

**PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP
KADAR CD4⁺ DAN CD8⁺ TIKUS WISTAR (*Rattus
norvegicus*) YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

FAISHAL KINDI MUBARAK

22101101037

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2026**

**PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP
KADAR CD4⁺ DAN CD8⁺ TIKUS WISTAR (*Rattus
norvegicus*) YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:
FAISHAL KINDI MUBARAK
22101101037

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2026**

**PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP
KADAR CD4⁺ DAN CD8⁺ TIKUS WISTAR (*Rattus
norvegicus*) YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

FAISHAL KINDI MUBARAK

22101101037

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2026**



SKRIPSI

PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP KADAR CD4⁺ DAN CD8⁺ TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA

Oleh

FAISHAL KINDI MUBARAK

22101101037

Telah Dipertahankan di Depan Penguji
Pada Tanggal 27 November 2025
dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyetujui
Komisi Pembimbing,

Ketua (Pembimbing I)

Anggota (Pembimbing II)


Rio Risandiansyah, S.Ked, MP, Ph.D
NPP. 210.02.00026


dr. Citra Destya Rahma Putri, Sp. MK
NPP. 241612199132233

Malang, 27 November 2025
Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Dekan



dr. Rahma Triliana, M.Kes, Ph.D
NPP. 205.02.00001

JUDUL SKRIPSI:

PENGARUH *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP KADAR CD4⁺ DAN CD8⁺ TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA

Nama Mahasiswa : Faishal Kindi Mubarak

NIM : 22101101037

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

KOMISI PEMBIMBING

Ketua : Rio Risandiansyah, S. Ked, MP, Ph.D

Anggota : dr. Citra Destya Rahma Putri, Sp. MK

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Penguji I : Prof. Dr. Apt. Yudi Purnomo, M. Kes

Dosen Penguji II : Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M. Kes

Tanggal Ujian : 27 November 2025

SK Penguji : 023/A341/U.10/D/A.06/III/2025



PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, didalam Naskah SKRIPSI ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam SKRIPSI ini dapat dibuktikan terdapat unsur plagiasi, saya bersedia SKRIPSI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (SARJANA KEDOKTERAN) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang- undangan yang berlaku (UU No.20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 27 dan Pasal 27).

Malang, 27 November 2025



Faishal Kindi Mubarak
22101101037

**“Hasbunallah wani’mal wakil
Ni’mal maula Wani’man nasir.”**

(QS. Ali Imran: 178)

***“Dan aku menyerahkan urusanku kepada Allah. Sesungguhnya
Allah maha melihat hamba-hamba-Nya.”***

(QS. Al Ghafir: 44)

“The right train won’t pass you by”

***Life can be heavy, especially if you try to carry it all at once. Part of
growing up and moving into new chapters of your life is about catch
and release.***

“Kita punya harapan, tetapi dunia punya kenyataan.”

***“Sometimes you just have to accept the situation and say, it’s ok, it
happens, it’s life.”***

(Penulis)

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

Allah SWT

Nabi Muhammad SAW

Agama Islam

Orang Tua dan Keluarga

Guru, Teman-teman

Dan semua yang hadir di setiap detik dalam hidupku

RIWAYAT HIDUP

Faishal Kindi Mubarak lahir di Jombang tanggal 7 Januari 2003. Faishal adalah anak kedua dari dua bersaudara pasangan Bapak Muhammad Makhin dan Ibu Widiastuti. Faishal memiliki kakak perempuan bernama Annisa Fitri Nuzulia. Faishal menjalani pendidikan Sekolah Dasar di SD Islam Al-Badar Tulungagung selama 6 tahun. Kemudian melanjutkan ke MTSN 1 Tulungagung selama 3 tahun. Kemudian melanjutkan pendidikan di SMAN 1 Kedungwaru Tulungagung selama 3 tahun. Setelah lulus, Faishal melanjutkan perkuliahan di Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) pada tahun 2021.

Selama menempuh pendidikan di FK UNISMA Faishal mendapat banyak pelajaran yang berharga, baik akademik maupun non akademik. Selama 4 tahun di FK UNISMA, Faishal memiliki teman-teman yang baik dan saling mendukung untuk kebaikan bersama. Faishal mengikuti *club* olahraga di FK UNISMA, yaitu B-ONE dan BICPES. Selama mengikuti *club*, Faishal beberapa kali mengikuti turnamen antar fakultas kesehatan bersama dengan teman-temannya .

Malang, 27 November 2025

Faishal Kindi Mubarak
22101101037

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, Sang Pencipta Alam Semesta
2. Nabi Muhammad SAW. Sang suri teladan untuk segala hal di bumi ini dan kita tunggu syafaatnya di *yaumul qiyamah*. Shalawat dan salam senantiasa tercurah pada Rasulullah SAW.
3. Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (Kemdikbudristek) serta Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat (DRTPM) yang telah mendanai dari keseluruhan penelitian ini. Nomor kontrak DRTPM dengan LLDIKTI 7 No: 183/E5/PG.02.00.PL/2023 dan LLDIKTI dengan LPPM No: 016/SP2H/PT/LL7/2023; 246/G164/U.LPPM/K/B.07/VII/2023 pada 19 Juni 2023.
4. Yth. drh. Zainul Fadli, M. Kes dan Rio Risandiansyah, S. Ked, MP, Ph.D selaku pembimbing I Terima kasih atas waktu, ilmu, nasihat, semangat dan bimbingannya selama penyusunan Tugas Akhir ini.
5. Yth. dr. Citra Destya Rahma Putri, Sp. MK selaku pembimbing II dalam penyelesaian Tugas Akhir ini. Terima kasih atas waktu, ilmu, nasihat, semangat dan bimbingannya selama penyusunan Tugas Akhir ini.
6. Yth. Prof. Dr. Apt. Yudi Purnomo, M. Kes selaku penguji I atas guna penyempurnaan Tugas Akhir ini.
7. Yth. Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M. Kes selaku penguji II atas guna penyempurnaan tugas ini.
8. Yth. dr. Sri Fauziyah, Sp. A, M. Biomed selaku dosen pembimbing akademik atas segala bimbingan dan nasihatnya selama menjalani perkuliahan di FK UNISMA.
9. Kepada seluruh dokter dan dosen pengajar yang telah banyak mendukung dan memberikan ilmunya kepada saya selama menjadi mahasiswa di FK UNISMA.

10. Kepada Mbak Atiek Indah Rahmawati, S.Pd; Mbak Della Olivia Wijayanti, S.Pd; Mbak Merry Herliana, S.Pd; Mbak Ramadhini Fitria Rahardjo, S.Pd. yang telah memberikan saya motivasi dan semangat dalam menempuh perkuliahan.
11. Kepada Ustadz Ali Zainal Abidin, M. beserta keluarga yang telah mengajarkan ilmu agama yang sangat bermanfaat sebagai bekal hidup dimasa depan.
12. Orang tua tercinta, Bapak Muhammad Makin dan Ibu Widiastuti, yang tiada hentinya memotivasi dalam segala hal, dengan sabar mendoakan untuk kesuksesan putranya. Terima kasih banyak atas didikan, kerja keras, dan kasih sayangnya untuk membuat anak-anaknya bahagia serta mendapatkan ilmu yang bermanfaat.
13. Buat kakak tersayang Annisa Fitri Nuzulia yang selalu memberikan motivasi dan memberikan dukungan dalam pengerjaan Tugas Akhir.
14. Kepada rekan penelitian saya, Fafi, Taufiq, dan Jeje sudah sama-sama berjuang, saling membantu, berbagi referensi, dan menyemangati demi terlaksananya penelitian bersama.
15. Kepada seluruh teman seperjuangan yang memiliki segala keunikan pada diri kalian, Athrology Effervescent 2021 atas kenangan dan pembelajaran yang telah kita ukir bersama selama 4 tahun.
16. Semua laboran, teknisi, admin, dan pegawai UNISMA dan juga kepada segenap pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan.
17. Untuk semua pihak yang belum disebutkan namanya, penulis mohon maaf dan terima kasih. Semua keberhasilan ini tak luput dari bantuan dan doa yang telah kalian semua berikan.

Atas segala jasa, dukungan, dan sumbangan moral maupun material yang telah penulis terima, penulis ucapkan terima kasih, serta insyaAllah mendapat nilai sendiri di hadapan-Nya, dan penulis tidak akan pernah melupakan jasa baik anda semua.



Malang, 27 November 2025

Mahasiswa

Faishal Kindi Mubarak
22101101037

RINGKASAN

Faishal Kindi Mubarak. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Pengaruh *Intermittent Fasting* Terhadap Kadar $CD4^+$ dan $CD8^+$ Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Lipopolisakarida. **Pembimbing 1:** Muhammad Zainul Fadli, **Pembimbing 2:** Citra Destya Rahma Putri.

Pendahuluan: *Intermittent fasting* adalah metode pengaturan pola makan yang mengatur jadwal waktu makan dan puasa secara teratur. Pendekatan ini merupakan salah satu bentuk intervensi diet yang membatasi asupan kalori selama beberapa jam dalam sehari, secara bergantian hari, atau pada hari-hari tertentu dalam seminggu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *intermittent fasting* terhadap kadar $CD4^+$ (sel T helper) dan $CD8^+$ (sel T sitotoksik).

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental in vivo dengan *post-test only control group design*, yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh *Intermittent fasting* terhadap kadar $CD4^+$ dan $CD8^+$ pada tikus Wistar jantan dan betina yang berusia 8 minggu dan memiliki berat 180 hingga 250 gram. Dalam penelitian ini, hewan coba terbagi kedalam empat perlakuan, kelompok kontrol normal (KN), IF 16 F/8E Setiap hari, IF 16F/8E 2 hari sekali, dan IF 16F/8E 3-4 hari sekali. Kadar $CD4^+$ dan $CD8^+$ dianalisa dengan metode imunohistokimia dengan bantuan *software imageJ*. Data diolah menggunakan One Way Anova dengan uji Tukey dan Kruskal-Wallis, dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$).

Hasil: *Intermittent fasting* dengan pola 16 F/8E Setiap hari, IF 16F/8E 2 hari sekali, dan IF 16F/8E 3-4 hari sekali terbukti secara signifikan meningkatkan kadar $CD4^+$ (sel T helper) dan $CD8^+$ (sel T sitotoksik) pada tikus jantan dan betina ($p < 0,05$). Kadar $CD4^+$ dan $CD8^+$ mengalami peningkatan paling tinggi pada perlakuan P1 baik pada tikus jantan maupun betina. Pada semua perlakuan, tikus jantan menunjukkan kadar $CD4^+$ dan $CD8^+$ lebih tinggi dibandingkan tikus betina.

Simpulan: *Intermittent fasting* dengan pola 16F/8E setiap hari, 2 hari sekali, dan 3-4 hari sekali secara signifikan meningkatkan kadar $CD4^+$ (sel T helper) dan $CD8^+$ (sel T sitotoksik) pada tikus jantan dan betina. Kadar $CD4^+$ dan $CD8^+$ pada tikus jantan lebih tinggi daripada tikus betina pada semua perlakuan.

Kata Kunci: Puasa Intermiten; $CD4^+$; $CD8^+$; Lipopolisakarida

SUMMARY

Faishal Kindi Mubarak. Faculty of Medicine, Islamic Malang University. The Effect of Intermittent Fasting on CD4⁺ and CD8⁺ Levels In Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*) Induced by Lipopolysaccharide. **Supervisor 1:** Muhammad Zainul Fadli, **Supervisor 2:** Citra Destya Rahma Putri.

Introduction: Intermittent fasting is a method of regulating eating patterns that regulates the schedule of eating and fasting on a regular basis. This approach is a form of dietary intervention that restricts calorie intake for several hours a day, alternating between days, or on certain days of the week. This study aimed to investigate the effects of intermittent fasting on CD4⁺ (helper T cells) and CD8⁺ (cytotoxic T cells) levels.

Methods: This study is an in vivo experimental with a post-test only control group design, aimed at evaluating the effect of intermittent fasting on CD4⁺ and CD8⁺ levels in 8-week-old male and female Wistar rats weighing 180 to 250 grams. In this study, the experimental animals were divided into four treatment groups: the normal control group, IF 16F/8E daily, IF 16F/8E every two days, and IF 16F/8E every 3–4 days. CD4⁺ and CD8⁺ levels were analyzed using immunohistochemistry with the assistance of ImageJ software. Data were processed using One-Way ANOVA with Tukey's test and Kruskal-Wallis test, with a significance level of $p < 0.05$.

Results: Intermittent fasting with a 16 F/8E pattern every day, IF 16F/8E every 2 days, and IF 16F/8E every 3-4 days was shown to significantly increase CD4⁺ (T helper cells) and CD8⁺ (cytotoxic T cells) levels in male and female rats ($p < 0.05$). In Intermittent fasting with a 16F/8E pattern every 3-4 days, there was an increase but it was not significant ($p > 0.05$). CD4⁺ and CD8⁺ levels showed the highest increase in treatment P1 in both male and female rats. In all treatments, male rats exhibited higher CD4⁺ and CD8⁺ levels compared to female rats, likely due to differences in hormonal activity between male and female rats.

Conclusion: Intermittent fasting with a 16F/8E pattern every day, every other day, and every 3-4 days significantly increased CD4⁺ (T helper cells) and CD8⁺ (cytotoxic T cells) levels in male and female rats. CD4⁺ and CD8⁺ levels in male rats were higher than in female rats in all treatments.

Keywords: *Intermittent Fasting; CD4⁺; CD8⁺; Lipopolysaccharide*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Teknik pengaturan pola makan yang disebut *Intermittent Fasting* (IF) mengatur jadwal makan dan puasa secara teratur (Fairuz RA *et al.*, 2024). IF adalah jenis intervensi diet yang melibatkan konsumsi kalori lebih sedikit selama beberapa jam setiap hari, pada hari-hari tertentu, atau pada hari-hari tertentu dalam seminggu. (Harahap, Herlambang and Putra, 2023). IF sebagai bentuk pembatasan kalori periodik, telah menarik perhatian sebagai intervensi nutrisi yang dapat memodulasi metabolisme dan sistem imun. IF melibatkan siklus puasa dan makan yang bergantian, yang dapat menginduksi autofagi adaptif, mengurangi inflamasi, dan meningkatkan ketahanan sel terhadap stres (Okawa *et al.*, 2021). Studi menunjukkan bahwa IF dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi, memengaruhi dinamika sel imun seperti migrasi sel B naif dan apoptosis sel B germinal center, serta mengubah keseimbangan sel T seperti Th17 dan Treg. Selain itu, IF telah terbukti mengurangi proporsi sel CD4⁺ di limpa dan kelenjar getah bening mesenterik pada model kolitis yang diinduksi dextran sulfate sodium (DSS), yang mirip dengan efek inflamasi LPS. Pada konteks puasa, terjadi perubahan pada sel CD8⁺ memori, di mana sumsum tulang berfungsi sebagai reservoir selama kondisi rendah energi, sehingga meningkatkan respon imun (Shabkhizan *et al.*, 2023).

Respon imun dapat dipengaruhi oleh berbagai hal seperti gaya hidup dan pola makan. Salah satu pendekatan intervensi yang semakin banyak diteliti dan diterapkan di masyarakat adalah *Intermittent Fasting* (IF), yakni pola makan yang

melibatkan pola antara periode puasa dan periode makan normal. IF tidak hanya bertujuan untuk penurunan berat badan, tetapi juga telah menunjukkan efek protektif terhadap berbagai penyakit metabolik, neurodegeneratif, serta inflamasi kronis (Longo & Panda, 2016). Dari aspek imunologi, penelitian terbaru mengindikasikan bahwa IF dapat meningkatkan respons imun adaptif, menurunkan peradangan sistemik, serta memperbaiki fungsi sel imun melalui mekanisme seperti peningkatan autofagi, regulasi metabolisme imun, dan pengurangan stres oksidatif (Nagai *et al.*, 2019; Collins *et al.*, 2021). Meskipun berbagai studi telah mengungkap potensi IF dalam modulasi sistem imun, data yang secara spesifik mengevaluasi efek IF terhadap ekspresi dan jumlah subpopulasi sel T, khususnya CD4⁺ dan CD8⁺, dalam kondisi inflamasi sistemik masih terbatas. Tingkat CD4⁺ dan CD8⁺ dengan pola IF setiap hari, setiap dua hari, dan setiap tiga hingga empat hari (fase puasa 16 jam dan fase makan 8 jam) belum diperiksa secara cermat dalam studi sebelumnya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dampak puasa intermiten pada sistem kekebalan tubuh, khususnya tingkat sel T CD4⁺ dan CD8⁺ pada tikus Wistar yang diberi rangsangan lipopolisakarida.

Respon imun adalah suatu mekanisme pertahanan tubuh sebagai pertahanan terhadap ancaman yang mungkin timbul karena berbagai faktor dari lingkungan (Ilyas *et al.*, 2024). Sistem imunitas berperan melindungi tubuh dari patogen yang terkandung dalam mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit (Ramona Sigit Prakoeswa *et al.*, 2022). Virus dan bakteri merupakan mikroorganisme yang mampu mengaktifkan imunitas tubuh. Sistem kekebalan tubuh berperan dalam melindungi tubuh dari penyakit yang disebabkan oleh antigen asing yang dapat mengganggu fungsi seluler normal. Kekebalan bawaan dan

kekebalan adaptif adalah dua komponen dari sistem kekebalan tubuh. Garis pertahanan pertama tubuh atau imunitas bawaan adalah metode non-spesifik (tidak bergantung antigen) untuk mengalahkan dan mengeliminasi patogen yang masuk ke tubuh. Kekebalan adaptif memiliki sel memori dan karakteristik yang bergantung pada antigen. Tubuh dapat merespons paparan antigen dengan lebih cepat dan efektif saat terjadi infeksi kembali (Ilyas *et al.*, 2024).

Lipopolisakarida (LPS) adalah komponen dinding sel bakteri Gram-negatif yang secara efektif mengaktifasi sistem imun melalui pengikatan pada Toll-like Receptor 4 (TLR4), sehingga memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 (Akira & Takeda, 2004). Aktivasi inflamasi ini tidak hanya mengubah profil sitokin tetapi juga mengaktifasi sistem imun tubuh yang kemudian memengaruhi diferensiasi dan jumlah populasi sel imun, termasuk sel T CD4⁺ dan CD8⁺ (Zhou *et al.*, 2012). Dengan demikian, menggunakan model tikus yang diinduksi LPS merupakan metode yang relevan untuk mengamati status imunologis, efek intervensi suatu individu, dan respon imun terhadap antigen. Tikus Wistar dipilih karena kesamaan genetik mereka dengan manusia (Wati, D. P. 2024).

Dengan penekanan pada perubahan populasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺, temuan dari studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang substansial sebagai dasar teoretis fundamental mengenai bagaimana pola makan puasa bergantian secara teratur memengaruhi sistem kekebalan tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *Intermittent Fasting* (IF) meningkatkan kadar sel T CD4⁺ pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi lipopolisakarida?
2. Apakah *Intermittent Fasting* (IF) meningkatkan kadar sel T CD8⁺ pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi lipopolisakarida?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan efek *Intermittent Fasting* (IF) terhadap peningkatan kadar sel T CD4⁺ pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi lipopolisakarida.
2. Membuktikan efek *Intermittent Fasting* (IF) terhadap peningkatan kadar sel T CD8⁺ pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi lipopolisakarida.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang signifikan sebagai landasan teori yang mendalam mengenai bagaimana pola makan *intermittent fasting* memengaruhi sistem kekebalan tubuh, dengan fokus khusus pada perubahan pada populasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi suatu acuan dalam memperluas wawasan ilmiah terkait interaksi antara *intermittent fasting* dengan respon imun adaptif, sehingga dapat menjadi acuan penting bagi pengembangan strategi intervensi nutrisi yang efektif dalam meningkatkan imunitas dan mengendalikan proses inflamasi pada berbagai kondisi kesehatan.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilaksanakan, dapat disimpulkan bahwa:

1. *Intermittent fasting* dapat meningkatkan kadar $CD4^+$ tikus Wistar jantan dan betina pada semua pola puasa.
2. *Intermittent fasting* dapat meningkatkan kadar $CD8^+$ tikus Wistar jantan dan betina pada semua pola puasa.

7.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan yang ditemui selama pelaksanaan penelitian ini, beberapa rekomendasi dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya, antara lain:

1. Penelitian lebih lanjut dengan durasi waktu penelitian yang lebih lama pada setiap perlakuan.
2. Pengukuran pada parameter sistem imun lainnya untuk mengetahui pengaruh dari masing-masing parameter terhadap respon imun secara menyeluruh.
3. Mengatur pembagian hewan coba dengan satu kandang satu hewan coba dan menghitung asupan kalori harian masing-masing hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Shiv Pillai. (2016). *Basic immunology: functions and disorders of the immune system* (5th ed.). Elsevier.
- Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>.
- Bella, S. and Mustakim, A. (2025) *PERAN DAN MEKANISME KERJA LIMFOSIT DALAM IMUNITAS ADAPTIF*, *Jurnal Ilmiah Multidisiplin Terpadu*.
- Bhatti, S. I., & Mindikoglu, A. L. (2022). The impact of dawn to sunset fasting on immune system and its clinical significance in COVID-19 pandemic. *Metabolism Open*, 13, 100162. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100162>
- Bonilla, F.A. and Oettgen, H.C. (2010) ‘Adaptive immunity’, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>.
- Cheng, C.W. *et al.* (2014) ‘Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression’, *Cell Stem Cell*, 14(6), pp. 810–823. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.014>.
- Choudhry, M. A., Ahmed, Z., Sayeed, M. M., & Gamelli, R. L. (2016). Influence of endotoxin on T cell apoptosis. *Shock*, 45(5), 490–498. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000533>
- Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2020). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS signalling. *Frontiers in Immunology*, 11, 604. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00604>
- Cignarella, F., Cantoni, C., Ghezzi, L., Salter, A., Dorsett, Y., Chen, L., ... & Cross, A. H. (2018). Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering gut microbiota. *Cell Metabolism*, 27(6), 1222–1235.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006>
- Collins, N., Han, S. J., Enamorado, M., Link, V. M., Huang, B., Moseman, E. A., & Bhandoola, A. (2019). The bone marrow protects and optimizes immunological memory during dietary restriction. *Cell*, 184(1), 165–176.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.049>.
- Çukurovalı Soykurt, S. and Tekdemir, S.N. (2024) ‘Intermittent Fasting and Its Potential Effects on Health’, *Cyprus Journal of Medical Sciences*, pp. 221–227. Available at: <https://doi.org/10.4274/cjms.2024.2023-109>.

- De Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541–2551. <https://doi.org/10.1056/nejmra1905136>
- Deleyto-Seldas, N. and Efeyan, A. (2021) ‘The mTOR–Autophagy Axis and the Control of Metabolism’, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.655731>.
- Domínguez-Andrés, J., Reinecke, H. and Sohrabi, Y. (2023) ‘The immune hunger games: the effects of fasting on monocytes’, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer Nature, pp. 1098–1100. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01033-w>.
- Dong, T.A. *et al.* (2020) ‘Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern?’, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc., pp. 901–907. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.030>.
- Dos, J., Pereira, S., Cristina Da Costa Miguel, M., Guedes Queiroz, M., & Dantas Da Silveira, E. (2013). *Analysis of CD8 + and CD4 + Cells in Oral Squamous Cell Carcinoma and Their Association With Lymph Node Metastasis and Histologic Grade of Malignancy*.
- Ezpeleta, M. *et al.* (2023) ‘Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial’, *Cell Metabolism*, 35(1), pp. 56-70.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.001>.
- Fairuz, R. A., Utami, R. F., Absari, N. W., & Djunet, N. A. (2024). Pengaruh diet puasa (intermittent fasting) terhadap penurunan berat badan, perubahan metabolik, dan massa otot. *Healthy Tadulako Journal*.
- Fanti, M. *et al.* (2021) ‘Time-Restricted Eating, Intermittent Fasting, and Fasting-Mimicking Diets in Weight Loss’, *Current Obesity Reports*. Springer, pp. 70–80. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00424-2>.
- Faris, M.A.I.E. *et al.* (2012) ‘Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects’, *Nutrition Research*, 32(12), pp. 947–955. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.021>.
- Fitzgerald, K. C., Bhargava, P., Smith, M. D., Vizthum, D., Henry-Barron, B., Kornberg, M. D., Cassard, S. D., Kapogiannis, D., Sullivan, P., Baer, D. J., Calabresi, P. A., & Mowry, E. M. (2022). Intermittent calorie restriction alters T cell subsets and metabolic markers in people with multiple sclerosis. *EBioMedicine*, 82, 104124. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104124>.

- Guo, Q., Zhang, Y., Zhao, J., Liu, S., Zhou, Y., Wang, J., & Hou, W. (2024). NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 56. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01635-6>
- Haasis, E., Bettenburg, A., & Lorentz, A. (2024). Effect of intermittent fasting on immune parameters and intestinal inflammation. *Nutrients*, 16(22), 3956. <https://doi.org/10.3390/nu16223956>
- Han, K., Singh, K., Rodman, M. J., et al. (2021). Identification and Validation of Nutrient State-Dependent Serum Protein Mediators of Human CD4⁺ T Cell Responsiveness. *Nutrients*, 13(5), 1492.
- Hannan, Md. A., Rahman, Md. A., Rahman, M. S., Sohag, A. A. M., Dash, R., Hossain, K. S., Farjana, M., & Uddin, M. J. (2020). Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunology Letters*, 226, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.001>
- Han SC, Kang JI, Choi YK, Boo HJ, Yoon WJ, Kang HK, Yoo ES. Intermittent Fasting Modulates Immune Response by Generating Tregs via TGF- β Dependent Mechanisms in Obese Mice with Allergic Contact Dermatitis. *Biomol Ther (Seoul)*. 2024;32(1):103-114. doi:10.4062/biomolther.2023.053
- Harahap, H., Herlambang, H. and Putra, I.P. (2023) *Pengaruh Intermittent Fasting terhadap Berat Badan dan Kadar High Density Lipoprotein pada Individu dengan Overweight*.
- Hardie, D.G. (2011) ‘AMP-activated protein kinase-an energy sensor that regulates all aspects of cell function’, *Genes and Development*, pp. 1895–1908. Available at: <https://doi.org/10.1101/gad.17420111>.
- Hayashida, S., Arimoto, A., Kuramoto, Y., Kozako, T., Honda, S., Shimeno, H., & Soeda, S. (2010). Fasting promotes the expression of SIRT1, an NAD⁺-dependent protein deacetylase, via activation of PPAR α in mice. *Journal of Molecular Endocrinology*, 45(1), 59–70. <https://doi.org/10.1677/JME-09-0135>
- He, Z. et al. (2023) ‘Intermittent fasting and immunomodulatory effects: A systematic review’, *Frontiers in Nutrition*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1048230>.
- Hirschberger, S., Hinterleitner, R., Garcia, A. M., Alvarez-Errico, D., Yanes, O., Cardona, V., ... & Escibese, M. M. (2022). Ketone bodies improve human CD8⁺ cytotoxic T-cell responses. *Frontiers in Immunology*, 13, 954845. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954845>

- Ilyas, M.Y. *et al.* (2024) 'REVIEW ARTICLE : THE ROLE OF CLUSTER OF DIFFERENTIATION-8 (CD8) IN THE IMMUNE SYSTEM', 1(2), pp. 70–79. Available at: <https://doi.org/10.62335>.
- Janeway, C. A. (2001). *Immunobiology : the immune system in health and disease ; [animated CD-ROM inside]*. Garland Publ.
- Jordan, S., Tung, N., Casanova-Acebes, M., et al. (2019). Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell*, 178(5), 1102–1114.e17.<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.050>
- Karnen Baratawidjaja, I. R. (2012). *Imunologi Dasar* (10th ed.). Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kazmirczak, F., Daphnis, E., Tainton, L., Tello, K., Naeije, R., Ghigna, M. R., ... & Handoko, M. L. (2023). Intermittent fasting activates AMP-kinase to restructure right ventricular lipid metabolism and microtubules in pulmonary arterial hypertension. *JACC: Basic to Translational Science*, 8(1), 22–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.10.012>
- Klein, S., Flanagan, K. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* **16**, 626–638 (2016). <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.
- Leierer, G., Rieger, A., Schmied, B., Sarcletti, M., Öllinger, A., Wallner, E., Egle, A., Kanatschnig, M., Zoufaly, A., Atzl, M., Rappold, M., El-Khatib, Z., Ledergerber, B., & Zangerle, R. (2021). A Lower CD4 Count Predicts Most Causes of Death except Cardiovascular Deaths. The Austrian HIV Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12532. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312532>
- Li, C. *et al.* (2021) 'Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome', *Journal of Translational Medicine*, 19(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02817-2>.
- Liu, W., & Rask-Andersen, H. (2019). Super-resolution immunohistochemistry study on CD4 and CD8 cells and the relation to macrophages in human cochlea. *Journal of Otolaryngology*, 14(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2018.11.010>
- Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metabolism*, 23(6), 1048–1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>.
- Ma, J., Wang, G., Zhu, X., Li, L., Wang, L., Hao, L., Gao, L., Ma, W., & Zhang, N. (2023). Combining CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio to predict risk of mortality among HIV-positive adults after therapy: a group-based multi-trajectory analysis. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1269650>

- Ma, R. xue (2024) 'A detective story of intermittent fasting effect on immunity', *Immunology* [Preprint]. John Wiley and Sons Inc. Available at: <https://doi.org/10.1111/imm.13829>.
- Madkour, M.I. *et al.* (2019) 'Ramadan diurnal intermittent fasting modulates SOD2, TFAM, Nrf2, and sirtuins (SIRT1, SIRT3) gene expressions in subjects with overweight and obesity', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 155. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107801>.
- Manfredi, A.A. *et al.* (2018) 'The neutrophil's choice: Phagocytose vs make neutrophil extracellular traps', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00288>.
- Mantovani, A., & Garlanda, C. (2023). Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine*, 388(5), 439–452. <https://doi.org/10.1056/nejmra2206346>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An Introduction to Immunology and Immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Mattson, M.P., Longo, V.D. and Harvie, M. (2017) 'Impact of intermittent fasting on health and disease processes', *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 46–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>.
- McComb, S. *et al.* (2019) 'Introduction to the Immune System', in *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc., pp. 1–24. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9597-4_1.
- McDonald, D. R., & Levy, O. (2019). Innate Immunity. *Clinical Immunology*, 39-53.e1. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6896-6.00003-x>
- Moore, D. M., Harris, R., Lima, V., Hogg, B., May, M., Yip, B., Justice, A., Mocroft, A., Reiss, P., Lampe, F., Geneviève Chêne, Costagliola, D., Luigia Elzi, Mugavero, M. J., Monforte, A. D., Sabin, C., Podzamczar, D., Gerd Fätkenheuer, Staszewski, S., & Gill, J. (2009). Effect of Baseline CD4 Cell Counts on the Clinical Significance of Short-Term Immunologic Response to Antiretroviral Therapy in Individuals With Virologic Suppression. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 52(3), 357–363. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e3181b62933>
- Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's Immunobiology* (9th ed.). New York: Garland Science.
- Nagai, M., Noguchi, R., Takahashi, D., Morikawa, K., Kubo, S., Kawabata, K., & Sato, T. (2019). Fasting-refeeding impacts immune cell dynamics and mucosal immune responses. *Cell*, 178(5), 1072–1087.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.047>.

- Nathan, C. (2006) 'Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities', *Nature Reviews Immunology*, pp. 173–182. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri1785>.
- Nurmasitoh, T., et.al. 2018. Intermittent fasting decreases oxidative stress parameters in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2018.v37.31-38>.
- Okawa, T., Nagai, M., & Hase, K. (2021). Dietary Intervention Impacts Immune Cell Functions and Dynamics by Inducing Metabolic Rewiring. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623989>
- Preglej, T. and Ellmeier, W. (2022) 'CD4+ Cytotoxic T cells – Phenotype, Function and Transcriptional Networks Controlling Their Differentiation Pathways', *Immunology Letters*, 247, pp. 27–42. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.05.001>.
- Qian, J. *et al.* (2021) 'Innate immune remodeling by short-term intensive fasting', *Aging Cell*, 20(11). Available at: <https://doi.org/10.1111/accel.13507>.
- Rahadiani, D. (2022) 'SISTEM IMUNITAS ALAMIAH DAN SISTEM IMUNITAS ADAPTIF Natural Immunity System and Adaptive Immunity System', *Nusantara Hasana Journal*, 2(3), p. Page.
- Ramona Sigit Prakoeswa, F. *et al.* (2022) '06 HIGEIA 6 (1) (2022) HIGEIA JOURNAL OF PUBLIC HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT'. Available at: <https://doi.org/10.15294/higeia.v6i1.50196>.
- Reina-Campos, M., Scharping, N.E. and Goldrath, A.W. (2021) 'CD8+ T cell metabolism in infection and cancer', *Nature Reviews Immunology*. Nature Research, pp. 718–738. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00537-8>.
- Shabkhizan, R., Haiaty, S., Moslehian, M. S., Bazmani, A., Sadeghsoltani, F., Saghaei Bagheri, H., Rahbarghazi, R., & Sakhinia, E. (2023). The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. *Advances in Nutrition*, 14(5), 1211–1225. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.006>
- Sherwood L. 2013. Introduction to human physiology. 8th ed. Canada: Nelson education, Ltd.
- Stiel, L., Gaudet, A., Thietart, S., Vallet, H., Bastard, P., Guillaume Voiriot, Mehdi Oualha, Benjamine Sarton, Hatem Kallel, Brechot, N., Kreitmann, L., Benghanem, S., Joffre, J., & Youenn Jouan. (2024). Innate immune response in acute critical illness: a narrative review. *Annals of Intensive Care*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01355-6>

- Sun, L. *et al.* (2020) ‘Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response’, *Redox Biology*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>.
- Sutton, E.F. *et al.* (2018) ‘Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes’, *Cell Metabolism*, 27(6), pp. 1212-1221.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>.
- Tinsley, G.M. and La Bounty, P.M. (2015) ‘Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans’, *Nutrition Reviews*, 73(10), pp. 661–674. Available at: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>.
- Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate Immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S24–S32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>
- Udumula MP, Singh H, Rashid F, Poisson L, Tiwari N, Dimitrova I, Hijaz M, Gogoi R, Swenor M, Munkarah A, Giri S, Rattan R. Intermittent fasting induced ketogenesis inhibits mouse epithelial ovarian cancer by promoting antitumor T cell response. *iScience*. 2023;26(10):107839. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107839
- Uppal, S. S., Verma, S., & Dhot, P. S. (2003). Normal values of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy indian adults and the effects of sex, age, ethnicity, and smoking. *Cytometry*, 52B(1), 32–36. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.10011>
- Wati, D. P., Ilyas, S., & Yurnadi, H. M. (2024). *Prinsip dasar tikus sebagai model penelitian*. Medan: USU Press. <https://www.researchgate.net/publication/378012784>
- Wolska, W., Wolski, A., & Jemioła-Rzemińska, M. (2025). The role of intermittent fasting in the activation of autophagy and metabolic adaptation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(2), 556. <https://doi.org/10.3390/ijms26020556>
- Xie, L. *et al.* (2023) ‘The role of CD4+ T cells in tumor and chronic viral immune responses’, *MedComm*. John Wiley and Sons Inc. Available at: <https://doi.org/10.1002/mco2.390>.
- Yang, M. *et al.* (2022) ‘Intermittent Fasting—A Healthy Dietary Pattern for Diabetic Nephropathy’, *Nutrients*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14193995>.
- Youn, YH., Nguyen, K., Grant, R. *et al.* The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21, 263–269 (2015). <https://doi.org/10.1038/nm.3804>

- Zhao, J. *et al.* (2020) 'Single-cell RNA sequencing reveals the heterogeneity of liver-resident immune cells in human', *Cell Discovery*, 6(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0157-z>.
- Zhou, L., Chong, M. M., & Littman, D. R. (2012). Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation. *Immunity*, 35(5), 646–655. [10.1016/j.immuni.2009.05.001](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.05.001).
- Zhu, J. and Paul, W.E. (2008) 'CD4 T cells: fates, functions, and faults'. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2008>.

