 28. Pamplona R, Barja G. Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2006;1757(5–6):496–508.
 29. Batista LO, Ramos VW, Albuquerque KT. Effects of fructose consumption on food intake and biochemical and body parameters in Wistar rats. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12(3):167–73