



POTENSI AKAR MANIS SEBAGAI PENGOBATAN INFEKSI COVID-19

Tasya Ellyana Putri

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,
Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145
tasyaellyanap@gmail.com (+6289649405545)

ABSTRAK

Infeksi COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh Virus RNA *Single Stranded* yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2). Tingkat penularan virus yang cepat dari manusia ke manusia menyebabkan pandemi. Tujuan dilakukannya *literature review* ini adalah untuk mengetahui potensi dari akar manis sebagai pengobatan infeksi COVID-19. Penulisan artikel ini menggunakan metode *literature review*. Artikel ini terbentuk atas informasi yang didapatkan dari 19 artikel dari jurnal internasional dan nasional yang didapatkan dari hasil *literature searching* dari database Pubmed, NCBI dan Google Scholar dengan kata kunci akar manis (*Glycyrrhiza glabra*); COVID-19; glycyrrhizin. Dari artikel yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systemic literature review* meliputi kegiatan pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu. Hasil *literature review* ini didapatkan bahwa Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) memiliki kandungan glycyrrhizi yang berpotensi dapat mengobati infeksi COVID-19 dengan cara membatasi akses masuknya virus ke dalam sel sehingga memblokir terjadinya replikasi SARS-CoV2 dan mekanisme anti-inflamasinya melalui ekspresi ACE2.

Kata kunci: akar manis (*glycyrrhiza glabra*); covid-19; glycyrrhizin

POTENTIALS OF LICORICE AS TREATMENT OF COVID-19

ABSTRACT

COVID-19 infection is a disease caused by Single Stranded RNA Virus, namely Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV2). The rapid rate of human-to-human transmission of the virus causes a pandemic. The purpose of this literature review is to determine the potential of liquorice as a treatment for COVID-19 infection. This article uses the literature review method. This article was formed from information obtained from 19 articles from international and national journals obtained from the results of literature searching from the Pubmed, NCBI and Google Scholar databases with the keywords liquorice (Glycyrrhiza glabra); COVID-19; glycyrrhizin. From the articles, they were then analyzed using the systemic literature review method covering the activities of collecting, evaluating, and developing research with a particular focus. The results of this literature review found that Licorice (Glycyrrhiza glabra) contains glycyrrhizi which has the potential to treat COVID-19 infection by limiting access to virus entry into cells so as to block SARS-CoV2 replication and its anti-inflammatory mechanism through ACE2 expression.

Keywords: licorice root (Glycyrrhiza glabra); COVID-19; Glycyrrhizin

PENDAHULUAN

Infeksi COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus corona dengan kelompok Coronaviridae yang tergolong Virus RNA Single Stranded.

(Holshue et al., 2020). Virus ini dapat menular melalui droplet, yakni partikel air yang memiliki ukuran relatif sangat kecil dan ikut keluar pada saat bersin atau batuk, kontak dengan droplet dan

juga melalui penularan fekal-oral khususnya virus corona jenis baru ini yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2) (Guo et al., 2021). Tingkat penularan virus yang cepat dari manusia ke manusia berkontribusi pada penyebaran infeksi COVID-19 ke negara lain di seluruh dunia dan secara resmi oleh WHO diumumkan sebagai pandemi pada 12 Maret 2020 (WHO Europe, 2020). Gejala awal COVID-19 tidak spesifik, dapat berupa munculnya gejala demam dan juga batuk, yang kemudian dapat sembuh secara spontan atau bahkan dapat berkembang menjadi dispnea, sesak napas, dan pneumonia yang menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), disfungsi koagulasi gagal ginjal, multipel kegagalan organ dan bahkan kematian (Guan et al., 2020).

Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) merupakan jenis tanaman dari family Fabaceae, karena pertumbuhan akarnya yang dapat mengganggu tanaman lainnya, maka akar manis tergolong sebagai gulma pada kapas, kentang, bit, gandum, dan pakan ternak (Bahmani et al., 2014). Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) memiliki banyak aktivitas farmakologis, seperti hipokolesterolemik, hipoglikemik, ansiolitik, antimikroba, antivirus, antiulkus, sitotoksik, antitumor, antialergi, antidiabetes, antikarsinogenik, antioksidan, antiinflamasi, aktivitas hepatoprotektif dan atasi infeksi kulit (Ozturk & Hakeem, 2019). Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) mengandung komponen-komponen kimia seperti gula, flavonoid, sterol, pati, asam amino, resin minyak atsiri dan saponin. Saponin utama memiliki kandungan asam glycyrrhizic atau glycyrrhizin ($C_{42}H_{62}O_{16}$), yang dapat ditemukan terbanyak jumlahnya pada

bagian akar mencapai 6% - 20% berat kering (Bahmani et al., 2014). Kandungan glycyrrhizin berpotensi untuk mengobati infeksi COVID-19 dengan cara memblokir terjadinya replikasi SARS-CoV-2 (Murck, 2020). Tujuan penulisan *literature review* ini adalah untuk mengetahui potensi dari akar manis sebagai pengobatan infeksi COVID-19. *Literature review* ini perlu dilakukan agar memudahkan pembaca untuk mengetahui informasi terkait dengan potensi dari akar manis sebagai pengobatan infeksi COVID-19.

METODE

Penulisan artikel ini menggunakan metode *literature review*. Artikel ini terbentuk atas informasi yang didapatkan dari 19 artikel dari jurnal internasional dan nasional. Referensi yang digunakan didapat dengan melakukan *literature searching* dari database Pubmed, NCBI dan Google Scholar dengan kata kunci akar manis (*Glycyrrhiza glabra*); glycyrrhizin; COVID-19. Dari artikel yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systemic literature review* meliputi kegiatan pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu.

HASIL

Kandungan bahan aktif yang terdapat pada akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) yang berkhasiat untuk mengobati infeksi COVID-19 adalah glycyrrhizin (Murck, 2020).

Hasil penelitian van de Sand et al., (2020) menunjukkan bahwa ekstrak akar manis berair dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2 karena kandungan glycyrrhizin yang tinggi. Penelitian tersebut dilakukan secara *in vitro* pada kondisi *pre-entry* dan *post-entry*. Penelitian tersebut dilakukan menggunakan konsentrasi

glycyrrhizin (0,002–4 mg/mL) saat pra-inkubasi dengan 100 TCID 50 SARS-CoV-2 selama 1 jam pada 37°C yang kemudian diinkubasi pada sel Vero E6 yang konfluen selama 48 jam (gabungan kondisi *pre-entry* dan *post-entry*). Selain itu, sel Vero E6 diinokulasi dengan 100 TCID 50 SARS-CoV-2 selama 4 jam sebelum media inokulasi yang mengandung glycyrrhizin dengan konsentrasi awal 0,002 sampai 4 mg/mL pada konsentrasi akhir saat kondisi pasca-entry. Pembentukan plak dievaluasi setelah 48 jam pasca infeksi. Hasilnya didapatkan pada konsentrasi 0,5 mg / mL (gabungan kondisi pre- dan post-entry) atau 1 mg/mL (kondisi pasca-entry) terjadi pemblokiran replikasi SARS-CoV-2 oleh glycyrrhizin.

Penelitian lain yang mendukung potensi akar manis sebagai pengobatan infeksi COVID-19 adalah penelitian dengan menggunakan Tikus jantan Sprague-Dawley yang dibiarkan tidak terganggu atau terkena stres ringan kronis selama lima minggu. Selama dua minggu terakhir, tikus tersebut diberikan ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) dengan dosis 150 mg/kg berat badan/hari. Dari hasil pengukuran PCR kuantitatif, menunjukkan penurunan yang signifikan pada ekspresi gen ACE2 pada tikus tersebut yang diberikan Ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) (Jezova et al., 2021).

Penelitian lain yang dilakukan (Ding et al., 2020) pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang melakukan isolasi mandiri di rumah dengan diberikan Glycyrrhizin atau gabungan (glycyrrhizin dengan dosis per oral 150 mg yang dikonsumsi 3x sehari dan dikombinasikan dengan vitamin C yang ditujukan untuk mengurangi reaksi

peradangan dan kerusakan jaringan yang diberikan secara oral 200 mg 3x sehari. Setelah 12 jam setelah dosis pertama pemberian glycyrrhizin dikombinasikan dengan vitamin C, gejala parah seperti demam, sesak napas, dan batuk berkurang. Dalam waktu sekitar seminggu, semua gejala parah teratasi dan nafsu makan meningkat. Setelah delapan hari berturut-turut dengan pengobatan glycyrrhizin dikombinasikan dengan vitamin C, selanjutnya pengobatan tersebut dihentikan. Study ini telah terdaftar di China Clinical Research Center (ChiCTR2000029768) dan terbukti Glycyrrhizin berpotensi dapat mengobati COVID-19 dengan gejala ringan dan sedang pada kasus COVID-19 yang diisolasi di rumah.

PEMBAHASAN

Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) merupakan jenis tanaman dari *family* Fabaceae yang sudah banyak digunakan di berbagai negara sebagai pengobatan (Ozturk et al., 2017). Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) memiliki banyak aktivitas farmakologis, seperti hipokolesterolemik, hipoglikemik, ansiolitik, antimikroba, antivirus, anti-ulkus, sitotoksik, antitumor, antialergi, antidiabetes, antikarsinogenik, antioksidan, antiinflamasi, aktivitas hepatoprotektif dan atasi infeksi kulit (Ozturk & Hakeem, 2019). Komponen aktif pada akar manis yang berpotensi untuk mengobati infeksi COVID-19 adalah glycyrrhizin (Murck, 2020).

Proses masuknya virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 ke tubuh sel inang dimulai dengan virus spike protein yang mengikat reseptor seluler angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dengan Type 2 Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2) sebagai kofaktor. Ekspresi ACE2 diatur oleh reseptor

mineralokortikoid (MR). aktivasi MR menyebabkan penurunan ekspresi ACE2 (Ziegler et al., n.d.).

Asam glycyrrhetic bekerja dengan menghambat 11 β HSD2 (Jezova et al., 2021). Hal ini memungkinkan kortisol untuk mengaktifkan MR. Aktivasi mineralokortikoid menyebabkan penurunan ekspresi ACE2 dan terjadi juga penurunan ekspresi TMPRSS2 sehingga dapat memberikan mekanisme untuk membatasi akses masuknya virus ke dalam sel dan memberikan mekanisme pemblokiran replikasi SARS-CoV-2 (van de Sand et al., 2020).

Aktivitas ACE2 dapat mengubah angiotensin II menjadi angiotensin1-7 serta dengan menekan aktivasi dari reseptor untuk endotoksin (LPS), yaitu reseptor seperti tol 4 (TLR4) yang berhubungan dengan inflamasi di paru-paru atau terjadinya badai endotoksin (Ye & Liu, 2020). Ekstrak *Glycyrrhiza glabra* memiliki efek protektif pada sindrom gangguan pernapasan akut yang diinduksi oleh aktivator LPS TLR4 (Feng Yeh et al., 2013).

Glycyrrhizin juga dapat menekan renin-angiotensin-aldosteron-sistem (RAAS) dengan mengurangi konsentrasi plasma renin, angiotensin dan aldosteron serta meningkatkan kortisol (Xu et al., 2018). Penghambatan RAAS klasik ini dapat menyebabkan aktivasi reseptor glukokortikoid. Hal tersebut dapat menambah efek glycyrrhizin melalui pengurangan angiotensin pro-inflamasi sehingga ekstrak *Glycyrrhiza glabra* memberikan efek anti-inflamasi (Saavedra, 2012). Efek glycyrrhizin mirip seperti steroid, bahkan memiliki struktur kimia mirip dengan kortikosteroid sehingga dapat berfungsi

sebagai obat seperti glukokortikoid, yang dapat membantu memberikan regulasi kekebalan melawan badai sitokin dan mengurangi inflamasi (Halpin et al., 2020).

Glycyrrhizin juga memiliki efek antivirus seperti pada virus influenza dengan merangsang produksi IFN- γ endogen oleh sel T, sehingga dapat menghambat penyebaran virus dan menghambat replikasi virus (Li et al., 2020; van de Sand et al., 2020) Hal ini juga dapat mengurangi efek sitopatik langsung yang diinduksi coronavirus serta pengobatan yang menahan respons inflamasi sel host sehingga dapat mengurangi patologi imun yang dipicu oleh adanya virus (Liu et al., 2020).

SIMPULAN

Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) memiliki komponen aktif yang terbukti berpotensi untuk mengobati infeksi COVID-19 adalah glycyrrhizin. Glycyrrhizin berpotensi dapat mengobati infeksi COVID-19 dengan cara membatasi akses masuknya virus ke dalam sel sehingga memblokir terjadinya replikasi replikasi SARS-CoV-2 serta mekanisme anti-inflamasinya melalui ekspresi ACE2.

DAFTAR PUSTAKA

- Bahmani, M., Rafieian-Kopaei, M., Jeloudari, M., Eftekhari, Z., Delfan, B., Zargarani, A., & Forouzan, S. (2014). A review of the health effects and uses of drugs of plant licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) in Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(S2), S847–S849. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60742-8](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60742-8)
- Ding, H., Deng, W., Ding, L., Ye, X., Yin, S., & Huang, W. (2020).

- Glycyrrhetic acid and its derivatives as potential alternative medicine to relieve symptoms in nonhospitalized COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 2200–2204. <https://doi.org/10.1002/jmv.26064>
- Feng Yeh, C., Chih Wang, K., Chai Chiang, L., Shieh, D. E., Hong Yen, M., & San Chang, J. (2013). Water extract of licorice had antiviral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(2), 466–473. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.040>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Guo, M., Tao, W., Flavell, R. A., & Zhu, S. (2021). Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(4), 269–283. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00416-6>
- Halpin, D. M. G., Singh, D., & Hadfield, R. M. (2020). Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *European Respiratory Journal*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., Tural, A., Diaz, G., Cohn, A., Fox, L., Patel, A., Gerber, S. I., Kim, L., Tong, S., Lu, X., Lindstrom, S., ... Pillai, S. K. (2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 929–936. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>
- Jezova, D., Karailiev, P., Karailievova, L., Puhova, A., & Murck, H. (2021). Food enrichment with glycyrrhiza glabra extract suppresses ace2 mrna and protein expression in rats—possible implications for covid-19. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072321>
- Li, H., Hu, Y., Tang, H., Li, S., Ding, H., Zhai, S., & Zhao, R. (2020). The Potential of Glycyrrhizinate in the Management of COVID-19: A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Glycyrrhizin Preparations in the Treatment of SARS and MERS. *American Journal of Chinese Medicine*, 48(7), 1539–1552. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500767>
- Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical*

- Virology*, 92(5), 491–494.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
- Murck, H. (2020). Symptomatic Protective Action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 Infection? *Frontiers in Immunology*, 11(May), 1–5.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01239>
- Ozturk, M., & Hakeem, K. R. (2019). Plant and human health: Pharmacology and therapeutic uses. In *Plant and Human Health: Pharmacology and Therapeutic Uses* (Vol. 3, Issue February 2019).
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-04408-4>
- Ozturk, M., Hakeem, K. R., & Altay, V. (2017). *Liquorice (Meyan)*. December, 19–20.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-74240-3>
- Saavedra, J. M. (2012). Angiotensin II AT 1 receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clinical Science*, 123(10), 567–590.
<https://doi.org/10.1042/CS20120078>
- van de Sand, L., Bormann, M., Alt, M., Schipper, L., Heilingloh, C. S., Todt, D., Dittmer, U., Elsner, C., Witzke, O., & Krawczyk, A. (2020). Glycyrrhizin effectively neutralizes SARS-CoV-2 in vitro by inhibiting the viral main protease. *BioRxiv*, 2020.12.18.423104.
<https://doi.org/10.1101/2020.12.18.423104>
- World Health Organization Europe (WHO Europe). (2020). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief, 09 July 2020. *Who, March*, 1–10. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions%0Ahttps://bityli.com/j84ms>
- Xu, X., Gong, L., Wang, B., Wu, Y., Wang, Y., Mei, X., Xu, H., Tang, L., Liu, R., Zeng, Z., Mao, Y., & Li, W. (2018). Glycyrrhizin attenuates Salmonella enteric serovar Typhimurium infection: New insights into its protective mechanism. *Frontiers in Immunology*, 9(OCT), 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02321>
- Ye, R., & Liu, Z. (2020). ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway. *Experimental and Molecular Pathology*, 113, 104350.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104350>
- Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbano, I. M., Vincent, N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Samuel, W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Mead, B. E., ... Ordovas, J. (n.d.). *Journal Pre-proof*.