



# CDK

CERMIN DUNIA KEDOKTERAN



#### Diagnosis dan Tata Laksana Nefritis Lupus

Nefritis lupus merupakan salah satu manifestasi penyakit lupus eritematosus sistemik...

#### CME: Diagnosis dan Tata Laksana Mollusum Kontagiosum

Mollusum contagiosum (MC) adalah penyakit kulit dengan lesi papular jinak...

#### CPD - Terapi Antiangina untuk Angina Pektoris Stabil

Berdasarkan Rikardas 2018, prevalensi kejadian penyakit jantung di Indonesia...

#### Peran Helicobacter Jolcum sebagai Anti-Inflamasi pada Terapi Dermatitis Atopik

Bidang imunologi terus bertambah dan pengetahuan tentang mekanisme peradangan...



Akreditasi ID1



Akreditasi IAI



## **Editorial Team**

### **Editor**

- Dr. dr. Budi Riyanto Wreksoatmodjo, Sp.N, FK UNIKA ATMAJAYA JAKARTA, Indonesia

### **Section Editors**

- dr. Esther Kristiningrum, PT. Kalbe Farma Tbk., Indonesia
- dr. Artati, PT. Kalbe Farma Tbk., Indonesia
- dr. KUPIYA Timbul Wahyudi, PT. Kalbe Farma Tbk., Indonesia
- dr. Dedyanto Henky, PT. Kalbe Farma Tbk., Indonesia
- dr. Dita Arccinirmala, PT. Kalbe Farma Tbk., Indonesia
- Indra Bachtiar PhD, SCI (Stem Cell & Cancer Institute Indonesia), Indonesia

**Hubungan antara Tipe Kepribadian Introvert dan Ekstrovert terhadap Prestasi Akademik Mahasiswa Program Studi Kedokteran Tahun Angkatan 2016 Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Indonesia**

Rosy Yohana, Ita Armyanti, Desni Yuniarni

665 - 670



**Diagnosis dan Tata Laksana Nefritis Lupus**

Maia Thalia Giani, Muhammad Raditia Septian

671 - 676



**Diagnosis dan Tata Laksana Moluscum Kontagiosum**

William Yudistha Anggawirya

677 - 680



**Generalized Pustular Psoriasis in a 4 Year-old**

Boy Rievanda, Ayu Natasya, Diana Wijayati

681 - 683



**Peran Janus Kinase inhibitor pada Penyakit Autoimun**

Nugroho Nitiyoso

684 - 686



**Recent Development on HIV Variants and HIV Vaccine**

Ridwan Balatif, Fadlan Hafizh Harahap, Isni Dhiyah Almira

687 - 692



**Survival Rate of Gemcitabine Monotherapy after Prior Platinum-based Chemotherapy for Metastatic Bladder Cancer**

Yusuf Mushlih, Kemal Akbar Suryoadji, Findy Prasetyawaty

693 - 701



**Terapi Antiangina untuk Angina Pektoris Stabil**

Lyon Clement

702 - 707



**Peran Helichrysum italicum sebagai Anti Inflamasi pada Terapi Dermatitis Atopi**

Aryananda Haris Wardoyo, Andrew Soerijadi, Linda Julianti Wijayadi

708 - 710





# Peran *Helichrysum italicum* sebagai Anti-Inflamasi pada Terapi Dermatitis Atopik

Aryananda Haris Wardoyo, Andrew Soerijadi, Linda Julianti Wijayadi

Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) merupakan salah satu penyakit inflamasi kulit kronis yang terjadi dengan karakteristik kulit kering, berskuama, dan eritema. Pengobatan DA selain terapi konvensional atau penggunaan *biologic agent*, diteliti juga pengobatan alternatif menggunakan bahan alami; di antaranya *Helichrysum italicum*. Manfaat *H. italicum* adalah sebagai anti-mikroba, anti-inflamasi, anti-viral, anti-oksidan, dan anti-larvisidal. Sudah ada aplikasi *H. italicum* sebagai terapi tambahan dan alternatif penderita DA.

**Kata kunci:** Dermatitis atopik, *Helichrysum italicum*, penyakit inflamasi kulit, terapi.

## ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that occurs with dry, scaly, and erythematous skin characteristics. AD treatment apart from conventional therapy or the uses of biologic agents, alternative treatments using natural ingredients are also being studied; including *Helichrysum italicum*. The benefits of *H. italicum* are as anti-microbial, anti-inflammatory, anti-viral, anti-oxidant, and anti-larvicidal. There is already an application of *H. italicum* as an additional and alternative therapy for AD sufferers.

**Keywords:** Atopic dermatitis, *Helichrysum italicum*, inflammatory skin disease, therapy.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## Pendahuluan

Bidang imunologi terus bertumbuh dan pengetahuan tentang mekanisme peradangan juga berkembang. Terdapat banyak pemahaman tentang patogenesis dan pengobatan penyakit alergi dan inflamasi.<sup>1</sup> Penyakit alergi dan inflamasi yang banyak ditemui sehari-hari adalah dermatitis atopik. Dermatitis atopik (DA) merupakan salah satu penyakit inflamasi kulit kronis yang terjadi dengan karakteristik kulit kering, berskuama, dan eritema.<sup>2</sup> Hingga saat ini, pengetahuan mengenai patogenesis DA telah sangat meningkat karena kemajuan dalam bidang epidemiologi dan genetika. Pada DA fase akut, *T-helper* (Th) 2 dan Th22 *pathways* adalah yang berperan, sedangkan Th1 terjadi pada fase kronis.<sup>1</sup> Sedangkan *pathway* Th17 ditemukan pada kedua fase (akut dan kronis) DA.<sup>1</sup>

Dermatitis atopik biasa ditemukan pada anak-anak dan dapat berlanjut hingga dewasa, 50%-60% kasus DA ditemukan pada usia kurang dari satu tahun. Sebanyak 80% kasus DA akan mengalami remisi saat usia dua tahun, sedangkan 70% kasus dapat mengalami remisi spontan

saat menginjak dewasa.<sup>2</sup> DA membebani pasien secara emosional dan finansial, sehingga diperlukan tata laksana yang lebih efektif dan ekonomis.<sup>1</sup>

## Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) adalah peradangan kulit kronis residif disertai rasa gatal yang mengenai bagian tubuh tertentu, terutama daerah wajah bayi (fase infantil) dan fleksural ekstremitas (fase anak).<sup>2</sup>

Gejala klinis DA dimulai dengan rasa gatal dan disertai kulit sangat kering. Garukan yang hebat membentuk pola khas pada DA. Pola yang khas dapat terkait dengan usia tertentu; pada bayi dan anak, lesi dapat ditemukan di wajah, leher, dan ekstremitas atas ataupun bawah. Bekas lesi di ekstremitas dapat ditemukan pada semua kelompok usia. Lesi biasanya tidak ditemukan di lipatan tubuh seperti ketiak dan selangkangan. Pada pasien DA dapat terjadi siklus gatal-garuk, yaitu kebiasaan menggaruk terus-menerus, sehingga penyakit bersifat progresif.<sup>2</sup> Gejala klinis dapat terjadi saat usia sangat muda. Riwayat

atopik, riwayat penyakit keluarga serupa, dan kulit kering dapat memperburuk penyakit.<sup>3</sup>

Hingga saat ini patogenesis DA masih belum jelas, dikaitkan dengan beberapa faktor di antaranya disfungsi sawar kulit, disregulasi sistem imun, peranan lingkungan, dan agen infeksius.<sup>4</sup> Disfungsi sawar kulit pada DA akibat mutasi atau menurunnya ekspresi gen *filaggrin* sebagai protein esensial pada formasi sawar kulit. Selain itu, pada DA terjadi defisit molekul lipid *ceramide*, serta meningkatnya enzim proteolitik dan *trans-epidermal-water-loss* (TEWL).<sup>4</sup> Pada penderita DA, terjadi peningkatan TEWL sampai 2-5 kali lipat nilai normal. Disfungsi sawar kulit dapat terganggu akibat faktor eksternal berupa protease eksogen yang berasal dari tungau debu rumah dan superantigen *Staphylococcus aureus*. Perubahan sawar kulit menyebabkan peningkatan hipersensitivitas terhadap alergen, yang berdampak pada peningkatan sensitivitas penderita DA terhadap alergen di kemudian hari. Peningkatan TEWL, penurunan kemampuan kulit untuk menyimpan air, dan perubahan komposisi lipid esensial kulit, menyebabkan kulit penderita

Alamat Korespondensi email: harisw90@gmail.com



DA menjadi lebih kering dan sensitif terhadap berbagai rangsangan. Hal ini diperburuk dengan garukan akibat gatal yang menyebabkan erosi atau ekskoriase yang akan mempermudah penetrasi mikroba di kulit.<sup>2,4</sup>

Disregulasi sistem imun pada penderita DA erat hubungannya dengan faktor genetik, sehingga manifestasi fenotip DA bervariasi. Kerusakan sawar kulit mengakibatkan produksi sitokin keratinosit berupa interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) meningkat yang akan merangsang molekul adhesi sel endotel kapiler dermis, sehingga terjadi disregulasi limfosit dan leukosit.<sup>4</sup> Disregulasi sistem imun juga berkontribusi terhadap infeksi bakteri atau virus pada penderita AD, dapat meningkatkan respons sel T di kulit. Peningkatan respons sel T akan menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi berupa IL-4, IL-5, dan TNF. Sitokin tersebut akan mengekspresikan imunoglobulin E (IgE) dan respons imun sistemik yang menyebabkan terjadinya inflamasi pada kulit penderita DA. Lesi akut pada DA ditandai dengan edema interseluler dan sebaran infiltrat di epidermis yang terutama terdiri atas limfosit T; di fase ini Th2 melepaskan sitokin IL-4 dan IL-13 yang nantinya akan menginduksi pembentukan IgE dan mengekspresikan molekul adhesi sel endotel. DA kronis ditandai dengan hiperplasia epidermis, pemanjangan *rete ridges*, sedikit spongiosis dan hiperkeratosis, pada fase ini sitokin yang berperan adalah IL-12 dan IL-18 yang dihasilkan oleh Th1, IL-11, dan *transforming growth factors  $\beta$ -1*.<sup>2,4</sup>

Lingkungan memiliki peran pada terjadinya DA berupa alergen, terutama alergen hidup seperti tungau debu rumah, *human dander*, *animal dander*, *pollen*, *molds*. Terdapat bukti peningkatan kadar IgE spesifik terhadap alergen tersebut pada penderita DA.<sup>2</sup>

Agen infeksius yang sudah cukup banyak diteliti pada DA, yaitu *Staphylococcus aureus* (SA). Intervensi antibiotik dapat menurunkan jumlah kolonisasi bakteri tersebut. Peningkatan kolonisasi SA pada lesi penderita DA sudah banyak dibuktikan melalui kultur kulit penderita, walaupun komplikasi sepsis sangat jarang.<sup>2</sup> Peningkatan kolonisasi SA dapat disebabkan karena perubahan komposisi lipid serta berkurangnya sfingosin dan *natural antimicrobial agent* pada kulit penderita DA.<sup>2</sup> SA dapat menghasilkan toksin yang bertindak sebagai *superantigen* dengan efek imunomodulator, menyebabkan apoptosis sel T, sel eosinofil, meningkatkan pelepasan histamin

dan leukotrin, sintesis IgE, serta menurunkan potensi glukokortikoid dan menyebabkan inflamasi pada kulit DA.<sup>4</sup>

Pada perjalanan penyakit DA, dikenal istilah *atopic march*, yaitu sejarah alami manifestasi atopik, ditandai dengan riwayat alami penyakit alergi saat penderita bertumbuhkembang dari masa bayi ke masa anak-anak ditandai dengan adanya respons antibodi imunoglobulin E (IgE) dan gejala klinis yang dapat muncul pada awal kehidupan dan bertahan hingga beberapa tahun, remisi spontan dapat terjadi seiring bertambahnya usia penderita.<sup>5</sup> Beberapa penelitian menganggap DA sebagai awal *atopic march*; anak-anak dengan DA berisiko menderita asma tiga kali lipat dan pada lima tahun *follow up* dan penderita DA anak juga berisiko tiga kali lipat untuk menderita rinitis dibandingkan dengan anak tanpa DA.<sup>5</sup> Sifat atopi yang progresif ini tergantung pada berbagai faktor, seperti adanya mutasi *filaggrin* dan onset awal DA.<sup>5</sup>

#### Target Terapi DA

Pada dasarnya, penatalaksanaan DA perlu mempertimbangkan berbagai faktor yang mempengaruhi, upaya preventif, terapi kausal sesuai etiologi dan sebagian patogenesis penyakit yang telah diketahui. Terapi DA harus memperhatikan efektivitas obat sistemik yang aman untuk mengurangi gejala DA, selain itu dapat digunakan terapi topikal berupa *corticosteroid*, pelembap, dan penghambat *calcineurin*. Kasus refrakter disebabkan oleh terapi topikal ataupun sistemik kurang sesuai dengan etiologi dan patofisiologi penyakit.<sup>1,2</sup>

Tata laksana yang dirancang secara individu sesuai patofisiologi penyakit dapat menjadi pilihan. Terapi yang menarget pada inhibisi sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$ , sudah banyak dikembangkan dengan menggunakan *biologic agent*, seperti *infiximab* atau *tocilizumab*.<sup>1</sup>

#### TANAMAN HERBAL *HELICHRYSUM ITALICUM*

Tanaman herbal genus *Helichrysum* (family *Asteraceae*) memiliki ribuan *taxa*, banyak ditemukan di daerah Mediterania, Eropa. *Helichrysum* berasal dari bahasa Yunani "*helios*" berarti matahari dan "*chryos*" berarti emas, sesuai dengan ciri-ciri tanaman yang mempunyai warna kuning cerah.<sup>6</sup>

Tanaman herbal ini sudah dikenal sejak dahulu

kala, penggunaannya pertama kali pada abad ketiga sebelum Masehi oleh orang Yunani bernama *Theophrastus of Eresos* yang menuliskan bahwa *Helichrysum* dapat digunakan untuk pengobatan luka bakar (dengan dicampur madu) dan gigitan binatang berbisa.<sup>6</sup> Berbagai spesies *Helichrysum*, seperti *H. arenarium*, *H. graveolens*, *H. Stoechas*, dan *H. Italicum*, sudah banyak diteliti;<sup>7</sup> sifat yang mempromosikan penyembuhan luka ini menunjukkan bahwa EO dapat membantu regenerasi kulit dan membantu penyembuhan luka. Hingga saat ini, *H. italicum* terbukti memiliki manfaat anti-mikroba, anti-inflamasi, anti-viral, anti-oksidan, dan anti-larvasidal.<sup>6,7</sup> *H. italicum* banyak dilaporkan memiliki kegunaan pada kondisi kulit inflamasi dan alergi.<sup>7</sup> Daun dan bunga tanaman ini dapat menghasilkan *essential oil* (EO). Hanya EO yang diekstrak dari spesies *H. italicum* yang digunakan dalam aroma terapi.

#### Peran *Helichrysum italicum* di Dunia Medis

*Helichrysum italicum* adalah tumbuhan yang dapat ditemukan di Mediterania di kepulauan laut Adriatik. Tumbuhan ini beserta derivatnya memiliki kandungan zat yang saat ini masih dalam penelitian karena sifat toksisitasnya rendah, aktivitas farmalogik yang bervariasi, dan kelayakan ekonomis. Aneka metabolit yang terkandung pada *Helichrysum italicum* menyebabkan penggunaannya pada kondisi peradangan kulit, pernapasan, dan pencernaan. Penggunaan lain *Helichrysum italicum* termasuk untuk efek anti-mikroba, proses perbaikan luka, kelainan empedu, dan efek anti-nyeri.<sup>8</sup>

#### Bahan Aktif *Helichrysum italicum Essential Oil*

Terdapat lebih dari 67 bahan aktif yang terdapat pada *Helichrysum italicum essential oil*, bahan yang memiliki peranan penting di



Gambar. *Helichrysum italicum*

antaranya  $\alpha$ -*Cedrene*,  $\alpha$ -*Curcumene*, *Geranyl acetate*, *Limonene*, *Nerol*, *Neryl acetate*, dan  $\alpha$ -*Pinene*.<sup>10</sup>  $\alpha$ -*Cedrene*,  $\alpha$ -*Curcumene*, dan *Geranyl acetate* memiliki fungsi antimikroba terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,



*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecialis*, *Proteus mirabilis*, dan antifungal terhadap *Fusarium solani*, *Aspergillus niger*, dan *Alternaria alternata*. Sedangkan *Limonene* dan  $\alpha$ -*Pinene* memiliki aktivitas antimikroba kuat dengan menghancurkan integritas seluler bakteri dan menghalangi pertumbuhan mikroorganisme terutama fungi.<sup>10</sup>

#### Peranan *Helichrysum italicum* Essential Oil pada Tata Laksana Dermatitis Atopik

Pengobatan DA selain terapi konvensional atau penggunaan *biologic agent*, diteliti juga pengobatan alternatif menggunakan bahan alami; di antaranya *Helichrysum italicum*.<sup>7</sup> Manfaat *H. italicum* adalah sebagai anti-mikroba, anti-inflamasi, anti-viral, anti-oksidan, dan anti-larvisidal.<sup>7</sup>

#### *Helichrysum italicum* Sebagai Anti-inflamasi pada Dermatitis Atopik

Pada penderita DA ditemukan bahwa sel T CD4+ yang teraktivasi menghasilkan sitokin IL-6 sebagai mediator awal lesi DA. IL-6 yang diproduksi akan merangsang kembali sel T CD4+ untuk menghasilkan sitokin lainnya, yaitu IL-4, yang bertanggung jawab pada respons fase akut DA. IL-6 juga mengaktivasi sel Th17 dan meningkatkan proliferasi sel T dan sel B. Sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  juga memiliki peranan penting pada penderita DA. Beberapa peneliti masih memperdebatkan pendekatan terapi inhibisi TNF- $\alpha$  karena efikasinya yang masih membutuhkan penelitian lebih lanjut, walaupun banyak juga yang setuju.<sup>1</sup> Terapi anti-TNF- $\alpha$  digunakan pada beberapa kondisi yang dimediasi oleh Th1, seperti psoriasis, artritis rematoid, artritis psoriatik, dan penyakit Crohn.<sup>1</sup> Sitokin proinflamasi lainnya adalah IL-8

yang dihasilkan oleh keratinosit bersama TNF- $\alpha$ . Kedua sitokin tersebut dapat menyebabkan eksaserbasi DA dan dapat memperparah kondisi kulit penderita DA.<sup>1</sup>

*H. italicum* mengandung keton *Arzanol* yang diidentifikasi sebagai komponen utama anti-inflamasi. *Arzanol* diketahui tidak hanya dapat menghambat aktivasi *nuclear transcription factor*/NF $\kappa$ B pada sel T tetapi dapat juga menghambat pelepasan mediator proinflamasi, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ , serta PGE<sub>2</sub> pada sel monosit manusia yang dirangsang oleh lipopolisakarida.<sup>6,7</sup> Berdasarkan mekanismenya, penggunaan *H. italicum* dapat menguntungkan penderita DA karena *arzanol* memiliki cara kerja menghambat mediator proinflamasi yang banyak ditemukan pada DA.<sup>7</sup>

#### *Helichrysum italicum* Sebagai Anti-mikroba pada Dermatitis Atopik

Ekstrak *H. italicum* terbukti menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif, sedangkan efeknya pada bakteri Gram negatif belum terbukti.<sup>6</sup>

Pada DA terdapat peningkatan *Staphylococcus aureus* (SA) di kulit. SA adalah bakteri Gram positif penghasil toksin dan bertindak sebagai *superantigen* dengan efek imunomodulator, menyebabkan apoptosis sel T, sel eosinofil, meningkatkan pelepasan histamin dan leukotrien, sintesis IgE, serta menurunkan potensi *glucocorticoid* dan menyebabkan inflamasi pada kulit DA.<sup>2</sup>

Penggunaan *essential oil* dan ekstrak *diethyl ether* dari *H. italicum* terbukti dapat menurunkan

pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi tertentu. Sedangkan ekstrak *diethyl ether* pada konsentrasi *sub-minimum inhibitory* (sub-MIC) dapat menurunkan aktivitas enzim yang dihasilkan oleh *S. aureus* berupa DNase, lipase, *thermonuklease*, dan koagulase. Selain itu, konsentrasi sub-MIC juga dapat menurunkan kemampuan *S. aureus* untuk menghasilkan enterotoksin B dan C.<sup>6</sup>

Hingga saat ini, aktivitas antibakteria *H. italicum* terhadap *S. aureus* masih diteliti. Beberapa penelitian menemukan fraksi terpenoid, terpenes, dan flavonoids adalah komponen antibakteria pada *H. italicum*.<sup>6</sup> Terpenes dan flavonoid mampu berinteraksi dengan membran sitoplasma *S. aureus* dengan cara menginduksi struktur dan destabilisasi fungsi membran. Peranan terpenes dan flavonoids menjadi sorotan utama sifat antibakteria pada *H. italicum*.<sup>6</sup>

#### Perspektif Penggunaan *Helichrysum italicum* Essential Oil pada Dermatitis Atopik dan Atopic Skin

Dengan adanya perkembangan pengetahuan patogenesis dermatitis atopik dan manfaat *H. italicum*, penggunaan *H. italicum* pada penderita DA dan *atopic skin* dapat memberikan terobosan baru terapi.

#### SIMPULAN

Sawar kulit, sitokin proinflamasi, lingkungan, dan agen infeksius memiliki peranan penting pada patogenesis dermatitis atopik. *H. italicum* diketahui memiliki banyak manfaat seperti anti-inflamasi, anti-mikroba, anti-viral, dan anti-oksidan. Sudah ada aplikasi *H. italicum* sebagai terapi tambahan dan alternatif penderita DA.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kalamaha K, Reis E, Newton S, Roche C, Julson J, Fernandes H, et al. Atopic dermatitis: A review of evolving targeted therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:275-88.
2. Boediarja S. Dermatitis atopik. In: Menaldi S, Bramono K, Indriatmi W, editors. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th Ed. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia; 2019. p. 167-74.
3. Atopic dermatitis. In: Dinulos J, editor. *Habif's clinical dermatology: A color guide to diagnosis and therapy*. 7th Ed. Elsevier Inc; 2021. p. 150-60.
4. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allerg Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):43-52.
5. Bantz S, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):5-10.
6. Antunes Viegas D, Palmeira-de-Oliveira A, Salgueiro L, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. *Helichrysum italicum*: From traditional use to scientific data. *J Ethnopharmacol*. 2014;151:54-65.
7. Guinoiseau E, Lorenzi V, Muselli A, Casanova J. Biological properties and resistance reversal effect of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. *Research Gate* [Internet]. 2013 [cited 2020 March 6]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/275043439\\_Biological\\_properties\\_and\\_resistance\\_reversal\\_effect\\_of\\_Helichrysum\\_italicum\\_Roth\\_G\\_Don](https://www.researchgate.net/publication/275043439_Biological_properties_and_resistance_reversal_effect_of_Helichrysum_italicum_Roth_G_Don)
8. Olivia A, Garzoli S, Sabatino M, Tadij V, Constantini S. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don fil. (Asteraceae) from Montenegro. *Natural Product Res* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 6]. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=gn20>.
9. chnaubelt K. *The healing intelligence of essential oils: the science of advanced aromatherapy*. Vermont; Healing Arts Press; 2011. p. 152-63.
10. Djihane B, Wafa N, Elkhamssa S, Pedro D, Maria A, Mohamed Mihoub Z. Chemical constituents of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil and their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, filamentous fungi and *Candida albicans*. *Saudi Pharmaceut J*. 2017;25(5):780-7.