



TINJAUAN PUSTAKA

EFEKTIVITAS FORMULASI EUGENOL EKSTRAK DAUN KAYU MANIS (*CINNAMOMUM VERUM*) DALAM SEDIAAN NASAL SPRAY PADA PNEUMONIA BAKTERIAL

I Wayan Cahya Mahastya,¹ Ni Putu Eka Frastika Sari,¹ Ni Made Ersi Dwitami Barsua,¹

ABSTRAK

Pendahuluan: *Pneumonia* merupakan penyakit infeksi bakteri, virus, maupun jamur pada saluran pernafasan yang menyerang alveolus. Penanganan antibiotik *pneumonia* sering kali menyebabkan terjadinya suatu resistensi sehingga diperlukan suatu modalitas baru yang bisa menjadi alternatif antibiotik sekaligus antiinflamasi. Terdapat suatu senyawa *eugenol* pada daun kayu manis (*Cinnamomum verum*) yang memiliki spesifitas tersebut.

Pembahasan: Pada *pneumonia*, antibakteri pada *eugenol* akan terjadi karena mekanisme pada membran sel bakteri dan menimbulkan sitotoksitas pada DNA bakteri penyebab *pneumonia*. Sedangkan, sebagai antiinflamasi, *eugenol* akan berpengaruh terhadap migrasi leukosit, polimorfonuklear (PMN), dan makrofag. Penggunaan *nasal spray* dapat dijadikan pilihan alternatif yang baik dalam memberikan ekstrak *eugenol* pada pasien *pneumonia* karena mukosa nasal yang penuh dengan pembuluh darah memiliki daya absorpsi yang sangat baik.

Simpulan: Dengan demikian, efek antiinflamasi yang terdapat pada *eugenol* dapat mencapai siklus sistemik dan efek antibakteri mampu meminimalisasi bakteri penyebab *pneumonia* di sekitar sistem pernapasan.

Kata kunci: *Cinnamomum verum*, *Eugenol*, *Nasal spray*, dan *Pneumonia*

ABSTRACT

Introduction: *Pneumonia* is respiratory bacterial, viruses, or fungal infection disease that affect alveolus. Antibiotics as a *pneumonia* treatment often lead to resistance, so a new alternative modality of antibiotic and also act as anti inflammation is needed. There is *eugenol* in *Cinnamomum verum*'s leaves that has that specificity.

Discussion: In *pneumonia*, antibacterial in *eugenol* occurs due to a mechanism that affects bacteria's cell wall and toxic to bacteria's DNA that causes *pneumonia*. Whereas, as anti inflammation, *eugenol* will affect the migration of leukocytes, polymorphonuclears (PMN), and macrophages. The use of *nasal spray* can be the alternative of choice in applying *eugenol* extract to *pneumonia* patients because *nasal mucosa* is fulfilled with vascular that has very good absorption capability.

Conclusion: So, the anti inflammation effect in *eugenol* can reach systemic cycle and the antibacterial effect can minimize the bacteria that cause *pneumonia* in the respiratory system.

Keywords: *Cinnamomum verum*, *Eugenol*, *Nasal spray*, and *Pneumonia*

PENDAHULUAN

Oksigen merupakan unsur penting yang dibutuhkan dalam bertahan hidup. Alasan tersebut didasari oleh pentingnya setiap organ di sistem pernapasan yang berperan dalam memperoleh oksigen. Jika salah satu organ yang berperan dalam pernapasan mengalami gangguan tentunya akan berbahaya bagi manusia. Salah satu penyakit pernapasan yang paling sering terjadi adalah *pneumonia*. Penyakit tersebut ditandai dengan infeksi akut pada alveolus dan cabang bronkus bagian distal paru-paru. Berbagai mikroorganisme dapat menyebabkan *pneumonia* seperti virus, jamur, parasit, dan bakteri. Namun, *pneumonia* yang umum terjadi dan masih menjadi permasalahan ialah *pneumonia* bakterial.^[1]

Data WHO tahun 2019 mencatat bahwa *pneumonia* menjadi empat penyebab kematian di dunia.^[2] Selain itu, *Global Burden of Diseases* (GBD) tahun 2019 mengungkapkan bahwa *pneumonia* menyerang 489 juta masyarakat di dunia, khususnya anak usia <5 tahun dengan tingkat mortalitas 15% dan lanjut usia >70 tahun dengan peningkatan mortalitas 33,6%. Menurut GBD 2019 juga mengungkapkan bahwa *pneumonia* mengakibatkan kematian 2,49 juta dengan kematian tertinggi pada usia >70 tahun. Bahkan, *pneumonia* dikatakan sebagai penyebab utama penyakit infeksi menular di seluruh dunia dengan prevalensi kematian lebih

tinggi daripada HIV (864 ribu kematian) dan TBC (1,18 juta kematian).^[3] Hasil riset pusat penelitian dan pengembangan Indonesia tahun 2015 dan data Kemenkes RI menunjukkan kasus *pneumonia* mencapai 63,45% dan mengalami peningkatan di tahun 2019. Data Riskesdas di Provinsi Bali tahun 2018 mengatakan *pneumonia* mencapai 3,3%.^[3-5]

Penanganan *pneumonia* terbagi menjadi dua, yaitu terapi suportif dan antibiotik. Terapi suportif dilakukan untuk menunjang kondisi pasien sebelum diberikan antibiotik. Pada prinsipnya, antibiotik diberikan terhadap mikroorganisme tertentu yang menyebabkan infeksi *pneumonia*.^[6] Adapun jenis antibiotik yang diberikan biasanya adalah *macrolide*, *doxycycline*, *fluoroquinolones*, *beta lactams*, dan *azithromycin*. Namun, terdapat tantangan berupa resistensi seiring penggunaan antibiotik seperti *Multidrug-Resistant* (MDR) dan *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA).^[7] Bahkan, pemberian antibiotik dalam waktu yang kurang tepat akan menimbulkan kerugian bagi penderita. Penggunaan antibiotik lebih dari lima hari akan meningkatkan resistensi *Streptococcus pneumoniae*.^[8] Hingga saat ini, sudah banyak penelitian yang membahas senyawa antibakteri sebagai alternatif pada *pneumonia*, seperti senyawa *alkaloids*, *saponins*, *tannin*, dan *eugenol*. Senyawa tersebut banyak terkandung pada bahan alami, salah satunya adalah kayu manis (*Cinnamomum verum*). Tanaman yang berpotensi untuk fitofarmaka

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali

tersebut dimanfaatkan mulai dari kulit batang, daun, hingga minyak esensial.^[9] Berdasarkan penelitian Paranagama *et al.*, 2001, minyak atsiri daun kayu manis mengandung senyawa *eugenol* sekitar 76%.^[10] Pada penelitian lain oleh Farias *et. Al*, 2020, menyebutkan bahwa kandungan *eugenol* pada minyak daun kayu manis sebanyak 93.6% dan merupakan komponen utama pada minyak.^[11] Senyawa *eugenol* bersifat lipofilik dan dapat berpenetrasi pada membran sel, lalu mempengaruhi fluiditas dan permeabilitas sel. Selain itu, *eugenol* juga dapat merusak protein pada membran sel sehingga menyebabkan kematian pada sel bakteri.^[10]

Pada saat ini, ilmu mengenai rute transdermal dan transmukosa sangat berkembang pesat. Hal ini dikarenakan adanya rute yang tidak invasif, dapat digunakan sendiri, dan bisa mengurangi kekurangan pada pemberian oral seperti *first pass metabolism*, degradasi obat karena kondisi pH, penyerapan pencernaan yang kurang baik, dan onset yang lambat. Pada kasus pernafasan, administrasi intranasal memungkinkan untuk farmakokinetik yang hampir sama seperti injeksi intravena.^[12]

Mukosa nasal memiliki luas hampir mencapai 150 cm² yang penuh dengan pembuluh darah. Hal ini memungkinkan penyerapan yang baik untuk obat-obatan masuk ke pembuluh darah sistemik maupun sebagai obat lokal di sekitar nasal.^[13] Berdasarkan kemampuan dari *eugenol* dan *nasal administration* tersebut, penulis tertarik untuk menulis suatu tinjauan pustaka dengan judul "Efektivitas Formulasi Eugenol Ekstrak Daun Kayu Manis (*Cinnamomum verum*) dalam Sediaan Nasal Spray pada *Pneumonia* Bakterial".

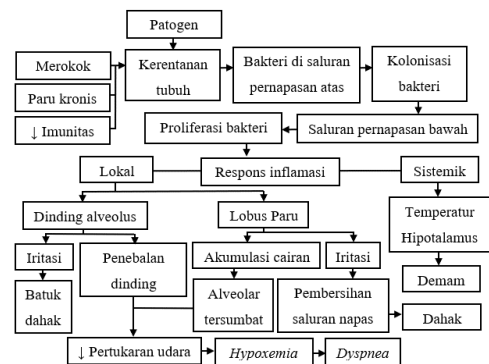
PEMBAHASAN

Pneumonia

Pneumonia merupakan infeksi bakteri pada saluran pernapasan bawah akut yang menyerang alveolus dan cabang bronkus bagian distal paru-paru.^[3] Secara umum, *pneumonia* dapat diklasifikasikan menjadi *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP) dan *Community Acquired Pneumonia* (CAP). *Community Acquired Pneumonia* merupakan *pneumonia* yang terjadi di masyarakat dengan mikroorganisme penyebab paling umum adalah *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*. Sedangkan, HAP merupakan *pneumonia* yang didapatkan setelah perawatan rumah sakit dengan mikroorganisme penyebabnya adalah *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriales* dan *Pseudomonas aeruginosa*.^[3,14]

Patogenesis *pneumonia* dapat dilihat pada **Gambar 1**, yaitu diawali dari paparan patogen. Patogen selanjutnya melawan kerentanan tubuh lalu ke saluran pernapasan bawah hingga mengurangi pertukaran udara di dalam paru. Selain itu, dipengaruhi pula oleh faktor risiko, seperti kebiasaan merokok, kondisi paru kronis, dan penurunan imun sehingga mengakibatkan tubuh rentan terhadap mikroba virulen.^[15] Mikroba (bakteri) akan mengalami perlekatan di sel epitel saluran pernapasan atas dan membentuk suatu kolonisasi di orofaring dan/atau nasofaring. Bakteri yang mensekresikan faktor virulensi (*Staphylococcus aureus* menghasilkan *α-haemolysin*, *Streptococcus pneumoniae* menghasilkan *cytolysin*) mengalami inokulasi ke saluran pernapasan bawah dan

melakukan proliferasi.^[3] Bakteri bersama dengan hasil sekresi dari epitel bronkus memasuki alveoli dan menimbulkan respons inflamasi yang ditandai dengan terbentuknya empat zona yaitu zona edema, zona *red hepatization*, zona *grey hepatization*, dan zona *resolution*.^[16] Zona edema ditandai dengan adanya pembengkakan pembuluh darah dan akumulasi cairan alveoli yang berisi bakteri. Zona *red hepatization* ditandai adanya infiltrat *Polymorphonuclear Neutrophils* (PMNs) dan *Red Blood Cells* (RBC) yang berdiapedesis melakukan fagositosis awal. Zona *grey hepatization* ditandai dengan kerusakan RBC dan terjadi fagositosis aktif. Zona *resolution* ditandai dengan pembersihan eksudat oleh makrofag untuk mensekresikan sitokin Faktor Nekrosis Tumor- α (TNF- α), *Interleukin-8* (IL-8), dan *Interleukin-1* (IL-1) yang selanjutnya akan merekrut neutrofil ke tempat infeksi.^[3,16-18]



Gambar 1. Patogenesis *Pneumonia*

Respons inflamasi pada *pneumonia* meliputi inflamasi lokal dan sistemik. Respons inflamasi sistemik akan memicu sekresi sitokin sistemik dan menimbulkan gangguan termoregulasi hipotalamus yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh. Sedangkan, respons inflamasi lokal tergantung dari jenis mikroba yang menginfeksi, yaitu menyerang lobus paru atau interstitial/dinding alveolus.^[15] Pada lobus paru, terjadi akumulasi polimorfonuklear (PMN) dan eksudat plasma dari kapiler menuju lobus sehingga menimbulkan iritasi dan terjadi mekanisme pembersihan saluran napas yang ditandai dengan produksi dahak. Pada dinding alveolus, terjadi akumulasi infiltrat di ruang interstitial sehingga timbul iritasi yang memicu refleks batuk kering.^[15,19] Selain itu, inflamasi pada lobus mengakibatkan penyumbatan kantung alveolar karena akumulasi cairan, inflamasi dinding alveolus mengakibatkan penebalan dinding sehingga meningkatkan jarak antara alveoli dan kapiler. Kedua kondisi ini mempengaruhi pertukaran O₂ dan CO₂ sehingga terjadi *hypoxemia*. *Hypoxemia* merangsang kemoreseptor pusat dan tepi untuk mendorong pernapasan sehingga secara klinis membuat penderita *pneumonia* mengalami sesak napas (*dyspnea*).^[3,15,17]

Eugenol pada Kayu Manis (*Cinnamomum verum*)

Kayu manis merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat seperti antimikroba, antifungi, antivirus, antioksidan, antihipertensi, serta dapat menurunkan kolesterol.^[20] Pohon kayu manis dapat

tumbuh hingga 8-17 meter dan termasuk tanaman *evergreen* yang banyak ditemukan di Sri Lanka, India, Brazil, Haiti, dan Indonesia.^[21] Adapun taksonomi dari kayu manis, yaitu :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: <i>Viridiplantae</i>
Superdivisi	: <i>Embryophyta</i>
Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Subdivisi	: <i>Spermatophytina</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Laurales</i>
Famili	: <i>Lauraceae</i>
Genus	: <i>C. Schaeff</i>
Spesies	: <i>Cinnamomum verum</i>

Bagian dari tanaman kayu manis yang sering dimanfaatkan adalah daun, kulit batang, akar, buah, bunga, hingga produk olahan seperti minyak. Secara umum, bagian-bagian tersebut mengandung beberapa senyawa kimia, seperti *cinnamaldehyde*, *eugenol*, dan *champer*.^[22]

Komposisi dari masing-masing senyawa dapat dilihat pada **Tabel 1**. Dari tabel tersebut, terlihat bahwa kandungan *cinnamaldehyde* yang berperan sebagai antijamur terdapat paling banyak di kulit batang, sedangkan *eugenol* sebagai antibakteri banyak terdapat di daun. *Eugenol* yang termasuk salah satu senyawa fenol memiliki sifat antibakteri, antiinflamasi, antioksidan, dan analgesik.^[23]

Tabel 1. Komposisi Senyawa Tanaman Kayu Manis

(*Cinnamomum verum*).^[22]

No.	Bagian Tanaman	Komposisi
1	Daun	<i>Cinnamaldehyde</i> (1 – 5%) <i>Eugenol</i> (70 – 95%)
2	Kulit batang	<i>Cinnamaldehyde</i> (65 – 80%) <i>Eugenol</i> (5 – 10%)
3	Akar	Champer (60%)

Formulasi *Eugenol* Nasal Spray sebagai Antibakteri

Secara umum, senyawa *eugenol* memiliki kelompok hidroksil bebas yang dapat berikatan dengan protein dan mencegah aktivitas enzim sehingga dapat berperan sebagai antibakteri.^[24] Dalam kerjanya, *eugenol* dapat menghambat beberapa enzim pada bakteri, seperti *protease*, *carboxylase histidine*, *amylase*, dan *ATPase*.^[25]

Mekanisme lain dari senyawa *eugenol* adalah dengan cara mempengaruhi dinding sel bakteri dan matriks ekstraseluler. Sebagai molekul lipofilik, *eugenol* dapat berpenetrasi ke fosfolipid bilayer, mempengaruhi fluiditas dan permeabilitasnya sehingga dapat mempengaruhi *transport ion* dan molekul ATP.^[10,24] Sebuah studi membuktikan bahwa *eugenol* memilih membran sel sebagai targetnya. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan efluks ion K^+ melewati membran sel bakteri *Listeria monocytogenes*.^[24]

Selain mempengaruhi membran sel, *eugenol* juga dapat menginduksi sitotoksitas dengan memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) intraseluler yang dapat menghambat pertumbuhan sel dan memicu kerusakan DNA yang berujung pada kematian sel. *Eugenol* dapat merusak protein membran plasma, baik bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* maupun bakteri gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae* yang menyebabkan *pneumonia*. Kerusakan dinding sel dan protein ini akan menyebabkan kematian pada sel bakteri.^[24,26,27]

Nasal Formulation dengan Kandungan *Eugenol* sebagai Antiinflamasi pada Pneumonia

Eugenol sudah digunakan untuk mengobati penyakit menular, mukosa pencernaan, dan pernapasan. Untuk itu, banyak peneliti menggunakan *eugenol* sebagai pengobatan untuk penyakit di saluran pernapasan atas.^[28] Efek antiinflamasi *eugenol* berpengaruh terhadap migrasi leukosit dengan beberapa stimulus seperti *N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine* (fMLP), *leukotriene B4* (LTB4), dan *carrageenan*. Polimorfonuklear (PMN) akan bermigrasi ke alveolus pasien *pneumonia* tergantung pada respons kompleks yang melibatkan interaksi endotel-leukosit dan ekstrasvasi ke tempat radang lainnya.^[29]

Eugenol memiliki aktivitas anti-inflamasi pada penyakit paru. Pada sebelum perawatan, *eugenol* menghambat respons inflamasi dan perekrutan leukosit ke jaringan paru-paru dengan menurunkan regulasi ekspresi sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- α) dan pensinyalan NF- κ B. Selain itu, *eugenol* juga meningkatkan *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione peroxidase* (GPx) dan *glutathione-s-transferase* (GST) yang merupakan enzim antioksidan penting.^[30]

Berdasarkan penelitian Magalhaes dkk., menggunakan model hewan dengan gangguan paru yang diinduksi LPS selama 6 jam, menunjukkan bahwa *eugenol* secara signifikan mengurangi infiltrasi neutrofil, TNF- α , dan jalur pensinyalan yang dimediasi NF- κ B, mengurangi peradangan paru-paru, menghasilkan struktur dan fungsi paru yang lebih baik.^[29]

Pada inflamasi, makrofag merupakan suatu sistem imun yang berkontribusi untuk memproduksi mediator, yang penting untuk seluler dan vaskular selama proses inflamasi. Pada situasi ini, *eugenol* juga mampu memodulasi fungsi makrofag dan mengurangi inflamasi.^[31]

Uji Toksisitas *Eugenol* Ekstrak Kayu Manis

Eugenol merupakan senyawa terbanyak yang terkandung dalam minyak esensial *C.verum* dengan toksisitas minimal.^[10,11] Wijesinghe *et.al* dalam jurnalnya membuktikan mengenai uji toksisitas berupa uji sitotoksitas ekstrak daun *C.verum* dan *chlorhexidine digluconate* (CHL) sebagai kontrol positif menggunakan model garis pada sel keratinosit manusia (HaCaT). Toksisitasnya ditentukan menggunakan MTT *viability* assay dengan sedikit modifikasi dan analisis kimia menggunakan *chromatography-mass spectrometry* (GC-MS). Hasilnya menunjukkan tidak terdapat perubahan signifikan pada viabilitas sel HaCaT terhadap semua konsentrasi *C.verum* dan CHL (0-

1000 mg/mL), sekalipun diberikan dalam konsentrasi tertinggi 1000mg/mL.^[10]

Namun, hal yang berbeda disampaikan oleh hasil tinjauan Nejad *et.al.* tentang toksisitas *eugenol*. Dikatakan bahwa pemberian *eugenol* 4µL dan 8µL administrasi intravena pada tikus menimbulkan gangguan pernapasan akut diikuti edema paru hemoragik. Selain itu, studi *in vitro* pada sel hepatosit tikus terisolasi menunjukkan kerusakan sel dan hepatotoksitas >85% setelah 5 jam diberikan *eugenol*.^[32] Dalam jurnal yang sama dikatakan pula sitotoksitas *eugenol* diamati pada 3 sel turunan manusia, yaitu sel hepatoma G2, sel kolon Caco-2, dan fibroblas VH10. Hasilnya adalah *eugenol* dengan konsentrasi di bawah 600µM menjadi *toxic* di kedua sel, kecuali *nontoxic* pada sel hepatoma G2.^[32]

Berdasarkan tinjauan oleh Nizar dkk. tentang fitofarmaka *eugenol* pada kanker, menyatakan bahwa toksisitas *eugenol* tergantung pada konsentrasi dan efeknya tergantung pada dosis. *Eugenol* dapat bersifat antioksidan pada konsentrasi rendah dan prooksidan pada konsentrasi tinggi.^[23] Oleh karena itu, masih diperlukan penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengklarifikasi toksisitas *eugenol* pada ekstrak daun *C.verum*.

SIMPULAN

Eugenol pada ekstrak daun kayu manis berpotensi untuk menimbulkan efek terapi maupun prevensi yang baik untuk pasien *pneumonia*. Efek tersebut antara lain antiinflamasi dan antibakteri yang bisa membantu pasien *pneumonia* dalam mencegah ataupun mengobati gejala yang ada. Penggunaan *nasal spray* dapat dijadikan alternatif untuk mengembangkan pengobatan yang ada, khususnya untuk mengaplikasikan senyawa *eugenol* pada pasien agar efek yang timbul pada sistem pernapasan mampu mencapai peredaran sistemik maupun sebagai antibakteri di area pernapasan.

SARAN

Berdasarkan hasil *literature review* ini, penulis mengemukakan hal mengenai perlunya penelitian baik secara *in vitro* maupun *in vivo* mengenai toksisitas *eugenol* pada ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum verum*).

DAFTAR PUSTAKA

- Irazabal M V., Torres VE. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells* 2020;9(6):1–17.
- WHO. The top 10 causes of death. 2019;1.
- Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Prim* 2021;7(1).
- Sulistiyawati S, Sofiana L, Khairul Amala S, Rokhmawati R, Astuti D, Nurfiti D. Pneumonia a neglected disease: A mixed-method study on the case-finding program in Indonesia. 2019;7(1):81–91.
- Riskesdas. Laporan Nasional Riskesdas 2018. 2018.
- Damayanti K, Ryusuke O. *Pneumonia*. 2017.
- Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. 2018;(January).
- Uranga A, Espana PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(9):1257–65.
- Saftratilofa. UJI DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii*) TERHADAP BAKTERI *Aeromonas hydrophila*. *J Ilm Univ Batang Hari* 2016;16(1):98–103.
- Wijesinghe GK, Feiria SB, Maia FC, Oliveira TR, Joia F, Barbosa JP, et al. In-vitro antibacterial and antibiofilm activity of cinnamomum verum leaf oil against *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus* and *klebsiella pneumoniae*. *An Acad Bras Cienc* 2021;93(1):1–11.
- Farias APP, Monteiro O dos S, da Silva JKR, Figueiredo PLB, Rodrigues AAC, Monteiro IN, et al. Chemical composition and biological activities of two chemotype-oils from *Cinnamomum verum* J. Presl growing in North Brazil. *J Food Sci Technol* 2020;57(9):3176–83.
- Chonkar A, Nayak U, Udupa N. Smart polymers in nasal drug delivery. *Indian J Pharm Sci* 2015;77(4):367–75.
- Marx D, Williams G, Birkhoff M. Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discov Dev - From Mol to Med* 2015;
- Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am* 2019;103(3):487–501.
- Biford L. Adult Pneumonia: Pathogenesis and Clinical Findings. *Calgary Guid*.2016;
- Ryusuke O, Damayanti K. *Pneumonia*. 2017;45.
- Jain V, Vashisht R, Yilmaz G, Bhardwaj A. *Pneumonia Pathology*. *StatPearls*2022;
- Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: Advances and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23(3):193–7.
- Henig O, Kaye KS. Bacterial Pneumonia in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(4):689–713.
- Emilda E. EFEK SENYAWA BIOAKTIF KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii* NEES EX.BL.) TERHADAP DIABETES MELITUS. *J Fitofarmaka Indones* 2018;5(1):246–52.
- Orwa. *Cinnamomum verum* Lauraceae *Cinnamomum verum*. 2009;0:1–5.
- Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A multifaceted medicinal plant. *Evidence-based Complement Altern Med* 2014;2014.
- Nisar MF, Khadim M, Rafiq M, Chen J, Yang

- Y, Wan CC. Pharmacological Properties and Health Benefits of Eugenol: A Comprehensive Review. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021.
24. Marchese A, Barbieri R, Coppo E, Orhan IE, Daglia M, Nabavi SF, et al. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Crit Rev Microbiol* 2017;43(6):668–89.
25. Hyltdgaard M, Mygind T, Meyer RL. Essential oils in food preservation: Mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *Front Microbiol* 2012;3(JAN):1–24.
26. Wijesinghe GK, Maia FC, de Oliveira TR, de Feiria SNB, Joia F, Barbosa JP, et al. Effect of cinnamomum verum leaf essential oil on virulence factors of candida species and determination of the in-vivo toxicity with galleria mellonella model. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2020;115(8):1–13.
27. Pavesi C, Banks LA, Hudaib T. Antifungal and antibacterial activities of eugenol and non-polar extract of *Syzygium aromaticum* L. *J Pharm Sci Res* 2018;10(2):337–9.
28. Zari AT, Zari TA, Hakeem KR. Anticancer properties of eugenol: A review. *Molecules* 2021;26(23).
29. Barboza JN, da Silva Maia Bezerra Filho C, Silva RO, Medeiros JVR, de Sousa DP. An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018.
30. Huang X, Liu Y, Lu Y, Ma C. Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status. *Int Immunopharmacol* 2015;26(1):265–71.
31. Duque GA, Descoteaux A. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol* 2014;5(OCT):1–12.
32. Mohammadi Nejad S, Özgüneş H, Başaran N. Pharmacological and Toxicological Properties of Eugenol. *Turkish J Pharm Sci* 2017;14(2):201–6.