

PENGARUH INTERMITTENT FASTING PADA KADAR IMMUNOGLOBULIN M DAN IMMUNOGLOBULIN G TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA

Taufiq Yusuf Rachman, Fitria Nugraha Aini^{1*}, Muhammad Zainul Fadli^{2*}

^{*}Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Intermittent Fasting (IF) merupakan strategi diet yang mengkombinasikan periode fase puasa dan fase makan. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh beberapa model intermittent fasting yang diberi macam variasi paparan lipopolisakarida terhadap kadar immunoglobulin M (IgM) dan immunoglobulin G (IgG) pada tikus Wistar.

Metode: Penelitian menggunakan serum tikus Wistar jantan dan betina yang dibagi ke dalam delapan kelompok, terdiri dari kelompok kontrol (KN), kelompok intermittent fasting model 16F/8E setiap hari, model IF 16F/8E dua hari sekali, dan model 16F/8E tiga hingga empat hari sekali. Kadar IgM dan IgG dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA yang dilanjutkan dengan uji post-hoc dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil & Pembahasan: Pada tikus jantan, intermittent fasting model 16F/8E setiap hari dan 16F/8E tiga hingga empat hari sekali memiliki kadar IgM yang lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, model IF 16F/8E dua hari sekali dan 16F/8E tiga hingga empat hari sekali memiliki kadar IgG yang lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada tikus betina, seluruh kelompok perlakuan menunjukkan kadar IgM dan IgG yang lebih rendah, namun tidak signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$).

Simpulan: Intermittent fasting dapat menurunkan kadar Immunoglobulin M dan immunoglobulin G tikus jantan, pada semua variasi model dan penurunan terbesar pada intermittent fasting dengan model 3-4 hari sekali. Temuan ini mengindikasikan bahwa IF dapat berpengaruh terhadap penekanan aktivitas sistem imunitas adaptif yang dibuktikan adanya penurunan kadar IgM dan IgG.

Kata Kunci: Intermittent fasting; immunoglobulin M; immunoglobulin G; Lipopolisakarida

*Korespondensi:

Muhammad Zainul Fadli (zainul.fadli@unisma.ac.id)

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

THE EFFECT OF INTERMITTENT FASTING ON THE LEVELS OF IMMUNOGLOBULIN M AND IMMUNOGLOBULIN G IN WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY LIPOPOLYSACCHARIDE

Taufiq Yusuf Rachman, Fitria Nugraha Aini^{1*}, Muhammad Zainul Fadli^{2*}

^{*}Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Intermittent fasting is a dietary strategy that combines periods of fasting and eating. This study aims to determine the effect of intermittent fasting with various models exposed to lipopolysaccharides on immunoglobulin M and immunoglobulin G levels in Wistar rats..

Method: Samples were taken from the serum of male and female Wistar rats divided into eight treatment groups consisting of a control group (KN), a group receiving IF 16F/8E daily, a group receiving IF 16F/8E every other day, and a group receiving IF 16F/8E every 3-4 days. The data obtained from the observation of immunoglobulin M and immunoglobulin G levels were analyzed using a one-way ANOVA test followed by a post-hoc analysis with a significance level of $p < 0.05$.

Results & Discussion: In male rats, the daily 16F/8E intermittent fasting model and the 16F/8E model every three to four days had significantly lower IgM levels ($p < 0.05$) compared to the control group. Additionally, the IF 16F/8E model every two days and 16F/8E every three to four days had significantly lower IgG levels ($p < 0.05$) compared to the control group. In female rats, all treatment groups showed lower IgM and IgG levels, but these were not significant compared to the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Intermittent fasting can reduce Immunoglobulin M and Immunoglobulin G levels in male rats in all model variations, with the greatest reduction occurring in intermittent fasting with a 3-4 day model. These findings indicate that IF can affect the suppression of adaptive immune system activity, as evidenced by the reduction in IgM and IgG levels.

Keywords: Intermittent fasting; immunoglobulin M; immunoglobulin G; lipopolysaccharide *Corresponding author:

Muhammad Zainul Fadli (zainul.fadli@unisma.ac.id)

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

PENDAHULUAN

Bakteri gram negatif menjadi penyebab masalah kesehatan utama pada populasi masyarakat. Infeksi bakteri gram negatif menimbulkan beberapa kasus seperti infeksi saluran kemih (*Escherichia coli*), infeksi saluran pernapasan (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsilla pneumoniae*), dan infeksi nosokomial (*Escherichia coli*, *Klebsilla pneumoniae* dan *Acinobacter baumannii*) (1). Beberapa kasus infeksi yang diakibatkan bakteri gram negatif menunjukkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan karena tingkat virulensinya yang tinggi. Seperti contoh, prevalensi infeksi pada neonatus di rumah sakit yang diakibatkan virus *Pseudomonas aeruginosa* tercatat sekitar 15%, yang menyumbangkan angka morbiditas sebesar 42%-75% pada neonatus (Flannery et al., 2022).

Lipopolisakarida (LPS) merupakan salah satu komponen membran terluar bakteri gram negatif sebagai faktor virulensi utama (2). Lipopolisakarida sebagai endotoksin bersifat imunogenik yang secara umum menjadi bahan untuk menginduksi sistem imunitas pada hewan coba (3). Pengaruh pemberian LPS menjadi pemicu aktivasi sistem imunitas tubuh melalui mekanisme Pattern Recognition Receptors (PRR) yaitu Toll-like Receptor-4 (TLR-4) yang merupakan reseptor transmembran bertugas dalam mengenali produk bakteri (4). Ikatan antara TLR-4 dengan LPS dapat menstimulasi proses transkripsi gen NF- κ B yang memainkan peran penting dalam pengeluaran berbagai sitokin pro-inflamasi (5).

Intermittent fasting (IF) atau puasa berselang merupakan strategi diet yang mengkombinasikan periode fase puasa dan fase makan (6). Dalam beberapa tahun sebelumnya, intermittent fasting menjadi suatu tren gaya hidup sehat karena dapat berdampak positif terhadap pencegahan penyakit kronis seperti diabetes melitus, aterosklerosis, dan obesitas (7). Selain itu, IF dapat menekan reaksi peradangan melalui penghambatan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang berdampak positif dalam mengurangi keparahan proses peradangan.

Intermittent fasting memiliki dampak yang positif terhadap penguatan sistem imunitas melalui berbagai macam mekanisme

seperti penguatan siklus sirkadian sel, peningkatan proses autofagi dan peningkatan proliferasi sel T limfosit melalui aktivasi AMPK (8). Adanya potensi yang baik dalam penguatan sistem imunitas selama intermittent fasting terjadi karena peningkatan metabolisme basal tubuh, aktivasi berbagai hormon, peningkatan siklus sirkadian sel yang berpotensi berpengaruh terhadap peningkatan keseimbangan kerja sistem imunitas innate dan adaptive terutama humoral (8).

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian, Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode true eksperimental in-vivo dengan desain posttest only control group yang bertujuan untuk mengetahui kadar IgM dan IgG pada serum tikus Wistar. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Central Riset & Diagnostik Klinik Hewan Satwa Sehat Malang pada bulan Januari-Maret 2025. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dengan Nomor: 107/LE.003/VII/01/2025.

Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus strain Wistar berjenis kelamin jantan dan betina yang berusia 8 minggu dengan berat badan sekitar 180-250 gram. Jumlah sampel penelitian ditentukan berdasarkan perhitungan rumus Federer, yaitu minimal 3 sampel per kelompok. Tikus dibagi ke dalam delapan kelompok, yaitu kelompok kontrol (KN) dan tujuh kelompok perlakuan intermittent fasting, meliputi model 16F/8E setiap hari, 16F/8E dua hari sekali, dan 16F/8E tiga hingga empat hari sekali.

Persiapan, Perlakuan dan Pengambilan Sampel

Tikus ditempatkan dalam kandang berkelompok (group cage) yang diberi perlakuan IF tanpa adanya pembatasan jumlah kalori. Rentang waktu fase fasting sampai waktu fase feeding selama 16 jam, dimulai dari fase feeding pada jam 08.00-16.00 WIB dan dilanjutkan fase fasting 16.00 – 08.00 WIB. Perlakuan IF dilakukan selama 4 minggu setelah proses aklimatisasi selama 1 minggu.

Pada hari 14 tikus diinduksi lipopolisakarida dari bakteri *Escherichia coli*

dengan dosis 1 mg/kg, dilarutkan dalam NaCl 0,9%. Pemberian LPS melalui injeksi intraperitoneal pada lower right quadrant abdomen untuk meminimalkan risiko kerusakan organ intra abdomen.

Pengorbanan hewan coba dilakukan pada hari ke-29. Pengambilan darah dilakukan melalui pungsi intrakardiak setelah hewan diinduksi anastesi sesuai protokol etika hewan. Darah yang diperoleh, dimasukkan ke dalam tabung antikoagulan dan dibiarkan selama 30 menit pada suhu ruang sampai menggumpal. Selanjutnya, sampel disentrifugasi pada kecepatan 2000-3000 RPM selama 20 menit untuk memisahkan serum terpisah dari komponen seluler darah. Serum yang terbentuk kemudian dipisahkan dan disimpan pada suhu sesuai prosedur laboratorium hingga proses analisis immunoglobulin dilakukan

Pengukuran Kadar Immunoglobulin M dan Immunoglobulin G

Pengukuran kadar IgM dan IgG dilakukan dengan metode competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) dengan kit dari Bio Technology Laboratory. Serum diinkubasi sesuai prosedur kit, kemudian absorbansi dibaca menggunakan alat ELISA microplate reader (Diatek Dr-200BC). Konsentrasi IgM dan IgG dinyatakan dalam satuan mg/ml berdasarkan kurva standar yang telah ditetapkan.

Teknik Analisa Data

Analisis statistik pada penelitian ini dilakukan menggunakan software SPSS versi 2.7. Data hasil pengamatan di analisa menggunakan uji One-Way ANOVA untuk melihat perbedaan di antara kelompok perlakuan. Uji Tukey post-hoc kemudian dilakukan untuk melihat adanya perbedaan spesifik antar kelompok perlakuan. Perbedaan dianggap signifikan dengan nilai ($p < 0.05$)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik sampel

Menggunakan hewan tikus strain Wistar jantan dan betina yang sudah dewasa berusia 8 bulan, berat badan dalam rentang 160-200 g dengan kondisi sehat, tidak mengalami kecacatan, gerakan lincah, dan mata jernih.

Pengaruh intermittent fasting terhadap kadar immunoglobulin M tikus wistar jantan dan betina setelah diberikan paparan lipopolisakarida

Perlakuan intermittent fasting selama 28 hari yang telah diberikan paparan lipopolisakarida menunjukkan adanya perubahan yang signifikan terhadap kadar immunoglobulin M pada tikus Wistar jantan. Hasil analisis tersebut dapat dilihat melalui Tabel 5.1 dan Tabel 5.2

Tabel 5.1 Hasil Kadar Immunoglobulin M pada Tikus Wistar Jantan dan Betina

Parameter	Kontrol negatif (KN)	IF 1 hari sekali (P1)	IF 2 hari sekali (P2)	IF 3-4 hari sekali (P3)
Kadar IgM Jantan $\pm$ SD (mg/ml)	0,506 $\pm$ 0,048	0,373 $\pm$ 0,043	0,404 $\pm$ 0,044	0,328 $\pm$ 0,067
Kadar IgM Betina $\pm$ SD (mg/ml)	0,454 $\pm$ 0,055	0,444 $\pm$ 0,043	0,414 $\pm$ 0,071	0,367 $\pm$ 0,037

Keterangan: KN = Kontrol tanpa perlakuan; P1 = IF 16 Fasting/8 Feeding setiap hari; P2 = IF 16 Fasting/8 Feeding 2 hari sekali; P3 = IF 16 Fasting/8 Feeding 3-4 hari sekali

Tabel 5.1 Perbandingan rata-rata kadar IgM kelompok tanpa perlakuan dengan kelompok perlakuan *Intermittent fasting*

Tanpa perlakuan	Perlakuan <i>intermittent fasting</i>	Perbedaan rata-rata Kadar IgM (mg/ml)	Signifikansi (<i>P value</i>)
Kontrol Betina	P1	-0,009	P > 0,05
	P2	-0,039	P > 0,05
	P3	-0,087	P > 0,05
Kontrol Jantan	P1	-0,133	P < 0,05
	P2	-0,103	P > 0,05
	P3	-0,179	P < 0,05

Keterangan: KN = Kontrol tanpa perlakuan; P1 = IF 16 Fasting/8 Feeding setiap hari; P2 = IF 16 Fasting/8 Feeding 2 hari sekali; P3 = IF 16 Fasting/8 Feeding 3-4 hari sekali.

Pengaruh intermittent fasting terhadap kadar immunoglobulin G tikus Wistar jantan dan betina setelah diberikan paparan lipopolisakarida

Perlakuan intermittent fasting selama 28 hari yang telah diberikan paparan

lipopolisakarida menunjukkan adanya perubahan yang signifikan terhadap kadar immunoglobulin G pada tikus Wistar jantan. Data tersebut dapat dilihat melalui **Tabel 5.3** dan **Tabel 5.4**.

Tabel 5.3. Hasil kadar Immunoglobulin G pada tikus wistar jantan dan betina

Parameter	Kontrol negatif (KN)	IF 1 hari sekali (P1)	IF 2 hari sekali (P2)	IF 3-4 hari sekali (P3)
Kadar IgG Jantan ± SD (mg/ml)	8.987± 1,141	6,939 ± 1,260	6,560 ± 0,659	6,215 ± 0,952
Kadar IgG Betina ± SD (mg/ml)	8,234 ± 1,288	6,057 ± 0,996	5,997 ± 1,032	7,308 ± 1,131

Keterangan: KN = Kontrol tanpa perlakuan; P1 = IF 16 Fasting/8 Feeding setiap hari; P2 = IF 16 Fasting/8 Feeding 2 hari sekali; P3 = IF 16 Fasting/8 Feeding 3-4 hari sekali

Tabel 5.4 Perbandingan rata-rata kadar IgG kelompok tanpa perlakuan dengan kelompok perlakuan *Intermittent fasting*

Tanpa perlakuan	Perlakuan <i>intermittent fasting</i>	Perbedaan rata-rata Kadar IgG (mg/ml)	Signifikansi (<i>P value</i>)
Kontrol Betina	P1	-2,176	P > 0,05
	P2	-2,236	P > 0,05
	P3	-0,926	P > 0,05
Kontrol Jantan	P1	-2,048	P > 0,05
	P2	-2,426	P < 0,05
	P3	-2,771	P < 0,05

Keterangan: KN = Kontrol tanpa perlakuan; P1 = IF 16 Fasting/8 Feeding setiap hari; P2 = IF 16 Fasting/8 Feeding 2 hari sekali; P3 = IF 16 Fasting/8 Feeding 3-4 hari sekali.

PEMBAHASAN HASIL

Pengaruh pemberian lipopolisakarida terhadap kadar Immunoglobulin

Lipopolisakarida merupakan bagian dari komponen membran terluar bakteri gram negatif merupakan faktor virulensi utama (2). LPS dikenali oleh sistem imunitas melalui pengikatan dengan TLR-4, memicu aktivasi sinyal intraseluler NF- κ B yang dapat menghasilkan pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α (9). TLR-4 dapat mengaktifasi sistem imunitas *innate* dan adaptive melalui mekanisme Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) (10). Sel APC (*Antigen Presenting Cell*) berfungsi untuk menyampaikan antigen berupa peptida menuju sistem imunitas adaptif seperti sel T dan immunoglobulin melalui mekanisme *Major Histocompatibility Complex 2* (MHC-II).

Immunoglobulin M bereaksi ketika awal terjadinya paparan antigen patogen saat masuk dalam tubuh. IgM berperan dalam menginisiasi peningkatan sitokin pro-inflamasi melalui mekanisme aktivasi sistem komplemen (11). Peningkatan kadar IgM dalam serum merupakan reaksi imunitas primer dalam menghadapi invasi antigen patogen saat terjadi awal paparan dengan waktu paruh dalam serum sekitar 5 hingga 10 hari (12). Kadar IgM meningkat dengan cepat saat terjadi awal paparan LPS, kemudian seiring waktu terjadinya proses class switching pada sel B untuk mulai memproduksi IgG

Pengaruh intermittent fasting terhadap kadar Immunoglobulin M

Berdasarkan data di atas, rerata kadar immunoglobulin M pada tikus Wistar jantan menurun secara signifikan pada kelompok perlakuan P1 dan P3. Tikus Wistar betina terjadi penurunan namun tidak secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok KN. Rerata hasil data dari semua kelompok perlakuan menunjukkan penurunan di bawah rentang normal.

Kelompok perlakuan intermittent fasting tikus jantan menunjukkan rerata kadar IgM yang lebih rendah secara signifikan pada kelompok P1 dan P3, namun tidak signifikan pada kelompok P2. Penurunan kadar IgM pada kelompok perlakuan intermittent fasting menunjukkan pengaruhnya terhadap penekanan aktivitas sistem imunitas dalam merespons antigen patogen. Hal tersebut terjadi karena selama fase restriksi IF kadar

ATP dalam sel yang menurun, sehingga memicu aktivasi Adenosine Monophosphate Protein Activated Kinase (AMPK) (13). Menurut studi sebelumnya, aktivasi AMPK dapat mempengaruhi penekanan sekresi sitokin pro-inflamasi melalui proses penghambatan sinyal NF- κ B. (12). Pernyataan tersebut didukung adanya penelitian yang dilakukan Li et al. (2016) menyatakan bahwa aktivasi sinyal AMPK berperan terhadap penghambatan LPS yang dapat memicu sekresi TNF- α melalui mekanisme penghambatan aktivasi NF- κ B dan produksi ROS. Selain itu, sinyal AMPK dapat menghambat aktivitas Acetyl Coenzyme A Carboxylase 1 (ACC1) yang berdampak terhadap penurunan fatty acid synthesis. Penghambatan aktivitas ACC1 berpengaruh terhadap penekanan proses diferensiasi T_H1, T_H2 dan T_H17 (14). Penekanan sitokin pro-inflamasi dan penghambatan diferensiasi sel T_H1, dapat berpotensi mempengaruhi penurunan aktivasi sel B dalam memproduksi immunoglobulin M.

Kadar IgM pada tikus betina kelompok P1, P2 dan P3 lebih tinggi dibandingkan dengan tikus jantan, karena adanya faktor hormon estrogen. Hormon estrogen berperan dalam memperkuat sitokin pro-inflamasi, sekaligus memiliki efek terhadap peningkatan stimulasi produksi sitokin sel T_H2 yang dapat memperkuat pertumbuhan dan proliferasi sel T_H2 (15), sehingga mempengaruhi aktivasi sel B dalam memproduksi IgM yang lebih tinggi dibandingkan tikus jantan. Tikus jantan terdapat adanya hormon androgen berefek penekanan sistem imun yang lebih kuat dibandingkan dengan tikus betina. Hormon androgen berperan sebagai ligan yang berikatan secara langsung dengan androgen receptor (AR) secara langsung menghambat proses diferensiasi sel T_H1 dengan menekan sitokin IFN- γ dan IL-12 (16). Hormon androgen berpengaruh dalam penekanan fungsi sistem imunitas tubuh dengan meningkatkan regulasi produksi sitokin TGF- β (16,17). Sementara itu, penelitian yang dilakukan Stavnezer, J., & Kang, J., (2009) menyatakan bahwa sitokin TGF- β berperan dalam penghambatan proses proliferasi sel B yang berdampak pada penurunan kadar IgM dan IgG.

Pengaruh intermittent fasting terhadap kadar Immunoglobulin G

Berdasarkan data diatas, rerata kadar

immunoglobulin G pada tikus Wistar jantan terjadi penurunan yang signifikan pada kelompok P2 dan P3. Tikus Wistar betina terjadi penurunan namun tidak secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok KN. Kadar IgG pada kelompok perlakuan intermittent fasting masih dalam rentang yang normal, namun memiliki rerata kadar IgG yang masih lebih rendah dibandingkan dengan kelompok KN.

Immunoglobulin G diproduksi oleh sel B plasma melalui mekanisme rekombinasi class switching. Sel B mengalami proses class switching yang dipengaruhi adanya sitokin yang disekresikan oleh sel T helper (18). Sitokin memainkan peran penting dalam meregulasi pembentukan IgG yang meliputi IL-4, IFN- γ dan TGF- β (19).

Rerata kadar IgG tikus jantan pada kelompok perlakuan P2 dan P3 lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok KN. Hal tersebut terjadi adanya perubahan laju class switching rekombinasi yang dipengaruhi oleh sitokin dan interaksi sel T helper ke sel B. Menurut studi sebelumnya yang menggunakan hewan coba tikus mencit diintervensi IF 2 hari sekali, membuktikan bahwa IF dapat menurunkan kadar sitokin meliputi Interleukin-4 (IL-4) dan Interleukin-5 (IL-5), yang diikuti menurunnya kadar IgG dalam serum (20). Selain itu, IF dapat memberikan pengaruh terhadap menurunnya infiltrasi eosinofil dan aktivasi sel Thelper 2 saat fase restriksi pada hewan coba tikus model asma (21). Selama fase restriksi, sel terjadi aktivasi AMPK sebagai respons adanya penurunan kadar gula dalam darah dan jaringan. Aktivasi AMPK memicu penghambatan sinyal mamalian Target of Rapamycin (mTOR) yang berperan penting dalam proses proliferasi dan metabolisme sel (22). Terhambatnya mTOR dapat memicu penurunan ekspresi Glucose Transporter 1 (Glut1) yang berperan penting dalam metabolisme glukosa yang memediasi proliferasi dan differensiasi sel T efektor (23). Penurunan kadar IgG pada kelompok P2 diasumsikan disebabkan karena terjadi penurunan sitokin IL-4 dan penurunan aktivasi sel T helper yang memicu penurunan laju proses class switching

Menurut studi sebelumnya, perlakuan IF setiap 3 hari sekali dapat mencegah terjadinya proses demielinasi saraf dan mengurangi proses peradangan pada hewan coba model autoimun. Menurunnya proses peradangan

disebabkan karena pengurangan sekresi sitokin pro-inflamasi dari sel Th1, Th17 dan sel APC, sekaligus didukung adanya aktivasi sel T regulator (24). Hal tersebut terjadi karena selama IF kadar Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) dalam plasma menurun, sehingga memicu penurunan regulasi sinyal mamalian target of rapamycin (mTOR) pathway (25). Sinyal mTOR pathway yang terhambat dapat berpengaruh terhadap menurunnya aktivitas sel Th1 dan Th17, disisi lain dapat meningkatkan aktivitas sel T regulator yang berperan sebagai anti-inflamasi. Penurunan aktivitas sel Th1 memberikan dampak terhambatnya sekresi sitokin IFN- γ , IL-2 dan TNF- α yang diikuti menurunnya reaktivasi makrofag M1, sekaligus berpengaruh terhadap stimulasi respons antibodi (26). Penekanan sitokin IFN- γ berpotensi mempengaruhi kadar IgG yang lebih rendah pada kelompok P3 dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.

Fase restriksi yang terjadi selama periode intermittent fasting lebih dari 12 jam dapat membuat kadar gula darah menurun, sehingga proses glikolisis menurun terjadi metabolic switching yang ditandai dengan dimulainya proses fatty acid oxidation. Selama proses fatty acid oxidation terjadi proses polarisasi menjadi makrofag M2 dan aktivasi sel T regulator yang berkontribusi terhadap pelepasan sitokin IL-10 dan TGF- β . Menurut studi sebelumnya, sitokin TGF- β dapat memicu proses class switching ke immunoglobulin A, namun disisi lain TGF- β berperan dalam penghambatan maturasi sel B, proliferasi dan produksi IgM dan IgG (27).

Tikus betina menunjukkan rerata kadar IgG yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan P3, dibandingkan dengan tikus jantan. Hal tersebut disebabkan karena hormon esterogen memberikan pengaruh terhadap peningkatan aktivitas IL-4 pathway yang memicu terjadinya proses polarisasi makrofag M2 dan pembentukan sel Thelper 2 (28). Peningkatan aktivitas IL-4 pathway yang didukung aktivasi sel Thelper 2 berpengaruh terhadap peningkatan laju proses class switching menjadi IgG, maka kadar IgG kelompok P3 tikus betina lebih tinggi dibandingkan dengan tikus jantan. Namun, rerata kadar IgG tikus betina pada kelompok P2 lebih rendah dibandingkan dengan jantan karena hormon esterogen memberikan pengaruh dalam menurunkan regulasi sinyal NF- κ B dan penekanan sinyal IFN (29). Selain itu, esterogen juga berikatan dengan reseptor guanine nucleotide binding protein esterogen

receptor 1 (GPER1) yang memicu penurunan ekspresi TLR4 pada sel makrofag, sehingga mempengaruhi proses pengenalan dan penyajian antigen ke sistem imunitas adaptif terutama sel B (30). Penghambatan sinyal NF- κ B dan IFN serta penurunan ekspresi TLR-4 dapat menurunkan aktivasi sistem imunitas terutama imun adaptif yang berpengaruh terhadap laju class switching IgG.

Kelompok KN tikus jantan dan betina terjadi peningkatan kadar IgG, sedangkan kelompok perlakuan IF memiliki rerata yang lebih rendah namun masih dalam batas normal setelah 15 hari paparan lipopolisakarida. Hal tersebut terjadi karena IgG mulai terdeteksi saat hari ke-7 yang menandakan dimulainya proses class switching (4), sehingga pada hari ke-15 setelah paparan LPS sudah terjadi peningkatan kadar IgG. Immunoglobulin G masih bisa memproduksi kadarnya dalam serum sampai mencapai puncak dalam rentang waktu 1-2 bulan setelah terjadi paparan antigen patogen (31). Kadar IgG kelompok perlakuan intermittent fasting yang lebih rendah kemungkinan terjadi penurunan laju proses class switching IgG, sehingga penelitian tentang intermittent fasting selanjutnya perlu dilakukan waktu yang lebih lama untuk mengetahui puncak produksi IgG setelah paparan lipopolisakarida

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan analisa data serta pembahasan yang sudah dipaparkan pada penelitian tersebut, kami menyimpulkan bahwa:

1. Intermittent fasting dapat menurunkan kadar Immunoglobulin M dan immunoglobulin G tikus jantan, pada semua variasi model intermittent fasting dan penurunan terbesar pada intermittent fasting dengan model 3-4 hari sekali
2. Intermittent fasting memiliki pengaruh terhadap penekanan sistem imunitas adaptif yang dibuktikan adanya penurunan kadar IgM dan IgG pada penelitian ini.

Berdasarkan hasil yang ada, guna untuk melakukan pengembangan dan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan hasil yang diperoleh, maka disarankan:

1. Melakukan pengukuran kadar IgM dalam rentang 5-7 hari setelah paparan lipopolisakarida untuk mendapatkan hasil yang akurat dan relevan
2. Perlunya penelitian intermittent fasting dengan jangka waktu yang lebih lama sekitar

1-2 bulan dalam mengukur kadar IgG untuk mengetahui puncak produksi IgG setelah pemberian paparan lipopolisakarida

3. Pengukuran dengan paramater antibodi yang lain seperti IgA, IgD, serta IgE untuk mendapatkan gambaran respons antibodi yang lebih komprehensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Rio Risandiansyah, S.Ked, M.P, Phd dan dr. Fitria Nugraha Aini, M.Biomed sebagai dosen pembimbing atas bimbingan, saran dan dukungannya selama proses pembuatan jurnal ini berlangsung serta kepada dosen penguji dr. Arif Yahya, M.Kes dan Dr.dr.Shinta Kusumawati, SpN. Penelitian ini didukung oleh Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) telah membantu pendanaan finansial yang memungkinkan penelitian ini terlaksana.

DAFTAR RUJUKAN

1. Malešević M, Jovčić B. Targeting Gram-Negative Bacterial Biofilm with Innovative Therapies: Communication Silencing Strategies. *Future Pharmacol.* 2025; 5(3):35. Available from: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacology15030035>
2. Ramírez K, Quesada-Yamasaki D, Fornaguera-Trías J. A protocol to perform systemic lipopolysaccharide (Lps) challenge in rats. *Odovtos Int J Dent Sci.* 2019 Jan; 21(1):53–66. Availablefrom: <https://doi.org/10.15517/IJDS.V0I03.103>.
3. Skrzypczak-Wiercioch A, Sałat K. Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. *Molecules.* 2022 Aug; 27(17):5481. Availablefrom: <https://doi.org/10.3390/molecules27175481>
4. Darwin E, Elvira D, Elfi EF. *Imunologi dan Infeksi.* Anwar I, Hidayat S, editors. 1st ed. Andalas University Press; 2021.
6. Mazgaen L, Gurung P. Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan; 21(2):379. Available from:

- <https://doi.org/10.3390/ijms210203797>
- .Seleit I, Bakry OA, Badr E, Hassan EH. Vitamin D receptor gene polymorphism in chronic telogen effluvium; a case-control study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:745–50.
 8. Shalabi H, Hassan AS, AL-Zahrani FA, Alarbeidi AH, Mesawa M, Rizk H, Aljubayri AA. Intermittent Fasting: Benefits, Side Effects, Quality of Life, and Knowledge of the Saudi Population. *Cureus*. 2023 Feb; 15(2):e34722. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.347229>.
 10. Huybrechts I, Zouiouich S, Loobuyck A, Vandenbulcke Z, Vogtmann E, Pisanu S, Iguacel I, Scalbert A, Indave I, Smelov V, Michelis N. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Oct; 29(10):1856–1868. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.030>
 11. Ma RX. A detective story of intermittent fasting effect on immunity. *Immunology*. 2024 Feb; 1–21. Available from: <https://doi.org/10.1111/imm.13829>
 12. Wang J, Li Z, Gao L, Qi Y, Zhu H, Qin X. The regulation effect of AMPK in immune related diseases. *Sci China Life Sci*. 2018 May; 61(5):523–533. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9169-6>
 13. Sathe A, Cusick JK. Biochemistry, Immunoglobulin M. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555995/>
 14. Hardie DG. Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase. *Am J Clin Nutr*. 2011 Apr; 93(4):891S–6. Available from: <https://doi.org/10.33945/ajcn.110.001925>
 15. Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary Intervention Impacts Immune Cell Functions and Dynamics by Inducing Metabolic Rewiring. *Front Immunol*. 2021 Jan; 11:623989. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.62398916>. Singh S. Practical Approach to Hair Loss Diagnosis. 2021;399–403.
 17. Fan Z, Che H, Yang S, Chen C. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy. *Allergol Immunopathol*. 2019 Sep; 47(5):506–512. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.03.001>
 18. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol*. 2018 May; 9:794. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00794>
 19. Playfair JHL, Chain BM. *Immunology at a glance*. 10th ed. John Wiley & Sons; 2013.
 20. Deenick EK, Hasbold J, Hodgkin PD. Decision criteria for resolving isotype switching conflicts by B cells. *Eur J Immunol*. 2005 Oct; 35(10):2949–2955. Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.200425719>
 21. Suzuki Y, Hayashi T, Yokoyama R, Nakagawa F, Inoue J, Higashi T, Onodera R, Motoyama K. Fasting impairs type 2 helper T cell infiltration in the lung of an eosinophilic asthma mouse model. *FEBS Open Bio*. 2021 Sep; 11(9):2619–2630. Available from: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13268>
 22. Zeng H, Cohen S, Guy C, Shrestha S, Neale G, Brown SA, Cloer C, Kishton RJ, Gao X, Youngblood B, Do M, Li MO, Locasale JW, Rathmell JC, Chi H. mTORC1 and mTORC2 Kinase Signaling and Glucose Metabolism Drive Follicular Helper T Cell Differentiation. *Immunity*. 2016 Sep; 45(3):540–554. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.08.017>
 23. Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, Rudolph MC, Deoliveira D, Anderson SM, Abel ED, Chen BJ, Hale LP, Rathmell JC. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab*. 2014 Jul; 20(1):61–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.004>

24. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, Suarez J, Michalsen A, Cross AH, Morgan TE, Wei M, Paul F, Bock M, Longo VD. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep.* 2016 Jun; 15(10):2136–2146. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.009>
25. Lorefice L, Pitzalis M, Zoledziowska M. Intermittent and periodic fasting - Evidence and perspectives in multiple sclerosis. *Multi Scler Relat Disord.* 2024 Aug; 88:105744. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105744>
26. Rezaeiemanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghaei H, Pakdel FD, Fatahi Y, Soleimanifar N, Zavvar M, Nicknam MH. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Apr; 100:198–204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.108>
27. Stavnezer J, Kang J. The surprising discovery that TGF beta specifically induces the IgA class switch. *J Immunol.* 2009 Jan; 182(1):5–7. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.5>
28. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers.* 2022 Feb; 14(4):909. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
29. Pelekanou V, Kampa M, Kiagiadaki F, Deli A, Theodoropoulos P, Agrogiannis G, Patsouris E, Tsapis A, Castanas E, Notas G. Estrogen anti-inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross-talk between estrogen receptor ER α 36 and GPR30/GPER1. *J Leukoc Biol.* 2016 Feb; 99(2):333–347. Available from: <https://doi.org/10.1189/jlb.3A0914-430RR>
30. Rettew JA, McCall SH 4th, Marriott I. GPR30/GPER-1 mediates rapid decreases in TLR4 expression on murine macrophages. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Oct; 328(1-2):87–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.07.017>
31. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases Volume 1. Elsevier; 2016.18. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol.* 2018 May; 9:794. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00794>

