

PEPPERMINT ESSENTIAL OIL UNTUK PERTOLONGAN PERTAMA: TINJAUAN PADA AKTIFITAS BIOLOGI DAN EFEK FARMALOGI

Dewi Lelonowati T.M¹, Tjhia Khie Khiong², Frisca Desma Ayu Kusuma Wardani³
[dewilelonowati1370@gmail.com¹](mailto:dewilelonowati1370@gmail.com), [khie_khiong@yahoo.com²](mailto:khie_khiong@yahoo.com), [friscakusumawardani@gmail.com³](mailto:friscakusumawardani@gmail.com)

Prodi S1 Dharma Usada Institut Nalanda Jakarta

ABSTRAK

Peppermint essential oil (PEO) merupakan produk herbal yang mendapatkan perhatian lebih dari masyarakat dan ilmuwan karena manfaatnya yang besar terhadap kesehatan manusia, terutama sebagai obat herbal yang harus tersedia di setiap rumah untuk pertolongan pertama kasus gangguan kesehatan secara umum. Berbagai penelitian menyebutkan PEO banyak digunakan sebagai pengobatan tradisional pada gangguan pencernaan dan sistem saraf, bersifat anti tumor, anti mikroba yang digunakan sebagai kemopreventif potensial, memiliki efek anti alergi, mengurangi kram, mengurangi keluhan pencernaan, anoreksia, muntah dan diare. PEO telah diteliti bisa memberikan perlindungan farmakologis pada sistem gastrointestinal, hati, ginjal, kulit, pemapasan, otak dan saraf serta memberikan efek hipoglikemik dan hipolipidemik. Studi literatur ini bertujuan untuk membahas kemajuan dalam ekstraksi dan isolasi PEO pada aktivitas biologi dan efek farmakologinya.

Kata Kunci: Peppermint Essential oil (PEO), aktifitas biologi, efek farmakologi.

ABSTRACT

Peppermint essential oil (PEO) is a herbal product that is getting more attention from the public and scientists because of its great benefits for human health, especially as a herbal medicine that should be available in every home for first aid in cases of general health problems. Various studies show that PEO is widely used as a traditional treatment for digestive and nervous system disorders, anti-tumor, anti-microbial properties and is used as a potential chemopreventive, has anti-allergic effects, reduces cramps, reduces digestive complaints, anorexia, vomiting and diarrhea. PEO has been studied to provide pharmacological protection to the gastrointestinal, liver, kidney, skin, respiratory, brain and nervous systems as well as providing hypoglycemic and hypolipidemic effects. This review aims to address the advances in the extraction and isolation of PEO, its biological activities and pharmacological effects.

Keyword: *Peppermint essential oil (PEO), biological activity, pharmacological effect.*

PENDAHULUAN

Berbagai tanaman obat telah mendapatkan banyak perhatian masyarakat dan ilmuwan dunia karena manfaatnya terhadap kesehatan manusia sejak lama. Tanaman obat telah menjadi rujukan dalam memberikan solusi kesehatan secara alami pada pengobatan berbagai penyakit dan berpengaruh sangat signifikan terhadap kehidupan manusia diseluruh dunia (Jaberian H et al, 2013). Penggunaan obat-obat herbal menjadi modalitas terapi terdepan di negara-negara bagian timur, disusul Eropa dan negara-negara maju lainnya dalam rangka mengobati penyakit yang berbahaya (Ahmad R et al., 2016). Berdasarkan laporan WHO, negara-negara maju telah memanfaatkan tanaman obat baik untuk terapi klinis maupun industri makanan secara signifikan. Saat ini lebih dari 80% populasi dunia menggunakan obat tradisional dan tanaman obat terutama ekstrak dan minyak esensial

untuk kebutuhan kesehatan primer mereka (McKay DL et al, 2006). Peppermint atau mint (*Mentha piperita*) merupakan tanaman aromatik yang termasuk dalam famili Lamiaceae (Labiatae). Meskipun merupakan genus asli dari wilayah Mediterania, ia dibudidayakan di seluruh dunia untuk dimanfaatkan dalam aplikasi rasa, wewangian, obat-obatan, dan farmasi (Iscan G et al, 2002).

Peppermint essential oil (PEO) merupakan produk herbal yang mendapatkan perhatian lebih dari masyarakat dan ilmuwan sebagai obat herbal yang harus tersedia di setiap rumah untuk pertolongan pertama kasus gangguan kesehatan secara umum. Tanaman ini banyak digunakan dalam pengobatan tradisional pada gangguan pencernaan dan sistem saraf, bersifat anti tumor dan anti mikroba yang digunakan sebagai kemopreventif potensial, efek anti-alergi, juga untuk mengurangi kram, keluhan pencernaan, anoreksia, muntah dan diare (Keifer D et al., 2008). Bukti-bukti kumulatif menunjukkan bahwa PEO dapat melindungi secara farmakologis terhadap sistem pencernaan, hati, ginjal, kulit, pernafasan, otak dan sistem saraf, serta memberi efek hipoglikemik dan hipolipidemik. Secara klinis PEO digunakan untuk penyakit gastrointestinal dan dermatologi serta terapi penunjang pasca operasi (Bardaweel S et al., 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi dan Isolasi

Peppermint mengandung berbagai macam bahan yang tergolong essential oil (minyak atsiri) dan komponen non-esensial termasuk steroid, flavonoid, triterpenoid, asam fenolik, dan lain-lain. PEO terutama terdiri dari menthol, menthon, neomenthol dan iso-menthon sebagai campuran metabolit sekunder yang aktif secara biologis yang bersifat anti inflamasi, anti bakteri, anti virus, skolisida, imunomodulator, aktivitas anti-tumor, neuroprotektif, anti fatigue dan anti oksidan (Loolae M. et al, 2017). Sifat fitokimia PEO cukup spesifik dan berhubungan dengan aktivitas biologis dan efek farmakologis dimana yang penting adalah proses ekstraksi dan isolasi PEO (gambar 1). Beberapa teknik ekstraksi senyawa aktif dari minyak atsiri adalah destilasi uap, destilasi hidrogenasi, ekstraksi dengan gelombang mikro, supercritical fluid extraction, ekstraksi dengan ultrasonik, dan ekstraksi berlawanan arus (Messaoudi M et al., 2021).

Derajat penyembuhan dan komposisi kimia komponen minyak atsiri pada tanaman, khususnya tanaman obat, bergantung pada bahan baku tanaman asli dan teknologi ekstraksi yang digunakan (Spadaccino G. et al., 2021). Setelah dipanen, mentha dijemur, dilanjutkan digiling dengan blender. Ukuran partikel rata-rata ditentukan setelah pengayakan dan kadar air tanaman ditentukan secara gravimetri dengan pengeringan pada suhu 105 °C hingga berat konstan tercapai. Ukuran partikel rata-rata mentha menjadi 0,224 mm dan rata-rata kelembaban 8,77% dapat meningkatkan ekstraksi. Hasilnya lalu dikumpulkan dalam tong untuk persiapan distilasi uap. Hidrodistilasi dan ekstraksi padat-cair etanol biasanya digunakan untuk mengekstrak komponen minyak atsiri, dan direktifikasi lebih lanjut dengan teknologi distilasi fraksional untuk meningkatkan bau aromatik minyak (Cohen S. et al., 2020). Komponen kimia utama dalam mentha diidentifikasi sebagai menthol, menthone, neomenthol, iso-menthone. Ada tiga metode ekstraksi umum untuk komponen minyak atsiri, termasuk distilasi air, distilasi uap, dan distilasi gelombang mikro. Distilasi air dan distilasi uap lebih baik dalam hasil ekstraksinya dan kuantifikasi senyawa utama, namun distilasi dengan gelombang mikro dapat mempersingkat waktu ekstraksi dari 180 menit

menjadi 30 menit (Orio, et al., 2012).

Aktivitas Biologis PEO

PEO terutama dimetabolisme didalam tubuh melalui reaksinya dengan asam glukuronat dan kemudian dieliminasi melalui urin atau feses. Semakin banyak bukti mengungkapkan bahwa PEO memiliki efek anti inflamasi, anti bakteri, anti virus, skolisida, imunomodulator, anti tumor, neuroprotektif, anti fatigue dan anti oksidan yang digambarkan pada gambar 2.

a. Aktivitas Anti Inflamasi

Menthol adalah suatu reseptor agonis TRPM8 (transient receptor potential melastanin 8). Pada irritable bowel syndrome (IBS), menthol dapat mengaktifkan TRPM8 untuk menghambat respon kimia dan mekanosensori saluran TRP nosiseptif dan mengurangi pelepasan mediator proinflamasi dari ujung saraf (Peiris M et al, 2021). PEO dapat mengatur IBS dengan menghambat ekspresi sitokin proinflamasi dan menaikkan kadar sitokin antiinflamasi. Pemberian PEO secara oral dapat mencegah peradangan usus yang disebabkan oleh xylene dan kolitis karena asam asetat pada tikus (Azad A et al, 2021). Efek gastroprotektif menthol melalui aktivitas anti-inflamasi terutama disebabkan oleh sekresi mucous, yang berhubungan dengan produksi prostaglandin E2 (PGE2) dan aktivasi saluran K⁺-ATP dan efek antisekresi (Rozza A et al, 2013).

Telah didokumentasikan bahwa PEO dapat secara efektif mengurangi peradangan berlebihan dan lesi mirip dermatitis atopik dengan menghambat jalur ERK-NF- κ B (Kim S. et al, 2021). Menthol dapat mengurangi peradangan dan menurunkan stres oksidatif (Kim S. et al, 2021). PEO menghambat kontraksi otot yang diinduksi carbachol yang melibatkan ganglia otonom, dan memiliki efek anti inflamasi dan analgesik, terutama pada penyakit pemapasan (Sousa A, et al. 2010). Selain itu PEO memiliki efek anti-asam urat dan analgesik (Mogosan C, et al, 2017).

b. Aktifitas Anti Bakterial

Senyawa biologis aktif dari sumber peppermint selalu menjadi perhatian besar para ilmuwan yang meneliti penyakit menular. PEO dan ekstraknya menunjukkan aktivitas antimikroba yang baik terhadap: *Escherichia coli*, *Salmonella pullorum*, *Comamonas terrigena*, *Streptococcus faecalis*, *Acinotobacter sp.*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium avium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A/B*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Yersinia enterocolitica* dan *Shigella dysenteriae* (Shaikh S et al, 2014; Bohnert T, 2016). Studi tersebut menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri ekstrak daun peppermint terhadap basil Gram negatif lebih tinggi dibandingkan ekstrak batangnya (Shaikh S et al, 2014).

Terdapat perbedaan komposisi kimia PEO dari berbagai bagian strukturnya yang dapat berpengaruh pada aktivitas antibakteri spesies peppermint (Shaikh S et al, 2014). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa minyak atsiri dari daun peppermint menunjukkan aktivitas antibakteri tertinggi pada 11,58 hingga 17,24 mm $\pm$ 0,87 SD sebagai zona hambat, sedangkan efek ekstrak yang diperoleh dari batang peppermint adalah zona hambat rata-rata 15,82 mm $\pm$ 3,56 SD (Singh R et al, 2015). Di sisi lain, PEO memiliki efek yang kuat terhadap *Enterococcus faecium*, *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus* dan

Bacillus subtilis (Bohnert T et al, 2016). Umumnya minyak mint dan menthol memiliki efek anti bakteri sedang terhadap bakteri Gram positif/negatif (Shaikh S, 2014).

c. Aktivitas Antivirus dan Skolisida

Eksperimen fusi partikel virus menunjukkan bahwa masuknya HIV-1 ke dalam sel sangat ditekan setelah diobati dengan PEO dan replikasi virus dapat dihambat pada tahap awal infeksi. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa PEO dapat dengan cepat mengurangi infektivitas virion HIV-1 pada konsentrasi non-sitotoksik terhadap inang. Human Respiratory Syncytial Virus (RSV) adalah virus penyebab infeksi pernafasan yang dapat dilawan aktifitasnya dengan kuat oleh PEO atau sangat sensitif terhadap PEO (Li Y., et al., 2017). Penghambatan virus herpes simpleks (HSV) oleh PEO tampaknya terjadi sebelum atau selama virus masuk ke sel inang. PEO mengurangi infektivitas virus, mungkin melalui interaksi langsung dengan selubung virus dan glikoprotein.

d. Aktivitas Imunomodulator

Fagosit terutama makrofag merupakan lini pertama sistem imun bawaan, dengan cara mengeliminasi mikroorganisme patogen yang menyerang inang. Aktivasi makrofag dikaitkan dengan pengenalan pola molekuler terkait patogen (PAMP). Dalam sebuah penelitian *in vitro*, PEO ditemukan memodulasi aktivitas kekebalan tubuh melalui fagositosis (Lang M. et al., 2019). Selain itu, PEO dapat menghambat hiperplasia epitel saluran napas, deposisi kolagen, dan aktivasi sel goblet pada penderita asma, dengan menurunkan kadar IL-6 melalui regulasi fosforilasi janus kinase 2 (JAK2) dan transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) (Kim M.H, 2020).

e. c. Aktivitas Anti Tumor

PEO menunjukkan sifat antiproliferatif yang lemah hingga sedang dan dapat menghambat pertumbuhan neuroblastoma dengan menurunkan regulasi ekspresi beberapa onkogen, termasuk reseptor epidermal growth factor (Turkez H., et al., 2018). Terbukti bahwa PEO secara signifikan menghambat proliferasi sel kanker kolorektal SW480, dengan menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel pada fase G1/G0 dan G2/M. Dalam kombinasi dengan sage (*Salvia officinalis* L.), efek penghambatan PEO pada sel kanker meningkat secara drastis (Lang M. et al., 2019). Laporan lain menunjukkan bahwa PEO dapat menekan aktivitas Topoisomerase I untuk menghambat ekspresi gen dalam sel kanker (Liu X., et al., 2014).

f. Efek Neuroprotektif

Menthol dalam PEO meningkatkan kekuatan asam γ -aminobutyric (GABA) yaitu suatu reseptor mediasi dalam neuron yang terletak di semua sub-regio periaqueductal gray (PAG). Efek mentol pada kekuatan aliran neuron tampaknya dimediasi oleh reseptor GABAA ekstrasinaptik yang tidak memiliki subunit delta. Peningkatan penghambatan GABAergik yang diinduksi menthol dalam PAG memiliki potensi untuk memodulasi fungsi analgesik dan ansiolitik di regio otak ini. Menthol memperpanjang waktu peluruhan spontan inhibitory postsynaptic currents (IPSC) pada neuron PAG, namun tidak mempengaruhi dinamika IPSC pada neuron piramidal CA1 hipokampus (Katzer G, 2016). Selain itu, menthol menunjukkan konsentrasi-dependent GABAA dan ikatan reseptor nikotinik serta penekanan asetilkolinesterase yang signifikan, sehingga berpotensi meningkatkan ketersediaan asetilkolin pada sinaptik.

PEO dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} dan perpanjangan respon depolarisasi, sifat neuroprotektif di bawah tekanan oksidatif pada sel CAD (Kennedy D., et al., 2018). Selain itu, menthol memiliki pengaruh yang signifikan pada subpopulasi dari neuron ganglion sensorik. Menthol merangsang sensasi dingin dan meningkatkan respons neuron sensorik terhadap suhu dingin. Temuan ini menunjukkan bahwa menthol dapat menekan sensasi dingin neuron trigeminal, dengan sedikit berefek pada sensor suhu di oral trigeminal (Leijon S., et al., 2019).

PEO dapat mempengaruhi sistem saraf enterik yang mengganggu fungsi neuromotor gastrointestinal dan bertindak sebagai relaksan otot polos yang membalikkan kontraksi yang diinduksi asetilkolin melalui blokade saluran kalsium (Ca channel) dan melawan kontraksi yang diinduksi serotonin. Hal ini dapat menghambat kontraktilitas secara langsung, sehingga menginduksi relaksasi otot polos sirkular di usus besar (Chumpitazi B. Et al, 2018). Jalur hidung-otak adalah rute potensial untuk penghantaran obat karena melewati sawar darah-otak (blood-brain barrier), maka pemberian PEO melalui hidung dapat meningkatkan bioavailabilitas untuk pengobatan penyakit neurodegeneratif (Vaka S. Et al, 2010). Selain itu, PEO dapat meredakan bronkospasme dengan merangsang produksi nitric oxide dan mengatur pembukaan saluran K^+ (K^+ channel) (De Sousa A., et al., 2010).

g. Aktifitas Anti Fatigue

Kelelahan fisik didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mempertahankan aktivitas seperti biasa dan berhubungan dengan penurunan fisik. Olahraga menghasilkan akumulasi berlebihan pada asam laktat dan urea nitrogen dalam darah, yang dapat menyebabkan gangguan metabolisme dan akhirnya menyebabkan kelelahan. Menthol dapat meningkatkan metabolisme energi seluler dengan merangsang sistem saraf pusat, karena menthol dapat menstimuli korteks adrenal untuk meningkatkan energi dan menurunkan tingkat asam laktat darah (Meamarbashi A., 2014). Selain itu, PEO dapat meningkatkan kapasitas paru-paru pada orang sehat untuk memberikan lebih banyak oksigen ke otak dan secara efektif menghilangkan kelelahan (Li Z., et al., 2017). PEO juga dapat meningkatkan kewaspadaan tubuh dan meningkatkan kesegaran mental (Varney E. et al, 2013). PEO dapat memodulasi jalur penciuman otak, menghilangkan kecemasan, mengurangi rasa sakit dan impuls, dan meningkatkan kualitas tidur, berkontribusi terhadap aktivitas anti-kelelahan (Mahdavi S, 2021).

h. Aktifitas Anti Oksidan

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah radikal yang mengandung oksigen yang mampu hidup mandiri dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Namun istilah ROS paling sering diperluas hingga mencakup senyawa yang mengandung oksigen reaktif tanpa elektron tidak berpasangan, seperti superoksida, hidroksil dan radikal peroksida, memainkan peran penting dalam patogenesis berbagai penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif, kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit inflamasi dan lain-lain (Chen L. et al, 2021). Spesies mentha dan PEO memiliki aktivitas menangkal radikal bebas sebagai antioksidan. Infiltrasi neutrofil, pembentukan radikal bebas, dan peningkatan stres oksidatif merupakan faktor patogenik pada penyakit radang usus (Inflammatory Bowel Disease). Menthol dalam PEO mengurangi stres oksidatif di jaringan usus besar,

menurunkan kadar malondialdehid dan produk akhir peroksidasi lipid (Bastaki S. et al., 2018).

KESIMPULAN

PEO sungguh luar biasa. Berbagai keluhan penyakit pada seseorang, kemungkinan besar dapat diatasi dengan PEO yang memiliki kemampuan menyembuhkan dengan cara terbaik dan paling alami. Mulai dari relaksasi otot, mengurangi ketegangan fisik dan mental, meningkatkan suasana hati dan produktivitas serta masih banyak lagi manfaatnya. PEO sebagai salah satu minyak paling bermanfaat di dunia terbukti meningkatkan kualitas hidup secara menyeluruh. Saat ini, PEO banyak dimanfaatkan untuk penyakit gastrointestinal dan dermatologis, terapi adjuvan pasca operasi, nutraceuticals, industri kosmetik dan bidang lainnya. Tampaknya peppermint dapat menjadi target baru untuk sintesis obat-obatan yang berasal dari tumbuhan melawan sejumlah besar bakteri yang resistan terhadap berbagai obat.

REFERENCES

- Jaberian H, Piri K, Nazari J. Phytochemical Composition and in vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities of some Medicinal Plant, Food Chemical. 2017, 136: 237-244.
- Ahmad R, Ahman N, Naqvi AA, Shehzad A, Al-ghamdi. Role of Traditional, of Islamic and Arabic Plants in Cancer Therapy. 2016, J. Tradit Complement Med: 1-10.
- McKay DL, Blumberg JB. A Review of Bioactivity and Potential Health Benefits of Peppermint Tea (*Mentha piperita* L). 2006, Phytother Res 20: 619-633.
- Iscan G, Kirimer N, Kürkcüoğlu MN, Baser HC, Demirci F. Antimicrobial Screening of *Mentha Piperita* Essential Oil. 2002, J. Agri Food Chem 50: 3943-3946.
- Keifer D, Ulbricht C, Abrams TR, Basch E, Giese N, et al. Peppermint (*Mentha piperita*) an Evident Base Systemic Review by the Natural Standar Research Collaboration. 2008, J. Herb Med. (7): 91-143.
- Bardaweel S et al. Chemical Composition, Antioxidant, Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Essential Oil of *Mentha Spicata* L (Lamiaceae) from Algerian Saharan Atlas. 2018, BMC Complement, Altern. Med 18 (1): 201.
- Loolaie M, Moasefi N, Rasouli H, Adibi H. Peppermint and Its Functionality: A Review. 2017, iMedPub Journals, Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. Vol. 8 No. 4:54.
- Messaoudi M, et al. *Mentha Pulegium* Effect of Extraction Methods on Polyphenols, Flavonoids, Mineral Elements, and Biological Activities of Essential Oil and Extracts of L, Mol. 2021, (Basel, Switz.) 27 (1) .
- Spadaccino G., et al. Essential oil Characterization of *Prunus spinosa* L., *Salvia officinalis* L., *Eucalyptus globulus* L., *Melissa officinalis* L. and *Mentha piperita* L. by a Volatolomic Approach. 2021, J. Pharm. Biomed. Anal. 202: 114167.
- Cohen S, et al. FEMA GRAS assessment of natural flavor complexes: Mint, buchu, dill and caraway derived flavoring ingredients, Food Chem. 2020, Toxicol.: Int.J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc. 135: 110870.
- Orio et al. Hydrodistillation and in situ microwave-generated hydrodistillation of fresh and dried mint leaves: a comparison study. 2012, J. Sci. Food Agric. 92 (15) 3085–3090.
- Peiris M et al. A Putative Anti Inflammatory Role for TRPMS in Irritable Bowel Syndrome- An Exploratory Study, Neurogastroenterol. 2021, Motil.: off. J. Eur Gastrointest. Motil. Soc. 33(9) : e14170
- Rozza A, et al., Effect of Menthol in Experimentally Induced Ulcers: Pathways of Gastroprotection, Chem. 2013, Biol. Interact. 206 (2) p. 272–278.

- S. Kim, et al. *Mentha Arvensis* Essential Oil Exerts Anti-inflammatory in LPS-stimulated Inflammatory Responses Via Inhibition of ERK/NF- κ B Signaling Pathway and Anti-atopic Dermatitis-like Effects in 2,4-dinitrochlorobezene-induced BALB/c Mice, *Antioxid.* 2021 (Basel, Switz.) 10 (12).
- Sousa A, et al. Antispasmodic Effect of *Mentha piperita* Essential Oil on Tracheal Smooth Muscle of Rats. 2010, *J. Ethnopharmacol.* 130 (2): 433–436.
- Mogosan C. A Comparative Analysis of the Chemical Composition, Anti-inflammatory, and Antinociceptive Effects of the Essential Oils from Three Species of *Mentha* Cultivated in Romania, *Mol.* 2017, (Basel, Switz.) 22 (2).
- Shaikh S, Yaacob HB, Rahim ZHA. Prospective role in treatment of major illnesses and potential benefits as a safe insecticide and natural food preservative of mint (*mentha* spp.): A review. 2014, *Asian J Biomed Pharm* 4: 1.
- Bohnert T, Patel A, Templeton I, Chen Y, Lu C. Evaluation of a new molecular entity as a victim of metabolic drug-drug interactions-an industry perspective. 2016, *Drug Metab Dispos dmd* 115: 690-696.
- Li Y., et al., 2017. *Mentha piperita* In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of L. 2017. *Food Sci. Biotechnol.* 26 (6) 1675–1683.
- Lang M., et al. Evaluation of immunomodulatory activities of essential oils by high content analysis. 2019, *J. Biotechnol.* 303 : 65–71.
- Kim M.H., Park S. J., Yang W.M. Inhalation of essential oil from *mentha piperita* ameliorates PM10-exposed asthma by targeting IL-6/JAK2/STAT3 pathway based on a network pharmacological analysis. 2020, *Pharm.* (Basel) 14 (1).
- Turkez H., et al. *Mentha crisper* A comparative Evaluation of the Cytotoxic and Antioxidant Activity of Essential Oil, its Major Constituent Rotundifolone, and Analogues on Human Glioblastoma. 2018, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2083923.
- Lang M, et al., Evaluation of immunomodulatory activities of essential oils by high content analysis. 2019, *J. Biotechnol.* 303, 65–71
- Liu X., et al. Extraction, Preliminary Characterization and Evaluation of in Vitro Antitumor and Antioxidant Activities of Polysaccharides from *Mentha piperita*. 2014, *Int. J. Mol. Sci.* 15 (9) :16302–16319
- Kennedy D., et al. Volatile terpenes and brain function: investigation of the cognitive and mood effects of *mMntha* $\times$ *Piperita* L. essential oil with in vitro properties relevant to central nervous system function. 2018, *Nutrients* 10 (8) .
- Leijon S., et al. Oral Thermosensing by Murine Trigeminal Neurons: Modulation by Capsaicin, Menthol and Mustard Oil. 2019, *J. Physiol.* 597 (7) : 2045–2061.
- Chumpitazi B., Kearns G., Shulman R., 2018. Review Article: the Physiological Effects and Safety of Peppermint Oil and its Efficacy in Irritable Bowel Syndrome and other Functional Disorders, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 47 (6) 738–752
- Vaka S., Murthy S. Enhancement of nose-brain delivery of therapeutic agents for treating neurodegenerative diseases using peppermint oil. 2010, *Die Pharm.* 65 (9) : 690–692.
- De Sousa A., et al. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. 2010, *J. Ethnopharmacol.* 130 (2) (2010) 433–436
- Meamarbashi A. Instant effects of peppermint essential oil on the physiological parameters and exercise performance. 2014, *Avicenna J. phytomedicine* 4 (1) : 72–78.
- Li Z., et al. Does the fragrance of essential oils alleviate the fatigue induced by exercise? a biochemical indicator test in rats, *Evidence Based Complement.* 2017, *Altern. Med.:* eCAM 2017, 5027372.
- Varney E., Buckle J. Effect of inhaled essential oils on mental exhaustion and moderate burnout: a small pilot study. 2013, *J. Altern. Complement. Med.* (N. Y., N. Y.) 19 (1)

- : 69–71.
- MahdaviKian S., Fallahi M., Khatony A. Comparing the effect of aromatherapy with peppermint and lavender essential oils on fatigue of cardiac patients: a randomized controlled trial, *Evidence Based Complement. 2021, Altern. Med.: eCAM* : 9925945.
- Chen L., et al. The Role of non-coding RNAs in colorectal cancer, with a focus on its autophagy. 2021, *Pharm. Ther.* 226, 107868
- Bastaki S., et al. Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. 2018, *Am. J. Transl. Res.* 10 (12) : 4210–4222.
- Zhao H, Ren S, Yang H, Tang S, Guo C, Liu M, Tao Q, Ming T, Xu H. Peppermint Essential Oil: Its Phytochemistry, Biological Activity, Pharmacological Effect and Application. 2022, Published by Elsevier Masson SAS.
- Grundmann O. Gastrointestinal symptom improvement from fiber, STW 5, peppermint oil, and probiotics use-Results from an online survey, *Complement. 2018, Ther. Med.* 41 : 225–230.
- Acker B., Cash B. Medicinal foods for functional GI disorders, *Curr. Gastroenterol.* 2017, Rep. 19 (12) : 62.
- Amato A., Liotta R., Mul'e F.. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. 2014, *Eur. J. Pharmacol.* 740 : 295–301.
- Zhang Z., et al. Menthacarin induces calcium ion influx in sensory neurons, macrophages and colonic organoids of mice. 2021, *Life Sci.* 264 : 118682
- M. Khalaf, et al. Impact of peppermint therapy on dysphagia and non-cardiac chest pain: a pilot study. 2019, *Dig. Dis. Sci.* 64 (8) : 2214–2218.
- Amato A., et al. Tetrodotoxin-dependent effects of menthol on mouse gastric motor function. 2013, *Eur. J. Pharmacol.* 718 : 131–137.
- Bellassoued K., et al., 2018. Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats, *Lipids Health Disease.* 2018, 17 (1) : 9.
- Zong L., et al. Preliminary experimental research on the mechanism of liver bile secretion stimulated by peppermint oil. 2011, *J. Dig. Dis.* 12 (4) : 295–301
- Feitosa K., et al. Menthol and menthone associated with acetylsalicylic acid and their relation to the hepatic fibrosis in infected mice. 2017, *Front. Pharmacol.* 8 :1000.
- Jamshed A., Jabeen Q. *Mentha piperita* pharmacological evaluation of against urolithiasis: an and study, Dose-Response. 2022, a Publ. Int. Hormesis Soc. 20 (1), 15593258211073087.
- Ullah N., et al. *Mentha piperita* in nephrotoxicity—a possible intervention to ameliorate renal derangements associated with gentamicin. 2014, *Indian J. Pharmacol.* 46 (2) : 166–170.
- Stefanidesova K., et al. Evaluation of the possible use of genus *Mentha* derived . 2019, *J. Ethnopharmacol.* 232 : 55–61.
- Oh J., Park M., Kim Y. Peppermint oil promotes hair growth without toxic signs, 2014, *Toxicol. Res.* 30 (4) : 297–304.
- Kaur C., Saraf S. In vitro sun protection factor determination of herbal oils used in cosmetics. 2010, *Pharmacogn. Res.* 2 (1) : 22–25
- Elsaie L., et al. Effectiveness of topical peppermint oil on symptomatic treatment of chronic pruritus. 2016, *Clin., Cosmet. Investig. Dermatol.* 9 : 333–338.
- Akhavan A. M., Mojab F., Kamranpour S. The effect of peppermint oil on symptomatic treatment of pruritus in pregnant women, Iran. 2012, *J. Pharm. Res.: IJPR* 11 (4) : 1073–1077.
- Fatima K., et al. Neomenthol prevents the proliferation of skin cancer cells by restraining

- tubulin polymerization and hyaluronidase activity. 2012, J. Adv. Res. 34 : 93–107.
- Gobel H., et al. Essential plant oils and headache mechanisms, *Phytomedicine* 2 (2) 1995, 93–102.
- Soares P.M., et al. Relaxant effects of the essential oil of *Mentha pulegium* L. in rat isolated trachea and urinary bladder. 2012, *J. Pharm. Pharm.* 64 (12) : 1777–1784.
- Willis D.N., et al. Menthol attenuates respiratory irritation responses to multiple cigarette smoke irritants. 2011, *FASEB J.* 25 (12) : 4434–4444.
- Abdellatif S., Beheiry R., El-Mandrawy S. Peppermint essential oil alleviates hyperglycemia caused by streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 Diabetes in rats. 2017, *Biomed. Pharmacother.* 95 : 990–999.
- Mani Badal R., et al. Pharmacological action of mentha piperita on lipid profile in fructose-fed rats, Iran. 2011, *J. Pharm. Res.: IJPR* 10 (4) : 843–848.