

## PENGARUH PUASA INTERMITEN MENGGUNAKAN METODE PUASA DAUD TERHADAP KADAR SGOT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) ALIRAN WISTAR YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

Eric Mayo Dagradi<sup>1\*</sup>, Judyta Sukmana<sup>2</sup>, Indri Ngesti Rahayu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Kota  
Surabaya Provinsi Jawa Timur Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Kota  
Surabaya Provinsi Jawa Timur Indonesia

Korespondensi [eric.mayo@hangtuah.ac.id](mailto:eric.mayo@hangtuah.ac.id) Telp/ HP 08123548383

Naskah Masuk 03 Agustus 2022, Revisi 25 Agustus 2022, Layak Terbit 22 September 2022

**Latar belakang** Puasa intermiten dilakukan dengan berpuasa selama satu hari dan makan secara normal selama satu hari untuk mengurangi stres oksidatif, menghambat apoptosis dan kerusakan jaringan, serta mengurangi penyakit degeneratif. Puasa dapat mencegah apoptosis dengan mengaktifkan SIRT1 dan SIRT3 untuk mengurangi spesies oksigen reaktif dan menghambat komponen pori transisi permeabilitas mitokondria. Karena akumulasi radikal bebas adalah salah satu mekanisme yang terlibat dalam kerusakan hati, enzim SGOT yang ada di hepatosit keluar dan masuk ke aliran darah, meningkatkan jumlah enzim ini dalam darah.

**Obyektif** Membuktikan bahwa kadar SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) berkurang pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang dipuasakan secara intermiten dengan metode puasa Daud setelah diinduksi dengan parasetamol.

**Metode** Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian laboratory experimental dan metode yang digunakan adalah *randomized the post only control group design*. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar, umur 2-3 bulan dengan berat badan awal 150-200gr dan maksimal 32 ekor. Selama perlakuan puasa, subjek tidak makan dan minum, sedangkan subjek tidak puasa diberi makanan standar dan minum secara teratur. Ada empat kelompok : kontrol negatif dengan sonde air yang disaring selama 10 hari dan 1ml CMC-Na 1%, kontrol positif di induksi dengan air saring dan parasetamol 400mg/kgBB selama 10 hari, perlakuan 1 dengan makanan standar dan induksi dengan parasetamol dan perlakuan 2 dengan puasa intermiten dan induksi parasetamol.

**Hasil** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa uji One-Way ANOVA menghasilkan  $p = 0,384$ . ( $p > 0,05$ ) sehingga  $H_0$  diterima, tidak terdapat perbedaan bermakna kadar SGOT pada kelompok hewan uji yang diberi makanan standar, kelompok yang diberi puasa intermiten, kelompok yang diberi makanan standar dan parasetamol serta kelompok yang diberikan puasa intermiten dan parasetamol.

**Kesimpulan** Tidak ada pengaruh puasa intermiten metode puasa Daud terhadap penurunan kadar SGOT yang diinduksi parasetamol pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

**Kata Kunci**puasa intermiten, SGOT, parasetamol

### **Abstract**

**Background:**Intermittent fasting is done by fasting for one day and eating normally for one day to reduce oxidative stress, inhibit apoptosis and tissue damage, and reduce degenerative diseases. Fasting can prevent apoptosis by activating SIRT1 and SIRT3 to reduce reactive oxygen species and inhibit mitochondrial permeability transition pore components. Since accumulation of free radicals is one of the mechanisms involved in liver damage, the enzyme SGOT present in hepatocytes escapes and enters the bloodstream, increasing the amount of this enzyme in the blood.

**Objectively :**Proving that the levels of SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) were reduced in male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain that were intermittently fasted by the Daud fasting method after being induced with paracetamol.

**Method :**The research design used was laboratory experimental research and the method used was randomized the post only control group design. The test animals used were white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain, aged 2-3 months with an initial body weight of 150-200 g and a maximum of 32 tails. During the fasting treatment, subjects did not eat and drink, while non-fasting subjects were given standard food and drank regularly. There were four groups: negative control with filtered water for 10 days and 1ml of 1% CMC-Na, positive control induced with filtered water and paracetamol 400mg/kgBW for 10 days, treatment 1 with standard food and induction with paracetamol and treatment 2 with intermittent fasting and induction of paracetamol.

**Results :**The results of this study indicate that the One-Way ANOVA test resulted in  $p = 0.384$ . ( $p > 0.05$ ) so that  $H_0$  was accepted, there was no significant difference in SGOT levels in the group of test animals that were given standard food, the group that was given intermittent fasting, the group that was given standard food and paracetamol and the group that was given intermittent fasting and paracetamol.

**Conclusion** There was no effect of intermittent fasting using the Daud fasting method on the decrease in SGOT levels induced by paracetamol in male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain.

**Keywords :**intermittent fasting, SGOT, paracetamol

## **PENDAHULUAN**

Puasa menurut Islam berarti menahan diri dari makan, minum dan segala sesuatu yang membatalkan puasa dari terbit fajar hingga terbenamnya matahari. Ada banyak perdebatan tentang manfaat puasa. Selain meningkatkan ketakwaan kepada Allah SWT, puasa juga merupakan senjata paling ampuh melawan segala penyakit, hal ini merupakan bukti ilmiah yang bertahan lama[1].

Dalam pengobatan, puasa dapat membersihkan tubuh dari racun dan zat yang menumpuk di saluran pencernaan, ginjal, dan organ lainnya dari bahan pengawet, pewarna, pemanis buatan, karsinogenik karsinogen, asap rokok, dan banyak lagi yang telah terakumulasi selama bertahun-tahun. Puasa memungkinkan tubuh melakukan yang terbaik untuk melindungi organ tubuh, termasuk jantung[2]. Diet yang disebut puasa intermiten ini sebenarnya hampir identik dengan

“Puasa Daud” yang dilakukan oleh sebagian umat Islam, hanya saja dengan nama dan waktu istirahat yang berbeda. Ketika puasa dibatasi kalori, pengaturan jumlah kalori selama puasa mengurangi jumlah kalori per hari, mengurangi sintesis adenosin trifosfat (ATP) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) terkait dengan penurunan fosforilasi oksidatif mitokondria. Di sisi lain, kadar antioksidan SOD dan enzimatik GPx meningkat [3]. Peristiwa ini dapat mengurangi stres oksidatif, dan menekan apoptosis dan kerusakan jaringan, sehingga mengurangi penyakit degeneratif [4]. Puasa dapat mengaktifkan SIRT1 dan SIRT3 [5] untuk mengurangi spesies oksigen reaktif dan mencegah apoptosis dengan menghambat komponen pori transisi permeabilitas mitokondria [6].

Hati adalah tempat utama metabolisme obat, juga dikenal sebagai biotransformasi, dan produk akhir dari reaksi ini adalah zat yang lebih larut dalam air dan zat yang tidak aktif, yang dengan cepat diekskresikan dalam empedu dan urin. Penyakit hati dapat mempengaruhi fungsi normal tubuh. Kerusakan hepatosit dapat disebabkan oleh obat-obatan, virus, dan berbagai senyawa lain yang memiliki efek hepatotoksik, seperti parasetamol [7].

Ikawati, 2010 melaporkan bahwa kerusakan hati akibat parasetamol yang berlebihan dimediasi oleh pembentukan metabolit reaktif toksik (N-asetil-p-benzokuinon) dan radikal

bebas melalui proses biotransformasi yang dimediasi oleh enzim sitokrom P450 dibantu oleh isoenzim CYP2E1. [8]. Toksisitas hati terjadi ketika 7,5-10 gram digunakan dalam waktu 8 jam. Menggunakan hingga 15 gram parasetamol bisa berakibat fatal yaitu kematian. Akumulasi radikal bebas merupakan salah satu mekanisme yang terlibat dalam kerusakan hati. [9] (Koch et al., 2007).

Enzim *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) adalah beberapa enzim yang digunakan sebagai indikator kerusakan hati [10,11]. Ketika sel hepatosit rusak (nekrosis) maka enzim *Serum Glutamate Pyruvate Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamate Oxaloacetate Transferase* (SGOT) akan keluar dan masuk kedalam aliran darah mengakibatkan hilangnya enzim ini, sehingga jumlahnya berkurang di hati dan bertambah dalam aliran darah [12]. SGPT dan SGOT adalah enzim aminotransferase yang mengkatalisis transfer reversibel gugus asam amino menjadi asam alfa-keto [13]. Enzim SGPT dan SGOT merupakan indikator sensitif dari cedera hepatoseluler [14].

## **METODE**

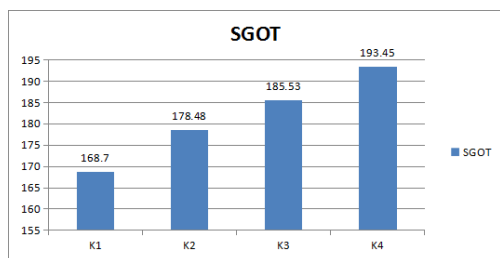
Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental tipe randomized post testonly control group design*. Penelitian dimulai dengan membagi tikus menjadi empat kelompok. Kelompok K1 diberi diet standar selama 28 hari, kelompok K2 diberi

puasa intermiten selama 28 hari, kelompok K3 diberi diet standar dan dosis mol induksi 400mg/kgBB pada hari ke 15-28, kelompok K4 diberipuasa intermiten dan parasetamol 400mg/kgBB pada hari ke 15-28.

## HASIL

### Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT

Nilai SGOT untuk kelompok yang diberi diet standar, kelompok yang diberi puasa intermiten, kelompok yang diinduksi parasetamol 400 mg/kgBB dan kelompok yang diberi perlakuan intermiten. puasa dan induksi parasetamol 400 mg/kgBB dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 1 Rerata kadar SGOT kelompok penelitian

Rerata kadar SGOT tertinggi pada kelompok perlakuan yangmendapat standar diet puasa intermiten dan induksi parasetamol dosis 400 mg/kgBB pada hari ke 15-28 adalah193,45 IU/L dan rerata terendahkadar SGOT diperoleh pada kelompok kontrol negatif yang diberi diet standar selama 28 hari adalah 168,7 IU/L.

### Hasil Uji Normalitas Kadar SGOT

Tabel 1 Hasil uji normalitas data

Group	Shapiro-Wilk	
	SGOT	
	Statistic	Sig.
K-	0.948	0.725
K+	0.884	0.289
P1	0.870	0.227
P2	0.827	0.101

Hasil signifikansi masing-masing kelompok memiliki nilai signifikansilebih besar dari0,05 yang menunjukkan distribusi data normal.

### Hasil Uji Homogenitas Varian Kelompok Hewan Percobaan

Data pengukuran kadar SGOT pada tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) setelah diinduksi parasetamol berdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji homogenitas varians (Uji Levene) untuk menentukan kelompok data (K1, K2, K3 dan K4) memiliki varian yang homogen atau tidak.

Tabel 2 Hasil uji homegenitas data

Data	Levene Statistic	Sig.
SGOT	2.217	0,118

Hasil uji Levene kadar SGOT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar setelah diinduksi parasetamolmenunjukkan nilai p sebesar 0,118, artinya varians kadar SGOT tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) setelah diinduksi parasetamol adalah homogen ( $p > 0,05$ ).

### Hasil Uji One-Way Anova

Uji statistik parametrik *One-Way Anova*dilakukan untuk membuktikan hipotesis dalam penelitian ini.

Hasil uji One-Way ANOVA diperoleh nilai  $p = 0,384$ , dimana  $p$  value  $> 0,05$  maka tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar SGOT kelompok hewan yang diberi pakan standar, kelompok hewan yang diberi puasa intermiten, kelompok hewan yang diberi diet standar dan parasetamol serta kelompok hewan yang diberi terapi puasa intermiten dan parasetamol.

### PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan deskriptif, rata-rata kadar kolesterol total tikus pada masing-masing kelompok. Kelompok hewan percobaan yang mendapat diet standar saja (K1), intervensi puasa saja (K2), diet standar diikuti dengan induksi parasetamol (K3), dan intervensi puasa diikuti dengan induksi parasetamol (K4), secara berurutan mengalami rata-rata kadar kolesterol total : 168,7 IU/L, 178,48 IU/L, 185,53 IU/L, dan 193,45 IU/L. Namun, setelah dilakukan analisis uji One-Way Anova, nilai  $p = 0,384$  ( $p > 0,05$ ) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna secara statistik rerata kadar kolesterol total antar kelompok perlakuan.

Subjek manusia digunakan dalam penelitian Adlouni dan Lamsudin, sedangkan tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) digunakan dalam penelitian ini. Puasa merupakan kegiatan yang lebih bersifat spiritual (secara sadar berniat berpuasa). Ada kemungkinan penelitian ini tidak berpengaruh nyata pada

hewan, namun akan memberikan hasil yang berbeda jika dilakukan pada manusia. Penelitian Adlouni dilakukan dengan menggunakan metode puasa Ramadhan dimana puasa selama 30 hari, sedangkan pada penelitian ini menggunakan metode puasa intermiten yaitu puasa satu hari dan tidak puasa keesokan harinya, sehingga waktu penelitian yang lebih lama diharapkan dapat memberikan hasil yang signifikan. Nilai kadar SGOT awal pada tikus tidak diketahui karena penelitian ini menggunakan metode *Post Test Control Group Design*. Dengan melihat nilai SGOT sebelum, selama dan setelah perawatan, pola perubahan yang lebih representatif dapat dipantau.

Rerata nilai kadar SGOT (168,7 IU/L) hewan coba yang diberi pakan standar (K1) lebih rendah dibandingkan dengan hewan coba yang diberi pakan intermiten (K2) (178,48 IU/L). Hal ini karena defisit kalori sementara (puasa intermiten) menyebabkan stres oksidatif sementara, sehingga mengaktifkan gen yang terlibat dalam perbaikan sel dan mekanisme perlindungan [15]. Stres ini memicu respons fisiologis yang bersifat protektif dan adaptif. Kehadiran respons ini merupakan mekanisme homeostatis fisiologis penting yang mendasari efek menguntungkan dari puasa.

Stres oksidatif menunjukkan ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh [16]. Seperti pembatasan kalori sementara, puasa diketahui meningkatkan produksi

spesies oksigen reaktif (ROS). Ketika jumlah radikal bebas dalam tubuh meningkat, tubuh secara alami memberikan respons fisiologis yang menetralkan radikal bebas melalui aktivitas enzimatik. Tubuh secara aktif melepaskan antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase, *glutathione peroxidase* (GPx) dan *peroxiredoxin* (Prx) sebagai mekanisme pertahanan melawan radikal bebas. Mekanisme ini memicu respon adaptif dalam tubuh dan dapat mencegah stres oksidatif, kerusakan sel dan penyakit degeneratif [17,18].

Ketika asupan makanan berkurang, hati dan otot beradaptasi dengan pemanfaatan glikogen dan pemecahan lemak, mengubahnya menjadi keton sebagai sumber energi alternatif yang dikenal untuk mengatur ekspresi. Keton memiliki sifat protektif terhadap neuron dan dapat memodulasi ekspresi gen yang bertanggung jawab untuk proses perbaikan sel. Puasa juga memiliki efek adaptif yang meningkatkan kualitas tubuh, meningkatkan daya tahan dan kekuatan otot, serta meningkatkan ketahanan terhadap stres [15].

Rata-rata kadar SGOT meningkat pada kelompok percobaan hewan yang diberi pakan standar (K1) (168,7 IU/L) dan kelompok perlakuan 1 (185,53 IU/L) yang menerima pakan standar dan parasetamol (K3) meningkat. Hal ini terjadi karena mekanisme kerusakan hati akibat parasetamol dosis tinggi.

Ketika parasetamol dosis tinggi dikonsumsi, jalur konjugasi dalam bentuk sulfasi dan glukuronidasi menjadi lebih jenuh dan lebih banyak parasetamol dioksidasi menjadi NAPQI oleh sitokrom P-450 hati. Peningkatan produk NAPQI ini akan menurunkan GSH. Ketika GSH diturunkan menjadi 70-80%, NAPQI mengikat sistein dalam hepatosit untuk membentuk protein yaitu *adduct* NAPQI-protein yang menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis lipid. Hal ini diketahui terlibat dalam kerusakan hati. Sebagai tempat metabolisme kolesterol, hati dapat menumpuk kolesterol di dalam tubuh jika tidak berfungsi dengan baik [19].

Selisih rerata kadar kolesterol total antara kelompok yang diberi diet standar dan parasetamol (K3) (185,53 IU/L) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok eksperimen puasa intermiten dan parasetamol (K4) (193,45 IU/L). Hal ini karena defisit kalori sementara (puasa intermiten) menyebabkan stres oksidatif sementara, sehingga mengaktifkan gen yang terlibat dalam perbaikan sel dan mekanisme perlindungan [15]. Secara fisiologis, tubuh akan memberikan respon adaptif ketika jumlah radikal bebas dalam tubuh meningkat melalui aktivitas enzimatik dan pelepasan sirtuin sebagai mekanisme pertahanan.

Berdasarkan penelitian Wegman, puasa intermiten (tanpa suplementasi antioksidan) efektif meningkatkan SIRT3 sebesar 2,71%. SIRT3, sebuah

sirtuin, termasuk dalam kelompok *histone deacetylases* dan bertindak sebagai perlindungan sel terhadap stres oksidatif [20]. SIRT1 juga meningkat selama puasa, mekanisme fisiologis yang bertindak sebagai antioksidan endogen untuk melindungi sel dari kerusakan akibat ROS. Antioksidan endogen membantu mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif melalui dua mekanisme, langsung dan tidak langsung. Mitokondria diketahui memainkan peran penting dalam respon protektif sel, karena mitokondria adalah tempat produksi utama untuk antioksidan endogen dan faktor transkripsi mitokondria yang diatur oleh puasa [20].

### KESIMPULAN

Tidak ada pengaruh puasa intermiten terhadap penurunan kadar SGOT yang diinduksi parasetamol pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan metode puasa Daud.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada LPPM UHT yang telah memberikan pendanaan dan seluruh teman sejawat serta mahasiswa yang banyak membantu sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ulfah, Z. (2016). Manfaat Puasa dalam Perspektif Sunnah dan Kesehatan. Medan: Fakultas Ushuluudin Dan Studi Islam Universitas Islam Negeri Sumatera Utara. Retrieved 12 2019
- [2] Liza. (2009). Puasa dalam kajian Islam dan kesehatan (Puasa sebagai bagian dari pengobatan). Retrieved 5 23, 2019, from <https://www.scribd.com/document/6224538/Puasa-Dalam-Kajian-Islam-Dan-Kesehatan-by-dr-Liza-RSUD-WALED-Cirebon>.
- [3] Heilbronn, L., Smith, S., Martin, C., Anton, S., & Ravussin, E. (2005). Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 69-73. doi:10.1093/ajcn/81.1.69. PMID: 15640462
- [4] Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Intervention in Aging*, 2(2), 219-36. doi:18044138; PMID: PMC2684512
- [5] Zhu, Y., Yan, Y., Gius, D. R., Athanassios Vassilopoulos(2013). Metabolic regulation of sirtuins upon fasting and the implication for cancer. *Current Opinion in Oncology*, 25(6), 630–636.
- [6] Kincaid, B., & Bossy-Wetzel, E. (2013). Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*.doi:10.3389/fnagi.2013.00048. PMID: 24046746; PMID: PMC3764375
- [7] Puspitasari, I. (2010). *Jadi Dokter Untuk Diri Sendiri*. Yogyakarta: Bentang Pustaka.
- [8] Ikawati, Z. (2010). *Cerdas Mengenal Obat*. Yogyakarta: Kanisius.
- [9] Athersuch, T. J., Antoine, D. J., Boobis, A. R., Coen, M., Daly, A. K., Possamai, L., Wilson, I. D. (2018). Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: a perspective. *Toxicology Research*, 7(3), 347–357. doi:10.1039/c7tx00340d
- [10] Antai, A., Eyong, M., Eteng, E., Itam, M., Eko, M., & Ita, S. (2009). Serum

- Protein and Enzyme Levels In Rats Following Administration Of Ethanolic Leaf Extract Of *Ageratum Conyzoides* (Goat Weed). *Nig J Physiol Sci*, 24(2), 117-120.
- [11] Heegazy, A., & Fouad, U. (2015). Evaluation of Lead Hepatotoxicity: Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Med Anat Res*, 2, 70-79.
- [12] Katzung, G., Masters, B., & Trevor, J. (2013). *Farmakologi dasar & klinik* (12 ed., Vol. 2). Jakarta: EGC.
- [13] Sacher, R. A. (2004). *Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium* (11th ed.). (R. A. McPherson, Ed., B. U. Pendit, & D. Wulandari, Trans.) Jakarta: EGC. Retrieved 12 4, 2019
- [14] Gaze, D. (2007). Peran biomarker jantung yang ada dan baru untuk cardioprotection. *Opini Lancar Investigational Obat*, 8(9), 711. doi:PMID 17729182
- [15] Caramoci, A., Mitoiu, B., Pop, M., Mazilu, V., Ionescu, A. M., & Eugenia, R. (2016). Is intermittent fasting a scientifically-based dietary method? *Medicina Sportiva*, XII(2), 2747-2755.
- [16] Munaya, N., Brahmadhi, A., & Sakti, Y. B. (2018). Efek Stres Puasa terhadap Ketebalan Epitel dan Diameter Tubulus Seminiferus *Rattus norvegicus*. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 18(1), 1-7.
- [17] Jannah, M. (2016). Efek puasa terhadap kadar superoxide dismutase (sod) dan glutathione peroxidase (GPx) (Studi Eksperimental Pada Tikus Sprague Dawley). Retrieved from repository.unissula.ac.id: <http://repository.unissula.ac.id/id/eprint/5207>.
- [18] Sulastri, D., & Keswani, R. (2009). Pengaruh Pemberian Isoflavon Terhadap Jumlah Eritrosit dan Aktivitas Enzim Katalase Tikus yang Dipapar Sinar Ultraviolet. *Majalah Kedokteran Andalas*, 33(2), 169-173.
- [19] Abdel-Daim, M., Abushouk, A., Reggi, R., Yarla, N., Palmery, M., & Peluso, I. (2018). Association of antioxidant nutraceuticals and acetaminophen (paracetamol): Friend or foe? *J Food Drug Anal.*, 26(2S), S78-S87. doi:10.1016/j.jfda.2017.11.004. Epub 2017 Dec
- [20] Wegman, M., Guo, M., Bennion, D., Shankar, M., Chrzanowski, S., Goldberg, L., Brantly, M. (2015). Practicality of Intermittent Fasting in Humans and its Effect on Oxidative Stress and Genes Related to Aging and Metabolism. *Rejuvenation Res*, 18(2), 162-72.