

## Peranan Akar Manis (*Glycyrrhiza sp.*) sebagai Terapi Alternatif Antivirus pada COVID-19

Berlianti Bulovannelisa Meykward Salamhu<sup>1</sup>, Wani Devita Gunardi<sup>2</sup>, Eva Octavia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia  
 Alamat Korespondensi: wani.gunardi@ukrida.ac.id

### Abstrak

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang diakibatkan oleh infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan masalah kesehatan global yang memengaruhi seluruh lapisan masyarakat dan berdampak buruk pada kesejahteraan manusia. Hingga saat ini, belum ditemukan terapi spesifik terhadap SARS-CoV-2 sehingga diperlukan agen terapeutik alternatif yang dapat mencegah maupun mengobati penyakit ini. Tanaman akar manis merupakan salah satu tanaman herbal yang telah menunjukkan kemampuan signifikan dalam menghambat replikasi SARS-CoV-1 sehingga memiliki potensi dalam terapi COVID-19. Dalam tinjauan pustaka ini, dilakukan analisis literatur menggunakan pangkalan data Pubmed guna mengetahui efek senyawa akar manis (*Glycyrrhiza sp.*) sebagai antivirus, anti-inflamasi, dan imunomodulator yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada penyakit COVID-19. Dari data yang didapatkan, ditemukan bahwa *glycyrrhizin* merupakan senyawa dengan mekanisme kerja paling luas pada beragam target protein SARS-CoV-2 dan dapat menghambat replikasi virus ini pada konsentrasi 0,5 mg/ml secara *in vitro*. Secara khusus, *glycyrrhizin* mampu bekerja pada 3CLpro, suatu target protein yang konsisten ditemukan pada strain virus SARS-CoV-2 sehingga menghindari resistensi akibat mutasi. Hasil tinjauan pustaka ini menunjukkan adanya peranan akar manis (*Glycyrrhiza sp.*) sebagai terapi alternatif antivirus pada COVID-19 melalui kerjanya secara langsung pada SARS-CoV-2 serta didukung oleh efek anti-inflamasi dan imunomodulasi yang signifikan.

**Kata Kunci:** akar manis, anti-inflamasi, antivirus, imunomodulasi, SARS-CoV, virus influenza

## *The Role of Licorice (Glycyrrhiza sp.) as an Alternative Antivirus Therapy in COVID-19*

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) infection, is a global health problem affecting all levels of society and has a negative impact on human well-being. Until now, no specific therapy for SARS-CoV-2 has been found, thus an alternative therapeutic agent is needed to prevent and treat this disease. Licorice root is one of the herbal plants which already showed significant ability to inhibit SARS-CoV-1 replication, therefore, having the potential to be used in COVID-19 therapy. In this literature review, an analysis was carried out using scientific articles from the Pubmed database to determine the effect of licorice compounds (*Glycyrrhiza sp.*) as antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory compounds that can be used as alternative therapies in COVID-19. From the data obtained, it was found that *glycyrrhizin* is the compound with the most extensive mechanisms of action on various SARS-CoV-2 protein targets and can inhibit the replication of this virus at a concentration of 0.5 mg/ml *in vitro*. In particular, *glycyrrhizin* was able to act on 3CLpro, a protein target consistently found in the SARS-CoV-2 virus strain, thus avoiding resistance due to mutations. The results of this literature review indicate the role of licorice (*Glycyrrhiza sp.*) as an alternative antiviral therapy in COVID-19 through its direct action on SARS-CoV-2 and supported by significant anti-inflammatory and immunomodulating effects.

### How to Cite:

Salamahu B. B. M., Gunardi W. D., Oktavia E. Peranan Akar Manis (*Glycyrrhiza sp.*) sebagai Terapi Alternatif Antivirus pada COVID-19. J Kdokter Meditek, 2022; 28(3), 335–346. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2511/version/2506> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v28i3.2511>

**Keywords:** anti-inflammation, antiviral, immunomodulation, influenza virus, licorice, SARS-CoV

## Pendahuluan

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan bentuk baru dari virus corona yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia setelah wabah SARS dan *middle east respiratory syndrome* (MERS), berturut-turut pada tahun 2002 dan 2013.<sup>1</sup> Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tanggal 30 Januari 2020 telah menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC)/Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD).<sup>1-3</sup>

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia per 25 Maret 2021, virus ini telah menjangkiti 222 negara dengan 190 di antaranya melalui transmisi lokal (CFR 2,2%).<sup>4</sup> Di Indonesia, kasus pertama dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020, kemudian pada tanggal 13 Maret 2020 atas dasar peningkatan kasus dan mortalitas, pemerintah Indonesia menetapkan penyakit ini sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat COVID-19.<sup>2</sup> Jumlah orang yang diperiksa sampai dengan tanggal 25 Maret 2021 adalah 8.176.521 orang, dengan kasus terkonfirmasi 1.476.452 orang, sembuh 1.312.543 orang, dan meninggal positif 39.983 orang (CFR 2,7%).<sup>4</sup> Bila dibandingkan dengan 10 negara terjangkit di ASEAN, Indonesia merupakan negara dengan jumlah kasus tertinggi.<sup>4</sup>

Selain itu, uji klinis vaksin Sinovac yang dilakukan di Indonesia, Turki, dan Brazil menunjukkan adanya tingkat efikasi yang berbeda, masing-masing 65,3%, 91,25%, dan 50,38%, dengan ambang batas efikasi vaksin yang telah ditetapkan oleh WHO yaitu 50%.<sup>5</sup> Dengan terbatasnya ketersediaan vaksin dan data efikasi yang beragam, diperlukan agen terapeutik alternatif yang dapat mencegah dan berpotensi menyembuhkan infeksi ini, sehingga berbagai studi terus dilakukan untuk mencari cara terbaik mengatasi penyakit COVID-19. Salah satu opsi yang tengah diteliti adalah penggunaan tanaman herbal.

Tanaman herbal telah digunakan sebagai obat tradisional selama berabad-abad di seluruh dunia untuk menyembuhkan banyak infeksi, termasuk penyakit akibat virus.<sup>6</sup> Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian terus dilakukan untuk mengetahui potensi biologis yang menguntungkan dari tanaman herbal bagi tubuh.<sup>7</sup> Salah satunya adalah akar manis (*Glycyrrhiza sp.*), yang

merupakan salah satu tanaman yang dianggap berpotensi melawan SARS-CoV-2 melalui aktivitas antivirus, anti-inflamasi, dan imunomodulasi yang telah diobservasi baik pada SARS-CoV-1 dan virus influenza, dua virus dengan kesamaan genetik yang tinggi dengan virus penyebab COVID-19 tersebut.<sup>8-11</sup> Selain itu, agen terapeutik alternatif yang lebih murah dan mudah didapatkan seperti akar manis akan sangat membantu masyarakat di negara berpendapatan menengah-bawah untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari penyakit ini dan menjadi alternatif opsi medikamentosa lain karena efek sampingnya yang lebih ringan. Namun, dibutuhkan evaluasi lebih lanjut berupa studi klinis sebelum tanaman ini dapat digunakan secara luas sebagai agen terapeutik terhadap COVID-19. Berdasarkan kebutuhan pengobatan guna meningkatkan kesehatan masyarakat, maka perlu dilakukan tinjauan pustaka terhadap tanaman akar manis (*Glycyrrhiza sp.*).

Tinjauan pustaka ini akan membahas secara detail tentang senyawa bioaktif yang terkandung dalam akar manis serta aktivitas biologis yang diduga dapat menjadi agen preventif maupun kuratif dari infeksi SARS-CoV-2 seperti efek antivirus, anti-inflamasi, serta imunomodulasi.

## Metodologi

*Literature Review* ini bertujuan untuk mendiskusikan studi lampau dan terbaru mengenai potensi akar manis sebagai terapi alternatif COVID-19. Dengan tujuan dimaksud, data diambil dari berbagai artikel ilmiah baik jurnal penelitian maupun tinjauan pustaka yang relevan dengan tema. Mesin pencarian *database* yang digunakan adalah *Pubmed* dengan kata kunci pencarian pertama: “SAR-CoV-2” AND “licorice”, kemudian artikel diseleksi dengan kata kunci berikutnya yakni: “*influenza virus*”, “*antiviral*”, “*anti-inflammation*”, dan “*immunomodulation*”. Pengambilan literatur dilakukan dari tanggal 23 April hingga 10 Mei 2021 dan didapatkan 54 artikel yang kemudian diseleksi lebih lanjut menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

Kriteria inklusi pada pencarian artikel ini adalah semua artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan dari tahun 2011 sampai 2021 (10 tahun terakhir), artikel yang membahas tentang aktivitas antivirus tanaman akar manis maupun senyawanya dalam studi preklinik (*in vitro*, *in vivo*, dan *in silico*)

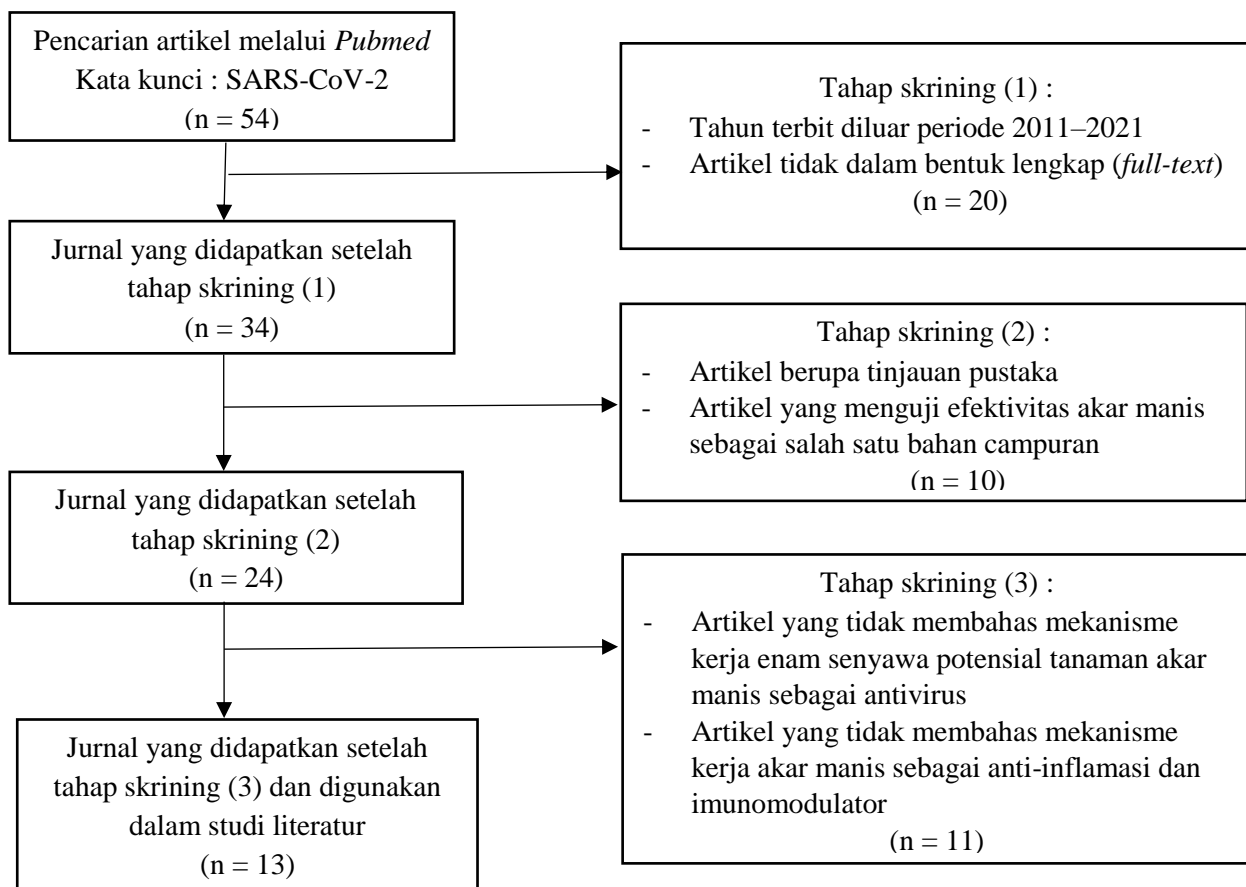
atau klinik (manusia) terhadap SARS-CoV-1, virus influenza, atau SARS-CoV-2, artikel yang membahas tentang aktivitas anti-inflamasi tanaman akar manis maupun senyawanya dalam studi preklinik (*in vitro* dan *in vivo*) atau klinik (manusia), dan artikel yang membahas tentang tanaman akar manis maupun senyawanya sebagai imunomodulator dalam studi preklinik (*in vitro* dan *in vivo*) atau klinik (manusia).

Kriteria eksklusi pada pencarian adalah artikel yang dalam penelitiannya tidak melakukan uji terhadap mekanisme kerja enam senyawa potensial (*glycyrrhizin*, *glyasperin A*, *dehydroglyasperin C*, *isoliquiritin*, *liquiritin*, dan *dauidigenin*) dalam akar manis yang berperan sebagai antivirus terhadap SARS-CoV-1, virus influenza, atau SARS-CoV-2. Artikel yang tidak membahas mekanisme kerja

senyawa dalam akar manis sebagai anti-inflamasi dan imunomodulator, artikel yang menguji efektivitas tanaman akar manis sebagai bahan campuran, artikel dalam bentuk tinjauan pustaka, dan artikel yang tidak dapat diakses dalam bentuk lengkap (*full-text*).

## Hasil

Melalui mesin pencari *Pubmed* menggunakan kata kunci SARS-CoV-2, licorice, ditemukan 54 artikel dan dipilih 13 artikel, untuk kemudian dianalisis mengenai kesesuaian topik, metode penelitian, subjek penelitian, dan hasil penelitian (Gambar 1).



Gambar 1. Proses pemilihan dan seleksi artikel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

Pada ke-13 artikel penelitian yang ditemukan, penulis mendapatkan beberapa metode penelitian yang dilakukan dalam menguji aktivitas akar manis baik secara *in vitro*,<sup>12,13,24</sup> *in vivo*,<sup>14</sup> *in silico*,<sup>20-23</sup>

maupun secara *in vitro* dan *in vivo* sekaligus (Tabel 1).<sup>15-19</sup>

Tabel 1. Peranan Akar Manis (*Glycyrrhiza sp.*) sebagai Terapi Alternatif Antivirus pada COVID-19

No	Judul	Metode Penelitian	Subjek Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
1	<i>Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from Glycyrrhiza inflata</i>	<i>In vitro</i>	Sel 293T yang terinfeksi virus H1N1, H9N2, novel H1N1, dan oseltamivir-resistant novel H1N1	Derivat <i>chalcones, isoliquiritigenin</i> menunjukkan aktivitas antivirus tertinggi, terutama terhadap varian oseltamivir resistant H1N1	Dao <i>et al.</i> Tahun 2011. <sup>12</sup>
2	<i>18β-glycyrrhetinic acid potently inhibits Kv1,3 potassium channels and T cell activation in human Jurkat T cells</i>	<i>In vitro</i>	Sel Jurkat T dan sel <i>chinese hamster oocyte</i> (CHO)	18β-glycyrrhetinic acid menghambat kanal Kv1,3, ekspresi Kv1,3 pada sel Jurkat T, proliferasi sel T, mengurangi influks ion Ca <sup>2+</sup> , ekspresi IL-2, dan sekresi IL-2	Fu <i>et al.</i> Tahun 2013. <sup>13</sup>
3	<i>Attenuation of allergic airway inflammation in a murine model of asthma by Licochalcone A</i>	<i>In vivo</i> (hewan)	Mencit BALB/c betina dengan berat rata-rata 16-18 g	<i>Licochalcone A</i> mampu menghambat peningkatan sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13, menurunkan jumlah eosinofil, dan menghambat jalur pensinyalan ERK dan p38 (MAPK)	Chu <i>et al.</i> Tahun 2013. <sup>14</sup>
4	<i>Glycyrrhiza uralensis flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI™, inhibit Th2 responses in vitro and in vivo</i>	<i>In vitro</i> <i>in vivo</i> (hewan)	<i>In vitro</i> : sel klon Th2 (D10) <i>In vivo</i> : mencit betina BALB/c usia 6 minggu	7,4'-DHF menunjukkan potensi tertinggi sebagai inhibitor Th2 secara <i>in vitro</i> 7,40 -DHF mengurangi beberapa respon antigen yang diinduksi oleh sel Th2 termasuk sitokin Th2 dan antigen spesifik untuk produksi IgE, dan peradangan saluran napas, namun meningkatkan IFN-gama.	Yang <i>et al.</i> Tahun 2014. <sup>15</sup>
5	<i>Glycyrol supresses collagen-induced arthritis by regulating autoimmune and inflammatory responses</i>	<i>In Vitro</i> <i>in vivo</i> (hewan)	Sel Jurkat T dan sel makrofag RAW 264,7 Mencit jantan DBA/1J dan mencit jantan BALB/c (usia 6–8 minggu)	Glycyrol dapat menghambat aktivasi NF-κB dan NFAT <i>in vitro</i> <i>Glycyrol</i> menurunkan kadar IL-1β, TNF-α, IL-6, dan IL-17 pada serum, mengurangi edema, pembesaran timus dan limpa, menghambat fagositosis oleh monosit, dan NF-κB, NFAT, serta IL-	Fu <i>et al.</i> Tahun 2014. <sup>16</sup>
6	<i>Glabridin, an isoflavan from licorice root, ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice</i>	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i> (hewan)	Sel HaCaT yang diberikan lipopolisakarida 30 ekor mencit BALB/c dengan berat rata-rata 20–25 g	<i>Glabridin</i> mampu menurunkan kadar iNOS, p65, IL-6, IL-1β, IL-17A, IL-22, dan IL-23 <i>Glabridin</i> berpotensi menurunkan regulasi level ekspresi sitokin proinflamasi (IL-17A, IL-22, and IL-23)	Li <i>et al.</i> Tahun 2018 <sup>17</sup>

No	Judul	Metode Penelitian	Subjek Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
7	<i>Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1</i>	<i>In vitro</i>	Sel mastocytoma mencit P815	<i>Glycyrrhizin</i> mengurangi ekspresi reseptor RAGE dan HMGB1, serta menurunkan ekspresi pNF-κB, TNF-α, dan IL-6	Wang <i>et al.</i> Tahun 2018. <sup>18</sup>
		<i>In vivo</i> (hewan)	Mencit betina BALB/c usia 6–8 minggu dengan berat 18–21 g	<i>Glycyrrhizin</i> menurunkan ekspresi pNF-κB, TNF-α, dan IL-6 secara <i>in vivo</i>	
8	<i>Ethanol extract of Glycyrrhizae Radix modulates the responses of antigen-specific splenocytes</i>	<i>In vitro</i>	Sel splenosit primer mencit (SPLC) dan sel mikroglia BV2 mencit	Ekstrak GR secara efektif memodulasi respons sel T limpa reaktif melalui pengurangan populasi sel T IFNγ+, ekspresi molekul adhesi sel (CAMs), mengurangi sekresi sitokin IFN-γ dan kemokin IFN-γ-induced protein 10 (IP-10) <i>in vitro</i>	Yang <i>et al.</i> Tahun 2019. <sup>19</sup>
		<i>In vivo</i> (hewan)	Mencit betina C57BL/6 berusia 5 minggu	Respons SPLC spesifik antigen dimodulasi secara efektif oleh ekstrak GR terutama melalui pengaturan proporsi sel T IFN-γ+ dan pengurangan sekresi sitokin dan IP-10 secara <i>in vivo</i> .	
9	<i>In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19</i>	<i>In silico: molecular docking, simulations, ADMET study, dan drug-likeness prediction</i>	154 senyawa fitokimia limonoid dan triterpenoid	<i>Glycyrrhizin</i> mampu berikatan pada sisi aktif dari 5 target protein SARS-CoV-2 yaitu 3CLpro, PLpro, RdRp, SpG-RBD, dan ACE2	Vardhan <i>et al.</i> Tahun 2020. <sup>20</sup>
10	<i>Identification of bioactive compounds from Glycyrrhiza glabra as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study</i>	<i>In silico: molecular docking, simulations, ADMET study, dan drug-likeness prediction</i>	20 senyawa bioaktif dari <i>Glycyrrhiza glabra</i>	<i>Glycyrrhizin</i> menunjukkan kemampuan ikatan tertinggi pada reseptor ACE2 dan <i>glyasperin A</i> pada Nsp15 endonuclease	Sinha <i>et al.</i> Tahun 2020. <sup>21</sup>
11	<i>Glossary of phytoconstituents: Can these be repurposed against SARS-CoV-2? A quick in silico screening of various phytoconstituents from plant Glycyrrhiza glabra with</i>	<i>In silico: molecular docking, simulations, ADMET study, dan drug-likeness prediction</i>	Senyawa fitokimia <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Senyawa <i>dehydroglyasperin C</i> , <i>licochalcone D</i> dan <i>liquiritin</i> menunjukkan kemampuan ikatan yang signifikan pada <i>main protease</i> SARS-CoV-2 yaitu 3CLpro	Hejazi <i>et al.</i> Tahun 2021. <sup>22</sup>

No	Judul	Metode Penelitian	Subjek Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
	SARS-CoV-2 main protease				
12	<i>From genomes to molecular dynamic bottom approach extrication of SARS-CoV-2 main protease inhibitors</i>	<i>In silico: molecular docking, simulations, ADMET study, dan drug-likeness prediction</i>	18.000 obat yang telah diakui Food and Drug Administration (FDA) dan 1000 senyawa fitokimia	<i>Davidigenin, metabolit liquiritigenin menunjukkan kemampuan ikatan tertinggi pada main protease SARS-CoV-2</i>	Aishwarya <i>et al.</i> Tahun 2021. <sup>23</sup>
13	<i>Glycyrrhizin effectively inhibits SARS-CoV-2 replication by inhibiting the viral main protease</i>	<i>In vitro</i>	Sel Vero E6	<i>Glycyrrhizin dapat menghentikan replikasi virus SARS-CoV-2 dan menghambat aktivitas enzim main protease/3CLpro</i>	Van de Sand <i>et al.</i> Tahun 2021. <sup>24</sup>

Berdasarkan beberapa hasil penelitian tersebut, tanaman akar manis terbukti menunjukkan efek pengobatan yang baik pada beberapa jenis infeksi (Tabel 1). Bahkan beberapa senyawa akar manis dapat mengganggu replikasi SARS-CoV-2 melalui penghambatan beragam tahapan siklus hidup virus yaitu pada protein *spike* (S), reseptor ACE2, dan berbagai enzim yang berperan penting dalam kelangsungan hidup dan patogenesis virus

SARS-CoV-2.<sup>13,14,17,25-27</sup> Selain itu, tanaman ini menunjukkan kemampuan sebagai anti-inflamasi dan imunomodulator melalui berbagai mekanisme antara lain dengan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, mediator inflamasi, HMGB1, kanal ion Kv1,3, jalur pensinyalan inflamasi (MAPK), menurunkan proliferasi sel T dan faktor transkripsinya (Tbet), menghambat migrasi sel imun, dan sebagai antioksidan (Tabel 2).<sup>18-24</sup>

Tabel 2. Efek Teraeutik Senyawa Akar Manis sebagai Antivirus, Anti-Inflamasi, dan Imunomodulasi serta Mekanisme Kerjanya

Efek Terapeutik	Senyawa Aktif Akar Manis	Mekanisme Kerja
<b>Antivirus</b>	<i>Isoliquiritigenin</i>	Menghambat aktivitas enzim neuraminidase pada virus Influenza A (H1N1, H9N2, novel H1N1, dan <i>oseltamivir-resistant</i> novel H1N1) <sup>17</sup>
	<i>Glycyrrhizin</i>	Menghambat replikasi SARS-CoV-2 dan 6 target protein virus yaitu 3CLpro, PLpro, RdRp, SpG-RBD, ACE2, Nsp15 <i>endonuclease</i> <sup>13,14,27</sup>
	<i>Glyasperin A</i>	Menghambat enzim Nsp15 <i>endonuclease</i> pada SARS-CoV-2 <sup>14</sup>
	<i>Dehydroglyasperin C</i> <i>Liquiritin</i> <i>Davidigenin</i>	Menghambat <i>main protease</i> SARS-CoV-2 (3CLpro) <sup>25</sup> Menghambat <i>main protease</i> SARS-CoV-2 (3CLpro) <sup>25</sup> Menghambat <i>main protease</i> SARS-CoV-2 (3CLpro) <sup>26</sup>
<b>Anti-inflamasi</b>	<i>Glabridin</i>	Menghambat produksi NO, menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-22, dan IL-23), menurunkan produksi mediator inflamasi p65, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan ( <i>glutathione, superoxide dismutase, dan catalase</i> ) <sup>22</sup>
	<i>Glycyrrhizin</i>	Menurunkan kadar HMGB1 dan reseptor RAGE, menghambat faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, jalur pensinyalan inflamasi (PI3K, pAKT, pERK), mengurangi produksi TNF- $\alpha$ , dan IL-6 <sup>23</sup>
	<i>Licochalcone A</i>	Menghambat produksi sitokin yang dihasilkan sel Th2 (IL-4, IL-5, dan IL-13), menurunkan tingkat infiltrasi sel inflamasi dan sekresi mukus dengan menekan ekspresi gen MuC5ac,

Efek Terapeutik	Senyawa Aktif Akar Manis	Mekanisme Kerja
<b>Imunomodulasi</b>	7,4'-DHF	serta menghambat jalur pensinyalan inflamasi MAPK (ERK dan p38) <sup>19</sup> Menghambat proliferasi sel T <i>helper</i> 2, menurunkan produksi sitokin yang dihasilkan oleh Th2 (IL-4 dan IL-5), meningkatkan kadar IFN- $\gamma$ , dan mengurangi ekspresi protein GATA-3 <sup>20</sup>
	Ekstrak etanol akar manis	Menurunkan populasi sel T penghasil IFN- $\gamma$ (Th1 dan Tc1) dan faktor transkripsinya (Tbet), menghambat ekspresi CAM pada sel T, dan menurunkan sekresi sitokin pro-inflamasi (IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , dan IP-10) <sup>24</sup>
<b>Anti-inflamasi &amp; imunomodulasi</b>	<i>Glycyrol</i>	Menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17), menurunkan skor arthritis dan reaksi hipersensitivitas oleh mencit, mengurangi kerusakan sendi dan peningkatan indeks timus dan limpa, menghambat fagositosis oleh monosit dan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B menurunkan kadar mediator inflamasi (MMP, NO, iNOS, dan COX-2), NFAT, dan IL-2 <sup>21</sup>
	<i>18<math>\beta</math>-glycyrrhetic acid</i>	Menghambat ekspresi protein dan mRNA kanal Kv1,3, menurunkan influks Ca <sup>2+</sup> , proliferasi, ekspresi mRNA, dan sekresi IL-2 <sup>18</sup>

## Pembahasan

Berdasarkan pencarian *literature review* yang dilakukan, ditemukan bahwa senyawa aktif akar manis berpotensi menghambat SARS-CoV-2 secara langsung maupun tidak langsung (Tabel 2). Studi Dao *et al.* merupakan satu-satunya artikel dalam tinjauan pustaka ini yang meneliti aktivitas antivirus secara tidak langsung melalui senyawa turunan akar manis (*Glycyrrhiza inflata*) dalam bentuk keton aromatik yaitu *isoliquiritigenin* melalui pengaruhnya terhadap neuraminidase.<sup>12</sup> Neuraminidase (NA) merupakan 1 dari 2 glikoprotein permukaan utama yang dimiliki oleh virus influenza A dan bertugas untuk mempromosikan pergerakan virus melalui mukus saluran pernapasan sehingga meningkatkan fektivitas virus.<sup>12</sup> Meskipun dalam penelitian menemukan adanya aktivitas yang signifikan dari *isoliquiritigenin* terhadap neuraminidase, telah diketahui bahwa neuraminidase tidak diekspresikan pada SARS-CoV-2.<sup>25</sup> Sehingga dapat disimpulkan bahwa, aktivitas neuroaminidase inhibitor yang dimiliki senyawa *liquiritigenin* tidak dapat digunakan dalam terapi antivirus SARS-CoV-2.

Beberapa studi telah menemukan efek antivirus akar manis secara langsung terhadap SARS-CoV-2. *Glycyrrhizin*, *glyasperin A*, *liquiritin*, *isoliquiritin*, *dehydroglyasperin C*, dan *davidigenin* menunjukkan kemampuan berikatan yang kuat dan stabil pada beragam target protein

SARS-CoV-2, antara lain protein *spike*, ACE2, 3CLpro, PLpro, RdRp, dan Nsp15.<sup>20-23</sup> Protein *spike* dan reseptor ACE2 berperan dalam pelekatan dan proses entri virus ke dalam sel inang.<sup>20</sup> 3CLpro, PLpro dan RdRp adalah enzim yang bekerja dalam tahapan translasi dan replikasi materi genetik SARS-CoV-2, sedangkan Nsp15 merupakan enzim penting yang menjadi karakteristik semua coronavirus dan aktivitasnya menyebabkan kemampuan virus untuk menghindar dari aktivasi respons imun sel inang.<sup>20</sup> Di antara keenam senyawa ini, *glycyrrhizin* merupakan senyawa aktif akar manis dengan aktivitas antivirus yang paling luas meliputi target protein 3CLpro, protein *spike*, RdRp, ACE2, PLpro dan Nsp15. Energi ikatan *glycyrrhizin* pada keenam target protein ini sangat baik dengan *range* -8,2 hingga -9,9 kcal/mol, tertinggi pada RNA *polymerase* dan terendah pada PLpro.<sup>20-23</sup>

Suatu studi *in vitro* juga telah berhasil membuktikan aktivitas antivirus yang signifikan dari *glycyrrhizin* terhadap SARS-CoV-2, di mana senyawa ini mampu menghambat replikasi virus, mengurangi kadar RNA virus pada sel dan menghambat aktivitas 3CLpro.<sup>24</sup> Selain itu, suatu studi analisis pan-genomik menemukan bahwa *main protease* atau 3CLpro merupakan *core genome* SARS-CoV-2 yang tetap sama pada *strain* yang berbeda sehingga menjadi target terapi yang baik.<sup>23</sup> Kemampuan *glycyrrhizin* untuk bekerja pada target protein 3CLpro memungkinkan senyawa ini untuk tetap aktif meskipun pada varian virus yang telah mengalami mutasi. Dengan

aktivitas yang luas pada berbagai tahapan dari siklus hidup SARS-CoV-2, *glycyrrhizin* mampu menghambat entri, replikasi, dan mempermudah sistem imun tubuh untuk menghentikan infeksi virus SARS-CoV-2.

Penelitian mengenai aktivitas antivirus *glycyrrhizin* terhadap virus H5N1 secara *in vitro* menemukan bahwa senyawa ini menunjukkan efektivitas terbaik pada konsentrasi 200 µg/mL (0,2 mg/mL) dan dengan pemberian secara terus-menerus selama 24 jam.<sup>26</sup> Setelah perlakuan ini, terjadi penurunan replikasi virus H5N1 masing-masing sebanyak 13 dan 10 kali lipat pada titer virus 0,01 dan 1.<sup>26</sup> Apabila dibandingkan dengan SARS-CoV-2, replikasi virus dapat dihambat sepenuhnya pada konsentrasi *glycyrrhizin* 0,5 mg/mL dan hanya diberikan pre- dan post-entri selama 48 jam.<sup>24</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa *glycyrrhizin* memiliki efektivitas yang lebih tinggi pada SARS-CoV-2 dibandingkan pada virus H5N1.

Selanjutnya, pada studi *in vitro* yang dilakukan oleh Van de Sand (2021) terdapat sedikit perbedaan antara efektivitas *glycyrrhizin* terhadap replikasi SARS-CoV-2 apabila diberikan dua kali (sebelum dan sesudah entri (0,5 mg/mL)) dibandingkan hanya diberikan sekali (setelah entri (1,0 mg/mL)).<sup>24</sup> Hal ini mengindikasikan adanya afinitas yang lebih tinggi *glycyrrhizin* terhadap target protein di luar virus. Namun, studi *in silico* yang dilakukan oleh Vardhan *et al.* (2020) menemukan bahwa meskipun energi ikatan *glycyrrhizin* terhadap reseptor ACE2 dan protein *spike* tinggi (-9,5 dan -9,3 kcal/mol), kemampuan ikatan terbaik senyawa ini adalah pada RNA *polymerase* (-9,9 kcal/mol) yang terletak di dalam sel inang.<sup>20</sup> Berbeda dengan Vardhan *et al.*, studi lain mendukung hasil penelitian Van de Sand, di mana *glycyrrhizin* menunjukkan ikatan pada kompleks protein *spike* dan reseptor ACE2 sebesar -10,9 kcal/mol, lebih tinggi dibandingkan dengan target protein lain di dalam sel.<sup>27</sup> Data ini mengindikasikan *glycyrrhizin* memiliki kemampuan yang lebih tinggi untuk menghambat protein *spike* atau reseptor ACE2.

Kejadian *cytokine storm* atau badai sitokin yang menyebabkan prognosis lebih buruk pada pasien COVID-19, berkaitan erat dengan respon imun dan proses inflamasi berlebihan tubuh terhadap infeksi virus. Senyawa-senyawa seperti *glabridin*, *glycyrrhizin*, *licochalcone A*, *glycyrol*, dan *18β-glycyrrhetic acid* menunjukkan potensi yang baik dalam mencegah *cytokine storm* antara lain dengan menghambat mediator inflamasi (NO, iNOS, p65, NF-κB, MMP, dan COX-2), sitokin pro-inflamasi (IL-6, IL-1β, TNF-α, dan IFN-γ),

HMGB1, dan bekerja pada jalur pensinyalan inflamasi seperti MAPK.<sup>14,16,18</sup> Akar manis juga dapat meregulasi sistem imun dengan menurunkan populasi sel T penghasil IFN-γ dan faktor transkripsinya (Tbet), CAM, serta senyawa kemokin (IP-10, CCR3, dan CCL) yang berperan penting dalam ekstrasvasi dan infiltrasi sel imun ke lokasi infeksi.<sup>19</sup> Selain itu, akar manis juga dapat menghambat kanal Kv1,3 yang dibutuhkan untuk aktivasi limfosit T, proliferasi, dan sekresi IL-2;<sup>13</sup> mengurangi hipersekresi mukus pada saluran pernapasan dengan menghambat ekspresi gen MuC5ac, dan bekerja sebagai antioksidan dengan meningkatkan enzim antioksidan *glutathione*, *superoxide dismutase* dan *catalase*.<sup>14,17</sup>

Secara khusus, *glycyrrhizin* yang ditemukan aktif secara *in vitro* dalam menghambat replikasi SARS-CoV-2,<sup>24</sup> bekerja sebagai anti-inflamasi dengan berikatan pada HMGB1.<sup>18</sup> Protein pada nukleus ini apabila berikatan pada reseptornya akan memicu terjadi respons inflamasi berupa sekresi sitokin pro-inflamasi.<sup>18,19</sup> Senyawa aktif akar manis yaitu *glycyrrhizin* ditemukan mampu menurunkan kadar HMGB1 dan salah satu reseptornya yaitu RAGE.<sup>28</sup> Selain itu, ikatan yang terbentuk antara *glycyrrhizin* pada HMGB1 juga dilaporkan dapat menghambat kerja enzim polimerase virus influenza dan proses autofagositosis sel makrofag paru sehingga menekan replikasi virus dan menurunkan kemampuan virus untuk menghindari respons imun manusia.<sup>29</sup>

Saat ini, terapi utama yang digunakan dalam kondisi *cytokine storm* adalah pemberian kortikosteroid. Pada pandemi SARS, kortikosteroid juga digunakan secara luas pada pasien dengan *cytokine storm* dan terutama diindikasikan untuk terapi *respiratory distress*.<sup>30</sup> Obat ini memiliki kemampuan untuk menekan respon imun tubuh secara sepenuhnya atau supresi imun global, yang dapat menghambat proses inflamasi berlebihan.<sup>30,31</sup> Sayangnya, hal ini secara bersamaan juga menekan kemampuan imun tubuh untuk menyebabkan *clearance* virus oleh sel imun sitotoksik seperti sel *natural killer* (NK), limfosit T, dan sel dendritik; sehingga dapat memperparah kondisi pasien COVID-19.<sup>30</sup>

Berdasarkan analisis artikel yang dilakukan, tidak ditemukan adanya pengaruh *glycyrrhizin* terhadap kerja sel imun seperti sel *natural killer* (NK) dan sel dendritik. Kedua sel ini merupakan bagian penting dari sistem imun yang dibutuhkan dalam klirens virus pada kondisi *cytokine storm*, dimana SARS-CoV-2 mampu menghindari kerja sel imun fagosit seperti makrofag dan neutrofil.<sup>32</sup>



Bila sel NK dan sel dendritik tersedia, *glycyrrhizin* mampu menghasilkan supresi imun parsial, dengan menghambat respon inflamasi berlebihan sambil tetap mempertahankan aktivitas sel-sel imun yang dibutuhkan untuk klirens virus sehingga mampu mencegah perbanyakan virus dan perburukan kondisi pasien COVID-19.<sup>30,31</sup> Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menguji efektivitas tanaman akar manis pada *cytokine storm*, meskipun, terdapat potensi tanaman ini menjadi agen imunodulator parsial dan anti-inflamasi yang baik dalam terapi COVID-19.

*Glycyrrhizin* dikenal sebagai senyawa yang aman dan dikategorikan ‘*Generally Regarded as Safe*’ oleh Food and Drug Administration (FDA).<sup>31</sup> Efek samping penggunaan *glycyrrhizin* dalam dosis tinggi dan jangka waktu yang lama adalah sindroma kelebihan mineralokortikoid seperti hipertensi, edema, dan aritmia, yang dapat dihindari dengan monitor kondisi pasien secara teratur sesudah pemberian dosis *glycyrrhizin* dan penghentian dosis apabila muncul efek samping.<sup>8,10,31</sup> Sedangkan kortikosteroid yang digunakan dalam terapi *cytokine storm*, apabila dikonsumsi dalam waktu lama dan dosis yang tinggi dapat menyebabkan efek samping yang berat yaitu nekrosis kaput femur.<sup>30</sup> Jika dibandingkan dengan kortikosteroid, *glycyrrhizin* memiliki efek samping yang lebih ringan sehingga memungkinkan penggunaan yang lebih lama.<sup>8,10,31</sup> Lebih lanjut, suatu studi menunjukkan mutasi pada gen HSD11B2 menyebabkan kerentanan lebih tinggi seseorang untuk mengalami efek samping dari konsumsi *glycyrrhizin*.<sup>10</sup> Konsumsi senyawa ini juga tidak dianjurkan pada ibu hamil dan menyusui karena diduga dapat menyebabkan penurunan berat badan dan malformasi fetus.<sup>8</sup>

Salah satu artikel yang ditinjau dalam *literature review* ini menetapkan bahwa *glycyrrhizin* tidak sesuai dengan kriteria yang dibutuhkan obat karena bioavailabilitas yang rendah dan sitotoksitas yang tinggi.<sup>22</sup> *Glycyrrhizin* yang diberikan dalam dosis 1.500 mg per oral pada manusia sehat, memiliki konsentrasi plasma 4 mg/mL setelah 24 jam, lebih dari empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan EC<sub>50</sub> yang diperlukan untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2.<sup>24</sup> Berbagai hasil penelitian lain juga menunjukkan bahwa *glycyrrhizin* merupakan senyawa dengan *drug-likeness* dan polaritas yang baik, tidak menyebabkan apoptosis sel (hingga konsentrasi tertinggi yang diuji), dan secara *in vitro* maupun *in vivo* aman.<sup>20,24,30</sup> Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi efektif *glycyrrhizin* sebagai

antivirus dapat dicapai dan ditoleransi dengan baik oleh manusia.

Melalui analisis 13 artikel yang dilakukan, diketahui akar manis menunjukkan potensi yang baik sebagai antivirus, anti-inflamasi dan imunomodulasi. Akan tetapi, ada beberapa hal yang perlu menjadi perhatian, antara lain adalah sedikitnya artikel yang menguji aktivitas antivirus akar manis terhadap SARS-CoV-2 secara *in vitro* dan *in vivo*. Metode penelitian yang umumnya dilakukan adalah studi *in silico*, dimana digunakan simulasi komputer yang memprediksikan karakteristik biokimia dan patofisiologis senyawa akar manis, dengan melihat kemampuan ikatan senyawa tersebut pada *binding site* protein, aktivitas farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi), dan *drug-likeness* (prediksi bioavailabilitas).<sup>33,34</sup> Meskipun jenis studi ini memiliki bukti ilmiah yang baik, penelitian tipe ini tidak dapat menilai interaksi senyawa tersebut di dalam makhluk hidup secara nyata dan hanya memprediksi afinitas senyawa akar manis dengan target protein SARS-CoV-2 melalui energi yang digunakan. Hanya satu penelitian yang ditemukan menguji efektivitas *glycyrrhizin* secara *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 sehingga membutuhkan evaluasi lebih lanjut.

Selain itu, agen antivirus yang digunakan sebagai kontrol dalam studi mengenai kemampuan antivirus akar manis sangat beragam.<sup>12,21,22</sup> Obat yang digunakan seperti oseltamivir, lopinavir, ribavirin, remdesivir, favipiravir dan hidroksiklorokuin memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda terhadap SARS-CoV-2 sehingga sulit untuk menentukan efektivitas senyawa akar manis sebagai antivirus dibandingkan dengan agen antivirus yang kini ada di pasaran. Saat ini, satu-satunya agen antivirus yang disetujui oleh FDA untuk digunakan dalam terapi COVID-19 adalah remdesivir.<sup>35</sup> Obat ini sendiri bekerja dengan menghambat *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) yang berperan dalam proses replikasi materi genetik SARS-CoV-2.<sup>36</sup> *Glycyrrhizin* juga telah dilaporkan dapat menghambat enzim ini dengan baik dalam studi *in silico*.<sup>21</sup> Namun, penelitian yang membandingkan efektivitas *glycyrrhizin* dan remdesivir sebagai inhibitor enzim polimerase terhadap SARS-CoV-2 belum ada.

## Simpulan

Senyawa aktif akar manis *glycyrrhizin* memiliki mekanisme kerja terbaik sebagai antivirus karena bekerja secara luas pada beragam

target protein SARS-CoV-2 dan menunjukkan aktivitas inhibisi yang signifikan secara *in silico* dan *in vitro*. Sementara itu, *main protease* atau 3CLpro merupakan target terapi SARS-CoV-2 terbaik karena sifatnya yang tidak terpengaruh mutasi dan dapat dihambat oleh *glycyrrhizin* secara *in vitro*. Selain itu, *glycyrrhizin* menghambat inflamasi dengan bekerja secara langsung pada HMGB1 dan reseptor RAGE sehingga mencegah terjadinya respon inflamasi yang dipicu oleh faktor transkripsi NF- $\kappa$ B. Akar manis dapat menghambat terjadinya respons imun dan proses inflamasi berlebihan melalui berbagai mekanisme tanpa memengaruhi kerja sel *natural killer* (NK) dan sel dendritik sehingga berpotensi digunakan sebagai agen anti-inflamasi dan imunomodulator dalam terapi COVID-19.

#### Daftar Pustaka

- Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q, et al. A scoping review of 2019 novel coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. 2020;1–12.
- Kemendes RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian corona virus disease (Covid-19). Direktorat Jenderal Pencegah dan Pengendali Penyakit. 2020;135.
- WHO. Statement on the second meeting of the international health regulations emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 2020.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi terkini perkembangan coronavirus disease (COVID-19) 25 Maret 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-25-maret-2021>
- Regan H. Confidence in Chinese vaccines has taken a hit. But as coronavirus cases grow, some countries are still pushing ahead [Internet]. CNN. 2021 [cited 2021 Mar 27]. Available from: <https://edition.cnn.com/2021/01/17/asia/sinovac-vaccine-asia-efficacy-intl-hnk/index.html>
- Salehi B, Konovalov DA, Fru P, Kapewangolo P, Peron G, Ksenija MS, et al. Areca catechu—from farm to food and biomedical applications. *Phyther Res* [Internet]. 2020 Sep 11;34(9):2140–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6665>
- Salehi B, Zakaria ZA, Gyawali R, Ibrahim SA, Rajkovic J, Shinwari ZK, et al. Piper species: A comprehensive review on their phytochemistry, biological activities and applications. *Molecules* [Internet]. 2019 Apr 7;24(7):1364. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/7/1364>
- Kao T, Wu C, Yen G. Bioactivity and potential health benefits of licorice. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62(3):542–53.
- Yang F, Zhang Y, Tariq A, Jiang X, Ahmed Z, Zhihao Z, et al. Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phyther Res.* 2020;34(12):3124–36.
- Yang R, Wang LQ, Yuan BC, Liu Y. The Pharmacological activities of licorice. *Planta Med.* 2015;81(18):1654–69.
- Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2015;5(4):310–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.005>
- Dao TT, Nguyen PH, Lee HS, Kim E, Park J, Lim S II, et al. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata*. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2011;21(1):294–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.11.016>
- Fu XX, Du LL, Zhao N, Dong Q, Liao YH, Du YM. 18 $\beta$ -Glycyrrhetic acid potently inhibits Kv1.3 potassium channels and T cell activation in human Jurkat T cells. *J Ethnopharmacol.* 2013;148(2):647–54.
- Chu X, Jiang L, Wei M, Yang X, Guan M, Xie X, et al. Attenuation of allergic airway inflammation in a murine model of asthma by Licochalcone A. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(6):653–61.
- Yang N, Patil S, Zhuge J, Wen MC, Bolleddula J, Doddaga S, et al. *Glycyrrhiza uralensis* flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI™, inhibit memory Th2 responses *in vitro* and *in vivo*. *Phyther Res.* 2013;27(9):1381–91.
- Fu Y, Zhou H, Wang S, Wei Q. Glycyrol suppresses collagen-induced arthritis by regulating autoimmune and inflammatory responses. *PLoS One.* 2014;9(7):1–9.
- Li P, Li Y, Jiang H, Xu Y, Liu X, Che B, et al. Glabridin, an isoflavan from licorice root, ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like

- inflammation of BALB/c mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;59(April):243–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.018>
18. Wang Y, Zhang Y, Peng G, Han X. Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;60:9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.029>
  19. Yang EJ, Song IS, Song KS. Ethanol extract of *Glycyrrhizae radix* modulates the responses of antigen-specific splenocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Phytomedicine* [Internet]. 2019;54:56–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.189>
  20. Vardhan S, Sahoo SK. In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19. *Comput Biol Med* [Internet]. 2020;124:103936. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32738628>
  21. Sinha SK, Prasad SK, Islam MA, Gurav SS, Patil RB, AlFaris NA, et al. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2020;0(0):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1779132>
  22. Hejazi II, Beg MA, Imam MA, Athar F, Islam A. Glossary of phytoconstituents: Can these be repurposed against SARS CoV-2? A quick in silico screening of various phytoconstituents from plant *Glycyrrhiza glabra* with SARS CoV-2 main protease. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2021 Apr;150(January):112057. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33592201>
  23. Aishwarya S, Gunasekaran K, Sagaya Jansi R, Sangeetha G. From genomes to molecular dynamics - A bottom up approach in extrication of SARS CoV-2 main protease inhibitors. *Comput Toxicol (Amsterdam, Netherlands)* [Internet]. 2021 May;18:100156. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33532671>
  24. Van de Sand L, Bormann M, Alt M, Schipper L, Heilingloh CS, Todt D, et al. Glycyrrhizin effectively neutralizes SARS-CoV-2 in vitro by inhibiting the viral main protease. *bioRxiv*. 2020;1–10.
  25. Tan Q, Duan L, Ma Y, Wu F, Huang Q, Mao K, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020;104(January):104257. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32927129>
  26. Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Leutz A, Doerr HW, et al. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. *PLoS One*. 2011;6(5).
  27. Cheke RS, Narkhede RR, Shinde SD, Ambhore JP, Jain PG. Natural product emerging as potential sars spike glycoproteins-ace2 inhibitors to combat COVID-19 attributed by in-silico investigations. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021;11(3):10628–39.
  28. Wang Y, Zhang Y, Peng G, Han X. Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;60(January):9–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.029>
  29. Bailly C, Vergoten G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020;214:107618. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107618>
  30. Luo P, Liu D, Li J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;55(6):105995. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105995>
  31. Murck H. Symptomatic protective action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 infection? *Front Immunol*. 2020;11(May):1–5.
  32. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017. p. 529–39.
  33. Ali A, Badawy MEI, Shah R, Rehman W, El

- Y. Synthesis, characterization and in-silico ADMET screening of mono- and dihydrazides and hydrazones. *Pelagia Res Libr Der* [Internet]. 2017;8(4):446–60. Available from: [www.pelagiaresearchlibrary.com](http://www.pelagiaresearchlibrary.com)
34. Jean-Quartier C, Jeanquartier F, Jurisica I, Holzinger A. In silico cancer research towards 3R. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–12.
35. FDA. FDA approves first treatment for COVID-19 | FDA [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
36. Kocic G, Hillen HS, Tegunov D, Dienemann C, Seitz F, Schmitzova J, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun* 2021 121 [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2021 Aug 30];12(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20542-0>