



La Ode Sumarlin
Ahmad Fathoni
Fuji Arum Perwitasari

Efek Imunomodulator dalam Senyawa Aktif Madu

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Efek Imunomodulator dalam Senyawa Aktif Madu



Buku ini tidak diperjualbelikan.

Diterbitkan pertama pada 2025 oleh Penerbit BRIN

Tersedia untuk diunduh secara gratis: penerbit.brin.go.id



Buku ini di bawah lisensi Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0).

Lisensi ini mengizinkan Anda untuk berbagi, mengopi, mendistribusikan, dan mentransmisi karya untuk penggunaan personal dan bukan tujuan komersial, dengan memberikan atribusi sesuai ketentuan. Karya turunan dan modifikasi harus menggunakan lisensi yang sama.

Informasi detail terkait lisensi CC BY-NC-SA 4.0 tersedia melalui tautan: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Buku ini tidak diperjualbelikan.

La Ode Sumarlin
Ahmad Fathoni
Fuji Arum Perwitasari

Efek Imunomodulator dalam Senyawa Aktif Madu



Penerbit BRIN

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Katalog dalam Terbitan (KDT)

Efek Imunomodulator dalam Senyawa Aktif Madu/La Ode Sumarlin, Ahmad Fathoni, & Fuji Arum Perwitasari–Jakarta: Penerbit BRIN, 2025.

xvii + 200 hlm.; 14,8 × 21 cm.

ISBN 978-602-6303-66-0 (*e-book*)

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| 1. Imunomodulator | 2. Madu |
| 3. Propolis | 4. <i>Royal Jelly</i> |
| 5. Senyawa Aktif | |

616.3

Editor akuisisi	: Prapti Sasiwi
<i>Copy editor</i>	: Anton Winarko
<i>Proofreader</i>	: Prapti Sasiwi & Martinus Helmiawan
Penata isi	: Rina Kamila
Desainer sampul	: Rina Kamila

Edisi Pertama : Mei 2025



Diterbitkan oleh:
Penerbit BRIN, Anggota Ikapi
Direktorat Repositori, Multimedia, dan Penerbitan Ilmiah
Gedung B.J. Habibie Lt. 8, Jl. M.H. Thamrin No. 8,
Kb. Sirih, Kec. Menteng, Kota Jakarta Pusat,
Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10340
WhatsApp: +62 811-1064-6770
E-mail: penerbit@brin.go.id
Website: penerbit.brin.go.id

 Penerbit BRIN
 @Penerbit_BRIN
 @penerbit.brin

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
PENGANTAR PENERBIT	xiii
PRAKATA	xv
BAB 1 PENGANTAR IMUNOLOGI DAN BAHAN ALAM.....	1
A. Sejarah Singkat Immunologi	1
B. Sistem Imun dan Bahan Alam	5
BAB 2 SISTEM KEKEBALAN TUBUH DAN SENYAWA BIOAKTIF.....	11
A. Sistem Kekebalan Tubuh	11
B. Mekanisme Sistem Kekebalan Tubuh.....	24
C. Immunomodulator	29
D. Senyawa Bioaktif Berperan dalam Aktivitas Immunologi.....	31
E. <i>Stem Cell</i> (Sel Punca) dan Aktivitas Immunologi.....	39
BAB 3 MADU DAN PRODUK TURUNANNYA.....	43
A. Madu	44
B. Propolis.....	46
C. <i>Royal Jelly</i>	49

Buku ini tidak diperjualbelikan.

BAB 4	MEKANISME KERJA AKTIVITAS IMUNOLOGI	55
BAB 5	AKTIVITAS IMUNOLOGI MADU	61
	A. Madu dan Manfaatnya.....	61
	B. Imunitas Madu	64
	C. Imunomodulator Madu pada Kulit	69
	D. Fungsi Enzim Madu dalam Mendukung Imunitas Saluran Pencernaan	79
BAB 6	SENYAWA BIOAKTIF MADU DAN AKTIVITAS IMUNOLOGI.....	85
	A. Tinjauan Umum Senyawa Bioaktif Madu	85
	B. Senyawa Bioaktif Umum Madu dan Aktivitas Imunomodulator	86
	C. Aktivitas Senyawa Bioaktif Madu dalam Sistem Imun Tubuh	94
BAB 7	SENYAWA BIOAKTIF PROPOLIS DAN AKTIVITAS IMUNOLOGI.....	97
	A. Aktivitas Imunologi Propolis.....	97
	B. Senyawa Bioaktif Propolis dengan Aktivitas Imunologi	102
	C. Penelitian Kemampuan Fagositosis Propolis.....	106
BAB 8	SENYAWA BIOAKTIF <i>ROYAL JELLY</i> DAN AKTIVITAS IMUNOLOGI.....	109
	A. Aktivitas Imunologi <i>Royal Jelly</i>	109
	B. Senyawa Bioaktif <i>Royal Jelly</i> dengan Aktivitas Imunologi	114
BAB 9	PERBANDINGAN AKTIVITAS IMUNOLOGI PADA PRODUK LEBAH	117
BAB 10	TANTANGAN DAN PROSPEK KAJIAN IMUNOLOGI PRODUK LEBAH	125
	GLOSARIUM	127
	DAFTAR PUSTAKA.....	151
	TENTANG PENULIS.....	191
	INDEKS	195



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Klasifikasi Antibodi	18
Gambar 2.2	Diagram Respons Imun Nonspesifik (<i>Innate</i>) dan Spesifik (<i>Adaptive</i>) setelah Terserang Mikrob dan Antigen.	25
Gambar 2.3	Mekanisme imunomodulasi tanaman tradisional untuk mempertahankan homeostasis imun.....	30
Gambar 2.4	Struktur Senyawa Fenolik pada Madu	31
Gambar 2.5	Struktur Senyawa Flavonoid pada Madu.....	32
Gambar 2.6	Struktur Mangiferin.....	34
Gambar 2.7	Struktur 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat	38
Gambar 2.8	Struktur 3,10 Asam Dihidroksi Dekanoat.....	39
Gambar 2.9	Sel Imun Berbeda yang Terlibat dalam Imunitas Antimikrob.....	41
Gambar 4.1	Interaksi antara Sistem Imun Non-spesifik dan Spesifik sebagai Respons terhadap Infeksi Bakteri Kulit	58

Gambar 4.2	Modifikasi Diagram Skema dari Efek Imunomodulator pada Senyawa Bioaktif dalam Madu, Propolis, dan <i>Royal Jelly</i>	59
Gambar 5.1	Modifikasi Skema Aktivitas Immunologi pada Madu	68
Gambar 5.2	Kemungkinan Mekanisme Sifat Immunomodulator Madu yang Dapat Meningkatkan Penyembuhan Luka Akut dan Kronis.....	78
Gambar 5.3	Produksi dan degradasi hidrogen peroksida dalam madu.	80
Gambar 5.4	Proses Oksidasi Glukosa yang Dikatalisis oleh Glukosa Oksidase.....	81
Gambar 5.5	Penyerapan Senyawa Bioaktif Madu dan Perkiraan Mekanisme Tindakan Terapeutik Terhadap Peradangan/Inflamasi	82
Gambar 6.1	Struktur Senyawa Mangiferin	86
Gambar 6.2	Struktur Senyawa Flavanol Glikosida dari <i>Euphorbia microsciadia</i>	89
Gambar 6.3	Posisi Kuersetin Relatif terhadap Pusat Aktif dan Flap Fleksibel MTU.....	90
Gambar 6.4	Interaksi Antarmolekul Kuersetin dengan MTU	91
Gambar 6.5	Struktur Senyawa Luteolin	92
Gambar 6.6	Struktur Senyawa Katekin	93
Gambar 6.7	Struktur Senyawa Khrisin.....	94
Gambar 6.8	Hubungan khasiat madu dalam proses penyembuhan luka dengan indikator imunologi.....	96
Gambar 7.1	Aktivitas Immunologi pada Propolis	102
Gambar 7.2	Prediksi Mode Pengikatan CAPE serta Interaksinya dengan HSA.....	104
Gambar 7.3	Struktur Senyawa Galangin.....	105
Gambar 7.4	Fagositosis Makrofag.....	106
Gambar 7.5	Diagram Perbandingan % Aktivitas Fagositosis Propolis dengan Kontrol Negatif dan Kontrol Positif	108

Gambar 8.1	Aktivitas Imunologi pada <i>Royal Jelly</i>	114
Gambar 8.2	Struktur Senyawa 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat (10-HDA)	115
Gambar 8.3	Senyawa 3,10 Asam Dihidroksi Dekanoat.....	116
Gambar 9.1	Struktur dasar flavonoid tersusun atas kromon (cincin A dan C) dihubungkan ke C-1' cincin B.....	122

Buku ini tidak diperjualbelikan.

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Komponen dalam Sistem Imun Spesifik.....	17
Tabel 2.2	Sel-Sel Sistem Imun	27
Tabel 2.3	Sitokin yang Berperan Penting dalam Respons Imun.....	28
Tabel 3.1	Komposisi Kimia Madu (Gula, HMF dan Mineral)	45
Tabel 5.1	Potensi Madu dalam Aktivitas Immunologi	66
Tabel 5.2	Persentase penghambatan produksi TNF- α oleh neutrofil madu Manuka pada berbagai kandungan MGO	74
Tabel 7.1	Potensi Propolis dalam Aktivitas Immunologi.....	98
Tabel 7.2	Nilai Aktivitas Fagositosis Propolis dengan Kontrol Negatif dan Kontrol Positif.....	107
Tabel 8.1	Potensi <i>Royal Jelly</i> dalam Aktivitas Immunologi	110
Tabel 9.1	Luas Penyembuhan Luka Bakar $\pm$ Standar Deviasi	118
Tabel 9.2	Perbandingan Pengaruh Produk Lebah pada Titration Antibodi	118
Tabel 9.3	Senyawa Bioaktif yang Berkontribusi dalam Sistem Imun Tubuh	120



PENGANTAR PENERBIT

Sebagai penerbit ilmiah, Penerbit BRIN mempunyai tanggung jawab untuk terus berupaya menyediakan terbitan ilmiah yang berkualitas. Upaya tersebut merupakan salah satu perwujudan tugas Penerbit BRIN untuk turut serta membangun sumber daya manusia unggul dan mencerdaskan kehidupan bangsa sebagaimana yang diamanatkan dalam pembukaan UUD 1945.

Sistem imun makhluk hidup bertugas melindungi tubuh dari penyebab infeksi seperti bakteri, virus, atau jamur. Sistem ini sangat kompleks dan terus berkembang untuk menjaga kesehatan dan mempertahankan kehidupan setiap makhluk, termasuk manusia. Imunitas yang kuat memerlukan nutrisi yang baik pula. Salah satu jenis bahan alami yang kandungannya memiliki sifat imunomodulator yang ampuh sebagai peningkatan kekebalan tubuh adalah produk-produk dari lebah seperti madu, propolis, dan *royal jelly* yang telah diyakini sejak lama memiliki khasiat dalam kesehatan dan hingga kini terus diteliti karena potensi manfaat terapeutiknya. Penggunaan bahan-bahan alami tersebut masih terus lestari karena pengobatan tradisional telah dianggap sebagai alternatif penting bagi pengobatan medis modern. Berdasarkan hasil dari berbagai studi, senyawa bioaktif

Buku ini tidak diperjualbelikan.

dalam ketiga jenis produk alami tersebut terbukti memperkuat respons imun serta banyak mencegah kerusakan sel karena sifat antimikrob, antioksidan, dan antiinflamasi yang kuat.

Buku ini mengkaji secara deskriptif dan sistematis kemampuan imunomodulator madu, propolis, dan *royal jelly* berdasarkan literatur yang dihasilkan riset-riset ilmiah di seluruh dunia. Selain itu, buku ini mengupas mekanisme molekuler yang mendasari khasiat peningkatan kekebalan tubuh dari beberapa senyawa bioaktif dari agen infeksi. Oleh karena itu, buku ini baik untuk dibaca oleh para pendidik, peneliti, serta para mahasiswa di bidang keilmuan yang relevan seperti ilmu pangan, kesehatan/kedokteran, farmasi, kosmetik, dan sains hayati sebagai salah satu referensi ilmiah. Meski demikian, buku ini juga dapat dibaca oleh masyarakat umum untuk meningkatkan wawasan dan pengetahuan tentang fakta madu dan produk turunan lebah (propolis dan *royal jelly*), terutama aspek imunologinya.

Kami berharap hadirnya buku ini dapat menjadi referensi bacaan untuk menambah wawasan dan pengetahuan bagi seluruh pembaca. Akhir kata, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu proses penerbitan buku ini.

Penerbit BRIN



PRAKATA

Segala puji bagi Allah, Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku bertema madu dan turunannya ini. Tak lupa, penulis juga mengucapkan salawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad saw. karena berkat beliau kita mampu keluar dari kegelapan menuju jalan yang lebih terang.

Madu dan produk turunan lebah seperti propolis dan *royal jelly* telah dikenal sebagai produk yang memiliki manfaat di bidang kesehatan, kosmetik, dan obat. Selain itu, pengguna bahan yang berasal dari produk lebah ini cukup tinggi dan mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Bahkan secara teologi, khusus madu telah dijelaskan dalam QS. An-Nahl ayat 68–69. Adapun buku kami yang berjudul *Efek Imunomodulator dalam Senyawa Aktif Madu* yang ada di tangan para pembaca merupakan salah satu buku yang memiliki informasi yang berfokus tentang kemampuan imunomodulator madu. Selain madu, dalam buku ini juga dibahas produk turunan lebah seperti propolis dan *royal jelly*.

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Buku ini memuat penjelasan kemampuan imunomodulator madu dan produk turunan lebah berdasarkan fakta empiris yang telah dikaji dan dibuktikan oleh para peneliti di dunia melalui metode ilmiah yang valid. Buku ini menyajikan substansi ilmiah karena memuat berbagai fakta teoretis yang telah dibuktikan secara empiris. Meski demikian, buku ini disajikan dengan bahasa yang ringan. Oleh karena itu, buku ini dapat dibaca oleh para pendidik (guru dan dosen), peneliti, serta para mahasiswa di bidang keilmuan yang relevan seperti ilmu pangan, kesehatan/kedokteran, farmasi, kosmetik, dan sains hayati sebagai salah satu referensi ilmiah. Buku ini juga dapat dibaca oleh masyarakat umum untuk meningkatkan wawasan dan pengetahuan tentang fakta madu dan produk turunan lebah (propolis dan *royal jelly*) terutama aspek imunologinya. Buku ini juga dilengkapi dengan glosarium sehingga diharapkan pembaca umum akan memudahkan dalam menelusuri makna dan memahami istilah-istilah ilmiah atau yang diserap dari bahasa asing.

Kami mengucapkan terima kasih kami kepada pihak-pihak yang mendukung lancarnya penulisan buku ini. Mulai dari proses penulisan hingga proses cetak, yaitu orang tua kami, rekan-rekan kami, dan penerbit Deepublish (bekerja sama dengan Pusat Penelitian dan Penerbitan/Puslitpen UIN Jakarta) yang telah memublikasikan bagian dari tulisan ini pertama kali. Selain itu, juga masih banyak lagi yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu. Terkhusus kami menyampaikan apresiasi kepada Anna Muawanah, M.Si. dan Tarso Rudiana, M.Si. yang telah memberikan masukan perbaikan materi dalam buku ini melalui rangkaian diskusi bersama serta tim seleksi Program Akuisisi Pengetahuan Lokal BRIN yang telah mengoreksi dan memperkaya substansi dalam buku ini. Tak lupa pula penulis mengucapkan terima kasih pada Himpunan Kimia Indonesia (HKI), khususnya cabang Jakarta yang telah memberikan informasi untuk berkontribusi pada program ini.

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Demikian buku ini kami susun dengan harapan agar pembaca dapat memahami informasi, mendapatkan wawasan, dan menjadi bahan referensi mengenai madu dan produk turunan lebah (propolis dan *royal jelly*) serta dapat memberikan kontribusi bagi masyarakat dalam manfaat yang lebih luas. Terima kasih.

Jakarta, November 2024

Penulis

Buku ini tidak diperjualbelikan.



BAB 1

PENGANTAR IMUNOLOGI DAN BAHAN ALAM

A. Sejarah Singkat Imunologi

Imunologi merupakan cabang ilmu kedokteran dan biologi yang telah berkembang pesat selama lebih dari 50 tahun terakhir. Metamorfosis imunologi berawal dari keingintahuan di bidang kedokteran yang terkait dengan vaksinasi dan menjadi ilmu pengetahuan modern yang terfokus pada pusat penelitian dasar dalam kedokteran molekuler. Orang-orang dan peristiwa yang menyebabkan perkembangan ini tidak kalah menarik dari subjek itu sendiri. Sejumlah besar peneliti di berbagai bidang kedokteran dan sains berkontribusi dalam membangun pengetahuan yang kita miliki sekarang. Kita berutang kepada mereka semua. Kita berdiri di atas bahu para raksasa dan dengan mengingat pencapaian mereka, kita menjadi lebih memahami kekayaan warisan kita.

Salah satu yang menjadi fokus perhatian bidang ini adalah aspek resistansi terhadap agen penyakit menular, khususnya oleh para ahli bakteriologi dan patologi. Hal inilah yang menjadi dasar terbangunnya dasar imunologi klasik di paruh abad kedua, kesembilan belas, dan awal abad kedua puluh. Terhimpunnya berbagai variasi

Buku ini tidak diperjualbelikan.

aspek imunologi oleh para ahli tersebut telah dipraktikkan selama bertahun-tahun sebelum munculnya penelitian terkenal oleh Edward Jenner yang berhasil membuktikan bahwa inokulasi dengan cacar sapi dapat melindungi paparan cacar berikutnya. Penemuan inilah yang menobatkannya sebagai pendiri imunologi. Edward Jenner juga telah menyumbangkan metode andal pertama untuk memberikan kekebalan abadi terhadap penyakit menular. Menyusul penyelidikan oleh Louis Pasteur tentang imunisasi antraks, kolera ayam, dan rabies. Begitu pula penelitian Robert Koch tentang hipersensitivitas pada tuberkulosis. Selanjutnya, murid-murid para peneliti tersebut melanjutkan penelitian tentang kekebalan terhadap agen penyakit menular.

Emil von Behring dan Paul Ehrlich juga mengembangkan antitoksin melawan difteri, sementara Elie Metchnikoff mempelajari fagositosis dan reaksi seluler dalam kekebalan. Selanjutnya, Hans Buchner menggambarkan suatu prinsip dalam darah yang kemudian diidentifikasi oleh Jules Bordet sebagai *alexine* atau pelengkap. Bordet dan Octave Gengou mengembangkan tes fiksasi komplemen yang berguna untuk menguji reaksi antigen-antibodi. Karl Landsteiner mendeskripsikan golongan darah ABO pada manusia di tahun 1900, diikuti dengan penelitiannya yang monumental yang mampu menetapkan dasar imunokimia dari spesifisitas antigenik.

Selanjutnya, Charles Robert Richet dan Paul Jules Portier, pada awal 1900-an, mencoba mengimunisasi anjing terhadap racun di tentakel anemon laut, tetapi secara tidak sengaja menyebabkan keadaan hipersensitif yang mereka sebut anafilaksis. Sejak saat itu, banyak fenomena hipersensitivitas dan alergi lainnya yang terkait erat dengan reaksi kekebalan dapat dijelaskan lebih lanjut. Empat jenis reaksi hipersensitivitas sekarang diakui sebagai mekanisme kontribusi dalam produksi penyakit imunologi. Dari awal 1900-an hingga 1940-an, imunokimia adalah kekuatan utama yang mempertahankan bahwa antibodi dibentuk melalui mekanisme *template* (Cruse & Lewis, 1999)

Dengan ditemukannya teori toleransi imunologi oleh Peter Medawar di tahun 1940-an, teori sel seleksi David Talmage, dan teori

seleksi klonal Frank Burnet dalam memperoleh kekebalan, menjadi jelas bahwa teori selektif berdasarkan genetika lebih sepadan dengan fakta daripada teori *template* sebelumnya dari ahli imunokimia. Dengan penjelasan struktur imunoglobulin oleh Rodney Robert Porter dan Gerald Edelman, antara lain, di akhir 1950-an dan 1960-an, imunologi modern muncul dalam penelitian medis (Jordan & Baxter, 2008).

Jean Baptiste Dausset menjelaskan antigen histokompatibilitas manusia dan perkembangan imunologi transplantasi menjadi ilmu utama yang memungkinkan keberhasilan transplantasi organ. Transplantasi sumsum tulang menjadi pengobatan yang efektif untuk imunodefisiensi gabungan yang parah dan gangguan terkait.

Pada tahun 1948, Astrid Elsa Fagraeus menetapkan peran sel plasma dalam pembentukan antibodi. Teknik antibodi fluoresensi yang dikembangkan oleh Albert Coons adalah terobosan untuk identifikasi antigen dalam jaringan dan kemudian menunjukkan sintesis antibodi oleh individu sel. Ketika mencoba untuk mengimunisasi ayam, telah dihilangkan bursa Fabricius-nya. Fenomena ini diteliti oleh Bruce Glick dkk. yang membuktikan bahwa dengan dihilangkan bursa Fabricius-nya produksi antibodi tidak terjadi. Ini merupakan bukti pertama pembentukan antibodi yang bergantung pada bursa. Oleh karena itu, bursa Fabricius merupakan salah satu organ yang penting dalam imunitas ayam.

Robert Alan Good juga segera menyadari pentingnya hal ini dan menemukan imunodefisiensi masa kanak-kanak. Robert Alan Good dan rekan-rekannya di Minneapolis dan Jacques F.A.P. Miller di Inggris melanjutkan penelitian untuk menunjukkan peran timus dalam respons imun (Ribbati, 2006). Selain itu, berbagai peneliti mulai mencari organ yang setara bursa pada manusia dan hewan lainnya. Dengan demikian, sistem kekebalan dari banyak spesies ditemukan memiliki tungkai yang diperantarai sel yang bergantung pada bursa, yang menyintesis antibodi, dan yang bergantung pada timus. Pada tahun 1959, James Gowans membuktikan bahwa limfosit benar-benar bersirkulasi ulang (Gowans, 1959, 1957).

Tahun 1960 menjadi awal kebangkitan imunologi seluler dan era modern dimulai sejak saat itu. Banyak subspecialisasi imunologi sekarang diakui dan mencakup beragam topik, antara lain, imunologi molekuler, imunobiologi, imunogenetika, imunopatologi, imunologi tumor, transplantasi, imunologi komparatif, imunotoksikologi, imunofarmakologi (Cruse & Lewis, 1999). Dengan demikian, jelaslah bahwa imunologi hanyalah akhir dari awal kebangkitan dan memiliki prospek cerah di masa depan yang dibuktikan dengan peningkatan eksponensial dalam literatur imunologi dalam beberapa tahun terakhir. Dokumen *Atlas of Immunology* (Cruse & Lewis, 1999) menyatakan bahwa pada tahun 1966, Tzvee Nicholas Harris dkk. menunjukkan dengan jelas bahwa limfosit dapat membentuk antibodi. Bahkan, pada tahun 1966 dan 1967, Claman dkk., Davis dkk., dan Mitchison dkk. menambahkan lagi penjelasan bahwa limfosit T dan B bekerja sama satu sama lain dalam produksi respons imun.

Berbagai fenomena seperti peralihan dari pembentukan satu kelas imunoglobulin ke kelas lain oleh sel B ditunjukkan bergantung pada sinyal dari sel T yang mengaktifkan sel B untuk berubah dari produksi IgM menjadi IgG atau IgA. Sel B yang distimulasi oleh antigen tanpa sinyal sel T yang diberikan terus menghasilkan antibodi IgM. Antigen semacam itu disebut sebagai antigen yang tidak bergantung pada timus dan lainnya yang membutuhkan partisipasi sel T sebagai antigen yang bergantung pada timus. Mitchison dkk. menggambarkan subset limfosit T menunjukkan aktivitas pembantu, yaitu sel T pembantu.

Pada tahun 1971, Gershon dan Condo mendeskripsikan tekanan sel T. Tekanan Sel T telah menjadi subjek dari banyak penyelidikan, tetapi telah lolos konfirmasi dengan teknik biologi molekuler. Baruj Benacerraf dkk. menunjukkan peran penting yang dimainkan oleh produk gen dari kompleks histokompatibilitas utama dalam spesifisitas dan regulasi respons imun yang bergantung pada sel T. Jerne menggambarkan teori jaringan kekebalan, yaitu antibodi terbentuk melawan spesifisitas idiotipik dari molekul antibodi yang diikuti oleh pembentukan antibodi anti-idiotipik merupakan

Buku ini tidak diperjualbelikan.

proses imunoregulasi tambahan yang signifikan untuk fungsi sistem kekebalan tubuh. Postulat ini telah dibuktikan keabsahannya oleh banyak peneliti. Tonegawa dkk. dan Leder dkk. mengidentifikasi dan mengkloning gen yang mengode daerah variabel dan konstan dari molekul imunoglobulin yang mengarah pada peningkatan pemahaman tentang asal usul keragaman di situs penggabungan antibodi (Cruse & Lewis, 1999).

Pada tahun 1975, George Kohler dan Cesar Milstein berhasil memproduksi antibodi monoklonal dengan menghibridisasi sel myeloma mutan dengan sel B penghasil antibodi (teknik hibridoma). Sel B memberikan kapasitas penghasil antibodi, sementara sel myeloma memberikan kemampuan untuk reproduksi tanpa akhir. Antibodi monoklonal adalah produk hibridoma homogen penting yang memiliki aplikasi luas dalam kedokteran laboratorium diagnostik (Cruse & Lewis, 1999).

B. Sistem Imun dan Bahan Alam

Sistem imun adalah sistem yang kompleks dan sangat berkembang. Namun misinya sederhana, yaitu mencari dan membunuh penyerang. Jika seseorang lahir dengan sistem imun yang rusak, kematian akibat infeksi virus, bakteri, jamur, atau parasit akan terjadi. Pada defisiensi imun gabungan yang parah, kekurangan enzim berarti limbah beracun menumpuk di dalam sel sistem imun dan membunuh sel tersebut sehingga dapat menghancurkan sistem imun. Kekurangan sel sistem imun juga menjadi dasar sindrom diGeorge, yaitu perkembangan kelenjar timus yang tidak tepat, yang berarti produksi sel T berkurang.

Sebagian besar gangguan imun lainnya disebabkan oleh respons imun yang berlebihan atau “serangan autoimun”. Asma, demam Mediterania familial, dan penyakit Crohn (penyakit radang usus) disebabkan oleh reaksi berlebihan sistem imun, sementara sindrom poliglandular autoimun dan beberapa aspek diabetes disebabkan oleh sistem imun yang menyerang sel dan molekul “diri” sendiri. Bagian penting dari peran sistem imun adalah membedakan antara penyerang dan sel-sel tubuh itu sendiri. Ketika sistem imun gagal

membedakan ini, reaksi terhadap sel dan molekul “diri” menyebabkan penyakit autoimun.

Sistem imun melindungi tubuh dari agen infeksi seperti bakteri, virus, atau jamur. Setelah berinteraksi dengan patogen atau antigen, sistem imun bawaan dan adaptif memicu respons imun yang kuat untuk menghilangkannya dari sistem dan melindungi tubuh. Dengan demikian, imunitas yang seimbang sangat penting untuk menjaga kesehatan manusia karena tingkat pertahanan imun yang tidak memadai menyebabkan infeksi dan tumor. Imunitas yang kuat memerlukan nutrisi yang cukup, intervensi diet, dan asupan vitamin tertentu (vitamin C, vitamin D, dan asam folat), serta mineral (magnesium, seng, dan selenium) yang cukup. Oleh karena itu, kekurangan nutrisi dan zat gizi mikro menyebabkan imunitas yang terganggu.

Beberapa bahan alami telah menunjukkan sifat imunomodulator yang ampuh. Khasiat peningkat kekebalan tubuh dari banyak tanaman dan jamur disebabkan oleh kandungan fitokonstituen bioaktif seperti polifenol, terpenoid, β -glukan, dan vitamin. Sumber melatonin dari tanaman, molekul multifungsi dengan khasiat antiinflamasi dan imunomodulator yang terbukti, telah ditemukan baru-baru ini. Senyawa bioaktif tersebut memperkuat respons imun dengan secara langsung meningkatkan aktivitas sitotoksik sel pembunuh alami, makrofag, dan neutrofil serta banyak mencegah kerusakan sel karena sifat antimikrob, antioksidan, dan antiinflamasinya yang kuat. Melalui pembahasan ini, akan dipahami mekanisme molekuler yang mendasari khasiat peningkat kekebalan tubuh dari beberapa senyawa bioaktif dari tanaman, jamur, hewan, mikroorganisme, dan sumber alami lainnya (Gasmi et al., 2023).

Selama dekade terakhir, imunoterapi telah menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk mengobati kanker dan sekarang dikombinasikan dengan kemoterapi standar dan aktivator respons imun untuk meningkatkan hasil bagi pasien kanker (Wang et al., 2018). Namun, jumlah kandidat obat yang berhasil diterapkan di klinik berkembang lambat karena kurangnya kemanjuran dan

keamanan klinis atau toksikologi. Faktor lain yang berkontribusi terhadap fenomena ini adalah kemampuan menemukan pengobatan baru melalui mekanisme imun yang cukup selektif dengan memblokir satu target atau yang merangsang satu jalur (Gertch, 2011; Hopkins, 2008) sangat lambat. Filosofi “satu gen, satu obat, satu penyakit” ini muncul dari penggabungan reduksionisme genetik dan teknologi biologi molekuler yang memungkinkan kita untuk mengisolasi dan mengarakterisasi gen “penyebab penyakit” dan dibenarkan sebagai pendekatan teraman untuk meminimalkan efek yang tidak sesuai target. Namun, hingga saat ini belum ada “solusi ajaib” yang dapat memberikan penjelasan secara lengkap (Hopkins, 2008).

Pendekatan ini telah banyak menggunakan senyawa alami dari tanaman sebagai obat. Misalnya, dalam bidang pengobatan kanker, telah terbukti bahwa sekitar 75% obat yang tersedia berasal atau terinspirasi dari tanaman (Cragg & Newman, 2013). Salah satu keuntungan utama produk alami bergantung pada aktivitas multitargetnya yang memungkinkan interaksi satu senyawa atau fraksi kompleks dengan beberapa protein dan reseptor (Danciu et al., 2017).

Seiring berjalannya waktu, pengobatan tradisional herbal telah dianggap sebagai alternatif penting bagi pengobatan barat klasik. Meskipun beberapa sediaan herbal sangat populer di masyarakat kita, sangat sedikit sediaan berbasis tanaman yang telah dievaluasi dan divalidasi secara ilmiah atas potensinya sebagai pengobatan medis. Di sebagian besar negara, obat herbal kurang diatur dan keamanannya masih menjadi perhatian utama (Bhatt, 2016). Namun, bidang yang menjanjikan dalam terapi saat ini berdasarkan senyawa yang berasal dari tanaman adalah studi tentang aktivitas sinergisnya ketika diberikan dalam kombinasi dengan obat antikanker sintetis (Chinembiri et al., 2014).

Beberapa produk imunomodulator yang sudah beredar di masyarakat dapat menyebabkan efek samping merugikan, seperti suplemen yang mengandung *Echinacea purpurea* herba. Efek samping yang terjadi seperti mual atau muntah, sakit perut, diare, sakit tenggorokan, mulut kering, dan sakit kepala (Pratiwi et al., 2020).

Perlu dilakukan pencarian produk imunomodulator dari bahan alam lainnya yang dapat memberikan efek potensial yang lebih dalam meningkatkan aktivitas imunologi dan meminimalkan efek samping yang ditimbulkan (Darmawan et al., 2017).

Imunomodulator diartikan sebagai suatu senyawa yang dapat memodifikasi respons imun tubuh dalam meningkatkan (imunostimulator) atau menekan (imunosupresan) respons imun. Madu bersifat sebagai imunomodulator dengan memicu makrofag agar menghasilkan sitokin yang dapat membunuh bakteri serta perbaikan jaringan (Wineri et al., 2014).

Tubuh manusia mempunyai sistem kekebalan yang berguna untuk melawan patogen yang masuk ke dalam tubuh atau disebut imunitas tubuh (Amalia et al., 2020). Tubuh manusia memiliki dua tahapan pertahanan tubuh, yaitu imunitas spesifik (*adaptive immunity*) dan imunitas nonspesifik (*innate immunity*) (da Silveira et al., 2020). Respons imun nonspesifik berperan paling depan dalam menghambat masuknya patogen dan mengeluarkan patogen yang telah berhasil masuk dalam jaringan dengan cepat. Respons imun spesifik membutuhkan waktu relatif lama untuk bekerja melawan patogen dan memiliki kemampuan memori yang dapat mengenali dan mengingat patogen pertama kali masuk ke dalam tubuh (Yuliarto et al., 2015).

Penelitian Saifulhaq (2016) membuktikan bahwa senyawa flavonoid sebagai antioksidan pada madu dipercaya sebagai imunomodulator dikarenakan mampu menambah sistem imun tubuh pada luka, infeksi, dan memerangi radikal bebas. Potensial aktivitas antioksidan dari madu dapat menginduksi proliferasi, aktivasi limfosit, dan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, serta menginduksi *autophagy*. Antioksidan yang menghasilkan ketiga respons imun ini dapat membantu melawan Covid-19 (Al-Hatamleh et al., 2020).

Beberapa bahan yang berasal dari alam, yaitu madu, propolis, dan *royal jelly* dihasilkan oleh lebah. Namun, mekanisme kerja terhadap imunitas tubuh dan perannya sebagai imunomodulator belum ditemukan secara pasti. Oleh karena itu, perlu kajian lebih lanjut secara

deskriptif dan sistematis sehingga kita dapat menginterpretasikan data yang valid berdasarkan literatur yang telah diteliti secara ilmiah. Buku ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme kerja secara imunologi dari madu, propolis, dan *royal jelly* pada lebah *Apis* maupun *Trigona* serta senyawa-senyawa yang berkontribusi di dalam aktivitas imunologi.

Buku ini tidak diperjualbelikan.



BAB 2

SISTEM KEKEBALAN TUBUH DAN SENYAWA BIOAKTIF

A. Sistem Kekebalan Tubuh

Dalam bidang sistem kekebalan tubuh dikenal istilah imunologi yang didefinisikan sebagai bidang kajian ilmu yang dapat mempelajari terkait dengan sistem kekebalan tubuh. Sistem kekebalan tubuh diartikan sebagai ketahanan tubuh dalam melawan infeksi patogen misalnya virus, bakteri dan parasit, meniadakan kerja toksin dan faktor lain yang bersifat antigenik (merangsang dalam pembentukan antibodi) dan imunogenik (memicu untuk terbentuknya kekebalan atau imunitas) (Rahmawati et al., 2018). Sudiono (2014) menyatakan sistem kekebalan tubuh berfungsi sebagai berikut.

- 1) Tubuh dapat mempertahankan kondisi dari serangan patogen invasif yang masuk ke dalam sel inang, contohnya mikroba dan virus.
- 2) Tubuh dapat terlindungi dari suatu agen lingkungan eksternal dari hewan dan tumbuhan (rambut binatang, makanan tertentu, dan serbuk sari), serta bahan kimia (obat-obatan dan polutan).

- 3) Tubuh dapat membuang sel-sel rusak yang disebabkan karena penyakit atau cedera, mengakibatkan mempermudah dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka.
- 4) Tubuh mampu mengenali dan dapat memusnahkan sel abnormal atau bersifat mutan, misalnya sel kanker.

Sistem kekebalan tubuh dapat dipengaruhi oleh faktor biologis dari luar atau dalam tubuh. Sistem kekebalan tubuh atau sistem imun berdasarkan klasifikasinya terbagi menjadi sistem imun nonspesifik disebut *innate immunity* dan sistem imun spesifik atau *adaptive immunity* (Robi'aqalbi et al., 2019).

1. Sistem Imun Non-spesifik (*Innate Immunity*)

Manusia terpapar jutaan patogen potensial setiap hari melalui kontak, konsumsi, dan inhalasi. Kemampuan kita untuk menghindari infeksi sebagian bergantung pada sistem imun adaptif, yang bekerja berdasarkan memori awal pertemuan patogen tertentu dan menghancurkannya saat patogen tersebut menyerang lagi. Namun, respons imun adaptif lambat berkembang pada paparan pertama terhadap patogen baru karena klonasi spesifik sel B dan T harus diaktifkan dan berkembang. Oleh karena itu, respons tersebut dapat memakan waktu sekitar seminggu sebelum efektif. Sebaliknya, satu bakteri dengan waktu pembelahan satu jam dapat menghasilkan hampir 20 juta bakteri baru dan terjadi infeksi penuh dalam satu hari. Oleh sebab itu, selama jam-jam dan hari-hari kritis pertama paparan patogen baru, kita mengandalkan sistem imun bawaan untuk melindungi diri dari infeksi. Respons imun bawaan tidak spesifik terhadap patogen tertentu seperti halnya respons imun adaptif, tergantung pada sekelompok protein dan sel fagosit yang mengenali ciri-ciri patogen yang terpelihara dan dengan cepat menjadi aktif untuk membantu menghancurkan patogen penyerang. Sementara sistem imun adaptif muncul dalam evolusi kurang dari 500 juta tahun yang lalu dan terbatas pada vertebrata, respons imun bawaan telah ditemukan di antara vertebrata dan invertebrata serta pada tumbuhan dan mekanisme dasar yang mengaturnya agar tetap terpelihara.

Di sinilah pentingnya *innate immunity* dalam melindungi paparan patogen di tubuh. *Innate immunity* adalah pertahanan tubuh alami atau bawaan yang mekanismenya sudah ada di dalam tubuh sebelum terjadinya infeksi, dapat merespons secara cepat terhadap patogen dan mekanisme kerjanya sama untuk infeksi berulang. Sistem imun nonspesifik terdiri dari pertahanan fisik (kulit, silia, selaput lendir, serta mekanisme batuk dan bersin) dan pertahanan larut (asam lambung, laktoferin, lisozim, asam neurominik, interferon, komplemen, *C-reactive protein*/CRP). Pertahanan seluler meliputi fagosit (monosit dan makrofag, polimorfonuklear/PMN atau neutrofil dan eosinofil), sel nol (sel *killer*/K dan *natural killer*/NK), sel mediator (mastosit, basophil, trombosit) (Lackey & Olefsky, 2016) serta komplemen. Secara umum, masing-masing akan dijelaskan pada subbab berikutnya.

a. Fagositosis

Fagositosis berperan di pertahanan kedua pada tubuh dengan meliputi proses memakan dengan cara penelanan dan pencernaan terhadap patogen dan toksin yang telah berhasil masuk ke dalam tubuh. Fagositosis dilakukan pada neutrofil dan makrofag yang bergerak kemotaksis (dipengaruhi oleh zat kimia). Makrofag diklasifikasikan menjadi makrofag jaringan ikat, sistem makrofag mononukleus, makrofag dan prekursor (monosit) (Franken et al., 2016).

Neutrofil (PMN) secara klasik dikenal sebagai sel terpenting dalam penghancuran bakteri. Neutrofil mengandung granula sitoplasma (lisosom) yang membawa banyak komponen sekresi, termasuk lisozim (misalnya mieloperoksidase), protease (elastase, katepsin G, dll.), protein kationik, dan defensin. Elemen sekresi ini berperan penting dalam mempertahankan tubuh kita terhadap patogen. Lisozim, misalnya, menyerang dinding sel peptidoglikan bakteri (Palaniyar et al., 2002). Neutrofil, bersama dengan makrofag, merupakan sel fagosit utama di kulit. Neutrofil memiliki kapasitas untuk bermigrasi ke lokasi infeksi, mendeteksi patogen menggunakan reseptornya—yaitu reseptor komplemen dan reseptor pengenalan pola (PRR)—dan menghancurkan organisme penyerang. Selain fagositosis,

Buku ini tidak diperjualbelikan.

setelah aktivasi, sel-sel ini juga menginduksi beberapa mekanisme efektor penting seperti memicu produksi sitokin (Goodarzi et al., 2007).

Pada proses ini juga dikenal adanya proses inflamasi. Inflamasi merupakan reaksi yang terjadi pada jaringan ditandai dengan panas, kemerahan, nyeri, pembengkakan, dan gangguan fungsi. Inflamasi bertujuan mengangkut protein plasma dan fagosit ke dalam jaringan yang terinfeksi, yaitu digunakan untuk mengisolasi, menonaktifkan agen penyerang, menghancurkan, mempersiapkan penyembuhan dan perbaikan jaringan (Iddir et al., 2020).

b. Sel Nal (Sel *Killer*/K dan *Natural Killer*/NK)

Interferon merupakan sitokin dari glikoprotein yang dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi, sel NK, dan sel tubuh yang memiliki inti dan dilepaskan sebagai respons terhadap infeksi virus. Interferon berfungsi sebagai antivirus, menginduksi sel yang terinfeksi virus, resistan dari virus, sel NK (*natural killer*) yang diaktivasi ditujukan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi virus, dan menghilangkan sumber infeksi (González-Navajas et al., 2012).

Sel NK, di sisi lain, merupakan pertahanan utama terhadap infeksi virus dan keganasan sebelum respons imun adaptif sempat diluncurkan. Sederhananya, sel NK adalah sel limfoid tanpa reseptor antigenik spesifik yang diekspresikan oleh sel T dan sel B. Sebaliknya, sel NK mengenali sel ganas atau sel yang terinfeksi virus melalui interaksi gula-lektin atau menjadi aktif sebagai respons terhadap interferon (IFN) atau sitokin yang berasal dari makrofag (Biron et al., 1999). Sel NK tidak menyerang patogen itu sendiri, tetapi sel yang telah terinfeksi oleh patogen tersebut. Sel NK dianggap sebagai sel sitotoksik karena memiliki butiran sitoplasma kecil perforin, granulin, atau protease lain (granzim) (Gamen et al., 1998; Kagi et al., 1994). Namun, mekanisme pasti kematian sel target belum sepenuhnya diketahui. Telah dikemukakan bahwa perforin membentuk pori-pori di membran sel-sel yang terinfeksi melalui molekul lain yang masuk dan menginduksi apoptosis sel (Liu et al., 1995a, 1995b). Selain itu,

ada data yang menunjukkan bahwa pengikatan ligan NK ke reseptor kematian sel target seperti TRAIL-R (Sato et al., 2001) menginduksi kematian sel. Terlepas dari mekanisme induksi, apoptosis adalah cara yang sangat efektif untuk melindungi tubuh dari penyebaran virus ganas. Berbeda dengan lisis sel yang dapat menyebabkan pelepasan patogen, apoptosis menyebabkan penghancuran virus di dalam sel (Goodarzi et al., 2007).

c. Sel Mediator (Mastosit, Basofil, Trombosit)

Sel mast dan basofil memiliki karakteristik yang sama dalam hal fungsi dan perkembangannya. Keduanya memiliki fungsi yang merugikan, terlibat dalam respons pro-inflamasi terhadap alergen, tetapi juga dapat memberikan perlindungan terhadap parasit multiseluler seperti cacing parasit (*helminths*). Kedua jenis sel tersebut mengekspresikan reseptor Fc afinitas tinggi untuk IgE, FcεRI, dan ikatan silang alergen dari reseptor ini memicu degranulasi dan pelepasan serangkaian sitokin dan mediator biokimia.

Meskipun sel mast paling dikenal karena partisipasinya dalam fenomena alergi yang dimediasi oleh antibodi IgE, jelas bahwa sel-sel ini dapat berpartisipasi dalam hampir semua bentuk hipersensitivitas. Proses patologis tipe Arthus dimediasi oleh aktivasi urutan komplemen oleh kompleks imun yang mengandung IgG. Partisipasi sel mast dapat terjadi melalui reseptor permukaan sel untuk fragmen komplemen yang dihasilkan yang disebut anafilatoksin (C3a, C5a). Molekul-molekul ini memicu sel mast untuk melepaskan mediator dengan cara yang mirip, tetapi tidak identik dengan yang diinduksi oleh IgE. Melalui mekanisme ini, urtikaria dapat menjadi aspek patologi kompleks imun yang terjadi pada penyakit seperti lupus sistemik atau sebagai respons terhadap antigenemia yang terjadi pada penyakit parasit. Faktanya, ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pelepasan mediator dari sel mast jaringan, basofil darah, atau trombosit diperlukan untuk perkembangan penuh lesi kompleks imun (Benveniste et al., 1972; Voisi, 1976). Amina yang dilepaskan membuka celah di antara sambungan endotel yang memungkinkan

kompleks imun yang bersirkulasi menembus ke dalam jaringan tempat faktor kemotaktik (C3a dan C5a) yang berasal dari aktivasi komplemen kemudian dapat merekrut leukosit. Tanpa partisipasi sel mast melalui antibodi anafilaksis (atau mungkin melalui anafilotoksin), lesi kompleks imun jaringan tidak lengkap (Voisi, 1976). Lesi jaringan akibat kompleks imun yang bersirkulasi juga bergantung pada pelepasan amina vasoaktif yang bergantung pada IgE oleh basofil dan trombosit yang bersirkulasi (Benveniste et al., 1972).

d. Komplemen

Komplemen adalah protein yang apabila diaktivasi dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi dan berfungsi pada tahap inflamasi sebagai opsonin yang ditujukan dalam meningkatkan fagositosis, melisis bakteri, faktor kemotaksis, dan parasit. Aktivasi komplemen memiliki tiga jalur, di antaranya dua jalur diinisiasi dengan patogen dalam keadaan tidak ada antibodi yang dikenal dengan jalur alternatif atau jalur lektin. Jalur ketiga dilakukan inisiasi pada isotype antibodi yang melekat dengan antigen dan dinamakan sebagai jalur klasik (Izzati et al., 2016).

2. Sistem Imun Spesifik (*Adaptive Immunity*)

Adaptive Immunity diartikan sebagai sistem imun yang melibatkan mekanisme pengenalan secara spesifik dari jenis patogen yang berbeda dan memiliki kemampuan memori patogen yang ditujukan agar cepat dalam memberikan respons imun terhadap infeksi di masa mendatang. Sistem imun adaptif bekerja pada tubuh yang terinfeksi patogen dengan jenis sama, tubuh tidak beradaptasi kembali dengan patogen tersebut dikarenakan tubuh mengenali patogen tersebut dengan adanya sel memori sehingga terjadi respons yang lebih cepat (Kato et al., 2014).

Sistem imun adaptif memiliki dua tipe utama dari sel-sel, di antaranya sel T dan sel B yang diperoleh dari sel prekursor pada sumsum tulang dan timus. Sel T dibedakan menjadi sel *T helper*, *killer*, dan *suppressor*. Sel B berpoliferasi menjadi sel plasma yang membentuk

Tabel 2.1 Komponen dalam Sistem Imun Spesifik

Komponen	Keterangan
Antibodi	Terbentuk dari sel plasma melalui diferensiasi sel B. Meningkatkan fagositosis dengan opsonisasi. Menetralisasi antigen dan mengaktivasi komplemen.
Komplemen	Lebih dari 20 glikoprotein serum yang diaktivasi mengakibatkan lisis, opsonisasi, dan peradangan.
<i>Major histocompatibility complex</i> (MHC)	MHC mengikat dan menyediakan antigen peptida dipermukaan sel agar dikenal dengan reseptor antigen spesifik oleh sel T (TCR, T cell receptor). MHC memiliki dua tipe, yaitu MHC-I berada dalam sel berinti, MHC-II terdapat pada sel imunitas penyaji antigen
<i>Cluster of differentiation 4</i> (CD4)	molekul yang diekspresikan dari sel T helper, berperan dalam mengikat antigen peptida dari MHC-II.
<i>Cluster of differentiation 8</i> (CD8)	molekul yang diekspresikan pada sel T sitotoksik, membantu untuk mengikat antigen peptida dari MHC-I.

Sumber: Sudiono (2014)

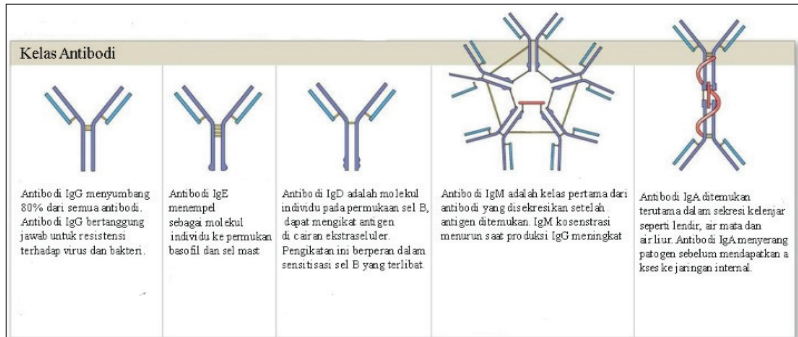
antibodi. Sel *T helper* dapat memonitor dan mengerjakan sistem imun adaptif serta memberi perintah kepada sel-sel lain (Iwasaki et al., 2015).

Respons imun adaptif mempunyai dua tipe imunitas berupa imunitas seluler dan humoral yang diklasifikasikan dari komponen pada sistem imun dan berperan dalam menyingkirkan berbagai jenis patogen dengan cara yang berbeda. Imunitas humoral dilakukan dengan molekul dalam darah yang disebut antibodi yang diproduksi dari sel limfosit B dan imunitas seluler dikerjakan oleh limfosit T (Kato et al., 2014). Sistem imun spesifik memiliki komponen penting dalam menjalankan tugasnya seperti yang terlihat pada Tabel 2.1 (Sudiono, 2014).

a. Antibodi

Antibodi adalah protein yang dikenal dengan imunoglobulin yang diproduksi dari sel plasma melalui proliferasi dan diferensiasi sel B

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Sumber: Buss et al. (2012)

Gambar 2.1 Klasifikasi Antibodi

yang terjadi setelah berkontak pada antigen. Antibodi diklasifikasikan berdasarkan manfaatnya, yaitu antibodi netralisasi berguna dalam menyerang toksin, melapisi bakteri menggunakan opsonin untuk membantu fagositosis antibodi dengan cara mengikat bakteri (Tay et al., 2019). Jenis-jenis antibodi (Gambar 2.1) menurut Keyt et al., (2020) yaitu sebagai berikut.

- 1) IgA, digunakan untuk melawan mikroorganisme, menghalangi perlekatan bakteri ke epitel mulut, gastrointestinal dan faring. IgA berada di dalam zat sekresi, misalnya keringat, ASI, dan ludah.
- 2) IgD, berperan dalam reseptor antigen di permukaan limfosit, merangsang respons imunitas, dan IgD jumlahnya sedikit.
- 3) IgE, berfungsi dalam reaksi hipersensitivitas yang membuat terjadinya pelepasan histamin dan mediator kimia.
- 4) IgG, berpartisipasi dalam pertahanan pertama pada tubuh dari mikroorganisme dan toksin. Jumlah IgG maksimal 80%, jumlahnya lebih besar setelah pajanan pertama.
- 5) IgM, digunakan sebagai antibodi pertama yang sudah ada di lokasi infeksi, menetap di pembuluh darah, dan disekresikan dalam merespons rangsangan antigen.

b. Komplemen

Sistem komplemen adalah sistem efektor kuno dan terpelihara secara evolusi yang terdiri dari lebih dari 50 protein yang bersirkulasi dan terikat membran pada mamalia. Komplemen telah lama digambarkan sebagai bagian dari sistem imun bawaan. Namun, sejumlah penelitian terkini telah menunjukkan peran utamanya dalam modulasi respons imun adaptif. Dua jenis komplemen yang banyak dibahas adalah komplemen reseptor dan komplemen regulator sel imun adaptif yang diuraikan sebagai berikut.

- 1) Komplemen reseptor (*complement receptor-CR*) (Killick et al., 2018) yang terdiri atas empat jenis komplemen berikut.
 - a) CD21, juga disebut komplemen reseptor 2 (CR2), adalah glikoprotein permukaan sel yang mengikat dan mengenali berbagai ligan, seperti virus epstein-barr, reseptor IgE CD23, IFN α , dan produk degradasi komplemen C3 C3d, iC3b, dan C3d,g. CD21 juga secara mendalam memodulasi fungsi sel B.
 - b) Komplemen C3a reseptor, C3aR, adalah *G-protein-coupled-receptor* (GPCR) yang berinteraksi dengan komponen komplemen C3a. C3aR telah terbukti ada bersama sel B dan sel T. Namun, sebagian besar literatur berfokus pada perannya dalam memodulasi imunitas yang dimediasi sel T (Kwan et al., 2012)
 - c) Komplemen C5a reseptor 1, C5aR1 (CD88), adalah GPCR yang mengikat komponen- komplemen C5a dan C5a yang telah didesarginasi (C5a^{desArg}).
 - d) C5aR2 (atau C5L2) mengikat C5a^{desArg} dengan afinitas yang sebanding dengan C5aR1. C5aR2 adalah reseptor domain tujuh-transmembran, terlokalisasi terutama di dalam sel tetapi juga diekspresikan pada membran sel.
- 2) Komplemen regulator (*complement regulator*) yang terdiri atas enam jenis komplemen berikut.

- a) CD46, dikenal juga sebagai *membrane co-factor protein* (MCP), merupakan anggota keluarga pengatur aktivasi komplemen (*regulators of complement activation*, RCA).
- b) CD55, juga dikenal sebagai faktor percepatan peluruhan (*decay accelerating factor*, DAF), adalah molekul permukaan sel yang terikat oleh glikosilfosfatidilinositol (GPI), dan anggota *family* RCA.
- c) CD59, molekul lain yang terhubung pada GPI, mencegah lisis sel autologus yang dimediasi komplemen dengan menghambat interaksi antara kompleks komplemen C9 dan C5b-8 sehingga mencegah pembentukan MAC (*membrane attack complexes*) (Meri et al., 1990).
- d) CD35, atau komplemen reseptor 1 (CR1), adalah glikoprotein transmembran dan anggota family RCA. CD35 mengikat ligan C3b, iC3b, dan C4b. Seperti halnya CD55, CD35 memiliki aktivitas yang mempercepat peluruhan dan mendorong degradasi komplemen C3 dan C5 konvertase.
- e) Protein pengikat C4b (C4BP) merupakan glikoprotein multimerik yang larut dalam serum yang diproduksi dan disekresikan terutama oleh hati. Terdapat beberapa isoform C4BP, yang terdiri dari berbagai kombinasi rantai alfa dan beta.
- f) Faktor H (FH) merupakan pengatur komplemen terlarut yang terdapat dalam plasma (Harrison & Lachmann, 1980). Faktor ini mengikat dan menghambat C3b. Faktor H bertindak sebagai kofaktor untuk pembelahan komponen komplemen C3b menjadi iC3b yang dimediasi oleh faktor I sehingga mencegah perakitan jalur alternatif C3bBb, yaitu C3 konvertase.

c. **Major Histocompatibility Complex (MHC)**

Fungsi molekul MHC adalah untuk mengikat fragmen peptida yang berasal dari patogen dan menampilkannya pada permukaan sel agar dikenali oleh sel T yang sesuai. Konsekuensinya hampir

selalu merugikan sel patogen yang terinfeksi virus terbunuh, makrofag diaktifkan untuk membunuh bakteri yang hidup di vesikel intraselulernya, dan sel B diaktifkan untuk menghasilkan antibodi yang menghilangkan atau menetralkan patogen ekstraseluler. Dengan demikian, ada tekanan selektif yang kuat yang menguntungkan patogen mana pun yang telah bermutasi sedemikian rupa sehingga lolos dari pantauan molekul MHC.

Dua sifat MHC yang terpisah membuat patogen sulit menghindari respons imun dengan cara ini: pertama, MHC bersifat poligenik—mengandung beberapa gen MHC kelas I dan MHC kelas II yang berbeda sehingga setiap individu memiliki sekumpulan molekul MHC dengan rentang spesifisitas pengikatan peptida yang berbeda sebagai berikut.

- 1) Struktur & fungsi MHC kelas I: Molekul kelas I terdiri dari dua rantai polipeptida, satu dikodekan oleh daerah BCA dan yang lainnya (β 2-mikroglobulin) yang dikodekan di tempat lain. Polipeptida yang dikodekan MHC panjangnya sekitar 350 asam amino dan terlikosilasi dengan berat molekul sekitar 45 kDa. Polipeptida ini terlipat menjadi tiga domain terpisah yang disebut alfa-1, alfa-2, dan alfa-3. Polipeptida mikroglobulin β 2 dikaitkan secara non-kovalen dengan domain alfa-3. Di antara domain alfa-1 dan alfa-2 terdapat daerah yang dibatasi oleh lembaran beta-lipit di bagian bawah dan dua heliks alfa di bagian samping. Daerah ini mampu mengikat melalui interaksi non-kovalen peptida kecil yang terdiri dari sekitar 10 asam amino dan peptida kecil ini disajikan ke sel T dan mendefinisikan epitop antigen yang dikenali oleh sel T.
- 2) Struktur & fungsi MHC kelas II: Molekul kelas II terdiri dari dua rantai polipeptida, keduanya dikodekan oleh daerah D. Polipeptida ini (alfa dan beta) masing-masing memiliki panjang sekitar 230 dan 240 asam amino dan mengalami glikosilasi sehingga menghasilkan berat molekul sekitar 33 kDa dan 28 kDa. Polipeptida ini terlipat menjadi dua domain terpisah, yaitu alfa-1 dan alfa-2 untuk polipeptida alfa dan beta-1 dan beta-2 untuk polipeptida beta.

Alur terbuka molekul kelas II menampung peptida yang sedikit lebih panjang dengan 13–18 asam amino. Molekul MHC kelas II mengikat peptida dan menyajikan peptida ini ke sel T CD4 yang menyebabkan sekresi sitokin, seperti molekul kelas I, molekul kelas II dapat mengikat berbagai peptida. Peptida ini berasal dari protein eksogen (baik diri sendiri maupun bukan diri sendiri) yang didegradasi dalam jalur pemrosesan endositosis.

Kedua, MHC sangat polimorfik, yaitu ada beberapa varian dari setiap gen dalam populasi secara keseluruhan. Gen MHC, pada kenyataannya, adalah gen yang diketahui paling polimorfik.

d. *Cluster of Differentiation 4 (CD4)*

Sel T CD4⁺ memainkan peran yang beragam dalam sistem imun. Ahli vaksin sering menekankan kemampuannya untuk mendorong pergantian kelas, hipermutasi somatik, dan diferensiasi memori di antara sel B (Crotty, 2019; Vinuesa et al., 2016). Sel T CD4⁺ juga membantu sel T CD8⁺ dengan mendukung ekspansi dan diferensiasi menjadi sel T memori fungsional (Laidlaw et al., 2016). Namun, sel T CD4⁺ juga merupakan efektor, pembunuh, dan komunikator yang ampuh, yang mengatur homeostasis jaringan dan penyembuhan luka, serta membunyikan alarm saat terjadi invasi mikroba (Beura et al., 2019; Glennie et al., 2017; Sharma & Rudra, 2018; Swain et al., 2012). Sel T CD4⁺ juga memiliki peran penting dalam menahan peradangan dan membatasi respons imun adaptif (Josefowicz & Rudensky, 2012).

Peran yang beragam ini dicapai melalui peristiwa perkembangan spesifikasi yang menghasilkan garis keturunan sel T CD4⁺ dan status diferensiasi yang unik, yang dianggap sebagai subset yang berbeda. Penghancuran sel T CD4⁺, seperti yang diamati pada infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) yang tidak diobati, memperlihatkan peran penting sel T CD4⁺ dalam mempertahankan kekebalan fungsional. Sel T CD4⁺ terutama memediasi pengawasan melalui reseptor antigen sel T (TCR) dan terbatas pada molekul kompleks histokompatibilitas mayor kelas II (MHC-II) yang menyajikan peptida asal ekstraseluler atau fagosomal. MHC-II diekspresikan

secara konstitutif oleh *antigen-presenting cells* (APC) termasuk sel dendritik, makrofag, dan sel B. Setelah menerima tiga sinyal dari APC (kognasi melalui TCR, ko-stimulasi melalui reseptor ko-stimulasi, dan sitokin) untuk aktivasi penuh, sel T CD4⁺ mengalami ledakan proliferasi dan berdiferensiasi menjadi berbagai subset efektor yang masing-masing disesuaikan dengan berbagai jenis mekanisme imun atau infeksi (Annunziato et al., 2015; Crotty 2011; Medzhitov, 2007). Sebagian besar sel efektor berumur pendek, tetapi sebagian kecil sel T membentuk sel memori berumur panjang yang bertahan lama setelah pembersihan patogen. Sel T CD4⁺ memori memberikan respons anamnestic terhadap infeksi ulang yang lebih cepat dan lebih besar daripada respons primer dan dapat berkontribusi pada kekebalan protektif (Ahmed & Gray., 1996). Jadi definisi sel T memori CD4⁺ sebagai populasi yang mengalami antigen yang bertahan setelah antigen tersebut mungkin tidak ada dalam organisme.

e. *Cluster of Differentiation 8 (CD8)*

Sel T CD8 merupakan cabang sistem imun adaptif yang kuat, tetapi tidak dikenali secara resmi hingga lama setelah ditemukannya antibodi. Sel T CD8 berkontribusi pada pemberantasan infeksi intraseluler dan pengendalian banyak infeksi kronis. Ada optimisme yang diredam bahwa memori sel T CD8 yang ditimbulkan melalui vaksinasi dapat memegang kunci untuk menghasilkan kekebalan protektif terhadap patogen yang menyebabkan infeksi kronis pada manusia. Spesifisitas dan kemampuan destruktif sel T CD8 juga dapat dimanfaatkan untuk pemberantasan tumor. Namun, sel T CD8 juga berkontribusi pada berbagai kesulitan klinis, seperti patologi yang dimediasi imun, penolakan transplantasi organ, dan autoimunitas.

CD8 (*cluster of differentiation 8*), juga dikenal sebagai Leu-2 dan T8, adalah glikoprotein transmembran ~68 kDa yang utamanya diekspresikan pada permukaan sel T sitotoksik (CD8⁺), serta beberapa populasi timosit, sel dendritik, dan sel NK. Sebagai koreseptor sel T, CD8 memainkan peran penting dalam persinyalan sel T, membantu sel T CD8⁺ dalam pengenalan molekul MHC kelas I penyaji antigen, dan dapat berfungsi sebagai molekul adhesi sel. Meskipun fungsionalitas

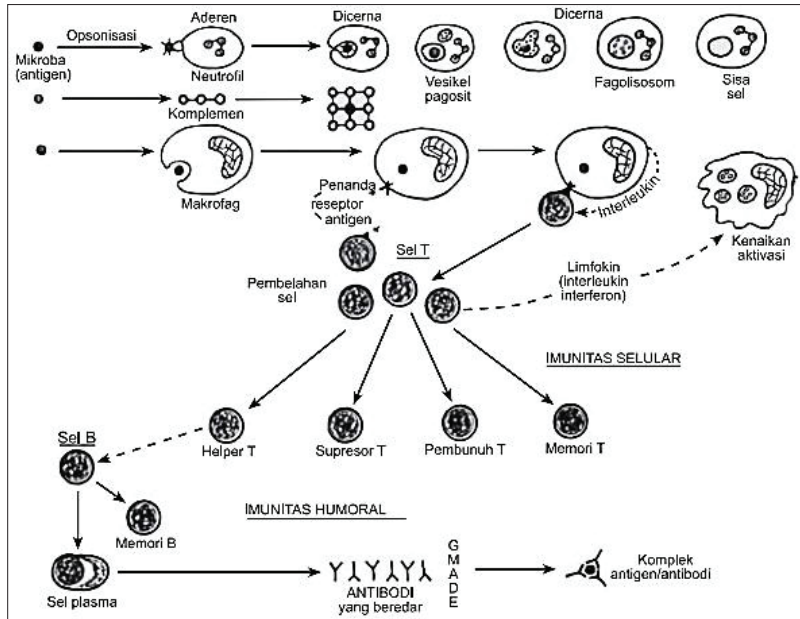
penuh CD8 belum ditentukan, telah terbukti bahwa CD8 merupakan koreseptor yang mampu meningkatkan aktivasi dan diferensiasi sel T.

CD8 adalah reseptor ekstraseluler terikat membran yang terdiri dari homodimer $\alpha\alpha$ atau heterodimer $\alpha\beta$ (Janeway 1992; Zamoyska 1994). CD8 α dan CD8 β terdiri dari domain ekstraseluler mirip IgV, domain transmembran, dan ekor sitoplasma pendek, dengan peptida α dan β yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (Veilette et al. 1988). Heterodimer CD8 sebagian besar ditemukan pada sel T sitotoksik dewasa dan timosit, sedangkan homodimer diekspresikan pada sel NK, sel dendritik (DC), dan sel T $\gamma\delta$ (Lin et al. 1994; Terabe et al. 2008). Dua rantai CD8 telah dikloning dalam beberapa spesies *teleost*, seperti ikan *trout* pelangi, ikan mas *crucian gimbuna*, fugu, ikan *bass* laut, ikan salmon Atlantik, dan ikan *flounder* (Hansen & Strassburger, 2000; Kato et al. 2013; Moore et al. 2005; Picchietti et al. 2008; Somamoto et al. 2005; Suetake et al. 2004).

Pada mamalia, motif pengikatan yang dilestarikan p56Lck berada di ekor sitoplasma CD8 α dan tidak ditemukan dalam rantai CD8 β . Sebaliknya, gen CD8 α dan CD8 β pada ikan mengandung motif pengikatan, yang menunjukkan bahwa molekul CD8 mungkin memiliki fungsi persinyalan dalam heterodimer dan homodimer *teleost* (Quiniou et al. 2011; Tafalla et al. 2016).

B. Mekanisme Sistem Kekebalan Tubuh

Terdapat tiga jenis strategi pertahanan tubuh yang meliputi pertahanan fisik (seperti mukosa dan kulit) dan kimia (misalnya asam lambung dan saliva), respons imun bawaan (non-spesifik/*innate immunity*, misalnya fagositosis), dan respons imun spesifik atau *adaptive immunity* yang berkaitan dengan seluler dan humoral. Tubuh manusia mempunyai mekanisme pertahanan tubuh, yaitu pertahanan fisik dan sistem imun *innate* yang menginisiasi perlindungan awal tubuh yang terinfeksi patogen. Sistem imun adaptif ditujukan dalam sistem pertahanan tubuh apabila patogen mulai menginvasi pada jaringan seluler. Sistem imun adaptif digunakan ketika pertahanan tubuh pertama tidak berhasil melindungi (Rahmawati et al., 2018).



Keterangan: Respons imun selular dan humoral terlihat bersama dengan tahapan fagositosis oleh neutrofil

Sumber: Ratnayani et al. (2008)

Gambar 2.2 Diagram Respons Imun Nonspesifik (*Innate*) dan Spesifik (*Adaptive*) setelah Terserang Mikrob dan Antigen.

Sistem imun *innate* dan imun adaptif mempunyai tiga fase untuk mempertahankan tubuh dari patogen atau benda asing (Gambar 2.2), yaitu sebagai berikut.

- 1) Fase pertama adalah tahapan rekognisi dengan cara mengurai produk sistem imun. Patogen yang masuk ke tubuh dan berada di dalam jaringan menyebabkan rekognisi atau patogen dikenal oleh makrofag dari beberapa komponen pada bakteri, bisa dari dinding sel bakteri mengandung lipid (LPS/Lipopolisakarida), PAMPs (*patogen associated molecular patterns*) dan karbohidrat (manosa dan glukosa).
- 2) Fase kedua terkait dengan mengaktifkan sel imun pada tahap inflamasi. Makrofag berikatan dengan patogen yang

Buku ini tidak diperjualbelikan.

menyebabkan makrofag menstimulasi proses fagositosis (makrofag menghancurkan bakteri melalui tahap memakan) (Sokolowska et al., 2020).

- 3) Fase ketiga berupa efektor dengan memusnahkan agen patogen (Faris et al., 2020). Makrofag yang telah memfagositosis patogen dapat menginisiasi sistem imun spesifik (*adaptive*). Makrofag atau sel dendritik yang sudah memfagosit patogen dikenali oleh sel T dari PAMPs yang dibawa ke dalam sistem limfatik dan sel B di dalam sistem humoral (ekstrasel) yang dapat menghasilkan antibodi dalam melawan serangan patogen di luar sel. Sel T di dalam sel dapat menstimulus makrofag agar memfagosit patogen. Sel T memiliki berbagai jenis, misalnya sel T sitotoksik yang digunakan untuk memusnahkan patogen secara langsung dan sel T *helper* yang dapat membantu sel B untuk bekerja (Tabel 2.2). Sistem imun spesifik (*adaptive*) ditandai dengan adanya sel T dan sel B yang mempunyai sel memori sehingga dapat mengingat struktur patogen yang pernah ditemui. Sel memori membuat tubuh tidak memberi respons pada patogen yang sama secara berkali-kali seperti saat pertama kali terinfeksi (Sokolowska et al., 2020).

Dengan demikian, ketiga fase yang telah dijelaskan dalam sistem imun non-spesifik (*innate*) dan sistem imun spesifik (*adaptive*) dapat bekerja sama dalam melawan patogen yang masuk dan berproliferasi dalam tubuh. Hal ini tergambar jelas dalam Gambar 2.2 (Sokolowska et al., 2020).

Mekanisme kerja sistem imun membutuhkan sel-sel tubuh untuk bertindak dalam menjalankan tugasnya dikenal dengan sel-sel sistem imun yang berasal dari kelompok sel-sel darah putih (leukosit). Mereka terbagi menjadi dua kelompok yang berperan dalam sistem imun nonspesifik (makrofag, APC, dan sel NK) dan sistem imun spesifik (sel limfosit B dan sel T). Sel-sel imun yang berperan di dalam aktivitas imunologi dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Aktivitas imunologi dipengaruhi sitokin yang berperan dalam sistem imun spesifik dan nonspesifik. Sitokin digunakan dalam

Tabel 2.2 Sel-Sel Sistem Imun

Sel	Keterangan
Fagosit	Memakan dan mencerna patogen/benda asing oleh makrofag, neutrophil (fagositosis).
<i>Antigen presenting cells</i> (APC)	Memproses dan menyajikan antigen ke limfosit T, contoh: sel dendritik, makrofag, sel B.
<i>Natural killer cells</i> (NK)	Sel limfosit yang kurang spesifik dan kurang memori. Membunuh sel terinfeksi virus dan sel tumor.
Sel Limfosit B (sel B)	Memperoleh dan mengekspresikan antibodi di permukaan sel berikatan pada antigen dan berdiferensiasi menghasilkan sel plasma menjadi sel pembentuk antibodi.
Sel plasma	Sel pembentuk antibodi yang diekresikan dari limfosit B.
Sel T sitotoksik (Sel T <i>killer</i> , Sel Tc)	Turunan dari sel limfosit T (CD8+) mengenali antigen asing (diekspresikan dari sel dan berikatan pada MHC-1) dan membunuh melalui pelepasan limfotoksin dan sitokin perforin. Sel T sitotoksik melepas sitokin lain yang dapat menghambat replikasi virus dan menstimulasi fagositosis.
Sel T <i>helper</i> (Th)	Turunan sel limfosit T (CD4+) menghasilkan sitokin dalam menstimulasi respons imunitas dimediasi antibodi (AMI) dan respons imun yang dimediasi sel (CMI).
Sel T memori	Berkembang setelah paparan pertama dari antigen. Menetap pada sirkulasi, mengenal antigen paparan pertama sampai bertahun-tahun, responsnya sangat cepat dan efisien penanganannya pada paparan kedua dan seterusnya
Sel T <i>supressor</i>	Sel yang dapat menurunkan dan menekan respons imunitas.

Sumber: Amalia et al. (2020)

memperantarai persinyalan terhadap respons mikrob dengan sel-sel terkait sistem imun. Sitokin yang diperoleh sistem imun nonspesifik diproduksi dari makrofag dan NK berfungsi dalam inflamasi, proliferasi, diferensiasi dan aktivasi sel makrofag. Sistem imun spesifik

memperoleh sitokin dari sel T yang berperan dalam aktivasi sel-sel imun spesifik. Sitokin yang berperan dalam mekanisme kerja sistem imun dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Sitokin yang Berperan Penting dalam Respons Imun

Sitokin	Keterangan
IL-1 (interleukin-1)	Dihasilkan pada sel makrofag, berfungsi apabila terjadi demam, makrofag, aktivasi sel T.
IL-2 (interleukin-2)	Disekresikan dari sel T <i>helper</i> , ko-stimulator terjadinya proliferasi sel T <i>helper</i> , sel T sitotoksik dan sel limfosit B, aktivasi sel NK (<i>natural killer</i>).
IL-4 (interleukin-4)	Diperoleh dari sel B, sel T, dan makrofag. Berperan dalam aktivasi sel B, supresi sel TH 1, dan diferensiasi sel TH 2.
IL-5 (interleukin-5)	Dihasilkan oleh sel mast dan T <i>helper</i> , berfungsi dalam mengaktivasi kemoatraksi pada eosinophil.
IL-6 (interleukin-6)	Diproduksi oleh sel makrofag, sel T dan endotel. Berfungsi untuk sintesis protein fase akut di hati, dan menginduksi proliferasi pada sel pembentuk antibodi.
Interferon (IFN)	Dihasilkan dari sel limfosit, makrofag, dan NK (<i>natural killer</i>). IFN mengaktivasi makrofag, sel NK (<i>natural killer</i>) dan meningkatkan respons AMI dan CMI serta berperan dalam aktivitas antivirus.
<i>Tumor necrosis factor</i> (TNF)	Dihasilkan oleh sel T <i>helper</i> dan makrofag. Berperan dalam meningkatkan aktivitas sel fagosit dan bersifat sitotoksik pada sel tumor.
Limfotoksin (LT)	Disekresi dari sel T sitotoksik. Membunuh sel melalui aktivasi enzim dan sel yang menginduksi endonuklease yang ditujukan dalam mendegradasi DNA sel (apoptosis).
Perforin	Disekresi pada sel NK (<i>natural killer</i>) dan T sitotoksik. Struktur tubular dapat melubangi lapisan lemak terhadap sel target yang mengakibatkan lisis osmotis.
<i>Transforming growth factor</i> (TGF)	Dihasilkan dari monosit dan sel T. Berguna dalam menghambat proliferasi sel B dan sel T serta menghambat aktivitas sel NK (<i>natural killer</i>).

Sumber: Iwasaki et al. (2015)

C. Imunomodulator

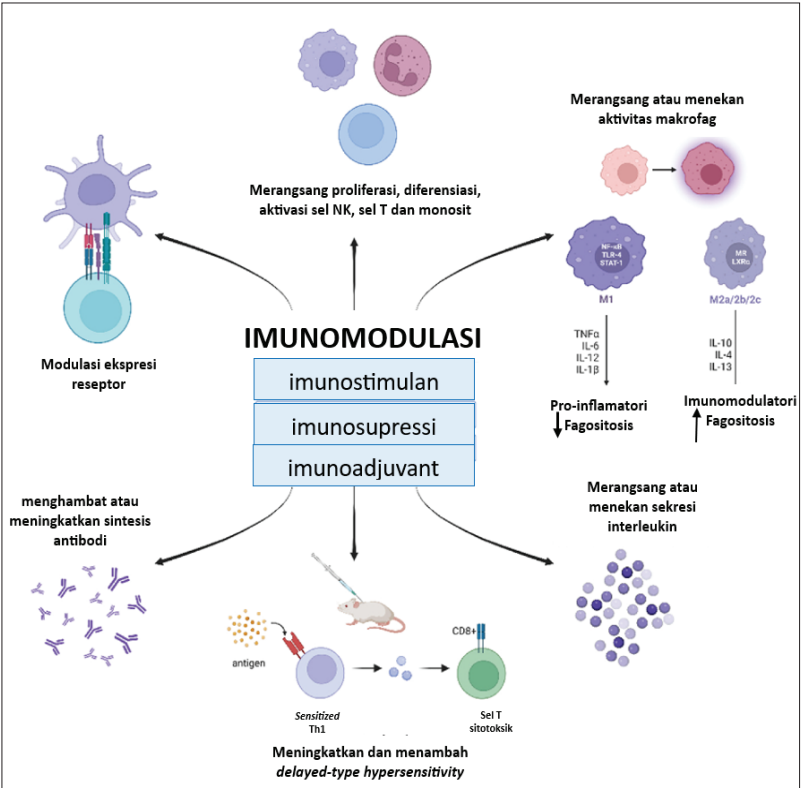
Imunomodulator adalah senyawa yang berdampak dalam memengaruhi sistem imun tubuh. Efek imunomodulator jika ditinjau terbagi atas imunostimulan dan immunosupresan. Imunomodulator memiliki fungsi untuk memperbaiki sistem imun tubuh melalui stimulasi (imunostimulan) atau menormalkan/menekan reaksi imun yang bersifat abnormal (imunosupresan) (González-Navajas et al., 2012). Imunomodulator adalah zat biologis atau sintetis yang dapat merangsang, menekan, atau memodulasi setiap aspek sistem imun, baik adaptif maupun bawaan.

Secara klinis, imunomodulator dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori berikut.

- 1) Imunoadjuvan digunakan untuk meningkatkan kemanjuran vaksin dan karenanya dapat dianggap sebagai imunostimulan spesifik. Imunoadjuvan terbukti sebagai modulator sebenarnya terhadap respons imun, bahkan telah diajukan untuk dimanfaatkan sebagai penyeleksi antara sel pembantu T1 (Th1) seluler dan humoral dan sel pembantu T2 (Th2), imunoprotektif, imunodestruktif, dan reagenik (immunoglobulin E [IgE]) versus respons imun tipe IgG, yang menimbulkan tantangan nyata bagi perancang vaksin (Alfons & Patrick, 2001),
- 2) Imunostimulan pada dasarnya tidak spesifik karena dianggap sebagai peningkatan ketahanan tubuh terhadap infeksi. Obat-obatan ini dapat bekerja baik melalui respons imun bawaan maupun adaptif. Pada individu yang sehat, imunostimulan diharapkan dapat berfungsi sebagai agen profilaksis dan promotor, yaitu sebagai imunopotensiator, dengan meningkatkan tingkat dasar respons imun. Pada individu dengan gangguan respons imun, obat-obatan ini diharapkan dapat bekerja sebagai agen imunoterapi. Imunostimulan diartikan sebagai suatu bahan yang mampu meningkatkan sistem imun melalui induksi atau dengan meningkatkan aktivitas dari komponen-komponennya. Imunostimulan memiliki fungsi membantu sistem kerja imun

melalui pemicu rangsangan dalam menghasilkan berbagai sel-sel imun berperan penting dengan cara meningkatkan pembentukan sitokin dan antibodi serta melakukan perbaikan fungsi fagositosis (Listiani et al., 2013).

3) Imunosupresan adalah kelompok obat yang heterogen secara struktural dan fungsional, yang sering kali diberikan secara bersamaan dalam sebagai bagian terapi kombinasi untuk



Keterangan: – IL: interleukin, TNF-α: tumour necrosis factor-α, NK: natural killer cell, Th1: type 1 helper T cells

Sumber: Balasubramaniam et al., (2024)

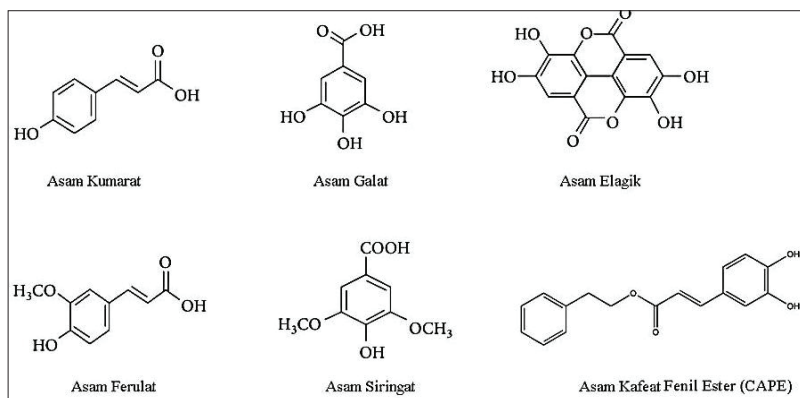
Gambar 2.3 Mekanisme imunomodulasi tanaman tradisional untuk mempertahankan homeostasis imun

Buku ini tidak diperjualbelikan.

mengobati berbagai jenis penolakan transplantasi organ dan penyakit autoimun (El-Sheikh, 2008). Imunosupresan adalah senyawa (nutrisi atau obat) yang mampu bekerja dengan menekan respons imunitas (Gambar 2.3). Obat imunosupresi digunakan pada orang yang mengidap penyakit autoimun atau menjalani transplantasi, dikarenakan efek imunosupresan yang dapat menekan respons imun (Venet et al., 2018).

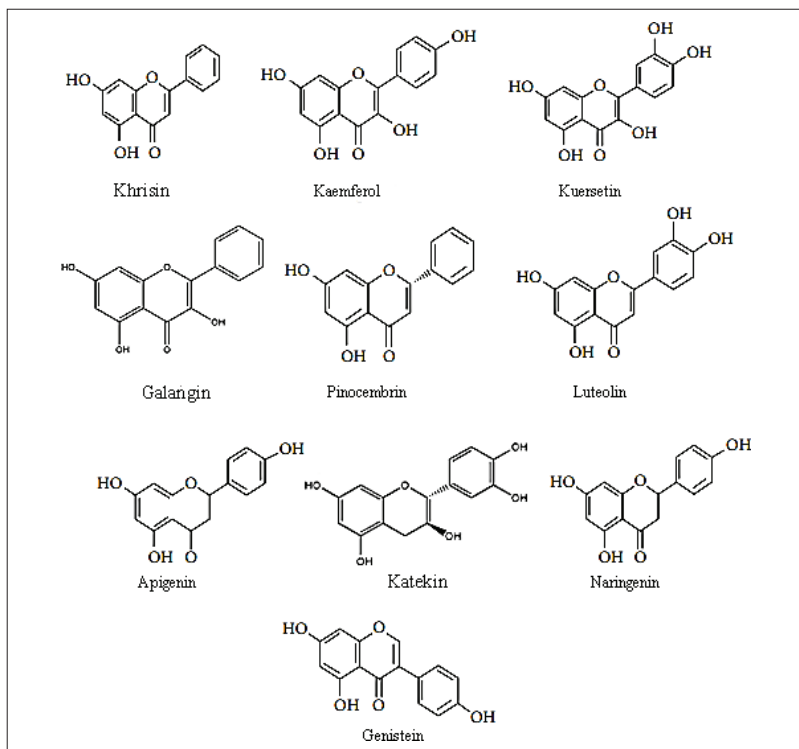
D. Senyawa Bioaktif Berperan dalam Aktivitas Imunologi

Senyawa bioaktif yang umum terdeteksi pada madu, propolis, dan *royal jelly* adalah polifenol. Berdasarkan struktur kimia, polifenol dapat dibagi menjadi flavonoid dan non-flavonoid (asam fenolik, Gambar 2.4) (Meena et al. 2020). Flavonoid adalah senyawa kimia yang larut dalam air dengan molekul rendah bobot, dibentuk oleh dua cincin benzena yang dihubungkan dengan tiga atom karbon, dan minimal memiliki dua gugus fenolik (OH). Asam fenolik (asam fenolkarboksilat) terdiri dari cincin fenolik dan memiliki minimal satu asam karboksilat organik (Afrin et al., 2018) (Gambar 2.5).



Sumber: Erejuwa et al. (2014)

Gambar 2.4 Struktur Senyawa Fenolik pada Madu



Sumber: Erejuwa et al. (2014)

Gambar 2.5 Struktur Senyawa Flavonoid pada Madu

Menurut Jaya et al., (2008) madu mengandung senyawa flavonoid yang mampu meningkatkan sistem imun pada tubuh secara seluler ataupun humoral. Flavonoid adalah golongan senyawa pada tumbuhan yang mempunyai banyak aktivitas biologi, salah satunya sebagai imunostimulator.

Arsani (2010) menyatakan bahwa flavonoid mampu memberikan efek terhadap sel B, sel T, NK (*nature kill*), makrofag, eosinofil, basofil, neutrofil, mast dan platelet. Flavonoid dapat berdampak dalam sistem enzim yang digunakan pada sinyal transduksi dan aktivasi sel sistem

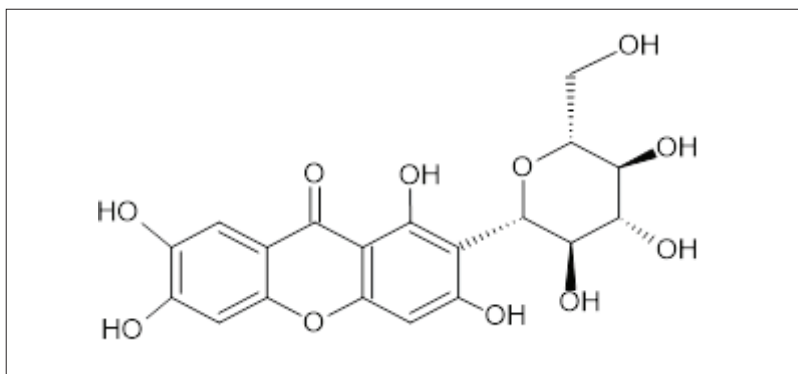
imun seperti treonin kinase, tirosin kinase, fosfolipase C, fosfolipase A2, lipooksigenase, dan sebagainya.

Madu mengandung senyawa luteolin, kuersetin, katekin, khrisin, galangin, genistein, CAPE yang memiliki aktivitas imunologi dengan meningkatkan jumlah limfosit sel T dan sel B, neutrofil dan imunoglobulin (Masad et al., 2021). Senyawa bioaktif alami yang berasal dari produk berbasis tanaman dan hewan dikenal karena aktivitas imunomodulator biologisnya. Senyawa ini memiliki efek pleiotropik sistemik, efek samping minimal, dan toksisitas yang sangat rendah. Berbagai kelompok senyawa bioaktif alami ini, seperti flavonoid, triterpenoid, dan fitosterol, menunjukkan efek imunomodulator pada jalur molekuler yang terlibat dalam respons imun terhadap berbagai kondisi penyakit dan berperan sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, antimitogenik, antimikrob, antivirus, antitumor, antialergi, neuroprotektif, dan kardioprotektif.

Di antara senyawa bioaktif pada madu, propolis, dan *royal jelly* yang telah banyak ditemukan dalam literatur-literatur ilmiah di antaranya mangiferin, kuersetin, luteolin, khrisin, katekin, asam kafeat fenil ester (CAPE), galangin, 10-hidroksi-trans-2-dekanoat, dan 3,10 asam dihidroksi dekanoat. Senyawa-senyawa tersebut akan dijelaskan secara singkat dalam ulasan berikut.

1. Mangiferin

Mangiferin termasuk dalam klasifikasi xanton (termasuk dalam klasifikasi polifenol), yang disintesis dalam beberapa sistem alami, termasuk tanaman, lumut, jamur, dll. (Dutta et al., 2023). Mangiferin (1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone-C-2- β -D-glucoside) merupakan salah satu senyawa derivat xanton, yaitu C-glikosil xanton (Gambar 2.6). Mangiferin sangat berpotensi dikembangkan karena memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti antihiperlipidemia, neuroprotektif, antidiabetes, antiinflamasi, imunomodulator, antialergi, dan antikanker (Sahoo et al., 2015).



Gambar 2.6 Struktur Mangiferin

2. Kuersetin

Kuersetin (nama sistemik: 3,5,7-trihydroxy-2-(3,4-dihydroxy phenyl)-4Hchromen-4-one) merupakan senyawa dari kelompok flavonoid yang termasuk dalam keluarga polifenol. Kuersetin diisolasi dari sayuran dan buah-buahan seperti bawang, tomat, selada, kembang kol, paprika, *dill*, ketumbar, *lovage*, apel, aprikot, anggur, *cranberry*, dan *black chokeberry*.

Kuersetin merupakan salah satu senyawa dari golongan flavanol dari flavonoid (Gambar 2.5). Kuersetin dan glikosidanya berada dalam jumlah sekitar 60–75% dari flavonoid. Kuersetin memiliki manfaat sebagai antivirus, immunosupresan, antialergi, antiinflamasi, antikanker, antihipertensi, dan antioksidan yang kuat (De Santis et al., 2016).

3. Luteolin

Luteolin adalah tetrahidroksiflavon dengan keempat gugus hidroksi berada di posisi 3', 4', 5, dan 7 yang termasuk golongan flavonoid (Gambar 2.4). Senyawa ini memiliki potensi aktivitas antioksidan, antiinflamasi, penginduksi apoptosis, antialergi, antineoplastik dan imunomodulator (Xia et al., 2016).

Luteolin (3', 4', 5, 7-tetrahydroxy flavone, Gambar 2.5) adalah *flavone* yang ditemukan dalam beberapa buah, sayur, dan rempah

(Imran et al., 2019; Lopez-Lazaro, 2009). Beberapa penelitian melaporkan bahwa luteolin memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk modulasi stres oksidatif, penangkal ROS, sifat antiinflamasi, antiinfeksi, dan antimikrob (Baek et al., 2016, 2017). Luteolin telah digunakan dalam pengobatan penyakit seperti gangguan inflamasi, hipertensi, dan kanker (Lin et al., 2008; Rakha et al., 2022).

Dari 33 penelitian yang ditinjau dari tahun 2002 hingga 2022 (Vajdi et al., 2023), sebagian besar artikel menunjukkan bahwa luteolin memiliki peran potensial dalam mengurangi faktor inflamasi dan stres oksidatif pada sel *line* dan hewan. Luteolin menghambat ekspresi TLR-4 dengan mengikat MD-2. Oleh karena itu, luteolin mencegah aktivasi faktor lain seperti NF- κ B dan MAPK yang menyebabkan produksi faktor inflamasi. Selain itu, penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa luteolin mengurangi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh sepsis dengan mengatur respons imun seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit.

4. Khrisin

Khrisin disebut juga 5,7-dihidroksiflavon merupakan senyawa golongan flavon turunan dari flavonoid yang terdapat di dalam madu dan propolis (Gambar 2.4). Khrisin memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antikanker dan imunomodulator (Mani et al., 2018).

Khrisin (5,7-*dihydroxyflavone*; $C_{15}H_{10}O_4$) merupakan flavonoid alami yang diperoleh dari bunga markisa, propolis dan lilin madu, serta madu (Zullkiflee et al., 2022). Khrisin memiliki berbagai macam aktivitas farmakologis, termasuk anti-inflamasi (Spencer et al., 2012), antibakteri (Lee et al., 2012), antioksidan (Rashid et al., 2013), antivirus, imunomodulator (Al-Hatamleh et al., 2020), antitumor (Pick et al., 2011), hipoglikemik, dan aktivitas lainnya (Jiang et al., 2014). Beberapa jalur persinyalan dalam kanker, termasuk PI3K-Akt, Ras-Raf-MAPK, Wnt- β -catenin, *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), STAT, dan Notch, semuanya dimodifikasi oleh khrisin membatasi proliferasi sel, invasi, angiogenesis, dan metastasis (Lee et al., 2007; Xia

et al., 2015; Gao et al., 2013). Khrisin memodifikasi peradangan saluran napas dengan mengatur polarisasi Th1/Th2 melalui penghambatan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan NF-κB (Du et al., 2012).

5. Katekin

Katekin adalah senyawa bioaktif dengan kerangka flavan-3-ol golongan flavonoid (Gambar 2.4) yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Senyawa metabolit sekunder pada katekin berkhasiat sebagai antikanker, antibakteri, antiinflamasi dan berperan dalam aktivitas imunologi (Sung et al., 2013).

Katekin merupakan fitokimia yang terdapat pada tanaman seperti daun teh, kacang-kacangan, anggur hitam, ceri, dan kakao yang memiliki berbagai aktivitas fisiologis. Dilaporkan bahwa katekin memiliki efek peningkatan kesehatan dan efek perbaikan terhadap berbagai penyakit. Selain itu, aktivitas antioksidan, pencegahan kerusakan hati, efek penurun kolesterol, dan aktivitas anti-obesitas telah dikonfirmasi melalui studi hewan dan klinis *in vivo*. Meskipun sebagian besar penyakit dilaporkan sebagai penyakit yang memediasi berbagai peradangan, mekanisme untuk memperbaiki peradangan masih belum jelas. Oleh karena itu, artikel tinjauan saat ini mengevaluasi aktivitas fisiologis dan berbagai tindakan farmakologis katekin dan menyimpulkan dengan mengonfirmasi efek perbaikan pada respons peradangan.

6. Asam Kafeat Fenil Ester (CAPE)

Asam kafeat fenil ester (CAPE) merupakan salah satu komponen bioaktif antioksidan kuat pada ekstrak propolis (Bhimani et al., 1993; Natarajan et al., 1996) yang merupakan produk sarang resin diperoleh dari lebah madu dan berbagai sumber tumbuhan yang memiliki efek sebagai antikanker, antiinflamasi, antioksidan, dan imunomodulator (Gambar 2.4) (Anjum et al., 2013). CAPE merupakan antioksidan kuat yang berasal dari propolis lebah madu. Pengobatan tradisional telah menggunakan zat kimia yang telah dijelaskan—yaitu penghambat faktor nuklir kappa B (NF-κB) yang

terkenal—sebagai obat antiinflamasi yang efektif. CAPE memiliki efek anti-virus, anti-bakteri, anti-kanker, imunomodulatori, dan penyembuhan luka (Olgiard et al., 2021). Nama kimia CAPE adalah 2-feniletil (2 E)-3-(3,4-dihidroksifenil) akrilat (Murtaza et al., 2014). Zat ini juga disebut sebagai feniletil kafeat atau fenetil kafeat. CAPE merupakan komponen utama ekstrak propolis lebah madu dan telah digunakan dalam pengobatan tradisional sejak lama. CAPE adalah polifenol yang mengandung gugus hidroksil dalam cincin katekol, dengan rumus kimia $C_{17}H_{16}O_4$ (Natarajan et al., 2021).

7. Galangin

Galangin (GAL) merupakan senyawa flavonol yang paling sederhana 3,5,7-tri-hidroksiflavon (Gambar 2.5) yang mempunyai aktivitas metabolit sekunder dalam mengurangi stres oksidatif sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, anti-klastogenik dan memengaruhi aktivitas sistem imun (Tan et al., 2021).

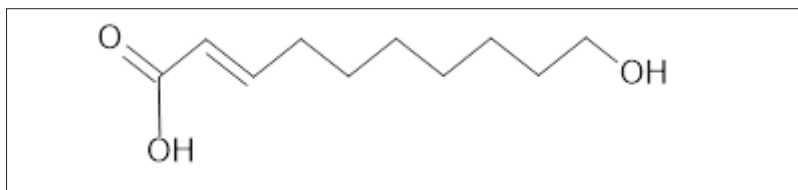
Flavonol yang disebut GAL dapat ditemukan dalam madu, propolis, *Alpinia officinarum*, dan *Helichrysum aureonitens* (Patel et al., 2012). Bahan aktif utama *Alpinia officinarum* adalah GAL. Tanaman ini telah digunakan untuk mengobati gejala-gejala seperti disentri, muntah, radang, diare, dan penurunan fungsi ginjal. GAL secara drastis mengurangi ekspresi molekul adhesi yang diaktifkan oleh TNF dalam sel endotel aorta manusia. Selama reaksi radang, GAL menurunkan transkripsi COX-2 dan ekspresi mRNA iNOS (Chen et al., 2015).

GAL ditemukan dapat menekan fosforilasi kinase yang diatur oleh sinyal ekstraseluler (ERK) dan faktor nuklir *kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B)p65, yang menghasilkan tindakan antiinflamasi. Arthritis, bronkitis inflamasi, stroke, dan disfungsi kognitif semuanya telah diobati dengan GAL. Tinjauan saat ini bertujuan untuk menunjukkan sifat antiinflamasi GAL dan efek perlindungannya dalam mengobati berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit jantung, otak, kulit, paru-paru, hati, dan penyakit radang usus.

8. Senyawa 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat

Karakteristik dari senyawa *royal jelly* adalah asam trans-10- hidroksi-2-dekanoat. Senyawa 10-HDA merupakan kriteria utama dalam *quality control* untuk penentuan *royal jelly*. 10-HDA memiliki aktivitas dalam senyawa bioaktif dalam menghambat pertumbuhan sel tumor (antitumor), antioksidan, antiinflamasi dan antialergi (Fan et al., 2020).

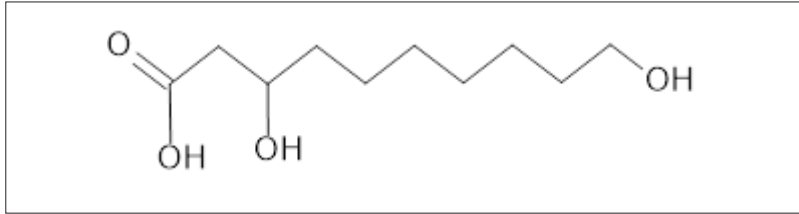
Asam 10-hidroksi-trans-2-dekanoat (10H2DA; “asam *royal jelly*”) (Gambar 2.7) merupakan komponen lipid utama dalam *royal jelly*. Beberapa aktivitas farmakologis 10H2DA telah dilaporkan: anti-tumor, antibiotik, imunomodulator, estrogenik, dan neurogenik. Baru-baru ini telah diungkapkan efek penghambatan 10H2DA pada sinyal imun bawaan. Meskipun ada kemajuan yang cukup berarti dalam studi tentang sinyal imun bawaan setelah identifikasi reseptor *toll-like* sebagai reseptor imun bawaan, hanya sedikit studi yang melaporkan efek 10H2DA pada sinyal imun bawaan.



Gambar 2.7 Struktur 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat

9. Senyawa 3,10 Asam Dihidroksi Dekanoat

Senyawa 3,10 asam dihidroksi dekanoat (3,10 DDA) merupakan asam lemak jenuh yang diisolasi dari *royal jelly* dan memiliki aktivitas bioaktif berperan dalam aktivitas imunomodulator, antivirus, dan antitumor (Ahmad et al., 2020). Struktur senyawa 3,10 DDA dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur 3,10 Asam Dihidroksi Dekanoat

E. *Stem Cell* (Sel Punca) dan Aktivitas Imunologi

Sel punca adalah sel primal yang dianggap sebagai progenitor lebih dari 200 jenis sel yang ada dalam tubuh orang dewasa. Semua sel punca adalah sel yang tidak terspesialisasi (tidak berdiferensiasi) yang secara khas memiliki tipe garis keturunan yang sama. Sel jenis ini memiliki kemampuan mempertahankan proses pembelahan sepanjang hidup dan menghasilkan sel-sel yang dapat terspesialisasi dan menggantikan sel-sel yang mati atau hilang. Berdasarkan definisi tersebut, sel punca mensyaratkan dua sifat, yaitu pembaruan diri dan potensi tak terbatas. Pembaruan diri berarti kemampuan untuk melalui banyak siklus pembelahan sel sambil mempertahankan keadaan tidak berdiferensiasi, sedangkan potensi tak terbatas berarti kapasitas untuk berdiferensiasi menjadi semua jenis sel dewasa.

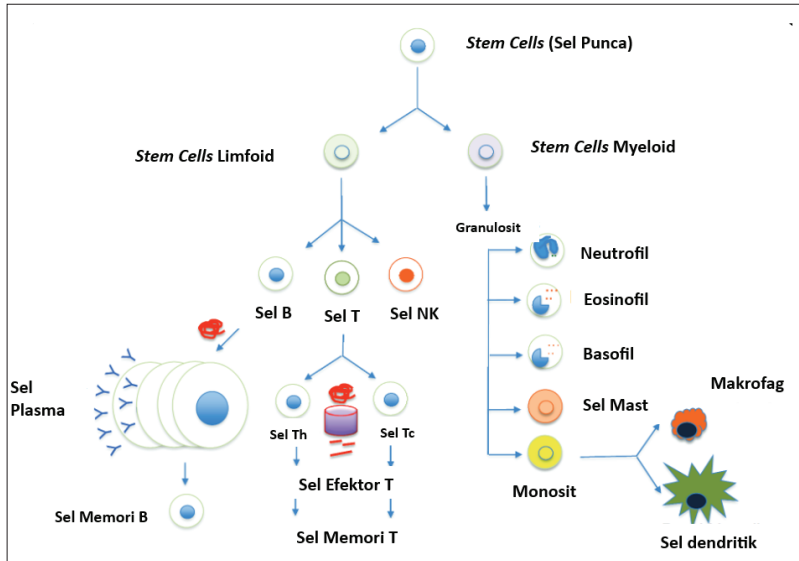
Terdapat dua kategori besar sel punca, yaitu sel punca embrionik yang berasal dari blastokista dan sel punca dewasa yang ditemukan dalam jaringan dewasa. Dalam embrio yang sedang berkembang, sel punca mampu berdiferensiasi menjadi semua jaringan embrionik yang terspesialisasi. Pada orang dewasa, sel punca berperan sebagai sistem perbaikan bagi tubuh dengan mengganti sel-sel khusus yang rusak (Kumar et al., 2010).

Sel punca dewasa adalah sel yang belum berdiferensiasi yang berada di antara sel-sel yang telah berdiferensiasi dalam suatu jaringan atau organ. Peran utama sel punca dewasa adalah untuk memelihara dan memperbaiki jaringan tempat mereka berada. Sel punca dewasa

jarang ditemukan dan umumnya jumlahnya sedikit, tetapi dapat ditemukan di sejumlah jaringan organisme dewasa.

Salah satu tipe sel punca adalah sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell/HSC*). HSC berada di ruang sumsum tulang, tempat berinteraksi dengan lingkungan mikro yang kompleks dan dinamis. HSC adalah prekursor multipotensi yang memiliki kapasitas pembaruan diri dan kemampuan untuk meregenerasi semua jenis sel berbeda yang menyusun sistem pembentuk darah. HSC inilah yang memiliki keterhubungan dengan mekanisme imunologi makhluk hidup. Hal ini terjadi karena HSC yang diinduksi untuk berdiferensiasi kehilangan kapasitas pembaruan dirinya dan membuat satu dari dua pilihan garis keturunan yang luas. HSC dapat menjadi progenitor myeloid-eritroid umum (CMP), yang menghasilkan semua sel darah merah (garis keturunan eritroid), granulosit, monosit, dan makrofag (garis keturunan myeloid), atau dapat menjadi progenitor limfoid umum (CLP), yang menghasilkan limfosit B, limfosit T, dan sel NK. Sel myeloid dan sel NK adalah anggota sistem imun bawaan dan merupakan sel pertama yang merespons infeksi atau gangguan lainnya. Limfosit adalah anggota respons imun adaptif dan menghasilkan respons imun spesifik antigen yang disempurnakan yang juga menghasilkan memori imun.

Keterhubungan dengan sistem imun juga terlihat dari dua fitur penting dari imunitas adaptif, yaitu pengenalan spesifik dan pembentukan memori imunologis yang dapat dipanggil kembali jika inang terinfeksi patogen yang sama di kemudian hari. Sel B dan T merupakan kontributor utama imunitas adaptif (Gambar 2.9). Sel-sel ini berasal dari sumsum tulang melalui proses hematopoiesis. Sel progenitor limfoid yang menghasilkan sel B tetap berada di sumsum tulang hingga berkembang menjadi sel B dewasa, sementara sel yang menghasilkan sel T bermigrasi ke timus untuk berkembang menjadi sel T dewasa. Sel T biasanya terdiri dari dua jenis, yaitu sel T CD4+ dan sel T CD8+. Baik sel T maupun sel B memiliki reseptor permukaan yang sesuai yang bertanggung jawab untuk pengenalan antigen secara spesifik dalam sistem imun.



Sumber: Sehrawat & Rouse (2017)

Gambar 2.9 Sel Imun Berbeda yang Terlibat dalam Imunitas Antimikrob

Sel punca hematopoietik di sumsum tulang menghasilkan sel punca myeloid dan sel punca limfoid. Sel punca myeloid selanjutnya menghasilkan granulosit seperti neutrofil, eosinofil, basofil, sel mast, dan monosit. Monosit saat bermigrasi ke jaringan berbeda selanjutnya berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. Sel-sel selanjutnya bertanggung jawab untuk menyajikan antigen ke sel T untuk mengaktifkannya. Sel punca limfoid menghasilkan sel T, B, dan NK. Sel T dan B sebagian besar berfungsi sebagai komponen seluler imunitas adaptif. Sel B dapat mengenali antigen dalam bentuk aslinya untuk selanjutnya berdiferensiasi menjadi sel plasma, yang membuat molekul antibodi. Beberapa sel B yang diaktifkan selanjutnya berdiferensiasi menjadi sel B memori. Sel T mengenali antigen yang diproses oleh antigen yang disajikan terkait dengan molekul MHC (kompleks histokompatibilitas utama). Untuk mengaktifkan sel T CD8+, peptida yang berasal dari mikrob sebagian besar diproses

Buku ini tidak diperjualbelikan.

melalui jalur proteasomal untuk menghasilkan peptida yang dimuat ke molekul MHC kelas I. Antigen eksogen diambil oleh sel penyaji antigen (APC) profesional seperti makrofag dan sel dendritik untuk diproses sebagian besar oleh jalur fagolisosomal. Peptida yang disajikan dengan demikian dimuat ke molekul MHC kelas II untuk merangsang sel T CD4+. Namun, peptida yang dihasilkan dari antigen eksogen juga dapat dimuat ke molekul MHC kelas I dan mengaktifkan sel T CD8+ (Sehrawat & Rouse, 2017).



BAB 3

MADU DAN PRODUK TURUNANNYA

Apiculture adalah ilmu dan seni untuk memperpanjang, mempertahankan, dan memelihara kesehatan dengan menggunakan produk-produk yang diperoleh dari sarang lebah madu, seperti madu, roti lebah, racun lebah, serbuk sari lebah, propolis, dan *royal jelly*. Beberapa tahun terakhir telah terlihat berkembangnya penggunaan produk-produk lebah dalam pengobatan tradisional dan modern. Saat ini, banyak penelitian yang ditujukan untuk mengkaji manfaat langsung terhadap kesehatan dan sifat-sifat farmakologis dari produk-produk lebah ini. Hal ini terjadi karena khasiatnya yang mengarah pada peningkatan pengembangan nutrasetika dan pangan fungsional dari produk-produk tersebut. Efek-efek ini berkontribusi positif terhadap pemeliharaan kesehatan yang sangat baik dan pengurangan penyakit kronis (Moniruzzaman et al., 2012).

Produk lebah alami (madu, propolis, dan *royal jelly*) umumnya dianggap sebagai sumber senyawa bioaktif berkualitas tinggi yang memiliki potensi biomedis yang mengesankan. Efek terapeutik dari produk ini dikaitkan dengan komposisi bioaktif dan sumber tanaman tempat produk tersebut berasal. Tinjauan ini akan berfokus pada

Buku ini tidak diperjualbelikan.

potensi manfaat kesehatan dan mekanisme kerja produk-produk lebah, di antaranya madu, propolis, dan *royal jelly*.

A. Madu

Standar Nasional Indonesia 01-3545-2013 mengartikan madu berupa cairan alami berasa manis diperoleh lebah yang berasal dari bagian tanaman. Madu diperoleh dari berbagai jenis tanaman. Madu diartikan sebagai cairan manis alami dihasilkan dari nektar tanaman yang diolah pada lebah pekerja dan menghasilkan madu yang terdapat pada sarang lebah (Pavlova et al., 2018).

Madu berasal dari nektar pada bunga yang bermekaran atau pada cairan mengalir di kulit dan daun pada tanaman. Lebah memfermentasikan nektar dalam perut lebah yang mengubah sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa dengan enzim invertase dari tenggorokan lebah. Lebah menutupi sel menggunakan malam untuk mematangkan madu. Hal ini dilakukan selama tiga sampai tujuh hari (Johnson et al., 2015).

Madu memiliki rasa, warna, dan bau yang dipengaruhi dari sumber cairan bunga dan tanaman sebagai habitat lebah madu. Berbagai macam jenis madu ditentukan berdasarkan suhu, curah hujan, serta perubahan musim dan iklim (Kwakman & Zaat, 2012). Spesies lebah di dunia bermacam-macam, berasal dari genus *Apis* dan *Trigona*. Spesies lebah bergenus *Apis* terdiri dari *Apis dorsata*, *Apis mellifera*, *Apis indica*, *Apis laboriosa*, *Apis andreniformis*, *Apis florea*, *Apis nigrocincta*, *Apis nuluensis*, dan *Apis koschevnikovi* (Kumar et al., 2014).

Selain lebah bergenus *Apis*, terdapat lebah penghasil madu bergenus *Trigona*. Lebah *Trigona* merupakan lebah yang dikenal sebagai *stingless bee* yang artinya tidak memiliki sengat. Lebah *Trigona* berasal dari Asia yang berwarna hitam dan mempunyai ukuran tubuh relatif lebih kecil dari pada lebah *Apis*. Spesies lebah *Trigona* melakukan hidup secara berkoloni atau sosial, tetapi ada beberapa spesies lebah *Trigona* ditemukan hidup soliter (Yaacob et al., 2018).

Madu yang dihasilkan lebah *Trigona* memiliki karakteristik khas, yaitu berasa asam dan tahan terhadap fermentasi. Hal ini dikarenakan lebah *Trigona* lebih banyak mengandung air daripada lebah *Apis*. Produksi madu *Trigona* lebih sedikit jika dibandingkan madu *Apis*. Kualitas madu dipengaruhi oleh kadar air, makin tinggi kadar air yang diperoleh madu, dapat berdampak dalam daya penyimpanan madu (Kwakman et al., 2012). Madu memiliki kandungan kadar air dengan maksimal 22% dan tingkat keasaman maksimal 50 mL NaOH/kg (SNI, 2013).

Madu telah dilaporkan mengandung kurang lebih 200 senyawa seperti senyawa campuran kompleks pada gula dan sejumlah kecil unsur lain, seperti vitamin, protein, mineral, enzim, asam organik, asam fenolik, dan kandungan senyawa flavonoid. Golongan senyawa flavonoid di antaranya flavon (luteolin dan khrisin), flavonol (kuersetin, kaemferol, dan pinobaksin), isoflavon (genistein), flavanon (naringenin, pinosembrin, dan hesperetin), dan antosianidin dianggap sebagai komponen metabolit yang bertanggung jawab dalam bioaktivitas madu (Chua et al., 2013).

Pigmen yang terdapat dalam madu di antaranya adalah karotenoid, antosianin, flavonoid, dan β -karoten. Vitamin yang terkandung di dalam madu adalah riboflavin (B2), tiamin (B1), piridoksin (B6), asam askorbat (C), asam pantotenat niasin, sianokobalamin, asam folat, biotin, dan vitamin K. Madu memiliki protein yang utama berupa enzim invertase, α - dan β -amilase, katalase, glukosa oksidase, fosfatase, diastase, dan peroksidase (Chayati & Miladiyah, 2019).

Tabel 3.1 Komposisi Kimia Madu (Gula, HMF dan Mineral)

Komposisi	Jumlah
Air (g)	17,1
Kalori (kkal)	304
Karbohidrat total (g)	82,4
Fruktosa (g)	38,5
Glukosa (g)	31,0

Komposisi	Jumlah
Maltosa (g)	7,2
Sukrosa (g)	1,5
Asam Amino/Protein	0,5
HMF (mg)	3
Kalsium (mg)	4,4–9,2
Kalium (mg)	13,2–16,8
Tembaga (mg)	0,003–0,1
Besi (mg)	0,06–1,5
Magnesium (mg)	1,2–3,5
Mangan (mg)	0,02–0,4
Fosfor (mg)	1,9–6,3
Sodium (mg)	0,0–7,6
Zink (mg)	0,03–0,4
Asam askorbat (mg)	2,2–2,4

Sumber: Alvazer-Suarez et al. (2013)

Beberapa senyawa asam organik yang ada di dalam madu adalah asam butirat, asam format, asam asetat, asam laktat, asam folat, asam suksinat, asam malat, asam glukonat, dan asam sitrat. Asam organik utama yang dimiliki madu adalah asam sitrat dan asam glukonat. Mineral paling utama yang telah diketahui terdapat pada madu adalah kalsium, klorin, magnesium, fosfor, kalium, natrium, belerang, dan mineral lainnya (Tabel 3.1) (Aurongzeb & Kamran Azim, 2011).

B. Propolis

Lebah *Trigona* lebih banyak menghasilkan propolis yang berfungsi untuk perlindungan terhadap serangan predator. Lebah *Apis* memiliki produksi propolis dalam jumlah sedikit. Propolis diartikan sebagai bahan perekat bersifat resin yang dihasilkan oleh lebah pekerja yang berasal dari kuncup bunga, kulit batang, serta bagian lain tanaman untuk membangun dan memelihara sarangnya. Propolis memiliki

warna kuning hingga kecokelatan, bahkan ada yang transparan digunakan dalam pengobatan (Król et al., 2013).

Saat ini, propolis merupakan obat alami yang banyak ditemukan di toko makanan kesehatan dalam berbagai bentuk untuk penggunaan topikal. Propolis juga digunakan dalam kosmetik atau sebagai pengobatan alternatif yang populer untuk pengobatan sendiri berbagai penyakit. Aplikasi propolis saat ini meliputi formulasi untuk sindrom pilek (infeksi saluran pernapasan atas, flu biasa, dan infeksi mirip flu), serta sediaan dermatologis yang berguna dalam penyembuhan luka, pengobatan luka bakar, jerawat, herpes simpleks dan genitalis, dan neurodermatitis. Propolis juga digunakan dalam obat kumur dan pasta gigi untuk mencegah karies dan mengobati radang gusi dan stomatitis. Propolis banyak digunakan dalam kosmetik dan makanan serta minuman kesehatan. Propolis tersedia secara komersial dalam bentuk kapsul, larutan obat kumur, krim, pelega tenggorokan, bubuk, dan dalam banyak produk murni yang lilinnya telah dihilangkan. Karena sifat antimikrob, antivirus, dan antioksidannya, propolis banyak digunakan dalam pengobatan manusia dan hewan, farmakologi, dan kosmetik.

Propolis memiliki kandungan gizi mikro yang utama seperti vitamin (A, B, dan C), mineral (Ca, Mg, Na, Fe, Mn, Cu, dan Zn), serta enzim suksinat dehidrogenase (Halim et al., 2012). Kandungan senyawa kimia yang terdapat pada propolis adalah flavonoid (galangin dan khrisin), steroid, terpenoid, asam fenolat dan esternya, serta asam- asam amino (arginin). Senyawa bioaktif pada propolis, yaitu senyawa CAPE (*caffeic acid phenethyl ester*), berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh dikarenakan berpotensi sebagai antivirus, antibakteri, antioksidan, antifungi, antikanker, antiinflamasi, dan imunomodulator. Senyawa fenolik pada propolis dapat berpotensi untuk menghambat proliferasi pada sel T, memproduksi limfokin, dan aktivasi NF- κ B (Omene et al., 2013).

Propolis merupakan campuran kompleks yang terbuat dari senyawa yang dilepaskan lebah dan berasal dari tumbuhan. Secara umum, propolis mentah terdiri dari sekitar 50% resin, 30% lilin,

Buku ini tidak diperjualbelikan.

10% minyak asiri, 5% serbuk sari, dan 5% berbagai senyawa organik (Burdock, 1998; Park et al., 2002; Pietta et al., 2002). Lebih dari 300 konstituen diidentifikasi dalam sampel yang berbeda (Marcucci 1995; Park et al., 2002 Pietta et al., 2002; De Castro, 2001) dan jenis senyawa kimia baru juga dikenal selama proses karakterisasi kimia propolis (Alencar et al., 2007; Bankova et al., 2000; Banskota et al., 2001). Proporsi berbagai zat yang ada dalam propolis bergantung pada tempat dan waktu pengumpulannya. Banyak metode analisis telah digunakan untuk pemisahan dan identifikasi konstituen propolis dan zat yang diidentifikasi termasuk dalam kelompok senyawa yang secara kimia mirip seperti polifenol; asam benzoat dan turunannya; alkohol sinamat dan asam sinamat serta turunannya; hidrokarbon seskuiterpena dan triterpena; turunan benzaldehida; asam lain dan turunannya; alkohol, keton, dan senyawa heteroaromatik; alkohol terpena dan seskuiterpena dan turunannya; hidrokarbon alifatik; mineral; sterol dan hidrokarbon steroid; gula, dan asam amino (Walker & Crane, 1987). Seperti yang diharapkan, senyawa volatil (yang diproduksi oleh tanaman sumber) hadir dalam jumlah rendah (De Castro, 2001). Gula diduga masuk secara tidak sengaja selama proses pembuatan propolis dan/atau saat lebah melewati resin. Beberapa senyawa umum dalam semua sampel propolis menentukan karakteristik sifatnya. Propolis dari berbagai sumber mengandung berbagai konstituen. Hal ini terlihat dari variasi konstituen yang terdapat pada sampel propolis yang berasal dari berbagai tempat dan sumber tanaman yang berbeda (Ghisalberti, 1979). Selain itu, asal geografis sampel propolis yang berbeda juga memperlihatkan aktivitas biologis yang bervariasi karena kondisi iklim yang berbeda (Kujumgiev, 1999). Senyawa utama penting yang bertanggung jawab atas aktivitas biologis adalah polifenol, asam aromatik, dan asam diterpenik, tetapi sangat sedikit jenis propolis yang berbeda dalam senyawa bioaktif utamanya. Komposisi yang berbeda juga terkait dengan flora spesifik wilayah dan perlakuan bahan baku.

Propolis adalah zat yang lembut, lentur, dan lengket pada suhu 25°C hingga 45°C. Sementara itu, dalam kondisi beku, propolis menjadi keras dan rapuh. Propolis akan tetap rapuh setelah kondisi

tersebut bahkan pada suhu yang lebih tinggi. Di atas 45°C, propolis akan menjadi makin lengket dan kenyal. Propolis akan menjadi cair pada suhu 60°C hingga 70°C, tetapi untuk beberapa sampel, titik lelehnya dapat mencapai 100°C.

Struktur propolis kompleks sehingga tidak dapat digunakan secara langsung. Propolis diekstraksi secara komersial dengan pelarut yang sesuai. Pelarut yang paling umum digunakan untuk ekstraksi adalah air, metanol, etanol, kloroform, diklorometana, eter, dan aseton. Banyak komponen bakterisida yang larut dalam air atau alkohol (Kumar et al., 2008) yang seharusnya menghilangkan bahan *inert* dan mengawetkan senyawa yang diinginkan. Komposisi propolis bergantung pada wilayah geografis dan metode ekstraksi (Marcucci, 1995).

C. Royal Jelly

Royal jelly (RJ) merupakan cairan putih yang diperoleh dari kelenjar *hypopharyngeal* pada lebah madu pekerja yang digunakan untuk makanan larva lebah sampai berumur tiga hari, yang selanjutnya diganti dengan *bee pollen* yang dicampur dengan madu (Khazaei et al., 2018). *Royal jelly* diartikan sebagai cairan berwarna putih kekuningan, memiliki rasa asam, dan tekstur seperti jelly yang dikeluarkan dari kelenjar ludah hipofaring dan mandibula pada lebah madu pekerja berusia 5–14 hari dan sebagai sumber makanan ratu lebah (Ahmad et al., 2020).

Royal jelly adalah sekresi mirip susu dari lebah madu (*Apis mellifera*) yang digunakan untuk memberi makan larva di sarang lebah. Larva yang akan menjadi ratu (betina yang subur) diberi makan sekresi *royal jelly* dalam jumlah besar dan sampai berkembang sepenuhnya. *Royal jelly* dipanen dari sel-sel ratu lebah individu di sarang lebah madu dan digunakan sebagai emolien dalam krim topikal serta suplemen makanan untuk khasiat obat. *Royal jelly* terdiri dari air, protein, asam amino, asam lemak, karbohidrat sederhana, vitamin, dan mineral. Komponen aktif yang merangsang dan memodulasi perkembangan larva diyakini sebagai serangkaian

Buku ini tidak diperjualbelikan.

major royal jelly proteins (MRJP). MRJP ini mengubah metilasi DNA yang mengakibatkan perubahan ekspresi gen yang bertanggung jawab atas perkembangan larva secara epigenetik dan didorong oleh nutrisi. *Royal jelly* digunakan secara topikal dalam krim dan secara oral dalam suplemen makanan yang konon bermanfaat untuk kesehatan. Dasar klaim ini belum dibuktikan, tetapi penelitian *in vitro* dan hewan menunjukkan bahwa komponen RJ memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan. *Royal jelly* umumnya ditoleransi dengan baik tanpa efek samping kecuali reaksi alergi yang jarang terjadi terutama pada pasien dengan riwayat asma atau penyakit atopik. Reaksi hipersensitivitas dapat mencakup urtikaria, pruritus, eritema, edema laring, sesak dada, hipotensi, kardiovaskular, dan dalam kasus yang jarang terjadi, kematian. Reaksi yang muncul dalam beberapa menit setelah konsumsi kemungkinan besar disebabkan oleh alergi terhadap salah satu protein utama RJ.

Royal jelly merupakan salah satu makanan fungsional paling menarik yang telah lama menjadi produk komersial, khususnya dalam dietetika dan kosmetik, di banyak negara. RJ merupakan sekresi kental dan seperti susu dari kelenjar hipofaring dan mandibula lebah pekerja muda (*Apis mellifera* L.) dan digunakan untuk memberi makan larva (Isidorova et al., 2009). Lebah madu ratu diberi makan RJ selama periode larva, sedangkan lebah madu perawat diberi makan RJ hanya selama 3 hari (Simuth, 2001; Srisuparbh et al., 2003).

Banyak penelitian tentang aktivitas biologis serta komposisi kimia RJ telah dilakukan. Mengingat sifat biologisnya yang luar biasa, RJ memiliki daya tarik komersial yang besar dan saat ini digunakan di banyak sektor, mulai dari industri farmasi dan makanan hingga sektor kosmetik dan manufaktur. Hal ini mengakibatkan impor skala besar di negara-negara yang produksinya tidak cukup untuk memenuhi permintaan domestik. Oleh karena itu, kemampuan penelitian perlu diperkuat untuk memungkinkan evaluasi kualitatif dan kuantitatif yang andal terhadap berbagai komponen dan penerapan uji analitis pada produk yang tersedia secara komersial.

RJ banyak digunakan sebagai kosmetik atau suplemen makanan karena dipercaya memiliki efek yang sama pada manusia seperti pada lebah madu. RJ telah terbukti memiliki beberapa aktivitas farmakologis pada hewan percobaan, termasuk aktivitas vasodilatasi dan hipotensi (Shinoda et al., 1978), peningkatan laju pertumbuhan (Kawamura, 1961), aksi disinfektan (Yatsunami & Echigo, 1985), aktivitas antitumor (Tamura et al., 1987; Townsend et al., 1961), aktivitas antihiperkolesterolemia (Nakajin et al., 1982), dan aktivitas antiinflamasi (Fujii et al., 1990). Selain itu, fungsi antipenuaan (Iannuzzi, 1990; Inoue et al., 2003; Rembold, 1965), hipoglikemik (Dixit & Patel, 1964; Fujii et al., 1990; Kramer et al., 1977), dan antitumor (Townsend et al., 1961, 1959), adalah beberapa sifat yang dikaitkan dengan RJ. Analisis komposisi kimia telah menunjukkan bahwa RJ terdiri dari sejumlah besar zat bioaktif seperti 10-HDA, protein antibakteri (Fujiwara et al., 1990), faktor perangsang perkembangan organ genital pada tikus jantan (Kato et al., 1988), dan protein 350 kDa (Watanabe et al., 1998) yang merangsang proliferasi monosit manusia. Oleh karena itu, RJ telah banyak digunakan dalam produk medis komersial, makanan kesehatan, dan kosmetik di banyak negara (Nagai et al., 2001). Nagai dan Inoue (2004) menyelidiki sifat fungsional dan antioksidan ekstrak air (WSR) dan ekstrak alkali (ASR) yang dibuat dari RJ segar. Hasilnya masing-masing sekitar 8,3% dan 6,3% berdasarkan berat kering. Kadar senyawa fenolik total adalah 21,2 dan 22,8 lg/mg bubuk RJ. Aktivitas antioksidan, pada kedua ekstrak, meningkat tergantung pada konsentrasi sampel. Aktivitas penangkalan terhadap radikal superoksida WSR dan ASR tinggi, dan aktivitasnya pada 100 mg/mL sama dengan asam askorbat 5 mM. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi protein dan fenolik dalam RJ memiliki aktivitas antioksidan dan kemampuan penangkalan yang tinggi terhadap spesies oksigen aktif. Berbagai macam senyawa polifenol, termasuk flavonoid dan turunan asam sinamat, hadir dalam RJ yang konsentrasinya bergantung pada berbagai faktor, termasuk spesies tanaman yang digunakan oleh lebah, kesehatan tanaman, musim, dan faktor lingkungan (Gomez-Caravaca et al., 2006; Kucuk et al., 2007).

Flavonoid utama yang hadir dalam RJ meliputi flavonol (misalnya kuersetin, kaempferol, galangin, dan fisetin), flavanon (misalnya pinosembrin, naringin, dan hesperidin), serta flavon (misalnya, apigenin, akasetin, khrisin, dan luteolin). Telah diketahui bahwa sifat antioksidan flavonoid dapat diprediksi dengan menyelidiki ketersediaan hidrogen fenolik sebagai penangkal radikal donor hidrogen menurut struktur kimianya (Buratti et al., 2007; Liu et al., 2008).

Kandungan utama *royal jelly* adalah protein *royal jelly* yang kaya asam amino esensial untuk meningkatkan proliferasi sel limfoid sebagai imunomodulator dan efek antialergi. Selain itu, protein *royal jelly* memberikan efek peningkatan kesehatan dengan meningkatkan kekebalan tubuh (Ahmad et al., 2020). Fungsionalitas *royal jelly* berhubungan langsung dengan *major royal jelly proteins* (MRJP) yaitu, MRJP 1 (43%) dan MRJP 2 (11%). Komponen utama *royal jelly* adalah air yang berkisar antara 60% hingga 70%, diikuti oleh 11–23% karbohidrat, 9–18% protein, lipid (terutama asam 10-hidroksi-2-dekanoat), 4–8% vitamin dan garam mineral, serta 0,8–3%, asam amino, protein, gula, vitamin (tiamin, niasin, riboflavin), dan mineral (zat besi dan kalsium) (Fratini et al., 2016).

Komposisi RJ mengandung berbagai protein, seperti asam amino, asam organik, steroid, ester, fenol, gula, mineral, elemen jejak, dan unsur-unsur lainnya. Selain itu, komposisi RJ bervariasi tergantung pada kondisi musiman dan regional. Pada tahun 1980-an, sebuah kelompok kerja diadakan di Italia yang mencurahkan banyak perhatian pada komposisi RJ (Antinelli et al., 2003; Boselli et al., 2003; Lercker et al., 1981, 1982, 1986). Komposisi komponen utama RJ, protein, karbohidrat, dan lipid banyak dilaporkan dalam literatur (Bonomi et al., 1986; Garcia-Amoedo & Almeida-Muradian, 2007; Pourtallie et al., 1990; Takenaka & Echigo, 1980).

Secara kimia, RJ segar terdiri dari air (50–70%), protein (9–18%), karbohidrat (7–18%), lemak (3–8%), garam mineral (sekitar 1,5%) dan sejumlah kecil polifenol dan vitamin. Produk beku-kering

mengandung <5% air, 27–41% protein, 22–31% karbohidrat, dan 15–30% lemak (Sabatini et al., 2009).

Nilai-nilai yang diperoleh oleh berbagai penulis cukup sejalan, meskipun terdapat variabilitas tinggi yang ditunjukkan untuk beberapa parameter (gula dan lipid). Perlu diingat bahwa temuan yang dilaporkan mengacu pada jumlah sampel yang berbeda yang diambil di tempat yang berbeda dan pada waktu produksi yang berbeda dan bahwa metode pengambilan sampel dan analisis yang berbeda digunakan. Selain itu, RJ secara alami tidak homogen. Analisis sampel RJ dari asal geografis yang berbeda tidak menunjukkan perbedaan dalam komposisi untuk membedakan satu produk dari yang lain. Namun, dapat juga ditegaskan bahwa kondisi lingkungan tidak secara signifikan memengaruhi komponen utama (Sabatini et al., 2009).



BAB 4

MEKANISME KERJA AKTIVITAS IMUNOLOGI

Modulasi sistem imun memainkan peran penting dalam pengelolaan proses kesehatan dan penyakit dalam tubuh manusia. Pentingnya sistem imun berasal dari kebutuhan untuk menghilangkan dan memodulasi mikroorganisme patogen dan nonpatogen yang dapat menghambat kemampuan tubuh untuk mempertahankan homeostasis. Selain sistem imun inang yang berfungsi, keberadaan mikrobioma bakteri nonpatogen diperlukan untuk mempertahankan efek simbiosis yang tepat. Dari 35 triliun sel dalam tubuh manusia, setengahnya berasal dari garis keturunan manusia dan setengahnya lagi dari garis keturunan mikrob (Sender et al., 2016).

Sistem imun sangat penting untuk memberikan perlindungan terhadap patogen. Inang dengan fungsi imun yang terganggu atau lemah lebih rentan terhadap kanker atau penyakit menular. Konsumsi makanan fungsional seperti ginseng, jamur, poli- γ -glutamat, *chlorella*, dan *L. plantarum* dapat meningkatkan sistem pertahanan imunologi, yang pada gilirannya dapat membantu melindungi tubuh dari penyakit. Identifikasi lebih lanjut dari makanan fungsional baru dengan aktivitas imunomodulator dan studi mekanisme molekulernya dapat membantu dalam meningkatkan kesehatan masyarakat. Sistem

Buku ini tidak diperjualbelikan.

imun adalah jaringan yang terdiri dari berbagai struktur dan proses biologis yang melindungi inang dari patogen. Gangguan sistem imun memengaruhi kerentanan inang terhadap patogen asing dan dapat menyebabkan penyakit, seperti kanker dan infeksi virus (Frisch et al., 2001).

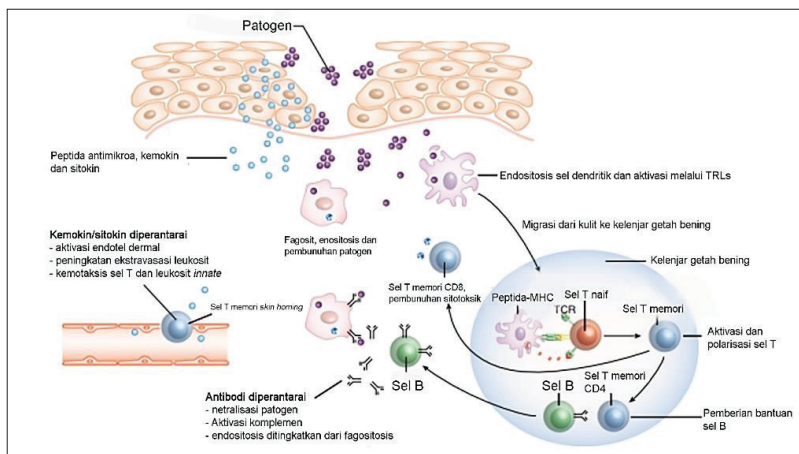
Sebuah penelitian melaporkan bahwa respons terhadap vaksin berkurang secara signifikan pada orang lanjut usia karena fungsi imun menurun seiring bertambahnya usia (Rier, 2008). Di sisi lain, peningkatan kekebalan tubuh berkorelasi positif dengan insiden kanker yang lebih rendah. Menurut sebuah studi kohort, individu dengan aktivitas sitotoksik limfosit yang lebih tinggi memiliki risiko kanker yang lebih rendah (Imai et al., 2000). Dengan peningkatan harapan hidup, kekhawatiran tentang melemahnya fungsi kekebalan tubuh yang dimediasi oleh usia dianggap sebagai masalah kesehatan sosial yang penting (Montecino-Rodriguez et al., 2013). Selain itu, gaya hidup, pola makan, dan bahaya lingkungan juga dapat memengaruhi kekebalan tubuh, yang selanjutnya menekankan pentingnya menjaga sistem kekebalan tubuh yang sehat (Nakano et al., 1998; Thorburn et al., 2014; Cava et al., 2021). Makanan tertentu telah terbukti memiliki efek imunostimulasi, memberikan perlindungan terhadap patogen mikroba dan perkembangan kanker (Hachimura et al., 2018).

Dalam tinjauan ini, akan dibahas makanan fungsional yang dilaporkan dapat meningkatkan kekebalan tubuh serta mekanisme aksi molekulernya, yaitu madu dan produk turunan lebah, seperti propolis dan *royal jelly*. Madu memiliki khasiat dalam menjaga dan meningkatkan imun tubuh yang bertindak sebagai imunomodulator. Produk turunan dari madu mengemban fungsi yang sama seperti madu dalam meningkatkan kekebalan tubuh. Propolis dan *royal jelly* merupakan turunan madu yang berkontribusi dalam aktivitas imunologi karena kandungan senyawa flavonoid dan fenolik (propolis), serta lipid (*royal jelly*). Kandungan senyawa yang memodulasi sistem imun terdapat di dalam madu, yaitu kuersetin, luteolin, khresin (Masad et al., 2021), mangiferin (Rajendran et al., 2013), dan katekin (Sung et al., 2013), sedangkan pada propolis berupa asam fenil ester

kafeat (Kalsum et al., 2017) dan galangin (Sampietro et al., 2016), serta *royal jelly* pada senyawa 10-hidroksi-trans-2-dekanoat dan 3,10-asam-dihidroksi- dekanoat (Mihajlovic et al., 2014). Senyawa-senyawa bioaktif pada madu dan turunannya memengaruhi mekanisme kerja sistem imun nonspesifik dan spesifik melalui makrofag, sel B, dan sel T. Mekanisme kerja sistem imun terdiri dari imunitas non-spesifik dan sistem imun spesifik yang bekerja sama dalam mempertahankan keseimbangan sistem imun yang ada di dalam tubuh. Sistem imun nonspesifik (*innate immunity*) memberikan respons dini (pertahanan awal) terhadap patogen dan juga memegang peranan penting dalam menginduksi respons imun spesifik (*adaptive immunity*) (Wulan & Agusni, 2015). Sistem imun nonspesifik mempertahankan tubuh terhadap masuknya patogen dengan cara menghancurkannya melalui proses fagositosis. Fagositosis dilakukan oleh makrofag dengan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Fase fagositosis terdiri dari tiga tahap, yaitu pengenalan dan pengikatan agen asing (kemotaksis dan adhesi), penelanan (*ingestion*), dan pencernaan (degranulasi) (Greenlee-Wacker et al., 2014).

Makrofag mempunyai proses penting dalam melawan agen asing atau patogen, yaitu makrofag sebagai *antigen presenting cell* (APC) dan makrofag melakukan fagositosis secara langsung. Proses pertama, makrofag berfungsi sebagai APC dan diaktivasi oleh IFN- γ (interferon- γ). Setelah mengalami aktivasi, selanjutnya makrofag mempresentasikan agen asing atau patogen pada sel T *helper*. Setelah itu, makrofag menyekresikan sitokin yang berfungsi untuk mengaktifkan sel makrofag yang lain untuk melawan patogen (Khairinal et al., 2012).

Proses kedua adalah makrofag melakukan fagositosis secara langsung. Makrofag teraktivasi oleh *macrophage activating factor* (MAF), makrofag akan berikatan dengan agen asing atau patogen tersebut dikarenakan terdapat reseptor Fc- γ dari IgG. Makrofag dan IgG bekerja sama dalam melakukan lisis terhadap patogen. Makrofag yang telah teraktivasi dapat menyekresikan IL-12 (Interleukin-12) yang memicu proliferasi dan aktivasi dari sel CD4⁺, CD8⁺ (sel T),



Sumber: Pasparakis et al. (2014)

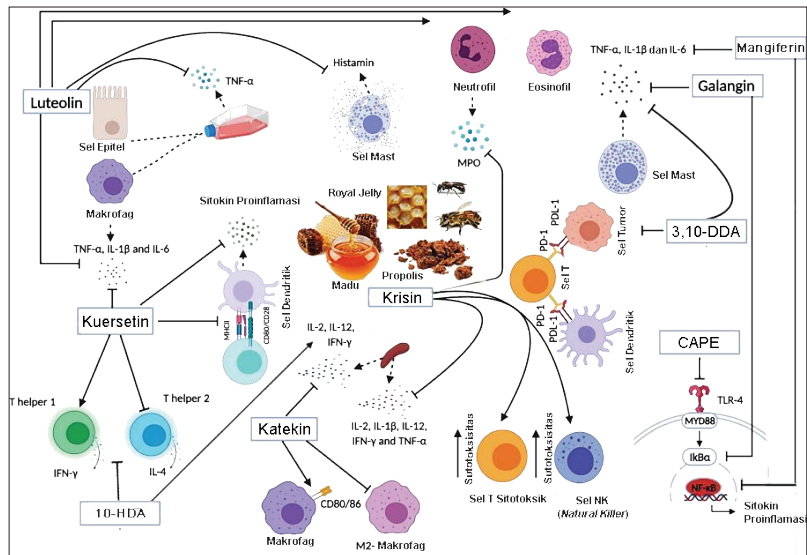
Gambar 4.1 Interaksi antara Sistem Imun Non-spesifik dan Spesifik sebagai Respons terhadap Infeksi Bakteri Kulit

natural killer (NK), dan *tumor necrosis factor* (TNF). TNF berfungsi untuk memicu berbagai respons imun seperti enzim lisosom, metabolit reaktif terhadap oksigen dan aktivitas nitrogen oksida (NO) terhadap agen asing atau patogen sehingga mengalami kematian. Hasil lisis mengalami proses fagositosis lebih lanjut oleh makrofag dapat dilihat pada Gambar 4.1 (Najafi et al., 2019). Mekanisme tersebut digunakan dalam meneliti senyawa bioaktif yang berkontribusi dalam aktivitas imunologi.

Menurut Masad et al., (2021) kandungan senyawa aktif pada madu berupa kuersetin, luteolin, dan khrisin dapat mengaktivasi sel T *helper* dan memproduksi sitokin TNF- α yang dapat memberikan persinyalan dalam pembentukan antibodi dan meningkatkan proliferasi sel limfosit. Penelitian Sung et al., (2013) menyatakan katekin dapat mengaktifkan kapasitas presentasi antigen makrofag dengan meningkatkan ekspresi protein kostimulatori CD80 dan CD86 menyebabkan peningkatan fagositosis. Pada penelitian lain, Rajendran et al., (2013) menginformasikan mengiferin meningkatkan antibodi berupa Ig G dan Ig M.

Propolis mengandung senyawa CAPE (asam fenil ester kafeat) yang dapat meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag, peningkatan produksi nitrit oksida, dan meningkatkan produksi antibodi (Kalsum et al., 2017). Didukung penelitian Sampietro et al., (2016) senyawa galangin dapat meningkatkan aktivitas fagositosis. Pada *royal jelly*, senyawa lipid berupa 10-hidroksi-trans-2-dekanoat dan 3,10-dihidroksi-dekanoat mampu menekan respons imun T *helper* 1 dan T *helper* 2, dan memodulasi produksi sitokin tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan IL-1 β bertindak sebagai immunosupresif (Mihajlovic et al., 2014).

Interaksi antara senyawa bioaktif dengan limfosit menyebabkan peningkatan makrofag dan produksi sitokin membuat sel T *helper* teraktivasi yang memberi sinyal ke sel B untuk pembentukan antibodi dan pembentukan sel T sitotoksik yang membunuh patogen menjadi



Sumber: Masad et al. (2021)

Gambar 4.2 Modifikasi Diagram Skema dari Efek Immunomodulator pada Senyawa Bioaktif dalam Madu, Propolis, dan *Royal Jelly*

lisis (Pasparakis et al., 2014). Penelitian ini telah membuktikan madu, propolis, dan *royal jelly* sebagai imunomodulator yang memiliki senyawa bioaktif dapat berkontribusi dalam aktivitas imunologi yang memengaruhi mekanisme kerja makrofag, sel B, dan sel T sebagaimana ilustrasi yang ditunjukkan pada Gambar 4.2.

Interaksi senyawa bioaktif dengan reseptor dapat ditunjukkan melalui studi *in silico* yang menggunakan protein dan ligan untuk mengetahui interaksi ikatan yang terjadi. Selanjutnya, studi *in vitro* dan *in vivo* dilakukan untuk mengetahui senyawa yang berkontribusi pada mekanisme kerja aktivitas imunologi dan sifat imunomodulator pada madu, propolis, dan *royal jelly*.



BAB 5

AKTIVITAS IMUNOLOGI MADU

A. Madu dan Manfaatnya

Beberapa tahun terakhir, madu menjadi daya tarik peneliti dan sudah banyak dijadikan objek penelitian karena memiliki banyak khasiat untuk kesehatan (Ahmed et al., 2018). Madu mempunyai berbagai aktivitas seperti antioksidan, antimikrob, antiinflamasi, dan antikanker (Samarghandian et al., 2017). Manfaat madu ini telah disebutkan di dalam Al-Qur'an surah An-Nahl ayat 68–69 yang artinya sebagai berikut (Al-Qur'an, 2010).

“Dan Tuhanmu mengilhamkan kepada lebah: Buatlah sarang di gunung-gunung, di pohon-pohon kayu, dan di tempat-tempat yang dibikin manusia, kemudian makanlah dari segala (macam) buah-buahan lalu tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu). Dari perut lebah itu keluar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berpikir” (QS. An-Nahl: 68–69).

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Menurut Syaikh Shafiyyurrahman Al-Mubarakfuri (2007), berdasarkan *Shahih Tafsir Ibnu Katsir* disebutkan bahwa Allah Swt. memberi kemampuan pada lebah untuk memakan bermacam-macam tumbuhan berbunga. Selepas lebah menempuh perjalanan untuk mencari makanan, kemudian lebah membawa madu di mulutnya menuju sarang mereka. Madu mempunyai banyak khasiat untuk tubuh manusia yang bisa digunakan sebagai obat (Novitasari et al., 2019).

Ditinjau dari fisiknya, madu mempunyai perbedaan pada aroma, rasa, warna yang bergantung dari jenis tanaman yang terdapat di sekitar sarang lebah. Berbagai komponen metabolit dalam bioaktivitas madu di antaranya kandungan senyawa fenolik, flavonoid, vitamin, enzim, dan mineral khususnya tembaga dan besi (Chua et al., 2013).

Produk turunan madu yang dapat berpotensi sebagai imunomodulator adalah propolis dan *royal jelly* karena kandungan senyawa flavonoid (khrisin) dari *royal jelly* dan fenolik (CAPE) pada propolis (Cardenas et al., 2016; Samarghandian et al., 2017). Propolis diartikan sebagai salah satu sumber zat gizi alami dan *nutraceutical* yang berasal dari substrat resin yang dikumpulkan oleh lebah dari sari tunas daun dan kulit batang tanaman yang dicampur dengan enzim dan lilin dari sarang lebah (Halim et al., 2012). *Royal jelly* adalah cairan berwarna putih kekuningan, memiliki rasa asam, dan bertekstur seperti jeli yang dikeluarkan dari kelenjar ludah hipofaring dan mandibula pada lebah madu pekerja berusia 5–14 hari dan sebagai sumber makanan ratu lebah (Ahmad et al., 2020).

Spesies lebah di dunia terdiri atas berbagai macam genus. Lebah yang berasal dari genus *Apis* dan genus *Trigona* adalah jenis yang banyak dibudidayakan di Indonesia dikarenakan mudah untuk dipelihara. Lebah *Trigona* tidak bersengat dan memiliki tubuh berukuran lebih kecil dibandingkan lebah *Apis*. Produksi madu lebah *Trigona* lebih sedikit dan memiliki karakteristik berasa asam dan tahan terhadap fermentasi dikarenakan lebih banyak mengandung air dibandingkan *Apis* (Badolato et al., 2017).

Penelitian Abuharfeil (dalam Haryanto, 2009) menyatakan bahwa madu pada konsentrasi 0,1% mampu menstimulasi atau meningkatkan aktivitas sel limfosit. Aktivitas limfosit dapat menunjukkan respons imun tubuh yang terinfeksi, terutama pada luka. Limfosit ditugaskan pada respons imun spesifik, yaitu respons imun seluler yang berhubungan dengan sel T dan humoral yang berkaitan dengan antibodi pada sel B.

Menurut Senas dan Linawati (2012), mengonsumsi madu hutan mampu memberikan efek imunomodulator akibat meningkatnya proliferasi sel limfosit pada dosis 0,54 dan 1,08 mL/200 g BB. Madu hutan yang diberikan pada tikus jantan galur wistar berpengaruh pada proliferasi sel limfosit, menyebabkan kenaikan limfosit secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kontrol negatif.

Hasil penelitian Suhaenah dan Nissa (2013) menunjukkan bahwa pemberian madu dua kali sehari pada dosis 2,1 mL/kg BB pada hewan uji kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*) mampu menambah respons imun antibodi imunoglobulin M (IgM). Produk madu AS, produk madu MR, dan produk madu FK dari uji aglutinasi menghasilkan titer imunoglobulin (antibodi/*phosphate buffer saline*) rata-rata secara berurutan, yaitu 1/32, 1/38, dan 1/48 μ L.

Pada penelitian Kalsum et al., (2017), tikus yang telah diberikan ekstrak etanol propolis cair *Trigona* spp. mengindikasikan bahwa makrofag telah teraktivasi yang ditandai penambahan kemampuan fagositosis makrofag, menaikkan produksi nitrit oksida, dan meningkatkan produksi antibodi. Produksi antibodi tertinggi diperoleh pada pemberian propolis 0,48%. Ekstrak etanol propolis cair *Trigona* spp. digunakan sebagai imunomodulator karena dapat meningkatkan respons imun tubuh.

Menurut Natarajan et al., (2021), suplementasi RJ (*Royal jelly*) 2 mg/mL mulai tahap penetasan telur mampu melindungi jenis cacing *Caenorhabditis elegans* dari infeksi. RJ dapat mengkoordinasikan jalur IIS/DAF-16 (jalur mengatur imunitas bawaan), p38 MAPK (jalur respons imun), dan jalur Wnt kanonik (aktivasi BAR-1/b-catenin berkontribusi pada proliferasi sel). RJ yang telah diberikan kepada

cacing *Caenorhabditis elegans* berumur lanjut usia memiliki waktu hidup yang lebih lama untuk berbagai infeksi bakteri dibandingkan kelompok yang tidak diobati. RJ membantu menunda imunosenesens bawaan.

Dalam upaya untuk menggunakan madu terhadap penyakit Covid-19, sifat imunomodulator madu dapat dimanfaatkan. Madu, propolis, dan *royal jelly* sebagai bahan alam dapat efektif dalam mengurangi penyakit yang dipengaruhi oleh sistem kekebalan tubuh.

B. Imunitas Madu

Madu diketahui mampu memengaruhi imunitas, baik imunitas nonspesifik ataupun spesifik. Agussalim et al., (2022) menyatakan madu *Trigona* (*Tetragonula laeviceps*) yang diberikan pada tikus malanutrisi memiliki aktivitas imunologi berkaitan dengan limfosit T, dapat meningkatkan proliferasi limfosit dan menurunkan produksi proinflamasi (IL-6 dan TNF- α). Hal tersebut ditandai dengan nilai indeks proliferasi limfosit 1,06, TNF- α , dan IL-6 level 51,51 pg/ml, hematology 71,6%. Ini juga didukung oleh penelitian lainnya yang menunjukkan terjadinya peningkatan jumlah limfosit dari hewan uji yang mengonsumsi madu (Al-Kafaween et al., 2020a). Oleh karena itu, pada madu dilakukan berbagai penelitian untuk membuktikan pengaruhnya dalam aktivitas imunologi. Hal tersebut dijabarkan pada Tabel 5.1.

Menurut Wusiman et al., (2019) polisakarida madu alhagi (AHP) diuji dengan makrofag peritoneal dari tikus ICR. AHP diekstraksi dan dienkapsulasi dalam PLGA/asam laktat-ko-glikolat (AHPP) menghasilkan efisiensi sebesar $65,76 \pm 3,31\%$ yang mampu merangsang aktivitas fagositosis, ekspresi MHCII, CD86 dalam makrofag dan meningkatkan proliferasi limfosit dan sel T CD4⁺/CD8⁺, serta menaikkan kadar IgG dan sitokin terkait Th dengan polarisasi Th1.

Komponen madu Manuka secara efektif mendeteksi invasi bakteri dengan memproduksi mukosa terkait invariant sel T (*mucosal-associated invariant T*/MAIT). Sel MAIT secara efektif dapat mengatur

beragam respons imun yang mencakup pertahanan antimikrob (Hossain et al., 2020). Komponen aktif dalam madu Manuka sebanyak 5,8 kDa, mampu meningkatkan produksi sitokin dan TNF- α melalui TLR4 (*toll-like receptor-4*) dalam kultur sel (Kamaratos et al., 2014). Penelitian Afrin et al., (2018) menyatakan bahwa madu Manuka dengan konsentrasi 1-10 mg/ml yang diuji MTT dengan makrofag RAW 264,7 pada dosis 8 mg/ml dapat meningkatkan viabilitas seluler, menurunkan apoptosis, menyembuhkan luka, mengurangi peradangan, serta mengurangi ekspresi protein caspase 3, p-p38 dan p-Erk1/2.

Studi berbeda menunjukkan bahwa madu Manuka, madu Pasture, madu hutan Nigeria yang digunakan dalam konsentrasi bervariasi ditemukan meningkatkan produksi IL-1, IL-6, dan TNF- α , α -albumin 1 dalam model lini sel (Hossain et al. 2020). Sitokin imunomodulator seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-10 meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel darah untuk menginduksi aktivitas fagositosis serta limfosit memicu respons imunomodulator (Ahmed et al., 2018). Ranzato et al., (2012) menyatakan bahwa madu akasia 0,1%, v/v yang diujikan pada sel HaCaT dapat meningkatkan produksi IL-4 dan IL-8 yang dapat menurunkan produksi MMP pada fibroblast dermal manusia. Penelitian pada madu ditemukan untuk stimulasi pada sistem kekebalan tubuh digunakan dalam melawan infeksi pada tikus yang merangsang limfosit T, limfosit B, dan neutrofil dalam kultur sel (Ahmed et al., 2018).

Sel limfosit B merangsang produksi antibodi dan respons imun sekunder terhadap timus-dependen D/G1 dan antigen timus-independen yang merangsang monosit untuk melepaskan sitokin seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6, mengaktifkan berbagai aspek respons imun. Menurut Hegazi et al., (2015) 500 mg/kg/BB pada madu *coriander* yang diujikan pada tikus albino dengan *asites Ehrlich* sel tumor menyebabkan peningkatan aktivitas fagositosis $58 \pm 0,6$ dibandingkan 5-Fluorouracil/5-FU (obat antikanker) $55 \pm 0,5$ dan kenaikan kadar IgG (88), IgM (28), IgA (83). Pada tes kulit hipersensitivitas terjadi peningkatan ketebalan kulit yang diberi madu

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Tabel 5.1 Potensi Madu dalam Aktivitas Imunologi

Model	Madu	Uji	Aktivitas Imunomodulator	Mekanisme Kerja	Nilai	Sumber
Sel NCI-H46 (kanker paru-paru)	Madu akasia	Mitotic index assay	<i>Mitotic index assay</i>	Produksi IL-1 β dan TNF- α (meningkat)	IC50 7,69%	Aliyu et al., (2013)
Tikus BALB/c jantan inbrida	Madu multiflora	ELISA assay	ELISA assay	Penghambatan pada IL- β dan IL-6 dan peningkatan sitokin pro-inflamasi	(IL- β 15,155 $\pm$ 0,33 pg/ml) (IL-6 1213.45 $\pm$ 13,87 pg/ml)	Nikaein et al., (2014)
Tikus albino Swiss dengan asites Ehrlich sel tumor	Madu <i>coriander</i>	ELISA assay	ELISA assay	Aktivitas fagositosis dan kadar serum imunoglobulin A, G, dan M (meningkat)	58 $\pm$ 0,6 pg/ml	Hegazi et al., (2015)
Leukosit nuklir polimorf (darah manusia)	Madu monofloral (<i>Apis mellifera</i>)	<i>Nitric oxide assay</i>	<i>Nitric oxide assay</i>	Protein madu menekan produksi oksida nitrat dan mampu menghambat fagositosis makrofag.	LPS (IC50 = 96–450 ng/ml)	Mesaik et al., 2015
Tikus BALB/c	Propolis dan madu (<i>Trigona Sp.</i>)	<i>Real-time RT-PCR total</i>	<i>Real-time RT-PCR total</i>	Efek imunomodulator melalui ekspresi mRNA Foxp3 dengan bantuan sel T regulator.	14,19 $\pm$ 0,39 ng/ml (P = 0,006)	Usman et al., 2016

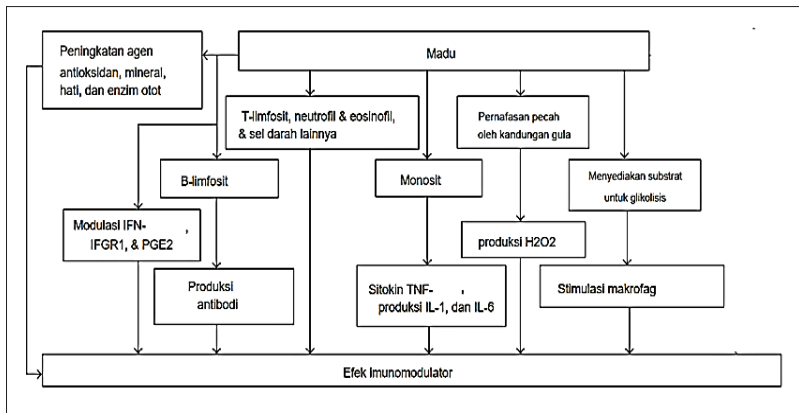
0,61 mm dibandingkan kontrol 0,52 mm, menandakan madu bersifat imunostimulan.

Konsumsi madu (0,2, 1,0, dan 2,0 kg/kg) menunjukkan efek potensial pada parameter hematologi seperti Hb (*Hemoglobin*), RBC (*red blood cell*), PCV (*packed cell volume*), limfosit, dan eosinofil. Madu dapat menunjukkan peningkatan efek pada IFN- γ dan IFNGR1 pada tingkat serum dan jaringan kanker pada tikus yang diinduksi dengan kanker payudara (Kadir et al., 2013).

Menurut Hussein et al., (2012), produk alami seperti madu diduga dapat menghambat produksi PG (prostaglandin). Penggunaan madu sebagai penghambat PG (prostaglandin) digunakan untuk mencegah inflamasi dan menekan sistem imun untuk tetap seimbang. Madu dengan dosis 2g/kg BB menunjukkan efek penghambatan pada PGE2 (prostaglandin E2) pada edema kaki akut yang diinduksi karagenan pada tikus (7 hari). Penghambatan PGE2 dilakukan dengan cara menurunkan produksi sitokin proinflamasi NO, PGE2, TNF- α , dan IL-6 dalam plasma serta menekan ekspresi iNOS, COX-2, TNF- α , dan IL-6 pada jaringan kaki. Hasilnya serupa dengan efek obat antiinflamasi indometasi (NSAID).

Stimulasi aksi madu terhadap leukosit membuat glukosa dari sel menyebabkan madu diserap untuk menghasilkan H₂O₂ untuk merangsang sistem kekebalan tubuh serta memberikan substrat ke glikolisis sehingga menghasilkan energi dalam makrofag untuk memungkinkan melakukan fungsi sebagai imunomodulator (Erejuwa et al., 2012). Penelitian yang telah dilakukan menghasilkan kesimpulan bahwa senyawa antioksidan dapat merangsang fungsi kekebalan tubuh secara in vitro, tetapi tidak ada penelitian langsung yang menunjukkan efek antioksidan madu pada sistem kekebalan tubuh (Ahmed et al., 2018). Gohar et al., (2021) menyatakan dengan adanya madu, leukosit inti polimorfo (PMNL) memiliki potensi yang bervariasi, tetapi untuk menekan produksi ROS dalam makrofag memiliki peran pelindung jaringan dengan mengurangi stres oksidatif. Protein madu akasia menunjukkan IC₅₀ sebesar 11,3 ng/mL, madu *thyme* 5,3 ng/mL, pinus 3,1 ng/mL, madu hairpur 7,5 ng/mL, dan madu *chinaberry* 16,5 ng/

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Keterangan: IFN- γ = gamma interferon; IFNGR1 = reseptor gamma interferon 1; IL = interleukin; TNF- α = faktor nekrosis tumor alfa; PGE2 = prostaglandin E2

Sumber: Ahmed et al. (2018)

Gambar 5.1 Modifikasi Skema Aktivitas Immunologi pada Madu

mL. Kandungan antioksidan dalam madu berkontribusi pada aktivitas imunomodulator.

Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat diperoleh informasi bahwa madu cenderung memengaruhi aktivitas imunologi pada makrofag dan sel T (Tabel 5.1) dalam mekanisme kerja sistem imun yang bertindak sebagai imunostimulan, yaitu bekerja dengan cara meningkatkan imun tubuh. Secara garis besar aktivitas imunologi pada madu yang diperoleh adalah merangsang sel T untuk memproduksi sitokin TNF- α , IL1, IL6, dan IL10 yang dapat menginduksi aktivitas fagositik. Madu dapat memengaruhi sel B dengan meningkatkan antibodi IgG, IgM, dan IgA. Madu memproduksi H_2O_2 dalam memberikan substrat ke glikolisis yang menghasilkan energi terhadap makrofag untuk proses fagositosis. Madu dapat bertindak dalam penghambatan PG dan PGE2 untuk menekan sistem imun tubuh agar tetap seimbang (imunomodulasi). Aktivitas imunologi pada madu dapat dirangkum pada Gambar 5.1.

C. Imunomodulator Madu pada Kulit

Penelitian telah menunjukkan bahwa madu dari seluruh dunia dapat menghambat pertumbuhan berbagai mikroorganisme sehingga penting secara dermatologis. Selain laporan tentang sifat antimikroba madu, sejumlah penelitian *in vitro* dan *in vivo* terkini menunjukkan bahwa madu mampu memodulasi imunologi yang terkait dengan sistem imun kulit. Penelitian ilmiah juga telah dilakukan untuk mengetahui sifat imunomodulatori madu, terutama dalam kaitannya dengan gangguan kulit. Madu dan komponen-komponennya telah terbukti memodulasi produksi sitokin oleh berbagai sel (Majtan et al., 2013; Tonks et al., 2003). Oleh karena itu, diduga madu berkontribusi pada penyembuhan kulit. Mekanismenya selain memanfaatkan sifat antimikrobnya juga melalui mekanisme peningkatan sistem imun kulit untuk melawan infeksi, mempercepat penyembuhan luka, atau menekan peradangan di kulit. Hal ini akan membantu memberikan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme terapeutik dan dapat mengungkapkan pengobatan inovatif untuk gangguan kulit yang diperantarai oleh sistem imun.

1. Sifat Imunomodulator Madu (Sel Imun): Studi *in Vitro*

Tonks et al., (2001) melaporkan bahwa dua jenis madu dari Selandia Baru, yaitu madu Manuka dan madu padang rumput, secara signifikan mengurangi produksi zat antara oksigen reaktif (ROI) oleh sel MM6 (garis sel monosit). Madu padang rumput ditemukan sebagai yang paling efektif. Para peneliti juga mengungkapkan bahwa madu Manuka dan madu padang rumput merangsang produksi sitokin faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) oleh sel yang sama. Mekanisme sifat imunomodulatori madu tidak diketahui, tetapi para peneliti menyarankan hipotesis bahwa kadar hidrogen peroksida yang tinggi dalam madu padang rumput mungkin telah menyebabkan efek umpan balik negatif pada produksi ROI oleh sel MM6. Spesies oksigen reaktif diproduksi dalam jumlah banyak pada luka kronis dan

Buku ini tidak diperjualbelikan.

merangsang peradangan (Wlaschek & Scharffetter-Kochanek, 2005). Oleh karena itu, madu dapat bersifat terapeutik dalam pengobatan luka kronis dengan menekan peradangan melalui penghambatan produksi ROI. Disimpulkan bahwa madu Manuka dan madu padang rumput dari Selandia Baru memiliki sifat imunomodulator dan temuan ini mungkin setidaknya menjelaskan sebagian efek madu yang diamati pada perbaikan luka, khususnya karena TNF- α telah terbukti meningkatkan aktivasi makrofag serta merangsang angiogenesis dan re-epitelialisasi selama penyembuhan luka (Barrientos et al., 2008).

Tonks et al., (2003) selanjutnya melaporkan bahwa madu semak jeli Australia dan madu Manuka serta madu padang rumput Selandia Baru merangsang peningkatan produksi sitokin TNF- α , interleukin-1 (IL-1 β) dan IL-6 oleh sel MM6 dan monosit darah manusia. Madu semak jeli Australia ditemukan paling efektif dengan kadar sitokin puncak meningkat dari 0 hingga 500 pg/ml untuk TNF- α , 0 hingga 1300 pg/ml untuk IL-6 dan 0 hingga 120 pg/ml untuk IL-1 β . Komponen dalam madu yang merangsang peningkatan produksi sitokin tidak teridentifikasi. Karena sitokin yang diukur dalam penelitian ini dianggap berperan dalam penyembuhan luka—misalnya IL-6 telah terbukti meningkatkan proliferasi keratinosit dan menarik neutrofil dan interleukin-1 (IL-1 β) merangsang pelepasan faktor pertumbuhan penyembuhan luka yang penting—dapat dikatakan bahwa efek imunomodulator ini setidaknya dapat menjelaskan sebagian sifat penyembuhan luka dari madu (Barrientos et al., 2008).

Kemudian Tonks et al., (2007) mengidentifikasi komponen 5,8 kDa melalui fraksinasi madu Manuka yang menstimulasi produksi sitokin TNF- α oleh sel MM6, makrofag yang berasal dari sumsum tulang tikus (MBMDM) dan monosit manusia. Telah dibuktikan bahwa komponen 5,8 kDa menstimulasi produksi sitokin melalui reseptor mirip tol 4 (TLR-4) karena inkubasi dengan antibodi pemblokiran terhadap TLR-4 memblokir efek imunostimulan. Selain itu, komponen 5,8 kDa tidak menstimulasi produksi sitokin dalam MBMDM yang diisolasi dari tikus *knockout* TLR-4, tetapi menstimulasi MBMDM yang diisolasi dari tikus *knockout* TLR-2.

Dalam tiga publikasi oleh Tonks et al. (2001, 2003, 2007), para peneliti berpendapat bahwa efek imunomodulator madu tidak disebabkan oleh lipopolisakarida (LPS) dari bakteri yang mengontaminasi karena kadar dalam madu digambarkan rendah (<1 ng/ml) di semua madu yang digunakan dalam penelitian mereka. Selain itu, Tonks et al., (2007) menunjukkan bahwa efek imunomodulator madu dihambat oleh perlakuan panas; LPS merupakan senyawa yang stabil terhadap panas dan tidak terpengaruh oleh *Polymixin B* (PMB), penghambat LPS yang diketahui. Selain itu, perlakuan sel dengan LPS 1 ng/ml tidak merangsang produksi sitokin ke tingkat yang diinduksi oleh madu.

Namun, peran LPS dalam sifat imunomodulator madu menjadi lebih kontroversial ketika Timm et al., (2008) melaporkan temuan mereka tentang penyelidikan kemampuan madu Manuka (UMF 16+ dan aktif 5+), madu Denmark (Jakobsen & Hvam), dan madu buatan untuk merangsang produksi IL-6 oleh sel MM6 dan pelepasan ROI dari sel HL-60 yang berdiferensiasi asam retinoat trans (sel yang berdiferensiasi secara terminal sepanjang jalur neutrofil dan memiliki karakteristik yang mirip dengan neutrofil). Hasil penelitian menunjukkan bahwa madu Manuka dan madu Denmark merangsang produksi IL-6 dan pelepasan ROI yang menunjukkan adanya agen imunostimulasi dalam madu. Para peneliti mengukur kadar LPS dalam madu dan menggambarkan kadarnya cukup tinggi, tidak kurang dari 69 pg/ml (0,069 ng/ml). Dilaporkan pula bahwa jumlah IL-6 dan ROI yang diinduksi oleh madu berkorelasi dengan jumlah yang diharapkan karena kandungan LPS dalam madu dengan koefisien korelasi masing-masing 0,99 dan 0,94. Timm et al. (2008) juga menyatakan bahwa komponen imunostimulasi dalam madu tahan terhadap perebusan dan dapat dihambat dengan penambahan PMB. Para peneliti berpendapat bahwa efek imunostimulasi madu dapat dijelaskan semata-mata oleh kandungan LPS dalam madu. Konfirmasi kesimpulan ini dapat diperoleh dari penelitian oleh Moesby et al., (1999) yang menunjukkan bahwa kadar LPS sebesar 3,1 pg/ml (0,0031 ng/ml) dapat merangsang produksi IL-6 oleh sel MM6 (Moesby et al., 1999).

Gannabathula et al. (2012) melaporkan bahwa madu Manuka dan semanggi *Selandia Baru* yang diperoleh dari lebah yang mengonsumsi *Kunzea ericoides*, *L. scoparium*, dan *Trifolium* masing-masing merangsang produksi protein TNF- α oleh garis sel monosit THP-1 dan U937 yang terdiferensiasi. Sel-sel tersebut terdiferensiasi menjadi makrofag dengan *phorbol 12-myristate 13-acetate* dan kadar TNF- α diukur dalam supernatan sel setelah perlakuan dengan madu melalui uji ELISA. Madu Manuka ditemukan sebagai madu yang paling efektif dan menginduksi sekitar 350 pg/ml TNF- α ; sebagai perbandingan, 100 ng/ml LPS menghasilkan kadar TNF- α sekitar 500 pg/ml. Kadar TNF- α yang diinduksi oleh madu Manuka dan semanggi kurang dari 20% dari yang diinduksi oleh madu Manuka. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa konsentrasi LPS dalam madu tidak berkorelasi dengan aktivitas imunostimulasinya (madu Manuka = 2 ng/ml LPS, madu Manuka dan semanggi < 2 ng/ml LPS). Penambahan PMB sepenuhnya menghambat kemampuan madu Manuka untuk merangsang produksi TNF- α dan mengurangi kemampuan madu Manuka untuk merangsang produksi TNF- α hingga 80%. Disimpulkan bahwa madu Manuka mengandung komponen utama yang sensitif terhadap PMB yang sebagian besar bertanggung jawab atas aktivitas imunostimulasinya dan komponen minor yang tidak sensitif terhadap PMB.

Pemanasan madu Manuka mengurangi efek imunostimulasi hingga 20–35% dan fraksinasi mengungkapkan bahwa aktivitas imunostimulasi dikaitkan dengan komponen dengan berat molekul tinggi (>30 kDa). Para peneliti sebelumnya telah mengidentifikasi arabinogalaktans (AGP) tipe II, imunostimulator yang diketahui memiliki berat molekul sekitar 110 kDa, dalam madu Manuka. AGP adalah polimer polisakarida esensial yang ditemukan di dinding sel dan jaringan tanaman serta dapat diangkut ke madu dari tanaman oleh lebah selama proses pembuatan madu. Studi ini juga menunjukkan kemampuan AGP untuk merangsang produksi TNF- α oleh sel *line* yang sama dengan kadar mencapai sekitar 180 pg/ml dengan 25 μ g/ml AGP. Efek imunostimulasi AGP ditemukan sensitif terhadap PMB dan stabil terhadap panas dan kadar LPS dalam AGP yang

Buku ini tidak diperjualbelikan.

dimurnikan ditemukan sebesar 0,31 ng/5 µg AGP. Gannabathula et al. (2012) mengusulkan bahwa AGP mungkin memiliki bagian lipid pengikat PMB yang memungkinkan PMB untuk menghambat efek imunostimulasi AGP. Kesimpulan akhir adalah bahwa AGP merupakan komponen imunostimulasi penting dari madu Manuka.

Raynaud et al. (2013) melaporkan bahwa madu timi yang disediakan oleh Melipharm® (Limoges, Prancis) menstimulasi produksi prostaglandin E2 (PGE2), siklooksigenase-2 (COX-2), dan protein TNF-α, serta menginduksi aktivasi faktor nuklir kappa B (NFκB) dan protein aktivator-1 (AP-1) pada makrofag tikus RAW 264.7. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa efek madu tidak dapat dijelaskan oleh kandungan LPS karena kadar LPS dalam madu tidak cukup untuk menstimulasi produksi molekul-molekul ini ke tingkat yang diinduksi oleh madu. Makrofag memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka dengan memfagositosis bahan asing dan serpihan di dasar luka dan dengan memproduksi sitokin yang menstimulasi perbaikan jaringan (Nguyen et al., 2009). Nguyen et al. (2009) mengusulkan bahwa aktivasi NF-κB dan AP-1 yang diinduksi madu dapat menginduksi produksi COX-2 yang menyebabkan peningkatan produksi PGE2. AP-1 mengatur ekspresi gen berbagai mediator inflamasi seperti sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi, TNF-α, dan IL-1β. Peningkatan regulasi mediator inflamasi awal yang diinduksi madu, melalui aktivasi AP-1 atau NF-κB, dapat meningkatkan proses awal penyembuhan luka.

Mungkin juga menarik untuk dicatat, penelitian Abuharfeil et al. (1999) yang melaporkan bahwa madu yang dihasilkan oleh lebah madu (*Apis mellifera*) yang dipelihara dalam sarang di peternakan kampus Universitas Jordan merangsang proliferasi limfosit B dan T manusia yang tidak terstimulasi yang dikumpulkan dari darah manusia sebagaimana diukur dengan uji reduksi tetrazolium (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida). Para peneliti menyimpulkan bahwa madu tersebut mengandung limfomitogen yang tidak teridentifikasi dan menyarankan bahwa limfomitogen ini dapat berupa lektin tanaman yang diperoleh dari

Buku ini tidak diperjualbelikan.

tanaman selama proses pembuatan madu. Jika penelitian ini dikaitkan dengan kulit, mungkin madu mampu merangsang proliferasi sel T yang berada di kulit meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki hal ini.

Penelitian in vitro lainnya juga menunjukkan efek antiinflamasi madu pada sel imun. Ahmad et al., (2009) melaporkan bahwa enam jenis madu komersial yang berbeda (madu Clover Honey dari AS, Capilano dari Australia, Langnese dari Jerman, Al Shafa, Swat, dan Sidder dari Pakistan) yang dibeli di supermarket di Pakistan menghambat (konsumsi oksigen seluler yang cepat yang mengakibatkan produksi ROS yang melimpah) yang diinduksi trombin sapi pada neutrofil manusia dan makrofag peritoneum hewan pengerat. Sejalan dengan ini, Henriques et al., (2006) mengamati aktivitas pemadaman radikal bebas dalam tiga madu dengan asal yang berbeda (madu *gales* yang diperoleh dari supermarket di Inggris dan madu padang rumput dan Manuka yang diperoleh dari Selandia Baru). Temuan ini menunjukkan bahwa madu mungkin dapat mengurangi peradangan dengan memadamkan radikal bebas di tempat peradangan.

Chepulis & Francis (2012) melaporkan bahwa madu Manuka mentah yang mengandung kadar metilglioksal (MGO) tinggi yang diperoleh dari peternak lebah di wilayah Wairapa, Selandia Baru, dan dipasok oleh Manuka Health New Zealand Ltd. memiliki efek

Tabel 5.2 Persentase penghambatan produksi TNF- α oleh neutrofil madu Manuka pada berbagai kandungan MGO

Sampel Madu Manuka ($\mu\text{g/ml}$)	% Penghambatan produksi TNF- α oleh neutrofil (%)
MGO 250™ 100	-30.2
MGO 250™ 400	+29.9
MGO 400™ 100	+15.3
MGO 400™ 400	+19.5

Keterangan: MGO: metilglioksal, sampel madu Manuka diperoleh dari wilayah Wairapa di Selandia Baru

Sumber: Chepulis dan Francis (2012)

Buku ini tidak diperjualbelikan.

yang bertentangan terhadap produksi TNF- α oleh neutrofil. Baik sampel madu Manuka MGO250™ maupun MGO400™ menginduksi penghambatan produksi TNF- α oleh neutrofil saat diukur pada konsentrasi madu 400 $\mu\text{g/ml}$. Konsentrasi madu 100 $\mu\text{g/ml}$ MGO250™ menstimulasi produksi TNF- α oleh neutrofil (Tabel 5.2).

2. Sifat Imunomodulator Madu (Sel Kulit): Studi in Vitro

Majtan et al., (2009) melaporkan kemampuan madu akasia yang diperoleh dari Slovakia untuk menstimulasi ekspresi mRNA TNF- α , *transforming growth factor-beta* (TGF- β), IL-1 β , dan *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9) oleh keratinosit primer manusia yang diisolasi dari kulup manusia. Ekspresi mRNA TNF- α meningkat dua kali lipat oleh madu dan ekspresi mRNA TGF- β dan IL-1 β meningkat masing-masing delapan kali lipat dan sepuluh kali lipat. Stimulasi ini tidak diduga disebabkan oleh LPS karena kadar LPS dalam madu ditemukan sebesar 0,42 ng/ml dan 10 ng/ml LPS tidak menstimulasi ekspresi mRNA sitokin dalam sel-sel ini. Majtan et al., (2009) juga menyelidiki kemampuan komponen utama madu, protein *royal jelly* 1, untuk merangsang produksi sitokin oleh sel yang sama dan menemukan bahwa ada peningkatan signifikan dalam ekspresi mRNA TNF- α dan peningkatan yang tidak signifikan dalam kadar mRNA TGF- β dan IL-1 β . Para peneliti menyarankan bahwa karena keratinosit memainkan peran penting dalam produksi sitokin dan MMP-9 selama penyembuhan luka dini, stimulasi molekul tersebut oleh madu dapat membantu proses penyembuhan luka.

Berlawanan dengan efek imunostimulasi madu yang dijelaskan di atas, Majtan et al., (2013) melaporkan efek antiinflamasi dari ekstrak air madu embun cemara yang diperoleh dari tempat pemeliharaan lebah di Bardejov, Slovakia. Dalam kegiatan ini, ekstrak yang menghambat produksi protein MMP-9 dan mRNA yang diinduksi TNF α oleh sel keratinosit manusia (HaCaT) sebagaimana diukur dengan ELISA dan RT-PCR. Senyawa fenolik kaempferol dan apigenin diidentifikasi dalam madu dan mengurangi produksi MMP-9 yang

Buku ini tidak diperjualbelikan.

diinduksi TNF- α dengan cara yang bergantung pada dosis. MMP-9 dianggap memainkan peran penting walaupun sementara dalam penyembuhan luka normal melalui keterlibatannya dalam re-epitelialisasi dan perombakan matriks ekstraseluler. Namun, pada luka kronis ditemukan bahwa kadar MMP-9 tetap meningkat secara terus-menerus dan dianggap bertanggung jawab atas degradasi agen pemacu pertumbuhan sel dan matriks pada luka kronis (Widgerow, 2011). Para peneliti menyimpulkan bahwa ekstrak air dan flavonoid dari madu embun cemara bersifat antiinflamasi dan kemampuannya untuk menekan produksi MMP-9 yang diinduksi TNF α oleh keratinosit manusia dapat menjelaskan efek terapeutik madu dalam perawatan luka kronis.

Ranzato et al., (2013) melaporkan bahwa madu akasia dan soba (dibeli dari pusat pemeliharaan lebah di Jepang) meningkatkan produksi IL-4 dan IL-8 dan menurunkan produksi MMP pada fibroblas kulit manusia. Madu ini juga terbukti memiliki sifat kemoatraktan dan merangsang perbaikan luka pada fibroblas kulit manusia secara in vitro. Beberapa penelitian juga telah melaporkan kemampuan madu untuk meningkatkan laju re-epitelialisasi yang lebih cepat pada sel-sel kulit secara in vitro (Barui et al., 2013; Ranzatto et al., 2012).

3. Sifat Imunomodulator Madu: Studi in Vivo

Hingga saat ini belum ada penelitian yang menyelidiki efek madu secara khusus pada sistem imun kulit manusia secara in vivo. Oleh karena itu, penelitian semacam itu direkomendasikan. Beberapa penelitian menyelidiki efek madu pada hipersensitivitas kontak atau respons hipersensitivitas tipe tertunda yang diinduksi pada manusia secara in vivo. Ada juga penelitian yang menyelidiki kemampuan madu dalam pengobatan gangguan kulit termasuk luka, yang efeknya mungkin disebabkan oleh sifat imunomodulator madu secara in vivo (Jull et al., 2015; Naidoo et al., 2011). Misalnya, campuran madu (mengandung madu, lilin lebah, dan minyak zaitun) ditemukan dapat memperbaiki gejala dermatitis atopik, dermatitis seboroik, psoriasis,

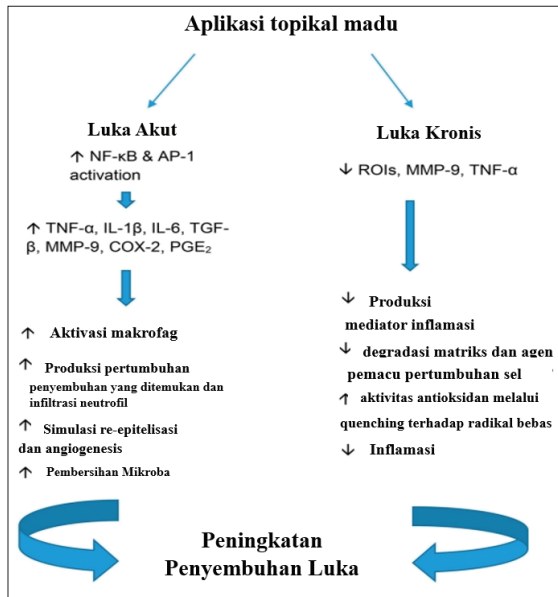
pityriasis versicolor, dan *tinea cruris* secara signifikan (Al Waili, 2001, 2003, 2004).

Sebuah penelitian pada hewan coba yang patut dicatat adalah yang dilakukan oleh Choi et al. (2014) yang memberikan bukti bahwa formulasi krim herbal topikal madu dan kitosan mengurangi gejala pada lesi mirip dermatitis atopik yang diinduksi secara in vivo pada tikus. Lesi diinduksi dengan 2,4-dinitro klorobenzena, suatu sensitizer kontak. Sementara itu, pada sampel madu yang diperoleh dari sarang lebah di Gunung Jiri, Korea, menunjukkan bahwa kadar serum IgE, IL-4, dan IL-12 serta infiltrasi sel mast dermal berkurang pada kelompok yang diobati dengan madu/kitosan.

Komponen dalam madu yang bertanggung jawab atas sifat imunomodulatornya secara in vitro belum sepenuhnya diidentifikasi, tetapi telah dikaitkan dengan LPS, komponen 5,8 kDa, protein utama *royal jelly* 1, AGP, polifenol, dan antioksidan. Produksi ROI merupakan penyebab penting peradangan berlebihan karena dapat menginduksi aktivasi oksidatif NF- κ B (Gambar 5.2), yang mengarah pada produksi mediator pro-inflamasi (Novo & Parola, 2012). Telah diusulkan bahwa antioksidan dapat mengurangi peradangan melalui penghambatan aktivasi NF κ B. Namun, Chepulis & Francis (2012) tidak menemukan korelasi langsung dengan kadar antioksidan total dan hasil anti-inflamasi meskipun kadar antioksidan ditemukan tinggi dalam madu yang mereka uji. Oleh karena itu, mungkin antioksidan bukan satu-satunya agen antiinflamasi yang ada dalam madu. Sifat imunomodulator madu bersifat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Meskipun ada temuan menarik hingga saat ini, jelas bahwa penelitian lebih lanjut diperlukan untuk pemahaman yang lebih lengkap tentang kemampuan madu untuk memodulasi sistem kekebalan kulit, khususnya secara in vivo, dan untuk menetapkan cara dan sifat-sifat tersebut dapat digunakan secara klinis untuk perbaikan penyakit kulit.

Selain sifat kompleks madu itu sendiri, lingkungan mikro dari gangguan kulit kemungkinan besar akan memiliki pengaruh besar pada kemanjuran madu dalam praktik klinis. Identifikasi yang

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Keterangan: ↑ = Kenaikan, ↓ = Penurunan

Sumber: McLoone et al. (2015)

Gambar 5.2 Kemungkinan Mekanisme Sifat Imunomodulator Madu yang Dapat Meningkatkan Penyembuhan Luka Akut dan Kronis

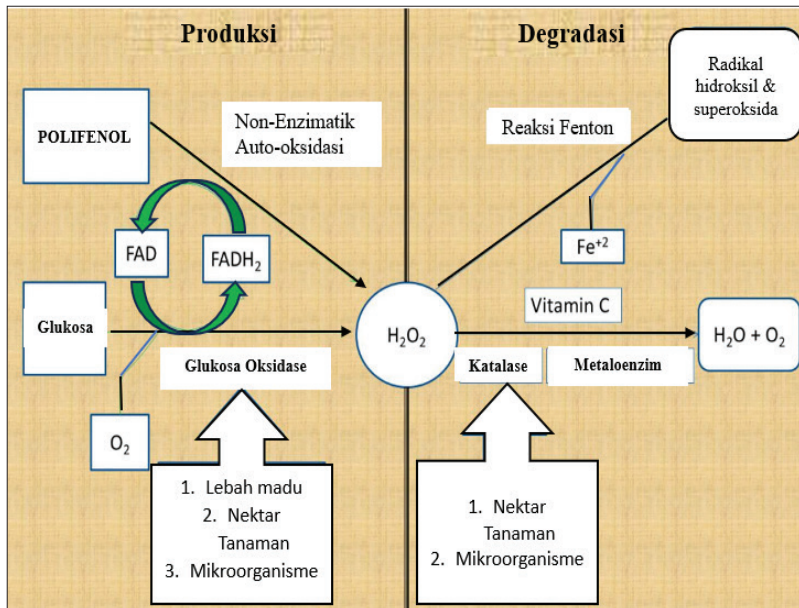
lebih lengkap dari komponen imunomodulator dalam madu dapat berguna untuk pengembangan agen imunoterapi baru. Mungkin saja madu memberikan efek terapi sinergis ketika dikombinasikan dengan agen lain dan ini akan menjadi kajian yang layak dieksplorasi. Seperti halnya sifat antimikrob madu, penelitian inovatif yang dapat secara maksimal memanfaatkan sifat imunomodulator madu di masa depan dapat mengarah pada pembuatan produk yang sangat dihargai dalam dermatologi. Selain itu, dengan beragamnya jenis madu yang diproduksi di seluruh dunia, mungkin saja beberapa di antaranya memiliki sifat-sifat imunomodulasi yang lebih unggul yang belum ditemukan. Seiring dengan kemajuan pengetahuan ilmiah kita tentang madu, tampaknya sifat-sifat zat alami ini menjadi makin luar biasa.

D. Fungsi Enzim Madu dalam Mendukung Imunitas Saluran Pencernaan

Madu merupakan produk lebah madu yang manis yang sebagian besar terdiri dari gula dan air. Aktivitas biomedis madu sebagian besar disebabkan oleh komponen-komponen minornya, yang meliputi protein, asam amino, asam organik, molekul dikarbonil, hidrogen peroksida, asam fenol, flavonoid, dan enzim (Viuda-Martos et al., 2008; da Silva et al., 2016). Enzim madu berasal dari tiga sumber utama, yaitu nektar dan sekresi tanaman, lebah madu, dan ekskresi serangga pengisap tanaman. Reaksi biokimia dapat dibagi menjadi dua jenis, reaksi yang dikatalisis oleh enzim dan reaksi nonenzimatik (Erkmen & Bozoglu, 2016). Reaksi yang dikatalisis oleh enzim dalam madu diketahui memengaruhi kualitas dan aktivitas biologisnya (Wang & Li, 2011; Rossano et al., 2012; Utzeri et al., 2018). Enzim yang terdapat dalam madu meliputi diastase, invertase, glukosa oksidase, katalase, glukosilkeramidase, α -amilase, α -glukosidase, β -glukosidase, dan protease (Rossano et al., 2012; Utzeri et al., 2018; Borutinskaite et al., 2018).

Tidak seperti bahan pemanis lainnya, madu mengandung berbagai enzim aktif yang berperan penting dalam fungsi biologisnya. Sumber enzim ini kemungkinan berasal dari nektar, lebah, atau mikroorganisme dalam madu (Alvarez-Suarez et al., 2013). Semua enzim yang terkandung dalam madu memiliki fungsi masing-masing, misalnya glukosa oksidase (GOD) dan katalase (CAT) yang merupakan enzim madu yang penting dalam sistem pencernaan. Enzim-enzim ini melepaskan sejumlah hidrogen peroksida dan asam glukonat yang bermanfaat dalam sistem pencernaan, yang berperan dalam menjaga keseimbangan mikrob dan respons imun yang sehat sehingga berkontribusi pada kemampuan madu untuk memperkuat dan mendukung sistem imun yang sehat. Kedua enzim ini bekerja secara sinergi untuk memberikan kontribusi yang tidak merugikan dalam tubuh (Gambar 5.3). Hidrogen peroksida diproduksi dari glukosa melalui kerja glukosa oksidase dan secara nonenzimatis oleh polifenol. Hidrogen peroksida didegradasi menjadi air dan oksigen

Buku ini tidak diperjualbelikan.



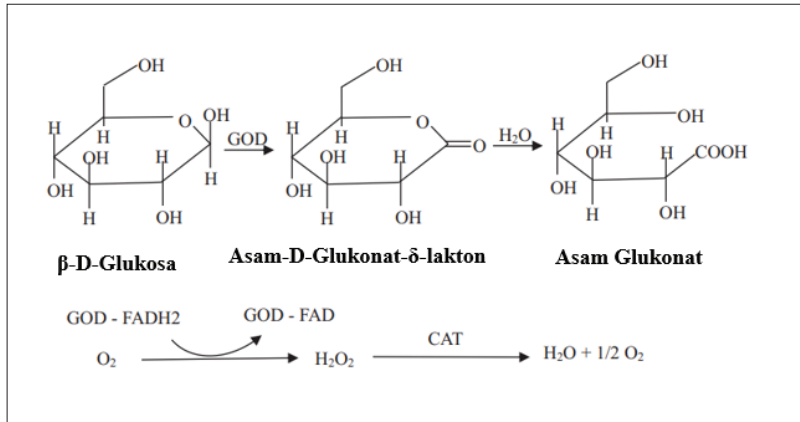
Sumber: Alaerjani et al. (2022)

Gambar 5.3 Produksi dan Degradasi Hidrogen Peroksida dalam Madu.

oleh enzim dan didegradasi menjadi radikal hidroksil dan superoksida oleh vitamin C melalui reaksi Fenton (Alaerjani et al., 2022)

Glukosa oksidase merupakan salah satu enzim metabolisme karbohidrat. Tempat asal glukosa oksidase adalah kelenjar faring lebah dan dengan demikian jumlahnya bervariasi. Glukosa oksidase memecah glukosa menjadi asam glukonat, yang merupakan salah satu asam penting pada madu, dan hidrogen peroksidase. Kehadiran glukosa oksidase telah mencegah pertumbuhan mikrob dalam madu (Kwakman & Zaat, 2012). Namun, glukosa oksidase dapat dipengaruhi oleh banyak faktor sehingga ini dapat menjadi argumentasi ketiadaan enzim ini dalam beberapa jenis madu.

Glukosa oksidase (GOD) merupakan dehidrogenase aerobik yang menggunakan oksigen molekuler untuk mengatalisis dan mengoksidasi β -D-glukosa menjadi asam glukonat, menghasilkan



Keterangan: CAT = katalase; FAD = flavin adenine dinucleotide; GOD = glukosa oksidase;
 H_2O_2 = hidrogen peroksida

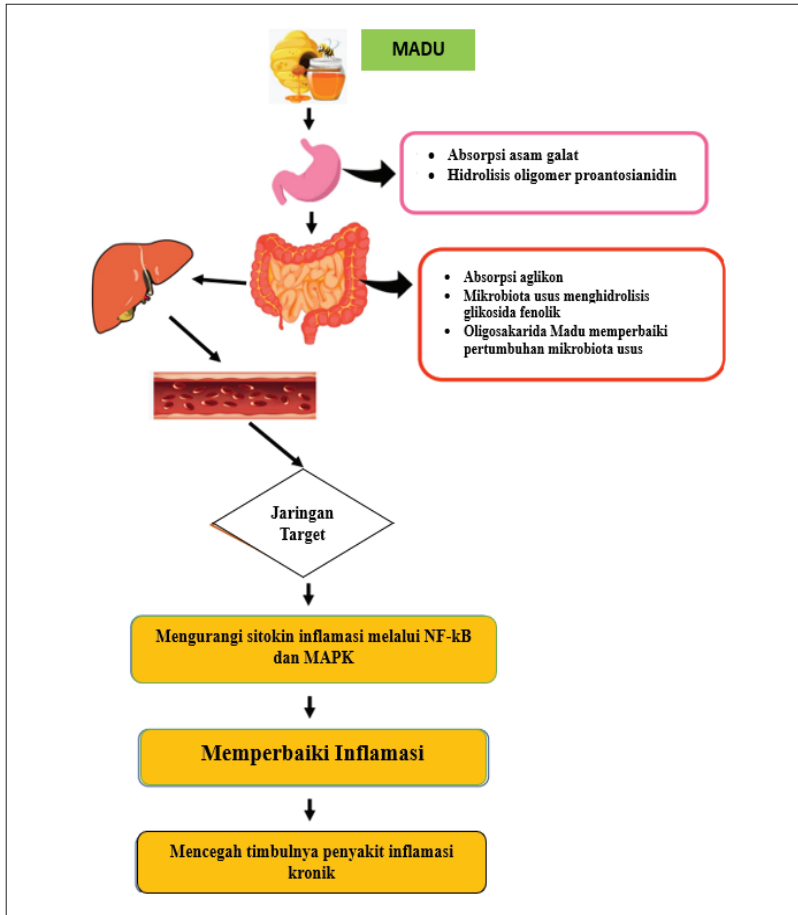
Sumber: Liu et al. (2020)

Gambar 5.4 Proses Oksidasi Glukosa yang Dikatalisis oleh Glukosa Oksidase

hidrogen peroksida, dan mengonsumsi sejumlah besar oksigen pada saat yang bersamaan (Bankar et al., 2009). Proses oksidasi glukosa yang dikatalisis oleh GOD ditunjukkan pada Gambar 5.4. Sebagai metabolit utama GOD, asam glukonat juga dapat meningkatkan kinerja pertumbuhan hewan (Biagi et al., 2006). Glukosa oksidase berperan dalam mengurangi kerusakan oksidatif tubuh, menjaga kesehatan, dan meningkatkan pertumbuhan dengan menghilangkan radikal bebas oksigen. Enzim ini telah banyak digunakan dalam produksi hewan karena karakteristiknya dalam menghasilkan asam, deoksigenasi, dan sterilisasi (Kapat et al., 1998).

Selanjutnya, asam glukonat, sitrat, malat, dan laktat dalam madu Manuka bekerja sama untuk membentuk tingkat keasaman yang harmonis (mirip dengan cuka sari apel). Keasaman alami ini membantu menciptakan lingkungan yang lebih menantang bagi jenis bakteri yang tidak diinginkan untuk berkembang biak. Pada saat yang sama, tingkat pH yang optimal ini memelihara dan mendukung tingkat spesies *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* yang sehat (mirip dengan probiotik yang ditemukan dalam suplemen makanan fermentasi

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Sumber: Ranneh et al. (2021)

Gambar 5.5 Penyerapan Senyawa Bioaktif Madu dan Perkiraan Mekanisme Tindakan Terapeutik Terhadap Peradangan/Inflamasi

yang sehat). Kombinasi berbagai keadaan ini berkontribusi terhadap keberadaan ekosistem mikrob yang seimbang dalam sistem pencernaan. Mikrobioma usus yang seimbang menawarkan berbagai manfaat bagi tubuh, yang menjaga pencernaan, seperti menjaga ketahanan imun, karena mendukung tingkat peradangan yang sehat (Gambar 5.5).

Hasil penelitian Liu et al., (2020) menemukan bahwa GOD dan antibiotik dapat meningkatkan kandungan IgM dalam plasma bebek pada fase starter; antibiotik juga dapat meningkatkan kandungan IgG plasma bebek pada hari ke-9. Hasil serupa juga dilaporkan bahwa penambahan 400 g/ton GOD meningkatkan kadar Ig serum sehingga meningkatkan daya tahan anak babi terhadap mikroorganisme patogen (Mu et al., 2018). IgA dimerik, yang dikenal sebagai sIgA, memiliki fungsi imunoprotektif pada mukosa (Curtis, 2017). Bahkan diperoleh data bahwa GOD meningkatkan kandungan sIgA pada mukosa usus bebek berusia 14 hari yang terinfeksi *E. coli* (Liu et al., 2020). Hasil tersebut menunjukkan bahwa GOD meningkatkan kekebalan dengan meningkatkan kekebalan humoral, mengurangi peradangan, dan melindungi mukosa usus (glukosa oksidase). Akhirnya, penelitian Liu et al, (2020) menegaskan dalam kesimpulannya terhadap peran GOD (enzim), yaitu meningkatkan kinerja pertumbuhan, fungsi imun, dan barier usus bebek yang terinfeksi *E. coli*. Glukosa oksidase memengaruhi fungsi imun bebek dalam tiga cara, yaitu mengurangi invasi patogen dengan meningkatkan fungsi barier usus, menghambat reaksi inflamasi dengan menghalangi ekspresi faktor inflamasi, dan meningkatkan imunitas humoral dengan meningkatkan kandungan Ig. Selain itu, GOD juga dapat meningkatkan penyerapan nutrisi dengan memperbaiki morfologi usus.

Beberapa penelitian dilakukan untuk menyelidiki efek imunomodulatori madu pada berbagai model penyakit. Pada tikus yang menderita tukak lambung, pengobatan madu Manuka menghasilkan peningkatan signifikan kadar oksida nitrat (NO), glutathione (GSH), dan superoksida dismutase (SOD) pada mukosa lambung, selain penurunan kadar plasma sitokin pro-inflamasi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 (Almasaudi et al., 2016).

Buku ini tidak diperjualbelikan.



BAB 6

SENYAWA BIOAKTIF MADU DAN AKTIVITAS IMUNOLOGI

A. Tinjauan Umum Senyawa Bioaktif Madu

Madu adalah pemanis alami dengan komposisi kimia yang kompleks dan khasiat yang dipercaya dapat meningkatkan kesehatan (Al-Kafaween et al., 2020b; Ben Amor et al., 2022). Lebah mengumpulkan nektar dari tanaman dan/atau ekskresi serangga dan menghasilkan madu, yang telah dihormati selama berabad-abad karena khasiat nutrisi dan terapeutiknya (Rana et al., 2018). Madu telah digunakan kembali sebagai terapi untuk luka bakar, penyakit gastrointestinal, asma, luka yang terinfeksi, dan tukak kulit pada manusia, serta dalam pengobatan hewan (Bazaid et al., 2022; Nigussie et al., 2012). Madu mengandung beberapa unsur dalam jumlah kecil, seperti mineral, asam amino bebas, protein, vitamin, enzim, asam organik, flavonoid, asam fenolik, dan asam organik, serta senyawa fitokimia lainnya (Al-Kafaween et al., 2020c; Makhoulfi et al., 2010). Jumlah komponen ini ditentukan oleh beberapa faktor, termasuk asal geografis madu, sumber bunga, keadaan meteorologi, perawatan diterapkan (Benfekih et al., 2018), dan musim (Clearwater et al., 2018). Komposisi madu dapat dipengaruhi oleh pemrosesan, penanganan, dan penyimpanan

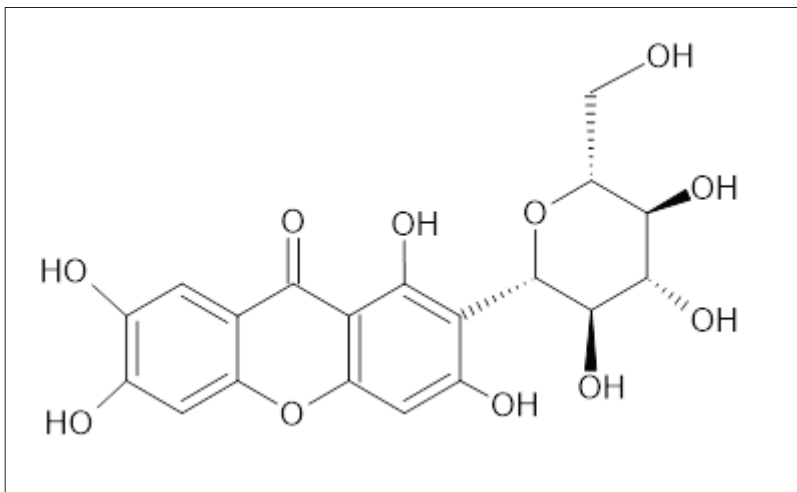
Buku ini tidak diperjualbelikan.

(Bertoncelj et al., 2007). Adapun beberapa senyawa bioaktif akan dijelaskan pada bagian berikutnya.

B. Senyawa Bioaktif Umum Madu dan Aktivitas Immunomodulator

1. Mangiferin

Rajendran et al., (2013) melakukan studi aktivitas imunomodulator pada mangiferin (Gambar 6.1). Dalam penelitiannya, dilakukan penelitian pada tikus albino yang diinduksi kanker paru-paru kemudian diobati dengan benzo(a)piren atau B(a)P dengan mangiferin menghasilkan peningkatan secara signifikan pada kadar IgG dan IgM ($P < 0,001$; $P < 0,05$), tetapi IgA mengalami penurunan dibandingkan tikus yang diobati B(a)P saja. Pemberian secara oral mangiferin dapat memperbaiki stres oksidatif pada tikus yang diinduksi B(a)P secara signifikan yang ditunjukkan oleh penurunan kadar malonaldehid (10,16 $\pm$ 2,54) disertai peningkatan aktivitas katalase (2,54 $\pm$ 0,91) dan superoksida dismutase (4,07 $\pm$ 1.65; $P < 0,001$). Penelitian ini memberikan efek imunomodulator dari mangiferin dan menunjukkan



Gambar 6.1 Struktur Senyawa Mangiferin

peran imunoproteksi melalui pengurangan stres oksidatif yang diinduksi dengan limfosit, neutrofil, dan makrofag.

Mangiferin 400 mg/kg dapat menghambat galaktosa yang diinduksi pada tikus hepatotoksitas dengan menurunkan regulasi ekspresi mRNA dan IL-10 dengan meningkatkan sitokin proinflamasi (TNF- α , IFN- β , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18). Mangiferin berperan dalam imunoprotektif karena induksi antioksidan pertahanan melalui jalur Nrf2 yang menghambat stres oksidatif dan pengurangan peradangan melalui penghambatan jalur NF κ B (Das et al., 2012). Hal tersebut didukung penelitian Sahoo et al. (2015) yang melaporkan mangiferin yang dilakukan uji dengan sel U937 dan sel HepG2 memiliki kemampuan untuk memodulasi (menghambat) beberapa penginduksi, seperti TNF, lipopolisakarida (LPS), phorbol-12-miristat-13-asetat (PMA) atau hidrogen peroksida (H₂O₂) dimediasi jalur NF- κ B. Dalam studi *docking silico* diperkirakan energi ikat kuat mangiferin ke situs aktif katalase (-9,13 Kkal/mol). Secara in vitro mangiferin meningkatkan aktivitas katalase sebesar 44%. Mangiferin dapat menghambat peroksidasi lipid yang diinduksi TNF sehingga melindungi apoptosis berkaitan dengan efek antiinflamasi.

Mangiferin memiliki efek perlindungan pada tikus hemiparkinsonian. Telah dilaporkan bahwa ekspresi NF- κ B meningkat selama penyakit parkinson, yang mempromosikan stres oksidatif, merangsang pelepasan sitokin proinflamasi, dan menginduksi ekspresi oksida nitrat. Mangiferin digunakan sebagai inhibitor NF- κ B spesifik. Tikus yang diinduksi dengan lesi 6-hidroksidopamin (6ODH) dan diberikan perlakuan dengan mangiferin menghasilkan peningkatan secara signifikan pada aktivitas *locomotor*, stres oksidatif, dan mengurangi inflamasi. Peningkatan maksimum pada tikus yang diberi perlakuan mangiferin 45 μ g/kg dan levodopa 10 mg/kg memperoleh hasil 29,56 ($P < 0,0001$). Khasiat mangiferin diperkuat apabila dikombinasikan dengan levodopa 10 mg/kg, yang merupakan landasan pengobatan anti parkinsonisme. Mangiferin dapat menghambat ekspresi NF- κ B, berperan dalam pengobatan penyakit parkinson (Tiwari et al., 2021).

Mangiferin berpotensi menekan pemendekan usus besar dan aktivitas *myeloperoxidase* pada tikus dengan kolitis yang diinduksi TNBS. Selain itu, menyebabkan diferensiasi Th17 dapat ditekan ekspresinya dan meningkatkan diferensiasi pada T regulasi dan IL-10. Mangiferin 20 mg/kg dapat menghambat peradangan yang distimulasi LPS secara *in vitro* yang mampu menghambat ekspresi mediator inflamasi seperti iNOS, COX-2, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. dan jalur persinyalan NF- κ B ($P < 0,05$). Mangiferin menghambat aktivasi STAT-3 dan ekspresi RORYT pada splenosit yang distimulasi dengan IL-6 (20 ng/mL)/TGF- β (1 ng/mL) menjadi Th17 (33,7%) ($P < 0,05$) dan peningkatan fosforilasi STAT-5 dan ekspresi Foxp3 pada splenosit yang distimulasi dengan anti-CD3 (1 μ g/mL)/anti-CD28 (1 μ g/mL). Hasil penelitian menunjukkan bahwa mangiferin dapat memulihkan sel Th17/T-reg yang terganggu pada kolitis dengan mengatur jalur persinyalan STAT-3/STAT-5 dan NF- κ B (Lim et al., 2016).

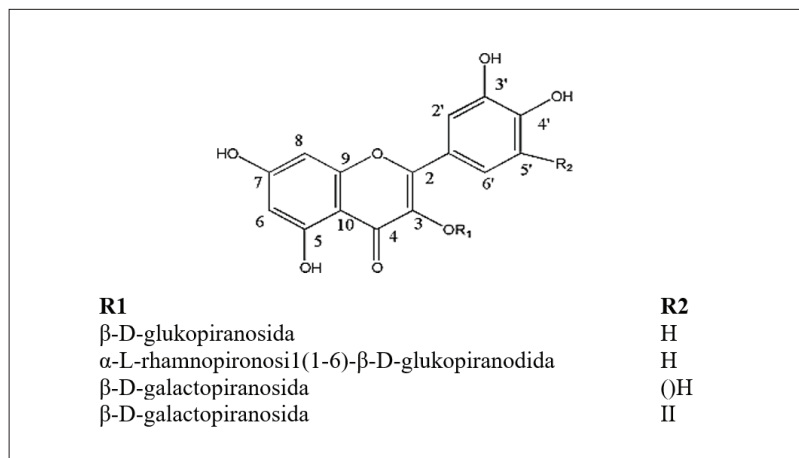
2. Kuersetin

Kuersetin dapat bertindak sebagai imunosupresif memiliki kemampuan untuk menekan sekresi TNF- α dan melindungi dari timbulnya peradangan kronis pada penyakit radang usus. Pengujian dilakukan pada sel dendrik yang berasal dari sumsum tulang murine mengekspresikan SLPI diberikan kuersetin menunjukkan hasil bahwa kuersetin dapat mengatur SLPI yang sangat berperan dalam menekan TNF- α 50% sebagai respons aktivasi LPS sel imun ($P < 0,01$). SLPI merupakan protein terkait kekebalan bawaan yang disekresikan. Secara *in vivo*, pemberian oral kuersetin mampu menginduksi ekspresi *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI). Dilakukan biopsi manusia pada radang usus dan terungkap bahwa kuersetin secara signifikan dapat meningkatkan ekspresi SLPI dibandingkan jaringan kolon inflamasi aktif (1,2 kali lipat, $P < 0,05$). Kuersetin mampu untuk mengurangi respons inflamasi (De Santis et al., 2016).

Hal tersebut didukung penelitian Cavalcanti et al. (2014) yang menyatakan kuersetin dengan *reconstituted oil bodies* (OBs) untuk meningkatkan stabilitas dan diuji pada tikus yang memiliki radang

usus terbukti menginduksi efek anti-inflamasi akut pada dosis rendah 50 μM , ditandai dengan menghambatnya sekresi sitokin inflamasi dan TNF- α yang dimediasi LPS, penurunan pada IL-6, IL-23, IL-1Ra dan IL-12, serta meningkatkan produksi IL-10 ($P < 0,01$). Pemberian kuersetin yang mengandung OBs berperan sebagai anti-inflamasi yang efektif dan kuat untuk mengobati peradangan usus akut.

Efek glikosida flavonol pada kuersetin yaitu kuersetin 3-O- β -D-glucopiranosida (Q3Glc), kuersetin 3-O- β -D-rutinosida (Q3Rut), dan kuersetin 3-O- β -D-galactopiranosida (Q3Gal), serta myrisetin 3-O- β -D-galactopiranosida (M3Gal) yang dimurnikan dari *Euphorbia microsciadia* pada proliferasi limfosit manusia ditunjukkan pada Gambar 6.2. Hasil uji limfosit proliferasi menunjukkan adanya penekanan proliferasi limfosit sebesar $10,7 \pm 3,8 \%$ (Q3Glc) dan $37,3 \pm 0,5\%$ (Q3Gal) ($P > 0,05$). Secara struktur keberadaan gugus OH pada posisi 3' dan 4 di cincin-B mereka (Q3Gal) meningkatkan aktivitas immunosupresif dan struktur ini lebih kuat dibandingkan kelompok 3'-,4'-, dan 5'-OH (M3Gal). Gugus metoksil posisi C-4' dan OH pada

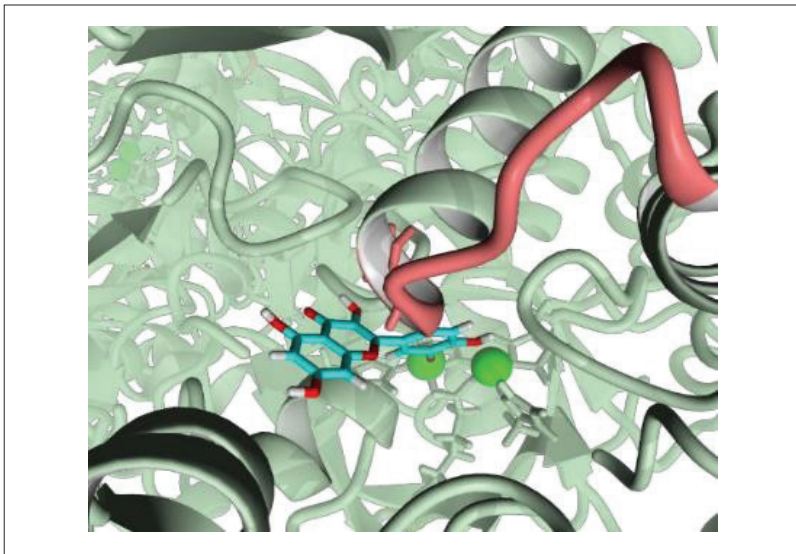


Sumber: Ghanadian et al. (2012)

Gambar 6.2 Struktur Senyawa Flavanol Glikosida dari *Euphorbia microsciadia*

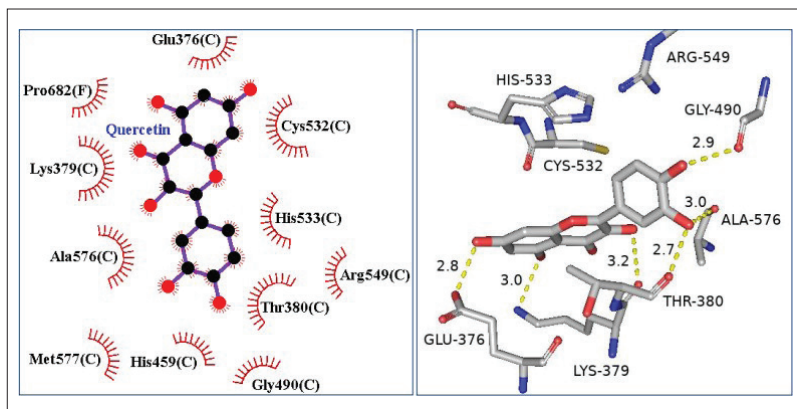
posisi C-5 dari flavonoid diperlukan untuk aktivitas imunomodulator. Jenis glikosida dapat memengaruhi aktivitas immunosupresif kuersetin dengan penekanan aktivitas sel T (Ghanadian et al., 2012).

Lisnyak et al. (2018) melaporkan studi *in silico* pada kuersetin dapat bertindak sebagai imunomodulator anti-tuberkulosis dengan cara menghambat bakteri *Mycobacterium Tuberculosis Urease* (MTU). Rongga MTU mengarah ke saluran situs aktif dan dekat flap situs aktif (Gambar 6.3). Energi ikat dan konstanta disosiasi kompleks kuersetin dengan urease masing-masing adalah 8,7 kkal/mol dan 0,4. Pengikatan kuersetin menggunakan ikatan van der Waals dengan sebelas residu (Gambar 6.4). Pengikatan kuersetin distabilkan oleh enam ikatan hidrogen dengan residu Glu 376, Lys 379, Thr 380, Gly 490, dan Ala 576 (Gambar 6.4).



Sumber: Lisnyak et al. (2018)

Gambar 6.3 Posisi Kuersetin Relatif terhadap Pusat Aktif dan Flap Fleksibel MTU



Keterangan: (a) Interaksi Van der Waals, (b) Ikatan Hidrogen

Sumber: Lisnyak et al. (2018)

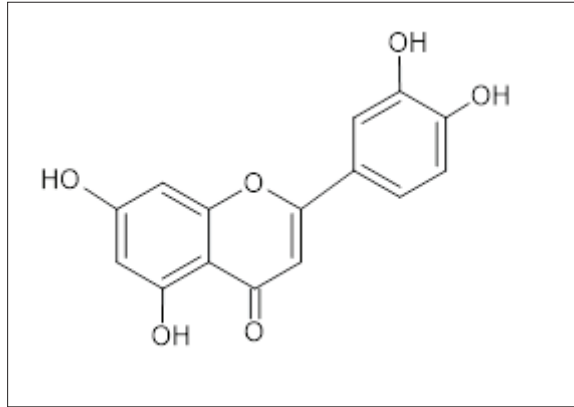
Gambar 6.4 Interaksi Antarmolekul Kuersetin dengan MTU

3. Luteolin

Studi in vivo pada tikus tiroiditis autoimun yang diuji dengan luteolin memberikan efek immunosupresif dengan menekan kerja sistem imun agar seimbang diakibatkan penurunan infiltrasi inflamasi leukosit lebih banyak dibandingkan kontrol $23 \pm 5,7\%$ (luteolin) dan $17 \pm 11,5\%$ (*dexamethasone*). Luteolin meningkatkan antibodi secara signifikan ($P < 0,005$). Berdasarkan studi in vitro, luteolin dengan sel RAW264.7 dapat menghambat peningkatan COX-2 dan menghambat jalur persinyalan IL-6/STAT-1 dan STAT-3 di kelenjar tiroid yang menyebabkan melemahnya penghancuran folikel tiroid (Xia et al., 2016).

Penelitian Nishitani et al., (2013) menyatakan luteolin (Gambar 6.5) bersifat immunosupresif dengan menekan aktivasi NFkB dan sekresi TNF- α dari usus yang dikultur bersama sel epitel dan sel RAW 264,7. Pada uji imunohistokimia, luteolin dapat menekan colitis

Buku ini tidak diperjualbelikan.



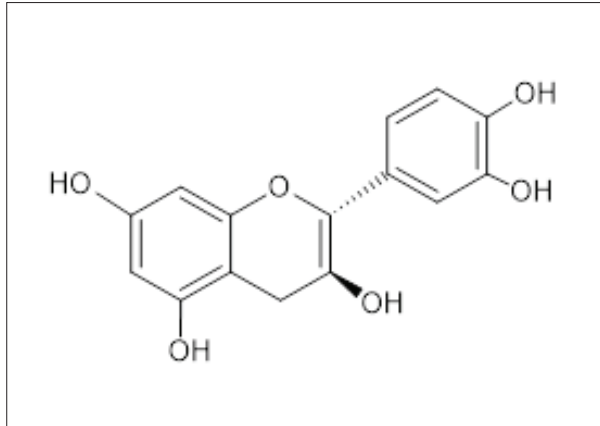
Gambar 6.5 Struktur Senyawa Luteolin

yang diinduksi DSS dengan penurunan infiltrasi sel T CD4⁺ efektor, terdeteksi di jaringan usus besar *dextran sodium sulfate* (DSS) dengan luteolin (20 mg/kg). Dalam penyakit lain, pengobatan tikus asma dengan luteolin selama 8 minggu menghasilkan penurunan jumlah neutrofil $(1,83 \pm 0,09) \times 10(9)/L$ dan eosinophil $(0,59 \pm 0,09) \times 10(9)/L$ dan menekan pelepasan IL-4 $(43.24 \pm 8.65) \text{ pg/ml}$ dibandingkan kelompok kontrol $(21,21 \pm 2,53) \text{ pg/ml}$ (Zeng et al., 2014).

4. Katekin

Senyawa flavanol seperti katekin (Gambar 6.6) terbukti memiliki aktivitas imunostimulasi. Pada konsentrasi 7,8-125 $\mu\text{g/ml}$ katekin menghasilkan aktivitas proliferasi splenosit yang lebih besar dibanding dengan kontrol. Khrisin secara signifikan ($P < 0,05$) menstimulasi sel makrofag RAW 264,7 untuk menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 serta mengaktifkan kapasitas presentasi makrofag sebagai penyaji antigen dan fagosit dengan meningkatkan ekspresi CD80 dan CD86 ($P < 0,05$) (Sung et al., 2013).

Berdasarkan studi in vivo, pada penelitian katekin 20, 50, 100 mg/kg yang menguji hipersensitivitas, diperoleh ketebalan alas kaki

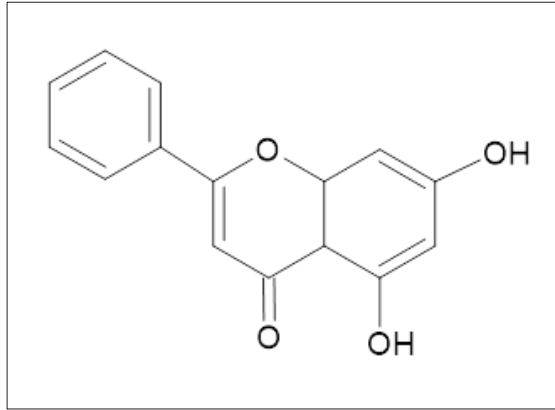


Gambar 6.6 Struktur Senyawa Katekin

mencit secara berturut-turut $4,81 \pm 0,12$ mm; $5,03 \pm 0,11$ mm dan $5,06 \pm 0,13$ mm. Hal itu menunjukkan terjadinya peningkatan reaksi hipersensitivitas tipe lambat pada katekin dari sel darah merah. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat menjadi gambaran esensial dari inflamasi kronis. Katekin dapat meningkat secara signifikan dalam titer antibodi pada uji hemaglutinasi dengan peningkatan kadar immunoglobulin secara berturut $7,04 \pm 0,37$; $10,88 \pm 0,87$; $11,25 \pm 0,26$ ($P < 0,001$). Katekin dapat memulihkan fungsi leukosit pada tikus yang diobati siklofosamid dengan peningkatan pembersihan partikel karbon ($P < 0,005$). Katekin memiliki potensi yang cukup untuk memodulasi aktivitas imun dengan mekanisme seluler dan humoral (Ganeshpurkar & Saluja, 2018).

5. Khrisin

Pengobatan khrisin (Gambar 6.7) menghasilkan penurunan aktivitas *myeloperoxidase* (MPO) signifikan dalam neutrofil murine menggunakan model tikus neuritis autoimun eksperimental (EAN) serta mampu melemahkan tingkat keparahan dan durasi perjalanan klinis penyakit serta pengurangan infiltrasi sel inflamasi ($1,5 \pm 0,18$, $P < 0,05$). Hal ini disertai dengan penghambatan pelepasan IL-2,



Gambar 6.7 Struktur Senyawa Khrisin

IL-1 β , IL-12, IFN- γ , dan TNF- α oleh sel limpa (Xiao et al. 2014). Studi terbaru menunjukkan bahwa khrisin dapat menghambat produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IFN- γ oleh makrofag yang diaktivasi pada jalur NF- κ B. Khrisin dapat bertindak sebagai antiinflamasi dengan penurunan infiltrat inflamasi, yaitu mengurangi peradangan dan fibrosis paru pada tikus yang terkena kanker sebesar 73% dibandingkan *bleomycin* (BLM) obat antikanker 50,1% pada sel limfosit. Khasiat khrisin sebagai agen antiinflamasi ditunjukkan pada penyakit lain, seperti uveitis autoimun eksperimental, dermatitis atopik, dan obat induksi fibrosis paru (Kseibati et al., 2020).

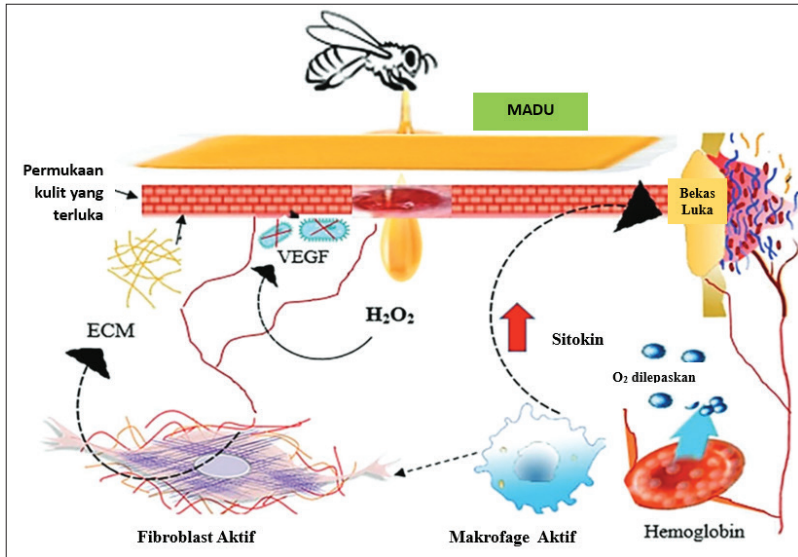
C. Aktivitas Senyawa Bioaktif Madu dalam Sistem Imun Tubuh

Madu dan zat-zat yang dikandungnya telah terbukti berperan dalam pengendalian protein, termasuk iNOS, COX-2, tirosin kinase, dan ornitin dekarboksilase (Hadagali & Chua, 2014; Nooh & Nour, 2016). Ada laporan tentang induksi produksi faktor nekrosis tumor alfa, interleukin-6 (IL-6), dan IL-1 β , oleh berbagai jenis madu (Hadagali & Chua, 2014; Yuksel, 2011). Misalnya, madu gelam telah

terbukti mengurangi mediator reaksi inflamasi, misalnya, TNF- α dan COX-2, dengan cara melemahkan translokasi NF- κ B ke dalam nukleus sehingga menghambat inisiasi jalur NF- κ B. Secara umum, telah diketahui pula bahwa aktivasi NF- κ B memiliki fungsi utama dalam patogenesis inflamasi dan dipercayai bahwa produksi agen fermentasi seperti asam lemak rantai pendek (SCFA, *short chain fatty acid*) merupakan hasil penyerapan madu dan SCFA telah terbukti memiliki aktivitas imunomodulatori. Artinya, produk fermentasi gula pada madu seperti nigerooligosakarida memiliki kemampuan untuk menginduksi respons imun (Israili, 2014; Mesaik et al., 2015). Selain itu, memungkinkan pula bahan nongula yang ada dalam madu bertanggung jawab dalam imunomodulasi (Alvarez-Suarez et al., 2013).

Aplikasi madu secara topikal juga telah ditemukan dan dilaporkan dalam beberapa penelitian yang dipublikasikan mampu mengurangi jumlah eksudat dan edema pada luka, yang keduanya diidentifikasi dengan aksi proses inflamasi lokal pada luka (Majtan, 2014; Rao et al., 2016). Semua penelitian tersebut serta penelitian lainnya menyiratkan bahwa madu lebah memiliki sifat antiinflamasi dan imunomodulasi yang sebenarnya.

Efek imunomodulator madu juga telah terbukti karena kemampuannya memengaruhi pelepasan sitokin (Gambar 6.8) (Tashkandi, 2021). Penelitian lain pada madu Selandia Baru, ditemukan bahwa madu tersebut menyebabkan pelepasan TNF- α dari lini sel monosit (Gannabathula et al., 2012). Dengan demikian, para ilmuwan berhipotesis bahwa madu dapat meningkatkan sintesis sitokin proinflamasi dalam reaksi peradangan sekaligus menurunkan sitokin (TNF- α dan IL- β) dalam keadaan infeksi. Dalam kasus hewan pengerat, madu gelam telah mengurangi produksi induksi oksida nitrat sintase (iNOS) bersama dengan siklooksigenase (COX-2), yang menunjukkan bahwa madu tersebut memiliki kualitas antiinflamasi (Majtan, 2014; McLoone et al., 2015).



Keterangan: ECM: *extracellular matrrix*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*; proses ini menghasilkan efek antioksidan dan antiinflamasi serta merangsang pembentukan matriks ekstraseluler.

Sumber: Tashkandi (2021)

Gambar 6.8 Hubungan khasiat madu dalam proses penyembuhan luka dengan indikator imunologi



BAB 7

SENYAWA BIOAKTIF PROPOLIS DAN AKTIVITAS IMUNOLOGI

A. Aktivitas Imunologi Propolis

Yuan et al., (2012) melaporkan bahwa senyawa fenolik merupakan komponen penting yang mengaktifkan sel imun nonspesifik dan spesifik. Meskipun mekanisme kerja propolis yang tepat pada sel imun masih belum diketahui, terdapat kemungkinan bahwa flavonoid pada propolis dapat merangsang makrofag dan limfosit masing-masing untuk memproduksi IL-1 dan IL-2, yang memiliki aksi mitogenik pada limfosit B dan T. Misalnya, CAPE ditemukan dalam jumlah besar dalam sampel propolis dengan bekerja pada makrofag dengan merangsang produksi IL 12, yang memicu respons limfosit T *helper 1* dan menghambat respons T *helper 2*. Beberapa peneliti menggunakan propolis dalam penelitiannya yang dapat memengaruhi aktivitas imunologi dapat dilihat Tabel 7.1.

Aktivitas imunomodulator propolis menunjukkan bahwa faktor transkripsi eukariotik faktor nuklir sel T teraktivasi (NFAT) dan faktor nuklir- κ B (NF- κ B) memainkan peran penting dalam respons imun dan inflamasi. Aktivasi protein NFAT dan NF- κ B diinduksi oleh banyak faktor, seperti sitokin inflamasi (IL-1 dan TNF), produk

Tabel 7.1 Potensi Propolis dalam Aktivitas Imunologi

Models	Propolis	Uji	Aktivitas Imunomodulator	Mekanisme Kerja	Nilai	Sumber
Tikus kunming	Propolis <i>green</i> brazil	ELISA Assay	Makrofag dan Sel B	Meningkatkan fagositosis makrofag dan produksi IgG serta IgM	IgG (32,35±9,08) g/L dan IgM (0,22±0,06) g/L	Gao et al., (2014)
Tikus balb/C	Etanol Ekstrak Propolis (EEP)	<i>Flowcytometry</i>	Sel T dan Sel B	Meningkatkan sel T CD4 CD25 dan sel B	Sel T 0,98% dan sel B 60,02%	Aden & Rifa'i., (2014)
Tikus wistar diinduksi Penisilin- G	Propolis	<i>Flowcytometry</i>	Sel T	Menunjukkan efek imunosupresif pada sel limfosit	P<0,05	Fitria et al., (2015)
Tikus wistar jantan	Propolis SNEDDS (<i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i>)	<i>Laminar air flow</i>	Makrofag	Meningkatkan fagositosis dan rasio sel makrofag	1,78 ± 0,25 dan 37,67 ± 7,56	Weuanggi et al., (2020)
Mencit Balb/C Diabetes Melitus	Ekstrak Etanol Propolis (EEP)	Uji Tukey	Sel T	Meningkatkan proliferasi sel T (dosis kecil). Dosis yang lebih besar berpotensi menekan proliferasi sel T	Dosis kecil (50 mg/kg BB) dan dosis besar (200 mg/kg BB) (P<0,05)	Lestari et al., (2016)

bakteri, dan stres oksidatif. Kedua faktor transkripsi utama ini terlibat dalam ekspresi gen IL-2 dan IL-2R, yang diperlukan untuk aktivasi dan proliferasi sel T (Kwong et al., 2017).

Sforcin (2016) menyatakan bahwa propolis mengaktifkan sel dendritik manusia dengan menginduksi jalur persinyalan NF- κ B dan produksi TNF- α , IL-6, dan IL-10. Propolis dapat menghambat produksi sitokin dan kemokin, proliferasi sel T dan produksi limfokin, serta terjadi penurunan proses inflamasi. Mekanismenya melalui jalur persinyalan NF- κ B yang diaktivasi dapat mengakibatkan penurunan ekspresi COX-2, yang gennya diatur oleh NF- κ B dan dalam penghambatan NO dengan menghalangi aktivasi i-NOS (Araujo et al., 2012).

Menurut Búfalo et al. (2014), berdasarkan penelitiannya, propolis meningkatkan ekspresi TLR-4 pada konsentrasi 5 μ g/ml dan menaikkan CD80 dengan konsentrasi 100 μ g/ml. Monosit manusia dengan anti TLR-2 atau anti TLR-4 yang diinkubasi dengan propolis pada konsentrasi (5, 10, 25, dan 50 μ g/ml) memengaruhi produksi TNF- α dan IL-10 dirangsang dengan konsentrasi 5 dan 10 μ g/ml. Propolis 50 dan 100 μ g/ml mampu meningkatkan aktivitas fungisida monosit pada *Candida albicans*. Produksi sitokin menurun dengan memblokir TLR-4, sedangkan aktivitas fungisida dipengaruhi oleh memblokir TLR-2. Propolis berperan sebagai imunomodulator pada reseptor sel, produksi sitokin dan aktivitas fungisida monosit tanpa memengaruhi viabilitas sel dan tergantung pada konsentrasi.

Komponen pada propolis mampu meningkatkan antibodi, mengaktifkan fagositosis, serta meningkatkan kadar IFN- γ dan jumlah limfosit (Fernandes et al. 2015). Hal tersebut didukung penelitian Tao et al. (2014) yang menyatakan sifat imunomodulator propolis diperoleh dari kandungan flavonoid dan asam fenoliknya. Flavonoid pada propolis pada konsentrasi 60 (μ g/mL) secara in vitro diukur dengan ELISA menghasilkan secara signifikan peningkatan fungsi fagositosis makrofag dan pelepasan IL1, IL6, dan IFN- γ ($P < 0,005$). Selain itu, pemberian propolis dengan ovalbumin pada

mencit dapat secara efektif mengaktifkan respons imun seluler dan humoral, termasuk menginduksi konsentrasi IgG, IL-4, dan IFN- γ dan peningkatan proliferasi limfosit limpa ($P < 0,005$).

Propolis dapat menginduksi produksi dan pelepasan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan IL-8 oleh makrofag yang diaktifkan, merangsang produksi antibodi oleh limfosit B, dan bertindak secara kemotaktik pada neutrofil. Beberapa peneliti menyarankan bahwa aktivitas imunomodulator propolis sangat tergantung pada konsentrasinya. Konsentrasi propolis yang rendah memiliki efek stimulasi pada respons imun seluler, sedangkan konsentrasi propolis yang tinggi memberikan efek penghambatan. Secara khusus, flavonoid yang terkandung di dalamnya memiliki efek immunosupresif (Wolska et al., 2019).

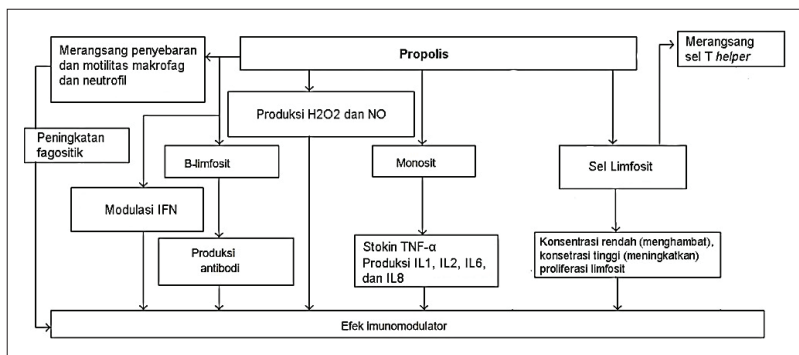
Komponen komplemen (C3b) atau opsonin spesifik (antibodi IgG) lebih efisien dikenal sebagai fagositosis non-imun tanpa opsonin. Sekresi *reactive oxygen intermediat* (ROI) adalah mekanisme utama penghancuran mikroorganisme. Akan tetapi, ROI dapat menghancurkan biomolekul penting dan terlibat dalam cedera jaringan yang terkait dengan penyakit inflamasi. Sebagai fagosit, ia membuat neutrofil bertanggung jawab untuk membunuh mikroorganisme ekstraseluler, sedangkan monosit/makrofag menghancurkan sel yang terinfeksi patogen, termasuk bakteri intraseluler (misalnya *Salmonella*), ragi, dan parasit (Omene et al., 2013).

Zeedan et al., (2014) melakukan pengujian hipersensitivitas yang mengukur kekebalan humoral oleh mencit yang diimunisasi SRBC, juga aktivitas dan kapasitas makrofag peritoneum fagositosis pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Ekstrak propolis Indonesia menunjukkan aktivitas imunostimulan yang lebih banyak, ditandai dengan peningkatan titer serum IgG terhadap antigen permukaan *Plasmodium berghei* pada konsentrasi propolis 100 mg/kg ($440,33 \pm 5,89\%$) lebih tinggi daripada dosis 50 dan 25 mg/kg ($162,06 \pm 5,47\%$ dan $351,50 \pm 4,98\%$). Hal itu disebabkan oleh komponen kimia dalam fraksi aktif yang merangsang sel limfosit menjadi matang

dan membelah diri menjadi limfosit B dan T memproduksi limfokin (sitotkin dan interleukin) untuk menjaga agar makrofag tetap aktif. Makrofag yang teraktivasi tidak hanya dapat menghasilkan enzim lisozim dan komplemennya, tetapi juga meningkatkan kapasitasnya untuk membunuh melalui proses fagositosis pada plasmodium. Aktivitas antiplasmodial larutan hidroalkohol propolis (PHS) disebabkan oleh peningkatan imunitas pada tikus sehingga membuat hidupnya menjadi lebih lama.

Daleprane dan Abdalla (2013) menunjukkan bahwa setelah pengobatan propolis (2,5 dan 5 mg/kg) pada tikus selama 3 hari berturut-turut, makrofag peritoneal yang diberikan propolis secara in vitro pada IFN- γ , dan produksi H_2O_2 dan NO meningkat dibandingkan sel yang tidak diaktifkan (kontrol). Penambahan propolis mampu mengarahkan respons makrofag terhadap rangsangan seperti IFN- γ . Hal tersebut didukung penelitian Menezes et al. (2021), yaitu makrofag pada peritoneum tikus sprague dawley yang diinfeksi *Staphylococcus aureus* dan diberi propolis *Trigona* spp. menunjukkan peningkatan fagositosis. Peningkatan signifikan dalam aktivitas fagositosis (jumlah makrofag dengan partikel lateks fagosit per seratus makrofag) diamati dengan konsentrasi propolis yang berbeda (0,16–80,7%; 0,46–88,4%; 1,44–90,1%) serupa dengan yang diamati pada senyawa *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) (0,5–87,2%). Studi ini menemukan bahwa propolis meningkatkan produksi NO dalam makrofag.

Propolis yang digunakan dalam aktivitas sistem imun tubuh pada mekanisme imunologinya dapat merangsang respons makrofag dan menyebabkan peningkatan aktivitas fagositik. Konsentrasi propolis memengaruhi proliferasi pada sel limfosit. Propolis merangsang respon sel T *helper* 1 dan T *helper* 2 dalam membunuh patogen. Pada sel B diproduksi antibodi IgG sebagai imunostimulan. Propolis dapat memicu sitokin TNF- α untuk memproduksi IL1, IL2, IL6, dan IL8 yang digunakan dalam mekanisme kerja sistem imun. Aktivitas imunologi pada propolis dirangkum dalam Gambar 7.1.



Sumber: Modifikasi dari Wolska et al. (2019)

Gambar 7.1 Aktivitas Immunologi pada Propolis

B. Senyawa Bioaktif Propolis dengan Aktivitas Immunologi

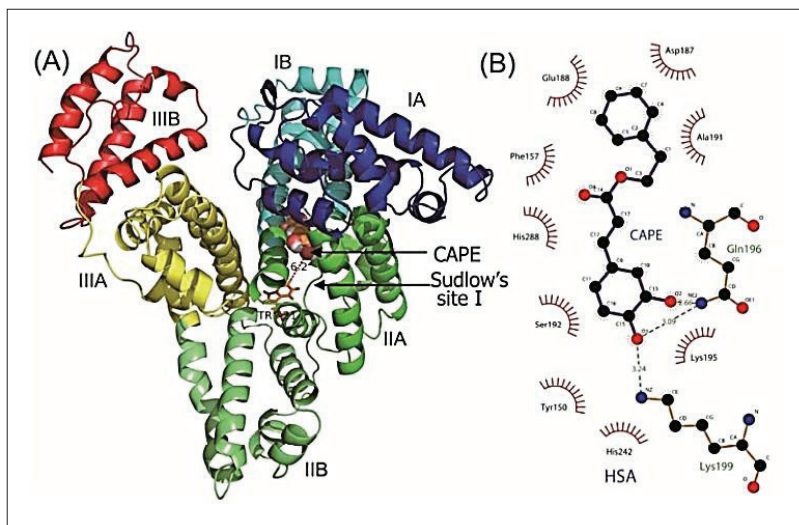
1. Asam Kafeat Fenil Ester (CAPE)

El-Seedi et al., (2022) melaporkan bahwa CAPE menunjukkan sifat immunomodulator dan mengontrol pertumbuhan dan penyebaran tumor. CAPE dengan dosis 50 atau 150 mg/kg diuji pada tikus dengan karsinoma *mammae* terbukti menghambat pertumbuhan tumor dan meningkatkan kelangsungan hidup tikus ditandai dengan nilai secara berturut-turut $22 \pm 2,84$ ($P = 0,001$) dan 32.37 ± 2.97 ($P = 0,009$). Senyawa CAPE memulai aktivitas antitumor makrofag, membantu untuk memblokir proses metastasis, dan meningkatkan produksi hidrogen peroksida, yang memodulasi fungsi limfosit. CAPE dapat menghambat IL-1, yang terkait dengan sel B dan T proliferasi. Didukung penelitian Abu-Seida et al. (2015), CAPE menjadi senyawa yang paling banyak terkandung di dalam propolis yang telah terbukti dapat bertindak sebagai immunosupresif pada limfosit T dan mengaktifasi makrofag. Senyawa CAPE dapat berfungsi dalam menekan mekanisme kerja sistem imun non-spesifik (makrofag) dan sistem imun spsifik (sel limfosit T).

Menurut Araujo et al., (2012), senyawa CAPE paling banyak dipelajari secara ekstensif dan komponen aktif biologis dalam propolis yang dapat bertindak sebagai immunosupresif karena menghambat produksi sitokin dan kemokin, proliferasi sel T, serta mengakibatkan penurunan pada proses inflamasi. Mekanisme ini terkait dengan persinyalan jalur NF- κ B. Berdasarkan pengamatan terhadap aktivitas immunosupresif CAPE dalam sel T manusia, ditemukan bahwa CAPE di konsentrasi 10 μ M menggunakan *flow cytometry* dapat menghambat transkripsi gen IL-2 dan ekspresi IL-2R (CD25). Sel T manusia yang terstimulasi membuktikan CAPE mampu menghambat aktivasi limfosit T dengan menargetkan faktor transkripsi NFAT dan NF- κ B.

Berdasarkan studi in vitro, senyawa CAPE yang terkandung di dalam propolis dapat memodulasi mekanisme kerja imun seluler dan humoral dengan pengujian T *helper* (CD4⁺ CD3⁺), T sitotoksik (CD8⁺ CD3⁺), dan B (CD19⁺ CD3⁻), ditentukan dengan *flow cytometry* setelah diberi EEP pada konsentrasi berbeda. Hasilnya, konsentrasi propolis yang rendah (2 mg/l) mengalami perubahan CD69 (protein permukaan sel yang disintesis dengan cepat selama 2 jam setelah aktivasi) setelah diberikan CAPE dan memperoleh hasil yang lebih besar pada sel CD4/CD69 daripada CD8⁺/CD69. CAPE memiliki efek memengaruhi respons imun sel T dan berpengaruh pula pada sel limfosit B yang merangsang pembentukan antibodi. Pengujian PBMC dengan CAPE konsentrasi tinggi (10 mg/l) memiliki efek toksik dan menyebabkan kematian sel dan menghasilkan IL-2. Interaksi senyawa CAPE yang terdapat pada propolis dapat mengaktifkan sel T *helper* dan merangsang respons imun seluler dan humoral (Wolska et al., 2019).

Menurut Li et al. (2016), CAPE menunjukkan sifat transportasi yang lebih baik dalam plasma manusia dan konstanta pengikatannya ternyata lebih kuat dibandingkan semua komponen bioaktif propolis. CAPE mengikat subdomain HSA melalui ikatan hidrogen dan van der Waals. Atom nitrogen residu Gln196 dan Lys199 dalam albumin serum manusia membentuk dua dan satu ikatan hidrogen dengan atom oksigen di CAPE (Gambar 7.2). Lys199 dan Tyr150 berikatan pada HSA dengan CAPE merupakan dua residu utama yang diposisikan di rongga hidrofobik.



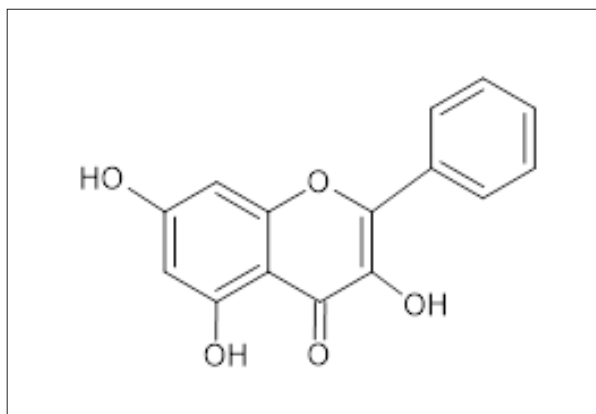
Keterangan: (A) Prediksi Mode Pengikatan Asam Kafeat Fenil Ester (CAPE) pada Serum Albumin Manusia (HSA), (B) Interaksi Hidrofobik dan Ikatan Hidrogen antara CAPE dan Situs Pengikatan HSA

Sumber: Li et al. (2016)

Gambar 7.2 Prediksi Mode Pengikatan CAPE serta Interaksinya dengan HSA

2. Galangin

Berdasarkan studi *in vivo*, senyawa galangin (Gambar 7.3) dengan konsentrasi 40 mg/kg pada tikus EAE (*ensefalomyelitis autoimun eksperimental*) dalam uji penundaan timbulnya EAE memperoleh hasil skor rata-rata $1,50 \pm 0,76$ ($P < 0,005$) yang artinya menunjukkan penurunan angka kejadian penyakit yang lebih rendah hingga 67%. Galangin dapat menurunkan infiltrat sel inflamasi sebesar 7,7% dan menekan polarisasi serta proliferasi sel-T secara signifikan sebesar 33%. Ketika sel-T terpolarisasi ke arah TH1 dan TH17, dilakukan pengujian secara *in vitro* pada polarisasi sel CD4⁺ IFN (TH1) dan IL-17A (TH17) serta mengurangi T regulatori (Treg) CD4⁺Foxp3⁺ sehingga polarisasi tereduksi galangin menjadi terbatas dan kedua



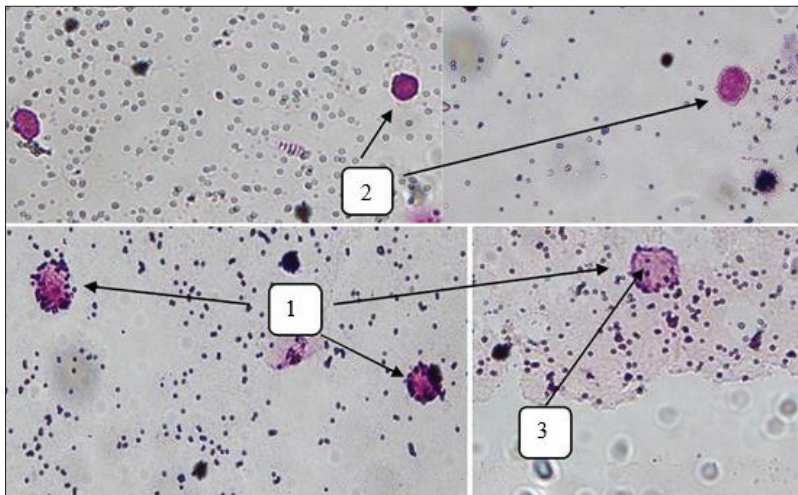
Gambar 7.3 Struktur Senyawa Galangin

jenis sel tidak mampu ekspansi. Galangin menghambat presentasi antigen dan produksi sitokin seperti IL-6, IL 12, dan IL-23 oleh sel dendritik (DC) karena nilai menurun secara signifikan, tetapi meningkat pada IL-10 menjadi 1,20; 1,92; 0,98; dan 1,30 dibandingkan kontrol. Galangin berpotensi digunakan sebagai agen imunoregulatori yang dapat meregulasi sistem imun (Tan et al., 2021). Song et al. (2021) menyatakan bahwa senyawa galangin dengan sel T CD4 alogenik menunjukkan penurunan proliferasi dan diferensiasi sel menjadi sel tipe TH1, TH2, dan TH17. Metode diferensiasi BMDC dengan Gal-DC menghasilkan $93,6 \pm 0,55\%$ yang membuat Gal-DC berkontribusi pada induksi $CD4^+CD25^+Foxp3^+Treg$. Pada konsentrasi $7,4 \mu M$, galangin menunjukkan tingkat CD86 dan MHC yang lebih rendah presentasi antigen kelas II yang lebih rendah (MFI; $7746,6 \pm 199,29$; $P = 0,008$) dibandingkan BMDC (CD86 MFI; $9897,5 \pm 17,68$). Produksi IL-10 melalui aktivasi *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs). Galangin diinduksi LPS meningkat secara signifikan ($4501,4 \pm 523,76$ pg/mL) dibandingkan BMDC dengan LPS ($2193,6 \pm 163,82$ pg/ml, $P < 0,001$). Berdasarkan data penelitian disimpulkan bahwa galangin dapat menginduksi diferensiasi sel T *helper* secara efisien untuk T regulatori.

C. Penelitian Kemampuan Fagositosis Propolis

Nilai aktivitas fagositosis ditetapkan dengan menghitung makrofag aktif sedang memfagosit bakteri. Sementara itu, penetapan nilai kapasitas fagositosis dilakukan dengan menghitung jumlah bakteri yang difagosit oleh makrofag aktif dalam proses fagositosis tersebut (Gambar 7.4).

Nilai aktivitas fagositosis sampel propolis juga menunjukkan hasil berbeda, yaitu kontrol negatif yang ditunjukkan berdasarkan hasil analisis statistik uji LSD. Meskipun dalam penetapan nilai aktivitas menunjukkan hasil tertinggi 10000 ppm, terjadi penurunan nilai kapasitasnya dibanding dengan kontrol negatif (Tabel 7.2). Oleh karena itu, hasil optimal efek imunomodulator sampel propolis adalah pada konsentrasi 1000 ppm dengan nilai aktivitas sebesar 93% dan nilai kapasitas 1621.



Keterangan: (1) Makrofag Aktif Sedang Memfagosit Bakteri; (2) Tidak Aktif Memfagosit;
(3) Bakteri yang Sedang Difagosit oleh Makrofag

Sumber: Awaliah (2016)

Gambar 7.4 Fagositosis Makrofag

Tabel 7.2 Nilai Aktivitas Fagositosis Propolis dengan Kontrol Negatif dan Kontrol Positif

Konsentrasi (ppm)	% Aktivitas Fagositosis			Kenaikan % Aktivitas
	KN	KP	P	
0	56 ± 3.5	93 ± 0.7		37
1			95 ± 1.4	39
10			67 ± 6.3	11
100			86 ± 4.2	30
1000			93 ± 0	37
10000			96 ± 0.7	40

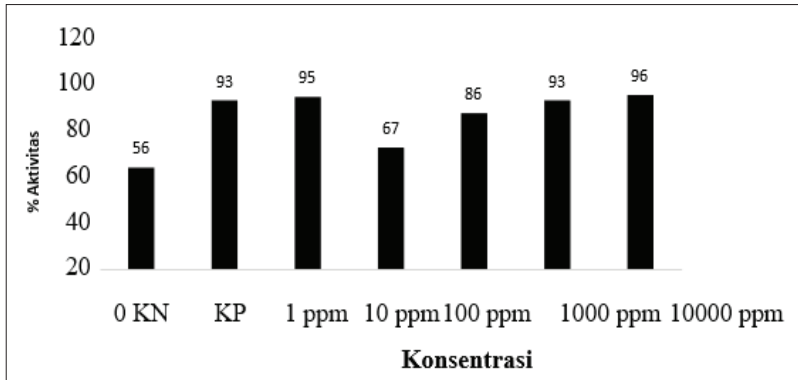
Keterangan: KN = Kontrol Negatif, KP = Kontrol Positif, P = Propolis

Sumber: Awaliah (2016)

Secara keseluruhan hasil persentase nilai aktivitas dan kapasitas fagositosis kontrol negatif (akuades) yaitu (56% dan 487), kontrol positif (ST[®]) yaitu (93% dan 1106), ekstrak daun namnam yaitu konsentrasi 1 ppm (80% dan 870); 10 ppm (79% dan 788); 100 ppm (83% dan 697); 1000 ppm (86% dan 689); 10000 ppm (tidak terdeteksi), dan propolis yaitu konsentrasi 1 ppm (95% dan 790); 10 ppm (67% dan 592); 100 ppm (86% dan 1035); 1000 ppm (93% dan 1621); 10000 ppm (96% dan 322) (Gambar 7.5).

Hasil analisis statistik uji LSD menunjukkan bahwa dalam pengamatan nilai kapasitas fagositosis hanya sampel propolis perlakuan konsentrasi 1000 ppm yang berbeda secara signifikan dibanding dengan kontrol negatif. Demikian juga tidak terlihat adanya perbedaan secara signifikan antara kontrol positif dengan kontrol negatif. Hal tersebut dapat terjadi disebabkan data tidak terdistribusi homogen. Sebab lain adalah kendala teknis dalam penghitungan bakteri secara manual menggunakan mikroskop. Makrofag yang padat terisi bakteri sering kali dijumpai saat pengamatan sehingga sulit menghitung jumlahnya secara tepat dalam medan pandang mikroskop. Kondisi ini dapat teratasi jika menggunakan alat khusus yang dapat menghitung jumlah bakteri secara otomatis.

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Sumber: Awaliah (2016)

Gambar 7.5 Diagram Perbandingan % Aktivitas Fagositosis Propolis dengan Kontrol Negatif dan Kontrol Positif

Hasil penelitian Sriningsih & Wibowo (2006) menunjukkan efek imunitas dari ekstrak atau isolat tanaman yang muncul sangat tergantung dari dosis uji. Bahkan, efek immunosupresi/sitotoksik akan muncul ketika ekstrak atau isolat tanaman diimplementasikan pada dosis besar. Sementara itu, efek immunostimulan akan terlihat pada dosis rendah (Wagner, 1999). Immunosupresi merupakan suatu tindakan untuk menekan respons imun, sedangkan immunostimulan bekerja dengan cara memperbaiki fungsi sistem imun menggunakan bahan yang merangsang sistem imun (Baratawidjaja, 2006). Hal serupa diperkuat oleh Pinca et al. (2013) dalam penelitiannya, yaitu sifat flavonoid sebagai immunomodulator dapat berubah menjadi immunosupresan terhadap rerata indeks daya fagosit makrofag ketika diberikan dalam dosis yang besar dan dalam jangka waktu yang lama.

BAB 8

SENYAWA BIOAKTIF *ROYAL JELLY* DAN AKTIVITAS IMUNOLOGI

A. Aktivitas Imunologi *Royal Jelly*

Royal jelly memiliki sifat sebagai imunomodulator yang dapat berpengaruh pada respons imun. Aktivitas imunologi pada *royal jelly* sebagai imunomodulator berperan sebagai immunosupresif dan immunostimulan tergantung konsentrasi (Mihajlovic et al., 2013). Beberapa peneliti telah melakukan berbagai jenis eksperimen dengan *royal jelly* yang dapat berperan dalam respons imun seluler dan humoral, sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 8.1.

Royal jelly memiliki peran dalam mekanisme kerja sistem imun yang dipengaruhi dari pengaturan sitokin. Erem et al., (2012) mempelajari kultur sel T untuk efek potensial RJ pada manusia yang sehat dan pasien dengan penyakit graves. Pada RJ dosis 4 mg/mL dengan uji MTT setelah inkubasi 72 jam dalam media kultur sel diperoleh perbedaan signifikan dengan konsentrasi 0 ditandai dengan ($w = 21,0$; $P = 0,004$) yang memengaruhi proliferasi limfosit dan mencondongkan rasio Th1/Th2 ke sisi Th1, meningkatkan kadar IFN γ , menurunkan TNF α , IL-4, IL-10 ($P = 0,005$), dan menekan imunitas humoral. Hubungan antara penyakit graves dengan antibodi

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Tabel 8.1 Potensi *Royal Jelly* dalam Aktivitas Imunologi

Model	<i>Royal Jelly</i>	Uji	Aktivitas Imunomodulator	Mekanisme Kerja	Nilai	Sumber
Tikus Balb/C	<i>Enzyme-treated royal jelly (ERJ)</i>	MTT Assay	Sel T dan sel B	Meningkatkan proliferasi limfosit B dan T dengan menghambat sitokin inflamasi (TNF- α , IL1, IL6, IL10, IL12 dan IFN- γ)	500 mg/kg (4,32 $\pm$ 0,45)	Gu et al., (2018)
Tikus Balb/C 4T1 mammary tumor	<i>Royal jelly</i>	Uji Tukey	Sel T	Meningkatkan kadar IL-2, IFN- α , superoksida dismutase (SOD) dan antioksidan, tetapi menurunkan produksi IL-4 dan IL-10	RJ 0,5 dan 1,5 g/kg (IL- 2, IFN- α , SOD, antioksidan dan IL-4), IL- 10 (1 g/kg)	Zhang et al., (2017)
Tikus Balb/C	<i>Royal jelly (Apis mellifera. L)</i>	<i>A Cell Migration Assay</i>	Makrofag	Meningkatkan proliferasi keratinosit MMP-9. Menghambat pelepasan sitokin (TNF- α , IL-1 β dan IL6 pada makrofag)	(P < 0.001)	Bucekova et al., (2017)
RAW 265 murine makrofag	<i>Royal jelly (10HDA)</i>	RT-PCR	Makrofag	Menghambat produksi NO yang diinduksi LPS melalui penghambatan IFN-regulatory factor (IRF) -1	0,5 dan 5 mM	Takahashi et al., (2013)
Tikus jantan albino	<i>Royal jelly</i>	ELISA Assay	Makrofag dan sel B	Menurunkan kadar diabetes, serta meningkatkan proliferasi limfosit, IgG,IgA,IgM dan IFN- γ	Fagositasi (74,48 $\pm$ 4.3 mg/ml) dan IFN- γ (452,3 54,9)	Al- Khushi et al., (2018)

reseptor hormon perangsang tiroid dapat menunjukkan penekanan kekebalan humoral dan bisa menjadi solusi untuk penyakit graves. RJ efektif sebagai agen imunomodulator pada penyakit graves.

Pemberian *royal jelly* (300 mg/kg/hari) berperan dalam imunomodulator pada aorta tikus hiperkolesterolemia, yaitu menunjukkan penurunan kadar TC, TG, dan LDL; sedangkan nilai HDL mengalami peningkatan masing-masing mencapai $93,14 \pm 1,54$; $90,85 \pm 2,60$; $39,85 \pm 2,44$; dan $36,14 \pm 1,24$ dibandingkan kelompok hiperkolesterolemia. Pada penelitian ini, ekspresi antigen diferensiasi CD4⁺ dan CD8⁺ pada limfosit darah perifer tikus dengan RJ diukur menggunakan *flow cytometry* untuk menentukan efek RJ pada fungsi imun seluler yang ditandai dengan peningkatan secara signifikan 28,00% untuk CD4⁺ dan 17,57% untuk CD8⁺ ($p < 0,05$). RJ secara efektif dapat menormalkan ketidakseimbangan sistem imun. Hasil penelitian ini dikaitkan dengan efek imunomodulator yang signifikan dari RJ dapat bertindak dalam menekan efek merusak dari hiperkolesterolemia (Ibrahim, 2014).

Ekstrak *royal jelly* menunjukkan efek imunomodulator melalui modulasi MNC manusia, sekresi sitokin (IL 1, TNF- α dan IFN- γ), dan NO dari MNC ke MNC-CM. Hasil yang diperoleh dari ekstrak *royal jelly* dapat merangsang pertumbuhan MNC untuk mengeluarkan sitokin. RJ dapat menghambat pertumbuhan sel U937 sebesar 25,9%–50,6%. Pada sel U937, ekspresi CD11b dan CD14 meningkat sebesar 38,1%–49,8% dan 43,4%–52,0%. Sitokin yang dikeluarkan dari MNC dapat menghambat pertumbuhan sel U937 dan menginduksi diferensiasinya. Aktivitas antitumor yang diinduksi oleh ekstrak RJ disebabkan oleh stimulasi respons imunomodulasi (Wang et al., 2018).

Royal jelly diuji MTT dengan *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) yang dikultur dalam media RPMI-1640 dengan penambahan RJ dan *concanavalin A*. Hasilnya meningkatkan proliferasi PBMC subjek lansia secara signifikan ($73,12 \pm 5,36$) ($P = 0,003$) ditandai dengan peningkatan NO ($P = 0,001$) dan pelepasan IL-2 ($653,32 \pm 6,72$ pg/ml), sitokin IL-4 ($23,88 \pm 0,32$ pg/ml), dan IL-6 ($21,48 \pm 0,46$ pg/ml). RJ mampu meningkatkan GSH intraseluler ($P = 0,001$) dan MDA (P

= 0,001) tingkat di PBMCs yang sudah berumur. Pada PBMC masih muda, RJ meningkatkan potensi proliferasi PBMC, kadar IL-4, IL-6, GSH, dan MDA intraseluler tetapi dengan penurunan sekresi sitokin NO dan IL-2 dibandingkan sel yang tidak diobati RJ. Penelitian yang dilakukan mendukung efek anti-imunosens dari *royal jelly*. RJ mampu memulihkan fungsi PBMC yang sudah berusia lama berkaitan dengan kelemahan respons imun selama proses penuaan (Bouamama et al., 2021).

Zahran et al., (2016) mempelajari model tikus percobaan sistemik lupus eritematosus (SLE) yang membandingkan RJ dan kelompok kontrol. RJ secara signifikan menunda munculnya gejala, penurunan proteinuria, dan penurunan antibodi anti-dsDNA, antibodi anti-ssDNA, antibodi anti-eritrosit dan sel B autoreaktif limpa. Dalam studi lain tentang SLE, pada pasien yang mengonsumsi RJ tiga bulan menghasilkan peningkatan tertentu dalam tingkat sel T regulator CD4+ dan penurunan tingkat sel T CD4+ apoptosis.

Royal jelly memiliki kandungan protein berupa *major royal jelly protein* (MRJP) yaitu MRJP1 dan MRJP2 dapat berpotensi mengikat IgE protein alergenik. Pengobatan protease dengan RJ pada konsentrasi (0,167 mg/mL) secara efektif mendegradasi protein alergenik dengan menurunkan IgE 30% yang diuji secara in vitro. Selanjutnya, uji in vivo menggunakan tes pelepasan histamin dan uji tusuk kulit (*skin prick test*) dengan RJ pada konsentrasi (0,025; 0,25; dan 2,5 mg/mL) menunjukkan bahwa hidrolisis enzimatis secara nyata tidak menimbulkan respons alergi (eritema atau bintil) pada pasien anafilaksis (tiga dari empat yang diuji) (Moriyama et al., 2013).

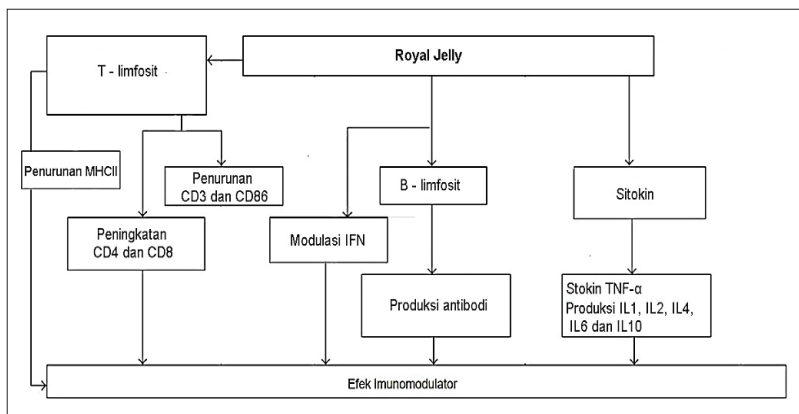
Sig et al., (2019) melaporkan bahwa asam lemak RJ yang diuji proliferasi sel T tikus secara in vitro pada konsentrasi 50 µg/ml MEL 174 (ekstrak RJ) dan MEL 147 (asam 3-10-dihidroksi dekanat) merangsang proliferasi sel T (60% dan 20%) dan peningkatan produksi IL-2. Konsentrasi 100 µg/ml MEL 174 dan MEL 138 (trans-10-hidroksida-2-asam enoat) menghambat proliferasi sel-T dan mengalami penurunan produksi IL-2 serta penurunan produksi oksida nitrat (NO) ($10,2 \pm 0,6$ pcm) dan peningkatan apoptosis ($42,3 \pm 2,9$ %).

Penelitian pada tikus imunodefisiensi yang mengonsumsi RJ 1% menghasilkan regulasi pelepasan sitokin yang signifikan dan respons sel T dan sel B, ditandai dengan peningkatan produksi IL-2 ($83,5 \pm 5,1$ pg/ml) dan IFN- γ ($120,6 \pm 12,5$ pg/ml), tetapi mengurangi IL-4 ($204,7 \pm 27,6$ pg/ml), produksi IL-6 ($168,3 \pm 21,9$ pg/ml) dan TNF- α ($310,2 \pm 20,4$ pg/ml). RJ dapat memulihkan perubahan abnormal dalam sekresi sitokin yang ditandai dengan penurunan sekresi sitokin T *helper 1* dan peningkatan sekresi sitokin T *helper 2* berperan sebagai imunoregulasi. RJ dapat memulihkan disfungsi kekebalan tubuh ditandai dengan penundaan kematian tikus (Zargar et al., 2017).

Sugiyama et al., (2012) menyatakan bahwa RJ dapat memberikan efek imunomodulator pada sistem imun spesifik. Penelitian ini dilakukan dengan mengekstraksi dan mengisolasi asam lemak pada *royal jelly* dengan menguji proliferasi sel T secara in vitro. Senyawa 10HDA dan 3,10DDA menunjukkan efek penghambatan pada proliferasi T dengan menggunakan kultur sel dendritik (DC) dan sel T. Efek 10HDA diikuti oleh penurunan produksi IL-2 dan penurunan regulasi ekspresi reseptor IL-2 pada sel T. Asam lemak RJ 10 μ g/ml mampu menurunkan ekspresi CD86 dan produksi IL-12, tetapi meningkatkan produksi IL-10. Asam lemak RJ 100 μ g/ml menghasilkan 3,10-DDA, dapat mengatur ekspresi CD86, dan meningkatkan proliferasi sel T alogenik. Sementara itu, asam lemak RJ (200 μ g/ml) dapat menurunkan ekspresi MHC kelas II dan CD86 serta menurunkan produksi IL-12. Respons imunomodulator pada RJ dapat bertindak sebagai imunostimulan dan immunosupretif tergantung dari konsentrasinya. Senyawa 3,10-dihidroksi asam dekanat bertindak sebagai immunosupresif yang dikonfirmasi secara in vivo menggunakan model imunisasi *keyhole lymphet hemocyanine* pada tikus dapat menekan respons antibodi spesifik pada antigen.

Royal jelly memiliki efek imunomodulator yang berperan dalam mekanisme kerja sistem imun. *Royal jelly* dapat merangsang sitokin proinflamasi TNF- α yang memproduksi IL1, IL2, IL4, IL6, dan IL10 serta berkontribusi dalam mekanisme kerja sistem imun. *Royal jelly* membuat sel T merangsang respons sel T *helper* dan pada sel B

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Sumber: Modifikasi dari Oršolić dan Jazvinščak Jember (2024)

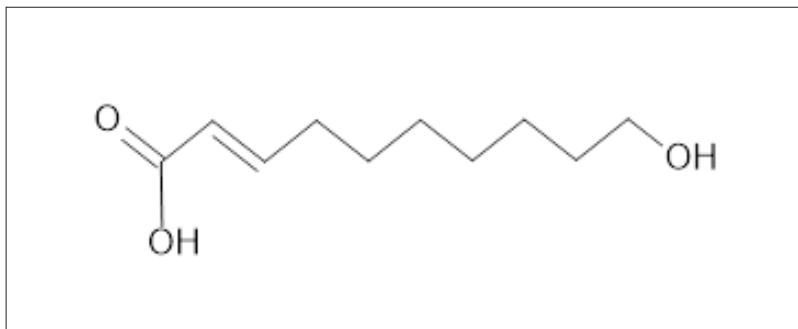
Gambar 8.1 Aktivitas Immunologi pada *Royal Jelly*

menghasilkan antibodi IgE untuk respons alergi. RJ dapat menekan hiperkolesterolemia dengan penurunan CD3 dan CD86. Aktivitas imunologi yang diperoleh dari *royal jelly* dapat dirangkum dalam Gambar 8.1.

B. Senyawa Bioaktif *Royal Jelly* dengan Aktivitas Immunologi

1. Senyawa 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat (10-HDA)

10-HDA merupakan senyawa yang hanya ditemukan di *royal jelly*. Aktivitas imunologi dari 10-HDA (Gambar 8.2) bergantung pada konsentrasi yang diujikan, yaitu makin rendah konsentrasi memengaruhi respons imun non-spesifik, sedangkan konsentrasi tinggi mengarahkan kepada respons imun spesifik. Dosis 10-HDA yang lebih tinggi (750 dan 1000 μM) dapat menginduksi apoptosis MoDC, nilainya masing-masing $19,6 \pm 3,4$ dan $39,6 \pm 5,1\%$ dan menghasilkan jumlah sel yang lebih rendah secara signifikan ($59,2 \pm 4,9$ dan $38,4 \pm 3,6\%$) serta dapat menghentikan fungsi dan pematangan MoDC yang distimulasi *lipopolysaccharida* (LPS). Pada konsentrasi rendah (50 μM), 10-HDA bertindak sebagai stimulan, merangsang



Gambar 8.2 Struktur Senyawa 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat (10-HDA)

T *helper* 1 dan tidak secara signifikan memodulasi produksi IL-12, IL-18, dan TNF- α oleh MoDCs, tetapi mengurangi produksi IL-10 dan menghasilkan rasio IL-12/IL-10 yang lebih tinggi (1,49) dibandingkan kontrol (0,76) (Mihajlovic et al., 2013).

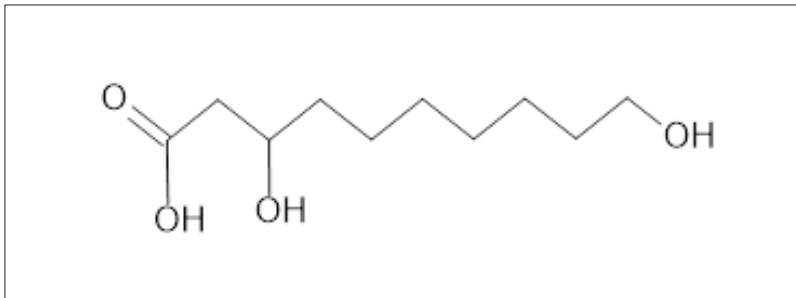
Fan et al., (2020) menyatakan bahwa 10-HDA dapat bertindak sebagai imunostimulan karena dapat meningkatkan respons imun tubuh ditandai dengan peningkatan kemampuan proliferasi dan aktivitas sel T dan sel B secara fungsional. Pengujian ini dilakukan kepada tikus yang diinduksi *cyclophosphamide* (CP) sehingga menekan respons imun, diobati dengan 10-HDA, kemudian timus dan limfa di analisis dengan LC-MS/MS. Hasilnya tikus yang diberikan 10-HDA memperoleh timus ($P < 0,05$) dan limpa ($P < 0,05$) meningkat secara signifikan dibandingkan tikus yang diberi CP. Senyawa 10-HDA memainkan peran penting untuk memperbaiki penurunan kemampuan imun yang disebabkan oleh injeksi CP.

Menurut Eslami-Kaliji et al., (2021) sel dendrik yang dikultur film kitosan dan Alginat-polietilena (Alg-PEI) dan asam 10-hidroksi-2-dekanoat (10-HDA) mengalami penurunan pada CD80, CD83, CD86, dan IL-12, tetapi meningkatkan IL-10. TLR4 (sel HEK-TLR4) dikultur bersama dengan LPS, agonis spesifik dengan 10-HDA dapat menurunkan ekspresi TNF- α dibanding dengan yang hanya diobati dengan LPS. Penelitian ini menunjukkan 10-HDA mampu bertindak sebagai antagonis TLR4 yang berpotensi dalam penyakit autoimun.

2. Senyawa 3,10 Asam Dihidroksi Dekanoat (3,10DDA)

Asam lemak 3,10-dihidroksi-dekanoat (3,10-DDA) (Gambar 8.3) dari RJ merangsang pematangan sel dendritik yang diturunkan dari monosit (*maturation of human monocyte-isolated dendritic cells*/MoDCs) mampu meningkatkan produksi IL-12, IL-18, dan merangsang produksi IFN- γ di alogenik Sel T CD4⁺ dalam kultur. Studi in vitro 3,10-DDA mendorong pematangan dan potensi polarisasi Th1 dari MoDC yang dapat bertindak sebagai antivirus dan antitumor (Ahmad et al., 2020).

Studi terbaru telah mengungkapkan bahwa asam lemak RJ seperti 3,10-asam dihidroksi-dekanoat (3,10-DDA) dan 10-HDA pada konsentrasi 500 μ M menggunakan model in vitro dari profil *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) yang diaktifkan *phytohaemagglutinin* (PHA) mampu menghambat proliferasi PBMC, menekan respons imun T *helper* 1 dan T *helper* 2, dan memodulasi produksi sitokin tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan IL-1 β ($P < 0,05$). Oleh karena itu, senyawa 3,10 DDA dan 10-HDA dalam RJ berpotensi sebagai immunosupresif (Mihajlovic et al., 2014).



Gambar 8.3 Senyawa 3,10 Asam Dihidroksi Dekanoat

BAB 9

PERBANDINGAN AKTIVITAS IMUNOLOGI PADA PRODUK LEBAH

Alwafi et al. (2018) telah melakukan perbandingan potensi produk lebah dan salep luka bakar terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar. Madu, propolis, *royal jelly*, dan bioplacenton diuji *post hoc* LSD dengan tikus yang diberi luka bakar derajat II dengan luas 4 cm² dan diberi perlakuan 2 kali sehari selama 14 hari. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 9.1.

Hasil yang diperoleh menunjukkan perlakuan luka bakar derajat II dengan madu, propolis, dan *royal jelly* dapat meningkatkan penyembuhan luas luka bakar dibandingkan kelompok yang tidak diberikan perlakuan terhadap luka bakarnya. Produk lebah yang paling meningkatkan penyembuhan luka bakar adalah *royal jelly*.

Luka bakar menyebabkan gangguan sistem imun dan meningkatkan terjadinya risiko infeksi. Produksi sitokin dan kemokin yang terjadi pada luka bakar menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang membuat aktivasi sitokin dan leukosit yang tidak terkontrol. Hal ini menyebabkan penurunan fungsi imunitas seperti makrofag, neutrofil, proliferasi sel T, serta produksi IL-2 yang berpotensi menimbulkan penurunan respons imun spesifik sehingga lebih rentan mengalami infeksi (Putri et al., 2017).

Tabel 9.1 Luas Penyembuhan Luka Bakar $\pm$ Standar Deviasi

Kelompok	Hari Ke-7	Hari Ke-14
Madu	2,30 $\pm$ 0,30	3,62 $\pm$ 0,18
Propolis	2,50 $\pm$ 0,06	3,37 $\pm$ 0,15
<i>Royal jelly</i>	2,70 $\pm$ 0,27	3,68 $\pm$ 0,16
Bioplacenton	2,86 $\pm$ 0,10	3,74 $\pm$ 0,12
Tanpa perlakuan	2,24 $\pm$ 0,10	3,18 $\pm$ 0,13

Sumber: Alwafi et al. (2018)

Menurut Babaei et al., (2016) yang melakukan pengujian perbandingan antara titrasi antibodi terhadap virus *newcastle* (ND), *avian influenza* H9N2 (AI), total *anti-sheeped blood cell* (SRBC), dan rasio heterofil/limfosit (H/L) burung puyuh jepang pada produk lebah (madu, propolis, dan *royal jelly*) bahwa hasilnya menunjukkan terdapat perbedaan signifikan yang diamati pada rasio heterofil terhadap limfosit antara propolis dengan kelompok obat virginiamycin 150 mg kg⁻¹ dan kontrol ($P < 0,01$). Rasio H/L terendah diperoleh pada unggas yang diberi diet mengandung propolis (Tabel 9.2).

Titer antibodi serum merupakan indikator yang valid dari imunitas humoral burung puyuh yang memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi. Hasil pengaruh produk lebah terhadap titer antibodi menunjukkan peningkatan titer ND

Tabel 9.2 Perbandingan Pengaruh Produk Lebah pada Titrasi Antibodi

Perlakuan	ND (log2HAI)	AI (log2HAI)	SRBC	H/L
Propolis	6,00	3,50	1,50	0,16
<i>Royal jelly</i>	3,75	3,75	2,5	0,19
Madu	4,75	4,50	2,00	0,17
Kontrol	3,50	2,00	1,50	0,21

Keterangan: ND: *virus newcastle*; AI: *avian influenza* H9N2; SRBC: *sheep red blood cell*;
H/L: *heterophil/lymphocyte*

Sumber: Babaei et al., (2016)

Buku ini tidak diperjualbelikan.

jika dibandingkan kontrol yang menunjukkan peningkatan dalam imunitas humoral. Berdasarkan hasil yang diperoleh, propolis menjadi produk lebah yang paling berpotensi dalam memengaruhi respons imun tubuh. Mekanisme produk lebah dalam meningkatkan respons imun belum diketahui secara pasti. Namun, ada kemungkinan bahwa peningkatan yang diamati pada antibodi IgG dan IgM disebabkan aktivitas antimikrob dan imunostimulan dari produk lebah madu (Babaei et al., 2016).

Madu, propolis, dan *royal jelly* mengandung berbagai bahan aktif yang mendukung aktivitas farmakologinya. Aktivitas imunostimulan dari madu diketahui muncul dari senyawa gula ataupun nongula. Oligosakarida pada madu berperan penting pada efek peningkatan sistem imun di samping efek dari non-gula seperti senyawa polifenol, yaitu golongan senyawa flavonoid dan asam fenolik (Samarghandian et al., 2017). Komposisi senyawa pada madu, propolis, dan *royal jelly* memiliki perbedaan disebabkan oleh perbedaan letak geografis, jenis lebah, sumber bunga, suhu, curah hujan, dan iklim (Kwakman et al., 2012). Madu, propolis, dan *royal jelly* memiliki senyawa bioaktif yang dapat berkontribusi dalam aktivitas imunologi. Penjelasan mekanismenya dapat dirangkum pada Tabel 9.3.

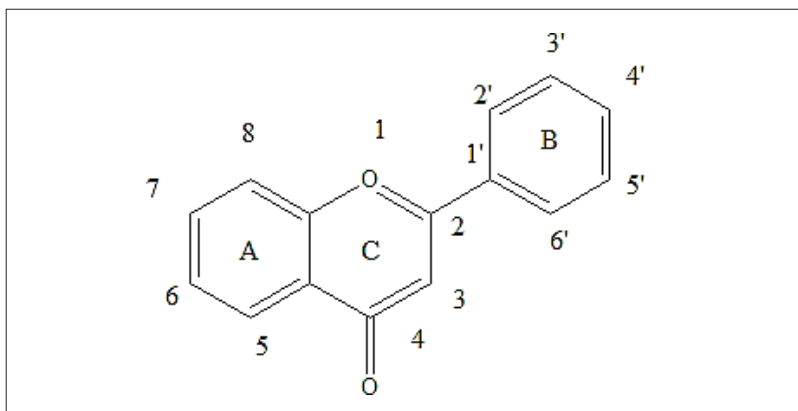
Senyawa bioaktif pada madu, propolis, dan *royal jelly* dapat memengaruhi aktivitas imunologi yang sudah terbukti berdasarkan hasil dari penelitian eksperimental dengan studi *in vivo* dan *in vitro*. Aktivitas imunologi pada tubuh berkaitan erat dengan efek antiinflamasi. Berdasarkan penelitian, struktur flavonoid terdiri dari kromon (cincin A dan C) dihubungkan dengan cincin C-1'-B (Gambar 9.1) yang memberikan banyak manfaat termasuk anti inflamasi, antibakteri, dan antikanker. Struktur senyawa yang berperan dalam antiinflamasi pada flavonoid adalah ikatan rangkap C2=C3 yang membantu planalitas molekul melalui penurunan rasio volume/permukaan, kemudian C-3'-hidroksilasi dan gugus katekol cincin B (C-3'-OH dan C-4'-OH) yang menghasilkan peningkatan potensi anti inflamasi. Metoksilasi C-5' pada cincin B tidak berpengaruh dalam penghambatan sinyal inflamasi. Glikosilasi C-5

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Tabel 9.3 Senyawa Bioaktif yang Berkontribusi dalam Sistem Imun Tubuh

Produk Lebah	Senyawa	Model Studi	Dosis	Uji	Aktivitas Imunologi	Referensi
Madu	Mangiferin	In vitro	20 mg/kg	Tikus dengan kolitis yang diinduksi TNBS diuji dengan ELISA <i>assay</i> , <i>flow cytometry</i> , dan <i>RT-PCR</i>	Menekan diferensiasi Th17 dan meningkatkan T-reg dan IL-10 serta menghambat mediator inflamasi (iNOS, COX-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6) dan jalur NF- κ B	Lim et al. (2016)
	Kuersetin	In vivo dan in vitro	50 μ M	Tikus yang memiliki radang usus dengan ELISA <i>assay</i>	Menghambat sekresi sitokin inflamasi dan TNF- α yang dimediasi LPS, penurunan pada IL-6, IL-23, IL-1Ra dan IL-12, serta meningkatkan produksi IL-10	Cavalcanti et al. (2014)
Madu	Luteolin	In vivo dan in vitro	10 mg/kg	<i>Experimental autoimmune thyroiditis</i> pada tikus dengan <i>western blot analysis</i> , sitokin <i>assay</i>	Menurunkan infiltrasi inflamasi leukosit, meningkatkan antibodi dan menghambat peningkatan COX2, jalur IL-6/STAT-1	
	Katekin	In vitro dan in vivo	7,8-125 μ g/ml 25 μ M <i>in vitro</i>	Sel makrofag RAW 264,7 dengan proliferasi <i>assay</i>	Menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , dan IL-6) dan mengaktivasi makrofag dengan meningkatkan CD80 dan CD86.	Sung et al. (2013)
	Khrisin	In vivo	50 mg/kg	Tikus fibrosis paru-paru (ANOVA Tukey-Kramer <i>test</i>)	Menghambat produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IFN- γ oleh makrofag yang diaktivasi pada jalur NF- κ B.	Ksebaiti et al. (2020)

Produk Lebah	Senyawa	Model Studi	Dosis	Uji	Aktivitas Imunologi	Referensi
Propolis	CAPE	In vivo	50 dan 150 mg/kg	Tikus kanker mammae (tikus CBA diinokulasi dengan 105 sel MCa)	Memblokir proses metastasis dan meningkatkan produksi H2O2 memodulasi fungsi limfosit dengan menghambat IL-1 berkaitan proliferasi sel B dan T.	El-Seedi et al. (2021)
	Galangin	In vivo dan in vitro	40 mg/kg dan 80 mg/kg	(EAE) model tikus <i>multiple sclerosis</i> (MS) dengan <i>flow cytometry</i> dan metode polarisasi sel T	CD4+IFN- γ (TH1) and CD4+IL-17A+(TH17) berkurang dan menghambat presentasi antigen serta produksi sitokin seperti IL-6, IL 12, dan IL-23.	Tan et al. (2021)
Royal jelly	10HDA	In vitro	500 μ M dan 50 μ M	<i>Profil peripheral blood mononuclear cells</i> (PBMC) diuji dengan proliferasi assay dan sitokin assay	Dosis tinggi menghambat produksi IL-1 β dan TNF- α serta dosis rendah menghambat Th1 dan Th2.	Mihajlovic et al. (2014)
	3,10DDA				Dosis rendah merangsang Th1 dan Th17 dan menghambat produksi IL-10, sedangkan dosis tinggi meningkatkan respons Th2.	



Sumber: Bayat et al. (2021)

Gambar 9.1 Struktur dasar flavonoid tersusun atas kromon (cincin A dan C) dihubungkan ke C-1' cincin B.

di cincin A menunjukkan sifat antiinflamasi yang lebih rendah karena hidrofobisitas dan permeabilitas membran berkurang. Substitusi glikosida dapat menurunkan aktivitas karena halangan sterik (Bayat et al., 2021).

Senyawa bioaktif yang khas pada madu yang berperan sebagai immunomodulator belum diketahui secara pasti. Hal tersebut dikarenakan senyawa bioaktif pada berbagai jenis madu dipengaruhi oleh nektar (inti sari bunga yang diperoleh lebah) sehingga kandungan senyawa di setiap jenis madu pasti berbeda. Misalnya, madu yang diperoleh dari lebah *Apis mellifera* yang mengisap bunga mangga mengandung senyawa mangiferin yang dapat bertindak sebagai immunomodulator. Namun, senyawa bioaktif pada madu yang umumnya cenderung ada di setiap jenis madu yang memengaruhi aktivitas imunologi yaitu kuersetin. Pada propolis terdapat senyawa khas yang berperan dalam memengaruhi sistem imun, yaitu asam kafeat fenil ester (CAPE). Adapun senyawa khas pada *royal jelly* yang berperan dalam sistem imun adalah kandungan asam lemak berupa 10-Hidroksi-Trans-2-Dekanoat (10HDA).

Efek immunomodulator dari senyawa bioaktif dapat berperan dalam meningkatkan respons imun tubuh (imunostimulan) dan menurunkan atau menekan kerja sistem imun (imunosupresif), tetapi hal tersebut bergantung pada dosis yang digunakan. Pada dosis rendah ia bertindak sebagai imunostimulan, sedangkan dosis yang lebih tinggi berperan sebagai immunosupresif. Berdasarkan data-data yang diperoleh, mekanisme kerja aktivitas imunologi pada madu, propolis, dan *royal jelly* lebih dominan cenderung mengarah ke dalam aktivitas imunologi seluler yang berkaitan dengan makrofag dan limfosit sel T. Sementara itu, mekanisme secara humoral yang berkaitan dengan antibodi (immunoglobulin/Ig) ada dalam jumlah kecil.



BAB 10

TANTANGAN DAN PROSPEK KAJIAN IMUNOLOGI PRODUK LEBAH

Kesehatan manusia sangat dipengaruhi oleh sistem imun tubuh. Madu dan produk turunannya yang berasal dari lebah *Apis* dan *Trigona* merupakan bahan alami yang berpotensi dalam menaikkan sistem kekebalan tubuh karena adanya kandungan polifenol berupa senyawa flavonoid ataupun fenolik. Aktivitas imunologi berkaitan dengan kekebalan tubuh dalam melawan infeksi dan penyakit disebabkan oleh patogen. Studi literatur yang dituangkan dalam buku ini telah memberikan informasi mekanisme kerja madu dan produk turunannya (propolis dan *royal jelly*) serta senyawa bioaktif yang berkontribusi dalam aktivitas imunologi. Studi ini telah melibatkan banyak pustaka yang diulas berkaitan dengan mekanisme dan senyawa bioaktif yang berperan dalam aktivitas imunologi.

Hasil-hasil studi menunjukkan senyawa yang memiliki aktivitas imunologi pada madu, yaitu mangiferin (antitumor), khrisin (antioksidan), kuersetin (antiinflamasi), luteolin (antibakteri) dan katekin (antitumor), propolis berupa asam kafeat fenil ester (antioksidan) dan galangin (antiinflamasi), dan *royal jelly* seperti 10-hidroksi-trans-2-dekanoat (antitumor), serta 3,10 asam dihidroksi dekanoat (antiinflamasi). Mekanisme kerja imunologi terjadi pada

Buku ini tidak diperjualbelikan.

respons *imun innate* yang berkaitan dengan makrofag, serta respons *imun adaptif* yang mencakup sel B dan sel T. Interaksi senyawa aktif dengan limfosit dapat meningkatkan terjadinya proliferasi pada sel limfosit yang ditugaskan dalam menjalankan respons imun seluler dan humoral.

Meski demikian, pada studi berikutnya perlu dilakukan kajian tentang senyawa khas yang hanya terdapat pada madu sebagai imunomodulator dan interaksi gugus fungsi senyawa dalam aktivitas imunologi karena pencarian pada jurnal-jurnal ilmiah memberikan hasil yang terbatas. Oleh karena itu, usulan kajian tersebut diharapkan dapat memudahkan penemuan lainnya terkait kontribusi pada mekanisme kerja aktivitas imunologi.

Tentu saja, mekanisme yang dibahas dalam berbagai topik ini masih belum tereksplorasi secara keseluruhan, mengingat fungsi madu dan produk turunan lebah memiliki kandungan yang beragam dengan berbagai fungsi yang beragam pula. Oleh karena itu, upaya mengeksplorasi fungsi madu dan produk turunan lebah lain tetap menjadi topik yang menarik di masa depan, termasuk kajian variasi aplikasi pada setiap individu dan faktor imunologi yang sangat spesifik. Dengan demikian aplikasi madu dan produk turunan lebah, khususnya propolis dan *royal jelly* akan sangat presisi dalam penggunaannya secara praktis sebagai bahan pendamping dalam konsumsi tambahan seperti dalam analisis kimia, prediksi toksisitas, eksplorasi mekanisme multifungsi, dan inovasi dalam produk praktis.



GLOSARIUM

- Aglikon : Senyawa kimia yang tersisa setelah gugus glikosil pada glikosida digantikan oleh atom hidrogen. Molekul flavonoid tanpa adanya gula atau turunan lainnya.
- Alergi : Keadaan hipersensitivitas yang nyata secara klinis terhadap alergen atau antigen tertentu yang menyebabkan serangkaian reaksi imunologis yang merugikan (misalnya, demam serbuk sari, asma, intoleransi makanan, ruam kulit) atau reaksi simptomatik terhadap antigen lingkungan yang biasanya tidak berbahaya.

- Antibodi : Protein yang mengikat secara spesifik zat tertentu—antigennya. Setiap molekul antibodi memiliki struktur unik yang memungkinkannya untuk mengikat secara spesifik antigen yang sesuai. Antibodi menetralkan antigen asing; membentuk kompleks imun; mengaktifkan komplemen; mensensitisasi sel target, sel mast, dan basofil; dan memulai opsonisasi.
- Antibodi monoklonal : Diproduksi oleh satu klon limfosit B. Antibodi monoklonal biasanya diproduksi dengan membuat sel pembentuk antibodi hibrida dari fusi sel mieloma yang tidak mengeluarkan zat dengan sel limpa yang imun.
- Antigen : Antigen adalah molekul apa pun yang dapat mengikat secara spesifik pada antibodi atau setiap zat (atau molekul) yang mampu memicu respons imun spesifik. Antigen mencakup berbagai macam komponen atau toksin tanaman dan mikroorganisme.
- Apoptosis : Kematian sel terprogram, yaitu bentuk kematian sel yang terjadi ketika sel mengaktifkan program kematian internal. Hal ini ditandai dengan degradasi DNA inti, degenerasi dan kondensasi inti, dan fagositosis residu sel. Apoptosis berbeda dengan nekrosis—kematian dari luar—yang terjadi dalam situasi seperti keracunan dan anoksia.

- Basofil : Sel darah putih (*white blood cells*, WBC) dengan butiran yang dapat diwarnai dengan pewarna basa. Basofil berperan dalam proses peradangan dan reaksi alergi serta hipersensitivitas dengan melepaskan histamin. Diduga memiliki fungsi yang mirip dengan sel mast.
- C3b : Fragmen komplemen C3b merupakan produk utama konvertase C3 dan molekul efektor utama sistem komplemen. Fragmen ini memiliki ikatan tioester yang sangat reaktif yang memungkinkannya untuk mengikat secara kovalen ke permukaan tempat fragmen ini terbentuk. Setelah terikat, fragmen ini bertindak sebagai opsonin untuk mendorong penghancuran patogen oleh fagosit dan pembuangan kompleks imun. C3b terikat oleh reseptor komplemen CR1, sedangkan turunan proteolitiknya, iC3b, terikat oleh reseptor komplemen CR1, CR2, dan CR3.

- C3 konvertase : Pembentukan enzim C3 konvertase pada permukaan patogen atau sel merupakan langkah penting dalam aktivasi komplemen. Jalur klasik C3 konvertase terbentuk dari C4b terikat membran yang dikomplekskan dengan protease C2b. Jalur alternatif aktivasi komplemen menggunakan C3 konvertase yang berbeda, tetapi homolog yang terbentuk dari C3b terikat membran yang dikomplekskan dengan protease Bb. Konvertase C3 ini memiliki aktivitas yang sama, mengatalisis pengendapan sejumlah besar molekul C3b yang mengikat secara kovalen ke permukaan patogen yang menyebabkan opsonisasi dan aktivasi kaskade efektor yang menyebabkan lesi membran.
- C4b-binding protein : Protein pengikat C4b dapat menonaktifkan jalur klasik C3 konvertase jika terbentuk pada sel inang dengan menggantikan C2b dari kompleks C4b:C2b. Protein ini mengikat C4b yang menempel pada sel inang, tetapi tidak dapat mengikat C4b yang menempel pada patogen. Hal ini karena protein ini memiliki situs pengikatan kedua yang khusus untuk asam sialik, gula terminal pada permukaan sel vertebrata, tetapi tidak pada patogen.
- C5 : Komponen komplemen tidak aktif yang dibelah oleh konvertase C5 untuk melepaskan peptida inflamasi kuat C5a dan fragmen yang lebih besar, C5b, yang memulai pembentukan kompleks serangan membran dari komponen terminal komplemen.

- CD4 : Protein permukaan sel CD4 penting untuk pengenalan peptida antigenik yang terikat pada molekul MHC kelas II oleh reseptor sel T. Protein ini bertindak sebagai koreseptor dengan mengikat sisi lateral molekul MHC kelas II.
- CD8 : Protein permukaan sel CD8 penting untuk pengenalan peptida antigenik yang terikat pada molekul MHC kelas I oleh reseptor sel T. Protein ini bertindak sebagai koreseptor dengan mengikat sisi lateral molekul MHC kelas I.
- Clusters of differentiation* (CD) : Kelompok antibodi monoklonal yang mengidentifikasi molekul permukaan sel yang sama. Molekul permukaan sel diberi label CD diikuti oleh nomor (misalnya CD1, CD2, dst.).
- CR1 (CD35) : Salah satu dari beberapa reseptor pada sel untuk berbagai komponen komplemen. Reseptor ini digunakan untuk menghilangkan kompleks imun dari plasma.
- CR2 (CD21) : Merupakan bagian dari kompleks koreseptor sel B bersama dengan CD19 dan CD81. Kompleks tersebut mengikat antigen yang memiliki berbagai produk pemecahan C3, terutama C3d, yang terikat padanya dan, melalui ikatan silang dengan reseptor sel B, meningkatkan sensitivitas terhadap antigen setidaknya seratus kali lipat. Selain itu, digunakan pula oleh virus epstein–barr untuk menyerang sel B dan menimbulkan gejala mononukleosis infeksiosa.

Defensin	: Protein leukosit polimorfonuklear dasar yang dilepaskan selama peradangan yang membunuh bakteri dengan merusak dinding selnya.
<i>Decay-accelerating factor</i> (DAF or CD55)	: Molekul permukaan sel yang melindungi sel dari lisis oleh komplemen. Ketidakhadirannya menyebabkan penyakit hemoglobinuria nokturnal paroksismal.
<i>Digeorge's syndrome</i>	: Penyakit defisiensi imun genetik resesif yang menyebabkan kegagalan perkembangan epitel timus, dan dikaitkan dengan tidak adanya kelenjar paratiroid dan anomali pembuluh darah besar. Penyakit ini tampaknya disebabkan oleh cacat perkembangan pada sel-sel krista saraf.
Edema	: Pembengkakan yang disebabkan oleh masuknya cairan dan sel dari darah ke dalam jaringan, yang merupakan salah satu ciri utama proses peradangan.
<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	: Uji serologis yang di dalamnya antigen atau antibodi terikat dideteksi oleh enzim terkait yang mengubah substrat tak berwarna menjadi produk berwarna. Uji ELISA banyak digunakan dalam biologi dan kedokteran serta imunologi.
Eosinofil	: Sel darah putih dengan butiran yang dapat diwarnai dengan pewarna eosin. Eosinofil berperan dalam reaksi alergi dan hipersensitivitas.

- Epitop : Situs pada antigen yang dikenali oleh antibodi atau reseptor antigen; epitop juga disebut determinan antigenik. Epitop sel T adalah peptida pendek yang berasal dari protein antigen. Ia mengikat molekul MHC dan dikenali oleh sel T tertentu. Epitop sel B adalah determinan antigenik yang dikenali oleh sel B dan biasanya tidak berkesinambungan dalam struktur primer.
- Faktor H, faktor I : Merupakan komponen jalur alternatif aktivasi komplemen. Faktor B memainkan peran yang sangat mirip dengan C2b dalam jalur klasik. Faktor D adalah protease serin yang memecah faktor B. Faktor H adalah protein penghambat dengan peran mirip dengan *decay-accelerating factor*. Faktor I adalah protease yang memecah berbagai komponen jalur alternatif. Faktor P, atau properdin, adalah komponen pengatur positif jalur alternatif. Ia menstabilkan konvertase C3 dari jalur alternatif pada permukaan sel bakteri.
- Fagositosis : Proses menelan partikel, bakteri, dan serpihan sel.
- Graves' disease* : Penyakit autoimun ketika antibodi terhadap reseptor hormon perangsang tiroid menyebabkan produksi hormon tiroid berlebih dan dengan demikian terjadi hipertiroidisme.

- Histamin : Senyawa amina kecil, $C_5H_9N_3$, yang dilepaskan oleh sel mast selama reaksi alergi; menyebabkan pelebaran pembuluh darah lokal dan kontraksi otot polos; dan menimbulkan beberapa gejala reaksi hipersensitivitas langsung seperti bronkokonstriksi, gatal, dan gejala lainnya.
- Homeostasis : Istilah umum yang menggambarkan status normalitas fisiologis. Dalam kasus limfosit, homeostasis mengacu pada individu yang tidak terinfeksi yang memiliki jumlah limfosit normal.
- Human immunodeficiency virus (HIV)* : Agen penyebab *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). HIV merupakan retrovirus dari famili lentivirus yang secara selektif menginfeksi makrofag dan sel T CD4, menyebabkan penipisannya secara perlahan, yang pada akhirnya mengakibatkan defisiensi imun.
- Humoral immunity* : Kekebalan humoral adalah kekebalan spesifik yang dimediasi antibodi yang terbentuk dalam respons imun humoral. Kekebalan humoral dapat ditransfer ke penerima yang tidak diimunisasi dengan menggunakan serum imun yang mengandung antibodi spesifik.

Immuno- globulin	:	Semua molekul antibodi termasuk dalam keluarga protein plasma yang disebut imunoglobulin (Ig). Imunoglobulin yang terikat membran berfungsi sebagai reseptor antigen spesifik pada limfosit B.
IgA	:	Imunoglobulin polimerik matang yang disekresikan sebagai respons terhadap antigen pada permukaan mukosa dan epitel, dan prekursor IgA sekretori, yang memiliki struktur empat rantai utama yang khas dari IgG.
IgD	:	Imunoglobulin intrinsik pada permukaan sel B yang memulai proliferasi sel B (kloning), diferensiasi, dan produksi antibodi ketika bersentuhan dengan antigen homolog tertentu.
IgE	:	antibodi yang dapat membuat sel mast dan basofil sensitif selama reaksi alergi; menyebabkan pelepasan histamin dan mediator inflamasi lainnya.
IgG	:	Golongan imunoglobulin yang dicirikan oleh rantai berat γ . Ini adalah golongan imunoglobulin yang paling banyak ditemukan dalam plasma.
IgM	:	Golongan imunoglobulin yang dicirikan oleh rantai berat μ . Ini adalah imunoglobulin pertama yang muncul di permukaan sel B dan yang pertama disekresikan.

- IL-1 : Pirogen endogen, mediator endogen leukosit, zat pengaktif limfosit. IL-1 juga meningkatkan proliferasi sel *T-helper* dan sel B.
- IL-2 : Sel T faktor pertumbuhan, Limfokin yang berasal dari sel helper, yang terutama bertanggung jawab atas proliferasi sel T, pembentukan sel *lymphokine activated killer* (LAK), dan aktivasi sel B; merupakan sitokin yang paling penting dalam pengembangan respons imun adaptif.
- IL-3 (*multicolony stimulating factor*) : Suatu sitokin yang berasal dari monosit, fibroblas, dan sel endotel yang meningkatkan produksi monosit.
- IL-4 (*B-cell differentiating factor, T-cell growth factor-2*) : Limfokin yang merangsang sel T dan sel B.
- IL-5 (*B-cell growth factor-2, eosinophil-differentiating factor*) : Limfokin yang mengaktifkan sel B dan eosinofil.
- IL-6 (*B-cell stimulatory factor-2, interferon- β 2*) : Sitokin proinflamasi dengan banyak fungsi yang beragam; termasuk stimulasi respons hepatoseluler selama reaksi fase akut.

- IL-7 : Sitokin yang merangsang proliferasi sel B dan sel T.
(*lymphopoietin I, pre-B-cell growth factor*)
- IL-8 (*neutrophil-activating peptide, neutrophil chemotactic [atau chemoattractant] factor*) : Sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh berbagai jenis sel yang juga menyebabkan kemotaksis leukosit polimorfonuklear.
- IL-9 (*P40, mast-cell growth-enhancing factor, T-cell growth factor-3*) : Limfokin yang merangsang pertumbuhan dan proliferasi sel T dan sel mast.
- IL-10 (*cytokine synthesis inhibitory factor*) : Suatu sitokin yang diproduksi oleh berbagai sel yang menghambat produksi INF- γ oleh sel T dan sintesis monokin oleh makrofag atau monosit.
- IL-11 : Suatu sitokin yang diproduksi oleh sel-sel stroma sumsum tulang yang merangsang sintesis glikoprotein fase akut di hati.
- Immunity* : Ketahanan protektif yang tinggi terhadap ancaman penyakit yang dihasilkan oleh sistem imun atau oleh mekanisme perlindungan nonspesifik lainnya.
- Imunisasi : Tindakan yang disengaja untuk menimbulkan respons imun adaptif dengan memasukkan antigen ke dalam tubuh.

- Imunologi : Studi tentang semua aspek pertahanan tubuh terhadap infeksi dan akibat buruk respons imun.
- Inflamasi (peradangan): : Istilah umum untuk akumulasi lokal cairan, protein plasma, dan sel darah putih yang dipicu oleh cedera fisik, infeksi, atau respons imun lokal; juga dikenal sebagai respons peradangan. Peradangan akut adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan episode awal dan sering kali bersifat sementara, sedangkan peradangan kronis terjadi ketika infeksi berlanjut atau selama penyakit autoimun. Berbagai bentuk peradangan terlihat pada berbagai penyakit. Sel-sel yang menyerang jaringan yang mengalami respons peradangan sering disebut sel-sel inflamasi atau infiltrat inflamasi.
- Innate immunity* (imunitas bawaan): : Tahap awal respons *host* terhadap infeksi bergantung pada imunitas bawaan, yaitu berbagai mekanisme resistensi bawaan mengenali dan merespons keberadaan patogen. Imunitas bawaan hadir pada semua individu setiap saat, tidak meningkat dengan paparan berulang terhadap patogen tertentu, dan membedakan antara sekelompok patogen terkait.
- Interferon : Sitokin yang mengganggu perkembangbiakan virus dan menjalankan peran imunologi lainnya. INF- α diproduksi oleh leukosit fagosit, INF- β oleh fibroblas, dan INF- γ oleh limfosit.

Interleukin	: Sitokin yang memungkinkan komunikasi antara sel darah putih dan jaringan lain—disingkat IL—adalah istilah umum untuk sitokin yang diproduksi oleh leukosit.
Isotipe	: Immunoglobulin dibuat dalam beberapa isotipe atau kelas yang berbeda—IgM, IgG, IgD, IgA, dan IgE—yang masing-masing memiliki daerah rantai berat C yang berbeda yang dikodekan oleh gen daerah C yang berbeda. Isotipe antibodi menentukan mekanisme efektor yang dapat digunakannya untuk mengikat antigen.
Kaspase	: Kaspase adalah keluarga protease sistein yang sangat erat hubungannya, yang memecah protein pada residu asam aspartat dan berperan penting dalam apoptosis.
Katalase	: Enzim yang mengatalisis reaksi penguraian hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Mencegah akumulasi dan melindungi organel dan jaringan sel dari kerusakan oleh peroksida, yang terus menerus diproduksi oleh berbagai reaksi metabolisme.
Katepsin	: Enzim proteinase yang dilepaskan oleh leukosit polimorfonuklear selama peradangan.
Konvertase	: Aktivitas enzimatis yang mengubah protein komplemen menjadi bentuk reaktifnya dengan cara membelahnya. Pembentukan konvertase C3 merupakan peristiwa penting dalam aktivasi komplemen.

Komplemen	: Sistem komplemen adalah sekumpulan protein plasma yang bekerja sama untuk menyerang patogen ekstraseluler. Aktivasi komplemen dapat terjadi secara spontan pada patogen tertentu atau melalui pengikatan antibodi terhadap patogen. Patogen akan dilapisi dengan protein komplemen yang memudahkan pembuangan patogen oleh fagosit dan juga dapat membunuh patogen tertentu secara langsung.
Kompleks CD3	: Kompleks rantai reseptor sel T $\alpha:\beta$ atau $\gamma:\delta$ dengan subunit invarian CD3 γ , δ , dan ϵ , serta rantai ζ dimerik.
<i>Killer T cell</i> (sel T pembunuh):	: Sel T pembunuh adalah istilah yang umum digunakan untuk sel T sitotoksik.
Leukosit	: Istilah umum untuk sel darah putih. Leukosit meliputi limfosit, leukosit .
Limpa	: Cairan ekstraseluler yang terkumpul dalam jaringan dan dibawa oleh pembuluh limfatik kembali melalui sistem limfatik ke saluran toraks dan ke dalam darah.
Limfokin	: Sitokin yang diproduksi oleh limfosit.
Limfotoksin (LT)	: Dikenal juga sebagai faktor nekrosis tumor- β (TNF- β), suatu sitokin yang disekresikan oleh sel CD4T inflamasi yang secara langsung bersifat sitotoksik bagi beberapa sel.
Lisosom	: Organel yang diasamkan yang mengandung banyak enzim hidrolitik yang bersifat degradasi. Bahan yang diserap ke dalam endosom akhirnya dikirim ke lisosom.

<i>Major histocompatibility complex (MHC)</i>	:	Protein kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas II disusun dalam retikulum endoplasma dengan rantai invarian (Ii), yang terlibat dalam melindungi molekul MHC kelas II dari pengikatan peptida dan dalam menyalurkannya ke vesikel seluler.
Makrofag	:	Sel fagosit mononuklear besar yang penting dalam imunitas bawaan, dalam fase non-adaptif awal pertahanan <i>host</i> , sebagai sel penyaji antigen-presenting, dan sebagai sel efektor dalam imunitas humoral dan imunitas yang diperantarai sel dan memiliki peran penting dalam pertahanan <i>host</i> .
Matriks ekstraseluler (ECM, <i>extracellular matrix</i>)	:	Jaringan yang terdiri dari makromolekul ekstraseluler dan mineral, seperti kolagen, enzim, glikoprotein dan hidroksiapatit yang memberikan dukungan struktural dan biokimia ke sel-sel di sekitarnya.
<i>membrane cofactor of proteolysis (MCP or CD46)</i>	:	Protein membran sel inang yang bekerja bersama dengan faktor I untuk memecah C3b menjadi turunannya yang tidak aktif iC3b dan dengan demikian mencegah pembentukan konvertase.
<i>MHC class IB</i>	:	Dikodekan dalam MHC tidak terlalu polimorfik seperti molekul MHC kelas I dan MHC kelas II, dan menyajikan serangkaian antigen yang terbatas.
<i>MHC class II compartment</i>	:	Kompartemen MHC kelas II (MIIC) adalah tempat di dalam sel tempat molekul MHC kelas II terakumulasi, bertemu dengan HLA-DM, dan mengikat peptida antigenik, sebelum bermigrasi ke permukaan sel.

Mitogen sel B	: Zat yang menyebabkan sel B berkembang biak.
Monosit	: Sel darah putih besar dengan satu inti, dengan kemampuan fagositosis, produksi sitokin, dan pemrosesan antigen.
<i>Naive</i> limfosit	: Limfosit yang tidak pernah menemukan antigen spesifiknya dan dengan demikian tidak pernah meresponsnya, berbeda dari limfosit memori atau efektor.
<i>Natural killer cells</i> (NK cells)	: Limfosit granular besar, non-T, non-B, yang membunuh sel tumor tertentu. Sel NK penting dalam kekebalan bawaan terhadap virus dan patogen intraseluler lainnya, serta <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> (ADCC).
Neutrofil	: Dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear neutrofilik, adalah golongan utama sel darah putih dalam darah tepi manusia. Sel ini memiliki nukleus multilobus dan granula neutrofilik. Neutrofil adalah fagosit dan memiliki peran penting dalam menelan dan membunuh patogen ekstraseluler.
NFκB	: Faktor transkripsi yang disebut NFκB terdiri dari dua rantai berukuran 50 kDa dan 65 kDa. Dalam keadaan normal, faktor ini ditemukan di sitosol, tempat ia terikat pada rantai ketiga yang disebut IκB, yang merupakan penghambat transkripsi NFκB.
Parasit	: Organisme yang memperoleh makanan dari inangnya yang hidup. Dalam praktik medis, istilah ini terbatas pada cacing dan protozoa, yang menjadi subjek parasitologi.

Patologi	:	Studi ilmiah tentang penyakit. Istilah patologi juga digunakan untuk menggambarkan kerusakan jaringan yang dapat dideteksi.
Penyakit imunodefisiensi	:	Penyakit imunodefisiensi adalah sekelompok kelainan bawaan yang didalamnya melibatkan beberapa aspek atau aspek pertahanan tubuh tidak ada atau rusak secara fungsional.
Penyakit autoimun	:	Penyakit yang patologinya disebabkan oleh respons sistem imun adaptif yang keliru dan merusak jaringan tubuh sendiri, seperti tiroiditis, miokarditis, glomerulonefritis, dan lupus eritematosus.
<i>Phytohemagglutinin</i> (PHA)	:	Mitogen tanaman yang merangsang limfosit T.
Platelet	:	Fragmen sel kecil yang ditemukan dalam darah yang sangat penting untuk pembekuan darah.
<i>Polymerase chain reaction</i> (PCR)	:	PCR menggunakan suhu tinggi dan enzim termostabil unik untuk mereplikasi DNA. Reaksi ini telah merevolusi biologi molekuler.
Prostaglandin	:	Seperti leukotrien, adalah produk lipid dari metabolisme asam arakidonat yang memiliki berbagai efek pada berbagai jaringan, termasuk aktivitas sebagai mediator inflamasi.
Reaksi hipersensitiviti	:	Respons alergi terhadap alergen atau antigen atau respons imun terhadap antigen yang tidak berbahaya yang menyebabkan reaksi simptomatik setelah terpapar ulang.

- Reseptor komplemen : Protein permukaan sel pada berbagai sel yang mengenali dan mengikat protein komplemen yang telah mengikat antigen seperti patogen. Reseptor komplemen pada fagosit memungkinkan mereka mengidentifikasi patogen yang dilapisi protein komplemen untuk penyerapan dan penghancuran. Reseptor komplemen meliputi CR1, CR2, CR3, CR4, dan reseptor untuk C1q.
- Respons imun : Respons humoral dan seluler dari sistem imun terhadap antigen. Respons ini terjadi dalam tiga fase berbeda (fase kognitif, aktivasi, dan efektor) dan menunjukkan lima sifat atau fitur utama (spesifisitas, keragaman, memori, pembatasan diri, dan diskriminasi diri dari non-diri).
- Sitokin : Protein yang dibuat oleh sel yang memengaruhi perilaku sel lain. Bertindak seperti hormon, apokrin, dan/atau parakrin, molekul ini memungkinkan komunikasi antarsel dan merangsang berbagai respons oleh sel target.

- Sel T sitotoksik : Sel T yang dapat membunuh sel lain disebut sel T sitotoksik. Sebagian besar sel T sitotoksik adalah sel T CD8 yang dibatasi MHC kelas I, tetapi sel T CD4 juga dapat membunuh dalam beberapa kasus. Sel T sitotoksik penting dalam pertahanan tubuh terhadap patogen sitosolik.
- Sel dendritik : Dikenal sebagai sel retikuler interdigitasi, ditemukan di area sel T pada jaringan limfoid. Sel ini memiliki morfologi bercabang atau dendritik dan merupakan stimulator respons sel T yang paling kuat. Sel dendritik berasal dari prekursor sumsum tulang. Sel ini berbeda dari sel dendritik folikular yang menyajikan antigen ke sel B.
- Sel progenitor : Keturunan sel punca yang kemudian berdiferensiasi lebih lanjut untuk menciptakan jenis sel khusus.
- Sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell* [HSC]) : Sel-sel sumsum tulang yang memproduksi sel darah merah, sel darah putih, dan keping darah.
- SCFA : *Short chain fatty acid*, asam karboksilat sederhana yang terdiri dari 1 sampai 6 atom karbon yang dihasilkan melalui fermentasi polisakarida dan oligosakarida yang tidak tercerna oleh bakteri sakarolitik di usus.

- Sel B (limfosit) : Salah satu dari dua jenis utama limfosit. Reseptor antigen pada limfosit B, yang biasanya disebut reseptor sel B, adalah imunoglobulin permukaan sel. Setelah diaktifkan oleh antigen, sel B berdiferensiasi menjadi sel yang menghasilkan molekul antibodi dengan spesifisitas antigen yang sama dengan reseptor ini. Sel B dibagi menjadi dua kelas. Sel B-1, yang juga dikenal sebagai sel B CD5, adalah kelas sel B atipikal yang memperbarui diri yang ditemukan terutama di rongga peritoneum dan pleura pada orang dewasa. Mereka memiliki repertoar-reseptor yang jauh lebih sedikit daripada sel B-2, yang juga dikenal sebagai sel B konvensional, yang dihasilkan di sumsum tulang sepanjang hidup, muncul untuk mengisi jaringan darah dan limfoid.
- Sel CD4+ *helper* : Sel T *helper*. Dikenali dari keberadaan gugus antigen diferensiasi 4 pada permukaan sel luarnya.
- Sel T CD4 : Merupakan sel T yang membawa protein koreseptor CD4. Sel ini mengenali peptida yang berasal dari sumber intravesikular, yang terikat pada molekul MHC kelas II, dan berdiferensiasi menjadi sel efektor CD4 TH1 dan CD4 TH2 yang mengaktifkan makrofag dan respons sel B terhadap antigen.

- Sel B CD5 : Merupakan golongan sel B atipikal yang dapat memperbarui diri dan ditemukan terutama di rongga peritoneum dan pleura pada orang dewasa. Sel ini memiliki repertoar reseptor yang jauh lebih sedikit daripada sel B konvensional. Karena merupakan sel B pertama yang diproduksi, sel ini juga dikenal sebagai sel B-1.
- Sel CD8+ : Sel T *supressor* dikenali dengan adanya gugus antigen diferensiasi 8 pada permukaan luar selnya.
- Sel T CD8 : Sel T yang membawa koreseptor CD8. Sel ini mengenali antigen, misalnya antigen virus, yang disintesis dalam sitoplasma sel. Peptida yang berasal dari antigen ini diangkut oleh TAP, disusun dengan molekul MHC kelas I dalam retikulum endoplasma, dan ditampilkan sebagai kompleks peptida:MHC kelas I pada permukaan sel. Sel T CD8 berdiferensiasi menjadi sel T CD8 sitotoksik.
- Sistem imun : Nama yang digunakan untuk menggambarkan jaringan, sel, dan molekul yang terlibat dalam imunitas adaptif, atau terkadang keseluruhan mekanisme pertahanan inang.
- Sel mast : Sel besar yang ditemukan dalam jaringan ikat di seluruh tubuh, paling banyak terdapat di jaringan submukosa dan dermis. Sel mast mengandung granula besar yang menyimpan berbagai molekul mediator termasuk histamin amina vasoaktif. Sel mast memiliki peran penting dalam reaksi alergi.

- Sel memori : Limfosit yang sebelumnya telah merespons rangsangan antigenik tertentu dan bertahan hidup dalam jangka waktu yang sangat lama dan dapat merespons antigen yang sama dengan cepat.
- Sepsis : Infeksi aliran darah. Kondisi ini sangat serius dan sering kali berakibat fatal. Infeksi darah dengan bakteri gram negatif memicu syok septik melalui pelepasan sitokin TNF- α .
- Sel T (limfosit T) : Subkelompok limfosit yang didefinisikan berdasarkan perkembangannya di timus dan oleh reseptor heterodimerik yang terkait dengan protein kompleks CD3. Sebagian besar sel T memiliki reseptor heterodimerik $\alpha:\beta$, tetapi sel T $\gamma:\delta$ memiliki reseptor heterodimerik $\gamma:\delta$.
- Sel T_H1 : Bagian dari sel T CD4 yang dicirikan oleh sitokin yang diproduksinya. Sel ini terutama terlibat dalam pengaktifan makrofag, dan terkadang disebut sel T CD4 inflamasi.
- Sel T_H2 : Merupakan bagian dari sel T CD4 yang dicirikan oleh sitokin yang diproduksinya. Sel TH2 terutama terlibat dalam merangsang sel B untuk memproduksi antibodi, dan sering disebut sel T CD4 *helper*.
- Skin prick test* : Disebut juga uji tusuk kulit adalah tes kulit alergi untuk mendeteksi apakah seseorang memiliki alergi terhadap beberapa alergen sekaligus atau tidak.

- Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) : Sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan sel T yang memiliki banyak fungsi dalam respons imun. Ia adalah anggota utama dari keluarga sitokin TNF. Sitokin ini berfungsi sebagai protein yang diasosiasikan atau disekresikan oleh sel yang berinteraksi dengan reseptor dari keluarga reseptor faktor nekrosis tumor (TNFR), yang selanjutnya berkomunikasi dengan bagian dalam sel melalui komponen yang dikenal sebagai TRAF (faktor yang diasosiasikan dengan reseptor faktor nekrosis tumor).
- Vaksinasi : Induksi kekebalan adaptif yang disengaja terhadap suatu patogen dengan menyuntikkan vaksin, bentuk patogen yang mati atau dilemahkan (nonpatogen).
- Vascular endothelial growth factor* (VEGF) : Faktor angiogenik yang kuat dan pertama kali dideskripsikan sebagai faktor pertumbuhan penting bagi sel endotel vaskular. Bagian dari sistem penyimpanan suplai oksigen untuk jaringan ketika sirkulasi darah yang normal tidak mencukupi misalnya dalam kondisi hipoksia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abu-Seida, A. M. (2015). Effect of propolis on experimental cutaneous wound healing in dogs. *Veterinary Medicine International*, 2015, 672643. <https://doi.org/10.1155/2015/672643>
- Abuharfeil, N., Aloran, R., & Aboshehada, M. (1999). The effect of bee honey on the proliferative activity of human B and T-lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food and Agricultural Immunology*, 11(2), 169–177. <https://doi.org/10.1080/09540109999843>
- Aden, & Muhaimin, R. (2014). Bioactivity of ethanolic extract of propolis (EEP) in Balb/C mice's CD4+CD25+ and B220+ lymphocyte cells. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 4(2), 39–44. <https://doi.org/10.21776/ub.jels.2014.004.02.03>
- Afrin, S., Gasparrini, M., Forbes-Hernández, T. Y., Cianciosi, D., Reboredo-Rodriguez, P., Manna, P. P., Battino, M., & Giampieri, F. (2018). Protective effects of Manuka honey on LPS-treated RAW 264.7 macrophages (Part 1: Enhancement of cellular viability, regulation of cellular apoptosis and improvement of mitochondrial functionality). *Food and Chemical Toxicology*, 121, 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.09.001>
- Agussalim, Umami, N., Nurliyani, & Agus, A. (2022). Stingless bee honey (*Tetragonula laeviceps*): Chemical composition and their potential

- roles as an immunomodulator in malnourished rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(10), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103404>
- Ahmad, J. (2018). Desain penelitian analisis isi (content analysis). *ResearchGate*, 5(9), 1–20.
- Ahmad, A., Khan, R. A., & Mesaik, M. A. (2009). Anti-inflammatory effect of natural honey on bovine thrombin-induced oxidative burst in phagocytes. *Phytotherapy Research*, 23, 801–808. <https://doi.org/10.1002/ptr.2648>
- Ahmad, S., Campos, M. G., Fratini, F., Altaye, S. Z., & Li, J. (2020). New insights into the biological and pharmaceutical properties of royal jelly. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 382. <https://doi.org/10.3390/ijms21020382>
- Ahmed, S., Sulaiman, S., Baig, A., Ibrahim, M., Liaqat, S., Fatima, S., Jabeen, S., Shamim, N., & Othman, N. H. (2018). Honey as a potential natural antioxidant medicine: An insight into its molecular mechanisms of action. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 8367846. <https://doi.org/10.1155/2018/8367846>
- Ahmed, R., & Gray, D. (1996). Immunological memory and protective immunity: Understanding their relation. *Science*, 272(5258), 54–60. <https://doi.org/10.1126/science.272.5258.54>
- Ai, X. Y., Qin, Y., Liu, H. J., Cui, Z. H., Li, M., Yang, J. H., Zhong, W. L., Liu, Y. R., Chen, S., Sun, T., Zhou, H. G., & Yang, C. (2017). Apigenin inhibits colonic inflammation and tumorigenesis by suppressing STAT3-NF- κ B signaling. *Oncotarget*, 8(59), 100216–100226. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22145>
- Al Qur'an (Muhammad Saifudin, Penerj.). (2010). Sygma Publishing.
- Alaerjani, W. M. A., Abu-Melha, S., Alshareef, R. M. H., Al-Farhan, B. S., Ghramh, H. A., Al-Shehri, B. M. A., Bajaber, M. A., Khan, K. A., Alrooqi, M. M., Modawe, G. A., et al. (2022). Biochemical reactions and their biological contributions in honey. *Molecules*, 27, 4719. <https://doi.org/10.3390/molecules27154719>
- Alencar, S. M., Oldoni, T. L. C., & Castro, M. L. (2007). Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(2), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.005>

- Alfons, B., & Matthys, P. (2001). Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *Journal of Leukocyte Biology*, 70(6), 849–860. <https://doi.org/10.1189/jlb.0701401>
- Al-Hatamleh, M. A., Hatmal, M. M. M., Sattar, K., Ahmad, S., Mustafa, M. Z., Bittencourt, M. D. C., & Mohamud, R. (2020). Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against COVID-19: Potential mechanisms of action and future directions. *Molecules*, 25(21), 1–23. <https://doi.org/10.3390/molecules25215017>
- Al-Kafaween, H., & Soliman, M. (2020a). Immunomodulatory and anti-inflammatory potentials of Trigona honey in the therapy and prevention against respiratory infection in wistar rats. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(13), 2955–2962.
- Al-Kafaween, M. A., Hilmi, A. B. M., Jaffar, N., Al-Jamal, H. A. N., Zahri, M. K., & Jibril, F. I. (2020b). Antibacterial and antibiofilm activities of Malaysian Trigona honey against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 and *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13, 69–76.
- Al-Kafaween, M. A., Abu Bakar, M. H., Al-Jamal, H. A. N., Elshahory, N. A., Jaffar, N. B., & Zahri, M. K. (2020c). *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pyogenes* exposed to Malaysian Trigona honey in vitro demonstrated downregulation of virulence factors. *Iranian Journal of Biotechnology*, 18, 115–123. <https://doi.org/10.30498/IJB.2020.2542>
- Aliyu, M., Odunola, O. A., Farooq, A. D., Rasheed, H., Mesaik, A. M., Choudhary, M. I., Channa, I. S., Khan, S. A., & Erukainure, O. L. (2013). Molecular mechanism of antiproliferation potential of acacia honey on NCI-H460 cell line. *Nutrition and Cancer*, 65(2), 296–304.
- Alvarez-Suarez, J., Giampieri, F., & Battino, M. (2013). Honey as a source of dietary antioxidants: Structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 20(5), 621–638. <https://doi.org/10.2174/0929867311320050005>
- Alvarez-Suarez, J. M., Tulipan, S., Diaz, D., Estevez, Y., Romandini, S., Giampieri, F., Damaiani, E., Astolfi, P., Bompadre, S., & Battino, M. (2010). Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honey and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food Chemical Toxicology*, 28(5), 2490–2499.

- Almasaudi, S. B., El-Shitany, N. A., Abbas, A. T., Abdel-Dayem, U. A., Ali, S. S., Al Jaouni, S. K., & Harakeh, S. (2016). Antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer potential of Manuka honey against gastric ulcer in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3643824. <https://doi.org/10.1155/2016/3643824>
- Alwafi, A., Almas, A. I., & Abi, Y. E. (2018). Perbandingan efektivitas produk lebah dan salep luka bakar terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus putih jantan galur wistar. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokteran Indonesia*, 6(2), 63–71.
- Al-Waili, N. S. (2001). Therapeutic and prophylactic effects of crude honey on chronic seborrheic dermatitis and dandruff. *European Journal of Medical Research*, 6, 306–308.
- Al-Waili, N. S. (2003). Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: Partially controlled single-blinded study. *Complementary Therapies in Medicine*, 11, 226–234.
- Al-Waili, N. S. (2004). An alternative treatment for pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis and tinea faciei with topical application of honey, olive oil, and beeswax mixture: An open pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, 12, 45–47.
- Amalia, L., Irwan, I., & Hiola, F. (2020). Analisis gejala klinis dan peningkatan kekebalan tubuh untuk mencegah penyakit COVID-19. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 2(2), 71–76.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M. A., Tahir, M., Ansari, M.J., Ghramh, H. A., Adgaba, N., & Dash, C.K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695–1703. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>
- Antinelli, J. F., Zeggane, S., Dav Ico, R., Rognone, C., Faucon, J. P., & Lizzani, L. (2003). Evaluation of (E)-10-hydroxydec-2-enoic acid as a freshness parameter for royal jelly. *Food Chemistry*, 80, 85–89.
- Annunziato, F., Romagnani, C., & Romagnani, S. (2015). The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135, 626–635.
- Araujo, M. A. R., Libério, S. A., Guerra, R. N. M., Ribeiro, M. N. S., & Nascimento, F. R. F. (2012). Mechanisms of action underlying the

anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: A brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(1), 208–219.

- Arsani, M. (2010). *Pengaruh pemberian ekstrak etanolik daun kersen (Muntingia calabura L.) terhadap peningkatan titer imunoglobulin G (Ig G) dan fagositosis makrofag pada tikus yang diinduksi vaksin hepatitis B* [Tesis tidak diterbitkan]. Universitas Gajah Mada.
- Askenase, P. W. (1980). Immunopathology of parasitic diseases: Involvement of basophils and mast cells. *Springer Seminars in Immunopathology*, 2, 417–442. <https://doi.org/10.1007/BF01990212>
- Aurongzeb, M., & Kamran Azim, M. (2011). Antimicrobial properties of natural honey: A review of literature. *Journal Biochem Molekul Biologi*, 44(3), 118–124.
- Awaliah, Z. (2016). *Efek imunomodulator ekstrak metanol daun namnam (C. Cauliflora L.) dan propolis terhadap kemampuan fagositosis makrofag peritoneum tikus secara in vitro* [Skripsi]. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Babaei, S., Rahimi, S., Torshizi, M. A. K., Tahmasebi, G., & Miran, S. N. K. (2016). Effects of propolis, royal jelly, honey, and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. *Veterinary Research Forum: An International Quarterly Journal*, 7(1), 13–20.
- Baek, K.-S., Yi, Y.-S., Son, Y.-J., Jeong, D., Sung, N. Y., Aravinthan, A., Kim, J.-H., & Cho, J. Y. (2017). Comparison of anticancer activities of Korean red ginseng-derived fractions. *Journal of Ginseng Research*, 41, 386–391. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.07.004>
- Baek, K.-S., Yi, Y.-S., Son, Y.-J., Yoo, S., Sung, N. Y., Kim, Y., Hong, S., Aravinthan, A., Kim, J.-H., & Cho, J. Y. (2016). In vitro and in vivo anti-inflammatory activities of Korean red ginseng-derived components. *Journal of Ginseng Research*, 40, 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.09.004>
- Badolato, M., Carullo, G., Cione, E., Aiello, F., & Caroleo, M. C. (2017). From the hive: Honey, a novel weapon against cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 14(2), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.018>
- Balasubramaniam, M., Sapuan, S., Hashim, I. F., Ismail, N. I., Yaakop, A. S., Kamaruzaman, N. A., & Mokhtar, A. M. A. (2024). The properties and mechanism of action of plant immunomodulators in regulation

- of immune response: A narrative review focusing on *Curcuma longa* L., *Panax ginseng* C. A. Meyer, and *Moringa oleifera* Lam. *Heliyon*, 10(7), e28261. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28261>
- Bankar, S. B., Bule, M. V., Singhal, R. S., & Ananthanarayan, L. (2009). Glucose oxidase—An overview. *Biotechnology Advances*, 27, 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.04.003>
- Banskota, A. H., Tezuka, Y., & Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 15(7), 561–571. <https://doi.org/10.1002/ptr.1029>
- Banskota, A. H., Tezuka, Y., Prasain, J. K., Matsushige, K., Saiki, I., & Kadota, S. (1998). Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activities. *Journal of Natural Products*, 61(7), 896–900. <https://doi.org/10.1021/np980028c>
- Bankova, V. S., De Castro, S. L., & Marcucci, M. C. (2000). Propolis: Recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3–15. <https://doi.org/10.1051/apido:2000100>
- Baratawidjaja, K.G. (2006). *Imunologi Dasar* (Ed. 7, 6–33). Balai Penerbit FKUI.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00440.x>
- Barui, A., Mandal, N., Majumder, S., Das, R. K., Sengupta, S., Banerjee, P., Ray, A. K., Chaudhuri, R., & Chatterjee, J. (2013). Assessment of molecular events during in vitro re-epithelialization under honey-alginate matrix ambience. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, 33(6), 3418–3425. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.04.034>
- Bayat, P., Farshchi, M., Yousefian, M., Mahmoudi, M., & Robati, R. Y. (2021). Flavonoids, the compounds with anti-inflammatory and immunomodulatory properties, as promising tools in multiple sclerosis (MS) therapy: A systematic review of preclinical evidence. *International Immunopharmacology*, 95, 107562. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107562>
- Bazaid, A. S., Alamri, A., Almashjary, M. N., Qanash, H., Almishaal, A. A., Amin, J., Binsaleh, N. K., Kraiem, J., Aldarhami, A., & Alafnan,

- A. (2022). Antioxidant, anticancer, antibacterial, antibiofilm properties and gas chromatography and mass spectrometry analysis of Manuka honey: A nature's bioactive honey. *Applied Sciences*, 12, 9928. <https://doi.org/10.3390/app12199928>
- Ben Amor, S., Mekious, S., Allal Benfekih, L., Abdellattif, M. H., Boussebaa, W., Almalki, F. A., Ben Hadda, T., & Kawsar, S. M. (2022). Phytochemical characterization and bioactivity of different honey samples collected in the pre-Saharan region in Algeria. *Life*, 12, 927. <https://doi.org/10.3390/life12060927>
- Benfekih, L. A., Bellache, M., Aoudia, B., & Mahmoudi, A. (2018). Impact of insecticides on pollinator populations: Role of phytosanitary performance indicators in tomato crops. *AGROFOR International Journal*, 3, 5–13.
- Benveniste, J., Henson, P. M., & Cochrane, C. G. (1972). A possible role for IgE in immune complex disease. Dalam K. Ishizaka & D. H. Dayton (Ed.), *The biological role of the immunoglobulin E system* (1972). U.S. Government Printing Office.
- Bertoncelj, J., Doberšek, U., Jamnik, M., & Golob, T. (2007). Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity, and color of Slovenian honey. *Food Chemistry*, 105, 822–828. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.04.038>
- Beura, L. K., Fares-Frederickson, N. J., Steinert, E. M., Scott, M. C., Thompson, E. A., Fraser, K. A., Schenkel, J. M., Vezys, V., & Masopust, D. L. (2019). CD4⁺ resident memory T cells dominate immunosurveillance and orchestrate local recall responses. *Journal of Experimental Medicine*, 216, 1214–1229. <https://doi.org/10.1084/jem.20181365>
- Bhatt, A. (2016). Phytopharmaceuticals: A new drug class regulated in India. *Perspectives in Clinical Research*, 7(2), 59–61. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.179435>
- Bhimani, R.S., Troll, W., Grunberger, D., & Frenkel, K. (1993). Inhibition of oxidative stress in HeLa cells by chemopreventive agents. *Cancer Research*, 53, 4528–4533.
- Biagi, G., Piva, A., Moschini, M., Vezzali, E., & Roth, F. X. (2006). Effect of gluconic acid on piglet growth performance, intestinal microflora,

- and intestinal wall morphology. *Journal of Animal Science*, 84, 370–378. <https://doi.org/10.2527/2006.842370x>
- Biron, C. A., Nguyen, K. B., Pien, G. C., Cousens, L. P., & Salazar-Mather, T. P. (1999). Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annual Review of Immunology*, 17, 189–220. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.189>
- Bonomi, A., Marletto, F., Luccelli, L., Anghinetti, A., Bonomi, A., & Sabbioni, A. (1986). Composizione chimico-bromatologica della gelatina reale in rapporto alla flora nettarifera e pollinifera. *La Rivista della Società Italiana di Scienza dell’Alimentazione*, 15, 53–62.
- Borutinskaite, V., Treigyte, G., Ceksteryte, V., Kurtinaitiene, B., & Navakauskiene, R. (2018). Proteomic identification and enzymatic activity of buckwheat (*Fagopyrum esculentum*) honey based on different assays. *Journal of Food and Nutrition Research*, 57, 57–69.
- Boselli, E., Caboni, M. F., Sabatini, A. G., Marcazzan, G. L., & Lercker, G. (2003). Determination and changes of free amino acids in royal jelly during storage. *Apidologie*, 34(2), 129–137. <https://doi.org/10.1051/apido:2003011>
- Bouamama, S., Merzouk, H., Latrech, H., Charif, N., & Bouamama, A. (2021). Royal jelly alleviates the detrimental effects of aging on immune functions by enhancing the in vitro cellular proliferation, cytokines, and nitric oxide release in aged human PBMCs. *Journal of Food Biochemistry*, 45(2), e13619. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13619>
- Bucekova, M., Sojka, M., Valachova, I., Martinotti, S., Ranzato, E., Szep, Z., Majtan, V., Klaudiny, J., & Majtan, J. (2017). Bee-derived antibacterial peptide, defensin-1, promotes wound re-epithelialisation in vitro and in vivo. *Scientific Reports*, 7(1), 7340. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07494-0>
- Búfalo, M. C., Bordon-Graciani, A. P., Conti, B. J., De Assis Golim, M., & Sforcin, J. M. (2014). The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(10), 1497–1504. <https://doi.org/10.1111/jphp.12279>
- Buratti, S., Benedetti, S., & Cosio, M. S. (2007). Evaluation of the antioxidant power of honey, propolis and royal jelly by amperometric flow

- injection analysis. *Talanta*, 71, 1387–1392. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.07.006>
- Burdock, G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 36(4), 347–363. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(97\)00145-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(97)00145-2)
- Buss, N. A. P. S., Henderson, S. J., McFarlane, M., Shenton, J. M., & De Haan, L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(5), 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001>
- Cardenas, H., Arango, D., Nicholas, C., Duarte, S., Nuovo, G. J., He, W., Voss, O. H., Gonzalez-Mejia, M. E., Guttridge, D. C., Grotewold, E., & Doseff, A. I. (2016). Dietary apigenin exerts immune-regulatory activity in vivo by reducing NF- κ B activity, halting leukocyte infiltration and restoring normal metabolic function. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms17030323>
- Cava, E., Neri, B., Carbonelli, M. G., Riso, S., & Carbone, S. (2021). Obesity pandemic during COVID-19 outbreak: Narrative review and future considerations. *Clinical Nutrition*, 40(4), 1637–1643. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.038>
- Cavalcanti, E., Vadrucchi, E., Delvecchio, F. R., Addabbo, F., Bettini, S., Liou, R., Monsurrò, V., Huang, A. Y. C., Pizarro, T. T., Santino, A., & Chieppa, M. (2014). Administration of reconstituted polyphenol oil bodies efficiently suppresses dendritic cell inflammatory pathways and acute intestinal inflammation. *PLoS ONE*, 9(2), e88898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088898>
- Chayati, I., & Miladiyah, I. (2019). Study of phenolic compounds, total phenolic, and antioxidant activities of monofloral honeys from some areas in Java and Sumatera. *MGMI*, 6(1), 11–24. <https://doi.org/10.22435/mgmi.v6i1.3872>
- Chen, F., Tan, Y. F., Li, H. L., Qin, Z. M., Cai, H. D., Lai, W. Y., Zhang, X. P., Li, Y. H., Guan, W. W., Li, Y. B., & Zhang, J. Q. (2015). Differential systemic exposure to galangin after oral and intravenous administration to rats. *Chemistry Central Journal*, 9, 14. <https://doi.org/10.1186/s13065-015-0092-5>
- Chepulis, L. M., & Francis, E. (2012). An initial investigation into the anti-inflammatory activity and antioxidant capacity of alpha-cyclodextrin-

- complexed Manuka honey. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 9. <https://doi.org/10.1515/1553-3840.1646>
- Chinembiri, T. N., du Plessis, L. H., Gerber, M., Hamman, J. H., & du Plessis, J. (2014). Review of natural compounds for potential skin cancer treatment. *Molecules*, 19(8), 11679–11721. <https://doi.org/10.3390/molecules190811679>
- Choi, C., Kim, W.-S., Park, Y. H., Park, S.-C., Jang, M.-K., & Nah, J. W. (2014). Water soluble chitosan and herbal honey compound alleviates atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga mice. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 20(2), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2013.05.008>
- Chua, L., Rahaman, N., Adnan, N., & Tan, T. (2013). Antioxidant activity of three honey samples in relation with their biochemical components. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2(7), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/313798>
- Clearwater, M. J., Revell, M., Noe, S., & Manley-Harris, M. (2018). Influence of genotype, floral stage, and water stress on floral nectar yield and composition of Manuka (*Leptospermum scoparium*). *Annals of Botany*, 121(3), 501–512. <https://doi.org/10.1093/aob/mcx183>
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2013). Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(6), 3670–3695. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>
- Crotty, S. (2019). T follicular helper cell biology: A decade of discovery and diseases. *Immunity*, 50(5), 1132–1148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
- Crotty, S. (2011). Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annual Review of Immunology*, 29, 621–663. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101400>
- Cruse, J. M., & Lewis, R. E. (1999). History of Immunology. Dalam *Atlas of immunology*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-11196-3_1
- Curtis, J. L. (2017). A hairline crack in the levee: Focal secretory IgA deficiency as a first step toward emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195, 970–973. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2509ED>

- Danciu, C. S. C., Diana, A., Popescu, A., Ghiulai, R., Pavel, I. Z., Avram, S., Daliana, M., & Dehelean, C. (2017). An update on natural compounds and their modern formulations for the management of malignant melanoma. Dalam F. A. Badria (Ed.), *Natural products and cancer drug discovery* (pp. 42). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/67647>
- Da Silveira, M. P., da Silva Fagundes, K. K., Bizuti, M. R., Starck, É., Rossi, R. C., & de R. Silva, D. T. (2020). Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: An integrative review of the current literature. *Clinical and Experimental Medicine*, 218(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00650-3>
- Da Silva, P. M., Gauche, C., Gonzaga, L. V., Costa, A. C. O., & Fett, R. (2016). Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food Chemistry*, 196, 309–323. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.051>
- Daleprane, J. B., & Abdalla, D. S. (2013). Emerging roles of propolis: Antioxidant, cardioprotective, and antiangiogenic actions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 4(10), 56–65. <https://doi.org/10.1155/2013/175135>
- Darmawan, K. H. (2017). Utilization of nano ethanolic extract combination chamber bitter (*Phyllanthus niruri* L.) and garlic (*Allium sativum* L.) as a natural immunomodulator in nanoherbal development, in silico and in vitro study. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(2), 110–117. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v2i02.14394>
- Das, J., Jyotirmoy, G., Anandita, R., & Parames, C. S. (2012). Mangiferin exerts hepatoprotective activity against D-galactosamine induced acute toxicity and oxidative/nitrosative stress via Nrf2-NFκB pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 260(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.01.015>
- De Castro, S. L. (2001). Propolis: Biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. *Annual Review of Biomedical Sciences*, 3, 49–83. <https://doi.org/10.5016/1806-8774.2001v3p49>
- De Santis, S., Kunde, D., Serino, G., Galleggiante, V., Caruso, M. L., Mastronardi, M., Cavalcanti, E., Ranson, N., Pinto, A., Campiglia, P., Santino, A., Eri, R., & Chieppa, M. (2016). Secretory leukoprotease inhibitor is required for efficient quercetin-mediated suppression

- of TNF α secretion. *Oncotarget*, 7(46), 75800–75809. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12415>
- Dixit, P. K., & Patel, N. G. (1964). Insulin-like activity in larval foods of the honeybee. *Nature*, 202, 189–190. <https://doi.org/10.1038/202189a0>
- Du, Q., Gu, X., Cai, J., Huang, M., & Su, M. (2012). Chrysin attenuates allergic airway inflammation by modulating the transcription factors T-bet and GATA-3 in mice. *Molecular Medicine Reports*, 6, 100–104. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.893>
- Dutta, T., Das, T., Gopalakrishnan, A. V., Saha, S. C., Ghorai, M., Nandy, S., Kumar, M., Radha, Ghosh, A., Mukerjee, N., & Dey, A. (2023). Mangiferin: The miraculous xanthone with diverse pharmacological properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396, 851–863. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02373-6>
- El-Seedi, H. R., Eid, N., Abd El-Wahed, A. A., Rateb, M. E., Afifi, H. S., Algethami, A. F., Zhao, C., Al Naggar, Y., Alsharif, S. M., Tahir, H. E., Xu, B., Wang, K., & Khalifa, S. A. M. (2022). Honey bee products: Preclinical and clinical studies of their anti-inflammatory and immunomodulatory properties. *Frontiers in Nutrition*, 8(2), 156–163. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.761267>
- El-Sheikh, A. L. K. (2008). Renal transport and drug interactions of immunosuppressants [Disertasi]. University Nijmegen, The Netherlands.
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Ab Wahab, M. S. (2012). Honey—A novel antidiabetic agent. *International Journal of Biological Sciences*, 8(6), 913–934. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3697>
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Ab Wahab, M. S. (2014). Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules*, 19(2), 2497–2522. <https://doi.org/10.3390/molecules19022497>
- Erem, C., Deger, O., Ovali, E., & Barlak, Y. (2006). The effects of royal jelly on autoimmunity in graves' disease. *Endocrine*, 30(2), 175–183. <https://doi.org/10.1385/ENDO:30:2:175>
- Erkmen, O., & Bozoglu, T.F. (2016). Enzymatic and nonenzymatic food spoilage. Dalam *Food Microbiology: Principles into Practice* (401–406). John Wiley & Sons, Ltd.

- Eslami-Kaliji, F., Sarafbidabad, M., Kiani-Esfahani, A., Mirahmadi-Zare, S. Z., & Dormiani, K. (2021). 10-hydroxy-2-decenoic acid a bio-immunomodulator in tissue engineering: Generates tolerogenic dendritic cells by blocking the toll-like receptor4. *Journal of Biomedical Materials Research, Part A*(9), 1575–1587. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37152>
- Fan, P., Han, B., Hu, H., Wei, Q., Zhang, X., Meng, L., Ni, J., Tang, X., Tian, X., Zhang, L., Wang, L., & Li, J. (2020). Proteome of thymus and spleen reveals that 10-hydroxydec-2-enoic acid could enhance immunity in mice. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 24(3), 267–279. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1733529>
- Farhat, A., Ben Hlima, H., Khemakhem, B., Ben Halima, Y., Michaud, P., Abdelkafi, S., & Fendri, I. (2022). Apigenin analogues as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: In-silico screening approach. *Bioengineered*, 13(2), 3350–3361. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027181>
- Faris, M. (2020). Potensi immunodulator ekstrak cengkeh pada kadar limfosit dan makrofag sebagai mekanisme pertahanan tubuh. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*, 12(1), 33–40. <https://doi.org/10.20885/khazanah.vol12.iss1.art8>
- Fernandes, M. H. V., Ferreira, L. das N., Vargas, G. D. A., Fischer, G., & Hübner, S. D. O. (2015). Effect of water extract from brown propolis on production of IFN- γ after immunization against canine parvovirus (CPV) and canine coronavirus (CCOV). *Ciencia Animal Brasileira*, 16(2), 235–242. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.7517459.v1>
- Fink, A. (2013). Conducting research literature reviews: From the Internet to paper. *Qualitative Research Journal*, 7(2), 103–108.
- Fitria, F., & Marwayana, O. N. (2015). Potensi propolis sebagai imunomodulator pada tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) galur Wistar yang diinduksi penisilin-G. *Biogenesis. Jurnal Ilmiah Biologi*, 3(2), 124–131. <https://doi.org/10.24252/bio.v3i2.937>
- Franken, L., Schiwon, M., & Kurts, C. (2016). Macrophages: Sentinels and regulators of the immune system. *Cellular Microbiology*, 18(4), 475–487. <https://doi.org/10.1111/cmi.12580>
- Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., & Felicioli, A. (2016). Royal jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties.

- Microbiological Research*, 19(2), 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.06.007>
- Frisch, M., Biggar, R. J., Engels, E. A., Goedert, J. J. (2001). Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*, 285(13), 1736–1745. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1736>
- Fujii, A., Kobayashi, S., Kuboyama, N., Furukawa, Y., Kaneko, Y., Ishihama, S., Yamamoto, H., & Tamura, T. (1990). Augmentation of wound healing by royal jelly (RJ) in streptozotocin-diabetic rats. *Japan Journal of Pharmacy*, 53, 331–337. <https://doi.org/10.1254/jjp.53.331>
- Fujiwara, S., Imai, J., Fujiwara, M., Yaeshima, T., Kawashima, T., & Kobayashi, K. (1990). A potent antibacterial protein in royal jelly: Purification and determination of the primary structure of royalisin. *Journal of Biological Chemistry*, 265(19), 11333–11337. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)38596-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)38596-5)
- Gamen, S., Hanson, D.A., Kaspar, A., Naval, J., Krensky, A.M., & Anel, A. (1998). Granulysin-induced apoptosis: I. Involvement of at least two distinct pathways. *Journal of Immunology*, 161(4), 1758–1764.
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. K. (2018). Protective effect of catechin on humoral and cell-mediated immunity in rat model. *International Immunopharmacology*, 54(10), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.022>
- Gannabathula, S., Skinner, M. A., Rosendale, D., Greenwood, J. M., Mutukumira, A. N., Steinhorn, G., Stephens, J., Krissansen, G. W., & Schlothauer, R. C. (2012). Arabinogalactan proteins contribute to the immunostimulatory properties of New Zealand honeys. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 34(4), 598–607. <https://doi.org/10.3109/08923973.2011.641974>
- Gao, A.M., Ke, Z.P., Shi, F., Sun, G.C., & Chen, H. (2013). Chrysin enhances sensitivity of BEL-7402/ADM cells to doxorubicin by suppressing PI3K/Akt/Nrf2 and ERK/Nrf2 pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 206(1), 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.08.008>
- Garcia-Amoedo, L. H., & Almeida-Muradian, L. B. (2007). Physicochemical composition of pure and adulterated royal jelly. *Química Nova*, 30(2), 257–259. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200002>

- Gasmi, A., Shanaida, M., Oleshchuk, O., Semenova, Y., Mujawdiya, P. K., Ivankiv, Y., Pokryshko, O., Noor, S., Piscopo, S., Adamiv, S., & Björklund, G. (2023). Natural ingredients to improve immunity. *Pharmaceuticals*, 16, 528. <https://doi.org/10.3390/ph16040528>
- Gertsch, J. (2011). Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: Forth and back to intelligent mixtures. *Planta Medica*, 77(11), 1086–1098. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270904>
- Ghanadian, S. M., Ayatollahi, A. M., Afsharypour, S., Hareem, S., Abdalla, O. M., & Bankeu, J. J. K. (2012). Flavonol glycosides from *Euphorbia microsciadia* Bioss. with their immunomodulatory activities. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3), 925–930.
- Ghisalberti, E. L. (1979). Propolis: A review. *Bee World*, 60, 59–84. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>
- Glennie, N. D., Volk, S. W., & Scott, P. (2017). Skin-resident CD4⁺ T cells protect against *Leishmania major* by recruiting and activating inflammatory monocytes. *PLOS Pathogens*, 13, e1006349. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006349>
- Goodarzi, H., Trowbridge, J., & Gallo, R. L. (2007). Innate immunity: A cutaneous perspective. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 33, 15–26. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-0037-4>
- Gohar, A., Dastagir, N., Jabeen, A., & Azim, M. K. (2021). Characterization of immunomodulatory activity of proteins of natural honeys. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(5), 4475–4481. <https://doi.org/10.1007/s11694-021-01033-2>
- Gomez-Caravaca, A. M., Gomez-Romero, M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A., & Fernandez-Gutierrez, A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41, 1220–1234. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.002>
- González-Navajas, J. M., Lee, J., David, M., & Raz, E. (2012). Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nature Reviews Immunology*, 12(2), 125–135. <https://doi.org/10.1038/nri3133>
- Gowans, J. L. (1957). The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetized rats. *British journal of experimental pathology*, 38(1), 67–78.

- Gowans, J. L. (1959). The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *The Journal of Physiology*, 146(1), 54–69. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006177>
- Greenlee-Wacker, M. C., Rigby, K. M., Kobayashi, S. D., Porter, A. R., DeLeo, F. R., & Nauseef, W. M. (2014). Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by human neutrophils prevents macrophage efferocytosis and induces programmed necrosis. *The Journal of Immunology*, 192(10), 4709–4717. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302692>
- Gu, H., & In-bong Song, Hye-ju Han. (2018). Anti-inflammatory and immune-enhancing effects of enzyme-treated royal jelly. *Applied Biological Chemistry*, 7(4), 72–84. <https://doi.org/10.1007/s13765-018-0349-5>
- Hachimura, S., Totsuka, M., & Hosono, A. (2018). Immunomodulation by food: Impact on gut immunity and immune cell function. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 82(4), 584–599. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1433017>
- Hadagali, M. D., & Chua, L. S. (2014). The anti-inflammatory and wound healing properties of honey. *European Food Research and Technology*, 239(6), 1003–1014. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2297-6>
- Halim, E., Hardinsyah, Sutandyo, N., Sulaeman, A., Artika, M., & Yahdiana Harahap, Y. (2012). Kajian bioaktif dan zat gizi propolis Indonesia dan Brasil. *Jurnal Gizi Dan Pangan*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.25182/jgp.2012.7.1.1-7>
- Harrison, R. A., & Lachmann, P. J. (1980). The physiological breakdown of the third component of human complement. *Molecular Immunology*, 17(1), 9–20. [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(80\)90119-4](https://doi.org/10.1016/0161-5890(80)90119-4)
- Haryanto. (2009). *Penggunaan madu dalam perawatan luka*. Palmal.
- Hansen, J. D., & Strassburger, P. (2000). Description of an ectothermic TCR coreceptor, CD8 alpha, in rainbow trout. *The Journal of Immunology*, 164(6), 3132–3139. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.6.3132>
- Hausen, B. M., Wollenweber, E., Senff, H., & Post, B. (1987). Propolis allergy: (II) The sensitizing properties of 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester. *Contact Dermatitis*, 17(3), 171–177. <https://doi.org/10.1155/2013/308249>

- Hegazi, A., Abdel-Rahman, E., Abd-Allah, F., & Abdou, A. M. H. (2015). Influence of honey on immune status in mice-bearing ehrlich carcinoma. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 6(1), 295–234. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000295>
- Helfenberg, K. D. (1908). The analysis of beeswax and propolis. *Chemiker Zeitung*, 31, 987–998. <https://doi.org/10.1155/2013/308249>
- Henriques, A., Jackson, S., Cooper, R., & Burton, N. (2006). Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(4), 773–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl336>
- Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nature Chemical Biology*, 4(11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- Hossain, K. S., Hossain, M. G., Moni, A., Rahman, M. M., Rahman, U. H., Alam, M., Kundu, S., Rahman, M. M., Hannan, M. A., & Uddin, M. J. (2020). Prospects of honey in fighting against COVID-19: Pharmacological insights and therapeutic promises. *Heliyon*, 6(12), e05798. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05798>
- Hussein, S. Z., Mohd Yusoff, K., Makpol, S., & Mohd Yusof, Y. A. (2012). Gelam honey inhibits the production of proinflammatory mediators NO, PGE2, TNF- α , and IL-6 in carrageenan-induced acute paw edema in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 12(3), 74–82. <https://doi.org/10.1155/2012/109636>
- Iannuzzi, L. (1990). An improved characterization of cattle chromosomes by means of high-resolution G- and R-band comparison. *Journal of Heredity*, 81(1), 80–83. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a110933>
- Ibrahim, A. A. E. M. (2014). Immunomodulatory effects of royal jelly on aorta CD3, CD68, and eNOS expression in hypercholesterolemic rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 67(4), 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.jobaz.2014.08.006>
- Iddir, M., Brito, A., Dingo, G., Del Campo, S. S. F., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>

- Imai, K., Matsuyama, S., Miyake, S., Suga, K., & Nakachi, K. (2000). Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: An 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*, 356(9244), 1795–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03231-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03231-1)
- Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., Imran, A., Orhan, I. E., Rizwan, M., & Atif, M. (2019). Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108612. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108612>
- Inoue, S. I., Koya-Miyata, S., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2003). Royal jelly prolongs the life span of C3H/H3J mice: Correlation with reduced DNA damage. *Experimental Gerontology*, 38(9), 965–969. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00165-7](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00165-7)
- Isidorova, V. A., Czyżewska, U., Isidorov, A. G., & Bakier, S. (2009). Gas chromatographic and mass spectrometric characterization of the organic acids extracted from some preparations containing lyophilized royal jelly. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 877(29), 3776–3780. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.09.016>
- Israili, Z. H. (2014). Antimicrobial properties of honey. *American Journal of Therapeutics*, 21(4), 304–323. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e318293b09b>
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16(4), 343–353. <https://doi.org/10.1038/ni.3123>
- Izzati, S. A., Sumarno, S., & Winarsih, S. (2016). Peran komplemen, fagosit (leukosit) dan antibodi dalam menurunkan jumlah *Mycobacterium tuberculosis*. *Majalah Kesehatan FKUB*, 2(2), 74–80.
- Janeway Jr., C. A. (1992). The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology Today*, 13(1), 11–16. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90198-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90198-G)
- Jiang, Y., Gong, F. L., Zhao, G. B., & Li, J. (2014). Chrysin suppressed inflammatory responses and the inducible nitric oxide synthase pathway after spinal cord injury in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 12270–12279. <https://doi.org/10.3390/ijms150712270>

- Johnson, R. M. (2015). Honey bee toxicology. *Annual Review of Entomology*, 60, 415–434.
- Jordan, M. A., & Baxter, A. G. (2008) Quantitative and qualitative approaches to GOD: the first 10 years of the clonal selection theory. *Immunology & Cell Biology*, 86(1), 72–79. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100140>
- Josefowicz, S. Z., Lu, L. F., & Rudensky, A. Y. (2012). Regulatory T cells: Mechanisms of differentiation and function. *Annual Review of Immunology*, 30, 531–564. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623>
- Jull, A. B., Cullum, N., Dumville, J. C., Westby, M. J., Deshpande, S., & Walker, N. (2015). Honey as a topical treatment for wounds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD005083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005083.pub4>
- Kadir, E. A., Sulaiman, S. A., Yahya, N. K., & Othman, N. H. (2013). Inhibitory effects of Tualang honey on experimental breast cancer in rats: A preliminary study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(4), 2249–2254. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.4.2249>
- Kagi, D., Ledermann, B., Burki, K., Seiler, P., Odermatt, B., Olsen, K. J., Podack, E. R., Zinkernagel, R. M., & Hengartner, H. (1994). Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice. *Nature*, 369, 31–37. <https://doi.org/10.1038/369031a0>
- Kalsum, N., Sulaeman, A., Setiawan, B., & Wibawan, I. W. T. (2017). Efek propolis cair *Trigona* spp. terhadap respons imun tikus sprague dawley yang diinfeksi *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Gizi Dan Pangan*, 12(1), 23–30. <https://doi.org/10.25182/jgp.2017.12.1.23-30>
- Kamaratos, A. V., Tzirogiannis, K. N., Iraklianos, S. A., Panoutsopoulos, G. I., Kanellos, I. E., & Melidonis, A. I. (2014). Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 11(3), 259–263. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01082.x>
- Kapat, A., Jung, J.K., & Park, Y.H. (1998). Improvement of extracellular recombinant glucose oxidase production in fed-batch culture of *Saccharomyces cerevisiae*: Effect of different feeding

- strategies. *Biotechnology Letters*, 20(4), 319–323. <https://doi.org/10.1023/A:1005354608653>
- Kato, L. M., Kawamoto, S., Maruya, M., & Fagarasan, S. (2014). The role of the adaptive immune system in regulation of gut microbiota. *Immunological Reviews*, 260(1), 67–75. <https://doi.org/10.1111/imr.12185>
- Kato, A., Onodera, M., & Ishijima, Y. (1988). Effect of royal jelly on development of genital organs in male mice. *Journal of Tokyo Veterinary Animal Science*, 35, 1–4.
- Kawamura, J. (1961). Influence of gelee royale on embryos. *Journal of Showa Medical Association*, 20, 1465–1471.
- Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., & Peterson, M. S. (2020). Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies. *Antibodies*, 9(4), 1–35. <https://doi.org/10.3390/antib9040053>
- Khairinal. (2012). *Efek kurkumin terhadap proliferasi sel limfosit dari limpa mencit C3H bertumor payudara secara in vitro* [Skripsi]. Universitas Indonesia.
- Khazaei, M., Ansarian, A., & Ghanbari, E. (2018). New findings on biological actions and clinical applications of royal jelly: A review. *Journal of Dietary Supplements*, 15(5), 757–775. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1363843>
- Killick, J., Morisse, G., Sieger, D., & Astier, A.L. (2018). Complement as a regulator of adaptive immunity. *Seminars in Immunopathology*, 40(1), 37–48. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0644-y>
- Kim, H. H., Bae, Y., & Kim, S. H. (2013). Galangin attenuates mast cell-mediated allergic inflammation. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.015>
- Kiran, G., Karthik, L., Shree Devi, M. S., Sathiyarajeswaran, P., Kanakavalli, K., Kumar, K. M., & Ramesh Kumar, D. (2022). In silico computational screening of Kabasura Kudineer—Official Siddha formulation and JACOM against SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(1), 100324–100331. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2020.05.009>
- Kramer, K. J., Tager, H. S., Childs, C. N., & Speirs, R. D. (1977). Insulin like hypoglycemic and immunological activities in honeybee

- royal jelly. *Journal of Insect Physiology*, 23(4), 293–295. [https://doi.org/10.1016/0022-1910\(77\)90044-0](https://doi.org/10.1016/0022-1910(77)90044-0)
- Król, W., Bankova, V., Sforcin, J. M., Szliszka, E., Czuba, Z., & Kuropatnicki, A. K. (2013). Propolis: Properties, application, and its potential. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7(3), 160–167. <https://doi.org/10.1155/2013/807578>
- Kseibati, M. O., Sharawy, M. H., & Salem, H. A. (2020). Chrysin mitigates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through regulating inflammation, oxidative stress, and hypoxia. *International Immunopharmacology*, 89(9), 2148–2154. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107011>
- Kucuk, M., Kolayli, S., Karaoglu, S., Ulusoy, E., Baltaci, C., & Candan, F. (2007). Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. *Food Chemistry*, 100(2), 526–534. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.10.010>
- Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., & Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal, and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(3), 235–240. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00131-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00131-7)
- Kumar, N., Ahmad, M. K. K., Dang, R., & Husain, A. (2008). Antioxidant and antimicrobial activity of propolis from Tamil Nadu zone. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2(12), 361–364. <https://doi.org/10.1155/2013/308249>
- Kumar, G. R., Reybroeck, W., Van Veen, J. W., & Gupta, A. (2014). Taxonomy and distribution of different honeybee species. Dalam *Beekeeping for poverty alleviation and livelihood security* (76–83). Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9199-1_2
- Kumar, R., Sharma, A., Pattnaik, A. K., & Varadwaj, P. K. (2010). Stem cells: An overview with respect to cardiovascular and renal disease. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 1(1), 43–52. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.71674>
- Kwakman, P. H. S., & Zaat, S. A. J. (2012). Antibacterial components of honey. *IUBMB Life*, 64(1), 48–55. <https://doi.org/10.1002/iub.578>
- Kwan, W. H., van der Touw, W., & Heeger, P. S. (2012). Complement regulation of T cell immunity. *Immunologic Research*, 54(1–3), 247–253. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8327-1>

- Kwong, W. K., Mancenido, A. L., & Moran, N. A. (2017). Immune system stimulation by the native gut microbiota of honey bees. *Royal Society Open Science*, 4(2), 1–9. <https://doi.org/10.1098/rsos.170003>
- Lackey, D. E., & Olefsky, J. M. (2016). Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(1), 15–28. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.189>
- Lee, J.H., Park, J.H., Cho, M.H., & Lee, J. (2012). Flavone reduces the production of virulence factors, staphyloxanthin and alpha-hemolysin, in *Staphylococcus aureus*. *Current Microbiology*, 65(6), 726–732. <https://doi.org/10.1007/s00284-012-0229-x>
- Lee, S.J., Yoon, J.H., & Song, K.S. (2007). Chrysin inhibited stem cell factor (SCF)/c-Kit complex-induced cell proliferation in human myeloid leukemia cells. *Biochemical Pharmacology*, 74(2), 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.04.011>
- Laidlaw, B. J., Craft, J. E., & Kaech, S. M. (2016). The multifaceted role of CD4+ T cells in CD8+ T cell memory. *Nature Reviews Immunology*, 16(2), 102–111. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.10>
- Lercker, G., Caboni, M. F., Conti, L. S., Ruini, F., & Giordani, G. (1981). Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids. *Lipids*, 16(11), 912–919. <https://doi.org/10.1007/BF02534997>
- Lercker, G., Caboni, M. F., Conti, L. S., Ruini, F., & Giordani, G. (1982). Components of royal jelly: II. The lipid fraction, hydrocarbons and sterols. *Journal of Apicultural Research*, 21(3), 178–184. <https://doi.org/10.1080/00218839.1982.11100538>
- Lercker, G., Savioli, S., Vecchi, M. A., Sabtini, A. G., Nanetti, A., & Piana, L. (1986). Carbohydrate determination of royal jelly by high resolution gas chromatography (HRGC). *Food Chemistry*, 19(4), 255–264. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(86\)90049-X](https://doi.org/10.1016/0308-8146(86)90049-X)
- Li, H., Wu, F., Tan, J., Wang, K., Zhang, C., Zheng, H., & Hu, F. (2016). Caffeic acid phenethyl ester exhibiting distinctive binding interaction with human serum albumin implies the pharmacokinetic basis of propolis bioactive components. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 122, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.01.040>
- Lim, S.M., Jeong, J.J., Choi, H.S., Chang, H.B., & Kim, D.H. (2016). Mangiferin corrects the imbalance of Th17/Treg cells in mice with

- TNBS-induced colitis. *International Immunopharmacology*, 34, 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.004>
- Lin, T., Matsuzaki, G., Yoshida, H., Kobayashi, N., Kenai, H., Omoto, K., & Nomoto, K. (1994). CD3-CD8+ intestinal intraepithelial lymphocytes (IEL) and the extrathymic development of IEL. *European Journal of Immunology*, 24(5), 1080-1087. <https://doi.org/10.1002/eji.1830240511>
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H.-M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 8(7), 634–646. <https://doi.org/10.2174/156800908786241050>
- Listiani, N., & Susilawati, Y. (2013). Potensi tumbuhan sebagai imunostimulan. *Farmaka*, 17(2), 1–15.
- Lisnyak, Y. V., & Martynov, A. V. (2018). Docking study of molecular mechanism behind the quercetin inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* urease. *Annals of Mechnikov Institute*, 2(5), 40–47.
- Liu, J., Liu, G., Chen, Z., Zheng, A., Cai, H., Chang, W., Li, C., Chen, J., & Wu, Z. (2020). Effects of glucose oxidase on growth performance, immune function, and intestinal barrier of ducks infected with *Escherichia coli* O88. *Poultry Science*, 99(12), 6549–6558. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.038>
- Liu, J. R., Yang, Y. C., Shi, L. S., & Peng, C. C. (2008). Antioxidant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(23), 11447–11452. <https://doi.org/10.1021/jf802494e>
- Liu, C. C., Walsh, C. M., & Young, J. D. (1995a). Perforin: Structure and function. *Immunology Today*, 16(4), 194–201. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(95\)80121-9](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80121-9)
- Liu, C. C., Persechini, P. M., & Young, J. D. (1995b). Perforin and lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Immunological Reviews*, 146, 145–175. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1995.tb00688.x>
- Lopez-Lazaro, M. (2009). Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(1), 31–59. <https://doi.org/10.2174/138955709787001712>
- Majtan, J. (2014). Honey: An immunomodulator in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22(2), 187–192. <https://doi.org/10.1111/wrr.12117>

- Majtan, J., Bohova, J., Garcia-Villalba, R., Tomas-Barberan, F. A., Madakova, Z., Majtan, T., Majtan, V., & Klaudiny, J. (2013). Fir honey dew honey flavonoids inhibit TNF- α induced MMP-9 expression in human keratinocytes: A new action of honey in wound healing. *Archives of Dermatological Research*, 305(7), 619–627. <https://doi.org/10.1007/s00403-013-1385-y>
- Majtan, J., Kumar, P., Majtan, T., Walls, A. F., & Klaudiny, J. (2009). Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 19(8), e73–e79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00994.x>
- Makhloufi, C., Kerkvliet, J. D., D'albore, G. R., Choukri, A., & Samar, R. (2010). Characterization of Algerian honeys by palynological and physico-chemical methods. *Apidologie*, 41, 509–521.
- Mani, R., & Natesan, V. (2018). Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochemistry*, 14(5), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.09.016>
- Marcucci, M. (1995). Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, 26(2), 83–99. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59689-1_7
- Masad, R. J., Haneefa, S. M., Mohamed, Y. A., Al-Sbiei, A., Bashir, G., Fernandez-Cabezudo, M. J., & Al-Ramadi, B. K. (2021). The immunomodulatory effects of honey and associated flavonoids in cancer. *Nutrients*, 13(4), 121–128. <https://doi.org/10.3390/nu13041269>
- McLoone, P., Warnock, M., & Fyfe, L. (2015). Honey: An immunomodulatory agent for disorders of the skin. *Food and Agricultural Immunology*, 27(3), 338–349. <https://doi.org/10.1080/09540105.2015.1104653>
- Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449, 819–826. <https://doi.org/10.1038/nature06246>
- Meena, N. L., Verma, P., Pande, R., Kumar, M., Watts, A., & Gupta, O. (2020). Bioavailability and nutritional analysis of flavonoids. Dalam *Plant phenolics in sustainable agriculture* (135–156). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4890-1_6
- Menezes da Silveira, C. C. S., Luz, D. A., da Silva, C. C. S., Prediger, R. D. S., Martins, M. D., Martins, M. A. T., Fontes-Júnior, E. A., & Maia, C. S. F. (2021). Propolis: A useful agent on psychiatric and neurological

- disorders? A focus on CAPE and pinocembrin components. *Medicinal Research Reviews*, 41(2), 1195–1215. <https://doi.org/10.1002/med.21757>
- Mesaik, M. A., Dastagir, N., Uddin, N., Rehman, K., & Azim, M. K. (2015). Characterization of immunomodulatory activities of honey glycoproteins and glycopeptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(1), 177–184. <https://doi.org/10.1021/jf505131p>
- Meri, S., Morgan, B. P., Davies, A., Daniels, R. H., Olavesen, M. G., Waldmann, H., & Lachmann, P. J. (1990). Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology*, 71(1), 1–9.
- Mihajlovic, D., Rajkovic, I., Chinou, I., & Colic, M. (2013). Dose-dependent immunomodulatory effects of 10-hydroxy-2-decenoic acid on human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Functional Foods*, 5(2), 838–846. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.031>
- Mihajlovic, D., Vucevic, D., Chinou, I., & Colic, M. (2014). Royal jelly fatty acids modulate proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *European Food Research and Technology*, 238(5), 881–887. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2154-7>
- Moesby, L., Jensen, S., Hansen, E. W., & Christensen, J. A. (1999). A comparative study of Mono Mac 6 cells, isolated mononuclear cells and Limulus amoebocyte lysate assay in pyrogen testing. *International Journal of Pharmacology*, 191(2), 141–149. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(99\)00294-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(99)00294-x)
- Moniruzzaman, M., Khalil, M., Sulaiman, S., & Gan, S. (2012). Advances in the analytical methods for determining the antioxidant properties of honey: A review. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 9(1), 36–42. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v9i1.5>
- Montecino-Rodriguez, E., Berent-Maoz, B., & Dorshkind, K. (2013). Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 958–965. <https://doi.org/10.1172/JCI64096>
- Monti, M., Berti, E., Carminati, G., & Cusini, M. (1983). Occupational and cosmetic dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis*, 9(2), 163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1983.tb04341.x>

- Moore, L. J., Somamoto, T., Lie, K. K., Dijkstra, J. M., & Hordvik, I. (2005). Characterisation of salmon and trout CD8a and CD8b. *Molecular Immunology*, 42, 1225–1234. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.11.017>
- Moriyama, T., Yanagihara, M., Yano, E., Kimura, G., Seishima, M., Tani, H., Kanno, T., Nakamura-Hirota, T., Hashimoto, K., Tatefuji, T., Ogawa, T., & Kawamura, Y. (2013). Hypoallergenicity and immunological characterization of enzyme-treated royal jelly from *Apis mellifera*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 77(4), 789–795. <https://doi.org/10.1271/bbb.120924>
- Mu, S. Q., Li, N., Yan, J., Zheng, X., Ma, Y., Li, Q. J., & Zhang, C. H. (2018). Effect of glucose oxidase on the growth performance and serum biochemical indexes of piglets. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 45, 2212–2218.
- Murtaza, G., Karim, S., Akram, M. R., Khan, S. A., Azhar, S., Mumtaz, A., & Bin Asad, M. H. (2014). Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. *BioMed Research International*, 2014, 145342. <https://doi.org/10.1155/2014/145342>
- Najafi, M., Hashemi Goradel, N., Farhood, B., Salehi, E., Nashtaei, M. S., Khanlarkhani, N., Khezri, Z., Majidpoor, J., Abouzaripour, M., Habibi, M., Kashani, I. R., & Mortezaee, K. (2019). Macrophage polarity in cancer: A review. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(3), 2756–2765. <https://doi.org/10.1002/jcb.27646>
- Nagai, T., & Inoue, R. (2004). Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. *Food Chemistry*, 84, 181–186. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00198-5](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00198-5)
- Nagai, T., Sakai, M., Inoue, R., Inoue, H., & Suzuki, N. (2001). Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food Chemistry*, 75, 237–240. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00193-5](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00193-5)
- Naidoo, N., Molan, P., Litter, R., Mok, G., Jameson, M., & Round, G. (2011). A phase II randomized controlled trial of Manuka honey as a prophylaxis against radiation induced dermatitis in breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 47(1), S367. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(11\)71566-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(11)71566-0)

- Nakajin, S., Okiyama, K., Yamashita, S., Akiyama, Y., & Shinoda, M. (1982). Effect of royal jelly on experimental hypercholesterolemia in rabbits. *Yakugaku Zasshi*, 36, 65–69. (in Japanese)
- Nakano, Y., Nakamura, S., Hirata, M., Harada, K., Ando, K., Tabuchi, T., & Matunaga, I., Oda, H. (1998). Immune function and lifestyle of taxi drivers in Japan. *Industrial Health*, 36(1), 32–39. <https://doi.org/10.2486/indhealth.36.32>
- Nguyen, D. T., Orgill, D. P., & Murphy, G. F. (2009). The pathophysiologic basis for wound healing and cutaneous regeneration. Dalam D. P. Orgill & C. Blanco (Ed.), *Biomaterials for treating skin loss* (25–57). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1533/9781845695545.1.25>
- Natarajan, K., Singh, S., Burke Jr., T. R., Grunberger, D., & Aggarwal B. B. (1996). Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- κ B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (Vol. 93, 9090–9095). doi: 10.1073/pnas.93.17.9090
- Natarajan, O., Angeloni, J. T., Bilodeau, M. F., Russi, K. E., Dong, Y., & Cao, M. (2021). The immunomodulatory effects of royal jelly on defending against bacterial infections in the *Caenorhabditis elegans* model. *Journal of Medicinal Food*, 24(4), 358–369. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0050>
- Nigussie, K., Subramanian, P., & Mebrahtu, G. (2012). Physicochemical analysis of Tigray honey: An attempt to determine major quality markers of honey. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 26, 127–133. <http://dx.doi.org/10.4314/bcse.v26i1.14>
- Nishitani, Y., Yamamoto, K., Yoshida, M., Azuma, T., Kanazawa, K., Hashimoto, T., & Mizuno, M. (2013). Intestinal anti-inflammatory activity of luteolin: Role of the aglycone in NF- κ B inactivation in macrophages co-cultured with intestinal epithelial cells. *BioFactors*, 39(5), 522–533. <https://doi.org/10.1002/biof.1091>
- Nikaein, D., Khosravi, A. R., Moosavi, Z., Shokri, H., Erfanmanesh, A., Ghorbani-Choboghlo, H., & Bagheri, H. (2014). Effect of honey as an immunomodulator against invasive aspergillosis in BALB/c mice. *Journal of Apicultural Research*, 53(1), 84–90. <https://doi.org/10.3896/IBRA.1.53.1.08>

- Nooh, H. Z., & Nour-Eldien, N. M. (2016). The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis. *Acta Histochemica*, 118(6), 588–595. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.06.006>
- Novitasari, C. (2019). Analisis sarang lebah madu dalam geometri matematika dan Al-Quran surat An-Nahl ayat 68-69. Skripsi, Universitas Islam Negeri Raden.
- Novo, E., & Parola, M. (2012). The role of redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 5(Suppl. 1), S4. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S4>
- Olgierd, B., Kamila, Ž., Anna, B., & Emilia, M. (2021). The pluripotent activities of caffeic acid phenethyl ester. *Molecules*, 26(5), 1335. <https://doi.org/10.3390/molecules26051335>
- Omene, C., Kalac, M., Wu, J., Marchi, E., Frenkel, K., & O'Connor, O. (2013). Propolis and its active component, caffeic acid phenethyl ester (CAPE), modulate breast cancer therapeutic targets via an epigenetically mediated mechanism of action. *Journal of Cancer Science & Therapeutics*, 5(10), 334–342.
- Oršolic, N., & Jazvinščak Jembrek, M. (2024). Royal jelly: Biological action and health benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), 6023. <https://doi.org/10.3390/ijms25116023>
- Palaniyar, N., Nadesalingam, J., & Reid, K. B. (2002). Pulmonary innate immune proteins and receptors that interact with gram-positive bacterial ligands. *Immunobiology*, 205, 575–594. <https://doi.org/10.1078/0171-2985-00156>
- Park, Y. K., Alencar, S. M., & Aguiar, C. L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(9), 2502–2506. <https://doi.org/10.1021/jf011432b>
- Pasparakis, M., Haase, I., & Nestle, F. O. (2014). Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 289–301. <https://doi.org/10.1038/nri3646>
- Patel, D. K., Patel, K., Gadewar, M., & Tahilyani, V. (2012). Pharmacological and bioanalytical aspects of galangin: A concise report. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(1), S449–S455. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60205-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60205-6)

- Pavlova, T., Dimov, I., Kalevska, T., & Nakov, G. (2018). Quality characteristics of honey: A review. *Proceedings of University of Ruse*, 57(9), 31–37.
- Picchietti, S., Guerra, L., Selleri, L., Buonocore, F., Abelli, L., Scapigliati, L., Mazzini, M., & Fausto, A. M. (2008). Compartmentalisation of T cells expressing CD8a and TCRb in developing thymus of sea bass *Dicentrarchus labrax* (L.). *Developmental & Comparative Immunology*, 32(2), 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2007.04.002>
- Pick, A., Müller, H., Mayer, R., Haenisch, B., Pajeva, I. K., Weigt, M., Bönisch, H., Müller, C. E., & Wiese, M. (2011). Structure–activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 2090–2102. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.12.043>
- Pietta, P. G., Gardana, C., & Pietta, A. M. (2002). Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia*, 73(1), S7–S20. <https://doi.org/10.1155/2013/308249>
- Pinca, Djati, M. S., & Rifa’I, M. (2013). Analisis mobilisasi sel T CD4+ dan CD8+ pada timus ayam pedaging pasca infeksi *Salmonella typhimurium* dan pemberian simplisia *Polyscias obtuse*. *Jurnal Biotropika*, 1(1), 27–32.
- Pooladvand, P., Kim, P. S., & Fazekas de St Groth, B. (2021). The role of antigen-competitive dynamics in regulating the immune response. *Bulletin of Mathematical Biology*, 83(5), 1–22. <https://doi.org/10.1007/s11538-021-00867-7>
- Pourtallier, J., Davico, R., & Rognone, M. C. (1990). Les analyses dans le contrôle de pureté de la gelée royale. *Abeille de France et l'Apiculteur*, 753, 405–407.
- Prakoeswa, F. R. (2020). Peranan sel limfosit dalam imunologi: Artikel review. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 525–537.
- Pratiwi, K. N., Yuwindry, I., & Dhea, O. (2020). Studi farmakovigilans efek samping multivitamin di masyarakat Palangka Raya. *Journal of Pharmaceutical Care and Science*, 1(1), 28–35. <http://repository.unism.ac.id/id/eprint/1723>
- Putri, N. A., & Asparini, R. R. (2017). Peran madu dalam menghambat pertumbuhan bakteri pada luka bakar. *Saintika Medika*, 13(2), 63.

- Quiniou, S. M., Sahoo, M., Edholm, E. S., Bengten, E., & Wilson, M. (2011). Channel catfish CD8 α and CD8 β co-receptors: characterization, expression and polymorphism. *Fish and Shellfish Immunology*, 30, 894–901. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsi.2011.01.011>
- Rembold, H. (1965). Biologically active substances in royal jelly. *Vitamins and Hormones*, 23, 359–382. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(08\)60385-4](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(08)60385-4)
- Rahmawati, S., Khaerunnisa, I., Nugraheni, N. I., & Ariyani, R. (2018). Sistem kekebalan tubuh ditinjau dari pandangan Islam dan sains. *Prosiding Integrasi Interkoneksi Islam dan Sains*, 1(9), 189–192.
- Rajendran, P., Jayakumar, T., Nishigaki, I., Ekambaram, G., Nishigaki, Y., Vetriselvi, J., & Sakthisekaran, D. (2013). Immunomodulatory effect of mangiferin in experimental animals with benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis. *International Journal of Biomedical Science*, 9(2), 68–74.
- Rakha, A., Umar, N., Rabail, R., Butt, M. S., Kieliszek, M., Hassoun, A., & Aadil, R. M. (2022). Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156, 113945. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113945>
- Rana, S., Mishra, M., Yadav, D., Subramani, S. K., Katare, C., & Prasad, G. (2018). Medicinal uses of honey: A review on its benefits to human health. *Progress in Nutrition*, 20, 5–14. <https://doi.org/10.23751/pn.v20i1-S.6394>
- Ranneh, Y., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H., Fadel, A., Zakaria, Z. A., Albujja, M., & Bakar, M. F. A. (2021). Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21, 30. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03170-5>
- Ranzato, E., Martinotti, S., & Burlando, B. (2012). Epithelial mesenchymal transition traits in honey-driven keratinocyte wound healing: Comparison among different honeys. *Wound Repair and Regeneration*, 20(5), 778–785. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00825.x>
- Ranzato, E., Martinotti, S., & Burlando, B. (2013). Honey exposure stimulates wound repair of human dermal fibroblasts. *Burns & Trauma*, 1(1), 32–38. <https://doi.org/10.4103/2321-3868.113333>
- Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., & Gan, S. H. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless

- bees: A comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 657–664. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.01.012>
- Rashid, S., Ali, N., Nafees, S., Ahmad, S. T., Arjumand, W., Hasan, S. K., & Sultana, S. (2013). Alleviation of doxorubicin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity by chrysin in Wistar rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23, 337–345. <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.759306>
- Ratnayani, K., Adhi, S., & Gitadewi. (2008). Penentuan kadar glukosa dan fruktosa madu randu dan madu kelengkeng. *Journal of Chemistry*, 4(1), 62–70.
- Raynaud, A., Ghezali, L., Gloaguen, V., Liagre, B., Quero, F., & Petit, J. M. (2013). Honey-induced macrophage stimulation: AP-1 and NF- κ B activation and cytokine production are unrelated to LPS content of honey. *International Immunopharmacology*, 17, 874–879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.09.014>
- Ribatti, D. (2006). The fundamental contribution of Robert A. Good to the discovery of the crucial role of thymus in mammalian immunity. *Immunology*, 119(3), 291–295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02484.x>
- Rier, S. E. (2008). Environmental immune disruption: A comorbidity factor for reproduction? *Fertility and Sterility*, 89(2 Suppl), e103–e108. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.040>
- Robi'aqalbi, R. (2019). Kebenaran dan peranan Al-Qur'an dalam kesempurnaan sistem imun tubuh manusia. *Al-I'jaz: Jurnal Studi Al-Qur'an, Falsafah Dan Keislaman*, 1(2), 40–55. <https://doi.org/10.53563/ai.v1i2.22>
- Rossano, R., Larocca, M., Polito, T., Perna, A. M., Padula, M. C., Martelli, G., & Riccio, P. (2012). What are the proteolytic enzymes of honey and what do they tell us? A fingerprint analysis by 2-D zymography of unifloral honeys. *PLOS ONE*, 7(11), e49164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049164>
- Sahoo, B. K., Zaidi, A. H., Gupta, P., Mokhamatam, R. B., Raviprakash, N., Mahali, S. K., & Manna, S. K. (2015). A natural xanthone increases catalase activity but decreases NF-kappa B and lipid peroxidation in U-937 and HepG2 cell lines. *European Journal of Pharmacology*, 764, 520–528. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.07.046>

- Saifulhaq. (2016). *Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa dosis bertingkat terhadap proliferasi limfosit lien pada mencit BALB/C [Skripsi]*. Universitas Diponegoro.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver, and kidney. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 87, 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.105>
- Sabatini, A. G., Marcazzan, G. L., Caboni, M. F., Bogdanov, S., & de Almeida-Muradian, L. B. (2009). Quality and standardisation of royal jelly. *Journal of ApiProduction ApiMedical Science*, 1, 1–6. <https://doi.org/10.3896/IBRA.4.01.1.04>
- Sabatini, A. G., Marcazzan, G. L., Caboni, M. F., Bogdanov, S., & de Almeida-Muradian, L. B. (2009). Quality and standardisation of royal jelly. *Journal of ApiProduction ApiMedical Science*, 1, 1–6. <https://doi.org/10.3896/IBRA.4.01.1.04>
- Sampietro, D. A., Sampietro Vattuone, M. M., & Vattuone, M. A. (2016). Immunomodulatory activity of Apis mellifera propolis from the North of Argentina. *LWT - Food Science and Technology*, 70(2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.02.028>
- Sato, K., Hida, S., Takayanagi, H., Yokochi, T., Kayagaki, N., Takeda, K., Yagita, H., Okumura, K., Tanaka, N., Taniguchi, T., & Ogasawara, K. (2001). Antiviral response by natural killer cells through TRAIL gene induction by IFN-alpha/beta. *European Journal of Immunology*, 31, 3138–3146. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200111\)31:11<3138::aid-immu3138>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200111)31:11<3138::aid-immu3138>3.0.co;2-b)
- Sehrawat, S., & Rouse, B. T. (2017). Immunity to infections. In *eLS*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000478.pub3>
- Sela-Culang, I., Kunik, V., & Ofran, Y. (2013). The structural basis of antibody–antigen recognition. *Frontiers in Immunology*, 4(10), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00302>
- Senas, K. S., & Linawati, Y. (2012). Pengaruh pemberian madu hutan terhadap proliferasi limfosit pada hewan uji tikus jantan galur wistar. *Journal Farmasi dan Komunitas*, 9(2), 85–90. <https://doi.org/10.24071/jpsc.0075>

- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacterial cells in the body. *PLOS Biology*, *14*, e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy Research*, *30*(6), 894–905. <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>
- Sharma, A., & Rudra, D. (2018). Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis. *Frontiers in Immunology*, *9*, 883. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00883>
- Shinoda, M., Nakajin, S., Oikawa, T., Sato, K., Kamogawa, A., & Akiyama, Y. (1978). Biochemical studies on vasodilative factor in royal jelly. *Yakugaku Zasshi*, *98*, 139–145. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.98.2_139
- Sığ, A. K., Öz-Sığ, Ö., & Güney, M. (2019). Royal jelly: A natural therapeutic. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, *11*(3), 333–341. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.500434>
- Simuth, J. (2001). Some properties of the main protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Apidologie*, *32*(1), 69–80. <https://doi.org/10.1051/apido:2001112>
- SNI. (2013). *Madu*. Badan Standarisasi Nasional 3545.
- Sokolowska, M., Lukasik, Z. M., Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, D., Akdis, M., Barcik, W., Brough, H. A., Eiwegger, T., Eljaszewicz, A., Eyerich, S., Feleszko, W., Gomez-Casado, C., Hoffmann-Sommergruber, K., Janda, J., Jiménez-Saiz, R., Jutel, M., Knol, E. F., Kortekaas Krohn, I., ... Untersmayr, E. (2020). Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *75*(10), 2445–2476. <https://doi.org/10.1111/all.14462>
- Somamoto, T., Yoshiura, Y., Nakanishi, T., & Ototake, M. (2005). Molecular cloning and characterization of two types of CD8a from ginbuna crucian carp, *Carassius auratus langsdorfii*. *Developmental & Comparative Immunology*, *29*, 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2004.11.006>
- Song, H. Y., Kim, W. S., Han, J. M., Seo, H. S., Lim, S. T., & Byun, E. B. (2021). Galangin treatment during dendritic cell differentiation confers

tolerogenic properties in response to lipopolysaccharide stimulation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 87, 108524.

- Spencer, J. P., Vafeiadou, K., Williams, R. J., & Vauzour, D. (2012). Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine*, 33, 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.016>
- Sriningsih, & Wibowo, A. E. (2006). Efek pemberian ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag peritoneum tikus. *Artocarpus*, 6(2), 91–96
- Srisuparb, D., Klinbunga, S., Wongsiri, S., & Sittipraneed, S. (2003). Isolation and characterization of major royal jelly cDNAs and proteins of the honey bee (*Apis cerana*). *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 36, 572–579. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2003.36.6.572>
- Sudiono, J. (2014). *Sistem kekebalan tubuh*. Kedokteran EGC, 18–37.
- Suetake, H., Araki, K., & Suzuki, Y. (2004). Cloning, expression and characterization of fugu CD4, the first ectothermic animal CD4. *Immunogenetics* 56, 368–374. <https://doi.org/10.1007/s00251-004-0694-x>
- Sugiyama, T., Takahashi, K., & Mori, H. (2012). Royal jelly acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, as a modulator of the innate immune responses. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 12(4), 368–376. <https://doi.org/10.2174/187153012803832530>
- Suhaenah, A., & Nissa, N. I. A. (2013). Uji aktivitas imunoglobulin M (IgM) kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*) akibat pengaruh pemberian produk madu. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 5(2), 176–184. <https://doi.org/10.56711/jifa.v5i2.59>
- Sung, N. Y., Yang, M. S., Song, D. S., Byun, E. B., Kim, J. K., Park, J. H., Song, B. S., Lee, J. W., Park, S. H., Park, H. J., Byun, M. W., Byun, E. H., & Kim, J. H. (2013). The procyanidin trimer C1 induces macrophage activation via NF- κ B and MAPK pathways, leading to Th1 polarization in murine splenocytes. *European Journal of Pharmacology*, 714(3), 218–228. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.02.059>
- Swain, S. L., McKinstry, K. K., & Strutt, T. M. (2012). Expanding roles for CD4⁺ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews Immunology*, 12, 136–148. <https://doi.org/10.1038/nri3152>

- Syaikh Shafiyurrahman Al-Mubarakfuri. (2007). *Al-mishbahul munir fi tahdzib tafsir Ibnu Katsir* (Vol. 1). Pustaka Ibnu Katsir.
- Tafalla, C., Leal, E., Yamaguchi, T., & Fischer, U. (2016). T cell immunity in the teleost digestive tract. *Developmental & Comparative Immunology*, 64, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2016.02.019>
- Takenaka, T., & Echigo, T. (1980). General chemical composition of the royal jelly. *Bulletin of the Faculty of Agriculture, Tamagawa University*, 20, 71–78.
- Tamura, T., Fujii, A., & Kuboyama, N. (1987). Antitumor effect of royal jelly. *Folia Pharmacologica Japonica*, 89, 73–80.
- Tan, K. T., Li, S., Panny, L., Lin, C. C., & Lin, S. C. (2021). Galangin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice via modulation of cellular immunity. *Journal of Immunotoxicology*, 18(1), 50–60. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2021.1890863>
- Tao, Y., Wang, D., Hu, Y., Huang, Y., Yu, Y., & Wang, D. (2014). The immunological enhancement activity of propolis flavonoids liposome in vitro and in vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7(4), 54–63. <https://doi.org/10.1155/2014/483513>
- Tashkandi, H. (2021). Honey in wound healing: An updated review. *Open Life Sciences*, 16(1), 1091–1100. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0084>
- Tay, M. Z., Wiehe, K., & Pollara, J. (2019). Antibody-dependent cellular phagocytosis in antiviral immune responses. *Frontiers in Immunology*, 10(2), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00332>
- Thorburn, A. N., Macia, L., & Mackay, C. R. (2014). Diet, metabolites, and “Western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity*, 40(6), 833–842. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014>
- Takahashi, K., Sugiyama, T., Tokoro, S., Neri, P., & Mori, H. (2013). Inhibitory effect of 10-hydroxydecanoic acid on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production via translational downregulation of interferon regulatory factor-1 in RAW264 murine macrophages. *Biomedical Research*, 34(4), 205–214. <https://doi.org/10.2220/biomedres.34.205>

- Terabe, M., & Berzofsky, J. A. (2008). The role of NKT cells in tumor immunity. *Advances in Cancer Research*, 101, 277–348. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)00408-9](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)00408-9)
- Timm, M., Bartfelt, S., & Hansen, E. W. (2008). Immunomodulatory effects of honey cannot be distinguished from endotoxin. *Cytokine*, 42(1), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.01.005>
- Tiwari, P. C., Chaudhary, M. J., Pal, R., Rishi, K., Kartik, S., & Nath, R. (2021). Pharmacological, biochemical and immunological studies on the protective effect of mangiferin in 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced Parkinson's disease in rats. *Annals of Neurosciences*, 28(3–4), 137–149. <https://doi.org/10.1177/09727531211051976>
- Tonks, A., Cooper, R. A., Price, A. J., Molan, P. C., & Jones, K. P. (2001). Stimulation of TNF-alpha release in monocytes by honey. *Cytokine*, 14(4), 240–242. <https://doi.org/10.1006/cyto.2001.0868>
- Tonks, A. J., Cooper, R. A., Jones, K. P., Blair, S., Parton, J., & Tonks, A. (2003). Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*, 21(5), 242–247. [https://doi.org/10.1016/s1043-4666\(03\)00092-9](https://doi.org/10.1016/s1043-4666(03)00092-9)
- Tonks, A. J., Dudley, E., Porter, N. G., Parton, J., Brazier, J., Smith, E. L., & Tonks, A. (2007). A 5.8 kDa component of Manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *Journal of Leukocyte Biology*, 82(5), 1147–1155. <https://doi.org/10.1189/jlb.1106683>
- Townsend, G. F., Brown, W. H., Felauer, E. E., & Hazlett, B. (1961). Studies on the in vitro antitumor activity of fatty acid IV. The esters of acids closely related to 10-hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly against transplantable mouse leukaemia. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 39, 1765–1770.
- Townsend, G. F., Morgan, J. F., & Hazlett, B. (1959). Activity of 10-hydrodecenoic acid from royal jelly against experimental leukaemia and ascitic tumors. *Nature*, 183, 1270–1271. <https://doi.org/10.1038/1831270a0>
- Usman, A. N., Syam, Y., Natzir, R., Rahardjo, S. P., Hatta, M., Dwiyantri, R., Widaningsih, Y., Ainurafiq, & Prihantono. (2016). The effect of giving Trigona honey and honey propolis Trigona to the mRNA Foxp3 expression in mice Balb/c strain induced by *Salmonella Typhi*.

American Journal of Biomedical Research, 4(2), 42–45. <https://doi.org/10.12691/ajbr-4-2-3>

- Utzeri, V. J., Schiavo, G., Ribani, A., et al. (2018). Entomological signatures in honey: An environmental DNA metabarcoding approach can disclose information on plant-sucking insects in agricultural and forest landscapes. *Scientific Reports*, 8, 9996. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27933-w>
- Vajdi, M., Karimi, A., Karimi, M., Farhangi, M. A., & Askari, G. (2023). Effects of luteolin on sepsis: A comprehensive systematic review. *Phytomedicine*, 113, 154734. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154734>
- Veillette, A., Bookman, M. A., Horak, E. M., & Bolen, J. B. (1988). The CD4 and CD8 T cell surface antigens are associated with the internal membrane tyrosine-protein kinase p56lck. *Cell*, 55(2), 301–308. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90053-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90053-0)
- Venet, F., & Monneret, G. (2018). Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*, 14(2), 121–137. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165>
- Vinuesa, C. G., Linterman, M. A., Yu, D., & MacLennan, I. C. (2016). Follicular helper T cells. *Annual Review of Immunology*, 34, 335–368. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055605>
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., & Pérez-Alvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*, 73(9), R117–R124. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x>
- Voisin, G. A. (1976). Biological roles of rodent anaphylactic IgG1 antibodies. *Agents and Actions*, 6, 5. <https://doi.org/10.1007/BF01972180>
- Wagner, H. (1999). *Immunomodulatory agents from plants*. Birkahauser.
- Walker, P., & Crane, E. (1987). Constituents of propolis. *Apidologie*, 18, 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>
- Wang, Y. J., Fletcher, R., Yu, J., & Zhang, L. (2018). Immunogenic effects of chemotherapy-induced tumor cell death. *Genes & Diseases*, 5(3), 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.003>
- Wang, S. Y., Chang, C. Y., & Chen, C. W. (2018). Effects of vinegar-egg on growth inhibition, differentiation of human leukemic U937 cells and

- its immunomodulatory activity. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(2), 731–740. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.10.007>
- Wang, J., & Li, Q. X. (2011). Chemical composition, characterization, and differentiation of honey botanical and geographical origins. *Advances in Food and Nutrition Research*, 62, 89–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385989-1.00003-X>
- Watanabe, K., Shinmoto, H., Kobori, M., Tsushida, T., Shinohara, K., & Kanaeda, J. (1998). Stimulation of cell growth in the U-937 human myeloid cell line by honey royal jelly protein. *Cytotechnology*, 26, 23–27. <https://doi.org/10.1023/A:1007928408128>
- Weuanggi, D. A. (2020). Aktivitas imunomodulator sediaan self nano emulsifying drug delivery system (Snedds) propolis terhadap aktivitas fagositosis makrofag pada tikus wistar jantan [Skripsi]. Universitas Islam Indonesia.
- Widgerow, A. D. (2011). Chronic wound fluid—thinking outside the box. *Wound Repair and Regeneration*, 19(3), 287–291. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2011.00683.x>
- Wineri, E., Rasyid, R., & Alioes, Y. (2014). Perbandingan daya hambat madu alami dengan madu kemasan secara in vitro terhadap *Streptococcus beta hemoliticus* Group A sebagai penyebab faringitis. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 215–224. <https://doi.org/10.25077/jka.v3i3.140>
- Wlaschek, M., & Scharffetter-Kochanek, K. (2005). Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 13(5), 452–461. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.00065.x>
- Wollenweber, E., Hausen, B. M., & Greenaway, W. (1990). Phenolic constituents and sensitizing properties of propolis, poplar balsam and balsam of Peru. *Bulletin de Liaison—Groupe Polyphenols*, 15, 112–120. <https://doi.org/10.1155/2013/308249>
- Wolska, K., Górska, A., Antosik, K., & Ługowska, K. (2019). Immunomodulatory effects of propolis and its components on basic immune cell functions. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(4), 575–588. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.548>
- Wulan, & Agusni, I. (2015). Immunomodulators for a variety of viral infections of the skin. *Periodical of Dermatology and Venereology*, 27(1), 63–39. <https://doi.org/10.20473/bikk.V27.1.2015.63-69>

- Wusiman, A., Xu, S., Ni, H., Gu, P., Liu, Z., Zhang, Y., Qiu, T., Hu, Y., Liu, J., Wu, Y., Wang, D., & Lu, Y. (2019). Immunomodulatory effects of Alhagi honey polysaccharides encapsulated into PLGA nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, 211, 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.102>
- Xia, Y., Lian, S., Khoi, P. N., Yoon, H. J., Han, J. Y., Chay, K. O., Kim, K. K., & Jung, Y. D. (2015). Chrysin inhibits cell invasion by inhibition of Recepteur d'origine Nantais via suppressing early growth response-1 and NF-kappaB transcription factor activities in gastric cancer cells. *International Journal of Oncology*, 46(4), 1835–1843. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2847>
- Xia, N., Chen, G., Liu, M., Ye, X., Pan, Y., Ge, J., Mao, Y., Wang, H., Wang, J., & Xie, S. (2016). Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(6), 4049–4054. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3854>
- Xiao, J., Zhai, H., Yao, Y., Wang, C., Jiang, W., Zhang, C., Simard, A. R., Zhang, R., & Hao, J. (2014). Chrysin attenuates experimental autoimmune neuritis by suppressing immuno-inflammatory responses. *Neuroscience*, 262, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.004>
- Yaacob, M., Rajab, N. F., Shahar, S., & Sharif, R. (2018). Stingless bee honey and its potential value: A systematic review. *Food Research*, 2(2), 124–133. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.2\(2\).212](https://doi.org/10.26656/fr.2017.2(2).212)
- Yatsunami, K., & Echigo, T. (1985). Antibacterial action of royal jelly. *Bulletin of the Faculty of Agriculture, The Tamagawa University*, 25, 13–22.
- Yuan, J., Liu, J., Hu, Y. L., Fan, Y., Wang, D., Guo, L., Nguyen, T. L., Zhao, X., Liu, X., Liu, C., & Wu, Y. (2012). The immunological activity of propolis flavonoids liposome on the immune response against ND vaccine. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(4), 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.06.002>
- Yuksel, P. (2011). Comparison of the VersaTrek and BACTEC MGIT 960 systems for the contamination rate, time of detection, and recovery of mycobacteria from clinical specimens. *African Journal of Microbiology Research*, 5(9), 985–989.

- Yulianti, R., Pramono, A., Citra Pradana, D. L., & Sahlan, M. (2020). The effectiveness of tetragonola honey combinations Aff.Biroi and royal jelly as immunomodulators: Immunomodulators modelling in facing the plague of COVID-19. *Jurnal Profesi Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 7(2), 56–62.
- Yuliarto, H. (2015). Latihan fisik dan kekebalan tubuh. *Medikora*, 4(1), 47–65.
- Zahran, A. M., Elsayh, K. I., Saad, K., Eloiseily, E. M. A., Osman, N. S., Alblihed, M. A., Badr, G., & Mahmoud, M. H. (2016). Effects of royal jelly supplementation on regulatory T cells in children with SLE. *Food & Nutrition Research*, 1(5), 1–10. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.32963>
- Zamoyska, R. (1994). The CD8 coreceptor revisited: One chain good, two chains better. *Immunity*, 1(4), 243–246. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90075-2](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90075-2)
- Zargar, H. R., Hemmati, A. A., Ghafourian, M., Arzi, A., Rezaie, A., & Javad-Moosavi, S. A. (2017). Long-term treatment with royal jelly improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95(1), 23–31. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0451>
- Zeedan, G. S. G., Allam, A. M. M., Nasr, S. M., & Aballhamed, A. M. (2014). Evaluation of the efficacy of Egyptian propolis against parapox viruses by production of IFN- γ , TNF- α , and immunoglobulin in experimental rats. *World Applied Sciences Journal*, 31(2), 199–207. <https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2014.31.02.82118>
- Zeng, W., Wu, C., & Dai, Y. (2014). Regulatory effects of luteolin on airway inflammation in asthmatic rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 94(32), 2535–2539.
- Zhang, S., Shao, Q., Geng, H., & Su, S. (2017). The effect of royal jelly on the growth of breast cancer in mice. *Oncology Letters*, 14(6), 7615–7621. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7078>
- Zullkiflee, N., Taha, H., & Usman, A. (2022). Propolis: Its role and efficacy in human health and diseases. *Molecules*, 27, 6120. <https://doi.org/10.3390/molecules27186120>

TENTANG PENULIS



Dr. La Ode Sumarlin, M.Si.

dilahirkan di Desa Liya Kabupaten Wakatobi, Kecamatan Wangi-Wangi pada 18 September 1975. Anak keenam dari enam bersaudara ini menamatkan studi sarjana (S-1) pada Jurusan Kimia Institut Pertanian Bogor (IPB) tahun 1998. Tahun 2004 menamatkan Program Magister Sains dari Program Ilmu Biokimia IPB. Pada bulan September tahun 2012, penulis mendapat kesempatan untuk melanjutkan pendidikan S-3 Program Doktor pada Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi, dengan mayor ilmu-ilmu faal dan khasiat obat, Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor dan lulus Mei tahun 2017.

Selama tahun 2000 sampai 2012 penulis telah memiliki pengalaman bekerja sebagai pengajar di beberapa universitas, di antaranya Universitas Muhammadiyah Sukabumi (UMMI), Fakultas Keperawatan Universitas Indonesia Jakarta, dan saat ini sebagai

Buku ini tidak diperjualbelikan.

pengajar tetap di Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Penulis juga memiliki pengalaman kegiatan manajemen sebagai Ketua Pusat Penjaminan Mutu FST UIN Jakarta, serta Koordinator Bidang Data dan Sistem Informasi Pusat Audit Lembaga Penjaminan Mutu UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

Selama ini penulis telah menghasilkan beberapa karya ilmiah yang telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional, di antaranya *Ability of Leaf Extract Namnam (Cynometra cauliflora) as Antidiabetic Agents α -glucosidase Inhibition Through at Some Stage Extraction*, *Bioaktivitas Ekstrak Metanol Daun Namnam serta Kombinasinya dengan Madu Trigona (Bioactivity of Methanol Extract of Namnam Leaves in Combination with Trigona Honey)*, *Evaluasi in Vitro Kemampuan Penyerapan Glukosa oleh Ekstrak Daun Namnam (Cynometra cauliflora) pada Otot Diafragma Tikus*, *Antidiabetic and Antidiarrheal Activity from Extract of Namnam (Cynometra cauliflora) Leaf*, *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Madu Cair dan Madu Bubuk Lokal Indonesia*, *Aktivitas Antioksidan Kombinasi Madu Monoflora dengan Ekstrak Daun Namnam (Cynometra cauliflora L.)*, dan *Aktivitas Antikanker dan Antioksidan Madu di Pasaran Lokal Indonesia*. Buku yang ada di tangan pembaca merupakan buku ke-6 yang pernah ditulis selama ini. Penulis dapat dihubungi melalui surel: laode.sumarlin@uinjkt.ac.id.



Ahmad Fathoni, M.Si.

lahir tahun 1991 di Bojonegoro, kota kecil di perbatasan Jawa Timur dan Jawa Tengah. Menempuh S-1 di Universitas Negeri Surabaya, Jurusan Pendidikan Kimia. Setelah mendapatkan gelar sarjana tahun 2014, penulis melanjutkan perantaraan ke Kota Depok, Jawa Barat dan bekerja sebagai guru dan pengelola sekolah di bawah Yayasan Pesantren Budaya Indonesia. Pada tahun 2015, di sela-sela kesibukan, ia berkesempatan

Buku ini tidak diperjualbelikan.

melanjutkan studi S-2 di Ilmu Kimia FMIPA Universitas Indonesia. Bidang keahlian yang diambil adalah kimia hayati. Dalam rangka menyelesaikan tesis, penulis berkesempatan untuk ambil bagian dalam kerja sama penelitian tentang cengkih antara UI, ITB, dan PT HM Sampoerna. Selama setahun penuh ia melakukan penelitian terhadap cengkih dari Manado di Scientific Technical Services (STS) Laboratory, Pasuruan, Jawa Timur. Sejak 2018, penulis bekerja sebagai dosen di Program Studi Kimia UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Mata kuliah yang diampu adalah Kimia Dasar, Kimia Bahan Alam, dan Praktikum Kimia Analisa Instrumen. Selain sebagai dosen, penulis aktif sebagai anggota dari Pusat Pengkajian dan Pengembangan Jaminan Produk Halal (P3JPH) UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Penulis dapat dihubungi pada alamat surel: fathoni.ahmad@uinjkt.ac.id.



Fuji Arum Perwitasari, S.Si.

Tanggal 12 Juni 2000 menjadi hari kelahirannya di Kabupaten Brebes yang terletak di Jawa Tengah. Menempuh S-1 di Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jurusan Kimia, mendapatkan gelar sarjana tahun 2023. Dalam rangka menyelesaikan skripsi, penulis berkesempatan untuk ambil bagian dalam kerja sama penelitian tentang

aktivitas madu dalam meningkatkan imun tubuh di Universitas Islam Negeri syarif Hidayatullah Jakarta. Selama setahun penuh, penulis melakukan penelitian studi literatur. Pada tahun 2021, penulis melakukan *internship* di Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT) di bidang Pusat Teknologi Lingkungan (PTL) mengenai pupuk dengan judul penelitian “Pengaruh Penggunaan EM4 (*Effective Microorganisms*) sebagai Bioaktivator dalam Pembuatan Pupuk Organik Cair dari Limbah Organik secara Anaerob”. Penulis dapat dihubungi pada alamat surel: fujiarumperwitasari@gmail.com

INDEKS

- Albert Coons, 3
alergi, 2, 15, 38, 50, 112, 114, 127,
129, 132, 134, 135, 143, 147, 148
anafilaksis, 2, 16, 112
anamnestik, 23
An-Nahl, 61, 178
antibodi, 2, 3, 4, 5, 11, 15, 16, 17,
18, 21, 23, 26, 27, 28, 30, 41, 58,
59, 63, 65, 68, 70, 91, 93, 99, 100,
101, 103, 109, 112, 113, 114, 118,
119, 120, 123, 128, 131, 132, 133,
134, 135, 139, 140, 146, 148, 168
antibodi monoklonal, 5, 128, 131
antigen, 2, 3, 4, 6, 16, 17, 18, 21, 22,
23, 25, 27, 40, 41, 42, 57, 58, 65,
92, 100, 105, 111, 113, 121, 127,
128, 131, 132, 133, 135, 137, 139,
141, 142, 143, 144, 145, 146, 147,
148, 179, 182
antioksidan, 6, 8, 33, 34, 35, 36, 37,
38, 47, 50, 51, 52, 61, 67, 68, 77,
87, 96, 110, 125, 192
antivirus, 14, 28, 33, 34, 35, 38, 47,
116
apiculture, 43
apis, 9, 44, 45, 46, 49, 50, 62, 66, 73,
110, 122, 125, 176, 182, 183, 184
apoptosis, 14, 15, 28, 34, 65, 87,
112, 114, 128, 139, 151, 164, 128
arabinogalaktans, 72
asam dihidroksi dekanat, 33, 38,
39, 116, 125
asam kafeat fenil ester, 33, 122, 125
Astrid Elsa Fagraeus, 3
basofil, 15, 16, 32, 41, 128, 129, 135
bee pollen, 49, 155
bioaktif, 6, 11, 31, 33, 36, 38, 43, 47,
48, 51, 57, 58, 59, 60, 82, 85, 86,
94, 97, 102, 103, 109, 114, 119,
122, 123, 125, 166

caffeic acid phenethyl ester, 47, 101, 172, 176, 177, 178
 CAPE, 33, 36, 37, 47, 59, 62, 97, 101, 102, 103, 104, 121, 122, 175, 178
clusters of differentiation, 131
 defensin, 13, 132, 158
 dermatitis, 76, 77, 94, 154, 160, 166, 175, 176
 dermatologi, 78
 edema, 50, 67, 95, 132, 167
 Edward Jenner, 2
 efektor, 14, 19, 22, 23, 26, 92, 129, 130, 139, 141, 142, 144, 146
 enzim, 5, 28, 32, 44, 45, 47, 58, 62, 79, 80, 81, 83, 85, 101, 130, 132, 139, 140, 141, 143
enzyme-linked immunosorbent assay (elisa), 132
 eosinofil, 13, 32, 41, 67, 132, 136
 epitop, 21, 133
 fagositosis, 2, 13, 16, 17, 18, 24, 25, 26, 27, 57, 58, 59, 63, 64, 65, 66, 68, 98, 99, 100, 101, 106, 107, 108, 128, 133, 142, 155, 184, 188
 faktor B, 133
 faktor D, 133
 faktor H, 20, 133
 faktor I, 20, 133, 141
 fenolik, 31, 45, 47, 51, 52, 56, 62, 75, 85, 97, 119, 125
 flavonoid, 8, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 45, 47, 51, 52, 62, 76, 79, 85, 90, 97, 99, 100, 108, 119, 122, 125, 127, 168, 173
 fosfolipase, 33
 Frank Burnet, 3
 galangin, 33, 37, 47, 52, 57, 59, 104, 105, 121, 125, 159, 170, 178, 183, 185
 Gerald Edelman, 3
 glikoprotein, 14, 17, 19, 20, 23, 137, 141
 glukosa oksidase, 45, 79, 80, 81, 83
graves' disease, 133, 162
 hemaglutinasi, 93
 hepatotoksisitas, 87
 hesperidin, 52
 heterodimer, 24
 hidroksi-trans-2-dekanoat, 33, 38, 57, 59, 114, 115, 122, 125
 hipersensitivitas, 2, 15, 18, 50, 76, 92, 93, 100, 127, 129, 132, 134
 histamin, 18, 112, 129, 134, 135, 147
 homeostasis, 22, 30, 55, 134, 183
human immunodeficiency virus (HIV), 22
humoral immunity, 134
hypopharyngeal, 49
 IgA, 4, 18, 65, 68, 83, 86, 110, 135, 139, 160
 IgD, 18, 135, 139
 IgE, 15, 16, 18, 19, 29, 77, 112, 114, 135, 139, 157
 IgG, 4, 15, 18, 29, 57, 64, 65, 68, 83, 86, 98, 100, 101, 110, 119, 135, 139
 IgM, 4, 18, 63, 65, 68, 83, 86, 98, 110, 119, 135, 139, 170, 184

immunoglobulin, 63, 93, 123, 157, 190
 imunisasi, 2, 113, 137
 imunitas, 3, 6, 8, 11, 17, 18, 19, 27, 31, 40, 41, 57, 63, 64, 79, 83, 101, 108, 109, 117, 118, 119, 138, 141, 147
 imunoadjuvan, 29
 imunologi, 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 26, 31, 33, 36, 39, 40, 55, 56, 58, 60, 64, 66, 68, 69, 96, 97, 98, 101, 102, 109, 110, 114, 119, 120, 122, 123, 125, 126, 132, 138, 156, 179
 imunomodulator, 6, 7, 8, 29, 33, 34, 35, 38, 47, 52, 55, 56, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 75, 76, 77, 78, 86, 90, 95, 97, 99, 100, 102, 106, 108, 109, 111, 113, 122, 126, 155, 163, 188
 imunostimulan, 29, 67, 68, 70, 100, 101, 108, 109, 113, 115, 119, 123
 imunosupresan, 8, 29, 30, 31, 34, 108
 imunoterapi, 6, 29, 78
 inflamasi (peradangan), 8, 14, 15, 16, 25, 27, 35, 37, 66, 67, 73, 77, 82, 83, 87, 88, 89, 91, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 103, 104, 110, 119, 120, 130, 135, 138, 140, 143, 148
innate immunity, 8, 12, 13, 24, 57, 138, 165
in silico, 60, 90, 161, 170
 interferon, 13, 14, 28, 57, 68, 136, 138, 185
 interleukin, 28, 30, 57, 68, 70, 94, 101, 139
 in vitro, 50, 60, 67, 69, 74, 75, 76, 77, 87, 88, 91, 99, 101, 103, 104, 112, 113, 116, 119, 120, 121, 153, 155, 156, 158, 161, 170, 185, 186, 188, 192
 in vivo, 35, 36, 60, 69, 76, 77, 88, 91, 92, 104, 112, 113, 119, 120, 121, 155, 158, 159, 185
 isotipe, 16, 139
 Karl Landsteiner, 2
 kaspase, 139
 katalase, 45, 79, 81, 86, 87, 139
 katekin, 33, 36, 56, 58, 92, 93, 120, 125
 katepsin, 13, 139
 kekebalan, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 22, 23, 24, 52, 56, 64, 65, 67, 77, 83, 88, 100, 111, 113, 125, 134, 142, 149, 154, 180, 184, 190
 kemoatraktan, 76
 kemotaksis, 13, 16, 57, 137
 kemotaktik, 16, 100
 keratinosit, 70, 75, 76, 110
 khrisin, 33, 35, 36, 45, 47, 52, 56, 58, 62, 92, 93, 94, 120, 125
killer T cell, 140
 komplemen, 2, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 100, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 139, 140, 144, 168
 komplemen regulator, 19
 komplemen reseptor, 19, 20
 konvertase, 20, 129, 130, 133, 139, 141
 kuersetin, 33, 34, 45, 52, 56, 58, 88, 89, 90, 91, 120, 122, 125

lebah, 8, 9, 36, 37, 43, 44, 45, 46,
 47, 48, 49, 50, 51, 56, 61, 62, 72,
 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 85, 95,
 117, 118, 119, 120, 122, 125, 126,
 154, 178
 leukosit, 16, 26, 66, 67, 91, 93, 117,
 120, 132, 136, 137, 138, 139, 140,
 142, 168
 limfokin, 47, 99, 101, 136, 137, 140
 limfomitogen, 73
 limfotoksin, 27, 28, 140
 limpa, 94, 100, 112, 115, 128, 140,
 170
 lipooksigenase, 33
 lipopolisakarida, 25, 71, 87
 lisis, 15, 17, 20, 28, 57, 58, 60, 132
 lisosom, 13, 58, 140
 lisozim, 13, 101
 Louis Pasteur, 2
 luteolin, 33, 34, 35, 45, 52, 56, 58,
 91, 92, 120, 125, 168, 173, 177,
 187, 189, 190
 madu, 8, 9, 31, 32, 33, 35, 36, 37,
 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 56, 57,
 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66,
 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75,
 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85,
 86, 94, 95, 96, 117, 118, 119, 120,
 122, 123, 125, 126, 166, 178, 179,
 181, 182, 183, 184, 188, 192, 193
Major Histocompatibility Complex,
 20
major royal jelly proteins, 50, 52
 makrofag, 6, 8, 13, 14, 21, 23, 25,
 26, 27, 28, 32, 35, 40, 41, 42, 57,
 58, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68,
 70, 72, 73, 74, 87, 92, 94, 97, 98,
 99, 100, 101, 102, 106, 107, 108,
 110, 117, 120, 123, 126, 134, 137,
 141, 146, 148, 149, 155, 163, 184,
 188
 mandibula, 49, 50, 62
 mangiferin, 33, 34, 56, 86, 87, 88,
 120, 122, 125, 161, 162, 172, 180,
 186
 Manuka, 64, 65, 69, 70, 71, 72, 73,
 74, 75, 81, 83, 151, 154, 157, 160,
 169, 176, 186
 mediator, 13, 15, 18, 73, 77, 88, 95,
 120, 135, 136, 143, 147
 mitogen, 105, 142, 143
 monosit, 13, 28, 40, 41, 51, 65, 69,
 70, 72, 95, 99, 100, 116, 136, 137,
 142
 murine, 88, 93, 110, 184, 185
 naive limfosit, 142
natural killer cells, 27, 142, 158, 169,
 182
 nektar, 44, 79, 85, 122
 neutrofil, 6, 13, 25, 32, 33, 35, 41,
 65, 70, 71, 74, 75, 87, 92, 93, 100,
 117, 142
 NFkB, 73, 77, 87, 142, 161
 parasit, 5, 11, 15, 16, 100, 142
 patogen, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
 17, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 40,
 55, 56, 57, 58, 59, 83, 100, 101,
 125, 129, 130, 138, 140, 142, 144,
 145, 149
 patologi, 1, 15, 23, 143

pencernaan, 13, 57, 79, 82
 penyakit autoimun, 6, 31, 116, 133, 138, 143
 penyakit crohn, 5
 penyakit imunodefisiensi, 143
 peradangan, 17, 22, 36, 65, 69, 70, 74, 77, 82, 83, 87, 88, 89, 94, 95, 129, 132, 138, 139
 perforin, 14, 27, 28, 169, 173
 Peter Medawar, 2
phytohaemagglutinin (PHA), 116
 pinocembrin, 175
 platelet, 32, 143
 pleiotropik, 33
 polifenol, 6, 31, 33, 34, 37, 48, 51, 52, 77, 79, 119, 125
 polimorfik, 22, 141
polymerase chain reaction (PCR), 143
 prekursor, 13, 40, 135, 145
 proliferasi, 23
 propolis, 8, 9, 31, 33, 35, 36, 37, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 56, 59, 60, 62, 63, 64, 66, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 107, 108, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 125, 126, 151, 152, 154, 155, 156, 158, 159, 161, 163, 165, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 175, 176, 178, 179, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 189, 190
 prostaglandin, 67, 68, 73, 143
 protein pengikat, 20, 130
 radikal, 8, 51, 52, 74, 80, 81
 respons imun, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 14, 16, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 33, 35, 40, 57, 58, 59, 63, 65, 79, 95, 97, 100, 103, 108, 109, 112, 114, 115, 116, 117, 119, 123, 126, 128, 134, 136, 137, 138, 143, 144, 149, 169
 Robert Koch, 2
 Rodney Robert Porter, 3
royal jelly, 8, 9, 31, 33, 38, 43, 44, 49, 50, 52, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 64, 75, 77, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 152, 154, 155, 158, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190
 sel B, 4, 5, 12, 14, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 32, 33, 40, 41, 57, 59, 60, 63, 68, 98, 101, 102, 110, 112, 113, 115, 121, 126, 131, 133, 135, 136, 137, 142, 145, 146, 147, 148
 sel dendritik, 23, 24, 26, 27, 41, 42, 99, 105, 113, 116, 145
 sel HaCaT, 65
 sel mast, 15, 16, 28, 41, 77, 128, 129, 134, 135, 137, 147
 sel memori, 26
 sel T, 4, 5, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 32, 33, 40, 41, 42, 47, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 66, 68, 74, 90, 92, 97, 98, 99, 101, 103, 105, 109, 110, 112, 113, 115, 116, 117, 121, 123, 126, 131, 133, 134, 136, 137, 140, 145, 146, 147,

148, 149, 179
 sepsis, 35, 148, 187
 sindrom digeorge, 5
 sistem imun, 5, 6, 8, 12, 13, 16, 17,
 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,
 32, 37, 40, 55, 56, 57, 58, 67, 68,
 69, 76, 79, 91, 94, 101, 102, 105,
 108, 109, 111, 113, 117, 119, 122,
 123, 125, 137, 143, 144, 147, 181
 sitokin, 8, 14, 15, 22, 23, 26, 27, 28,
 30, 57, 58, 59, 64, 65, 66, 67, 68,
 69, 70, 71, 73, 75, 83, 87, 89, 92,
 94, 95, 97, 99, 100, 101, 103, 105,
 109, 110, 111, 112, 113, 116, 117,
 120, 121, 136, 137, 138, 139, 140,
 142, 144, 148, 149
 sitotoksik, 6, 14, 17, 23, 24, 26, 27,
 28, 56, 59, 103, 108, 140, 145, 147
 splenosit, 88, 92
stem cell, 39, 40, 145, 172
stem cells, 171
stingless bee, 44, 151, 189
 stres oksidatif, 35, 37, 67, 86, 87, 99
 toksin, 11, 13, 18, 128
 trigona, 9, 44, 45, 46, 62, 63, 64, 66,
 101, 125, 153, 169, 186, 192
tumor necrosis factor- α , 59, 116, 149
 urtikaria, 15, 50
 vaksinasi, 1, 23, 149

Sistem imun makhluk hidup bertugas melindungi tubuh dari penyebab infeksi seperti bakteri, virus, atau jamur. Sistem ini sangat kompleks dan terus berkembang untuk menjaga kesehatan dan mempertahankan kehidupan setiap makhluk, termasuk manusia. Imunitas yang kuat memerlukan nutrisi yang baik pula. Salah satu jenis bahan alami yang kandungannya memiliki sifat imunomodulator yang ampuh sebagai peningkat kekebalan tubuh adalah produk-produk dari lebah seperti madu, propolis, dan *royal jelly* yang telah diyakini sejak lama memiliki khasiat dalam kesehatan dan hingga kini terus diteliti karena potensi manfaat terapeutiknya. Penggunaan bahan-bahan alami tersebut masih terus lestari karena pengobatan tradisional telah dianggap sebagai alternatif penting bagi pengobatan medis modern. Berdasarkan hasil dari berbagai studi, senyawa bioaktif dalam ketiga jenis produk alami tersebut terbukti memperkuat respons imun serta banyak mencegah kerusakan sel karena sifat antimikrob, antioksidan, dan antiinflamasi yang kuat.

Buku ini mengkaji secara deskriptif dan sistematis kemampuan imunomodulator madu, propolis, dan *royal jelly* berdasarkan literatur yang dihasilkan riset-riset ilmiah di seluruh dunia. Selain itu, buku ini mengupas mekanisme molekuler yang mendasari khasiat peningkat kekebalan tubuh dari beberapa senyawa bioaktif dari agen infeksi. Oleh karena itu, buku ini baik untuk dibaca oleh para pendidik, peneliti, serta para mahasiswa di bidang keilmuan yang relevan seperti ilmu pangan, kesehatan/kedokteran, farmasi, kosmetik, dan sains hayati sebagai salah satu referensi ilmiah. Meski demikian, buku ini juga dapat dibaca oleh masyarakat umum untuk meningkatkan wawasan dan pengetahuan tentang fakta madu dan produk turunan lebah (propolis dan *royal jelly*), terutama aspek imunologinya.

BRIN Publishing
The Legacy of Knowledge

Diterbitkan oleh:
Penerbit BRIN, anggota IKAPI
Gedung B.J. Habibie Lt. 8,
Jln. M.H. Thamrin No. 8,
Kota Jakarta Pusat 10340
E-mail: penerbit@brin.go.id
Website: penerbit.brin.go.id

DOI: 10.55981/brin.1158



ISBN 978-602-6303-66-0



Buku ini tidak diperjualbelikan.