

**PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* PADA  
KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN  
*INTERLEUKIN-6* TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIBERIKAN PAPARAN LIPOPOLISAKARIDA**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2025**

**PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* PADA  
KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN  
*INTERLEUKIN-6* TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIBERIKAN PAPARAN LIPOPOLISAKARIDA**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh**

**FAFI RAHMA TILLAH  
22101101057**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2025**

**PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* PADA  
KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN  
*INTERLEUKIN-6* TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIBERIKAN PAPARAN LIPOPOLISAKARIDA**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**FAFI RAHMA TILLAH  
22101101057**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2025**

# PENGARUH INTERMITTENT FASTING PADA KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA DAN INTERLEUKIN 6 TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIBERIKAN PAPARAN LIPOPOLISAKARIDA

Fafi Rahma Tillah, Fitria Nugraha Aini<sup>1</sup>, Muhammad Zainul Fadli<sup>2\*</sup>  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Lipopolisakarida (LPS) dari *Escherichia coli* memicu respons inflamasi sistemik melalui aktivasi makrofag dan neutrofil memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-6 (IL-6). Peningkatan kadar sitokin ini berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan. Intermittent fasting (IF) diketahui memiliki potensi sebagai strategi modulasi sistem imun dengan menekan respons inflamasi. Namun, data empiris yang membandingkan efektivitas berbagai protokol IF dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 masih terbatas, khususnya pada model hewan yang dipapar LPS. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh berbagai protokol IF terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada tikus Wistar yang telah dipapar LPS.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental in vivo dengan rancangan *post-test only control group design*. Subjek penelitian terdiri dari 32 ekor tikus Wistar berusia 8–12 minggu dengan berat badan 180–250 gram. Tikus dibagi ke dalam empat kelompok: KN (Kelompok Normal/kontrol tanpa IF), P1 (IF 16 jam puasa setiap hari), P2 (IF 16 jam puasa dua hari sekali), P3 (IF 16 jam puasa tiga hingga empat hari sekali). Seluruh kelompok perlakuan diberikan paparan LPS. Setelah intervensi IF dan paparan LPS, kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum diukur. Analisis data dilakukan menggunakan uji Two-way ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Tukey, dengan tingkat signifikansi  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Paparan LPS secara signifikan meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar. Kadar TNF- $\alpha$  menunjukkan berbeda signifikan pada kelompok P1 ( $101,46 \pm 35,02$ ) dengan kelompok KN ( $37,44 \pm 14,05$ ) ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok IF setiap hari (P1) jantan dan betina, kadar TNF- $\alpha$  tertinggi ditemukan, yakni  $127,48 \pm 5,68$  pg/mL (jantan) dan  $75,44 \pm 0,97$  pg/mL (betina). Penurunan kadar TNF- $\alpha$  diamati pada kelompok P2 (dua hari sekali) dengan nilai  $97,66 \pm 11,57$  pg/mL (jantan) dan  $24,60 \pm 3,69$  pg/mL (betina), serta lebih lanjut pada kelompok P3 (tiga-empat hari sekali), masing-masing  $57,77 \pm 5,98$  pg/mL (jantan) dan  $17,20 \pm 4,11$  pg/mL (betina), yang mendekati kadar kelompok kontrol (jantan:  $36,32 \pm 4,10$  pg/mL; betina:  $38,55 \pm 21,90$  pg/mL). Sementara kadar IL-6 menunjukkan tidak berbeda signifikan pada kelompok KN ( $9,87 \pm 1,52$ ) jika dibandingkan dengan kelompok P1, P2, P3 ( $8,65 \pm 0,71$ ) ( $8,58 \pm 0,89$ ) ( $10,38 \pm 0,35$ ) ( $p < 0,05$ ). Kadar IL-6 pada tikus jantan relatif stabil antar kelompok ( $8,75 \pm 1,23$  hingga  $10,88 \pm 0,40$  pg/mL), sedangkan pada tikus betina, penurunan signifikan IL-6 ditemukan pada kelompok P2 ( $6,28 \pm 1,17$  pg/mL) dibanding kelompok kontrol ( $9,22 \pm 2,18$  pg/mL). Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Intermittent fasting setiap hari justru meningkatkan respons inflamasi pasca paparan LPS, sementara IF dengan frekuensi dua hingga empat hari sekali lebih efektif dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6, khususnya pada tikus betina

**Kata Kunci:** Intermittent Fasting, TNF- $\alpha$ , IL-6, Lipopolisakarida, *Escherichia coli*

\*Korespondensi: Muhammad Zainul Fadli, ([zainul.fadli@unisma.ac.id](mailto:zainul.fadli@unisma.ac.id))

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

# THE EFFECT OF INTERMITTENT FASTING ON TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF- $\alpha$ ) AND INTERLEUKIN 6 (IL-6) LEVELS IN WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) EXPOSED TO LIPOPOLYSACCHARIDES.

Fafi Rahma Tillah, Fitria Nugraha Aini<sup>1</sup>, Muhammad Zainul Fadli<sup>2\*</sup>  
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

## ABSTRACT

**Introduction:** Lipopolysaccharide (LPS) from *Escherichia coli* triggers a systemic inflammatory response through the activation of macrophages and neutrophils, resulting in the release of proinflammatory cytokines such as Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin-6 (IL-6), which have the potential to cause tissue damage. Intermittent fasting (IF) has shown promise as a non-pharmacological strategy for immune modulation by suppressing inflammatory responses. Currently, there is little empirical data directly comparing the effectiveness of various intermittent fasting protocols in affecting TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in LPS-induced Wistar rats. This study aimed to examine the effects of various IF protocols on TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in male and female Wistar rats exposed to LPS.

**Methods:** in vivo, this study was laboratory-based experimental research using a post-test only control group design. A total of 32 male and female Wistar rats, aged 8–12 weeks and weighing 180–250 grams, were randomly assigned to four treatment groups. All groups received LPS exposure. The groups were as follows: control group (KN), IF with 16 hours fasting/8 hours eating daily (P1), IF every 2 days (P2), and IF every 3–4 days (P3). Following the intervention period and LPS administration, serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 were measured. Data were analyzed using Two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test, with a significance level set at  $p < 0.05$ .

**Results:** LPS exposure significantly increased TNF- $\alpha$  levels in Wistar rats. There was a significant difference in TNF- $\alpha$  levels between the P1 group ( $101.46 \pm 35.02$ ) and the KN group ( $37.44 \pm 14.05$ ) ( $p < 0.05$ ). The highest TNF- $\alpha$  levels were found in the daily intermittent fasting (IF) group (P1), at  $127.48 \pm 5.68$  pg/mL for males and  $75.44 \pm 0.97$  pg/mL for females. A decrease in TNF- $\alpha$  levels was observed in the P2 group (fasting every two days), with values of  $97.66 \pm 11.57$  pg/mL (males) and  $24.60 \pm 3.69$  pg/mL (females). This decline was more pronounced in the P3 group (fasting every three to four days), with levels of  $57.77 \pm 5.98$  pg/mL (males) and  $17.20 \pm 4.11$  pg/mL (females), which approached the control group's levels (males:  $36.32 \pm 4.10$  pg/mL; females:  $38.55 \pm 21.90$  pg/mL). Conversely, IL-6 levels showed no significant difference in the KN group ( $9.87 \pm 1.52$ ) when compared to groups P1, P2, and P3 ( $8.65 \pm 0.71$ ,  $8.58 \pm 0.89$ , and  $10.38 \pm 0.35$ , respectively) ( $p < 0.05$ ). However,

IL-6 levels in male rats were relatively stable across all groups ( $8.75 \pm 1.23$  to  $10.88 \pm 0.40$  pg/mL), while a significant decrease was found in female rats in the P2 group ( $6.28 \pm 1.17$  pg/mL) compared to the control group ( $9.22 \pm 2.18$  pg/mL). The statistical analysis indicated a significant difference among the treatment groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Daily intermittent fasting enhanced the inflammatory response following LPS exposure, whereas intermittent fasting with longer intervals (every 2 to 4 days) was more effective in reducing TNF- $\alpha$  and IL-6 levels.

**Keywords:** *Intermittent Fasting*, TNF- $\alpha$ , IL-6, Lipopolysaccharide, *Escherichia coli*.



## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Infeksi bakteri merupakan masalah kesehatan global yang signifikan (Simpson & Trent, 2019). Salah satu bakteri penyebab infeksi adalah *Escherichia coli*, bakteri Gram-negatif yang secara alami terdapat di saluran pencernaan manusia dan hewan (Wang et al., 2023). Namun, beberapa strain patogen *E. coli* dapat menimbulkan penyakit serius seperti diare, infeksi saluran kemih, sepsis, dan meningitis (Simpson & Trent, 2019). Di Indonesia, kasus diare akibat *E. coli* mencapai lebih dari 4,5 juta per tahun dengan kejadian sekitar 270 per 1.000 penduduk (Dewi et al., 2024). Resistensi antibiotik pada *E. coli* juga meningkat, dengan proporsi isolat ESBL secara global 33-59% (Abreu et al., 2023). Di Amerika Serikat, infeksi *E. coli* resisten antibiotik menyebabkan lebih dari 2 juta kasus dan 23.000 kematian setiap tahun (Abreu et al., 2023). Kondisi ini meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi bakteri (Simpson & Trent, 2019). Lipopolisakarida merupakan bagian utama dari dinding sel bakteri Gram-negatif seperti *E. coli*, LPS yang berlebih dalam tubuh telah diketahui dapat memberikan dampak negatif terhadap kesehatan manusia (Kaper et al., 2004; Marianingsih, 2012). LPS berperan sebagai endotoksin yang sangat kuat dalam menstimulasi sistem imun, sehingga dapat menyebabkan terjadinya respon inflamasi sistemik yang berat (Medzhitov, 2007; Akira & Takeda, 2004).

Secara mekanisme, LPS akan berikatan dengan reseptor *Toll-like receptor* 4 (TLR4) yang terdapat pada permukaan sel imun, seperti makrofag dan sel dendritik, sehingga memicu aktivasi jalur pensinyalan inflamasi, salah satunya adalah jalur NF- $\kappa$ B (Akira & Takeda, 2004; Medzhitov, 2007). Aktivasi jalur ini

menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, terutama TNF- $\alpha$  dan IL-6, yang berperan penting dalam mengatur respon inflamasi akut maupun kronis (Takeuchi & Akira, 2010; Dinarello, 2000). Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan jaringan, gangguan fungsi organ, dan memperlambat perjalanan penyakit, termasuk berkontribusi pada terjadinya syok septik dan inflamasi sistemik yang berat (Supit et al., 2015; Mihardja et al., 2016). Oleh karena itu, TNF- $\alpha$  dan IL-6 sering digunakan sebagai indikator utama untuk menilai tingkat inflamasi akut pada berbagai penelitian terkait LPS (Scheller et al., 2011; Mihardja et al., 2016).

Sistem imun berperan sebagai garis pertahanan utama tubuh dalam patogenesis infeksi bakteri (Simpson & Trent, 2019). Aktivasi sistem imun memicu respon inflamasi dan pelepasan mediator inflamasi untuk mengeliminasi patogen serta mencegah kerusakan jaringan (Wang et al., 2023). Salah satu komponen kunci respon imun adalah sitokin proinflamasi (Tanaka et al., 2016). Sitokin diproduksi oleh sel imun, seperti makrofag dan neutrofil, sebagai respons terhadap patogen (Hunter & Jones, 2015). Dua sitokin utama pada inflamasi akut adalah TNF- $\alpha$  dan IL-6 (Scheller et al., 2011). TNF- $\alpha$  dilepaskan cepat setelah aktivasi imun oleh LPS dari dinding sel bakteri Gram-negatif (Tanaka et al., 2016). TNF- $\alpha$  meningkatkan permeabilitas vaskular, merekrut leukosit, dan memicu apoptosis pada jaringan yang terinfeksi (Hunter & Jones, 2015). IL-6 berperan dalam regulasi fase inflamasi akut, stimulasi produksi protein fase akut di hati, serta mendukung aktivasi dan diferensiasi limfosit (Scheller et al., 2011). Kedua sitokin ini menjadi indikator utama tingkat inflamasi dan berkontribusi dalam patogenesis penyakit akibat infeksi bakteri, termasuk sepsis dan syok septik (Tanaka et al., 2016).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengatasi dampak buruk akibat kelebihan LPS, baik melalui terapi farmakologis seperti pemberian antibiotik dan antiinflamasi, maupun melalui pendekatan non-farmakologis yang bertujuan untuk mengatur respon imun dan memperbaiki metabolisme (Pitout & Laupland, 2008; de Cabo & Mattson, 2019). Namun, penggunaan terapi farmakologis seringkali menangani masalah seperti resistensi antibiotik dan efek samping jangka panjang (Pitout & Laupland, 2008). Oleh karena itu, strategi non-farmakologis seperti perubahan pola makan dan gaya hidup, termasuk *intermittent fasting* (IF), mulai banyak diteliti sebagai alternatif untuk menekan inflamasi dan menurunkan kadar sitokin proinflamasi (de Cabo & Mattson, 2019; Han et al., 2021). IF diketahui mampu menghambat jalur inflamasi NF- $\kappa$ B, meningkatkan aktivitas antioksidan, serta secara signifikan menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada kondisi inflamasi akibat paparan LPS (Longo & Mattson, 2014; Youm et al., 2015).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *intermittent fasting* dapat memberikan efek positif terhadap penyakit yang berkaitan dengan LPS dan inflamasi kronis (de Cabo & Mattson, 2019; Han et al., 2021). Penelitian pada manusia dan hewan membuktikan bahwa IF efektif dalam menurunkan kadar biomarker inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, serta memperbaiki profil metabolik pada penderita obesitas, diabetes, dan sindrom metabolik (Wu, 2024; Al-Jafar et al., 2019). Pada model hewan, IF juga terbukti mampu menekan peningkatan sitokin proinflamasi yang diinduksi oleh LPS dan mengurangi infiltrasi sel inflamasi di jaringan target (Wang et al., 2023; WEP, 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa IF memiliki potensi besar sebagai strategi non-farmakologis

untuk mengatasi inflamasi sistemik akibat paparan LPS yang berlebihan (Aamir, 2024; Moro, 2016).

Meskipun meta-analisis telah membuktikan efektivitas *intermittent fasting* dalam menurunkan TNF- $\alpha$  dan IL-6, penelitian yang membandingkan berbagai metode IF secara langsung dalam satu model penyakit akibat paparan LPS masih sangat terbatas (Aamir, 2024; de Cabo & Mattson, 2019). Selain itu, masih sedikit penelitian yang menjelaskan lebih dalam mengenai mekanisme molekuler IF pada model hewan yang memiliki karakteristik imunologi mirip dengan manusia (Palestin & Kresnamurti, 2020; Asri SR et al., 2023).

Tikus Wistar dipilih sebagai model dalam penelitian *intermittent fasting* karena karakteristik fisiologis dan metaboliknya yang relevan serta kemudahan pengontrolan kondisi eksperimen. Model ini sering digunakan untuk mengamati respons imun dan inflamasi secara konsisten, sehingga tepat untuk mempelajari efek IF terhadap marker inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 (Pujiatiningsih, 2014; Sengupta, 2013). Selain itu, tikus Wistar memiliki pola makan teratur yang memudahkan penerapan jadwal puasa sesuai protokol IF (Hardie, 2011). Respons metabolik dan imun tikus Wistar yang mirip dengan manusia mendukung validitas hasil penelitian IF, khususnya pada kondisi inflamasi yang diinduksi (Hunter & Jones, 2015; Larasati, 2025).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan tiga jenis IF, IF (16F/8E) setiap hari, IF (16F/8E) 2 hari sekali, IF (16F/8E) 3-4 hari sekali, dan efektivitas masing-masing dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada model inflamasi akibat paparan LPS (WEP, 2024; Wang et al., 2023).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *intermittent fasting* selama 15 hari berpengaruh pada kadar TNF-  $\alpha$  tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar lipopolisakarida?
2. Apakah *intermittent fasting* selama 15 hari berpengaruh pada kadar IL-6 tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar lipopolisakarida?
3. Bagaimana efektivitas dari tiga metode *intermittent fasting* (IF 16 jam setiap hari, IF 16 jam 2 hari sekali, dan IF 16 jam 3-4 hari sekali) dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada tikus Wistar yang dipapar lipopolisakarida (LPS)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh *intermittent fasting* selama 15 hari pada kadar TNF-  $\alpha$  tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan paparan lipopolisakarida.
2. Mengetahui pengaruh *intermittent fasting* selama 15 hari pada kadar IL-6 tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan paparan lipopolisakarida.
3. Mengetahui efektivitas dari tiga metode *intermittent fasting* (IF 16 jam setiap hari, IF 16 jam 2 hari sekali, dan IF 16 jam 3-4 hari sekali) dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada tikus Wistar yang dipapar LPS.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan teori mengenai pengaruh *intermittent fasting* terhadap kadar sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada model tikus Wistar yang dipapar LPS. Penelitian ini dapat memperluas pengetahuan ilmiah terkait mekanisme penurunan inflamasi melalui intervensi diet puasa berselang, serta memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan strategi non-farmakologis dalam pencegahan dan pengelolaan inflamasi sistemik.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan praktis dalam penerapan *intermittent fasting* sebagai upaya pencegahan dan pengelolaan inflamasi, khususnya yang berkaitan dengan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 akibat paparan LPS. Penelitian ini juga dapat digunakan sebagai dasar dalam menyusun program intervensi diet yang efektif untuk mengendalikan inflamasi.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dengan mempertimbangkan penelitian yang sudah dilaksanakan, dapat disimpulkan bahwa:

1. *Intermittent fasting* dengan jeda waktu 3-4 hari sekali terbukti efektif menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus jantan dan betina, menunjukkan potensi antiinflamasi yang kuat.
2. Tikus betina menunjukkan respons inflamasi yang lebih kompleks dengan peningkatan IL-6 pada perlakuan *Intermittent fasting* 3-4 hari sekali, kemungkinan terkait regulasi hormonal.
3. *Intermittent fasting* 2 hari sekali dan *Intermittent fasting* 3-4 Hari Sekali menunjukkan efektivitas untuk menurunkan kadar TNF-a dan IL-6.

#### 7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, perlu dilakukan :

1. Dalam penelitian lanjutan *Intermittent fasting* 3-4 hari sekali berpotensi dapat menjadi upaya pencegahan dan pengelolaan inflamasi sehingga metode ini dapat diterapkan secara klinis dengan tepat dan maksimal manfaatnya.
2. Melakukan penelitian dengan mempertimbangkan ulang jika akan menggunakan tikus betina, dikarenakan tikus betina memiliki siklus hormonal yang sangat kuat, sehingga disarankan untuk menggunakan tikus jantan sebagai subjek penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aamir, A. B., Kumari, R., Latif, R., *et al.* (2025). Effects of intermittent fasting and caloric restriction on inflammatory biomarkers in individuals with obesity/overweight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. 26 (1).
- Abbas, A. Lichtman, S.Pillai. (2015). Cellular and molecular immunology. International Edition, 8th.
- Al-Jafar, R., Parvez, F., Buabeid, M., & Attoub, S. (2019). The impact of intermittent fasting on inflammatory markers: A Ramadan model. *Journal of Clinical Medicine*.
- Basir, M., dkk. (2025). Pengaruh Intermittent Fasting terhadap Penurunan Ekspresi mRNA Gen Tumor Necrosis Factor-Alpha pada Mencit (*Mus musculus*). *Proceedings Series on Health & Medical Sciences*. 7.
- Black, R.A., Rauch, C.T., Kozlosky, C.J., *et al.* (1997). A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature*. 385 (6618): 729–733.
- Bradley, J.R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology*. 214 (2): 149–160.
- Cai, H., dkk. (2019). Comparative effects of Alternate Day Fasting and Time-Restricted Feeding on inflammatory biomarkers. *Journal of Nutritional Biochemistry*.
- Carbone M, Ly BH, Dodson RF, *et al.* (2012). Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *Journal of Cellular Physiology*. 227 (1): 44–58.
- Carswell, E.A., Old, L.J., Kassel, R.L., *et al.* (1975). An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 72 (9): 3666–3670.
- Casella, C. R. & Mitchell, T. C. (2008). Putting endotoxin to work for us: monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 65 (20): 3231–3240.

- Charo, I.F., Ransohoff, R.M. (2006). The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *The New England Journal of Medicine*. 354 (6): 610–621.
- Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK. (2000). IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *National Immunology*. 1 (6): 510–4.
- Chu WM. (2013). Tumor necrosis factor. *Cancer Letters*. 328 (2): 222–225.
- Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., *et al.* (2020). Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metabolism*. 32 (3): 366–378.
- Cruikshank, W. W., Kornfeld, H., & Center, D. M. (2000). Interleukin-16. *Journal of Leukocyte Biology*. 67 (6): 757–766.
- Cut Indriputri. (2019). *Pengaruh Puasa Daud (kombinasi ADF dan TRF) terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar*. Tesis. Universitas Hasanuddin.
- de Cabo, R., & Mattson, MP (2019). Efek puasa intermiten pada kesehatan, penuaan, dan penyakit. *New England Journal of Medicine*. 381 (26): 2541–2551.
- de Waal Malefyt R., Abrams J., Bennett B., *et al.* (1991). Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 174 (5): 1209–1220.
- Deota, A., dkk. (2023). Time-Restricted Feeding modulates IL-6 expression via circadian rhythm synchronization. *Chronobiology International*.
- Dinareello, C.A. (2009). Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annual Review of Immunology*. 27: 519–550.
- Dzulhijah, Fasya, Syahda Safa Salsabila, and Muhamad Bisma Laudza Daidaban. (2023). Puasa senin kamis dalam segi kesehatan. *Religion: Jurnal Agama, Sosial, Dan Budaya*. 2 (5): 303–10.
- Fairuz, R. A., Absari, N. W., Utami, R. F., & Djunet, N. A. (2024). Pengaruh diet puasa (intermittent fasting) terhadap penurunan berat badan, perubahan metabolik, dan massa otot. *Jurnal Kesehatan Tadulako*. 10 (1): 40–47.

- Fang, Y., Gu, Y., Zhao, C., *et al.* (2021). Impact of supervised beego, a traditional Chinese water-only fasting, on thrombosis and haemostasis. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 4 (1): 4–17.
- Farhana, A., & Khan, Y. S. (2023). *Biochemistry, Lipopolysaccharide*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554414/>
- Faris MAIE, Kacimi S, Al-Kurd RA, *et al.* (2012). Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutrition Research*. 32 (12): 947–955.
- Geginat, J., Larghi, P., Paroni, M., *et al.* (2016). The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine & Growth Factor Review*. 30: 87–93.
- Gillmore JD., Lovat LB., Persey MR., *et al.* (2001). Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*. 358 (9275): 24–29.
- Gomes JMG., Costa JA., Alfenas RCG. (2017). Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Clinical and Experimental*. 68: 133–144.
- Grell, M. (1995). Tumor necrosis factor (TNF) receptors in cellular signaling of soluble and membrane-expressed TNF. *Journal of Inflammation*. 47: 8–17.
- Harahap, H., Herlambang, H., & Putra, I. P. (2023). Pengaruh Intermittent Fasting terhadap Berat Badan dan Kadar High Density Lipoprotein pada Individu dengan Overweight. *Journal of Medical Studies*. 3 (3): 168–176.
- Hasanian-Mehr, M., Ebrahimi, S., Rahmani, F., *et al.* (2016). Effects of Ramadan Fasting on the Regulation of Inflammation. *Journal of Fasting Health*. 4(1): 32–37.
- He, Z., Xu, H., Li, C., *et al.* (2023). Intermittent fasting and immunomodulatory effects: A systematic review. *Frontiers in Nutrition*. 10.
- Heinrich PC., Castell JV., Andus T. (1990). Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal* 265 (3): 621–636.

- Hirayama D., Iida T., Nakase H. (2017). The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 19 (1).
- Hotamisligil, G.S. (2006). Peradangan dan gangguan metabolisme. *Nature*. 444 (7121): 860–867.
- Hunter CA., Jones SA. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *National Immunology*. 16: 448–57.
- Ibrahim, J.N.; Jéru, I.; Lecron, J.C.; Medlej-Hashim, M. (2017). Cytokine signatures in hereditary fever syndromes (HFS). *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 33: 19–34
- Izzaturrahmi, dkk. (2017). Pengaruh alternate day fasting terhadap parameter inflamasi pada hewan coba. *Jurnal Kesehatan dan Biologi Molekuler*. Universitas Hasanuddin.
- Jahromi, et al. (2014). Islamic fasting and multiple sclerosis. *BMC Neurology*.
- Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. (2003). IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 149: 1–38.
- Kang, J., Shi, X., Fu, J., et al. (2022). Effects of an intermittent fasting 5:2 plus program on body weight in chinese adults with overweight or obesity: a pilot study. *Nutrients*. 14 (22): 4734.
- Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 20 (23): 6008.
- Kishimoto T., Ishizaka K. (1976). Regulation of antibody response *in vitro*. X. Biphasic effect of cyclic AMP on the secondary anti-hapten antibody response to anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor. *Journal of Immunology*. 116 (2): 534–41.
- Li Z, Heber D. (2021). Intermittent Fasting. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 326 (13): 1338.
- Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, et al. (2005). Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 102 (19): 6843–6848.

- Lust JA, Donovan KA, Kline MP, *et al.* (1992). Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. *Cytokine*. 4(2): 96–100.
- Ma, R. (2024). A detective story of intermittent fasting effect on immunity. *Journal of Immunology*. 173 (2): 227–247.
- Maldonado RF, Sá-Correia I, Valvano MA. (2016). Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiology Review*. 40 (4): 480-93.
- Mark, K.S., Trickler, W.J., Miller, D.W. (2001). Tumor necrosis factor-alpha induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 297 (3): 1051–1058.
- Mattson, MP, Longo, VD, & Harvie, M. (2017). Dampak puasa intermiten pada proses kesehatan dan penyakit. *Ageing Research Reviews*. 39: 46–58.
- Moro, T., Tinsley, G., Bianco, A., *et al.* (2016). Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of Translational Medicine*. 14 (1).
- Nematy, *et al.* (2012). Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: A prospective observational study. *Nutrition Journal*.
- Pedersen, BK, & Febbraio, MA (2008). Otot sebagai organ endokrin: Fokus pada interleukin-6 yang berasal dari otot. *Tinjauan Fisiologis*. 88 (4): 1379–1406.
- Raphaë L Moriez., Salvador-Cartier, C., Theodorou, V., *et al.* (2005). Immunopathology and Infectious Diseases Myosin Light Chain Kinase Is Involved in Lipopolysaccharide-Induced Disruption of Colonic Epithelial Barrier and Bacterial Translocation in Rats. *American Journal of Pathology*. 167 (4).
- Reikerås, O., Borgen, P. (2014). Activation of markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis in musculoskeletal trauma. *PLoS ONE*. 9 (11).
- Schaper, F., Rose-John, S. (2015). Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine & Growth Factor Review*. 26: 475–487.
- Septiana, V. W., Pratiwi, S. H., Wulandari, E., dkk. (2024). Kaji Ulang : Puasa Wajib dan Puasa Sunnah. *Jurnal Media Ilmu*, 3 (1).

- Simpson, B. W., & Trent, M. S. (2019). Pushing the envelope: LPS modifications and their consequences. *Nature Reviews Microbiology*.
- Takeshita Y, Fujikawa S, Serizawa K, *et al.* (2021). New BBB model reveals that IL-6 blockade suppressed the BBB disorder, preventing onset of NMOSD. *Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 8 (6).
- Takeuchi, O., Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 140 (6): 805–820.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.(2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 6 (10).
- Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E.H., *et al.* (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*. 117 (I2): 244–279.
- Tracey, K.J., Fong, Y., Hesse, D.G., *et al.* (1987). Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*. 330: 662–664.
- Tsurumi, A., Que, Y.A., Ryan, C.M., *et al.* (2016). TNF- $\alpha$ /IL-10 Ratio Correlates with Burn Severity and May Serve as a Risk Predictor of Increased Susceptibility to Infections. *Frontiers in Public Health*. 4 (216).
- Unalacak, M., dkk. (2011). Effects of intermittent fasting on inflammatory mediators IL-2, IL-8, and TNF- $\alpha$ . *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.
- Van Kampen, C., Mallard, B.A. (2001). Regulation of bovine intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) on cultured aortic endothelial cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 79 (1–2): 129–138.
- Vardamardam TD, Zhou L, Appenheimer MM, *et al.* (2007). Regulation of a lymphocyte-endothelial-IL-6 trans-signaling axis by fever-range thermal stress: hot spot of immune surveillance. *Cytokine*. 39 (1): 84–96.
- Weisberg, SP, dkk. (2003). Obesitas berhubungan dengan akumulasi makrofag di jaringan adiposa. *Jurnal Investigasi Klinis*. 112 (12): 1796–1808.

- Xiao, Y., Li, H., Zhang, J., *et al.* (2011). TNF-/Fas-RIP-1-induced cell death signaling separates murine hematopoietic stem cells/progenitors into 2 distinct populations. *Blood*. 118: 6057–6067.
- Zelová, H.; Hošek, J. (2013). TNF- $\alpha$  signalling and inflammation: Interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*. 62 (7): 641–651.
- Zhou, T., Mountz, J.D., Kimberly, R.P. (2002). Immunobiology of tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunology Research*. 26: 323–336.

