

SYSTEMATIC REVIEW

***Intermittent Fasting* dan Aktivasi *Autophagy*: Implikasinya bagi Kesehatan dan Relevansinya dalam Islam**

Ahmad Fauzi Arsyad¹, Adila Putri Sholihah¹, Wildan Fandi Farihan¹, Nisrina Rahadatul Aisy¹, Eradilla Ul Akhira¹, Shaldhan Bayu Yuska¹, Linda Ayu Puspita¹, Ilham Fremmuzar Afriansyah¹, Fauziah Hilma Andini¹, Rizky Dwi Rudianto¹, M Rozakul Anwar¹, Dewi Yuniasih²

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

²Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

Email korespondensi: 2343034061@webmail.uad.ac.id

Abstrak: *Intermittent fasting* (IF), yaitu adaptasi pola makan dengan pembatasan energi pada periode tertentu, memiliki keterkaitan yang kuat dengan pengaktifan proses *autophagy*, mekanisme degradasi sel untuk menjaga homeostasis yang penting bagi kesehatan metabolik. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi hubungan antara *Intermittent fasting* dan *autophagy*, khususnya dalam konteks medis dan perspektif Islam. Data dikumpulkan melalui pencarian sistematis pada database PubMed NCBI menggunakan kata kunci “*Intermittent Fasting*” dan “*autophagy*”, menghasilkan 112 artikel. Setelah dibatasi pada publikasi tahun 2020-2024, jumlah artikel menjadi 81 artikel, kemudian disaring lebih lanjut hingga tersisa 18 artikel yang relevan dengan bidang kedokteran untuk dimasukkan dalam tinjauan ini. Tinjauan sistematis ini mengungkapkan bahwa *Intermittent fasting* memiliki banyak pengaruh terhadap sistem metabolisme tubuh, terutama pada sistem kardiovaskular, saraf, dan ginjal. *Intermittent fasting* dapat melindungi tubuh dari kerusakan dini akibat penyakit degeneratif melalui pengaktifan *autophagy*. Dalam perspektif Islam, *Intermittent fasting* memiliki kesamaan prinsip dengan puasa yang diwajibkan bagi seluruh umat muslim, seperti yang telah diperintahkan dalam Al-Qur'an. Selain mendukung kesejahteraan spiritual, puasa juga terbukti meningkatkan kesehatan fisik melalui konsumsi makanan halal dan thoyib. Kesimpulannya, *Intermittent fasting* tidak hanya bermanfaat dalam mendukung kesehatan metabolik melalui *autophagy*, tetapi juga relevan dengan praktik keagamaan yang memberikan manfaat holistik.

Kata Kunci: *Autophagy*, *Intermittent Fasting*, Kesehatan metabolik, Puasa dalam Islam, Penyakit Degeneratif

Intermittent Fasting and Autophagy Activation: Implications for Health and Relevance in Islam

Abstract: *Intermittent Fasting (IF), a dietary adaptation with energy restriction for specific periods, has a strong association with the activation of autophagy, a cell degradation mechanism to maintain homeostasis that is important for metabolic health. This study aims to explore the relationship between Intermittent Fasting and autophagy, particularly in the medical context and Islamic perspective. Data were collected through a systematic search on NCBI's PubMed database using the keywords “Intermittent Fasting” and “autophagy”, resulting in 112 articles. After being restricted to publications from 2020-2024, the number of articles was reduced to 81, which were further screened to 18 articles relevant to the field of medicine for inclusion in this review. This systematic review revealed that Intermittent Fasting has many impacts on the body's metabolic system, especially on the cardiovascular, nervous and renal systems. Intermittent Fasting can protect the body from premature damage due to degenerative diseases through activating autophagy. From an Islamic perspective, Intermittent fasting is similar in principle to fasting, which is obligatory for all Muslims, as commanded in the Qur'an. In addition to supporting spiritual well-being, fasting has also been shown to improve physical health through the consumption of halal and wholesome food. In conclusion, Intermittent fasting is not only beneficial in supporting metabolic health through autophagy, but is also relevant to religious practices that provide holistic benefits.*

Keywords: *Autophagy, degenerative diseases, fasting in Islam, Intermittent Fasting, metabolic health,*

PENDAHULUAN

Autophagy adalah proses fisiologis seluler penghancuran komponen sel yang rusak, pergantian basal protein, degradasi lisosom sebagai mekanisme bertahan hidup homeostasis sel dan regenerasi seluler yang berumur panjang dan juga merupakan bagian integral dari respons stress seluler. *Autophagy* berperan membentuk prekursor metabolik yang digunakan untuk menunjang fungsinya sel sementara nutrisi belum tersedia¹⁻⁴. *Autophagy* (bahasa Yunani: “*auto*,” diri; “*phagy*,” makan) adalah proses katabolisme di mana sitoplasma yang telah ditargetkan kemudian dikirim ke lisosom untuk didegradasi. Secara umum, degradasi dengan proses *autophagy* dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan muatan yang terlibat dan berdasarkan cara muatan tersebut dikirim ke lisosom, yakni *macroautophagy*, *microautophagy* dan melalui sistem *Chaperone-Mediated Autophagy* (CMA)⁵.

Macroautophagy dan *microautophagy* menargetkan organel sel yang rusak, protein yang teragregasi, dan bahan lain yang berpotensi membahayakan sel. Sebagian besar proses *autophagy* ditangani oleh *macroautophagy*, ditandai dengan adanya isolasi sejumlah organel sitoplasma dengan membran terbuka atau disebut juga sebagai fagofor. Setelah terjadi fusi, fagofor akan membentuk autofagosom, yang kemudian menyatukan dirinya ke lisosom. Lisosom mengandung enzim yang berfungsi mendegradasi isi di dalamnya menjadi molekul-molekul kecil untuk digunakan kembali. Sementara itu, proses *microautophagy* terjadi dengan menelan muatan sitosol oleh invaginasi

membran lisosom. Selanjutnya, isi lisosom tersebut didegradasi oleh enzim lisosom⁵. Proses *autophagy* yang ketiga dimediasi oleh chaperone atau *chaperone-mediated autophagy* (CMA). Protein target yang terkonjugasi dengan chaperone (misalnya, Hsc70) akan dikenali oleh protein reseptor lisosom (LAMP-2A) dan ditranslokasi ke dalam lisosom, tempat mereka diterima oleh chaperone kedua dan kemudian didegradasi. Chaperone ekstra lisosom asli akan dipertahankan untuk digunakan dalam proses yang lebih lanjut⁵.

Autophagy mempertahankan homeostasis sel selama kondisi lapar dan membuang komponen sel yang usang atau rusak. Sel-sel usang atau rusak tersebut jika terus dipertahankan dapat menyebabkan berbagai konsekuensi berbahaya (kanker, infeksi, dll.). Karena alasan inilah, puasa berkala seperti Intermittent fasting dipraktikkan dalam kehidupan untuk mengaktifkan proses *autophagy*⁵. *Intermittent fasting* sendiri merupakan adaptasi pola makan seseorang dengan pembatasan asupan energi dalam periode tertentu tanpa menyebabkan malnutrisi^{2,6,7}. *Intermittent fasting* memiliki dua siklus yang berulang, yaitu siklus makan sepuasnya dan puasa. Hal ini dapat mendorong peralihan metabolisme dari glukosa ke badan keton sebagai sumber bahan bakar seluler saat tubuh kekurangan sel⁸.

Puasa telah diimplementasikan untuk berbagai tujuan, seperti program diet, keyakinan agama, hingga keperluan pemeriksaan medis. Dalam Islam, puasa menjadi salah satu tiang agama yang harus dilakukan bagi umatnya. Kesempatan terbaik bagi umat Islam untuk adaptasi

pola makan menuju gaya hidup yang lebih sehat telah disediakan melalui ibadah puasa. Dalam ajaran Islam, ibadah ini didefinisikan sebagai upaya menahan diri seseorang dari makanan, minuman, hawa nafsu, dan segala hal yang dapat membatalkan puasa. Pelaksanaan ibadah ini dilakukan dari terbitnya fajar hingga matahari terbenam dengan tujuan utama untuk mendekatkan diri kepada Allah SWT⁹.

Puasa dalam Islam, diketahui tidak hanya dijalankan sebagai bentuk ketaatan dan pendekatan diri kepada Allah SWT, tetapi juga memberikan manfaat kesehatan tubuh, seperti yang ditunjukkan dalam berbagai artikel penelitian. Oleh karena itu, rangkuman mengenai manfaat *Intermittent fasting* bagi kesehatan akan dijelaskan secara komprehensif dalam artikel ini melalui sebuah *literature review*. Temuan penelitian telah dianalisis sesuai kriteria eksklusi dan inklusi. Mekanisme *autophagy* yang diinduksi oleh *Intermittent fasting* telah berhasil dieksplorasi untuk menunjukkan potensinya dalam peningkatan kesehatan metabolisme dan mencegah berbagai penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan pemahaman terkait efek puasa dalam perspektif sains dan Islam.

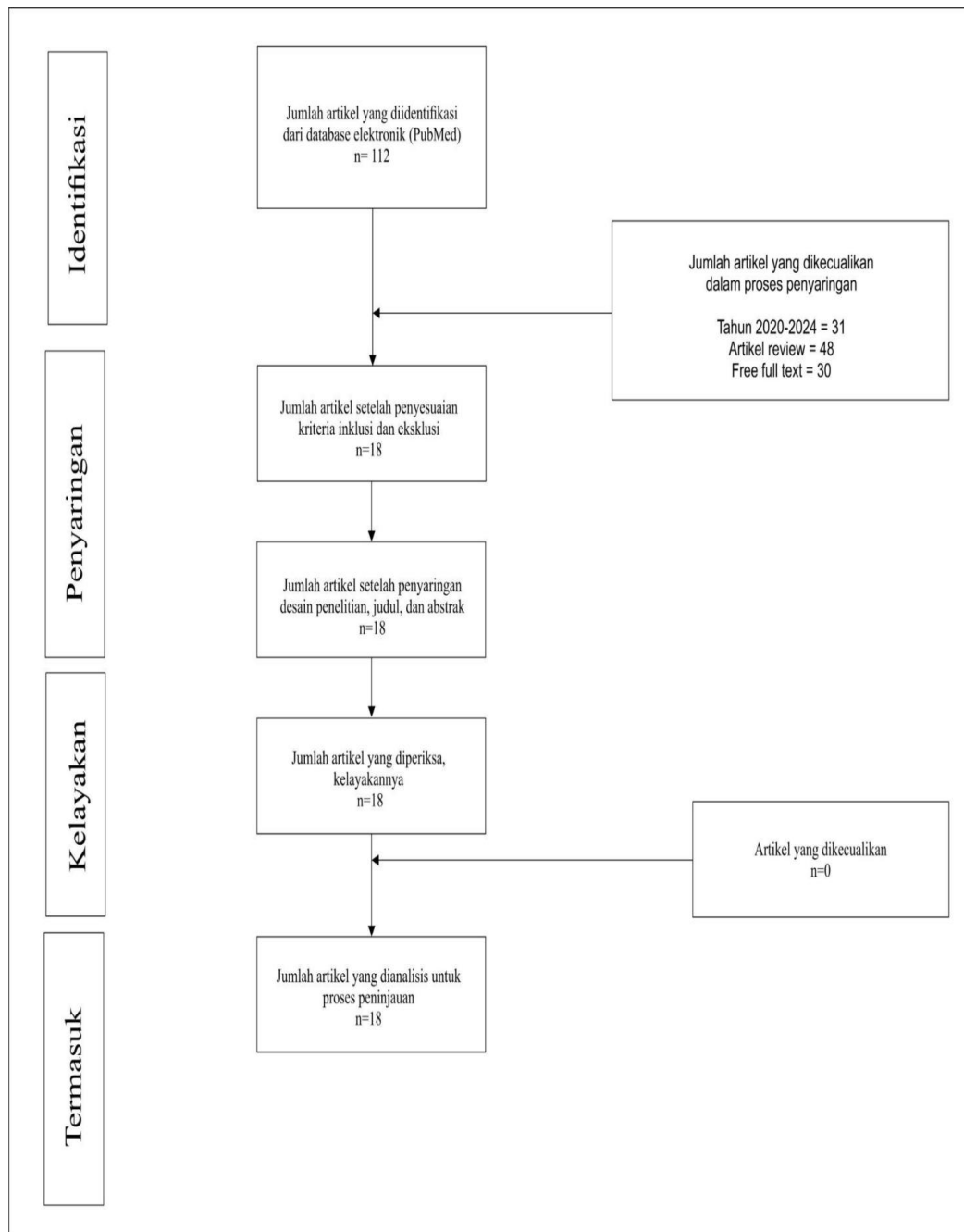
METODE

Pencarian literatur telah dilakukan dengan menggunakan database PubMed, salah satu sumber literatur ilmiah dalam aspek medis. Pencarian dimulai dengan menggunakan kata kunci "*Intermittent*

fasting" dan "*autophagy*". Pencarian awal ini menghasilkan 112 artikel. Selanjutnya, proses pencarian artikel melibatkan kriteria inklusi sebagai berikut: artikel harus diterbitkan antara tahun 2020 dan 2024, ditulis dalam bahasa Inggris, bukan artikel *review*, dapat diakses, domain bidang kedokteran, dan berfokus pada *intermittent fasting* dan *autophagy* dalam konteks penelitian medis. PRISMA Flowchart yang menggambarkan proses seleksi artikel ditunjukkan pada **gambar 1**.

Langkah inklusi publikasi artikel dari tahun 2020-2024 berhasil mengurangi jumlah artikel menjadi 81 artikel. Penyempurnaan lebih lanjut dilakukan dengan pembatasan jenis artikel yang dipublikasikan dalam bentuk *review*, yang kemudian mempersempit hasilnya menjadi 33 artikel. Selanjutnya, pencarian disaring untuk memasukkan hanya artikel yang dapat diakses, menyisakan 18 artikel untuk dipertimbangkan. Pada langkah berikutnya, filter khusus domain diterapkan, membatasi pemilihan pada artikel yang terkait dengan bidang kedokteran, yang menghasilkan 18 artikel yang dianggap memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam tinjauan ini.

Ke-18 artikel ini kemudian diperiksa secara menyeluruh dan dirangkum berdasarkan desain penelitian, temuan utama, dan efek puasa. Proses pencarian dan penyaringan sistematis ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum tentang efek hubungan antara *intermittent fasting* dan *autophagy* dari tinjauan medis dan Islami.

**Gambar 1.** PRISMA Flowchart**HASIL**

Data dari penelitian ini diekstraksi dalam **tabel 1** untuk mengidentifikasi hubungan antara *intermittent fasting* dan *autophagy* serta efek gabungannya terhadap kesehatan secara umum. Artikel-artikel yang telah dirangkum memaparkan

bahwa *autophagy* dan *intermittent fasting* memiliki pengaruh yang signifikan terhadap berbagai proses fisiologis dan patologis pada hewan dan manusia. *Autophagy* sebagai mekanisme daur ulang sel berpotensi untuk mendukung kesehatan tubuh. Pengaktifan *autophagy* oleh

berbagai persinyalan dapat menghambat proses penuaan. *Intermittent fasting* juga memiliki banyak dampak pada sistem metabolisme tubuh, terutama pada sistem kardiovaskular, saraf, dan ginjal. *Intermittent fasting* dapat pula melindungi tubuh dari berbagai penyakit degeneratif,

seperti obesitas, diabetes mellitus, dan penyakit ginjal. Dalam perspektif Islam, *intermittent fasting* memiliki persamaan prinsip dengan puasa yang diwajibkan bagi seluruh umat muslim, yang terbukti dapat meningkatkan kesejahteraan spiritual dan kesehatan fisik.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Scoping Review

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
The Health-Promoting Effects and the Mechanism of Intermittent Fasting⁶	Simin Liu, Min Zeng, Weixi Wan, Ming Huang, Xiang Li, Zixian Xie, Shang Wang, and Yu Cai.	China	Pasien obesitas dan Hewan obesitas	1) <i>Alternate-day fasting</i> (ADF) adalah puasa selama 24 jam di hari-hari tertentu, di mana pada hari lainnya makan seperti biasa. 2) <i>Time-restricted fasting</i> (TRF) adalah makan dalam jendela waktu tertentu, biasanya antara 3 hingga 12 jam per hari.	<i>Intermittent fasting</i> telah terbukti efektif untuk menurunkan berat badan dan perlindungan jantung pada wanita obesitas.
The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application¹¹	Sebastian J Hofer, Didac Carmona-Gutierrez, Melanie I Mueller & Frank Madeo	Austria	Manusia dan Hewan	1) Pembatasan kalori (<i>caloric restriction</i>) merupakan pengurangan kalori sebesar 10–40%. 2) <i>Intermittent fasting</i> , yaitu puasa dan makan selang seling dalam sehari. 3) <i>Alternate day fasting</i> (ADF). 4) <i>Fasting-mimicking diet</i> , yaitu modifikasi diet puasa. dan diet	<i>Caloric restriction</i> dan <i>intermittent fasting</i> dapat meningkatkan kesehatan, memperbaiki homeostasis glukosa, sensitivitas insulin, distribusi lemak tubuh dan mengurangi risiko penyakit diabetes dan penyakit kardiovaskular. Puasa dapat mengurangi asetilasi protein, yang mendukung proses <i>autophagy</i> .

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
				ketogenik.	
The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting¹²	Roya Shabkhizan, Sanya Haiaty, Marziyeh Sadat Moslehian, Ahad Bazmani, Fatemeh Sadeghsoltani, Hesam Saghaei Bagheri, Reza Rahbarghazi, Ebrahim Sakhinia	Iran	Tikus	1) <i>Intermittent fasting</i> dengan periode puasa dan diikuti periode makan dengan durasi 24 jam, 2) Pembatasan jumlah kalori, 3) Puasa bergantian (sehari puasa dan hari selanjutnya periode makan) selama 14 hari, dan 4) Puasa pada tikus selama 2 hari (eksperimental)	<i>Autophagy</i> membantu sel menghilangkan komponen yang rusak dan memperbaiki fungsi sel, mendukung homeostasis, dan memperpanjang umur sel. Proses ini juga meningkatkan ketahanan sel terhadap stres dan mendukung metabolisme saat kekurangan nutrisi. Namun, dalam kanker, <i>autophagy</i> bisa memiliki efek ganda yaitu mencegah pertumbuhan tumor. Di satu sisi, <i>autophagy</i> mendukung proliferasi sel kanker di sisi lain. Aktivasi <i>autophagy</i> yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kematian sel.
Neurotrophic effects of Intermittent Fasting, calorie restriction and exercise: a review and annotated bibliography⁸	Eric Mayor	Switzerland	Pasien Alzheimer	1) <i>Intermittent fasting</i> dengan dua siklus makan sepuasnya dan 2) pembatasan kalori (CR)	<i>Autophagy</i> memiliki efek neurotropik yang berkontribusi pada proses antiperadangan dan apoptosis yang mendukung peningkatan perlindungan saraf, plastisitas sinaptik, dan neurogenesis dewasa (NSPAN). Hal ini dipengaruhi oleh berbagai jalur pensinyalan, termasuk yang terkait dengan peralihan metabolisme dari glukosa ke

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
					badan keton, yang dapat terjadi selama kondisi seperti <i>Intermittent Fasting</i> dan pembatasan kalori.
Intermittent Fasting- A Healthy Dietary Pattern for Diabetic Nephropathy¹³	Ming Yang, Wei Chen, Liyu He, Di Liu, Li Zhao and Xi Wang	China	Pasien nefropati diabetes	<i>Intermittent fasting</i> dengan 16 jam puasa, 8 jam makan; 18 jam puasa, 6 jam makan; dan 20 jam puasa, 4 jam makan.	<i>Intermittent Fasting</i> merupakan strategi terapi potensial untuk mencegah dan menunda perkembangan DN (Diabetik Nefropati).
The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review¹⁴	Celeste M. Lavallee, Andreina Bruno, Christopher Ma and Maitreyi Raman	Basel, Swiss	Manusia dan Tikus	1) <i>Time-Restricted Feeding</i> (TRF) atau pemberian makan terbatas waktu dalam durasi 16 jam. Metode ini melibatkan pembatasan waktu makan dalam rentang waktu tertentu setiap hari, umumnya antara 4-12 jam sementara sisa harinya dihabiskan dengan berpuasa. 2) <i>Alternate-Day Fasting</i> (ADF) atau Puasa Selang-Seling dengan waktu puasa senin, rabu, jum'at (puasa) Selasa, Kamis, Sabtu (makan normal). Kedua jenis puasa dilakukan selama 12 jam.	<i>Intermittent Fasting</i> dapat mengelola NAFLD melalui penurunan berat badan, pengurangan peradangan, dan perbaikan metabolisme.

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
Is there any role of Intermittent Fasting in the prevention and improving clinical outcomes of COVID-19?: intersection between inflammation, mTOR pathway, autophagy and calorie restriction¹⁵.	Martin Gnoni, USA Renato Beas, Rau'l Va'squez Garagatti.		Pasien Covid-19 dengan obesitas.	<i>Intermittent fasting</i> dengan pembatasan kalori yang ketat selama periode waktu yang lama di siang hari.	<i>Intermittent Fasting</i> berpotensi mengganggu siklus hidup SARS-CoV-2 melalui penghambatan mTOR dan promosi <i>autophagy</i> .
Intermittent Fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response¹⁶	Md. Abdul Hannan, Md. Ataur Rahman, Md Saidur Rahmanb, Abdullah Al Mamun Sohag, Raju Dashc Khandkar Shaharina Hossain, Mithila Farjana, Md Jamal Uddin	Seoul, Republic of Korea.	Pasien Sars-Cov 2	<i>Intermittent Fasting</i> dengan durasi puasa 1 bulan sebelum terjadi cedera otak traumatis (TBI).	<i>Intermittent Fasting</i> dapat menjadi pendekatan efektif yang dapat membantu mencegah infeksi SARS-CoV-2. Strategi pembatasan pola makan ini dapat secara langsung (dengan mengaktifkan respons imun atau tidak langsung dengan menginduksi <i>autophagy</i> merangsang sistem pengawasan tubuh dan meningkatkan kekebalan tubuh, dan dengan demikian memperkuat pertahanan tubuh untuk mengatasi tekanan yang dihadapi. Namun, saat ini tidak ada bukti eksperimental yang menggambarkan dampak puasa terhadap infeksi SARS-CoV-2

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
Time restricted eating for the prevention of type 2 diabetes¹⁷	Sofia Cienfuegos, Mara McStay, Kelsey Gabel, Krista A Varady.	USA	Manusia dan Tikus.	<i>Time Restricted Eating</i> (TRE) dengan waktu makan terbatas (4-10 jam/hari).	<i>Time restricted eating</i> akan meningkatkan sensitivitas insulin, dan toleransi glukosa, serta mengurangi berat badan.
TFEB is a central regulator of the aging process and age-related diseases¹⁰	Samuel Abokyi, George Gharthey-Kwansah, Dennis Yan-yin Tse	Hongkong	<i>Caenorhabditis elegans</i> (cacing nematoda), tikus (rodentia), dan manusia	1) <i>Intermittent fasting</i> dengan puasa 16 jam dan makan dalam durasi 8 jam serta 2) pengurangan kalori 15-30%.	<i>Autophagy</i> dapat mengembalikan homeostasis seluler dengan membersihkan protein yang terakumulasi, organel yang rusak, dan komponen seluler lainnya. Selain itu, berkontribusi pada penuaan yang sehat dengan mengurangi stres oksidatif, meningkatkan metabolisme, dan mendukung perbaikan DNA. <i>Autophagy</i> dapat meningkatkan aktivitas TFEB yang berkontribusi pada pengaturan metabolisme lipid dan juga melindungi kesehatan otak dengan mengurangi akumulasi protein berbahaya.
Metabolic Reprogramming in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Evidence and Therapeutic	Nowak, Kristen L.; Hopp, Katharina	Amerika Serikat	Manusia dan tikus	1) Pembatasan kalori harian, 2) <i>Intermittent fasting</i> , 3) pemberian makan terbatas waktu, dan 4) diet ketogenik.	Puasa terbukti memperlambat penyakit ginjal polistik (ADPKD).

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
Potential¹⁸					
Toward nutrition improving outcome of critically ill patients: How to interpret recent feeding RCTs?¹⁹	Jan Gunst, Michael P. Casaer, Jean-Charles Preiser, Jean Reignier and Greet Van den Berghe	Prancis	Pasien yang dirawat di ICU yang mendapatkan intervensi nutrisi tertentu.	<i>Intermittent fasting</i> dengan durasi 12 jam dan puasa berselang.	Pemberian makan penuh pada <i>randomized controlled trial</i> (RCT) tidak menunjukkan manfaat yang berarti. Oleh karena itu, pemberian makan intermittent, suplementasi keton, dan diet ketogenik muncul sebagai strategi pemberian makan baru potensial pada pasien kritis.
Intermittent Fasting in paediatric critical illness: The properties and potential beneficial effects of an overnight fast in the PICU²⁰	Karliën Veldscholte, Arnout B.G. Cramer, Koen F.M. Joosten, Sascha C.A.T. Verbruggen	Belanda	Pasien PICU anak	<i>Intermittent Fasting</i> , pemberian makanan berselang pasien di PICU	Strategi pemberian makan intermittent memberikan efek menguntungkan pada anak-anak PICU kritis. Meskipun durasi optimal periode makan dan puasa masih belum jelas, strategi pemberian makan yang dibatasi waktu dapat meningkatkan stimulasi metabolisme tubuh dan <i>autophagy</i> . Efek positif pada ritme sirkadian dan berbagai proses lain yang terlibat selama penyakit kritis juga terlihat pada pasien PICU anak.
Role of Autophagy in Cardiovascular Disease and Aging²	Christos Koutouroushi s, Oiendrilas, Sarka	Isle of white, Inggris	Tikus yang dimodifikasi secara genetik.	<i>Intermittent fasting</i> , individu berpuasa secara bergantian antara makan seperti biasa pada satu hari dan berpuasa pada hari berikutnya selama 3	Tikus yang menjalani <i>intermittent fasting</i> selama periode tersebut menunjukkan hasil yang signifikan dalam perlindungan jantung saat mengalami infark miokard, termasuk ukuran

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
				bulan.	infark yang lebih kecil dan tingkat kematian sel jantung yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.
Dietary fasting and time-restricted eating in Huntington's disease: therapeutic potential and underlying mechanisms²¹	Russell G. Wells, Lee E. Neilson, Andrew W. McHill and Amie L. Hiller	USA	Hewan dan manusia	Puasa berselang selama 3 bulan.	Tikus yang menjalani puasa berselang selama periode tersebut menunjukkan hasil yang signifikan dalam perlindungan jantung saat mengalami infark miokard, termasuk ukuran infark yang lebih kecil dan tingkat kematian sel jantung yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol
Scientific Evidences of Calorie Restriction and Intermittent Fasting for Neuroprotection in Traumatic Brain Injury Animal Models: A Review of the Literature²²	Yang Xu, Zejie Liu, Shuting Xu, Chengxian Li, Manrui Li, Shuqiang Cao, Yuwen Sun, Hao Dai, Yadong Guo, Xiameng Chen, and Weibo Liang	Basel, Switzerland	Sampel yang digunakan dalam jurnal ini tampaknya fokus pada studi yang berkaitan dengan virus SARS-CoV-2 dan respons imun tubuh manusia.	1) <i>Intermittent fasting</i> berpuasa selama beberapa jam setiap hari atau dalam pola tertentu dilanjutkan makan dalam periode waktu yang terbatas seperti puasa selama bulan suci Ramadan. Penelitian ini mengacu pada puasa yang mirip dengan praktik puasa selama bulan Ramadan, yang dilakukan selama lebih dari 14 jam setiap hari selama 30 hari berturut-turut. Selain itu, ada	<i>Intermittent fasting</i> dapat meningkatkan induksi <i>autophagy</i> , yang terkait dengan efek anti-penuaan. <i>Intermittent Fasting</i> memiliki efek anti-inflamasi yang berhubungan dengan pengurangan massa lemak dan penurunan tingkat leukosit dalam sirkulasi. Puasa dapat membantu mencegah "badai sitokin" yang berbahaya, yang dapat menyebabkan edema paru, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), dan kegagalan multi-organ. <i>Intermittent Fasting</i> yang

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
				rujukan pada studi hewan (tikus) yang menunjukkan bahwa puasa selama 24–46 jam dapat meningkatkan jumlah autofagosom di jaringan vital, yang menjadi indikator pengaktifan <i>autophagy</i>.	memediasi <i>autophagy</i> juga dapat meningkatkan ketahanan sel terhadap stres dengan meningkatkan kapasitas penyangga metabolisme sel.
Nutraceutical and Dietary Strategies for Up-Regulating Macroautophagy²³	Mark F. McCarty	San Diego, USA	-	<i>Intermittent fasting</i>	<i>Intermittent fasting</i> menyebabkan proses "pembersihan sel" yang berfungsi membersihkan sel dari agregat protein dan organel rusak yang jika dibiarkan dapat berkontribusi pada patogenesis penyakit dan disfungsi terkait dengan penuaan. Akan tetapi, <i>autophagy</i> berlebihan yang tidak diimbangi dengan anabolisme kompensasi, dapat menyebabkan kematian sel <i>autophagy</i>. Selain itu, beberapa kanker menggunakan <i>autophagy</i> untuk memungkinkan mereka bertahan hidup di lingkungan mikro yang rendah oksigen dan nutrisi salah satunya kanker pankreas.

Judul Artikel	Penulis	Negara	Populasi Sampel	Mekanisme Puasa	Efek Puasa
Targeting Cardiovascular Risk Factors Through Dietary Adaptations and Caloric Restriction Mimetics²⁴	ResJulia Voglhuber, Senka Ljubojevic-Holzer, Mahmoud Abdellatif and Simon Sedej	Austria	Hewan dan Manusia	<i>Intermittent fasting</i> , puasa berselang-seling, dan diet Mediterania. Tidak disebutkan spesifikasi durasi masing-masing puasa.	Pembatasan kalori berkaitan erat dengan <i>autophagy</i> yang penting untuk homeostasis kardiovaskular melalui mekanisme peningkatan aktivitas SIRT1 dan <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-α</i> (PGC1α), yang selanjutnya mengarah pada berkurangnya jumlah <i>reactive oxygen species</i> (ROS), fibrosis dan peradangan. Pembatasan kalori juga dapat menurunkan stres oksidatif di sistem kardiovaskuler dengan meningkatkan ekspresi <i>endothelial nitric oxide synthase</i> (eNOS) dan aktivasi superoxide dismutase (SOD) serta NADPH oksidase.

DISKUSI

Autophagy diatur oleh berbagai persinyalan

Autophagy diinduksi oleh berbagai jalur persinyalan ketika tubuh kekurangan nutrisi, salah satunya persinyalan oleh *Fibroblast Growth Factor 21* (FGF21). Molekul ini berfungsi sebagai sinyal autokrin dan endokrin yang memengaruhi beberapa jaringan. Puasa juga turut mengatur aktivasi TFEB yang berkontribusi pada peningkatan *autophagy*

Pengaktifan autophagy

di berbagai jaringan dan organ, termasuk hati, otak dan otot¹⁰. Pengaktifan *autophagy* juga dapat terjadi melalui persinyalan AMPK yang teraktifkan ketika energi menurun saat berpuasa dan CR. Penggunaan energi tinggi berupa ATP diganti menjadi AMP dan ADP sehingga mengaktifkan jalur AMPK yang menekan MTOR sehingga menghambat *autophagy* kemudian akan menginduksi pengaktifan *autophagy* melalui beberapa *macroautophagy* dan *microautophagy*¹¹.

Sebagian besar proses *autophagy* ditangani oleh *macroautophagy*. Baik *macroautophagy* maupun *microautophagy* menargetkan organel sel yang rusak, protein teragregasi, dan bahan lain yang berpotensi membahayakan. *Macroautophagy* terjadi dengan sejumlah organel sitoplasma diisolasi oleh membran terbuka atau disebut juga sebagai fagofor. Setelah terjadi fusi, fagofor akan membentuk autofagosom, yang kemudian menyatukan dirinya ke lisosom. Lisosom mengandung enzim yang berfungsi mendegradasi isinya menjadi molekul-molekul kecil untuk digunakan kembali⁵.

Sementara itu proses *microautophagy* terjadi dengan menelan muatan sitosol oleh invaginasi membran lisosom. Isi lisosom tersebut selanjutnya didegradasi oleh enzim lisosom. Terakhir yaitu proses *autophagy* yang dimediasi oleh chaperone atau *Chaperone-Mediated Autophagy* (CMA) dimana protein yang terkonjugasi dengan chaperone (misalnya, Hsc70) akan dikenali oleh protein reseptor lisosom (LAMP-2A) dan ditranslokasi ke dalam lisosom, tempat mereka diterima oleh chaperone kedua dan kemudian didegradasi. Chaperone ekstrasitosom asli akan dipertahankan untuk digunakan dalam proses yang lebih lanjut⁵.

Beberapa manfaat Intermittent Fasting (IF)

Intermittent Fasting memiliki berbagai manfaat untuk kesehatan, antara lain membantu menurunkan berat badan, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengurangi risiko komplikasi obesitas seperti *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dan *Type 2 Diabetes Mellitus* (T2DM). Selain itu, *intermittent fasting*

juga mendukung proses *autophagy* yang berperan penting dalam perbaikan sel yang rusak, menjaga homeostasis energi, mencegah penyakit *neurodegenerative* serta kanker. Pada ginjal, *intermittent fasting* dapat memperbaiki metabolisme, mencegah kerusakan, dan menghambat perkembangan penyakit ginjal tertentu. Dalam sistem saraf, *intermittent fasting* dapat mencegah efek buruk yang timbul saat konsumsi berlebihan dan mendukung fungsi kognitif. Dengan mengaktifkan jalur metabolik tertentu, *intermittent fasting* berkontribusi terhadap peningkatan kesehatan, proses penuaan yang lebih sehat, dan perlindungan terhadap berbagai penyakit kronis.

Manfaat Intermittent Fasting (IF) terhadap Obesitas

Menurut klasifikasi WHO, obesitas merupakan kondisi ketika indeks massa tubuh (IMT) seseorang mencapai lebih dari 30 Kg/m². Indeks ini digunakan untuk menentukan status berat badan seseorang: kekurangan berat badan, berat badan normal, kelebihan berat badan, dan obesitas²⁵.

. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko utama *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)¹⁴. Puasa memiliki peran penting dalam memperbaiki kualitas hidup pasien obesitas. Puasa yang digabungkan dengan pola olahraga yang sesuai, dapat secara efektif menurunkan berat badan pada pasien obesitas, mengurangi kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL)⁶. Hasil penelitian yang dilakukan pada dua percobaan terpisah terhadap wanita yang kelebihan berat badan melakukan puasa selama periode 6 bulan dan diet terbatas 25%,

menunjukkan bahwa kelompok yang menjalankan puasa terdapat peningkatan pada sensitivitas insulin dan pengurangan lingkaran pinggang yang lebih besar¹⁴.

Tubuh terdiri dari dua jenis lemak, yakni *white adipose tissue* (WAT) dan *brown adipose tissue* (BAT). WAT berperan dalam penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida. Sedangkan BAT digunakan dalam termogenesis untuk mengatasi dampak peningkatan konsumsi energi dan mendorong penurunan berat badan¹⁴. Berdasarkan penelitian, dilaporkan bahwa tikus yang menjalankan puasa mengalami konversi WAT ke BAT dan hal ini memperbaiki obesitas, resistensi insulin, dan steatosis hati dengan mengubah mikrobioma usus¹⁴. Komposisi jaringan adiposa pada obesitas mengalami perubahan besar terkait adipokine dan kemokin yang abnormal serta aktivasi jalur sinyal inflamasi. Pada obesitas, sekresi adipokine pro-inflamasi meningkat dibanding normalnya. Jaringan adiposa visceral (VAT) adalah faktor utama produksi sitokin inflamasi. Penurunan VAT berhubungan dengan peningkatan perbaikan inflamasi sehingga mencegah komplikasi akibat inflamasi oleh obesitas¹⁴.

Manfaat Intermittent Fasting pada T2DM diabetes

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) dengan ciri khas kadar insulin dan glukosa yang terus meningkat dapat dicegah dengan *calorie restriction* (CR) dan *intermittent fasting* (IF)⁸. Homeostasis glukosa dan aktivitas reseptor insulin dapat dikontrol hormon ghrelin yang dipengaruhi oleh *calorie restriction* (CR). FOXO1 (forkhead box O1) merupakan

salah satu faktor transkripsi yang berperan dalam proses seluler ketika seseorang menjalani CR dan *Intermittent Fasting*. FOXO1 berperan dalam pengaturan glukoneogenesis, glikogenolisis, dan siklus sel¹¹. *Time Restricted Eating* (TRE), salah satu metode *Intermittent Fasting* berupa pembatasan waktu makan selama 4 - 10 jam, menyebabkan penurunan asupan energi (20-30%), penurunan berat badan (1-4 %), lemak subkutan, dan lemak visceral^{11,25}. Pada studi kohort, puasa secara berkala pada pasien dengan obesitas dapat menurunkan prevalensi diabetes¹¹. *Nutrient Deprivation*, yaitu kondisi kekurangan asupan nutrisi saat puasa serta penurunan berat badan dan lemak dalam tubuh, mengakibatkan peningkatan glikogenolisis, pembentukan energi berupa glukosa dan asam amino dari otot¹¹. Hal ini akan menurunkan kadar insulin, kadar glukosa, dan resistensi insulin sehingga terjadi peningkatan responsivitas dari sel beta pankreas^{11,17}.

Manfaat Intermittent Fasting pada imunitas kanker dan penuaan

Sel-sel di dalam tubuh umumnya akan melakukan proses pembelahan untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan manusia seiring dengan bertambahnya usia. Namun, setiap kali bereplikasi, sel akan mengalami pemendekan telomere hingga benar-benar memendek dan akhirnya berhenti membelah. Proses ini disebut juga sebagai penuaan sel⁵. Secara umum, penuaan adalah proses terjadinya penurunan kemampuan fisiologis tubuh dalam pemeliharaan dan perbaikan untuk menjaga homeostasis seluler. Penurunan kemampuan fisiologis dapat

mengakibatkan terjadi penumpukan makromolekul dan organel sel rusak di dalam tubuh sehingga proses homeostasis menjadi terganggu²⁶. Proses *autophagy* yang diinduksi saat keadaan lapar dapat mempertahankan homeostasis seluler dan menghancurkan organel-organel sel rusak yang dapat membahayakan tubuh jika terus dipertahankan⁵.

Modifikasi pengaktifan jalur metabolik seperti kaskade IGF-1 dan mTOR dapat menginduksi proses penuaan. Kaskade IGF-1 menghambat faktor transkripsi FOXO yang bertanggung jawab terhadap respon stress, metabolisme, dan perpanjangan usia. Aktivasi mTOR dari keluarga kinase PI3K bersama nutrisi berkontribusi terhadap proses penuaan karena meningkatkan inhibisi *autophagy* sehingga terjadi penumpukan debris seluler, organel, dan sel yang rusak¹⁵. Penghambatan jalur kaskade TOR dan IGF-1 oleh proses *autophagy* dapat memodulasi perpanjangan usia²⁶.

Proses *autophagy* dapat menurun seiring bertambahnya usia yang mengakibatkan terjadinya penumpukan debris seluler dan organel sel rusak. Hal ini dapat meningkatkan terjadinya dua penyakit utama terkait usia, yaitu penyakit neurodegeneratif dan kanker. Organel sel yang rusak, terutama mitokondria, dapat meningkatkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) sehingga meningkatkan kerusakan dan ketidakstabilan genom. Gen *autophagy* juga dapat menekan pertumbuhan tumor seperti *Beclin1*, *Atg5*, *Atg4*, dan *BIF-1/endophilin B1*. Faktor tersebut merupakan faktor yang

berinteraksi dengan Bax sebagai proapoptosis terutama untuk sel kanker²⁶

Manfaat puasa terhadap ginjal

Diabetik nefropati merupakan kelainan metabolik sistemik yang memperburuk cedera ginjal diabetik. *Intermittent fasting* dapat membantu mempertahankan homeostasis mitokondria yang efektif dalam terapi diabetik nefropati. Mekanisme *intermittent fasting* dengan remodeling selanjutnya mempromosikan β -oksidasi asam lemak di mitokondria sehingga mendorong ekspresi CPT-1 yang merupakan enzim kunci β -oksidasi asam lemak mitokondria untuk meningkat secara signifikan. *Intermittent fasting* juga meningkatkan mtDNA dan mengurangi tingkat 8-OxodG yang merupakan penanda kerusakan mtDNA. *Intermittent fasting* dapat menginduksi proses *autophagy* yang terjadi dalam ginjal, mengurangi apoptosis, sehingga efektif untuk meringankan cedera ginjal²².

Penyakit ginjal polikistik dominan autosomal (PGPDA) merupakan perkembangan kista jaringan yang dapat menyebabkan *end-stage kidney disease* (ESKD). Ginjal memiliki kebutuhan metabolisme yang tinggi sehingga memungkinkan untuk terjadinya defek metabolik. *Intermittent fasting* dapat memperlambat perkembangan penyakit ginjal polikistik dominan autosomal. Terdapat dua jalur yang berkaitan dengan peran metabolisme, yaitu *autophagy* dan fungsi mitokondria. *Autophagy* membantu mempertahankan homeostasis energi yang diaktifkan saat nutrisi berkurang. *Intermittent Fasting* dapat melindungi cedera reperfusi iskemik ginjal melalui

mekanisme peningkatan *autophagy* dan pengkondisian stress¹⁸.

Manfaat Intermittent Fasting pada Neuron

Pada tahap awal proses *autophagy*, puasa jangka pendek (24-48 jam) dapat menginduksi respons *autophagy* pada jaringan hati tikus dan sel neuron. Berdasarkan data, jumlah autofagosom sel hati (dibuktikan sebagai puncta GFP-LC3) meningkat pada awal 24 jam pasca pembatasan makanan, dan nilai-nilai ini mencapai konsentrasi maksimum setelah 48 jam¹². Konsumsi makanan yang berlebihan dapat menyebabkan efek merugikan terhadap fungsi kognitif dan berimplikasi pada penyakit neurodegeneratif. Hal tersebut dapat menghasilkan perubahan epigenetik yang menyebabkan ekspresi gen yang berkaitan dengan neuroplastisitas mengalami perubahan. *Intermittent fasting* dapat mengurangi efek negatif dari konsumsi makanan berlebihan dengan meningkatkan NSPAN⁸.

KESIMPULAN

Intermittent fasting melalui pengaktifan *autophagy* dapat memberikan manfaat dalam menjaga homeostasis tubuh dan menghambat proses penuaan. Dalam kesehatan memiliki dampak pada metabolik, seperti sistem kardiovaskular, saraf, dan ginjal. Selain itu, juga berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai

penyakit degeneratif, seperti obesitas, diabetes mellitus, dan penyakit ginjal. Dengan memperhatikan bukti-bukti ilmiah yang ada, *intermittent fasting* dapat menjadi pendekatan yang efektif dalam meningkatkan kesehatan tubuh secara keseluruhan, baik pada individu sehat maupun yang memiliki kondisi medis tertentu. Praktik puasa dalam agama Islam, yang memiliki prinsip yang mirip dengan *Intermittent fasting*, tidak hanya bermanfaat bagi spiritualitas, tetapi juga bagi kesejahteraan fisik. Maka dari itu, penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengeksplorasi mekanisme spesifik dari berbagai jenis *intermittent fasting* terhadap aktivasi *autophagy* dan dampaknya pada kesehatan tubuh, termasuk efek jangka panjangnya pada individu dengan kondisi medis tertentu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Ahmad Dahlan atas dukungan dana ini melalui BIMAWA dan Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah Fakultas Kedokteran Universitas Ahmad Dahlan (IMM FK UAD) yang menjadi wadah dari pelaksanaan penelitian ini. Terakhir, kami berterima kasih kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas dukungan moral dan material yang telah diberikan

DAFTAR PUSTAKA

1. Kohli L, Roth KA. Autophagy: Cerebral home cooking. Vol. 176, American Journal of Pathology. Elsevier Inc.; 2010. p. 1065–71.
2. Koutouroushis C, Sarkar O. Role of Autophagy in Cardiovascular Disease and Aging. Cureus. 2021 Nov 30;
3. Sadeghi A, Niknam M, Momeni-Moghaddam MA, Shabani M, Aria H, Bastin A, et al. Crosstalk between autophagy and insulin resistance: evidence from different tissues. Vol. 28, European Journal of Medical Research. BioMed Central Ltd; 2023.
4. Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, Bazmani A, Sadeghsoltani F, Saghaei Bagheri H, et al. The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. Vol. 14, Advances in Nutrition. Elsevier B.V.; 2023. p. 1211–25.
5. Strayer DS, Rubin E, Saffitz JE, Schiller AL. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 7e. Philadelphia; 2015.
6. Liu S, Zeng M, Wan W, Huang M, Li X, Xie Z, et al. The Health-Promoting Effects and the Mechanism of Intermittent Fasting. Vol. 2023, Journal of Diabetes Research. Hindawi Limited; 2023.
7. Sanvictores T, Casale J, Huecker MR. Physiology, Fasting [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Aug 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534877/>
8. Mayor E. Neurotrophic effects of intermittent fasting, calorie restriction and exercise: a review and annotated bibliography. Vol. 4, Frontiers in Aging. Frontiers Media S.A.; 2023.
9. Maulida KL, Pratiwi MC, Qolbi NS. Pengaruh Puasa Menurut Perspektif Islam Dan Sains Dalam Menurunkan Berat Badan Pada Pasien Obesitas Dan Diabetes. Journal of Creative Student Research. 2023 Nov 27;1(6):53–61.
10. Abokyi S, Gharthey-Kwansah G, Tse DY yin. TFEB is a central regulator of the aging process and age-related diseases. Vol. 89, Ageing Research Reviews. Elsevier Ireland Ltd; 2023.
11. Hofer SJ, Carmona-Gutierrez D, Mueller MI, Madeo F. The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. EMBO Mol Med. 2022 Jan 11;14(1).
12. Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, Bazmani A, Sadeghsoltani F, Saghaei Bagheri H, et al. The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. Vol. 14, Advances in Nutrition. Elsevier B.V.; 2023. p. 1211–25.
13. Yang M, Chen W, He L, Liu D, Zhao L, Wang X. Intermittent Fasting—A Healthy Dietary Pattern for Diabetic Nephropathy. Vol. 14, Nutrients. MDPI; 2022.
14. Lavallee CM, Bruno A, Ma C, Raman M. The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative

- Review. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
15. Gnoni M, Beas R, Vásquez-Garagatti R. Is there any role of intermittent fasting in the prevention and improving clinical outcomes of COVID-19?: intersection between inflammation, mTOR pathway, autophagy and calorie restriction. Vol. 32, *VirusDisease*. Springer; 2021. p. 625–34.
 16. Hannan MA, Rahman MA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. Vol. 226, *Immunology Letters*. Elsevier B.V.; 2020. p. 38–45.
 17. Cienfuegos S, McStay M, Gabel K, Varady KA. Time restricted eating for the prevention of type 2 diabetes. *J Physiol*. 2021;600(5).
 18. Nowak KL, Hopp K. Metabolic reprogramming in autosomal dominant polycystic kidney disease evidence and therapeutic potential. Vol. 15, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2020. p. 577–84.
 19. Gunst J, Casaer MP, Preiser JC, Reignier J, Van den Berghe G. Toward nutrition improving outcome of critically ill patients: How to interpret recent feeding RCTs? Vol. 27, *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2023.
 20. Veldscholte K, Cramer ABG, Joosten KFM, Verbruggen SCAT. Intermittent fasting in paediatric critical illness: The properties and potential beneficial effects of an overnight fast in the PICU. Vol. 40, *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone; 2021. p. 5122–32.
 21. Wells RG, Neilson LE, McHill AW, Hiller AL. Dietary fasting and time-restricted eating in Huntington's disease: therapeutic potential and underlying mechanisms. Vol. 13, *Translational Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd; 2024.
 22. Xu Y, Liu Z, Xu S, Li C, Li M, Cao S, et al. Scientific Evidences of Calorie Restriction and Intermittent Fasting for Neuroprotection in Traumatic Brain Injury Animal Models: A Review of the Literature. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
 23. McCarty MF. Nutraceutical and Dietary Strategies for Up-Regulating Macroautophagy. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
 24. Voglhuber J, Ljubojevic-Holzer S, Abdellatif M, Sedej S. Targeting Cardiovascular Risk Factors Through Dietary Adaptations and Caloric Restriction Mimetics. Vol. 8, *Frontiers in Nutrition*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 25. Gómez-Virgilio L, Silva-Lucero MDC, Flores-Morelos DS, Gallardo-Nieto J, Lopez-Toledo G, Abarca-Fernandez AM, et al. Autophagy: A Key Regulator of Homeostasis and Disease: An Overview of Molecular

- Mechanisms and Modulators. Vol. 11, Cells. MDPI; 2022.
26. Sadeghi A, Niknam M, Momeni-Moghaddam MA, Shabani M, Aria H,

Bastin A, et al. Crosstalk between autophagy and insulin resistance: evidence from different tissues. Vol. 28, European Journal of Medical Research. BioMed Central Ltd; 2023.