

Mekanisme Immunostimulan dan Keamanan Penggunaan Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dalam Upaya Pencegahan Infeksi Sars-CoV-2

Luthfi Afdhalul Ihsan, Yani Lukmayani, Reza Abdul Kodir

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: sanchezelihsan@gmail.com

ABSTRACT: The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 occurred at the end of 2019 in China. COVID-19 has content with SARS-CoV and MERS-CoV taxonomically, structurally, and causes respiratory distress. COVID-19 originates from bats and transmits to the human body and infects via ACE2 receptors. One of the efforts to prevent the virus is by increasing the body's immunity using immunostimulating herbs. Noni (*Morinda citrifolia* L.) is a herbal plant that is easily found in Indonesia and tries to increase body immunity. The purpose of this research is to look at the safety and security of noni in an effort to prevent COVID-19 infection. The research method used is a literature review using primary data sources in the form of national and international journals. The results showed that noni has immunostimulatory activity by increasing the number of T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, and leukocytes in the body and is safe to use without serious side effects. Further clinical research is needed to prove the benefits and safety in efforts to prevent SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, *Morinda citrifolia*, SARS-CoV-2, immunostimulant

ABSTRAK: Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 terjadi pada akhir tahun 2019 di China. COVID-19 memiliki kesamaan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV secara taksonomi, struktur, dan menyebabkan gangguan pernafasan. COVID-19 berasal dari kelelawar dan bertransmisi ke tubuh manusia dan menginfeksi melalui reseptor ACE2. Salah satu upaya mencegah infeksi virus dengan meningkatkan imunitas tubuh menggunakan herba imunostimulan. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan salah satu tanaman herbal yang mudah ditemukan di Indonesia dan berpotensi untuk meningkatkan imunitas tubuh. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui mekanisme dan keamanan mengkudu dalam upaya pencegahan infeksi COVID-19. Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review* dengan menggunakan sumber data primer berupa jurnal nasional dan internasional. Hasil penelitian menunjukkan mengkudu memiliki aktivitas imunostimulan dengan meningkatkan jumlah limfosit T, limfosit B, sel NK, dan leukosit pada tubuh serta aman digunakan tanpa efek samping yang serius. Diperlukan penelitian klinis lebih lanjut untuk membuktikan manfaat dan keamanan mengkudu dalam upaya mencegah infeksi SARS-CoV-2.

Kata Kunci: COVID-19, *Morinda citrifolia*, SARS-CoV-2, immunostimulant

1 PENDAHULUAN

Mayoritas negara di dunia, termasuk Indonesia sedang mengalami masa pandemi COVID-19. COVID-19 atau Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS CoV-2) merupakan virus yang menjadi perhatian dunia dan telah menyebar secara global. Pada Desember 2019, COVID-19 pertama kali menyebar di Wuhan, China. Per Juni 2020, telah tercatat jutaan manusia yang telah terinfeksi dan ratusan ribu manusia yang meninggal disebabkan oleh COVID-19 di seluruh negara.

COVID-19 memiliki kesamaan dengan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

(SARS-CoV) dan Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) berdasarkan genom, secara taksonomi termasuk dalam family Coronaviridae, dan menyebabkan infeksi saluran nafas. SARS-CoV muncul pertama kali pada tahun 2002 di China dan Hongkong yang menginfeksi 8422 orang dan menyebabkan 916 orang meninggal. Beberapa tahun selanjutnya, MERS-CoV muncul di Arab Saudi pada tahun 2012 yang menginfeksi 2494 orang dan menyebabkan 858 orang meninggal. Tingkat kematian pada kasus SARS-CoV sebesar 11% dan pada kasus MERS-CoV sebesar 34%. (Singhal, 2020: 281-286).

Dalam upaya menangani COVID-19, selain dengan terapi penyembuhan, dapat dilakukan dengan upaya pencegahan infeksi dengan meningkatkan imunitas tubuh. Imunitas merupakan respon tubuh terhadap infeksi dan penyakit yang masuk ke dalam tubuh. Antibodi merupakan bentuk imunitas tubuh yang akan menyerang dan mempertahankan tubuh dari antigen seperti bakteri dan virus. Salah satu cara untuk meningkatkan imunitas tubuh dengan menggunakan tanaman herbal.

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan salah satu tanaman herbal yang mudah ditemukan di Indonesia. Tanaman ini dapat dimanfaatkan dari buah, daun, dan biji. Mengkudu dipercaya dapat meningkatkan imunitas tubuh dan memiliki aktivitas immunostimulan pada limfosit T dan B yang dapat membantu meningkatkan kekebalan tubuh dari infeksi. Potensi mengkudu inilah yang dapat dikategorikan sebagai kandidat tanaman herbal yang dapat mencegah infeksi COVID-19 (Manjula, *et al.* 2016:329).

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan permasalahan yaitu bagaimana mekanisme immunostimulan mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dalam upaya pencegahan infeksi virus COVID-19 dan bagaimana keamanan mengkudu dalam membantu pencegahan infeksi COVID-19.

Tujuan dari review jurnal ini berdasarkan rumusan masalah diatas adalah mengetahui mekanisme mengkudu dalam upaya pencegahan infeksi COVID-19 dan mengetahui keamanan mengkudu dalam upaya pencegahan infeksi COVID-19.

Manfaat yang dapat diperoleh dari review jurnal ini adalah dapat memberi informasi kepada masyarakat bahwa mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dapat dimanfaatkan untuk membantu mencegah infeksi COVID-19 dan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk terkait khasiat dan keamanan mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) untuk mencegah infeksi COVID-19.

2 LANDASAN TEORI

COVID-19

COVID-19 (SARS-CoV-2) termasuk ke dalam family Coronaviridae dan ordo Nidovirales. Virus ini memiliki ukuran yang kecil dengan diameter sebesar 65–125 nm dan memiliki RNA rantai tunggal berukuran 26-32kbs. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, salah satunya

adalah kelelawar. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus HKU1, Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (Shereen *et al.*, 2020:92 ; Susilo dkk. 2020:46).

Ada banyak kesamaan SARS-CoV-2 dengan SARS-CoV. Menggunakan pemodelan computer dapat ditemukan bahwa protein SARS-CoV-2 dan SARS-CoV memiliki struktur 3-D yang hampir identik. Protein SARS-CoV memiliki afinitas kuat terhadap ACE2 manusia, berdasarkan studi interaksi biokimia dan analisis struktur kristal. SARS-CoV-2 dan protein SARS-CoV memiliki 76,5% kesamaan identitas dalam urutan asam amino dan SARS-CoV-2 dan protein SARS-CoV memiliki tingkat tinggi homologi (Zhang, *et al.*, 2020).

Sebelum dilanda pandemi COVID-19, dunia telah dilanda oleh pandemi coronavirus sebanyak 2 kali. Persilangan virus betacorona hewan dengan manusia telah menjadi penyakit parah. Pada tahun 2002 ketika coronavirus baru dari genera beta yang berasal dari kelelawar bertransmisi ke manusia di provinsi Guangdong di Cina. Virus ini disebut sebagai dengan Severe Acute Respiratory Coronavirus (SARS-CoV) yang menyerang saluran pernafasan akut yang menyebabkan 8422 orang kebanyakan di Cina dan Hong Kong dan menyebabkan kematian 916 orang dengan angka kematian hampir 11%. Kemudian pada tahun 2012, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) yang berasal dari kelelawar, muncul di Arab Saudi melalui perantara unta telah menginfeksi 2494 orang dan menyebabkan kematian 858 orang dengan tingkat kematian 34% (Singhal, 2020: 281-286).

Penyebaran COVID-19 diawali dari kelelawar (*primary host*) yang dikonsumsi oleh manusia. Secara tidak langsung orang yang memakan kelelawar tersebut menjadi pelantara virus dari kelelawar kepada manusia yang lainnya atau bisa karena kontak langsung antara manusia dengan kelelawar. Manusia (*human host*) yang tidak mengetahui dirinya membawa virus corona berinteraksi dengan manusia yang lain. Hal

tersebut menyebabkan virus menyebar kepada masyarakat. COVID-19 dapat menginfeksi semua kalangan umur. Penyebaran bisa terjadi dari *droplet* manusia saat batuk atau bersin. Dari *droplet* tersebut virus dapat menyebar jika terkena manusia (Shereen, *et al.*, 2020:91; Singhal, 2020: 281-286).

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

Mengkudu telah dimanfaatkan sebagai buah-buahan digunakan secara tradisional oleh penduduk asli Polinesia untuk mengobati diabetes, tekanan darah tinggi, kanker, cedera, radang sendi, gangguan pencernaan, arteriosklerosis, nyeri, dan kepikunan. Selain itu, buah mengkudu juga telah digunakan sebagai obat halitosis, infeksi bakteri dan cacing, luka penyembuhan, kram menstruasi, radang sendi, lambung dan oral borok, sakit gigi, dan gangguan pencernaan (Nayak *et al.*, 2010:724).

Selain itu, mengkudu juga dapat meningkatkan imunitas tubuh. Beberapa penelitian ilmiah telah menunjukkan bahwa mengkudu menunjukkan potensi imunostimulan. Mengkudu dapat menstimulasi aktivitas sel T dan sel B dalam tubuh sehingga dapat mencegah antigen menempel pada sel tubuh. Selain itu, mengkudu menunjukkan efek imunomodulasi dengan mengaktifkan reseptor CB2, dan menekan interleukin-4, serta meningkatkan produksi sitokin gamma interferon. (Abou Assi, *et al.*, 2015:704 ; Manjula, *et al.*, 2016:329).

3 METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review* dengan menggunakan sumber data primer berupa jurnal nasional dan internasional. Data diperoleh dengan melakukan pencarian jurnal penelitian yang dipublikasikan di internet menggunakan *search engine* Google Scholar dengan kata kunci: COVID-19, *Morinda citrifolia*, SARS-CoV-2, imunostimulan. Data yang dikumpulkan akan melalui proses penyaringan dengan kriteria referensi merupakan jurnal nasional terindeks Sinta dan jurnal internasional dan berasal dari publikasi dalam 10 tahun terakhir (2010-2020). Pembahasan *literature review* disusun dengan sistematis deduktif yang diawali dengan penjelasan umum, pembahasan

rumusan masalah, membuat argumentasi dari pustaka, dan terakhir kesimpulan dari pembahasan.

4 PEMBAHASAN

COVID-19 dapat menyebar dan menginfeksi manusia masuk melalui reseptor ACE2 dan manifestasi klinis muncul setelah virus mengalami replikasi. Replikasi virus terjadi di tubuh inang (manusia). (Shereen, *et al.*, 2020:94).

Berdasarkan mekanisme replikasi virus COVID-19, terdapat keterkaitan reseptor ACE2 terhadap virus COVID-19. Reseptor ACE2 merupakan jalan masuk COVID-19 ke dalam tubuh manusia. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) adalah enzim yang menempel pada membran sel-sel di beberapa organ, seperti paru-paru, arteri, jantung, ginjal, dan usus.

Upaya untuk mencegah infeksi COVID-19 dapat dilakukan dengan meningkatkan imunitas tubuh. Salah satu cara untuk meningkatkan imunitas tubuh dengan menggunakan herba imunostimulan.

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan tanaman yang berpotensi sebagai herba imunostimulan untuk mencegah infeksi virus COVID-19. Buah dan daun dari tanaman mengkudu merupakan bagian yang dapat dimanfaatkan dalam meningkatkan imunitas tubuh (Almeida *et al.*, 2019:901).

Mengkudu berperan dalam memodulasi sistem imun tubuh (imunomodulator). Pada studi *in vitro*, mengkudu berpotensi untuk mengaktifkan reseptor cannabinoid 2 (CB2) dan menghambat reseptor cannabinoid 1 (CB1). Pada studi *in vivo*, mengkudu dapat meningkatkan sitokin interferon-gamma (IFN- γ) dan menekan produksi interleukin-4 (IL-4). (Palu *et al.*, 2008:504 ; Manjula *et al.*, 2016:330 ; Abou Assi *et al.*, 2015:13).

Menurut Nayak dan Mengi (2010:227), setelah dilakukan studi *in vitro*, ekstrak air dan ekstrak hidroalkohol buah mengkudu diuji menggunakan *MTT assay* dapat meningkatkan proliferasi limfosit T. Pada konsentrasi 0.5 mg/mL dan 1 mg/mL ekstrak air dan ekstrak hidroalkohol menunjukkan peningkatan yang signifikan pada % perubahan proliferasi. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak memiliki efek mitogenik pada limfosit T dan dapat menstimulasi imunitas tubuh.

imun dimulai ketika tikus diinjeksikan antigen BCG. Tubuh akan menstimulasi limfosit T yang menyebabkan limfosit T dan makrofag akan tertuju

Perlakuan	Konsentrasi (mg/mL)	% Perubahan Proliferasi
Ekstrak Air	0.25	7.5
	0.5	32.7
	1	36.4
Ekstrak hidroalkohol	0.25	0
	0.5	43.6
	1	54.5
Obat herbal Standar (<i>Withania somnifera</i>)	0.25	25.5

Tabel.1 Perubahan proliferasi limfosit T

Pada studi *in vivo*, ekstrak buah mengkudu diujikan pada tikus untuk melihat respon imun seluler. Ekstrak air dan ekstrak hidroalkohol mengkudu diberikan pada tikus dengan dosis 50, 100, dan 200 mg/kg. Untuk perbandingan, tikus diberi obat herbal standar yang dapat menstimulasi imun. Tikus yang diberikan immunosupresan sebagai kontrol 2 dan tikus yang tidak diberikan immunosupresan sebagai kontrol 1. Setelah diberikan ekstrak air dan ekstrak hidroalkohol, tikus diinjeksi antigen Bacillus Calmette Guerin

(BCG) pada bagian kaki.

Tabel.2 Respon imun seluler pada tikus

Berdasarkan Tabel.2, ekstrak hidroalkohol dan ekstrak air pada dosis 200 mg/kg memiliki peningkatan volume kaki tikus yang signifikan dengan pembandingan kontrol 1 sebagai tikus normal. Hal ini menunjukkan ekstrak mengkudu meningkatkan sistem imun pada tikus. Respon

pada antigen agar tidak menyebar lebih jauh. Akibat terjadi penumpukan limfosit T dan makrofag yang menyebabkan meningkatnya volume kaki tikus. (Nayak dan Mengi, 2010:728).

Tabel.3 Respon imun humoral

Ekstrak buah mengkudu dapat mempengaruhi respon imun humoral. Pada tabel.3 menunjukkan ekstrak hidroalkohol buah mengkudu dapat meningkatkan limfosit B ditandai dengan meningkatnya titer antibodi anti-SRBC. Hal ini menunjukkan ekstrak hidroalkohol buah mengkudu dapat meningkatkan limfosit B ditandai dengan meningkatnya titer antibodi anti-SRBC (Nayak dan Mengi, 2010:728).

Menurut Herlina (2017:2), daun mengkudu dapat meningkatkan jumlah leukosit. Ikan mas diberikan 3 perlakuan pada pakan selama 28 hari. Ekstrak daun mengkudu ditambahkan pada pakan dengan perlakuan A (0 gram ekstrak / kg pakan), perlakuan B (5 gram ekstrak/kg pakan), dan perlakuan C (10 gram ekstrak/kg pakan). Pada tabel.4 Ekstrak daun mengkudu memiliki aktivitas immunostimulan dengan meningkatkan jumlah leukosit. (Herlina, 2017:2).

Tabel.4 Nilai rata-rata leukosit pada ikan mas ($\times 10^5$ sel/mm³)

Menurut Murata et al (2014:446),

mengkudu dapat meningkatkan aktivitas sel Natural Killer (NK). Ekstrak mengkudu meningkatkan efek sitotoksik sel NK yang signifikan dibandingkan dengan kontrol (C) yang memberikan efek sitotoksik sel NK sebesar 2%.

Gambar.1 grafik % sitotoksik terhadap ekstrak mengkudu

Menurut Nayak dan Mengi (2009:251), ekstrak mengkudu dapat meningkatkan imunitas tubuh dengan menstimulasi pelepasan sitokin interleukin-6 (IL-6). Pelepasan IL-6 disebabkan teraktivasinya limfosit T oleh antigen Bacillus Calmette Guerin (BCG) pada tikus. Semakin besar dosis ekstrak, maka semakin meningkat serum IL-6. Pada dosis 200 mg/kg, serum IL-6 mengalami peningkatan yang signifikan dan melebihi peningkatan serum IL-6 yang ditimbulkan oleh tikus yang diberikan obat herbal standar (*Withania somnifera*).

Perlakuan	Dosis (mg/kg)	Tingkat Serum IL-6 (pg/mL)
Kontrol	-	75.04
Ekstrak	50	409.0
hidroalkohol	100	520.38
	200	910.82
Obat herbal		
Standar (<i>Withania somnifera</i>)	100	396.38

Tabel.5 Pengaruh ekstrak mengkudu terhadap serum IL-6

Antigen BCG diinduksi untuk meningkatkan jumlah limfosit T. Antigen BCG akan menginduksi respons sel Th1 yang mengarah untuk mensekresikan sitokin IL-2. IL-2 berperan sebagai autokrin faktor pertumbuhan untuk limfosit T dan dapat meningkatkan sekresi sitokin IL-6 oleh limfosit T. IL-6 berperan sebagai faktor diferensiasi pada limfosit B dan mengarah ke diferensiasi

terminal limfosit B menjadi immunoglobulin. (Nayak dan Mengi, 2009:252).

Berdasarkan penjelasan diatas, mengkudu pada bagian buah dan daun mempunyai efek meningkatkan imunitas (imunostimulan) dengan meningkatkan jumlah limfosit T, limfosit B, sel NK, dan leukosit. Selain itu, mengkudu dapat memodulasi sistem imun (imunomodulator) dengan meningkatkan pelepasan sitokin IL-2, IL-6, ifn-gamma, dan mengaktivasi reseptor CB2. Meningkatnya imunitas tubuh akan meminimalisir terinfeksi virus COVID-19.

Dalam penggunaan mengkudu sebagai herba imunostimulan mempunyai kelebihan dari herba imunostimulan lainnya dalam segi keamanan. Mengkudu tidak memberikan respon imun yang berlebihan atau menyebabkan efek samping autoimunitas. Target mengkudu terbatas pada imunitas seluler dan semestinya tidak memicu alergi atau reaksi peradangan. Dalam mencegah infeksi virus COVID-19, mengkudu tidak meningkatkan ACE2 yang merupakan media masuk virus. Hal ini merupakan efek sinergis dengan meningkatkan imunitas tubuh untuk melindungi dari infeksi virus COVID-19 dan tidak meningkatkan potensi terinfeksi virus COVID-19. Dengan demikian, mengkudu aman digunakan dalam upaya mencegah infeksi virus COVID-19 tanpa efek samping yang serius (Murata et al, 2014: 447).

5 KESIMPULAN

Herba imunostimulan mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dapat digunakan dalam upaya pencegah infeksi virus COVID-19 dengan meningkatkan imunitas tubuh (imunostimulan) serta aman dalam penggunaannya.

SARAN

Diperlukannya penelitian lebih lanjut pada uji klinis untuk membuktikan manfaat dan keamanan mengkudu sebagai imunostimulan dalam mencegah infeksi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

Abou Assi, R., Darwis, Y., Abdulbaqi, I.M., Khan, A.A., Vuanghao, L., & Laghari, M.H. (2015). *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and

- clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry* 10(5):691-707
- Almeida, É. S., Oliveira, D., & Hotza, D. (2019). Properties and Applications of *Morinda citrifolia* (Noni): A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 18:883-909
- Herlina, S. (2017). Efektivitas Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia*) untuk Meningkatkan Respon Imun Non Spesifik dan Kelangsungan Hidup Ikan Mas (*Cyprinus carpio*). *Jurnal Ilmu Hewani Tropika*. 6(1):1-4
- Manjula, N., Ali, M., and Kenganora, M. (2016). Health Benefits of *Morinda citrifolia* (Noni): A Review. *Pharmacognosy Journal* 8(4): 321-334
- Murata, K., Abe, Y., Futamura-Masuda, M., Uwaya, A., Isami, F., & Matsuda, H. (2014). Activation of Cell-mediated Immunity by *Morinda citrifolia* Fruit Extract and Its Constituents. *Natural Product Communications*, 9(4):445-450
- Nayak S., and Mengi S. (2009). Immunostimulant activity of the extracts and bioactives of the fruits of *Morinda citrifolia*. *Pharmaceutical Biology*. 47(3); 248–254.
- Nayak S., and Mengi S. (2010). Immunostimulant activity of Noni (*Morinda citrifolia*) on T and B lymphocytes. *Pharmaceutical Biology*. 48(7);724-731.
- Palu, A. K., Kim, A. H., West, B. J., Deng, S., Jensen, J., & White, L. (2008). The effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the immune system: Its molecular mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3), 502–506.
- Shereen, M. A., Khan, S., Khazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. (2020). COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. *Journal of Advanced Research* 24: 91–98
- Singhal, Tanu. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics* 87(4):281–286
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O., M., Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 7(1):45-67
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Medicine*.