

## Minyak Kayu Putih, Obat Alami dengan Banyak Khasiat: Tinjauan Sistematis

Susana Elya Sudradjat

Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia  
Alamat Korespondensi: susana.sudrajat@ukrida.ac.id

### Abstrak

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 sistematik dan komprehensif dari pustaka tentang kegunaan dari 1,8-sineol sebagai bahan obat untuk berbagai penyakit. Pustaka dikumpulkan melalui *Pub Med* dan *Google Scholar* sampai dengan tanggal 27 Mei 2020, dengan kata kunci : 1,8-cineole, *eucalyptol*, *respiratory*, *medicinal properties*. 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. 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** : *Eucaliptol*, saluran nafas, 1,8-Sineol, khasiat

## Eucalyptus Oil, A Natural Remedy with Many Benefits: A Systematic Review

### Abstract

*In traditional medicine, cajuput oil is considered a remedy for respiratory ailments 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 shows its various benefits. This article aims to systematically review the literature and summarize the comprehensive use of 1,8-cineole. Data was collected by Pubmed and Google Scholar until 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. From the literature search, 116 journals from Pubmed and 51 journals from Google Scholar were obtained, and after removing duplication, 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. The available in vitro and in vivo evidences suggest 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

### How to Cite this article:

Sudradjat S. Minyak Kayu Putih, Obat Alami dengan Banyak Khasiat: Tinjauan Sistematis. JKdokterMeditek;26(2). Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1843>

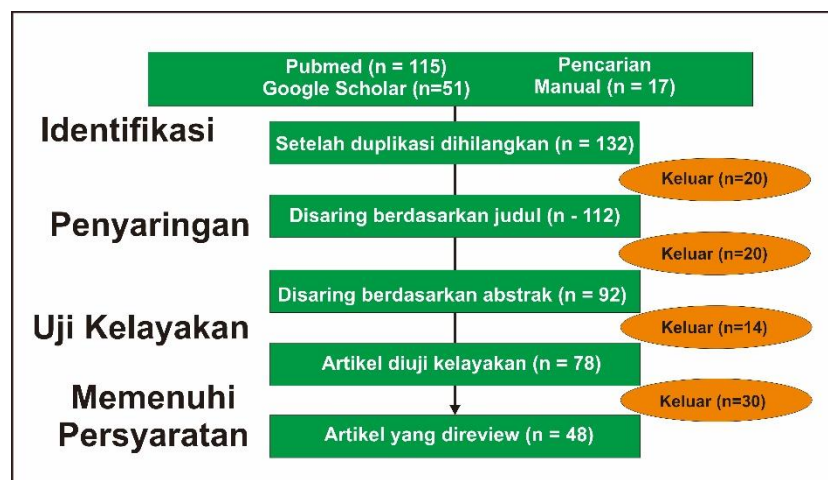
DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v26i2.1843>

## Pendahuluan

*Eucalyptol* (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.

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. Terhadap hasil pencarian artikel, data sedapat mungkin dihimpun dengan kutipan dari artikel yang diambil selama pencarian literatur dan disaring lagi untuk kemungkinan inklusi. Pencarian literatur menggunakan kriteria pencarian di atas mengidentifikasi sejumlah artikel sebagai berikut: *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.

## Metode



Gambar 1: Strategi Pencarian Jurnal

## Hasil

### Manfaat Minyak Kayu Putih untuk Pengobatan Saluran Nafas

Penyakit inflamasi saluran nafas seperti rinosinusitis, penyakit paru obstruktif kronik, dan 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*, 1,8-sineol dapat menurunkan jumlah mukus dalam sel goblet, dan mengurangi ekspresi gen MUC2 dan MUC 19 yang berkaitan dengan aktifitas NF- $\kappa$ B. Hasil ini mengindikasikan bahwa 1,8-sineol dapat dianjurkan untuk menurunkan hipersekresi mukus karena infeksi bakteri.<sup>9</sup>

Pada percobaan dengan hewan coba mencit yang diberi endotoksin lipopolisakarida, 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 mendapatkan 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 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 penyakit paru obstruktif klinik.<sup>17</sup>

### Manfaat Minyak Kayu Putih sebagai Anti Inflamasi

Pada mencit dengan kondisi pankreatitis akut dimana terjadi kerusakan histologis, odem 53eductas, aktifitas MPO dan MDA, dan penurunan GSH, 1,8-sineol dilaporkan meningkatkan kadar anti inflamasi sitokin IL-10 dan menghambat 53educt oksidatif. Hasil penelitian ini mengindikasikan manfaatnya untuk penderita pankreatitis akut.<sup>18</sup> Proses inflamasi merupakan salah satu penyebab penyakit Alzheimer. Inflamasi sel-sel yang diinduksi 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 turun.<sup>19</sup> Penelitian pada penyakit 53eductase 53e 53ative 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), 53eductase 53e peroksidase (GPx), glutation 53eductase (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 antibakteri 1,8-sineol dilaporkan terhadap *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 antibakteri terhadap *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 menghambat infeksi Covid-19 dengan cara berikatan dengan proteinase Covid-19. Kompleks Mpro-*eucalyptol* membentuk interaksi hidrofobik, 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>

<sup>27</sup> Flu adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dan dapat memfasilitasi infeksi bakteri dan men Studi *docking* menunjukkan bahwa molekul 1,8-sineol berinteraksi dengan target virus Covid -19 melalui berbagai mekanisme, antara lain dengan: protease, *endoribo-Nuclease*, *ADP Ribose Phosphatase*, *RNA-Dependent RNA Polymerase*, *Spike Protein Binding Domain*, *Angiotensin-Converting Enzyme*.<sup>26</sup>

1,8-Sineol dapat berikatan dengan virus herpes simplek tipe1 dengan kadar hambatan (IC<sub>50</sub>) 1200 µg/mL.yebabkan sinusitis atau pneumonia. Pada penelitian dengan stem sel manusia dan penelitian *ex vivo*, didapatkan bahwa 1,8-sineol memperkuat aktivitas anti virus IRF3 selain menimbulkan 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 ke dalam 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 Antikanker**

1,8-Sineol mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MRC-5, HT-29, dan HCT 116. Pada sel HCT didapat nilai IC<sub>50</sub> sebesar 4mM, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi agen antikanker.<sup>30</sup> Penelitian 1,8-sineol sebagai

antikanker secara *in vitro* terhadap sel karsinoma kulit membuktikan bahwa 1,8-sineol efektif terhadap kematian sel kanker. Pada penelitian ini, diamati terjadi perubahan pada membran mitokondria melalui pengaturan p53.<sup>31</sup> Efek toksik 1,8-sineol terhadap sel alga *Chlamydomonas reinhardtii* terjadi pada kadar lebih besar dari 0,1mM. Diamati juga bahwa pada kadar, 1,2 mM semua sel mati dalam waktu 24 jam. Kematian sel disebabkan bukan oleh nekrosis tetapi oleh penurunan proses fisiologis. Pada konsentrasi 1,8-sineol sebesar 1,2 mM, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> muncul pada menit ke-10 dan ke-30. Penelitian ini mengindikasikan bahwa 1,8-sineol bersifat toksik terhadap algae dengan cara menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>32</sup> 1,8-Sineol bersifat sedikit genotoksik dan memperbaiki kerusakan oksidatif dari DNA tanpa kematian sel. Sel-sel dengan defisiensi *Homolog Recombinan* (HR) dapat diperbaiki dengan pemberian 1,8-sineol.<sup>33</sup> Efek antiproliferasi 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 Antispasmodik**

Pada pengobatan penyakit saluran nafas, inhalasi dari uap panas yang mengandung daun *Eucalyptus camaldulensis* efektif sebagai spasmolitik dan antipiretik. Uap tersebut mengandung 1,8-sineol, *p-cymene*,  $\alpha$ -pinen, terpinen-4-ol, *aromadendrene*, dan  $\alpha$ -terpineol. Saluran K-Ca 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 pada *spinal cord* dan *dorsal horn* dari tikus dengan *chronic constriction injury*, 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 *ischemic stroke*.<sup>38</sup> 1,8-Sineol mengurangi rasa sakit dan inflamasi yang diinduksi *mono sodium urate* (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 mengalami kecemasan diobati dengan 1,8-sineol, dimana mekanisme kerjanya seperti benzodiazepin pada reseptor GABA<sub>A</sub>, yang tidak mempengaruhi efek psikomotor.<sup>41</sup> 1,8-Sineol, unsur utama *eucalyptus*, efektif dalam mengurangi kecemasan sebelum operasi secara *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 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 larut dalam usus dan melepaskan 1,8-sineol ke dalam darah, kemudian masuk ke dalam paru-paru. Penelitian pada orang sehat mendapatkan bahwa setelah minum 1,8-sineol 100 mg, diamati adanya 1,8-sineol 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 *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 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. Di Indonesia, minyak kayuputih umumnya digunakan sebagai obat topikal. Bentuk sediaan obat yang beredar di Eropa menurut *European Medicines Agency* antara lain sediaan oral yang mengandung 0,3 dan 0,6 mL minyak esensial setara dengan 100 dan 200 mg 1,8-sineol, dengan frekuensi pemberian 2 sampai 5 kali sehari. Bentuk sediaan lainnya adalah tablet hisap (dosis dari 0,2 sampai 15,0 mg), obat kumur (dosis 20 ml dengan konsentrasi 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 adalah bioavailabilitas dan farmakokinetik dari 1,8-sineol, karena penelitian kadar 1,8-sineol dalam darah belum pernah dilakukan. Adanya 1,8-sineol dalam udara pernafasan yang ditimbulkan setelah minum kapsul, tidak menunjukkan kadar 1,8-sineol dalam darah karena tidak ada kontak langsung antara darah dengan alveoli. Untuk itu 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.

Dalam keadaan pandemi Covid-19, minyak kayu putih banyak diteliti sebagai obat yang berpotensi sebagai antivirus corona. Akhir-akhir ini Kementerian Pertanian Republik Indonesia meluncurkan Antivirus COVID-19 dari minyak kayuputih (*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 antivirus 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 antivirus corona. Perlu dilakukan uji klinik lebih lanjut untuk dapat digunakan sebagai obat antivirus 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*, *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 produk 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	Monocyte Chemotactic Protein 1
IL-1 $\beta$	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) 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-glucosedepri- vation/reoxygenation
GABA	gaba-aminobutyric acid
NO <sub>2</sub>	Nitrogen di oksida
ppbv	parts per billion volume

### Daftar Pustaka

- Helfiansah R, Sastrohamidjojo H. Isolasi, identifikasi dan pemurnian senyawa 1,8 sineol minyak. *ASEAN J Syst Eng.* 2013;(1):19–24.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A. Psychostimulant activity of *Rosmarinus officinalis* essential oils. *J Nat Prod.* 2012;5:83–92.
- Riyanto R. Minyak atsiri sebagai bahan aktif konservasi benda cagar budaya. *J Konserv Cagar Budaya.* 2014;8(2):4–10.
- 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.
- 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.
- 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.
- Li Y, et al. 1,8-Cineol protect against influenza-virus-induced pneumonia in mice. *Inflammation.* 2016 Aug;39(4):1582–93.
- 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>
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>
- 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.
- 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). <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0455.v1>
  25. Rout J, Swain BC, Tripathy U. In silico investigation of spice molecules as potent inhibitor of SARS - CoV - 2. Available from: [https://chemrxiv.org/articles/preprint/In\\_Silico\\_Investigation\\_of\\_Spice\\_Molecules\\_as\\_Potent\\_Inhibitor\\_of\\_SARS-CoV-2/12323615/1](https://chemrxiv.org/articles/preprint/In_Silico_Investigation_of_Spice_Molecules_as_Potent_Inhibitor_of_SARS-CoV-2/12323615/1)
  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, Vasilijević 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.2019.12.1910>
  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 potent spasmolytic effects. *Molecules.* 2020;25(4): 804. doi: 10.3390/molecules25040
  36. Beer. AM, Sagorchev P, Lukanov J. Effects of 1,8-cineole (eucalyptol) on the activity of human bronchial tissue. *Open Journal of Pulmonology and Respiratory Medicine.* 2019;12–22. <https://doi.org/10.36811/ojprm.2019.110004>



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, Tjiraesmi 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 *Eucalytus globulus* labil., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. London, United Kingdom, European Medicines Agency. 2014.