

## Minyak kayu putih: Obat alami dengan banyak khasiat

### Abstrak

**Latar Belakang:** Minyak kayu putih adalah salah satu obat tradisional yang digunakan untuk penyakit saluran nafas seperti asma, sinusitis, dan paru-paru. *Eucalyptol* atau 1,8-Sineol merupakan bahan aktif dari minyak kayuputih biasa digunakan untuk mengobati peradangan saluran nafas. Penelitian secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa 1,8-Sineol memperlihatkan banyak khasiat. Tulisan ini bertujuan untuk mengulas secara sistematis dan komprehensif dari pustaka tentang kegunaan dari 1,8-Sineol sebagai bahan obat untuk berbagai penyakit.

**Metode:** Pustaka dikumpulkan Pub Med dan Google Scholar sampai dengan tanggal 27 Mei 2020, dengan kata kunci : *1,8-cineole, eucalyptol, respiratory, medicinal properties*

**Hasil:** Dari penelusuran literatur didapatkan 116 jurnal dari PubMed dan 51 jurnal dari Google Scholar, dan setelah duplikasi dihilangkan didapat 49 artikel untuk diulas. 1,8-Sineol bermanfaat untuk: a) anti inflamasi saluran nafas, b) anti inflamasi, c) anti mikroba, d) anti virus, e) anti kanker, f) anti spasmodik, g) analgesik, h) obat penenang, i) hipertensi, j) farmakokinetik.

**Kesimpulan :** Uji *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa 1,8-Sineol memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan. Untuk memperkuatnya diperlukan uji klinik pada manusia agar dapat dimanfaatkan oleh masyarakat.

**Kata kunci :** *1,8-cineole, eucalyptol, medicinal properties, respiratory*

## *Eucalyptus oil: A natural remedy with many benefits*

### Abstract

**Background:** In traditional medicine *Cajuput oil* is considered a remedy for respiratory such as asthma, sinusitis, and lung ailments. *Eucalyptol* or 1,8-Cineole which is an active ingredient of *Cajuput oil* is commonly used to treat airway inflammation. *In vivo* and *in vitro* 1,8-cineol research from various countries in the world shows many benefits. This article aims to systematically review the literature and summarize the comprehensive use of this 1,8-Cineole.

**Methods:** Data was collected by Pubmed and Google Scholar on May 27, 2020, with keywords: *1,8-cineole, eucalyptol, respiratory, medicinal properties*. To obtain additional data a manual search was performed using a reference list of included articles.

**Results:** From the literature search, 116 journals from Pubmed and 51 journals from Google Scholar were obtained, and after the duplication was removed, 49 journals were reviewed. The health benefits of 1,8-Cineole identified are: a) anti-inflammatory airway, b) anti-inflammatory, c) anti-microbial, d) anti-virus, e) anti-cancer, f) anti-spasmodic, g) analgesic, h) sedatives, i) hypertension, j) pharmacokinetics.

**Conclusion:** The available *in vitro* and *in vivo* evidence suggests that 1,8-cineol has many health benefits. However, since data on humans are rare, clinical trials in humans will be necessary to determine these effects.

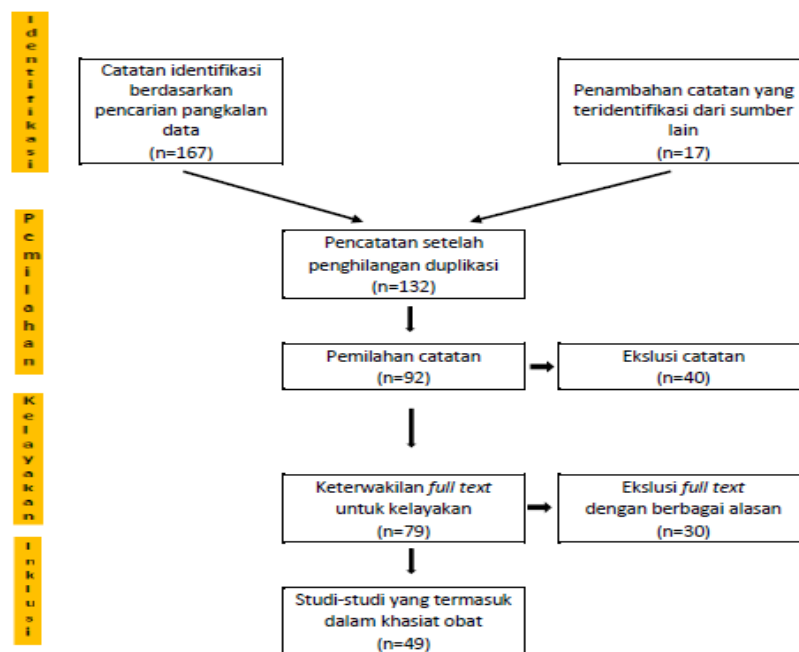
**Keywords:** *1,8-cineole, eucalyptol, medicinal properties, respiratory*

## Latar Belakang

*Eucalyptol* dengan nama lain 1,8-Sineol merupakan bahan aktif yang diisolasi dari tanaman kayuputih dengan cara destilasi. Menurut SNI (Standar Nasional Indonesia) no 06-3954-2006 minyak kayuputih (Cajuput oil) mengandung 50-65% 1,8-Sineol. Pemurnian senyawa 1,8-Sineol hingga mencapai kadar maksimum 85% dapat diperoleh melalui dua kali proses fraksinasi.<sup>1</sup> Bahan aktif 1,8-Sineol merupakan eter siklik dengan rumus empiris  $C_{10}H_{18}O$ , dalam perdagangan disebut “eucalyptol”, dengan kelarutan dalam air 3,5g/liter.<sup>2</sup> Berbagai tumbuhan yang menghasilkan minyak esensial dengan kandungan 1,8-Sineol, antara lain: *Eucalyptus globulus* Labill (85,82%)<sup>3</sup>, *Melaleuca leucadendra* (72,11%)<sup>4</sup>, *Eucalyptus globulus* (85,8%)<sup>5</sup>, *Rosmarinus officinalis* (50,49%)<sup>6</sup> *Zingiber officinale* (minyak jahe) (17,89%)<sup>7</sup>, dan *Artemisia kermanensis* Podl. (16%)<sup>8</sup>. Di Indonesia pemakaian minyak kayuputih lazim digunakan dari bayi sampai dewasa. Umumnya minyak kayu putih diaplikasikan dengan cara dioleskan dan inhalasi. Ada juga kapsul yang berisi 100mg dan 200 mg 1,8-Sineol. Bentuk sediaan lainnya ialah sediaan berupa permen kayuputih. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menghimpun informasi dari pustaka tentang manfaat 1,8 sineol untuk penyembuhan berbagai penyakit sistemik.

## Metode

Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan dari; PubMed, dan Google Scholar untuk artikel penelitian yang diterbitkan sebelum 27 Mei 2020. Penulis menggunakan judul dan kata kunci *eucalyptol* dan *1,8 Cineole*. Hasilnya dibatasi untuk artikel penelitian, terutama dalam Bahasa Inggris. Selanjutnya artikel yang diperoleh ditapis dengan memperhatikan relevansi dan duplikasi dari artikel tersebut. Artikel yang tersisa disaring di tahap terakhir dengan membaca teks lengkap dan yang tidak memenuhi kriteria inklusi dikeluarkan. Untuk mendapatkan tambahan data, dilakukan pencarian manual dengan menggunakan referensi daftar artikel yang disertakan. Sedapat mungkin mengambil kutipan dari artikel yang diambil selama pencarian literatur dan disaring lagi. untuk kemungkinan inklusi. Pencarian literatur menggunakan kriteria pencarian di atas mengidentifikasi sejumlah artikel berikut ini; PubMed (n = 116), Google Scholar (n = 51). Tujuh belas tambahan artikel diidentifikasi dengan mencari secara manual daftar referensi dan kutipan. Setelah menghapus duplikat jumlah total artikel termasuk dalam ulasan ini adalah 49. Strategi pencarian dirangkum dalam Gambar 1.



Gambar 1: Strategi pencarian jurnal

## Hasil

### Manfaat minyak kayu putih untuk pengobatan saluran nafas

Penyakit inflamasi saluran nafas seperti rinosinusitis, penyakit paru obstruktif kronik, atau asma bronkial berhubungan dengan hipersekresi mukus pada permukaan epitel saluran nafas. 1,8-Sineol merupakan senyawa monoterpen yang mempunyai khasiat sebagai anti inflamasi dan antioksidan. Biasanya digunakan untuk mengobati gangguan saluran nafas. Pada penelitian secara *ex vivo* ternyata 1,8-Sineol dapat menurunkan jumlah mukus dalam sel goblet, dan juga mengurangi ekspresi gen MUC2 dan MUC19 yang berkaitan dengan aktifitas NF- $\kappa$ B. Oleh karena itu 1,8-Sineol dapat dianjurkan sebagai obat untuk menurunkan hipersekresi mukus karena infeksi bakteri.<sup>9</sup>

Pada percobaan dengan hewan coba mencit yang diberi endotoksin lipopolisakarida, ternyata 1,8-Sineol dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , kappa B (NF- $\kappa$ B) p65, reseptor 4 (TLR4), dan menurunkan aktifitas myeloperoksidase dalam jaringan paru serta meningkatkan kadar IL-10. Dengan demikian 1,8-Sineol dapat menghambat inflamasi paru akut.<sup>10</sup> Pada mencit yang diinfeksi oleh virus influenza tipe A, ternyata 1,8-Sineol dapat mengurangi kadar IL-4, IL-5, IL-10, dan MCP-1 pada cairan di hidung dan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  pada jaringan paru. 1,8-Sineol dapat mengurangi ekspresi NF- $\kappa$ B p65, ICAM-1, dan VCAM-1 pada jaringan paru. Dengan demikian, 1,8-Sineol dapat melindungi dari infeksi virus influenza dengan cara mengurangi inflamasi paru.<sup>11</sup> Penelitian pada hewan coba marmot juga diketahui bahwa 1,8-Sineol mengurangi hiper responsif dan inflamasi saluran nafas.<sup>12</sup> 1,8-Sineol yang diberikan pada tikus setelah paru-parunya rusak karena terpapar asap tembakau, ternyata menurunkan inflamasi, TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1 dan ekspresi mRNA.<sup>13</sup> 1,8-Sineol dapat menekan inflamasi pada kerusakan paru-paru akut dengan mengurangi ekspresi MMP-9 melalui jalur *ERK-dependent NF- $\kappa$ B*.<sup>14</sup>

1,8-Sineol dapat mempotensiasi kontraksi otot polos trakea melalui aktivasi saluran TRPM8 dan efek relaksasi dengan cara menghambat L-type VGCC.<sup>15</sup> Vaksin influenza yang diberikan bersama dengan 1,8-Sineol (12,5mg/kg) pada hewan coba tikus akan meningkatkan keamanan, mengurangi inflamasi, dan kematian.<sup>16</sup> 1,8-Sineol sebagai anti inflamasi non steroid berpotensi menekan inflamasi pada saluran nafas dan meningkatkan efisiensi steroid yang diberikan pada COPD.<sup>17</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai anti inflamasi

Penelitian dilakukan pada mencit dengan kondisi pankreatitis akut dimana terjadi kerusakan histologis, odem pankreas, aktifitas MPO dan MDA, dan penurunan GSH. 1,8-Sineol meningkatkan kadar anti inflamasi sitokin IL-10 untuk menghambat stres oksidatif, sehingga bermanfaat untuk penderita pankreatitis akut.<sup>18</sup> Proses inflamasi merupakan salah satu sebab penyakit Alzheimer. Inflamasi sel-sel yang diinduksi akan berkurang setelah diberikan 1,8-Sineol, dimana kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan ekspresi of NOS-2, COX-2 dan NF- $\kappa$ B akan turun.<sup>19</sup> Penelitian pada penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, dapat diobati dengan 1,8-Sineol yang bersifat antioksidan terhadap *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara mempertahankan jumlah sel-sel dan morfologinya. Selain itu, 1,8-Sineol menghambat produksi ROS intraseluler dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti katalase (CAT), superoksid dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx), glutathione reduktase (GR) and heme-oksigenase 1 (HO-1). Apoptosis berkurang karena pengurangan aktifitas *reactive oxygen species* (ROS) yang disebabkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>20</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai anti mikroba

1,8-Sineol dapat menghambat proliferasi bakteri dan pertumbuhan biofilm (agrA, SarA and  $\sigma$ B) dari mikroba *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Moraxella catarrhalis*.<sup>21</sup> Aktivitas 1,8-Sineol terhadap berbagai bakteri antara lain: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli*. Sensitivitas terbesar ditunjukkan oleh *Micrococcus flavus*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* lpcA (MIC = 0,83 mg / mL), sedangkan resistensi tertinggi ditunjukkan oleh *E. coli* (ATTC

25922) dan *S. epidermidis*.<sup>22</sup> Minyak esensial varietas *E. maideni*, *E. astrengens*, *E. cinerea*, *E. bicostata* mempunyai khasiat terhadap antibakteri *Listeria ivanovii* and *Bacillus cereus* sehingga dapat digunakan untuk bahan makanan dan obat.<sup>23</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai anti virus

Pada penelitian *in silico*, *Eucalyptol* atau 1,8-Sineol berpotensi sebagai penghambat infeksi Covid-19 dengan cara berikatan dengan proteinase Covid-19. Kompleks Mpro-*eucalyptol* membentuk interaksi hidrofob, interaksi ikatan hidrogen dan interaksi ionik yang kuat.<sup>24</sup> 1,8-Sineol secara *in silico* dapat menghambat replikasi virus dengan cara berikatan dengan *spike protein* atau protein dari virus corona.<sup>25</sup> Penelitian dengan *docking* molekul 1,8-Sineol terhadap target molekul virus Covid -19 terjadi dengan berbagai mekanisme, antara lain; Protease, *endoribo-Nuclease*, *ADP Ribose Phosphatase*, *RNA-Dependent RNA Polymerase*, *Spike Protein Binding Domain*, *Angiotensin- Converting Enzyme*.<sup>26</sup>

Ternyata 1,8-Sineol dapat berikatan dengan virus herpes simplek tipe1 dengan kadar hambatan (IC50) 1200 µg/mL.<sup>27</sup> Flu adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dan dapat memfasilitasi infeksi bakteri dan menyebabkan sinusitis atau pneumonia. Pada penelitian dengan stem sel manusia dan *ex vivo* ternyata 1,8-Sineol memperkuat aktivitas anti virus IRF3 selain efek penghambatan pada sinyal NF-κB.<sup>28</sup> Pada uji *in silico* antara 1,8-Sineol dengan protein virus bronkitis, ternyata 1,8-Sineol membunuh virus pada waktu sebelum dan setelah virus masuk kedalam sel. Tempat 1,8-Sineol bereaksi terletak pada N terminal dari protein nukleokapsid yang terfosforilasi. Berdasarkan penelitian tersebut disimpulkan 1,8-Sineol mengganggu ikatan antara RNA dan protein virus bronkitis tersebut.<sup>29</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai anti kanker

1,8-Sineol mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MRC-5, HT-29, dan HCT 116, pada sel HCT nilai IC50 adalah 4mM, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi obat untuk mencegah dan mengobati kanker.<sup>30</sup> Penelitian 1,8-Sineol sebagai antikanker secara *invitro* terhadap sel karsinoma kulit membuktikan bahwa metabolit 1,8-Sineol efektif terhadap kematian sel kanker dimana terlihat perubahan pada membran mitokondria dengan pengaturan p53.<sup>31</sup> Efek toksis 1,8-Sineol terhadap sel alga *Chlamydomonas reinhardtii* terjadi pada kadar lebih besar dari 0,1mM, dan pada kadar 1,2 mM semua sel mati dalam waktu 24 jam. Kematian sel bukan karena nekrosis tapi karena penurunan proses fisiologis. Pada kadar 1,2 mM kadar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> muncul pada menit ke 10 dan ke 30. Penelitian ini mengindikasikan bahwa 1,8-Sineol bersifat toksis terhadap algae dengan cara menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>32</sup> 1,8-Sineol bersifat sedikit genotoksik, memperbaiki kerusakan DNA secara oksidatif tanpa kematian sel. Sel-sel dengan defisiensi *Homolog Recombinan* (HR) dapat diperbaiki dengan pemberian 1,8-Sineol.<sup>33</sup> Efek anti proliferasi 1,8-Sineol terhadap sel kanker manusia HCT116 dan RKO, ternyata menginduksi PARP dan *caspase-3* sehingga menyebabkan apoptosis.<sup>34</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai anti spasmodik

Inhalasi dari uap panas yang mengandung daun *Eucalyptus camaldulensis* efektif sebagai spasmolitik dan antipiretik pada pengobatan penyakit saluran nafas. Uap tersebut mengandung 1,8-Sineol, *p-cymene*,  $\alpha$ -pinen, terpinen-4-ol, *aromadendrene*, dan  $\alpha$ -terpineol. Saluran KCa dan jalur NO tidak secara signifikan terlibat dalam mekanisme relaksasi, sementara saluran Ca<sup>2+</sup> memainkan peran utama dalam efek spasmolitik.<sup>35</sup> Efek spasmolitik dari 1,8-Sineol dibuktikan secara *in vitro* dengan menggunakan otot polos dari saluran nafas manusia, dengan cara menghambat reseptor histamine H1 tanpa mempengaruhi reseptor Ach. Aktifitas kontraksi otot polos saluran nafas juga dihambat dengan mengaktifasi reseptor histamine H2.<sup>36</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai analgesik

Pemberian 1,8-Sineol dapat menghambat *over-expression* reseptor protein P2X2 dan mRNA dalam *spinal cord* dan *dorsal horn* pada CCI tikus, sehingga dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit neuropati.<sup>37</sup> 1,8-Sineol dapat mengurangi OGD/R dan NMDA pada kerusakan sel yang diinduksi oleh ROS (reactive oxygen species), sehingga potensial sebagai obat neuroprotektif dan antioksidatif pada pasien *ischaemic stroke*.<sup>38</sup> 1,8-Sineol mengurangi rasa sakit dan inflamasi yang diinduksi *mono sodium uric* (MSU) melalui mekanisme yang mungkin melibatkan efek anti-oksidatif. 1,8-Sineol mengurangi inflamasi dan stres oksidatif secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>39</sup> Pasien yang diberi inhalasi minyak kayuputih setelah operasi penggantian lutut mengalami pengurangan rasa sakit dan tekanan darah.<sup>40</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai obat penenang

Penelitian pada tikus yang sedang mengalami kecemasan dan keputus asa dapat diobati dengan 1,8-Sineol, dimana mekanisme kerjanya seperti benzodiazepin pada reseptor GABA<sub>A</sub>, juga tidak mempengaruhi efek psikomotor.<sup>41</sup> 1,8-Sineol, unsur utama *eucalyptus*, efektif dalam mengurangi kecemasan sebelum operasi dengan *selective nerve root block* (SNRB). Temuan ini menunjukkan bahwa inhalasi 1,8-Sineol dapat digunakan untuk menghilangkan kecemasan sebelum, selama, dan setelah berbagai operasi.<sup>42</sup>

### Manfaat minyak kayu putih sebagai obat hipertensi

Tikus yang terpapar nikotin memperlihatkan peningkatan kadar lipid peroksidase. Pemberian 1,8-Sineol akan menurunkan tekanan darah yang berhubungan dengan pengaturan NO<sub>2</sub>, stres oksidatif<sup>43</sup>, dan relaksasi pembuluh darah<sup>44</sup>.

### Farmakokinetik 1,8-Sineol

1,8-Sineol merupakan obat yang dapat digunakan untuk membersihkan mukus pada saluran nafas. Setelah kapsul yang mengandung 1,8-Sineol diminum, kapsul akan melarut dalam usus dan melepaskan 1,8-Sineol ke dalam darah, kemudian masuk ke dalam paru-paru. Penelitian pada orang sehat setelah minum 1,8-Sineol 100 mg, diamati kadar 1,8-Sineol yang ada dalam udara yang dihembuskan ketika bernafas dengan alat *proton-transfer-reaction mass spectrometry* (PTR-MS). 1,8-Sineol timbul setelah 1 jam 6 menit dan setelah 4 jam 48 menit dengan kadar puncak antara 106 sampai 1589 ppbv.<sup>45</sup> Pada penelitian lainnya ditemukan 7 metabolit 1,8-Sineol dalam urin, yaitu (+/-)- $\alpha$ 2-hidroksi-1,8-Sineol, (+/-)- $\beta$ 2-hidroksi-1,8-Sineol, (+/-)- $\alpha$ 3-hidroksi sineol, (+/-)-3-oxo-1,8-Sineol, 4-hidroksi-1,8-Sineol, 7- hidroksi-1,8-Sineol, and (+/-)-9-hidroksi-1,8-Sineol, dengan menggunakan alat *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GCMS).<sup>46</sup>

Metabolit yang timbul dalam plasma dan urin dari seseorang yang minum *Sage tea* (mengandung 1,8-Sineol) ialah 2-hidroksi-1,8-Sineol, 3-hidroksi-1,8-Sineol, 9-hidroksi-1,8-Sineol, dan 7-hidroksi-1,8-Sineol. Setelah mengkonsumsi 1,02 mg 1,8-Sineol (19 mg/kg), hidroksi-1,8 sineol terdeteksi dalam plasma dan urin. Kadar maksimum 1,8-Sineol dalam plasma ialah 86 nmol/L, dan kadar maksimum 1,8-Sineol dalam plasma ialah 19 nmol/L. Metabolit yang timbul dalam urin setelah 10 jam, ialah 2-hidroksi sineol; 9-isomer; 3-isomer; dan 7-isomer dengan kadar 20,9; 17,2; 10,6; dan 3,8% dari dosis sineol.<sup>47</sup> Penelitian pada hewan coba tikus setelah inhalasi 1 ml minyak kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L), ada 52 senyawa yang terdeteksi dengan GCMS terutama 1, 8-sineol,  $\alpha$ -terpineol,  $\beta$ -pinen,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -myrcene, 4-terpineol, linalool,  $\gamma$ -terpinen, dan terpinolen. Yang terbanyak adalah 1,8-Sineol, setengah jam kemudian kadar 1,8-Sineol dalam darah adalah 41,5 $\mu$ g/ml, sedangkan setelah 1 dan 2jam ialah 646,9 $\mu$ g/ml dan 138,0 $\mu$ g/ml.<sup>48</sup>

## Diskusi

Minyak esensial kayuputih merupakan obat tradisional yang sudah digunakan sejak lama. Di Indonesia umumnya digunakan sebagai obat topikal. Bentuk sediaan obat yang beredar di Eropa menurut *European Medicines Agency* antara lain sediaan oral yang mengandung 0,3 untuk 0,6 mL minyak esensial setara 100 mg dan 200 mg 1,8-Sineol, dengan frekuensi pemberian 2 sampai 5 kali sehari. Bentuk sediaan yang lainnya adalah tablet hisap (dosis dari 0,2 sampai 15,0 mg), obat kumur (dosis 20 ml dari 0,91 mg/mL), inhalasi (12 tetes/150 mL air mendidih), dermal topikal (30 mL/500 mL air hangat), dan larutan topikal (dosis 5%-20%), dosis oral maksimum harian adalah 600 mg dan tingkat penggunaan dermal maksimum adalah 20%.<sup>49</sup>

Banyak penelitian telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan potensi untuk menyembuhkan berbagai penyakit dengan berbagai mekanisme. Penting untuk diteliti bioavailabilitas dan farmakokinetik 1,8-Sineol, karena penelitian kadar 1,8-Sineol dalam darah belum pernah dilakukan. Kadar 1,8-Sineol dalam udara pernafasan yang ditimbulkan setelah minum kapsul ini, tentu berbeda dengan kadarnya dalam darah karena tidak ada kontak langsung antar darah dengan alveoli, sehingga perlu dilakukan uji farmakokinetika dari 1,8-Sineol ini. Pemberian 1,8-Sineol pada jangka waktu yang lama dengan dosis berulang dapat mempengaruhi organ-organ tertentu, sehingga perlu uji klinik berdasarkan dosis obat yang berada di pasaran. Penelitian 1,8-Sineol dengan *in-silico* disamping penelitian *in-vitro* atau *in-vivo* telah menunjukkan khasiatnya, tapi akan lebih baik lagi bila dilakukan uji klinis pada manusia.

Dalam keadaan pandemi Covid-19, minyak kayu putih banyak diteliti sebagai obat yang berpotensi sebagai anti virus corona. Akhir-akhir ini Kementerian Pertanian Republik Indonesia meluncurkan Antivirus COVID-19 dari minyak kayu putih (*Eucalyptus oil*). Bentuk sediaan yang dibuat antara lain : *inhaler*, *roll on*, salep, balsem dan *defuser*. Minyak kayu putih yang mengandung 1,8-Sineol berdasarkan uji *in-silico*, uji *in vitro* dan *in vivo* ternyata berpotensi sebagai anti virus corona. Hasil temuan inilah yang kemudian dikembangkan untuk membuat kalung yang mengandung 1,8-Sineol dalam bentuk terenkapsulasi sehingga dapat mengatur kecepatan pelepasan obatnya. Kalung yang mengandung 1,8-Sineol ini mendapat banyak tantangan dari berbagai pihak, karena dianggap terlalu dini untuk dipakai sebagai obat anti virus corona. Perlu dilakukan uji klinik lebih lanjut untuk dapat digunakan sebagai obat anti virus corona, jadi sementara waktu kalung yang berisi 1,8-Sineol ini termasuk sebagai obat herbal untuk aromaterapi.

## Simpulan

Studi ekstensif mengungkapkan bahwa pemakaian minyak kayuputih banyak digunakan mulai dari bayi sampai dewasa. Umumnya minyak kayu putih diaplikasikan dengan cara dioleskan dan inhalasi. Penelitian secara *in-silico*, uji *in vitro*, dan *in vivo* telah banyak dilakukan untuk mengetahui khasiat dari 1,8-Sineol ini, antara lain sebagai pelega saluran nafas, anti inflamasi pada penyakit pankreatitis akut, Alzheimer, dan Parkinson. Penelitian menunjukkan 1,8-Sineol dapat menghambat proliferasi bakteri dan pertumbuhan biofilm, sehingga dapat digunakan sebagai obat atau dalam produksi makanan. 1,8-Sineol juga berpotensi sebagai obat kanker, obat penenang, obat hipertensi, dan penyakit neuropati. Agar dapat digunakan sebagai obat dengan khasiat tertentu, diperlukan uji klinik agar terbukti keamanan dan kemanjurannya.

## Daftar singkatan:

NF- $\kappa$ B	nuclear factor kappa-B
MUC	Mucin genes
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
TLR4	toll-like Receptor-4
MCP-1 IL-1 $\beta$	Monocyte Chemotactic Protein 1 Upregulates IL-1 $\beta$
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1

VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
MMP-9	Matrix metalloproteinase 9
ERK	extracellular regulated kinase
TRPM8	Transient receptor potential cation channel subfamily M
VGCC	Voltage-gated calcium channel
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
MPO	myeloperoxidase
MDA	Malondialdehyde
GSH	glutathione
COX-2	Cyclooxygenase-2
NOS-2	Nitric oxide synthase-2
NF- $\kappa$ B	nuclear factor - $\kappa$ B
M pro	Modular protein
IRF3	Interferon regulatory factor 3,
RNA	Ribonucleic acid
MRC5	<a href="#">Medical Research Council</a> cell strain 5
HCT	human colon cancer cell line
RKO	human colon carcinoma cell lines
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
KCa	calcium-sensitive K channel
Ach	Acetyl choline
H1	Histamine receptor 1
P2X2	Purinergic and pyrimidineric
mRNA	Messenger RNA
CCI	Chronic Constriction Injury
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OGD/R	oxygen-glucose deprivation/reoxygenation
GABA	gaba-aminobutyric acid
NO <sub>2</sub>	Nitrogen di oksida
ppbv	parts per billion volume

## Daftar Pustaka

1. Helfiansah R, Sastrohamidjojo H. Isolasi, Identifikasi Dan Pemurnian Senyawa 1,8 Sineol Minyak. *ASEAN J Syst Eng.* 2013;(1):19–24.
2. Irvan, Putra B. Manday, Januar Sasmitra. Ekstraksi 1,8-Cineole Dari Minyak Daun Eucalyptus Urophylla Dengan Metode Soxhletasi. *J Tek Kim USU.* 2015;4(3):52–7.
3. Damjanović-Vratnica B, Dakov T, Šuković D, Damjanović J. Antimicrobial effect of essential oil isolated from eucalyptus globulus Labill. from Montenegro. *Czech J Food Sci.* 2011;29(3):277–84.
4. Efruan GK, Martosupono M, Rondonuwu FS. Bioaktivitas Senyawa 1,8-Sineol pada Minyak Atsiri. *Semin Nas Pendidik dan Saintek 2016 (ISSN 2557-533X).* 2016;2016:171–81.
5. Nadjib BM, Amine FM, Abdelkrim K, Fairouz S, Maamar M. Liquid and vapour phase antibacterial activity of Eucalyptus Globulus essential oil = Susceptibility of selected respiratory tract pathogens. *Am J Infect Dis.* 2014;10(3):105–17.
6. Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A. Psychostimulant activity of Rosmarinus officinalis essential oils. *J Nat Prod.* 2012;5:83–92.
7. Riyanto R. Minyak Atsiri sebagai Bahan Aktif Konservasi Benda Cagar Budaya. *J Konserv Cagar Budaya.* 2014;8(2):4–10.
8. Rustaiyan A, Tabatabaei-Anaraki M, Kazemi M, Masoudi S, Makipour P. Chemical composition of essential oil of three artemisia species growing wild in iran: artemisia kermanensis podl., A. kopetdaghensis Krasch., M.Pop et Lincz. ex Poljak., and A. haussknechtii Boiss. *J Essent Oil Res.*

- 2009;21(5):410–3.
9. Sudhoff H, Klenke C, Greiner JFW, Müller J, Brotzmann V, Ebmeyer J, et al. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133040.
  10. Zhao C, Sun J, Fang C, Tang F. 1,8-cineol attenuates LPS-induced acute pulmonary inflammation in mice. *Inflammation*. 2014 Apr;37(2):566–72.
  11. Li Y, et al. 1,8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice. *Inflammation*. 2016 Aug;39(4):1582–93.
  12. Quintans JSS, et al. Monoterpenes modulating cytokines - A review. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019;123:233–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.058>
  13. Yu N, Sun Y-T, Su X-M, He M, Dai B, Kang J. Treatment with eucalyptol mitigates cigarette smoke-induced lung injury through suppressing ICAM-1 gene expression. *Biosci Rep*. 2018 Aug;38(4).
  14. Kim KY, Lee HS, Seol GH. Eucalyptol suppresses matrix metalloproteinase-9 expression through an extracellular signal-regulated kinase-dependent nuclear factor-kappa B pathway to exert anti-inflammatory effects in an acute lung inflammation model. *J Pharm Pharmacol*. 2015 Aug;67(8):1066–74.
  15. Pereira-Gonçalves Á, et al. 1,8-Cineole blocks voltage-gated L-type calcium channels in tracheal smooth muscle. *Pflugers Arch*. 2018 Dec;470(12):1803–13.
  16. Li Y, Xu Y-L, Lai Y-N, Liao S-H, Liu N, Xu P-P. Intranasal co-administration of 1,8-cineole with influenza vaccine provide cross-protection against influenza virus infection. *Phytomedicine*. 2017 Oct;34:127–35.
  17. Juergens LJ, Racké K, Tuleta I, Stoeber M, Juergens UR. Anti-inflammatory effects of 1,8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? *Synergy* [Internet]. 2017;5:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.08.001>
  18. Lima PR, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis via modulation of cytokines, oxidative stress and NF- $\kappa$ B activity in mice. *Life Sci*. 2013 Jul;92(24–26):1195–201.
  19. Khan A, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) mitigates inflammation in amyloid Beta toxicated PC12 cells: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2014 Feb;39(2):344–52.
  20. Porres-Martínez M, González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. In vitro neuroprotective potential of the monoterpenes  $\alpha$ -pinene and 1,8-cineole against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in PC12 cells. *Z Naturforsch C*. 2016;71(7–8):191–9.
  21. Elaissi A, et al. Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: *BMC Complementary and Alternative Medicine*
  22. Essential Oil of Eucalyptus Gunnii Hook. As a Novel Source of Antioxidant, Antimutagenic and Antibacterial Agents. *Molecules*. 2014;19:19007–20.
  23. Sebei K, Sakouhi F, Herchi W, Khouja ML, Boukhchina S. Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves. *Biol Res*. 2015 Jan;48(1):7.
  24. Sharma AD, Kaur I. Eucalyptol (1,8 cineole) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studiesE. 2020;(March).
  25. Rout J, Swain BC, Tripathy U. In Silico Investigation of Spice Molecules as Potent Inhibitor of SARS - CoV - 2.
  26. Silva JKR, Figueiredo PLB, Byler KG, Setzer WN. Essential Oils as Antiviral Agents. Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *Int J Mol Sci*. 2020 May;21(10).
  27. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res*. 2010 May;24(5):673–9.
  28. Müller J, et al. 1,8-Cineole potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and in an ex vivo model of rhinosinusitis. *Clin Sci*. 2016;130(15):1339–52.
  29. Yang Z, et al. Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein. *J Biomol Struct Dyn*. 2010 Dec;28(3):323–30.
  30. Nikolić B, Vasiljević B, Mitić-Ćulafić D, Vuković-Gačić B, Knežević-Vukčević J. Comparative



- study of genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic activities of monoterpenes camphor, eucalyptol and thujone in bacteria and mammalian cells. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2015;242:263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.012>
31. Sampath S, Subramani S, Janardhanam S, Subramani P, Yuvaraj A, Chellan R. Bioactive compound 1,8-Cineole selectively induces G2/M arrest in A431 cells through the upregulation of the p53 signaling pathway and molecular docking studies. *Phytomedicine* [Internet]. 2018;46:57–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.007>
  32. Sun Q, Zhou M, Zuo Z. Toxic mechanism of eucalyptol and  $\beta$ -cyclocitral on *Chlamydomonas reinhardtii* by inducing programmed cell death. *J Hazard Mater* [Internet]. 2020;389(September):121910. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121910>
  33. Dörsam B, Wu CF, Efferth T, Kaina B, Fahrner J. The eucalyptus oil ingredient 1,8-cineol induces oxidative DNA damage. *Arch Toxicol*. 2015;89(5):797–805.
  34. Murata S, et al. Antitumor effect of 1, 8-cineole against colon cancer. *Oncol Rep*. 2013 Dec;30(6):2647–52.
  35. Kheder DA, Al-habib OAM, Gilardoni G. Components of Volatile Fractions from *Eucalyptus camaldulensis* Leaves from Iraqi – Kurdistan and Their.
  36. Sagorchev P, Lukanov J. *Open Journal of Pulmonology and Respiratory Medicine*. 2019;12–22.
  37. Zheng X bo, et al. Effects of 1,8-cineole on neuropathic pain mediated by P2X2 receptor in the spinal cord dorsal horn. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44282-4>
  38. Ryu S, Park H, Seol GH e., Choi IY. 1,8-Cineole ameliorates oxygen-glucose deprivation /reoxygenation-induced ischaemic injury by reducing oxidative stress in rat cortical neuron/glia. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(12):1818–26.
  39. Yin C, Liu B, Wang P, Li X alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis., Li Y, Zheng X, et al. Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *Br J Pharmacol*. 2020 May;177(9):2042–57.
  40. Jun YS, Kang P, Min SS, Lee J, Kim H, Seol GH. Effect of Eucalyptus Oil Inhalation on Pain and Inflammatory Responses after Total Knee Replacement : A Randomized Clinical Trial. 2013;2013.
  41. Ceremuga, TE et al. Investigation of the Anxiolytic and Antidepressant Effects of Eucalyptol, *AANA Journal*, August 2017. 2017;85(4):277–84.
  42. Kim KY, Seo HJ, Min SS, Park M, Seol GH. The Effect of 1 , 8-Cineole Inhalation on Preoperative Anxiety : A Randomized Clinical Trial. 2014;2014.
  43. Moon HK, Kang P, Lee HS, Min SS, Seol GH. Effects of 1,8-cineole on hypertension induced by chronic exposure to nicotine in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(5):688–93.
  44. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJC, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002 Dec;80(12):1125–31.
  45. Beauchamp J, Kirsch F, Buettner A. Real-time breath gas analysis for pharmacokinetics: monitoring exhaled breath by on-line proton-transfer-reaction mass spectrometry after ingestion of eucalyptol-containing capsules. *J Breath Res*. 2010 Jun;4(2):26006.
  46. Schaffarczyk M, Balaban TS, Rychlik M, Buettner A. Syntheses of chiral 1,8-cineole metabolites and determination of their enantiomeric composition in human urine after ingestion of 1,8-cineole-containing capsules. *Chempluschem*. 2013;78(1):77–85.
  47. Horst K, Rychlik M. Quantification of 1,8-cineole and of its metabolites in humans using stable isotope dilution assays. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Oct;54(10):1515–29.
  48. Muchtaridi M, Tjiraresmi A, Febriyanti R. Analysis of Active Compounds in Blood Plasma of Mice After Inhalation of Cajuput Essential Oil (*Melaleuca Leucadendron* L.). *Indones J Pharm*. 2016;26(4):219.
  49. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on *Eucalyptus* [sic] *globulus* labil., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. London, United Kingdom, European Medicines Agency. 2014.

## Minyak kayu putih: Obat Alami dengan Banyak Khasiat

### Abstrak

**Latar Belakang:** Obat tradisional seperti minyak kayuputih sering digunakan untuk penyakit saluran nafas seperti asthma, sinusitis, dan paru-paru. *Eucalyptol* atau 1,8-sineol yang merupakan bahan aktif dari minyak kayuputih biasa digunakan untuk mengobati peradangan saluran nafas. Secara in vivo dan in vitro penelitian 1,8-sineol dari berbagai negara di dunia memperlihatkan banyak khasiat. Artikel ini bertujuan untuk mereview secara sistematik dari pustaka-pustaka dan meringkas secara komprehensif kegunaan dari 1,8-sineol ini.

**Metode:** Data dikumpulkan Pubmed dan Google Scholar pada tanggal 27 Mei 2020, dengan kata kunci : *1,8-cineole, eucalyptol, respiratory, medicinal properties*

**Hasil:** Dari penelusuran literatur didapatkan 115 jurnal dari Pubmed dan 51 jurnal dari Google Scholar, dan setelah duplikasi dihilangkan didapat 48 jurnal untuk direview. Manfaat 1,8-sineol untuk kesehatan yang diidentifikasi adalah: a) anti inflamasi saluran nafas, b) anti inflamasi, c) anti mikroba, d) anti virus, e) anti kanker, f) anti spasmodik, g) analgesik, h) obat penenang, i) hipertensi, j) farmakokinetik.

**Kesimpulan :** Bukti secara in vitro dan in vivo yang tersedia menunjukkan bahwa 1,8-sineol memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan. Namun karena data pada manusia jarang, perlu dilakukan uji klinik pada manusia agar dapat dimanfaatkan oleh masyarakat.

**Kata kunci :** *1,8-cineole, eucalyptol, medicinal properties, respiratory*

## *Eucalyptus oil: A natural remedy with many benefits*

### Abstract

**Background:** In traditional medicine *Cajuput oil* is considered a remedy for respiratory such as asthma, sinusitis, and lung ailments. *Eucalyptol* or 1,8-Cineole which is an active ingredient of *Cajuput oil* is commonly used to treat airway inflammation. In vivo and in vitro 1,8-cineol research from various countries in the world shows many benefits. This article aims to systematically review the literature and summarize the comprehensive use of this 1,8-Cineole.

**Methods:** Data was collected by Pubmed and Google Scholar on May 27, 2020, with keywords: *1,8-cineole, eucalyptol, respiratory, medicinal properties*. To obtain additional data a manual search was performed using a reference list of included articles.

**Results:** From the literature search, 115 journals from Pubmed and 51 journals from Google Scholar were obtained, and after the duplication was removed, 48 journals were reviewed. The health benefits of 1,8-Cineole identified are: a) anti-inflammatory airway, b) anti-inflammatory, c) anti-microbial, d) anti-virus, e) anti-cancer, f) anti-spasmodic, g) analgesic, h) sedatives, i) hypertension, j) pharmacokinetics.

**Conclusion:** The available in vitro and in vivo evidence suggests that 1,8-cineol has many health benefits. However, since data on humans are rare, clinical trials in humans will be necessary to determine these effects.

**Keywords:** *1,8-cineole, eucalyptol, medicinal properties, respiratory*

## Latar Belakang

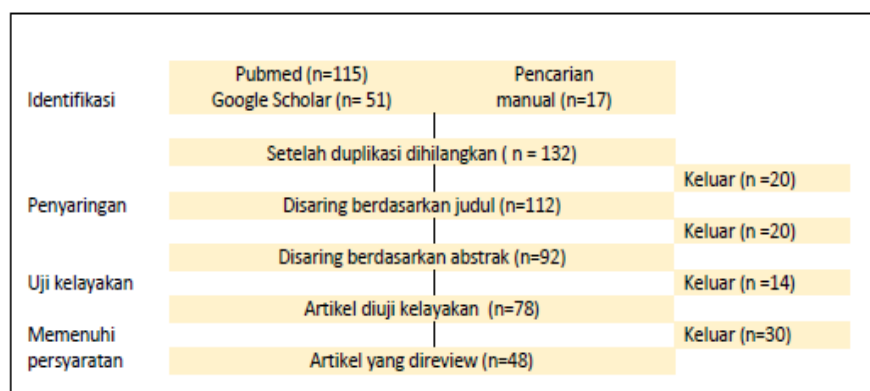
*Eucalyptol* dengan nama lain 1,8-Sineol merupakan bahan aktif yang diisolasi dari tanaman kayuputih dengan cara destilasi. Menurut SNI (Standar Nasional Indonesia) no 06-3954-2006 minyak kayuputih (Cajuput oil) mengandung 50-65% 1,8-Sineol. Pemurnian senyawa 1,8-Sineol hingga mencapai kadar maksimum 85% dapat diperoleh melalui dua kali proses fraksinasi.<sup>1</sup>

Bahan aktif 1,8-Sineol merupakan eter siklik dengan rumus empiris  $C_{10}H_{18}O$ , dalam perdagangan disebut “eucalyptol”, dengan kelarutan dalam air 3,5g/liter.<sup>2</sup> Berbagai tumbuhan yang menghasilkan minyak esensial dengan kandungan 1,8-Sineol, antara lain: *Eucalyptus globulus* Labill (85,82%)<sup>3</sup>, *Melaleuca leucadendra* (72,11%)<sup>4</sup>, *Eucalyptus globulus* (85,8%)<sup>5</sup>, *Rosmarinus officinalis* (50,49%)<sup>6</sup>, *Zingiber officinale* (minyak jahe) (17,89%)<sup>7</sup>, dan *Artemisia kermanensis* Podl. (16%)<sup>8</sup>.

Di Indonesia pemakaian minyak kayuputih lazim digunakan dari bayi sampai dewasa. Umumnya minyak kayu putih diaplikasikan dengan cara dioleskan dan inhalasi. Ada juga kapsul yang berisi 100mg dan 200 mg 1,8-Sineol. Bentuk sediaan lainnya ialah sediaan berupa permen kayuputih.

## Metodologi

Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan dari; PubMed, dan Google Scholar untuk artikel penelitian yang diterbitkan sebelum 27 Mei 2020. Kami menggunakan judul dan kata kunci *eucalyptol* dan *1,8 Cineole*. Hasilnya dibatasi dalam artikel penelitian, terutama dalam Bahasa Inggris. Pada tahap kedua artikel-artikel penelitian dengan menggunakan kriteria pencarian seperti di atas dikumpulkan dan artikel duplikat dihapus. Artikel yang tersisa disaring dengan membaca ‘judul’ dan selanjutnya ‘abstrak’. Pada tahap ini, artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dikeluarkan. Artikel yang tersisa disaring di tahap terakhir dengan membaca teks lengkap dan yang tidak memenuhi kriteria inklusi dikeluarkan. Untuk mendapatkan tambahan data, dilakukan pencarian manual dengan menggunakan referensi daftar artikel yang disertakan. Sedapat mungkin mengambil kutipan dari artikel yang diambil selama pencarian literatur dan disaring lagi. Untuk kemungkinan inklusi. Pencarian literatur menggunakan kriteria pencarian di atas mengidentifikasi sejumlah artikel berikut ini; PubMed (n = 115), Google Scholar (n = 51). Tujuh belas tambahan artikel diidentifikasi dengan mencari secara manual daftar referensi dan kutipan.. Setelah menghapus duplikat jumlah total artikel termasuk dalam ulasan ini adalah 48. Strategi pencarian dirangkum dalam Gambar 1.



Gambar 1: Strategi pencarian jurnal

Commented [A1]: Untuk process pencarian jurnalnya mohon diperbaiki Kembali, lihat di gambar yang berikan di bawah

## Hasil

### Penelitian literatur

Commented [A2]: Mohon ditambahkan proses critical appraisal.

#### Anti inflamasi saluran nafas

Penyakit inflamasi saluran nafas seperti rinosinusitis, penyakit paru obstruktif kronik, atau asma bronkial berhubungan dengan hipersekresi mukus pada permukaan epitel saluran nafas. 1,8-Sineol merupakan senyawa monoterpen yang mempunyai khasiat sebagai anti inflamasi dan antioksidan. Biasanya digunakan untuk mengobati gangguan saluran nafas. Pada penelitian secara *ex vivo* ternyata 1,8-sineol dapat menurunkan jumlah mukus dalam sel goblet, dan juga mengurangi ekspresi gen MUC2 dan MUC19 yang berkaitan dengan aktifitas NF- $\kappa$ B. Oleh karena itu 1,8-Sineol dapat dianjurkan sebagai obat untuk menurunkan hipersekresi mukus karena infeksi bakteri.<sup>9</sup>

Pada percobaan dengan hewan coba mencit yang diberi endotoksin lipopolisakarida, ternyata 1,8-Sineol dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , kappa B (NF- $\kappa$ B) p65, reseptor 4 (TLR4), dan menurunkan aktifitas myeloperoksidase dalam jaringan paru serta meningkatkan kadar IL-10. Dengan demikian 1,8-Sineol dapat menghambat inflamasi paru akut.<sup>10</sup> Pada mencit yang diinfeksi oleh virus influenza tipe A, ternyata 1,8-Sineol dapat mengurangi kadar IL-4, IL-5, IL-10, dan MCP-1 pada cairan di hidung dan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  pada jaringan paru. 1,8-Sineol dapat mengurangi ekspresi NF- $\kappa$ B p65, ICAM-1, dan VCAM-1 pada jaringan paru. Dengan demikian, 1,8-Sineol dapat melindungi dari infeksi virus influenza dengan cara mengurangi inflamasi paru.<sup>11</sup> Penelitian pada hewan coba marmot juga diketahui bahwa 1,8-Sineol mengurangi hiper responsif dan inflamasi saluran nafas.<sup>12</sup> 1,8-Sineol yang diberikan pada tikus setelah paru-parunya rusak karena terpapar asap tembakau, ternyata menurunkan inflamasi, TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1 dan ekspresi mRNA.<sup>13</sup> 1,8-Sineol dapat menekan inflamasi pada kerusakan paru-paru akut dengan mengurangi ekspresi MMP-9 melalui jalur *ERK-dependent NF- $\kappa$ B*.<sup>14</sup>

1,8-Sineol dapat mempotensiasi kontraksi otot polos trakea melalui aktivasi saluran TRPM8 dan efek relaksasi dengan cara menghambat L-type VGCC.<sup>15</sup> Vaksin influenza yang diberikan bersama dengan 1,8-Sineol (12,5mg/kg) pada hewan coba tikus akan meningkatkan keamanan, mengurangi inflamasi, dan kematian.<sup>16</sup> 1,8-Sineol sebagai anti inflamasi non steroid berpotensi menekan inflamasi pada saluran nafas dan meningkatkan efisiensi steroid yang diberikan pada COPD.<sup>17</sup>

#### Anti inflamasi

Penelitian pada mencit dengan kondisi pankreatitis akut dimana terjadi kerusakan histologis, edem pankreas, aktifitas MPO dan MDA, dan penurunan GSH. 1,8-Sineol meningkatkan kadar anti inflamasi sitokin IL-10 untuk menghambat stres oksidatif, sehingga bermanfaat untuk penderita pankreatitis akut.<sup>18</sup> Proses inflamasi merupakan salah satu sebab penyakit Alzheimer. Inflamasi sel-sel yang diinduksi akan berkurang setelah diberikan 1,8-Sineol, dimana kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan ekspresi of NOS-2, COX-2 dan NF- $\kappa$ B akan turun.<sup>19</sup> Penelitian pada penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, dapat diobati dengan 1,8-Sineol yang bersifat antioksidan terhadap *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara mempertahankan jumlah sel-sel dan morfologinya. Selain itu, 1,8-Sineol menghambat produksi ROS intraseluler dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti katalase (CAT), superoksid dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx), glutathione reduktase (GR) and heme-oksigenase 1 (HO-1). Apoptosis berkurang karena pengurangan aktifitas *reactive oxygen species* (ROS) yang disebabkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>20</sup>

#### Antimikroba

1,8-Sineol dapat menghambat proliferasi bakteri dan pertumbuhan biofilm (*agrA*, *SarA* and  $\sigma$ B) dari mikroba *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Moraxella catarrhalis*.<sup>21</sup> Aktivitas 1,8-Sineol terhadap berbagai bakteri antara lain: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli*. Sensitivitas terbesar ditunjukkan oleh *Micrococcus flavus*, *Klebsiella pneumoniae* dan

*Escherichia coli* lpcA (MIC = 0,83 mg / mL), sedangkan resistensi tertinggi ditunjukkan oleh *E. coli* (ATTC 25922) dan *S. epidermidis*.<sup>22</sup> Minyak esensial varietas *E. maideni*, *E. astrengens*, *E. cinerea*, *E. bicostata* mempunyai khasiat terhadap antibakteri *Listeria ivanovii* and *Bacillus cereus* sehingga dapat digunakan untuk bahan makanan dan obat.<sup>23</sup>

#### Anti virus

Pada penelitian *in silico*, *Eucalyptol* berpotensi sebagai penghambat infeksi Covid-19 dengan cara berikatan dengan proteinase Covid-19. Kompleks Mpro-*eucalyptol* membentuk interaksi hidrofob, interaksi ikatan hidrogen dan interaksi ionik yang kuat.<sup>24</sup> *Eucalyptol* secara *in silico* dapat menghambat replikasi virus dengan cara berikatan dengan *spike protein* atau protein dari virus corona.<sup>25</sup> Penelitian dengan *docking* molekul *eucalyptol* terhadap target molekul virus Covid -19 terjadi dengan berbagai mekanisme, antara lain; Protease, *endoribo-Nuclease*, *ADP Ribose Phosphatase*, *RNA-Dependent RNA Polymerase*, *Spike Protein Binding Domain*, *Angiotensin- Converting Enzyme*.<sup>26</sup>

Ternyata *eucalyptol* dapat berikatan dengan virus herpes simplek tipe 1 dengan kadar hambatan (IC50) 1200 µg / mL.<sup>27</sup> Flu adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dan dapat memfasilitasi infeksi bakteri dan menyebabkan sinusitis atau pneumonia. Pada penelitian dengan stem sel manusia dan *ex vivo* ternyata 1,8- sineol memperkuat aktivitas anti virus IRF3 selain efek penghambatan pada sinyal NF- $\kappa$ B.<sup>28</sup> Pada uji *in silico* antara 1,8-Sineol dengan protein virus bronkitis, ternyata 1,8-Sineol membunuh virus pada waktu sebelum dan setelah virus masuk kedalam sel. Tempat 1,8-Sineol bereaksi terletak pada N terminal dari protein nukleokapsid yang terfosforilasi. Berdasarkan penelitian tersebut disimpulkan 1,8-Sineol mengganggu ikatan antara RNA dan protein virus bronkitis tersebut.<sup>29</sup>

#### Anti kanker

*Eucalyptol* mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MRC-5, HT-29, dan HCT 116, pada sel HCT nilai IC50 adalah 4mM, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi obat untuk mencegah dan mengobati kanker.<sup>30</sup> Penelitian 1,8-Sineol sebagai antikanker secara *invitro* terhadap sel karsinoma kulit membuktikan bahwa metabolit 1,8-Sineol efektif terhadap kematian sel kanker dimana terlihat perubahan pada membran mitokondria dengan pengaturan p53.<sup>31</sup> Efek toksis 1,8-Sineol terhadap sel alga *Chlamydomonas reinhardtii* terjadi pada kadar lebih besar dari 0,1mM, dan pada kadar 1,2 mM semua sel mati dalam waktu 24 jam. Kematian sel bukan karena nekrosis tapi karena penurunan proses fisiologis. Pada kadar 1,2 mM kadar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> muncul pada menit ke 10 dan ke 30. Penelitian ini mengindikasikan bahwa 1,8-Sineol bersifat toksis terhadap algae dengan cara menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>32</sup> 1,8-Sineol bersifat sedikit genotoksik, memperbaiki kerusakan DNA secara oksidatif tanpa kematian sel. Sel-sel dengan defisiensi *Homolog Recombinan* (HR) dapat diperbaiki dengan pemberian 1,8-Sineol.<sup>33</sup> Efek anti proliferasi 1,8-Sineol terhadap sel kanker manusia HCT116 dan RKO, ternyata menginduksi PARP dan *caspase-3* sehingga menyebabkan apoptosis.<sup>34</sup>

#### Anti spasmodik

Inhalasi dari uap panas yang mengandung daun *Eucalyptus camaldulensis* efektif sebagai spasmolitik dan antipiretik pada pengobatan penyakit saluran nafas. Uap tersebut mengandung 1,8-Sineol, *p-cymene*,  $\alpha$ -pinen, terpinen-4-ol, *aromadendrene*, dan  $\alpha$ -terpineol. Saluran KCa dan jalur NO tidak secara signifikan terlibat dalam mekanisme relaksasi, sementara saluran Ca<sup>2+</sup> memainkan peran utama dalam efek spasmolitik.<sup>35</sup> Efek spasmolitik dari 1,8-Sineol dibuktikan secara *in vitro* dengan menggunakan otot polos dari saluran nafas manusia, dengan cara menghambat reseptor histamine H1 tanpa mempengaruhi reseptor Ach. Aktifitas kontraksi otot polos saluran nafas juga dihambat dengan mengaktifasi reseptor histamine H2.<sup>36</sup>

#### An

## Analgesik

Pemberian 1,8-Sineol dapat menghambat *over-expression* reseptor protein P2X2 dan mRNA dalam *spinal cord* dan *dorsal horn* pada CCI tikus, sehingga dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit neuropati.<sup>37</sup> 1,8-Sineol dapat mengurangi OGD/R dan NMDA pada kerusakan sel yang diinduksi oleh ROS (reactive oxygen species), sehingga potensial sebagai obat neuroprotektif dan antioksidatif pada pasien *ischaemic stroke*.<sup>38</sup> 1,8-Sineol mengurangi rasa sakit dan inflamasi yang diinduksi *mono sodium uric* (MSU) melalui mekanisme yang mungkin melibatkan efek anti-oksidatif. 1,8-Sineol mengurangi inflamasi dan stres oksidatif secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>39</sup> Pasien yang diberi inhalasi minyak kayuputih setelah operasi penggantian lutut mengalami pengurangan rasa sakit dan tekanan darah.<sup>40</sup>

## Obat penenang

Penelitian pada tikus yang sedang mengalami kecemasan dan keputusasaan dapat diobati dengan 1,8-Sineol, dimana mekanisme kerjanya seperti benzodiazepine pada reseptor GABA<sub>A</sub>, juga tidak mempengaruhi efek psikomotor.<sup>41</sup> 1,8-Sineol, unsur utama *eucalyptus*, efektif dalam mengurangi kecemasan sebelum operasi dengan *selective nerve root block* (SNRB). Temuan ini menunjukkan bahwa inhalasi 1,8-Sineol dapat digunakan untuk menghilangkan kecemasan sebelum, selama, dan setelah berbagai operasi.<sup>42</sup>

## Hipertensi

Tikus yang terpapar nikotin memperlihatkan peningkatan kadar lipid peroksidase. Pemberian 1,8-Sineol akan menurunkan tekanan darah yang berhubungan dengan pengaturan NO<sub>2</sub>, stres oksidatif<sup>43</sup>, dan relaksasi pembuluh darah<sup>44</sup>.

## Farmakokinetik

1,8-Sineol merupakan obat yang dapat digunakan untuk membersihkan mukus pada saluran nafas. Setelah kapsul yang mengandung 1,8-Sineol diminum, kapsul akan melarut dalam usus dan melepaskan 1,8-Sineol ke dalam darah, kemudian masuk ke dalam paru-paru. Penelitian pada orang sehat setelah minum 1,8-Sineol 100 mg, diamati kadar 1,8-Sineol yang ada dalam udara yang dihembuskan ketika bernafas dengan alat *proton-transfer-reaction mass spectrometry* (PTR-MS). 1,8-Sineol timbul setelah 1 jam 6 menit dan setelah 4 jam 48 menit dengan kadar puncak antara 106 sampai 1589 ppbv.<sup>45</sup> Pada penelitian lainnya ditemukan 7 metabolit 1,8-Sineol dalam urin, yaitu (+/-)- $\alpha$ -2-hidroksi-1,8-Sineol, (+/-)- $\beta$ -2-hidroksi-1,8-Sineol, (+/-)- $\alpha$ -3-hidroksi sineol, (+/-)-3-oxo-1,8-Sineol, 4-hidroksi-1,8-Sineol, 7- hidroksi-1,8-Sineol, and (+/-)-9-hidroksi-1,8-Sineol, dengan menggunakan alat *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GCMS).<sup>46</sup>

Metabolit yang timbul dalam plasma dan urin dari seseorang yang minum *Sage tea* (mengandung 1,8-Sineol) ialah 2-hidroksi-1,8-Sineol, 3-hidroksi-1,8-Sineol, 9-hidroksi-1,8-Sineol, dan 7-hidroksi-1,8-Sineol. Setelah mengonsumsi 1,02 mg 1,8-Sineol (19 mg/kg), hidroksi-1,8 sineol terdeteksi dalam plasma dan urin. Kadar maksimum 1,8-Sineol dalam plasma ialah 86 nmol/L, dan kadar maksimum 1,8-Sineol dalam plasma ialah 19 nmol/L. Metabolit yang timbul dalam urin setelah 10 jam, ialah 2-hidroksi sineol; 9-isomer; 3-isomer; dan 7-isomer dengan kadar 20,9; 17,2; 10,6; dan 3,8% dari dosis sineol.<sup>47</sup> Penelitian pada hewan coba tikus setelah inhalasi 1 ml minyak kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L), ada 52 senyawa yang terdeteksi dengan GCMS terutama 1, 8-sineol,  $\alpha$ -terpineol,  $\beta$ -pinen,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -myrcene, 4-terpineol, linalool,  $\gamma$ -terpinen, dan terpinolen. Yang terbanyak adalah 1,8-Sineol, setengah jam kemudian kadar 1,8-Sineol dalam darah adalah 41,5  $\mu$ g/ml, sedangkan setelah 1 dan 2 jam ialah 646,9  $\mu$ g/ml dan 138,0  $\mu$ g/ml.<sup>48</sup>

## Diskusi

Minyak esensial kayuputih merupakan obat tradisional yang sudah digunakan sejak lama. Minyak esensial kayuputih diperoleh dengan cara destilasi uap sehingga menghasilkan kandungan 1,8-Sineol yang bervariasi. Pemurnian 1,8-Sineol diperoleh dari minyak kayuputih dengan cara destilasi fraksinasi.<sup>1</sup> Bahan aktif 1,8-Sineol juga terdapat dalam tumbuhan lain, seperti *Rosmarinus officinalis* (50,49%)<sup>6</sup>, *Zingiber officinale* (minyak jahe) (17,89%)<sup>7</sup>, dan *Artemisia kermanensis* Podl. (16%)<sup>8</sup>. Bentuk sediaan obat yang mengandung 1,8-Sineol sudah beredar dalam bentuk kapsul.

Penelitian in-vitro dan in-vivo yang telah dilakukan menunjukkan 1,8-Sineol memiliki khasiat sebagai anti inflamasi penyakit untuk saluran respirasi, anti inflamasi untuk penyakit pankreas, dan anti inflamasi untuk penyakit Alzheimer, dan Parkinson.<sup>9</sup> Selain itu 1,8 Sineol dapat berkhasiat sebagai anti mikroba dengan cara menghambat proliferasi bakteri dan biofilm.<sup>21</sup>

Penelitian 1,8-sineol sebagai anti virus dibuktikan dengan *docking* molekul, dimana *eucalyptol* berikatan dengan macam-macam target molekul virus Covid-19, antara lain; Protease, *endoribo-Nuclease*, *ADP Ribose Phosphatase*, *RNA-Dependent RNA Polymerase*, *Spike Protein Binding Domain*, *Angiotensin-Converting Enzyme*.<sup>26</sup> Tampaknya 1,8-sineol berpotensi sebagai anti kanker dengan berbagai mekanisme, antara lain: sitotoksik terhadap sel-sel kanker, perubahan membran mitokondria, penurunan proses fisiologis, dan memperbaiki kerusakan DNA secara oksidatif tanpa kematian sel.<sup>30,31,34</sup>

Inhalasi dari uap panas yang mengandung 1,8-sineol efektif sebagai spasmolitik dan antipiretik pada pengobatan penyakit saluran nafas, dimana saluran  $Ca^{2+}$  memainkan peran utama.<sup>35</sup> Mekanisme spasmolitik lainnya ialah menghambat reseptor histamine H1 dan mengaktivasi reseptor H2.<sup>36</sup> Pemberian 1,8-Sineol dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit neuropati,<sup>37</sup> serta berpotensi sebagai obat neuroprotektif dan antioksidatif pada pasien *ischaemic stroke*.<sup>38</sup> Selain itu 1,8-sineol dapat mengurangi rasa sakit pada pasien setelah operasi.<sup>40</sup> 1,8-Sineol berpotensi sebagai obat penenang dengan mekanisme kerja seperti benzodiazepine pada reseptor GABA<sub>A</sub>, juga tidak mempengaruhi efek psikomotor.<sup>41</sup> Obat penenang ini berguna untuk untuk menghilangkan kecemasan sebelum, selama, dan setelah berbagai operasi.<sup>42</sup> Tampaknya pemberian 1,8-Sineol dapat menurunkan tekanan darah yang berhubungan dengan pengaturan NO<sub>2</sub> dan stres oksidatif,<sup>43</sup> dan relaksasi pembuluh darah, sehingga berpotensi untuk pengobata penyakit hipertensi.

Pemberian 1,8-Sineol dapat berbagai cara, baik diminum atau melalui inhalasi. Setelah 1,8-sineol diminum, obat akan larut dalam usus dan masuk kedalam aliran darah, masuk kedalam paru-paru, kemudian timbul dalam udara pernafasan setelah 1jam 6 menit dan setelah 4 jam 48 menit.<sup>45</sup> Oleh karena itu berpotensi untuk pengobatan penyakit saluran nafas. Metabolit juga timbul dalam plasma dan urin, sehingga dapat berpotensi untuk pengobatan penyakit yang ada dalam tubuh, serta dapat diekskresikan melalui urin. Perlu penelitian lebih lanjut agar 1,8-Sineol berada dalam tubuh pada waktu yang dibutuhkan, dalam dosis sesuai dengan penyakitnya. Penelitian 1,8-Sineol dengan *in-silico* disamping penelitian in-vitro atau in-vivo akan lebih memperjelas khasiatnya, tapi akan lebih baik lagi bila dilakukan uji klinis pada manusia. Dalam keadaan pandemi Covid-19 minyak kayuputih berpotensi sebagai obat pelindung dari virus tersebut.

## Simpulan

Studi ekstensif mengungkapkan bahwa pemakaian minyak kayuputih lazim digunakan dari bayi sampai dewasa. Umumnya minyak kayu putih diaplikasikan dengan cara dioleskan dan inhalasi. 1,8-Sineol merupakan senyawa yang mempunyai khasiat sebagai anti inflamasi, biasanya digunakan untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan saluran nafas. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai 1,8-Sineol yang dapat menurunkan hipersekresi mukus karena infeksi bakteri, menghambat inflamasi pada paru-paru, serta anti inflamasi pada penyakit pankreatitis akut, Alzheimer, dan Parkinson. Penelitian menunjukkan 1,8-Sineol dapat menghambat proliferasi bakteri dan pertumbuhan biofilm, sehingga dapat digunakan sebagai obat atau alam produksi makanan. *Eucalyptol* berpotensi sebagai penghambat infeksi Covid-19 dengan cara menghambat replikasi virus dengan berbagai mekanisme. 1,8-Sineol berpotensi sebagai obat kanker, obat penenang, obat hipertensi, dan penyakit neuropati. Setelah pemberian 1,8-Sineol dengan cara peroral atau inhalasi, metabolitnya akan ditemukandalam plasma, udara (nafas), dan dalam urin.

Commented [A3]: Perhatikan peletakan sitasi

Commented [A4]: Perhatikan penulisan referensi, peletakan sitasi

**Daftar singkatan:**

NF- $\kappa$ B	nuclear factor kappa-B
MUC	Mucin genes
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
TLR4	toll-like Receptor-4
MCP-1 IL-1 $\beta$	Monocyte Chemotactic Protein 1 Upregulates IL-1 $\beta$
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
MMP-9	Matrix metalloproteinase 9
ERK	extracellular regulated kinase
TRPM8	Transient receptor potential cation channel subfamily M
VGCC	Voltage-gated calcium channel
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
MPO	myeloperoxidase
MDA	Malondialdehyde
GSH	glutathione
COX-2	Cyclooxygenase-2
NOS-2	Nitric oxide synthase-2
NF- $\beta$	nuclear factor - $\beta$
M pro	Modular protein
IRF3	Interferon regulatory factor 3,
RNA	Ribonucleic acid
MRC5	<a href="#">Medical Research Council</a> cell strain 5
HCT	human colon cancer cell line
RKO	human colon carcinoma cell lines
PARP	Poly (ADP-ribose) polimerase
KCa	calcium-sensitive K channel
Ach	Acetyl choline
H1	Histamine receptor 1
P2X2	Purinergic and pyrimidinergic
mRNA	Messenger RNA
CCI	Chronic Constriction Injury
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OGD/R	oxygen-glucosedeprivation/reoxygenation
GABA	gaba-aminobutyric acid
NO2	Nitrogen di oksida
ppbv	parts per billion volume



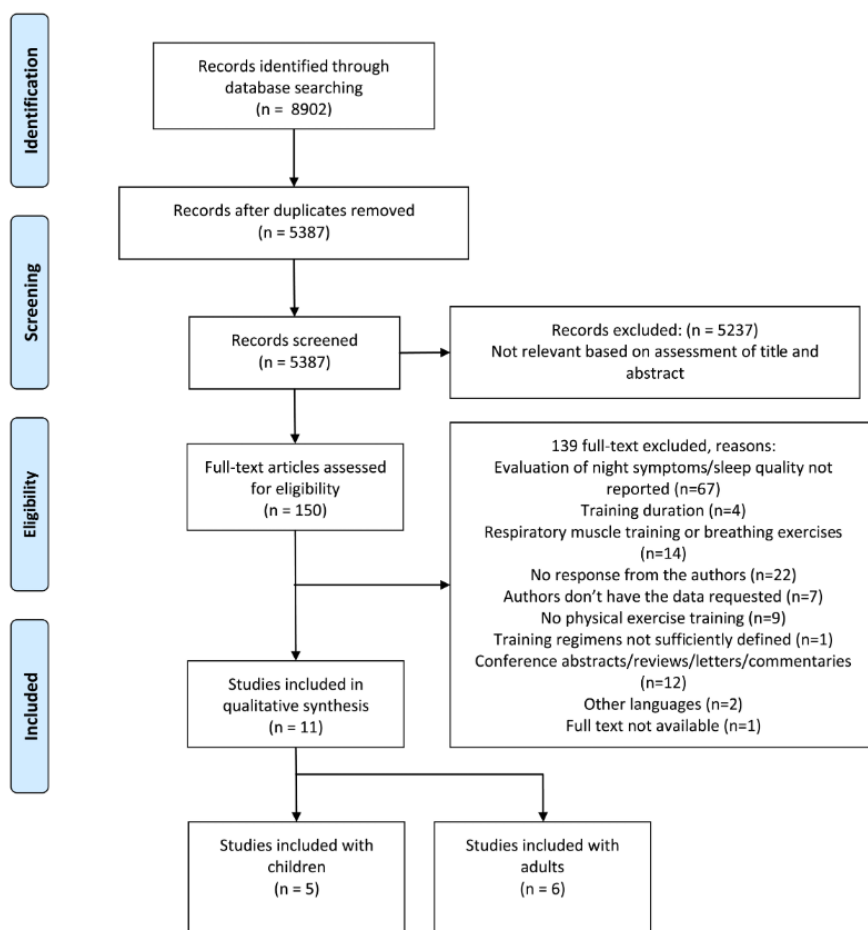
## Daftar Pustaka

1. Helfiansah R, Sastrohamidjojo H. Isolasi, Identifikasi Dan Pemurnian Senyawa 1,8 Sineol Minyak. *ASEAN J Syst Eng*. 2013;(1):19–24.
2. Irvan, Putra B, Manday, Januar Sasmitra. Ekstraksi 1,8-Cineole Dari Minyak Daun Eucalyptus Urophylla Dengan Metode Soxhletasi. *J Tek Kim USU*. 2015;4(3):52–7.
3. Damjanović-Vratnica B, Dakov T, Šuković D, Damjanović J. Antimicrobial effect of essential oil isolated from eucalyptus globulus Labill. from Montenegro. *Czech J Food Sci*. 2011;29(3):277–84.
4. Efruan GK, Martosupono M, Rondonuwu FS. Bioaktivitas Senyawa 1,8-Sineol pada Minyak Atsiri. *Semin Nas Pendidik dan Saintek 2016 (ISSN 2557-533X)*. 2016;2016:171–81.
5. Nadjib BM, Amine FM, Abdelkrim K, Fairouz S, Maamar M. Liquid and vapour phase antibacterial activity of Eucalyptus Globulus essential oil = Susceptibility of selected respiratory tract pathogens. *Am J Infect Dis*. 2014;10(3):105–17.
6. Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A. Psychostimulant activity of Rosmarinus officinalis essential oils. *J Nat Prod*. 2012;5:83–92.
7. Riyanto R. Minyak Atsiri sebagai Bahan Aktif Konservasi Benda Cagar Budaya. *J Konserv Cagar Budaya*. 2014;8(2):4–10.
8. Rustaiyan A, Tabatabaei-Anaraki M, Kazemi M, Masoudi S, Makipour P. Chemical composition of essential oil of three artemisia species growing wild in iran: artemisia kermanensis podl., A. kopetdaghensis Krasch., M.Pop et Lincz. ex Poljak., and A. haussknechtii Boiss. *J Essent Oil Res*. 2009;21(5):410–3.
9. Sudhoff H, Klenke C, Greiner JFW, Müller J, Brotzmann V, Ebmeyer J, et al. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133040.
10. Zhao C, Sun J, Fang C, Tang F. 1,8-cineol attenuates LPS-induced acute pulmonary inflammation in mice. *Inflammation*. 2014 Apr;37(2):566–72.
11. Li Y, et al. 1,8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice. *Inflammation*. 2016 Aug;39(4):1582–93.
12. Quintans JSS, et al. Monoterpenes modulating cytokines - A review. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019;123:233–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.058>
13. Yu N, Sun Y-T, Su X-M, He M, Dai B, Kang J. Treatment with eucalyptol mitigates cigarette smoke-induced lung injury through suppressing ICAM-1 gene expression. *Biosci Rep*. 2018 Aug;38(4).
14. Kim KY, Lee HS, Seol GH. Eucalyptol suppresses matrix metalloproteinase-9 expression through an extracellular signal-regulated kinase-dependent nuclear factor-kappa B pathway to exert anti-inflammatory effects in an acute lung inflammation model. *J Pharm Pharmacol*. 2015 Aug;67(8):1066–74.
15. Pereira-Gonçalves Á, et al. 1,8-Cineole blocks voltage-gated L-type calcium channels in tracheal smooth muscle. *Pflugers Arch*. 2018 Dec;470(12):1803–13.
16. Li Y, Xu Y-L, Lai Y-N, Liao S-H, Liu N, Xu P-P. Intranasal co-administration of 1,8-cineole with influenza vaccine provide cross-protection against influenza virus infection. *Phytomedicine*. 2017 Oct;34:127–35.
17. Juergens LJ, Racké K, Tuleta I, Stoeber M, Juergens UR. Anti-inflammatory effects of 1,8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? *Synergy* [Internet]. 2017;5:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.08.001>
18. Lima PR, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis via modulation of cytokines, oxidative stress and NF-κB activity in mice. *Life Sci*. 2013 Jul;92(24–26):1195–201.
19. Khan A, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) mitigates inflammation in amyloid Beta toxicated PC12 cells: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2014 Feb;39(2):344–52.
20. Porres-Martínez M, González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. In vitro neuroprotective potential of the monoterpenes α-pinene and 1,8-cineole against H2O2-induced oxidative stress in PC12 cells. *Z Naturforsch C*. 2016;71(7–8):191–9.

21. Elaissi A, et al. Chemical composition of 8 eucalyptus species ' essential oils and the evaluation of their antibacterial , antifungal and antiviral activities. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: [BMC Complementary and Alternative Medicine](#)
22. Essential Oil of Eucalyptus Gunnii Hook. As a Novel Source of Antioxidant, Antimutagenic and Antibacterial Agents. *Molecules*. 2014;19:19007–20.
23. Sebei K, Sakouhi F, Herchi W, Khouja ML, Boukhchina S. Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves. *Biol Res*. 2015 Jan;48(1):7.
24. Sharma AD, Kaur I. Eucalyptol (1,8 cineole) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studiesE. 2020;(March).
25. Rout J, Swain BC, Tripathy U. In Silico Investigation of Spice Molecules as Potent Inhibitor of SARS - CoV - 2.
26. Silva JKR, Figueiredo PLB, Byler KG, Setzer WN. Essential Oils as Antiviral Agents. Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *Int J Mol Sci*. 2020 May;21(10).
27. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res*. 2010 May;24(5):673–9.
28. Müller J, et al. 1,8-Cineole potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and in an ex vivo model of rhinosinusitis. *Clin Sci*. 2016;130(15):1339–52.
29. Yang Z, et al. Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein. *J Biomol Struct Dyn*. 2010 Dec;28(3):323–30.
30. Nikolić B, Vasiljević B, Mitić-Čulafić D, Vuković-Gačić B, Knežević-Vukčević J. Comparative study of genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic activities of monoterpenes camphor, eucalyptol and thujone in bacteria and mammalian cells. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2015;242:263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.012>
31. Sampath S, Subramani S, Janardhanam S, Subramani P, Yuvaraj A, Chellan R. Bioactive compound 1,8-Cineole selectively induces G2/M arrest in A431 cells through the upregulation of the p53 signaling pathway and molecular docking studies. *Phytomedicine* [Internet]. 2018;46:57–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.007>
32. Sun Q, Zhou M, Zuo Z. Toxic mechanism of eucalyptol and  $\beta$ -cyclocitral on *Chlamydomonas reinhardtii* by inducing programmed cell death. *J Hazard Mater* [Internet]. 2020;389(September):121910. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121910>
33. Dörsam B, Wu CF, Efferth T, Kaina B, Fahrner J. The eucalyptus oil ingredient 1,8-cineol induces oxidative DNA damage. *Arch Toxicol*. 2015;89(5):797–805.
34. Murata S, et al. Antitumor effect of 1, 8-cineole against colon cancer. *Oncol Rep*. 2013 Dec;30(6):2647–52.
35. Kheder DA, Al-habib OAM, Gilardoni G. Components of Volatile Fractions from Eucalyptus camaldulensis Leaves from Iraqi – Kurdistan and Their.
36. Sagorchev P, Lukanov J. *Open Journal of Pulmonology and Respiratory Medicine*. 2019;12–22.
37. Zheng X bo, et al. Effects of 1,8-cineole on neuropathic pain mediated by P2X2 receptor in the spinal cord dorsal horn. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44282-4>
38. Ryu S, Park H, Seol GH e., Choi IY. 1,8-Cineole ameliorates oxygen-glucose deprivation /reoxygenation-induced ischaemic injury by reducing oxidative stress in rat cortical neuron/glia. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(12):1818–26.
39. Yin C, Liu B, Wang P, Li X alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis., Li Y, Zheng X, et al. Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *Br J Pharmacol*. 2020 May;177(9):2042–57.
40. Jun YS, Kang P, Min SS, Lee J, Kim H, Seol GH. Effect of Eucalyptus Oil Inhalation on Pain and Inflammatory Responses after Total Knee Replacement : A Randomized Clinical Trial. 2013;2013.
41. Ceremuga,TE et al. Investigation of the Anxiolytic and Antidepressant Effects of Eucalyptol, *AANA Journal*, August 2017. 2017;85(4):277–84.
42. Kim KY, Seo HJ, Min SS, Park M, Seol GH. The Effect of 1 , 8-Cineole Inhalation on Preoperative Anxiety : A Randomized Clinical Trial. 2014;2014.
43. Moon HK, Kang P, Lee HS, Min SS, Seol GH. Effects of 1,8-cineole on hypertension induced by chronic exposure to nicotine in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(5):688–93.

44. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJC, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002 Dec;80(12):1125–31.
45. Beauchamp J, Kirsch F, Buettner A. Real-time breath gas analysis for pharmacokinetics: monitoring exhaled breath by on-line proton-transfer-reaction mass spectrometry after ingestion of eucalyptol-containing capsules. *J Breath Res.* 2010 Jun;4(2):26006.
46. Schaffarczyk M, Balaban TS, Rychlik M, Buettner A. Syntheses of chiral 1,8-cineole metabolites and determination of their enantiomeric composition in human urine after ingestion of 1,8-cineole-containing capsules. *Chempluschem.* 2013;78(1):77–85.
47. Horst K, Rychlik M. Quantification of 1,8-cineole and of its metabolites in humans using stable isotope dilution assays. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Oct;54(10):1515–29.
48. Muchtaridi M, Tjiraresmi A, Febriyanti R. Analysis of Active Compounds in Blood Plasma of Mice After Inhalation of Cajuput Essential Oil (*Melaleuca Leucadendron L.*). *Indones J Pharm.* 2016;26(4):219.

#### Contoh proses penyaringan jurnal untuk systematic review



## Contoh critical appraisal

Review ID	Types of participants	Interventions	Studies included	Outcomes
Audet 1993 [27]	Residents; UG medical students	Journal clubs; Weekly lectures; Once-off sessions; Biostatistics module	3 RCT; 5 CT; 1 BA	Increased knowledge; Reading habits; Critical appraisal skills
Baradaran 2013 [41]	Medical students (from 1st to final year); Clinical clerks; Interns	EBM lectures; EBM workshops; Integrated teaching of EBM; Online teaching of EBM	10 RCT; 5 CT; 7 CBA; 4 BA	EBM knowledge; EBM skills; EBM behaviour; Critical appraisal skills; EBM attitude
Deenadayalan 2008 [29]	UG, graduates, PG and clinicians	Journal clubs	3 RCT; 2 CT; 2 BA	Reading habits; Critical appraisal skills; Knowledge of current medical literature; Research methods; Statistics
Harris 2011 [33]	UG; PG	Journal clubs in different formats	2 RCT; 2 CT; 5 BA	Change in reading behaviour; Confidence in critical appraisal; Demonstrated knowledge and critical appraisal skills; Ability to apply findings to clinical practice
Horsley 2011 [35]	Interns in Internal Medicine, Health care professionals	Journal club supported by a half-day workshop; critical appraisal materials, list serve discussions and articles; Half-day workshop based on a Critical Appraisal Skills Programme	3 RCT	Knowledge scores; Critical appraisal skills
Hyde 2000 [36]	Medical students; Residents; Midwives; Intern doctors; qualified doctors, managers and researchers	Critical appraisals skills using Tutorial, Workshop, Lecture, Seminar, Study day or Journal club	1 RCT; 8 CT; 7 BA	Skills; Knowledge; Behaviour; Attitude
Ilic 2009 [37]	UG/PG medical students or under/PG allied health professionals	Half day workshop; 7 week-2hour EBP workshop; Multimedia package; Supplemented EBP teaching (directed vs. self-directed); Tutorials	3 RCT; 3 CT	EBP competency; EBP knowledge, skills and behaviour; Critical appraisal skills; Formulating questions; Searching skills
Norman 1998 [38]	UG medical residents or residents	Undergraduate: EBM teaching in internal medicine clerkship (part of course credit); Residents: Variation of journal club format	2 RCT; 8 CT	Knowledge and skills; Self-reported use of the literature
Taylor 2000 [39]	Medical students and newly qualified physicians	Educational interventions ranging from a total of 180 min over a 1-week period to 16 h over the period of a year	1 RCT; 8 CT	Knowledge of epidemiology/statistics; Attitudes towards medical literature; Ability to critically appraise and reading behaviour
Wong 2013 [40]	Medical, Nursing and Physiotherapy students; PG physiotherapy and UG occupational therapy students	Mix of lecture-based and clinically-integrated EBP training covering different steps of EBP	2 CT; 4 BA	Knowledge; Attitudes; Skills

doi:10.1371/journal.pone.0086706.t003

## Minyak kayu putih: Obat Alami dengan Banyak Khasiat

### Abstrak

**Latar Belakang:** Obat tradisional seperti minyak kayuputih sering digunakan untuk penyakit saluran nafas seperti asthma, sinusitis, dan paru-paru. *Eucalyptol* atau 1,8-sineol yang merupakan bahan aktif dari minyak kayuputih biasa digunakan untuk mengobati peradangan saluran nafas. Secara in vivo dan in vitro penelitian 1,8-sineol dari berbagai negara di dunia memperlihatkan banyak khasiat. Artikel ini bertujuan untuk mereview secara sistematik dari pustaka-pustaka dan meringkas secara komprehensif kegunaan dari 1,8-sineol ini.

**Metode:** Data dikumpulkan Pubmed dan Google Scholar pada tanggal 27 Mei 2020, dengan kata kunci : 1,8-cineole, eucalyptol, respiratory, medicinal properties

**Hasil:** Dari penelusuran literatur didapatkan 115 jurnal dari Pubmed dan 51 jurnal dari Google Scholar, dan setelah duplikasi dihilangkan didapat 48 jurnal untuk direview. Manfaat 1,8-sineol untuk kesehatan yang diidentifikasi adalah: a) anti inflamasi saluran nafas, b) anti inflamasi, c) anti mikroba, d) anti virus, e) anti kanker, f) anti spasmodik, g) analgesik, h) obat penenang, i) hipertensi, j) farmakokinetik.

**Kesimpulan :** Bukti secara in vitro dan in vivo yang tersedia menunjukkan bahwa 1,8-sineol memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan. Namun karena data pada manusia jarang, perlu dilakukan uji klinik pada manusia agar dapat dimanfaatkan oleh masyarakat.

**Kata kunci :** 1,8-cineole, eucalyptol, medicinal properties, respiratory

## *Eucalyptus oil: A natural remedy with many benefits*

### Abstract

**Background:** In traditional medicine Cajuput oil is considered a remedy for respiratory such as asthma, sinusitis, and lung ailments. Eucalyptol or 1,8-Cineole which is an active ingredient of Cajuput oil is commonly used to treat airway inflammation. In vivo and in vitro 1,8-cineol research from various countries in the world shows many benefits. This article aims to systematically review the literature and summarize the comprehensive use of this 1,8-Cineole.

**Methods:** Data was collected by Pubmed and Google Scholar on May 27, 2020, with keywords: 1,8-cineole, eucalyptol, respiratory, medicinal properties. To obtain additional data a manual search was performed using a reference list of included articles.

**Results:** From the literature search, 115 journals from Pubmed and 51 journals from Google Scholar were obtained, and after the duplication was removed, 48 journals were reviewed. The health benefits of 1,8-Cineole identified are: a) anti-inflammatory airway, b) anti-inflammatory, c) anti-microbial, d) anti-virus, e) anti-cancer, f) anti-spasmodic, g) analgesic, h) sedatives, i) hypertension, j) pharmacokinetics.

**Conclusion:** The available in vitro and in vivo evidence suggests that 1,8-cineol has many health benefits. However, since data on humans are rare, clinical trials in humans will be necessary to determine these effects.

**Keywords:** 1,8-cineole, eucalyptol, medicinal properties, respiratory

Commented [U1]: alami

Commented [U2]: banyak khasiat

Commented [U3]: Minyak kayu putih adalah salah satu obat tradisional yang

Commented [U4]: Penelitian secara in vitro maupun in vivo,

Commented [U5]:

Commented [U8]: Penelitian secara inn vitro maupun in vivo menunjukkan bahwa

Commented [U6R5]: Penelitian secara in vitro maupun in vivo, menunjukkan bahwa

Commented [U7R5]:

Commented [U9]: Tinjauan pustaka

Commented [U10]: mengulas

Commented [U11]: sistematis dan komprehensif

Commented [U12]: tentang kegunaan

Commented [U13]: sebagai bahan obat untuk berbagai penyakit.

Commented [U14]: Pustaka

Commented [U15]: Dari PubMed

Commented [U16]: Sampai dengan

Commented [U17]: artikel

Commented [U18]: diulas

Commented [U19]: dari bberbagai pustaka dapat dperoleh informasi dan pengetahuan bahwa

Commented [U20]: bermanfaat untuk

Commented [U21]: Uji in vitro maupun in vivo membuktikan bahwa

Commented [U22]: Untuk memperkuatnya diperlukan

## Latar Belakang

*Eucalyptol* dengan nama lain 1,8-Sineol merupakan bahan aktif yang diisolasi dari tanaman kayuputih dengan cara destilasi. Menurut SNI (Standar Nasional Indonesia) no 06-3954-2006 minyak kayuputih (Cajuput oil) mengandung 50-65% 1,8-Sineol. Pemurnian senyawa 1,8-Sineol hingga mencapai kadar maksimum 85% dapat diperoleh melalui dua kali proses fraksinasi.<sup>1</sup> Bahan aktif 1,8-Sineol merupakan eter siklik dengan rumus empiris  $C_{10}H_{18}O$ , dalam perdagangan disebut "eucalyptol", dengan kelarutan dalam air 3,5g/liter.<sup>2</sup> Berbagai tumbuhan yang menghasilkan minyak esensial dengan kandungan 1,8-Sineol, antara lain: *Eucalyptus globulus* Labill (85,82%)<sup>3</sup>, *Melaleuca leucadendra* (72,11%)<sup>4</sup>, *Eucalyptus globulus* (85,8%)<sup>5</sup>, *Rosmarinus officinalis* (50,49%)<sup>6</sup> *Zingiber officinale* (minyak jahe) (17,89%)<sup>7</sup>, dan *Artemisia kermanensis* Podl. (16%)<sup>8</sup>. Di Indonesia pemakaian minyak kayuputih lazim digunakan dari bayi sampai dewasa. Umumnya minyak kayu putih diaplikasikan dengan cara dioleskan dan inhalasi. Ada juga kapsul yang berisi 100mg dan 200 mg 1,8-Sineol. Bentuk sediaan lainnya ialah sediaan berupa permen kayuputih.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menghimpun informasi dari pustaka tentang manfaat 1,8 sineol untuk penyembuhan berbagai penyakit sistemik.

**Commented [U23]:** Perlu ditambahkan uraian tentang tujuan penulisan tinjauan pustaka ini.

## Metodologi

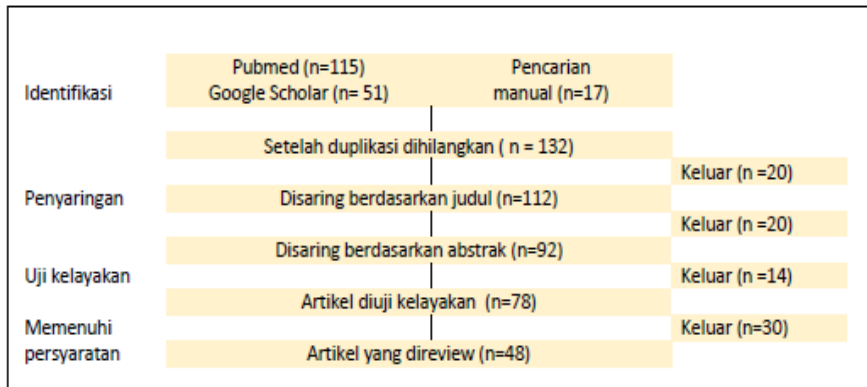
Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan dari; PubMed, dan Google Scholar untuk artikel penelitian yang diterbitkan sebelum 27 Mei 2020. Kami menggunakan judul dan kata kunci *eucalyptol* dan *1,8 Cineole*. Hasilnya dibatasi dalam artikel penelitian, terutama dalam Bahasa Inggris. Pada tahap kedua artikel-artikel penelitian dengan menggunakan kriteria pencarian seperti di atas dikumpulkan dan artikel duplikat dihapus. Artikel yang tersisa disaring dengan membaca 'judul' dan selanjutnya 'abstrak'. Pada tahap ini, artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dikeluarkan. Artikel yang tersisa disaring di tahap terakhir dengan membaca teks lengkap dan yang tidak memenuhi kriteria inklusi dikeluarkan. Untuk mendapatkan tambahan data, dilakukan pencarian manual dengan menggunakan referensi daftar artikel yang disertakan. Sedapat mungkin mengambil kutipan dari artikel yang diambil selama pencarian literatur dan disaring lagi. Untuk kemungkinan inklusi. Pencarian literatur menggunakan kriteria pencarian di atas mengidentifikasi sejumlah artikel berikut ini; PubMed (n = 115), Google Scholar (n = 51). Tujuh belas tambahan artikel diidentifikasi dengan mencari secara manual daftar referensi dan kutipan. Setelah menghapus duplikat jumlah total artikel termasuk dalam ulasan ini adalah 48. Strategi pencarian dirangkum dalam Gambar 1.

**Commented [U24]:** Metode

**Commented [U25]:** Penulis

**Commented [U26]:** untuk

**Commented [U27]:** selanjutnya artikel yang diperoleh ditapis dengan memperhatikan relevansi dan duplikasi dari artikel tersebut.



Gambar 1: Strategi pencarian jurnal

## Hasil

### Penelitian literatur

#### Anti inflamasi saluran nafas

Penyakit inflamasi saluran nafas seperti rinosinusitis, penyakit paru obstruktif kronik, atau asma bronkial berhubungan dengan hipersekresi mukus pada permukaan epitel saluran nafas. 1,8-Sineol merupakan senyawa monoterpen yang mempunyai khasiat sebagai anti inflamasi dan antioksidan. Biasanya digunakan untuk mengobati gangguan saluran nafas. Pada penelitian secara ex vivo ternyata 1,8- sineol dapat menurunkan jumlah mukus dalam sel goblet, dan juga mengurangi ekspresi gen MUC2 dan MUC 19 yang berkaitan dengan aktifitas NF- $\kappa$ B. Oleh karena itu 1,8-Sineol dapat dianjurkan sebagai obat untuk menurunkan hipersekresi mukus karena infeksi bakteri.<sup>9</sup>

Pada percobaan dengan hewan coba mencit yang diberi endotoksin lipopolisakarida, ternyata 1,8-Sineol dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , kappa B (NF- $\kappa$ B) p65, reseptor 4 (TLR4), dan menurunkan aktifitas myeloperoksidase dalam jaringan paru serta meningkatkan kadar IL-10. Dengan demikian 1,8-Sineol dapat menghambat inflamasi paru akut.<sup>10</sup> Pada mencit yang diinfeksi oleh virus influenza tipe A, ternyata 1,8-Sineol dapat mengurangi kadar IL-4, IL-5, IL-10, dan MCP-1 pada cairan di hidung dan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  pada jaringan paru. 1,8-Sineol dapat mengurangi ekspresi NF- $\kappa$ B p65, ICAM-1, dan VCAM-1 pada jaringan paru. Dengan demikian, 1,8-Sineol dapat melindungi dari infeksi virus influenza dengan cara mengurangi inflamasi paru.<sup>11</sup> Penelitian pada hewan coba marmot juga diketahui bahwa 1,8-Sineol mengurangi hiper responsif dan inflamasi saluran nafas.<sup>12</sup> 1,8-Sineol yang diberikan pada tikus setelah paru-parunya rusak karena terpapar asap tembakau, ternyata menurunkan inflamasi, TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1 dan ekspresi mRNA.<sup>13</sup> 1,8-Sineol dapat menekan inflamasi pada kerusakan paru-paru akut dengan mengurangi ekspresi MMP-9 melalui jalur *ERK-dependent NF- $\kappa$ B*.<sup>14</sup>

1,8-Sineol dapat mempotensiasi kontraksi otot polos trakea melalui aktivasi saluran TRPM8 dan efek relaksasi dengan cara menghambat L-type VGCC.<sup>15</sup> Vaksin influenza yang diberikan bersama dengan 1,8-Sineol (12,5mg/kg) pada hewan coba tikus akan meningkatkan keamanan, mengurangi inflamasi, dan kematian.<sup>16</sup> 1,8-Sineol sebagai anti inflamasi non steroid berpotensi menekan inflamasi pada saluran nafas dan meningkatkan efisiensi steroid yang diberikan pada COPD.<sup>17</sup>

#### Anti inflamasi

Penelitian pada mencit dengan kondisi pankreatitis akut dimana terjadi kerusakan histologis, edem pankreas, aktifitas MPO dan MDA, dan penurunan GSH. 1,8-Sineol meningkatkan kadar anti inflamasi

Commented [U28]: Manfaat minyak kayu putih untuk pengobatan saluran nafas

Commented [U29]: Manfaat minyak kayu putih sebagai anti inflamasi

sitokin IL-10 untuk menghambat stres oksidatif, sehingga bermanfaat untuk penderita pankreatitis akut.<sup>18</sup> Proses inflamasi merupakan salah satu sebab penyakit Alzheimer. Inflamasi sel-sel yang diinduksi akan berkurang setelah diberikan 1,8-Sineol, dimana kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan ekspresi of NOS-2, COX-2 dan NF- $\kappa$ B akan turun.<sup>19</sup> Penelitian pada penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, dapat diobati dengan 1,8-Sineol yang bersifat antioksidan terhadap *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara mempertahankan jumlah sel-sel dan morfologinya. Selain itu, 1,8-Sineol menghambat produksi ROS intraseluler dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti katalase (CAT), superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx), glutathione reduktase (GR) and heme-oksigenase 1 (HO-1). Apoptosis berkurang karena pengurangan aktifitas *reactive oxygen species* (ROS) yang disebabkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>20</sup>

#### **Antimikroba**

1,8-Sineol dapat menghambat proliferasi bakteri dan pertumbuhan biofilm (*agrA*, *SarA* and  $\sigma$ B) dari mikroba *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Moraxella catarrhalis*.<sup>21</sup> Aktivitas 1,8-Sineol terhadap berbagai bakteri antara lain: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli*. Sensitivitas terbesar ditunjukkan oleh *Micrococcus flavus*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli* lpcA (MIC = 0,83 mg / mL), sedangkan resistensi tertinggi ditunjukkan oleh *E. coli* (ATTC 25922) dan *S. epidermidis*.<sup>22</sup> Minyak esensial varietas *E. maideni*, *E. astrengens*, *E. cinerea*, *E. bicostata* mempunyai khasiat terhadap antibakteri *Listeria ivanovii* and *Bacillus cereus* sehingga dapat digunakan untuk bahan makanan dan obat.<sup>23</sup>

**Commented [U30]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai anti mikroba

#### **Anti virus**

Pada penelitian *in silico*, *Eucalyptol* berpotensi sebagai penghambat infeksi Covid-19 dengan cara berikatan dengan proteinase Covid-19. Kompleks Mpro-*eucalyptol* membentuk interaksi hidrofob, interaksi ikatan hidrogen dan interaksi ionik yang kuat.<sup>24</sup> *Eucalyptol* secara *in silico* dapat menghambat replikasi virus dengan cara berikatan dengan *spike protein* atau protein dari virus corona.<sup>25</sup> Penelitian dengan *docking* molekul *eucalyptol* terhadap target molekul virus Covid -19 terjadi dengan berbagai mekanisme, antara lain: Protease, *endoribo-Nuclease*, *ADP Ribose Phosphatase*, *RNA-Dependent RNA Polymerase*, *Spike Protein Binding Domain*, *Angiotensin- Converting Enzyme*.<sup>26</sup>

Ternyata *eucalyptol* dapat berikatan dengan virus herpes simplek tipe I dengan kadar hambatan (IC<sub>50</sub>) 1200  $\mu$ g / mL.<sup>27</sup> Flu adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dan dapat memfasilitasi infeksi bakteri dan menyebabkan sinusitis atau pneumonia. Pada penelitian dengan stem sel manusia dan *ex vivo* ternyata 1,8- sineol memperkuat aktivitas anti virus IRF3 selain efek penghambatan pada sinyal NF- $\kappa$ B.<sup>28</sup> Pada uji *in silico* antara 1,8-Sineol dengan protein virus bronkitis, ternyata 1,8-Sineol membunuh virus pada waktu sebelum dan setelah virus masuk kedalam sel. Tempat 1,8-Sineol bereaksi terletak pada N terminal dari protein nukleokapsid yang terfosforilasi. Berdasarkan penelitian tersebut disimpulkan 1,8-Sineol mengganggu ikatan antara RNA dan protein virus bronkitis tersebut.<sup>29</sup>

**Commented [U31]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai anti virus

#### **Anti kanker**

*Eucalyptol* mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MRC-5, HT-29, dan HCT 116, pada sel HCT nilai IC<sub>50</sub> adalah 4mM, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi obat untuk mencegah dan mengobati kanker.<sup>30</sup> Penelitian 1,8-Sineol sebagai antikanker secara *invitro* terhadap sel karsinoma kulit membuktikan bahwa metabolit 1,8-Sineol efektif terhadap kematian sel kanker dimana terlihat perubahan pada membran mitokondria dengan pengaturan p53.<sup>31</sup> Efek toksis 1,8-Sineol terhadap sel alga *Chlamydomonas reinhardtii* terjadi pada kadar lebih besar dari 0,1mM, dan pada kadar 1,2 mM semua sel mati dalam waktu 24 jam. Kematian sel bukan karena nekrosis tapi karena penurunan proses fisiologis. Pada kadar 1,2 mM kadar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> muncul pada menit ke 10 dan ke 30. Penelitian ini mengindikasikan bahwa 1,8-Sineol bersifat toksis terhadap algae dengan cara menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>32</sup> 1,8-Sineol bersifat sedikit genotoksik, memperbaiki

**Commented [U32]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai anti kanker



kerusakan DNA secara oksidatif tanpa kematian sel. Sel-sel dengan defisiensi *Homolog Recombinan* (HR) dapat diperbaiki dengan pemberian 1,8-Sineol.<sup>33</sup> Efek anti proliferasi 1,8-Sineol terhadap sel kanker manusia HCT116 dan RKO, ternyata menginduksi PARP dan *caspase-3* sehingga menyebabkan apoptosis.<sup>34</sup>

#### Anti spasmodik

Inhalasi dari uap panas yang mengandung daun *Eucalyptus camaldulensis* efektif sebagai spasmolitik dan antipiretik pada pengobatan penyakit saluran nafas. Uap tersebut mengandung 1,8-Sineol, *p-cymene*,  $\alpha$ -pinen, terpinen-4-ol, *aromadendrene*, dan  $\alpha$ -terpineol. Saluran KCa dan jalur NO tidak secara signifikan terlibat dalam mekanisme relaksasi, sementara saluran  $Ca^{2+}$  memainkan peran utama dalam efek spasmolitik.<sup>35</sup> Efek spasmolitik dari 1,8-Sineol dibuktikan secara in vitro dengan menggunakan otot polos dari saluran nafas manusia, dengan cara menghambat reseptor histamine H1 tanpa mempengaruhi reseptor Ach. Aktifitas kontraksi otot polos saluran nafas juga dihambat dengan mengaktifasi reseptor histamine H2.<sup>36</sup>

An

#### Analgesik

Pemberian 1,8-Sineol dapat menghambat *over-expression* reseptor protein P2X2 dan mRNA dalam *spinal cord* dan *dorsal horn* pada CCI tikus, sehingga dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit neuropati.<sup>37</sup> 1,8-Sineol dapat mengurangi OGD/R dan NMDA pada kerusakan sel yang diinduksi oleh ROS (reactive oxygen species), sehingga potensial sebagai obat neuroprotektif dan antioksidatif pada pasien *ischaemic stroke*.<sup>38</sup> 1,8-Sineol mengurangi rasa sakit dan inflamasi yang diinduksi *mono sodium uric* (MSU) melalui mekanisme yang mungkin melibatkan efek anti-oksidatif. 1,8-Sineol mengurangi inflamasi dan stres oksidatif secara in vitro maupun in vivo.<sup>39</sup> Pasien yang diberi inhalasi minyak kayuputih setelah operasi penggantian lutut mengalami pengurangan rasa sakit dan tekanan darah.<sup>40</sup>

#### Obat penenang

Penelitian pada tikus yang sedang mengalami kecemasan dan keputusasaan dapat diobati dengan 1,8-Sineol, dimana mekanisme kerjanya seperti benzodiazepine pada reseptor GABA<sub>A</sub>, juga tidak mempengaruhi efek psikomotor.<sup>41</sup> 1,8-Sineol, unsur utama *eucalyptus*, efektif dalam mengurangi kecemasan sebelum operasi dengan *selective nerve root block* (SNRB). Temuan ini menunjukkan bahwa inhalasi 1,8-Sineol dapat digunakan untuk menghilangkan kecemasan sebelum, selama, dan setelah berbagai operasi.<sup>42</sup>

#### Hipertensi

Tikus yang terpapar nikotin memperlihatkan peningkatan kadar lipid peroksidase. Pemberian 1,8-Sineol akan menurunkan tekanan darah yang berhubungan dengan pengaturan NO<sub>2</sub>, stres oksidatif<sup>43</sup>, dan relaksasi pembuluh darah<sup>44</sup>.

#### Farmakokinetik

1,8-Sineol merupakan obat yang dapat digunakan untuk membersihkan mukus pada saluran nafas. Setelah kapsul yang mengandung 1,8-Sineol diminum, kapsul akan melarut dalam usus dan melepaskan 1,8-Sineol ke dalam darah, kemudian masuk ke dalam paru-paru. Penelitian pada orang sehat setelah minum 1,8-Sineol 100 mg, diamati kadar 1,8-Sineol yang ada dalam udara yang dihembuskan ketika bernafas dengan alat *proton-transfer-reaction mass spectrometry* (PTR-MS). 1,8-Sineol timbul setelah 1 jam 6 menit dan setelah

**Commented [U33]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai anti spasmodik

**Commented [U34]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai analgesik

**Commented [U35]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai obat penenang

**Commented [U36]:** Manfaat minyak kayu putih sebagai obat hipertensi

**Commented [U37]:** Farmakokinetik 1,8-sineol

4 jam 48 menit dengan kadar puncak antara 106 sampai 1589 ppbv.<sup>45</sup> Pada penelitian lainnya ditemukan 7 metabolit 1,8-Sineol dalam urin, yaitu (+/-)- $\alpha$ 2-hidroksi-1,8-Sineol, (+/-)- $\beta$ 2-hidroksi-1,8-Sineol, (+/-)- $\alpha$ 3-hidroksi sineol, (+/-)-3-oxo-1,8-Sineol, 4-hidroksi-1,8-Sineol, 7- hidroksi-1,8-Sineol, and (+/-)-9-hidroksi-1,8-Sineol, dengan menggunakan alat *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GCMS).<sup>46</sup>

Metabolit yang timbul dalam plasma dan urin dari seseorang yang minum *Sage tea* (mengandung 1,8-Sineol) ialah 2-hidroksi-1,8-Sineol, 3-hidroksi-1,8-Sineol, 9-hidroksi-1,8-Sineol, dan 7-hidroksi-1,8-Sineol. Setelah mengkonsumsi 1,02 mg 1,8-Sineol (19 mg/kg), hidroksi-1,8 sineol terdeteksi dalam plasma dan urin. Kadar maksimum 1,8-Sineol dalam plasma ialah 86 nmol/L, dan kadar maksimum 1,8-Sineol dalam plasma ialah 19 nmol/L. Metabolit yang timbul dalam urin setelah 10 jam, ialah 2-hidroksi sineol; 9-isomer; 3-isomer; dan 7-isomer dengan kadar 20,9; 17,2; 10,6; dan 3,8% dari dosis sineol.<sup>47</sup> Penelitian pada hewan coba tikus setelah inhalasi 1 ml minyak kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L), ada 52 senyawa yang terdeteksi dengan GCMS terutama 1, 8-sineol,  $\alpha$ -terpineol,  $\beta$ -pinen,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -myrcene, 4-terpineol, linalool,  $\gamma$ -terpinen, dan terpinolen. Yang terbanyak adalah 1,8-Sineol, setengah jam kemudian kadar 1,8-Sineol dalam darah adalah 41,5 $\mu$ g/ml, sedangkan setelah 1 dan 2jam ialah 646,9 $\mu$ g/ml dan 138,0 $\mu$ g/ml.<sup>48</sup>

## Diskusi

Minyak esensial kayuputih merupakan obat tradisional yang sudah digunakan sejak lama. Minyak esensial kayuputih diperoleh dengan dengan cara destilasi uap sehingga menghasilkan kandungan 1,8-Sineol yang bervariasi. Pemurnian 1,8-Sineol diperoleh dari minyak kayuputih dengan cara destilasi fraksinasi.<sup>1</sup> Bahan aktif 1,8-Sineol juga terdapat dalam tumbuhan lain, seperti *Rosmarinus officinalis* (50,49%)<sup>6</sup>, *Zingiber officinale* (minyak jahe) (17,89 %)<sup>7</sup>, dan *Artemisia kermanensis* Podl. (16%)<sup>8</sup>. Bentuk sediaan obat yang mengandung 1,8-Sineol sudah beredar dalam bentuk kapsul.

Penelitian in-vitro dan in-vivo yang telah dilakukan menunjukkan 1,8-Sineol memiliki khasiat sebagai anti inflamasi penyakit untuk saluran respirasi, anti inflamasi untuk penyakit pankreas, dan anti inflamasi untuk penyakit Alzheimer, dan Parkinson.<sup>9</sup> Selain itu 1,8 Sineol dapat berkhasiat sebagai anti mikroba dengan cara menghambat proliferasi bakteri dan biofilm.<sup>21</sup>

Penelitian 1,8 -sineol sebagai anti virus dibuktikan dengan *docking* molekul, dimana *eucalyptol* berikatan dengan macam-macam target molekul virus Covid -19, antara lain; Protease, *endoribo-Nuclease*, *ADP Ribose Phosphatase*, *RNA-Dependent RNA Polymerase*, *Spike Protein Binding Domain*, *Angiotensin-Converting Enzyme*.<sup>26</sup> Tampaknya 1,8 -sineol berpotensi sebagai anti kanker dengan berbagai mekanisme, antara lain: sitotoksik terhadap sel-sel kanker, perubahan membran mitokondria, penurunan proses fisiologis, dan memperbaiki kerusakan DNA secara oksidatif tanpa kematian sel.<sup>30,31,34</sup>

Inhalasi dari uap panas yang mengandung 1,8 -sineol efektif sebagai spasmolitik dan antipiretik pada pengobatan penyakit saluran nafas, dimana saluran  $Ca^{2+}$  memainkan peran utama.<sup>35</sup> Mekanisme spasmolitik lainnya ialah menghambat reseptor histamine H1 dan mengaktifasi reseptor H2.<sup>36</sup> Pemberian 1,8-Sineol dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit neuropati,<sup>37</sup> serta berpotensi sebagai obat neuroprotektif dan antioksidatif pada pasien *ischaemic stroke*.<sup>38</sup> Selain itu 1,8 -sineol dapat mengurangi rasa sakit pada pasien setelah operasi.<sup>40</sup> 1,8-Sineol berpotensi sebagai obat penenang dengan mekanisme kerja seperti benzodiazepine pada reseptor  $GABA_A$ , juga tidak mempengaruhi efek psikomotor.<sup>41</sup> Obat penenang ini berguna untuk untuk menghilangkan kecemasan sebelum, selama, dan setelah berbagai operasi.<sup>42</sup> Tampaknya pemberian 1,8-Sineol dapat menurunkan tekanan darah yang berhubungan dengan pengaturan  $NO_2$  dan stres oksidatif,<sup>43</sup> dan relaksasi pembuluh darah, sehingga berpotensi untuk pengobatan penyakit hipertensi.

Pemberian 1,8-Sineol dapat berbagai cara, baik diminum atau melalui inhalasi. Setelah 1,8 -sineol diminum, obat akan larut dalam usus dan masuk kedalam aliran darah, masuk kedalam paru-paru, kemudian timbul dalam udara pernafasan setelah 1jam 6 menit dan setelah 4 jam 48 menit.<sup>45</sup> Oleh karena itu berpotensi untuk pengobatan penyakit saluran nafas. Metabolit juga timbul dalam plasma dan urin, sehingga dapat berpotensi untuk pengobatan penyakit yang ada dalam tubuh, serta dapat diekskresikan melalui urin. Perlu penelitian lebih lanjut agar 1,8- Sineol berada dalam tubuh pada waktu yang dibutuhkan, dalam dosis

**Commented [U38]:** Apa yang ingin dibahas? Yang perlu dibahas adalah mengapa 1,8 sineol bermanfaat untuk penyembuhan banyak penyakit? Mungkin perlu dibahas hal-hal yang perlu diteliti lebih lanjut, misal tentang delivery dan metabolisme 1,8 sineol.

sesuai dengan penyakitnya. Penelitian 1,8-Sineol dengan *in-silico* disamping penelitian *in-vitro* atau *in-vivo* akan lebih memperjelas khasiatnya, tapi akan lebih baik lagi bila dilakukan uji klinis pada manusia. Dalam keadaan pandemi Covid-19 minyak kayuputih berpotensi sebagai obat pelindung dari virus tersebut.

## Simpulan

Studi ekstensif mengungkapkan bahwa pemakaian minyak kayuputih lazim digunakan dari bayi sampai dewasa. Umumnya minyak kayu putih diaplikasikan dengan cara dioleskan dan inhalasi. 1,8-Sineol merupakan senyawa yang mempunyai khasiat sebagai anti inflamasi, biasanya digunakan untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan saluran nafas. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai 1,8-Sineol yang dapat menurunkan hipersekresi mukus karena infeksi bakteri, menghambat inflamasi pada paru-paru, serta anti inflamasi pada penyakit pankreatitis akut, Alzheimer, dan Parkinson. Penelitian menunjukkan 1,8-Sineol dapat menghambat proliferasi bakteri dan pertumbuhan biofilm, sehingga dapat digunakan sebagai obat alam produksi makanan. *Eucalyptol* berpotensi sebagai penghambat infeksi Covid-19 dengan cara menghambat replikasi virus dengan berbagai mekanisme. 1,8-Sineol berpotensi sebagai obat kanker, obat penenang, obat hipertensi, dan penyakit neuropati. Setelah pemberian 1,8-Sineol dengan cara peroral atau inhalasi, metabolitnya akan ditemukandalam plasma, udara (nafas), dan dalam urin.

## Daftar singkatan:

NF- $\kappa$ B	nuclear factor kappa-B
MUC	Mucin genes
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
TLR4	toll-like Receptor-4
MCP-1 IL-1 $\beta$	Monocyte Chemotactic Protein 1 Upregulates IL-1 $\beta$
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
MMP-9	Matrix metalloproteinase 9
ERK	extracellular regulated kinase
TRPM8	Transient receptor potential cation channel subfamily M
VGCC	Voltage-gated calcium channel
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
MPO	myeloperoxidase
MDA	Malondialdehyde
GSH	glutathione
COX-2	Cyclooxygenase-2
NOS-2	Nitric oxide synthase-2
NF- $\beta$	nuclear factor - $\beta$
M pro	Modular protein
IRF3	Interferon regulatory factor 3,
RNA	Ribonucleic acid
MRC5	<a href="#">Medical Research Council</a> cell strain 5
HCT	human colon cancer cell line
RKO	human colon carcinoma cell lines
PARP	Poly (ADP-ribose) polimerase
KCa	calcium-sensitive K channel
Ach	Acetyl choline
H1	Histamine receptor 1
P2X2	Purinergic and pyrimidinergic
mRNA	Messenger RNA
CCI	Chronic Constriction Injury
NMDA	N-methyl-D-aspartate

OGD/R	oxygen-glucose deprivation/reoxygenation
GABA	gaba-aminobutyric acid
NO2	Nitrogen di oksida
ppbv	parts per billion volume

#### Daftar Pustaka

1. Helfiansah R, Sastrohamidjojo H. Isolasi, Identifikasi Dan Pemurnian Senyawa 1,8 Sineol Minyak. *ASEAN J Syst Eng.* 2013;(1):19–24.
2. Irvan, Putra B, Manday, Januar Sasmitra. Ekstraksi 1,8-Cineole Dari Minyak Daun Eucalyptus Urophylla Dengan Metode Soxhletasi. *J Tek Kim USU.* 2015;4(3):52–7.
3. Damjanović-Vratnica B, Dakov T, Šuković D, Damjanović J. Antimicrobial effect of essential oil isolated from eucalyptus globulus Labill. from Montenegro. *Czech J Food Sci.* 2011;29(3):277–84.
4. Efruan GK, Martosupono M, Rondonuwu FS. Bioaktivitas Senyawa 1,8-Sineol pada Minyak Atsiri. *Semin Nas Pendidik dan Saintek 2016 (ISSN 2557-533X).* 2016;2016:171–81.
5. Nadjib BM, Amine FM, Abdelkrim K, Fairouz S, Maamar M. Liquid and vapour phase antibacterial activity of Eucalyptus Globulus essential oil = Susceptibility of selected respiratory tract pathogens. *Am J Infect Dis.* 2014;10(3):105–17.
6. Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A. Psychostimulant activity of Rosmarinus officinalis essential oils. *J Nat Prod.* 2012;5:83–92.
7. Riyanto R. Minyak Atsiri sebagai Bahan Aktif Konservasi Benda Cagar Budaya. *J Konserv Cagar Budaya.* 2014;8(2):4–10.
8. Rustaiyan A, Tabatabaei-Anaraki M, Kazemi M, Masoudi S, Makipour P. Chemical composition of essential oil of three artemisia species growing wild in iran: artemisia kermanensis podl., A. kopetdaghensis Krasch., M.Pop et Lincz. ex Poljak., and A. haussknechtii Boiss. *J Essent Oil Res.* 2009;21(5):410–3.
9. Sudhoff H, Klenke C, Greiner JFW, Müller J, Brotzmann V, Ebmeyer J, et al. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133040.
10. Zhao C, Sun J, Fang C, Tang F. 1,8-cineol attenuates LPS-induced acute pulmonary inflammation in mice. *Inflammation.* 2014 Apr;37(2):566–72.
11. Li Y, et al. 1,8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice. *Inflammation.* 2016 Aug;39(4):1582–93.
12. Quintans JSS, et al. Monoterpenes modulating cytokines - A review. *Food Chem Toxicol [Internet].* 2019;123:233–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.058>
13. Yu N, Sun Y-T, Su X-M, He M, Dai B, Kang J. Treatment with eucalyptol mitigates cigarette smoke-induced lung injury through suppressing ICAM-1 gene expression. *Biosci Rep.* 2018 Aug;38(4).
14. Kim KY, Lee HS, Seol GH. Eucalyptol suppresses matrix metalloproteinase-9 expression through

an extracellular signal-regulated kinase-dependent nuclear factor-kappa B pathway to exert anti-inflammatory effects in an acute lung inflammation model. *J Pharm Pharmacol*. 2015 Aug;67(8):1066–74.

15. Pereira-Gonçalves Á, et al. 1,8-Cineole blocks voltage-gated L-type calcium channels in tracheal smooth muscle. *Pflugers Arch*. 2018 Dec;470(12):1803–13.
16. Li Y, Xu Y-L, Lai Y-N, Liao S-H, Liu N, Xu P-P. Intranasal co-administration of 1,8-cineole with influenza vaccine provide cross-protection against influenza virus infection. *Phytomedicine*. 2017 Oct;34:127–35.
17. Juergens LJ, Racké K, Tuleta I, Stoeber M, Juergens UR. Anti-inflammatory effects of 1,8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? *Synergy* [Internet]. 2017;5:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.08.001>
18. Lima PR, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis via modulation of cytokines, oxidative stress and NF-κB activity in mice. *Life Sci*. 2013 Jul;92(24–26):1195–201.
19. Khan A, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) mitigates inflammation in amyloid Beta toxicated PC12 cells: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2014 Feb;39(2):344–52.
20. Porres-Martínez M, González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. In vitro neuroprotective potential of the monoterpenes α-pinene and 1,8-cineole against H2O2-induced oxidative stress in PC12 cells. *Z Naturforsch C*. 2016;71(7–8):191–9.
21. Elaissi A, et al. Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: *BMC Complementary and Alternative Medicine*
22. Essential Oil of Eucalyptus Gunnii Hook. As a Novel Source of Antioxidant, Antimutagenic and Antibacterial Agents. *Molecules*. 2014;19:19007–20.
23. Sebei K, Sakouhi F, Herchi W, Khouja ML, Boukhchina S. Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves. *Biol Res*. 2015 Jan;48(1):7.
24. Sharma AD, Kaur I. Eucalyptol (1,8 cineole) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studiesE. 2020;(March).
25. Rout J, Swain BC, Tripathy U. In Silico Investigation of Spice Molecules as Potent Inhibitor of SARS - CoV - 2.
26. Silva JKR, Figueiredo PLB, Byler KG, Setzer WN. Essential Oils as Antiviral Agents. Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *Int J Mol Sci*. 2020 May;21(10).
27. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res*. 2010 May;24(5):673–9.
28. Müller J, et al. 1,8-Cineole potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and in an ex vivo model of rhinosinusitis. *Clin Sci*. 2016;130(15):1339–52.
29. Yang Z, et al. Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein. *J Biomol Struct Dyn*. 2010 Dec;28(3):323–30.
30. Nikolić B, Vasiljević B, Mitić-Čulafić D, Vuković-Gačić B, Knežević-Vukčević J. Comparative study of genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic activities of monoterpenes camphor, eucalyptol and thujone in bacteria and mammalian cells. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2015;242:263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.012>
31. Sampath S, Subramani S, Janardhanam S, Subramani P, Yuvaraj A, Chellan R. Bioactive compound 1,8-Cineole selectively induces G2/M arrest in A431 cells through the upregulation of the p53 signaling pathway and molecular docking studies. *Phytomedicine* [Internet]. 2018;46:57–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.007>
32. Sun Q, Zhou M, Zuo Z. Toxic mechanism of eucalyptol and β-cyclocitral on Chlamydomonas reinhardtii by inducing programmed cell death. *J Hazard Mater* [Internet]. 2020;389(September):121910. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121910>
33. Dörsam B, Wu CF, Efferth T, Kaina B, Fahrner J. The eucalyptus oil ingredient 1,8-cineol induces oxidative DNA damage. *Arch Toxicol*. 2015;89(5):797–805.
34. Murata S, et al. Antitumor effect of 1, 8-cineole against colon cancer. *Oncol Rep*. 2013 Dec;30(6):2647–52.

35. Kheder DA, Al-habib OAM, Gilardoni G. Components of Volatile Fractions from *Eucalyptus camaldulensis* Leaves from Iraqi – Kurdistan and Their.
36. Sagorchev P, Lukanov J. *Open Journal of Pulmonology and Respiratory Medicine*. 2019;12–22.
37. Zheng X bo, et al. Effects of 1,8-cineole on neuropathic pain mediated by P2X2 receptor in the spinal cord dorsal horn. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44282-4>
38. Ryu S, Park H, Seol GH e., Choi IY. 1,8-Cineole ameliorates oxygen-glucose deprivation /reoxygenation-induced ischaemic injury by reducing oxidative stress in rat cortical neuron/glia. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(12):1818–26.
39. Yin C, Liu B, Wang P, Li X alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis., Li Y, Zheng X, et al. Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *Br J Pharmacol*. 2020 May;177(9):2042–57.
40. Jun YS, Kang P, Min SS, Lee J, Kim H, Seol GH. Effect of Eucalyptus Oil Inhalation on Pain and Inflammatory Responses after Total Knee Replacement : A Randomized Clinical Trial. 2013;2013.
41. Ceremuga,TE et al. Investigation of the Anxiolytic and Antidepressant Effects of Eucalyptol, *AANA Journal*, August 2017. 2017;85(4):277–84.
42. Kim KY, Seo HJ, Min SS, Park M, Seol GH. The Effect of 1 , 8-Cineole Inhalation on Preoperative Anxiety : A Randomized Clinical Trial. 2014;2014.
43. Moon HK, Kang P, Lee HS, Min SS, Seol GH. Effects of 1,8-cineole on hypertension induced by chronic exposure to nicotine in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(5):688–93.
44. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJC, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002 Dec;80(12):1125–31.
45. Beauchamp J, Kirsch F, Buettner A. Real-time breath gas analysis for pharmacokinetics: monitoring exhaled breath by on-line proton-transfer-reaction mass spectrometry after ingestion of eucalyptol-containing capsules. *J Breath Res*. 2010 Jun;4(2):26006.
46. Schaffarczyk M, Balaban TS, Rychlik M, Buettner A. Syntheses of chiral 1,8-cineole metabolites and determination of their enantiomeric composition in human urine after ingestion of 1,8-cineole-containing capsules. *Chempluschem*. 2013;78(1):77–85.
47. Horst K, Rychlik M. Quantification of 1,8-cineole and of its metabolites in humans using stable isotope dilution assays. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Oct;54(10):1515–29.
48. Muchtaridi M, Tjiraresmi A, Febriyanti R. Analysis of Active Compounds in Blood Plasma of Mice After Inhalation of Cajuput Essential Oil (*Melaleuca Leucadendron* L.). *Indones J Pharm*. 2016;26(4):219.

**REVIEW FORM**

**JURNAL KEDOKTERAN MEDITEK**

**Rekomendasi**

Pilihan rekomendasi (pilih salah satu):	Beri tanda X
1. Naskah dapat dimuat tanpa perubahan	
2. Naskah dapat dimuat dengan sedikit perbaikan yang langsung dilaporkan ke penyunting/editor tanpa harus melalui pengulas ( <i>reviewer</i> ) (revisi minor)	X
3. Penulis naskah perlu melakukan perbaikan bermakna yang diulas kembali (revisi mayor)	
4. Naskah tidak dapat dimuat/ditolak	

**Daftar centang (*checklist*) untuk pengulas (*reviewer*) – Bagian 1**

Poin (beri tanda X sepengetahuan Anda):	Ya	Tidak	Tidak tahu/tidak berlaku	Keterangan dan sumber bila ada
<b>Integritas Akademik</b>				
· Naskah pernah diterbitkan di tempat lain		V		
· Naskah mengikuti etika dan kaidah penulisan anti-plagiarisme <sup>1</sup>	V			
· Terdapat tanda-tanda konflik kepentingan (contoh: skripsi mahasiswa namun pembimbing sebagai penulis pertama, sponsor menentukan hasil)			V	
· Untuk naskah penelitian, etika penelitian sudah terpenuhi (menyebutkan surat lolos kaji etik)			V	
· Terdapat tanda-tanda fabrikasi, falsifikasi, penghilangan hal penting, atau kesalahan serius lain secara			V	

akademik/penelitian ( <i>academic/research misconduct</i> ) <sup>2</sup>				
--	--	--	--	--

**Daftar centang (*checklist*) untuk pengulas (*reviewer*) – Bagian 2**

<b>Poin (beri tanda X sepengetahuan Anda):</b>	<b>Ya</b>	<b>Tidak</b>	<b>Tidak tahu</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Kaidah ilmiah</b>				
· Metode dan rancangan naskah/penelitian sesuai dengan tujuan	V			
· Data/informasi/acuan terpercaya dan akurat (menggunakan metode standar)	V			
· Penentuan jumlah pengambilan sampel, uji statistik yang dilakukan dan cara pemilihan rujukan sesuai kaidah ilmiah			V	
· Kesimpulan sah ( <i>valid</i> )	V			
<b>Kontribusi keilmuan</b>				
· Sesuai keilmuan terkini ( <i>up-to-date</i> )	V			
· Memiliki nilai kebaruan ( <i>novelty</i> )			V	Tinjauan pustaka
· Menyampaikan pengetahuan yang bermanfaat dan perlu disebarluaskan	V			
<b>Sistematika penulisan</b>				
· Format sesuai naskah ilmiah	V			
· Bahasa baku sesuai naskah ilmiah dengan istilah ilmiah yang sesuai	V			
· Kalimat dan alur pemikiran jelas	V			
· Penulisan rujukan dan daftar pustaka tepat	V			

**Tambahan alasan/dasar pemikiran rekomendasi:**

Tidak ada, sudah tercantum di teks revisi