



**EFEK IMUNOMODULATOR MADU (*HONEY BEE*) DAN  
*ROYAL JELLY* TERHADAP SISTEM IMUN KASUS  
COVID-19 : *SYSTEMATIC REVIEW***

**SKRIPSI**

**MILLENIA SYAFA ALZAHRA 1810211143**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA**

**2022**



**EFEK IMUNOMODULATOR MADU (*HONEY BEE*) DAN  
*ROYAL JELLY* TERHADAP SISTEM IMUN KASUS  
COVID-19 : *SYSTEMATIC REVIEW***

**SKRIPSI**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Gelar Sarjana Kedokteran**

**MILLENIA SYAFA ALZAHRA 1810211143**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA**

**2022**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar.

Nama : Millenia Syafa AlZahra

NRP : 1810211141

Tanggal : 20 Januari 2022

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 20 Januari 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a portion of a 1000 Indonesian Rupiah banknote. The banknote is partially visible, showing the number '1000' and the word 'SERBUPA'.

Millenia Syafa Al Zahra

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, kasih, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi dengan judul “*Efek Imunomodulator Madu (Honey bee) dan Royal Jelly terhadap Sistem Imun Kasus COVID-19*”. Penulis mengucapkan terima kasih kepada keluarga, para dosen, dan teman teman yang sudah membantu dalam penyusunan proposal skripsi ini. Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang terdapat dalam proposal skripsi ini, oleh karena itu besar harapan penulis untuk menerima kritik dan saran yang membangun demi kelancaran skripsi penulis ke depannya.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak dapat diselesaikan tanpa bantuan banyak pihak, maka dari itu penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.
2. dr. Retno Yulianti, M.Biomed selaku dosen pembimbing 1 yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan, ilmu, kritik, saran dan motivasi pembelajaran sehingga penulis bisa berkaca dan memperbaiki atas nasehat berharga saat pengerjaan skripsi.
3. dr. Agneta Irmarahayu, MPdKed., Sp. KKLP selaku dosen pembimbing 2 dengan keterbatasan jarak selalu meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing dan mendukung kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Dr. Yudhi Nugraha, S.Si, M.Biomed yang terus membantu penulis serta memberikan umpan balik saran yang membangun dalam pengerjaan skripsi.
5. Kedua orang tua yang penulis cintai dan sayangi ayah, bunda, serta ke-3 adek penulis Dynan, Davian, Allaina yang tak luput dari hal terkecil hingga besar selalu menasehati dan mendoakan tanpa henti, memberikan kasih sayang, dan mendukung susah senangnya dalam menyelesaikan pendidikan kedokteran

sehingga kedepannya bisa menjadi dokter sepanjang hayatnya yang selalu membantu dan mendoakan orang lain dengan ikhlas.

6. Seluruh dosen pengajar, laboran, petugas perpustakaan, OB dan civitas akademika FK UPNVJ yang tidak bisa penulis jabarkan satu persatu namun tidak mengurangi rasa hormat penulis dari semua ilmu dan pengalaman mengajarkan penulis bagaimana menjadi dokter yang berguna bagi semua orang.
7. Seluruh rekan Pala KBK “Avicenna” dan PB PTBMMKI yang telah sangat senantiasa menemani dan mengisi ilmu dan kemampuan penulis dalam dalam mengaplikasikan ilmu yang penulis pelajari dengan kegiatan terbaik dan bermanfaat bagi semua orang.
8. Keluarga tersayang kedua penulis Unnies ada Rani, Gebby, Alfira, Alda, Deby, Efa yang selalu mendukung satu sama lain dan menemani penulis dalam berproses pada masa preklinik hingga kedepannya untuk menjadi dokter.
9. Seluruh Pemerhati Akademik (PA) 2018, Goldy sebagai partner PA Skill dan teman seangkatan FK UPNVJ 2018 dari pertama dibangu perkuliahan sampai gelar sekarang penulis Sarjana Kedokteran hingga dikemudian hari sebagai partner kerja.
10. Kawan TK, SD, SMP, Pesantren yang satu persatu penulis kenang namun tidak bisa disebutkan selalu memberikan support baik bagi penulis.
11. Fandom *ELF* dan *myday* dengan karya serta motivasi dukungan yang hangat bagi penulis

Penulis berharap, semoga hasil penelitian nantinya dapat menambah wawasan bagi para pembaca dan bermanfaat bagi dunia kesehatan maupun dunia pendidikan.

Jakarta, 20 Januari 2022

Penulis

## PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, sayayang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Millenia Syafa AlZahra  
NRP : 1810211143  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana (PSKPS)

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Efek Imunomodulator Madu (*Honey bee*) dan *Royal Jelly* terhadap Sistem Imun Kasus COVID-19”. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selamatetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 20 Januari 2022

Yang menyatakan,



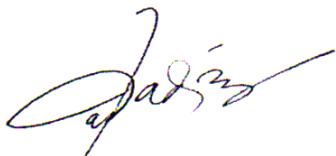
Millenia Syafa Al Zahra

## PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh :

Nama : Millenia Syafa AlZahra  
NRP : 1810211143  
Program Studi : S1 Kedokteran  
Judul Skripsi : Efek Imunomodulator Madu (*Honey bee*) dan Royal Jelly terhadap Sistem Imun Kasus COVID-19 : *Systematic Review*

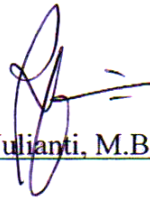
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.



Dr. Yudhi Nugraha, S.Si.

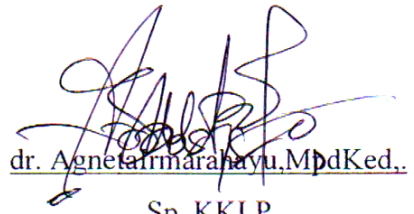
M.Biomed

KetuaPenguji



dr. Retno Yulianti, M.Biomed

Pembimbing 1



dr. Agnetarimarahayu, MpdKed.

Sp. KKLK

Pembimbing 2



Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Mila Citrawati, M.Biomed

Ketua Program Studi

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 17 Januari 2022

# **“EFEK IMUNOMODULATOR MADU (*HONEY BEE*) DAN *ROYAL JELLY* TERHADAP SISTEM IMUN KASUS COVID-19 : Systematic Review**

**Millenia Syafa AlZahra**

## **Abstrak**

COVID-19 menyebabkan jutaan kasus dan ribuan kematian di dunia. Penularan infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan gejala klinis bervariasi. COVID-19 berkaitan erat dengan imunitas tubuh yang memiliki keterlibatan peran pengobatan terutama menggunakan tanaman herbal. Penelitian pengobatan alternatif sebelumnya membuktikan efektivitas produk madu dan *royal jelly* yang banyak habitatnya berasal dari lebah hutan alam Indonesia. Produk lebah madu membuktikan respon sistem imun protektif dari senyawa flavonoid sebagai antivirus dan imunomodulasi kandungan *royal jelly* MRJP dan 10-HDA. Keduanya dibuktikan dengan data akurat secara komprehensif dimana memiliki efek sama dalam imunomodulator dalam kasus COVID-19. **Metode:** *Systematic Literature Review* dengan strategi pencarian literatur menggunakan PubMed, *Google Scholar*, ProQuest, dan *Science Direct*. Literatur yang digunakan membahas tentang Madu (*Honey Bee*), *Royal Jelly*, efek imunomodulator dan sistem imun. **Hasil:** 7 artikel penelitian menggambarkan bukti madu dan *royal jelly* sebagai efek imunomodulator pada sistem imun kasus COVID-19 dalam kategori sedang, kuat, dan sangat kuat. **Kesimpulan:** Madu dan *royal jelly* berpotensi memberikan efek imunomodulator karena kandungan pada madu adalah *flavonoid* sedangkan pada *royal jelly* adalah *MRJPs* dan *10-HDA* terdapat respon antibodi Ig-G dan Ig-M pada sel humoral sedangkan sel selular berupa presentasi sel T limfosit, makrofag, neutrofil serta mediator inflamasi berupa sitokin TNF, IL-1, IL-6 dan IL-4serta sel NK.

**Kata kunci:** *Efek imunomodulator, Madu, Royal Jelly*



# “EFFECTS OF HONEY (*HONEY BEE*) AND ROYAL JELLY AS IMUNOMODULATOR ON THE IMMUNE SYSTEM COVID-19 CASES”

Millenia Syafa AlZahra

## **Abstract**

*COVID-19 causes millions of cases and thousands of deaths worldwide. Transmission of SARS-CoV-2 infection causes varied clinical symptoms. COVID-19 is closely related to the body's immunity which has an involved role in treatment, especially using herbal plants. Previous research on alternative medicine has proven the effectiveness of honey and royal jelly products, many of which come from Indonesian natural forest bees. Honey bee products prove a protective immune system response from flavonoid compounds as antiviral and immunomodulators containing royal jelly MRJP and 10-HDA. Both are proven by comprehensively accurate data which have the same effect on immunomodulators in cases of COVID-19. **Method:** Systematic Literature Review with literature search strategy using PubMed, Google Scholar, ProQuest, and Science Direct. The literature used discusses Honey (Honey Bee), Royal Jelly, immunomodulatory effects and the immune system. **Results:** 7 research articles described evidence of honey and royal jelly as immunomodulatory effects on the immune system of COVID-19 cases in the moderate, strong, and very strong categories. **Conclusion:** Honey and royal jelly have the potential to provide an immunomodulatory effect because honey contains flavonoids while in royal jelly is MRJPs and 10-HDA there is an Ig-G and Ig-M antibody response in humoral cells while cellular cells are T cell presentation of lymphocytes, macrophages, neutrophils and inflammatory mediators such as cytokines IL-4, IL-1, IL-6 and TNF and NK cells.*

**Keywords:** Immunomodulatory effects, Honey, Royal Jelly

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
LEMBAR PENGESAHAN .....	vi
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR BAGAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR DIAGRAM.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	2
I.3. Tujuan Penelitian .....	2
I.3.1 Tujuan Umum.....	2
I.3.2 Tujuan Khusus.....	3
I.4 Manfaat Penelitian .....	3
I.4.1 Manfaat Teoritis .....	3
I.4.2 Manfaat Peneliti.....	3
BAB II.....	4
TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1.1 Madu ( <i>Honey bee</i> ) .....	4
II.1.1.1 Deskripsi Morfologi.....	4
II.1.1.2 Taksonomi.....	5
II.1.1.3 Kandungan Senyawa.....	5
II.1.1.4 Manfaat .....	7
II.1.2 <i>Royal Jelly</i> .....	8
II.1.2.1 Deskripsi Morfologi.....	8

II.1.2.2 Kandungan Senyawa.....	9
II.1.2.3 Manfaat .....	10
II.1.3 COVID-19 .....	11
II.1.3.1 Definisi.....	11
II.1.3.2 Epidemiologi.....	12
II.1.3.3 Etiologi dan Virologi.....	13
II.1.3.4 Patogenesis.....	15
II.1.3.5 Gejala .....	16
II.1.3.6 Diagnosis.....	17
II.1.4 Sistem Imun .....	19
II.1.4.1 Definisi.....	19
II.1.4.2 Fungsi Respon Imun .....	20
II.1.4.3 Sistem Imun non Spesifik .....	20
II.1.4.4 Sistem Imun Spesifik .....	21
II.2 Kerangka Teori Penelitian .....	24
II.3 Kerangka Konsep Penelitian.....	25
II.4 Penelitian Terkait.....	25
BAB III.....	27
METODOLOGI PENELITIAN.....	27
III.1 Desain Penelitian .....	27
III.2 Waktu Penelitian .....	27
III.3 Subjek Penelitian .....	27
III.3.1 Populasi.....	27
III.3.2 Sampel .....	28
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	28
III.4.1 Kriteria Inklusi.....	28
III.4.2 Kriteria Eksklusi .....	28
III.5 Sumber Data .....	29
III.6 Strategi Pencarian.....	29
III.7 Alur Pencarian Literatur.....	30
III.8 Seleksi Studi .....	31
III.9 Ekstraksi Data.....	32
III.10 Penilaian Kualitas Literatur.....	32
III.11 Sintesis Data .....	33
III.12 Alur Penelitian.....	34

BAB IV .....	35
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
IV.1 Hasil Penelitian.....	35
IV.1.1 Hasil Identifikasi dan Pemilihan Literatur .....	35
IV.1.2 <i>Quality Assessment</i> .....	37
IV.1.3 Hasil Ekstraksi Data .....	40
IV.1.4 Hasil Sintesis Data.....	49
IV.2 Pembahasan.....	53
IV.2.1 Karakteristik Sampel dan Dosis.....	53
IV.2.2 Jenis Zat Tambahan ( <i>Aditif</i> ) terhadap Intervensi Madu ( <i>Honey bee</i> ) dan <i>Royal Jelly</i> sebagai Efek Immunostimulator .....	57
IV.2.3 Peran Senyawa Kandungan dari Madu ( <i>Honey bee</i> ) dan <i>Royal Jelly</i> sebagai Immunomodulator dan Efek Intervensi terhadap Sistem Imun Kasus COVID-19.....	59
IV.3 Kelebihan Peneliti .....	65
IV.4 Keterbatasan Peneliti .....	65
BAB V.....	66
PENUTUP.....	66
V.1 Kesimpulan.....	66
V.2 Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN.....	74

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Terkait .....	25
Tabel 2. PICO dalam Strategi Pencarian Literatur.....	29
Tabel 3. Kata Kunci Pencarian Literatur.....	30
Tabel 4. Penilaian Kualitas Literatur.....	33
Tabel 5. Jurnal Prisma.....	36
Tabel 6. <i>Quality Assessment Form for Quasi Experiment Literatur</i> .....	38
Tabel 7. <i>Quality Assessment Form for Randomized Controlled Trials</i> Literatur.....	39
Tabel 8. Hasil Ekstraksi Data.....	42
Tabel 9. Hasil Sintesis Data .....	51

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori .....	24
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	25
Bagan 3. Alur Pencarian Literatur.....	30
Bagan 4. Alur Diagram PRISMA .....	31
Bagan 5. Alur Penelitian .....	34

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Madu ( <i>Honey Bee</i> ) .....	5
Gambar 2. <i>Royal Jelly</i> .....	9
Gambar 3. <i>Coronavirus</i> .....	13
Gambar 4. Struktur <i>Coronavirus</i> .....	14
Gambar 5. Sistem Imun Spesifik dan Non Spesifik.....	20
Gambar 6. Sistem Imun Spesifik.....	22
Gambar 7. Proses Perkembangan dan Pematangan Limfosit.....	23

## DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1. Presentasi Manfaat Madu ( <i>Honey Bee</i> ) & <i>Royal Jelly</i> .....	57
Diagram 2. Presentasi Kandungan <i>Royal Jelly</i> .....	61
Diagram 3. Presentasi Kandungan Madu ( <i>Honey Bee</i> ).....	62



## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Riwayat Hidup Penulis .....	75
Lampiran 2. Penilaian Kriteria JBI .....	76
Lampiran 3. Dokumentasi Pencarian Literatur.....	84
Lampiran 4. Uji Turnitin .....	85

## DAFTAR SINGKATAN

10-HDA	: <i>10-Hydroxy-2-Decenoic Acid</i>
ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ADHD	: <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CD	: <i>Cluster Of Differentiation</i>
CFR	: <i>Case Fatality Rate</i>
COVID-19	: <i>CoronaVirus Disease-19</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T-Lymphocyte</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FDPD	: <i>Fibrin Degradation Product, D-Dimer</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
GCSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
GSH	: <i>Reduced Glutathione</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hydrogen Peroxide</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IP-10	: <i>Induced Protein 10</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
MCP-1	: <i>Macrophage Chemotactic Protein-1</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>

MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
MMP	: <i>Matriks Metaloproteinase</i>
MN	: <i>Mononuclear</i>
MR	: <i>Mortality Rate</i>
MRJPs	: <i>Major Royal Jelly Proteins</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PBMCs	: <i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PMN	: <i>Polimorfonuclear</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RJ	: <i>Royal Jelly</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TLC	: <i>Total Leucocyte Count</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>