



# Har eukalyptusolja några medicinska effekter?

Goda eller onda?

Catrine Ståhl

Examensarbete i farmaci 15 hp  
Receptarieprogrammet 180 hp  
Rapporten godkänd: 2016-04-15  
Handledare: Erik Chorell  
Examinator: Staffan Tavelin



# Sammanfattning

**Inledning** Eukalyptus kommer från familjen Myrtaceae och innehåller cirka 900 arter. Några vanliga beståndsdelar är 1,8-cineole är  $\alpha$ -penen,  $\rho$ -cymen, tipeniol och aromadendren. Den vanligaste oljan kommer ifrån *eukalyptus globulus*.

Eukalyptus är en vanligt förekommande växt i den farmaceutiska och psykoterapeutiska världen. Ursprungsbefolkningen i Australien har använt eukalyptus för att bota förkylning, hosta och inflammationer i luftvägarna under hundratals år. Antiinflammatoriska, antispasmolytisk, analgetiska, antimykotika, antioxidanteriska och antibakteriell är effekter som setts hos eukalyptusoljan. Dess antibakteriella egenskap är något som är intressant att studera vidare på då WHO belyser problematiken kring utvecklingen av multiresistenta-bakterier både bland grampositiva och gramnegativa bakterier.

Den orala dosen för eukalyptusoljan sägs vara 0,005-0,2 ml och dos om 3,5 ml har visats som dödlig dos i människan. Dock finns fall där både högre och lägre doser har setts påverka människan negativt.

**Syfte** Litteraturstudiens syfte är att undersöka om eukalyptusoljan har några medicinska effekter, med inriktning på antibakteriella effekten på multiresistenta-bakterier. Men även undersöka om eukalyptus är toxisk för människa.

**Metod** Resultaten presenteras utifrån en PubMed-sökning som resulterades i 8 studier där både fall-studier och forskningsstudier används.

**Resultat** Forskningen tyder på att eukalyptus som en antibakteriell olja har en effekt. Högst effektivitet sågs hos grampositiva bakterier jämfört med gram negativa bakterier, bortsett från gramnegativa *A. baumannii* där en god effekt noterats. Några oljor som innehöll mycket av aromadendren och 1,8-cineole visade en bra effekt på bakterier men också oljor som inte innehöll hög koncentration av dessa beståndsdelar visade på en antibakteriell effekt. *E. camaldulensis* innehållande mycket av spathunelol visade effekt, vilket även sågs i synergiska test med antibiotika. Frukten av *E. globulus* visade störst effekt följt av dess beståndsdel enskilda aromadendren. Aromadendre och 1,8-cineole visades även ha en synergisk effekt i närvaro av en del bakterier.

Resultatet gällande toxiciteten hos eukalyptusoljan har hittas från fall-rapporter där barn fått i sig olika preparat av ren 100 % olja och preparat innehållande eukalyptusolja. Svår intoxikation har noterats vid 5-10 ml, dos om 7,5 ml noterades där barn både kräktes och blev medvetslös. 100 % olja om 75 ml har gett svåra symtom. Doser om 0,6 ml har också uppvisat toxicitet i vissa fall. Koordinationsrubbingar, dåsighet och medvetandepåverkan var de mest förekommande symtomen.

**Diskussion** Resultaten tyder på att eukalyptus har en medicinsk effekt genom dess antibakteriella egenskaper på multiresistenta-bakterier. Jämfört med några antibiotika hade den inte lika bra effekt. Men dess effektivitet som antibakteriellt läkemedel i människan är svårt och säga då *in vivo* studier inte gjorts.

Säkerheten av eukalyptus verkar variera i människan, både låga och höga doser har noterats ge symtom på intoxikation. Toxiska doser varierar stort mellan individer och preparat. Ett barn tog till exempel 75 ml eukalyptus, vilket klassas som en dödlig dos och klarade sig bra.

**Nyckelord:** Eukalyptusolja, effekter, resistenta-bakterier, antibakteriell och toxicitet



## Förkortningsordlista

MIC – Minimum inhibitory koncentration (minsta inhiberande koncentration) vid vilken man inte ser någon tillväxt av bakterier.

FIC<sub>i</sub> – Används för att mäta synergisk eller additiv aktivitet mellan två olika komponenter/ämnen.

MRB – Multiresistenta bakterier

MRSA – Methicillin-resistenta *stafylococcus aureus*

ESBL - Extended-spektrum  $\beta$ -laktamasproducerande bakterier, *Escherichia coli* eller *Klebsiella pneumoniae* räknas ofta hit.

MRGN – Multiresistenta gramnegativa bakterier

VRE - Vancomycin-resistenta *entericoccus*

EGF – *E. globulus* Frukt

EGL – *E. globulus* Löv

ECL – *E. citriodora* Löv

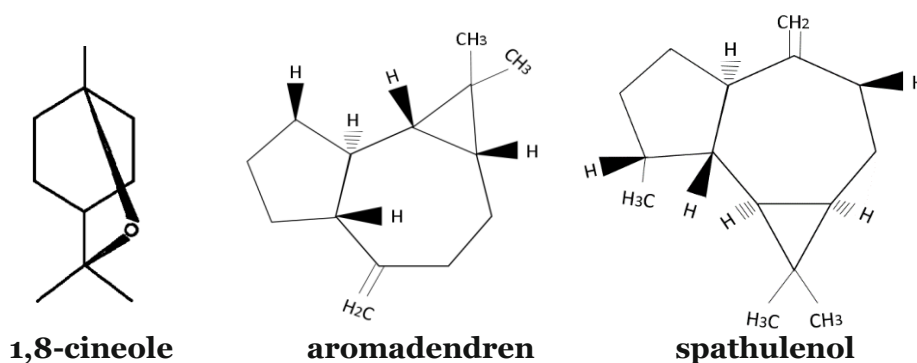
ERL – *E. robusta* Löv

# Innehållsförteckning

<b>1.0</b>	<b>Introduktion</b>	1
<b>1.1</b>	<b>Effekter av eukalyptus</b>	1
<b>1.1.1</b>	<b>Antiinflammatorisk</b>	2
<b>1.1.2</b>	<b>Analgetisk</b>	2
<b>1.1.3</b>	<b>Antiviral</b>	2
<b>1.1.4</b>	<b>Antimykotika</b>	3
<b>1.1.5</b>	<b>Antioxidant</b>	3
<b>1.1.6</b>	<b>Kramplösande</b>	3
<b>1.1.7</b>	<b>Antibakteriell</b>	3
<b>1.1.8</b>	<b>Metoder för antibakteriell analys</b>	5
<b>1.1.9</b>	<b>Toxicitet</b>	5
<b>2.0</b>	<b>Syfte</b>	6
<b>3.0</b>	<b>Metod</b>	6
<b>4.1</b>	<b>Antibakteriella effekter av eukalyptus</b>	7
<b>4.1.1</b>	<b>Fall-rapport</b>	15
<b>4.2</b>	<b>Toxicitet</b>	15
<b>5.0</b>	<b>Diskussion</b>	19
<b>5.1</b>	<b>Metoddiskussion</b>	19
<b>5.2</b>	<b>Antibakteriell effekt av eukalyptus</b>	19
<b>5.3</b>	<b>Toxicitet</b>	21
<b>6.0</b>	<b>Slutsats</b>	22
<b>7.0</b>	<b>Tack</b>	22
<b>8.0</b>	<b>Referenser</b>	23

## 1.0 Introduktion

Eukalyptus kommer från familjen som kallas Myrtaceae (myrten-växter) och är ursprungligen från Australien. Arter om ca 900 stycken finns inom familjen (1). Den vanligaste eukalyptusoljan är *E. globulus* som extraheras från dess löv, vilka är runda och sitter nära intill kvisten. För att utvinna beståndsdelar ur eukalyptusoljan används hydrodestillering vilket är en metod som är godkänd i den europeiska farmakopén. För att identifiera beståndsdelar används framförallt glaskromatografi i kombination med masspektrometri (GC/MS). Flera olika föreningar kan utvinnas och det är 1,8-cineole (eukalyptol) som är huvudbeståndsdel i de flesta oljor. En olja från eukalyptus kan innehålla så mycket som hundra olika beståndsdelar då den är en eterisk olja (2). Några vanliga eukalyptusoljor är *E. globulus*, *E. citriodora*, *E. teriticornis* och *E. camaludensis* (3) och vanliga beståndsdelar är 1,8-cineole är  $\alpha$ -penen,  $\rho$ -cymen, aromadendren och tipeniol (2). 1,8-cineole och aromadendren finns inte i *E. citriodora*, men beståndsdel citronellal har i *E. citriodora* istället så hög koncentration som 80 %. Citronellal finns å andra sidan inte varken i *E. globulus* eller *E. radiata*.  $\alpha$ - och  $\beta$ -penen verkar finnas i de flesta sorter av Eukalyptus men i låg koncentration (3). Struktur för 1,8-cineole, spathulenol och aromadendren presenteras i figur 1 nedan. Tabell 1 redovisar procent av vanliga beståndsdelar i oljor från originalstudier inkluderad i denna rapport.



Figur 1. Strukturen av 1,8-cineole, spathulenol och aromadendren.

Tabell 1. Beståndsdelar med koncentrationer (%) i oljor från de inkluderade originalstudierna i denna rapport.

Beståndsdel	<i>E. citriodora</i>	<i>E. radiata</i>	<i>E. camaludensis</i> (E1)	<i>E. camaldulensis</i> (E2)	<i>E. globulus</i> Löv	<i>E. globulus</i> Frukt
1,8-cineole	-	82,66	7,62	1,95	86,51	14,55
aromad.	-	-	0,19	-	0,41	31,17
citronellal	90,07	-	-	-	-	-
cintronellol	4,32	-	-	-	0,16	-
spathulenol	-	-	18,90	21,39	-	-
$\alpha$ -penen	0,38	3,68	1,58	1,35	4,75	1,53
$\beta$ -penen	0,91	3,68	3,27	5,02	0,88	-
$\rho$ -cymene	0,49	-	5,35	7,56	-	-
Referens	13	13	16	16	13	13

## 1.1 Effekter av eukalyptus

Eukalyptus är en vanligt förekommande växt i den farmaceutiska och psykoterapeutiska världen. Ursprungsbefolkningen i Australien har använt eukalyptus för att bota förkylning, hosta och inflammationer i luftvägarna under hundratals år. Farmaceutiskt används oljan till smaksättare i tandkrämsprodukter, i kosmetika och som desinficerande produkt. Andra användningsområden är användning som medel mot insekter (2). En produkt som idag blivit populär är Vicks VapoRub, vilken används till att lindra förkylningssymtom och kan smörjas på kroppen eller inhaleras (3). Sugtabletter, halstabletter och godis är också något som eukalyptus används till (2). Andra biologiska effekter som har studerats är antiinflammatoriska, antimykotika, kramplösande, antioxidantiska, antivirala och antibakteriella egenskaper. Vilka har studerats främst *in vitro* (utförd i laboratorium/provrör) (3).

### 1.1.1 Antiinflammatorisk

Vid behandling med *E. globulus* (*in vitro*) har man sett en positivt stärkande effekt på fagocytos, vilket kan vara effektivt vid inflammation. Beståndsdelen 1,8-cineole är en av de största komponenterna i *E. globulus* och den har visad effekt på inflammationsmedierande celler genom att minska cytokin-produktionen i både monocyter och lymfocyter (3). Studier i människa är gjord på 1,8-cineole och dess medicinska effekt på astma. Komplementär behandling med 1,8-cineole (200 milligram x 3 per dag) sattes in hos patienter med mild till medelsvår astma för att se om 1,8-cineole kunde dämpa inflammation och om man kunde skära ner på dosen av glukokortikoider, för att då minska systemisk påverkan av dessa läkemedel. Resultatet tyder på att en minskad användning av glukokortikoider vid behandling med 1,8-cineole är möjlig (4). Studier finns där man sett en effekt av 1,8-cineole vid KOL. En förbättrad lungfunktion och färre perioder med försämrad inflammation i luftvägarna kunde då noteras efter jämförelser med placebo(3).

### 1.1.2 Analgetisk

Artros orsakar smärta genom inflammation och stelhet. Lederna som drabbas är ofta knälederna. I värre fall kan plastikoperation behövas göras på hela knät. I en studie gjord 2013 jämförde man smärtlindringen vid inhalering av *E. globulus* jämfört med inhalering av mandelolja. Andra parametrar man kollade på var blodtrycket, hjärtfrekvens, CRP(finns i blodplasma vid infektion). Man fann att 1,8-cineole och limonen var beståndsdelar med hög koncentration i oljan. Resultatet visade att blodtrycket gick ner vid användning av *E. globulus* efter operationen jämfört med mandeloljan. Smärtlindringen enligt patienternas egen uppfattning var bättre för *E. globulus* än för mandeloljan. Andra mätresultat var inte förändrad (5).

### 1.1.3 Antiviral

Den antivirala aktiviteten av eukalyptus har studerats. Herpes simplex-1 virus studerades i närvaro av timjanolja, tea tree-olja och en ospecifik sort av eukalyptus, för att se om en antiviral effekt fanns. Man fann att herpesviruset var mindre känslig för eukalyptusoljan jämfört med tea tree och timjan oljorna (3). Men när man studerat de antivirala effekterna av *E. globulus* på mups- och adenovirus kunde man finna att mupsviruset var känslig mot eukalyptusoljan (3).



### 1.1.4 Antimykotika

Flukonazol är ett vanligt antimykotika, vilken virus kan vara resistent mot. *E. globulus* och andra oljor (bland andra pepparmint och kryddnejlika) har studerats på *candida albicans* som var resistent mot flukonazol. Resultatet visade att *E. globulus* var en av dem med bäst egenskaper som antimykotika (3). Från samma källa beskrevs en annan studie, vilken är gjord på olika beståndsdelar av *Eukalyptus torquata* och *Eukalyptus sideroxylon*. Där man jämförde de antimykotiska egenskaperna av flukonazol och oljorna i närvaro av några vanliga svampar (*candidas albicans*, *A. niger* och *A. ftavus*). *E.torquata* visade en mer positiv antimykotisk-egenskap än både flukonazol och *E. sideroxylon* (3).

### 1.1.5 Antioxidant

Superoxidanjoner och hydroxylradikaler är båda fria radikaler som kan bildas och skada cellen. Oljan *Eukalyptus tereticornis* med dess beståndsdelar har studerats i syfte att undersöka om den har någon effekt på de fria radikalerna. *E. tereticornis* hade i denna studie effekt som antioxidant och hela oljan hade bättre effekt än de enskilda beståndsdelarna (3).

### 1.1.6 Kramplösande

Reducering av hosta i djurmodell har studerats där 1,8-cineole visade mycket svag effekt (3). En annan studie även den i djurmodell visade att både 1,8-cineole och *E. tereticornis* har en effekt som gör att den sammandragande effekten av muskulaturen i lungorna slappnar av vid en dos 800 till 1,000 mikrogram per milliliter för *E. tereticornis* respektive 600 till 1000 mikrogram per milliliter för 1,8-cineole (3).

### 1.1.7 Antibakteriell

Det finns en oro att bakterier inte längre kan bekämpas med de behandlingar vi har idag, efter att de blivit resistent mot antibiotika. Världshälsoorganisationen (WHO) rapporterade senast 2014 att resistensen har fått tidigare framfart än vad som förväntats. De sjukdomar som vi är vana att lätt kunna hantera kan bli ett stort problem i framtiden om vi inte hittar nya alternativa vägar att bekämpa dem på. En resistent bakterie kan ha dubbelt så hög dödlighet än om den inte hade varit resistent. Det kan i vissa fall inte bara vara svårt att behandla, utan bakterien kan även utveckla en högre aggressivitet än vad den hade innan. Problemen med utvecklingen av resistensen mot "extended spectrum beta-laktamaser" (även kallad ESBL) riskerar att förstöra effekten av läkemedelsgruppen beta-laktamer. Där ingår bland andra cefalosporiner, florokinoloner och karbapenener som inte längre är lika känsliga för vissa bakterier. *E. coli* är en mycket vanlig gramnegativ bakterie som kan infektera bland annat urinvägar och blodcirkulationen. Resistensen av *E. coli* har brett ut sig över många delar av vår värld. *Klebsiella pneumoniae* är en vanlig infektionssjukdom vilken har fått framfart i sjukhusmiljöer. Den infekterar blodcirkulationen och urinvägarna och drabbar framförallt små barn och immunosuppressiva patienter. Resistensen hos *k. pneumonie* liknar den som för *E. coli*; den inaktiverar flera olika antibiotika och de vanligaste är *amoxicillin* och *ampicillin* vilka båda är penicilliner. En annan vanligt förekommande resistent bakterie är meticillin-resistenta *stafylococcus aureus* vilken orsakar sjukdomar som sepsis, luftvägsinfektioner

och hud- och mjukdelsinfektioner. Den är en grampositiv bakterie vilken lever normalt i vår flora på vår hud. Penicilliner har varit den behandlingen som har bekämpat dem tidigare, men genom enzym-produktion av *stafylococcus aureus* har den utvecklats resistens. Läkemedel som cloxacillin och meticillin har testats som substitut för penicillinerna, men även där utvecklade *S. aureus* resistens. Idag är det läkemedlen daptomycin, linezolid och vancomycin som används (6). Tabell 2 redovisar vanliga antibiotika-resistenta bakterier och beskrivning.

Genom den utvecklade resistensen mot vår befintliga antibiotikabehandling ökar både kostnader för sjukhusinläggning och dödligheten bland befolkningen (6). På grund av den globala utvecklingen av resistenta bakterier måste vi hitta nya metoder för att minska spridningen och ta fram andra behandlingsalternativ. Då många traditionellt använda växter har egenskaper som skulle kunna visa på en antibiotika-liknade effekt, vilket eventuellt skulle kunna användas i medicinskt syfte (7).

I ett uppmärksammat fall av *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) där en kvinna med symptom på luftvägarna ordinerades *E. globulus* (3 ml x 3 ggr/dag i tre veckor). Hon blev något bättre och framförallt hade symtomen i lungorna minskat. Alla världen blev dock inte förbättrade och efter några veckor satte man in en annan behandling (3). I en studie gjord på flera olika oljor inklusive *E. globulus* för att studera dess effekt på *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *S. subtilis*, *E. coli*, *S. aureus* och *K. pneumoniae* kunde aktivitet visas från de flesta oljor. *E. globulus* gav dock inte någon stark antibakteriell effekt och hamnade där i botten av oljorna i denna studie (3). I en annan studie på löven av *E. globulus* från Algeriet visades tecken på att *S. aureus* och *E. coli* blev känsligare i närvaro av oljan. Högre koncentration av *E. globulus* visade på större skörhet hos bakterierna, där *E. coli* var den bakterien som var mest känslig för oljan (8).

Tabell 2. Beskriver vanliga bakterierna och de antibiotika som de är resistenta mot (9).

Vanliga resistenta bakterier	Beskrivning
MRSA (meticillin-resistenta <i>stafylococcus aureus</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beta-laktam-resistent, viss resistens mot klindamycin.</li> <li>- Hittas ofta i sår på huden och mjukdels-skador</li> </ul>
ESBL (Extended-spektrum $\beta$ -laktamasproducerande bakterier)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Escherichia coli</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i> eller <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>- Ofta tarmbakterier och UVI-bakterier</li> <li>- penicilliner och cefalosporiner får mindre effekt av bakterien</li> <li>- 50 % är resistent mot bland annat timetroprim, aminoglykocider och kinoloner</li> </ul>
MRGN (multi-resistenta gramnegativa bakterier)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resistenta gramnegativa bakterier</li> <li>- Bland andra <i>Pseudomonas</i> och <i>Acinetobacter</i></li> <li>- Resistent mot bland annat Karbapenener</li> <li>- Kan hittas i infekterade sår</li> </ul>
VRE (vancomycin-resistenta <i>enterococcus</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vancomycin-resistent</li> <li>- Tarmbakterie (<i>enterococcus</i>)</li> <li>- Begränsad behandling finns idag</li> </ul>

### **1.1.8 Metoder för antibakteriell analys**

En av de vanligaste metoderna för analys av antibakteriell effekt är ”broth dilution-test”. Man kan använda både agar eller utspädning i rör. För agar-metod tillsätts olika koncentrationer av det antibakteriella ämnet man vill studera och antal cellkulturer av bakterien i fråga på agarplattan. För att späda i ett rör tillsätts antibakteriella ämnet och bakterier i ett växtmedium. Man inkuberar sedan rören eller plattan över natt (ca 24 timmar) vid 35 grader. Man vill sedan se om bakteriens tillväxt är hämmad vilket man då mäter i MIC (minsta inhiberande koncentration av ämnet man studerar).

En annan metod är ”disk diffusion-test”. Det antibakteriella ämnet man studerar dränks på ett filterpapper och läggs över den bakterien man studerar och detta sker på en platta (ev. muller-hilton-agar). Man inkuberar sedan plattan i ca 24 timmar vid 35 grader. För att se om ämnet i fråga har en effekt mäter man zoner i diameter. Storleken på zonen runt filterpapperet visar bakteriell död. Standardiserade kriterier från till exempel ”Food and Drug Administration” finns för att tyda svaren (10)

### **1.1.9 Toxicitet**

Rapporter om eukalyptusolja (ospecifik) och dess dosering sägs vara 0,5-3 procent i salva och i inhalering (lösning) ca 5 ml om 100 procent olja. Den orala dosen ligger mellan 0,005 och 0,2 milliliter (11), en annan källa säger att oral dos är 0,05-0,2 (2). Rapporter om symptom på toxicitet kommer bland annat från sjukhus som tagit emot patienter efter intag av olika produkter innehållande eukalyptus. Barn som fått tillgång till burkar med salvor, liniment, inhalerings-oljor eller liknande behöver i de flesta fall uppsöka läkare för observation (12). Det finns både fall där appliceringen varit av ren eukalyptusolja topikalt men också där intaget skett oralt. Symtom som kan uppkomma efter överdosering av eukalyptusolja är hosta, medvetlöshet, dåsighet och kräkningar (3). Man har även sett att eteriska oljor som används till aromaterapi kan ge kontakteksem. Man har även noterat att oljorna kan snabbt gå ut i cirkulationen, men man har mycket lite information om övrig toxicitet i detta syfte (2). 3,5 ml oral dos av ren eukalyptusolja finns noterat som en dödlig dos för människan, om detta stämmer är svårt att veta då man i andra fall definierat högre doser som dödliga (3).

## 2.0 Syfte

Denna litteraturstudie kommer att ta upp effekten hos eukalyptusolja och dess beståndsdelar. Inriktningen kommer att ligga på antibakteriella egenskaper, d.v.s. har eukalyptus någon effekt på antibiotika-resistenta bakterier?

Något som också kommer diskuteras är de negativa effekterna av eukalyptusolja i människa.

## 3.0 Metod

Litteratursökningen är gjord via PubMed mellan januari och februari 2016. Abstraktet har kontrollerats och sedan har artikeln valts ut. De utvalda artiklarna har beskrivit eukalyptusolja och dess beståndsdelar samt dess effekter på antibiotikaresistenta bakterier. En jämförelse bland andra oljor och eukalyptus på resistenta bakterier har också varit ett inklusionskriterie. Eukalyptus kan innehålla olika beståndsdelar vilka som även andra växter kan innehålla, har inte beståndsdelarna utvunnits från eukalyptus i studien har den inte tagits med. Äldre artiklar (>2009) men bortsett från fallstudie (17), har exkluderats. Något problematiskt har varit att hitta artiklar om säkerheten i människan. De flesta har inte funnits tillgänglig och många av dem är äldre (1995-1998). Inkluderat är artiklar som funnits tillgänglig och en fallrapport. Referens (18) har beställts via universitetsbiblioteket då den inte fanns tillgänglig direkt i PubMed. Tabellen nedan finns sökord, antal funna artiklar och vilka de valda referenserna är.

Datum	Sökord	Begräsning	Antal träffar	referenser
2016-02-02	("eucalyptus"[MeSH Terms] OR "eucalyptus"[All Fields]) AND oil[All Fields] AND resistant[All Fields]		32	13, 14, 16
2016-02-13	("eucalyptus"[MeSH Terms] OR "eucalyptus"[All Fields]) AND oil[All Fields] AND resistant[All Fields]		32	15
1016-02-04	("eucalyptus"[MeSH Terms] OR "eucalyptus"[All Fields]) AND ("methicillin-resistant staphylococcus aureus"[MeSH Terms] OR ("methicillin-resistant"[All Fields] AND "staphylococcus"[All Fields] AND "aureus"[All Fields]) OR "methicillin-resistant staphylococcus aureus"[All Fields] OR "mrsa"[All Fields])		15	17, 18
2016-02-09 – 2016-02-20	("eucalyptus"[MeSH Terms] OR "eucalyptus"[All Fields]) AND oil[All Fields] AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms])		33	19,20,21

## 4.0 Resultat

Sammanfattningar och resultat presenteras av de 9 studier och fall-rapporter som inkluderas i ”Antibakteriella effekter av eukalyptus” (4.1) och ”toxicitet” (4.2).

### 4.1 Antibakteriella effekter av eukalyptus

2010 utfördes en studie i Tyskland på *E. globulus* (löv och frukt, EGL respektive EGF) från Indonesien och *E. radiata* och, *E. citriodora*, vilka kom från Tyskland. Man inkluderade även beståndsdelarna aromadendrene, citronellal, citronellol och 1,8-cineole. I studien testade både gramnegativa och grampositiva bakterier, bland andra MRSA och VRE samt referensstammar. Extrahering utfördes för att identifiera beståndsdelarna i oljorna. Vid extrahering fann man olika koncentrationer av beståndsdelarna (13).

Beståndsdelarna med högst koncentration i EGF var aromadendren och i EGL var det 1,8-cineole. ERL hade liknande koncentrationer av beståndsdelar som EGL; alltså 1,8-cineole var av högst koncentration. ECL hade högst koncentration av citronellal. Citronellal fanns varken i EGF, EGL eller ERL. När det gäller citronellol så var det bara några få procent med i EGL och ECL. Beståndsdelar med högst koncentration presenteras i tabell 3 (13).

Tabell 3. Visar oljornas huvudsakliga komponenter (13).

EGF	EGL	ERL	ECL
Aromadendren	1,8-cineole	1,8-cineole	Citronellal
1,8-cineole	$\alpha$ -pinene	$\alpha$ -terpineol	Citronellol
Globulol	$\gamma$ -terpinene	$\alpha$ -pinene	
Leden	$\alpha$ -phellandrene		

För att bestämma effektiviteten av oljor och beståndsdelar mäter man i MIC; MIC = minsta hämmande koncentrationen av ämnet man studerar. Där man inte ser någon tillväxt av bakterier (13).

Tabell 4. MIC (mg/ml) av ECL, ERL, EGL, EGF, Aromadendren, 1,8-cineole, citronellal och citronellol på bakterierna MRSA, VRE, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* och *P. aeruginosa* (13).

Bakterier	ECL MIC (mg/ml)	ERL MIC (mg/ml)	EGL MIC (mg/ml)	EGF MIC (mg/ml)	Aroma MIC (mg/ml)	1,8-Cin MIC (mg/ml)	Citronellal MIC (mg/ml)	Citronellol MIC (mg/ml)
MRSA +	1->4	4->4	2->4	0,12-1	0,5-1	>8	0,5->8	0,125-8
VRE +	>4	>4	>4	0,5-1	1	>8	>8	2-8
<i>E. coli</i> -	>4	>4	>4	8	>8	>8	>8	4
<i>K. pneumoniae</i> -	>4	>4	>4	>8	>8	>8	>8	>8
<i>A. baumannii</i> -	2	1	2	1	2	8	2-4	0,125-0,250
<i>P. aeruginosa</i> -	>4	>4	>4	>8	>8	>8	>8	>8

EGF har MIC-värde mellan 0,12 och 1 mg/ml för MRSA vilket var den lägsta följt av aromadendren, vilken hade lägsta MIC-värdet på 0,5 mg/ml. På VRE-stammarna var det även där EGF (0,5-1 mg/ml) och aromadendren (1 mg/ml) som hade lägst MIC. På alla de gramnegativa bakterierna var effekterna svaga bortsett från *A.baumannii* där MIC var lågt hos de flesta oljor och beståndsdelar. Noterbart där är att 1,8-cineole hade höga MIC-värden (8 mg/ml). ECL visade en bra aktivitet på MRSA. ERL och EGL utförde medelmåttlig antibakteriell effekt på MRSA och VRE. Alla resultat redovisas i tabell 4 (13).

I Tyskland utfördes en studie (2010) på frukten av *E. globulus* där även beståndsdelar identifierades. Aromadendren och 1,8-cineole testades för att se om de hade någon synergisk effekt tillsammans i närvaro av resistent bakterier. Stammar från MRSA och VRE vilka är grampositiva bakterier var kliniska stammar från patienter. Man valde även att testa mot referensstammar av bakterier. EGF (från Indonesien) innehöll främst aromadendren, 1,8-cineole och globulol (14).

MIC-världen om 0,06 och 1 mg/ml var de lägsta för grampositiva bakterier som noterades av EGF och 1- >8 mg/ml för gramnegativa bakterier. Aromadendren hade MIC mellan 0,12 och 2 mg/ml för grampositiva respektive 2- >8 mg/ml för gramnegativa bakterier. 1,8-cineole låg på höga MIC-världen. EGF visade en tydlig påverkan i närvaro av MRSA och VRE (MIC= 0,25-1) (14).

EGF visade ingen bakteriedödande effekt, endast hämmande effekt för *S. epidermis*, *E. coli*, *P. augenosa* och *K. penumoniae*. Dessa resultat visade lika effekt när de var i närvaro av aromadendren. Standarddrogen vancomycin hade bakteriedödande effekt på de flesta bakterier. Tabell 5 och 6 redovisar resultat av MIC av de olika testgrupperna på grampositiva och gramnegativa bakterier (14).

Tabell 5. MIC (mg/ml) av EGF, aromadendren, 1,8-cineole och globulol i närvaro av grampositiva bakterier. MIC för vancomycin står i µg/ml (14).

<b>Grampositiva bakterier</b>	<b>EGF MIC (mg/ml)</b>	<b>aromad. MIC (mg/ml)</b>	<b>1,8-cineol MIC (mg/ml)</b>	<b>globulol MIC (mg/ml)</b>	<b>vancomycin MIC (µg/ml)</b>
<i>MRSA ref.</i>	0,25	0,5	65	>4	0,8
<i>MRSA klinisk</i>	0,12-1	0,25-1	-	</=4	0,8-50
<i>VRE ref.</i>	1	1	-	4	50
<i>VRE klinisk</i>	1	1	-	>4	</= 50
<i>VRE klinisk</i>	0,5-1	1	-	>4	>50
<i>S. saprophiticus</i>	1	1	>8	>4	0,2
<i>B. subtilis</i>	0,25	1	32	>4	-
<i>S. aureus</i>	0,25	0,5	64	>4	0,4
<i>S. epidermis</i>	0,5	0,5	>8	1	0,4
<i>S. agalacatiae</i>	0,25	0,5	>8	1	0,4
<i>S. pyrogenes</i>	0,06	0,12	16	2	0,1
<i>E. faecalis</i>	1	2	>8	>4	-

Tabell 6. MIC (mg/ml) av EGF, aromadendren, 1,8-cineole och globulol i närvaro av gramnegativa bakterier. MIC för vancomycin står i µg/ml (14).

Gramnegativa bakterier	EGF MIC (mg/ml)	aromad. MIC (mg/ml)	1,8-cineol MIC (mg/ml)	globulol MIC (mg/ml)	vancomycin MIC (µg/ml)
<i>A. baumannii</i>	1	2-4	8	4	-
<i>E. coli</i>	8	>8	>8	>4	-
<i>k. pneumoniae</i>	>8	>8	>8	>4	-
<i>P. aeruginosa</i>	>8	>8	>8	>4	-

När synergism eller additiv aktivitet ska mätas mäter forskarna i FIC<sub>i</sub> (fraktionell index koncentration) där  $FIC_i = \frac{MIC \text{ av substans A i kombination}}{MIC \text{ av substans A ensam}} + \frac{MIC \text{ substans B i kombination}}{MIC \text{ substans B ensam}}$ . Ett värde under 0,5 visar på en synergisk effekt medan ett värde mellan 0,5 och 1,0 visar på en additiv effekt(13).

En additiv effekt är när den totala effekten är lika med summan av effekten för substans A och substans B. Synergism är när substans A och substans B tillsammans har en högre effekt än summan av dess individuella effekter (2).

Synergiska effekten på MRSA kunde ses som störst när koncentrationen av 1,8-cineole var 16 mg/ml och aromadendren 0, 12 mg/ml, i det ena testet. I ett annat test ("död-tids" test) på MRSA testades hur snabbt aromadendren och 1,8-cineole tillsammans kunde döda bakterier. Där såg man att om koncentrationen av 1,8-cineole ökades till 32 mg/ml och 0,25 mg/ml av aromadendren blev resultatet på antal dödade kolonier på tid mest effektiv. Tiden låg på ca 6 timmar. Varken aromadendren eller 1,8-cineole kunde enskilt utföra samma effektiva resultat. Tabell 7 visar synergiska eller additiva effekter på MRSA. För att en synergisk eller additiv effekt skulle uppstå var dosen av 1,8-cineole tvungen att höjas i förhållande till aromadendren (14).

Tabell 7. Mest effektiva koncentrationen (mg/ml) av 1,8-cineole och aromadendren på MRSA och om effekten är additiv eller synergisk (14).

1,8- cineole konc. (mg/ml)	Aromadendren konc. (mg/ml)	FIC <sub>i</sub>	Additiv/synergisk
0	0,5	-	-
4	0,25	0,6	Additiv
2	0,25	0,56	Additiv
1	0,25	0,52	Additiv
32	0,12	0,75	Additiv
16	0,12	0,49	Synergisk
64	0	-	-

Lägsta effektiva koncentrationer i kombinationen av 1,8-cineole och aromadendren på *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. pyrogenes*, kunde också visa en synergisk effekt. På *B. subtilis* och kombination en aromadendren och 1,8-cineole var den effektivaste dosen 0,25 mg/ml för aromadendren och 2 mg/ml för 1,8-cineole. På *S. aureus* visade doser på 0,12 för

aromadendren och 16 mg/ml 1,8 cineole. Aromadendren 0,03 och 1,8 cineole 4 mg/ml var effektivaste doserna på *S. pyrogenes* (14).

I en studie utförd 2015 (15), har man studerat tjugo stycken stammar som kom direkt från sår hos patienter med multiresistenta bakterier av *Acinetobacter baumannii*. Två andra stammar av *A. baumannii* (USA) har använts som referenser. Man har sen tagit två oljor av *E. camaldulensis* (E1 och E2) från olika delar av Montenegro. I samma studie undersöktes även vilka komponenter som hade högst koncentration i *E. camaldulensis* oljorna. Man ville även kolla på om oljorna hade någon effekt tillsammans med andra antibiotika mot de resistenta bakterierna och man använde då polymyxin B, ciprofloxacin och gentamycin (15).

Spathulenol, 1,8 cineole, terpinen-4-ol, cryptone, p-cimene och β-pinene var de beståndsdelar som hade högst koncentration i oljorna (se tabell 8). 1,8-cineole var inte av hög koncentrationen hos E2. Aromadendren var heller inte en beståndsdel med hög koncentration för varken olja 1 eller 2. Noterat resultat av aromadendren för olja 1 var 0,19 % och för olja 2 presenterades inte resultatet på grund av att innehållet var för lågt. Olja E2 visade bäst effektivitet som bakteriedödande agent på *A. baumannii* (MIC 0,5-1,4), detta presenteras i tabell 9 (15).

Tabell 8. *E. camaldulensis* E1 och E2 med beståndsdelar av högsta koncentration (15).

<i>E. camaldulensis</i> (E1)	<i>E. camaldulensis</i> (E2)
spathulenol	spathulenol
1,8-cineole	cryptone
cryptone	p-cymen
p-cymene	1,8-cineole
terpinen-4-ol	terpinen-4-ol
β-pinene	β-pinene

Tabell 9. Visar MIC för *E. camaludenis* E1 och E2 på stammar av *A. baumannii* sammanfattat av alla 23 stycken (15).

Bakterier	E1 MIC (µg/ml)	E2 MIC (µg/ml)
<i>A. baumannii</i> ref.	1	1-1,41
<i>A. baumannii</i> klinisk	0,5-2	0,5-1,4
<i>E. coli</i> ref.	1	1
<i>S. aureus</i> ref.	1	1
<b>medianvärde</b>	1.41	1

För att bestämma MIC av antibiotika gentamycin, polymoxin B och ciprofloxacin användes referensstam ATCC 9606, Aba-1914, Aba-5055 och Aba-6673, se tabell 10 (15).

Tabell 10. Lägsta MIC (µg/ml) av antibiotika på *A. baumannii* stammar (15).

<i>A. baumannii</i>	gentamycin	ciprofloxacin	polymoxin B
<b>ATCC9606</b>	16 µg/ml	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<b>Aba4914</b>	>256,0 µg/ml	64 µg/ml	4 µg/ml
<b>Aba 5055</b>	16 µg/ml	64 µg/ml	4 µg/ml
<b>Aba 6673</b>	64 µg/ml	32 µg/ml	0,5 µg/ml



Ciprofloxacin i närvaro av både olja E1 och E2 visade ett FIC<sub>i</sub> <0,5 (synergisk) på både de kliniska *A.baumannii* stammarna 4914 och 5055 (ciprofloxacin med ett startvärde på 64 µg/ml minskade till 8 µg/ml i båda fall). FIC<sub>i</sub> hamnade på >0,5 (additiv) och ciprofloxacin minskade till 4 µg/ml med ett värde 32 µg/ml från början. Detta värde gällde båda oljorna på Aba-6673 stammen (15).

Resultatet för oljorna i kombination med polymoxin B visade för E1 att en synergisk effekt enligt FIC<sub>i</sub> värdet <0,5. Samma resultat i kombination med E2 kunde också noteras. Dessa resultat gällde alla stammar utom 6673. MIC av polymoxin B och båda oljorna på Aba-stammarna minskade från 4 till 2 µg/ml. För stam Aba-5055 visade kombinationen polymoxin B och olja E1 en MIC-minskning till 1 µg/ml. MIC minskade till 0,5 µg/ml i kombination med olja E2 (15).

Gentamycin i samband med olja E1 på Aba-4914 var synergisk med ett FIC<sub>i</sub> <0,5. Där gentamycin hade ett MIC på 256,0 µg/ml från start, som sedan minskades till 65 µg/ml i närvaro av E1. Gentamycin och olja E2 minskade MIC för gentamycin till 32 µg/ml, även den kombinationen var synergisk. För Aba-6673 visade kombinationen med olja E1 att MIC minskade till 8 µg/ml och för olja E2 4 µg/ml. MIC var från början 65 µg/ml. I detta fall blev FIC<sub>i</sub> >0,5 (för båda kombinationer av oljor) vilket är ett värde som visar på en additiv effekt. Tabell 11 visar synergisk eller additiv effekt av oljorna och antibiotika i kombination och på *A. baumannii* stammar (15).

Alla värden var betydande, i fallet med olja E1 och E2 visades en bättre synergisk aktivitet med antibiotika polymoxin B jämfört med gentamycin, men också ciprofloxacin (höga värden på MIC, se tabell 10). Polymoxin B och E1 testades i ett "död-tid" test där de mäter antal timmar det tar att döda hela aktiviteten av bakterien. De visade sig vara mycket effektivt tillsammans. I testet användes stammarna Aba-4914 och referensstam 19606. Efter bara 15 timmar hade all bakteriell aktivitet försvunnit i testet med referensstammen 19606 och kombinationen olja E1 och polymoxin B. Doser var 0,25 µg/ml för polymoxin B och 0,5 µg/ml för E1. För Aba-4914 där dosen var 1 µg/ml av polymoxin B och 0,5 µg/ml av E1 reducerades bakteriell aktivitet helt efter 6h timmar (15).

Tabell 11. Visar synergisk eller additiv effekt av *E. camaldulensis* E1 och E2 tillsammans med ciprofloxacin (CIP), polymoxin B (PB) och gentamycin (GEN) på MRB *A. baumannii* (15).

<b>Kombination (olja+antibiotika)</b>	<b>Aba-4914</b>	<b>Aba-5055</b>	<b>Aba-6673</b>
<b>E1+CIP</b>	Synergisk	Synergisk	Additiv
<b>E1+PB</b>	Synergisk	Synergisk	-
<b>E1+GEN</b>	Synergisk	-	Additiv
<b>E2+CIP</b>	Synergisk	Synergisk	Additiv
<b>E2+PB</b>	Synergisk	Synergisk	-
<b>E2+GEN</b>	Synergisk	-	Additiv

2009 undersöktes *E. globulus* och *T. vulgaris* (timjanolja) på fjorton kliniska MRSA stammar. Stammarnas ursprung var från sår, luftstrupe och ögonen från patienter. Antibiotika-resistenta stammar några gramnegativa bakterier testades också. Där sågs att *E. globulus* (från Iran, hela oljan) hade en hög koncentration av spathulenol,  $\alpha$ -penen och 1,8-cineole. Aromadendren noterades inte som någon beståndsdel med hög koncentration. Tabell 12 visar högst koncentration av beståndsdelar hos *T. vulgaris* och *E. globulus* (16).

Tabell 12. Visar beståndsdelar av *T. vulgaris* och *E. globulus* av högsta koncentration (16).

<i>T. vulgaris</i>	<i>E. globulus</i>
Thymol	1,8-cineole
p-cymene	Spathulenol
y-terpene	$\alpha$ -pinene

Man kunde konstatera att båda oljorna inhiberade MRSA men timjanoljan hade en bättre effekt än eukalyptus i detta fall. Man kunde även se att referenser av antibiotika visar på en bättre effekt. MRSA stammarna 1,2,8 och 12 visade lägre värde på MIC för *E. globulus* än för *T. vulgaris* (som var i alla andra fall bättre). Inhiberingszoner av *T. vulgaris* var i dessa fall också bättre än *E. globulus*. Tabell 12 visar inhiberingszoner och MIC-värden för oljorna, och inhiberingszon för antibiotika. Antibiotika-kontroller som användes i studien var kloramfenicol (K), tetracyklin (T), ciprofloxacin (CIP), norfloxacin (NOR), tikarcillin (TIK), cotrimoxazol (COT), gentamycin (GEN), carbenicillin (CA), trimetoprim/sulfamethanoxazol (TS) vancomycin (VAN) och meticillin (ME) och imipenem (IM) (16).

När man kollar på standardstammar *B. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, MRSA och *S. aureus* hade eukalyptusoljan endast störst inhiberingszon (17 mm) på MRSA men MIC-värdet blev högre (85,6  $\mu\text{g/ml}$ ) jämfört med 18,5  $\mu\text{g/ml}$  för *T. vulgaris*. Vilket betyder att högre koncentration krävs av *E. globulus* jämfört med *T. vulgaris*. Redovisning av resultat på de olika resistenta-bakterier redovisas i tabell 13. Resultat på MRSA stammarna redovisas i tabell 14 (16).

Tabell 13. Visar inhiberingszoner (mm) och MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) för *T. vulgaris* och *E. globulus* på resistenta bakterier(referensstammar). Inhiberingszon för antibiotika, (antibiotika som inte är noterat i tabellen har inte haft någon inhibering alls eller är inte testad) (16).

Bakterier	Antibiotika inh.zon (mm)	<i>T. vulgaris</i> MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>T. vulgaris</i> inh.zon (mm)	<i>E. globulus</i> MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>E. globulus</i> inh.zon (mm)
<i>B.aereus</i>	38(IM) 25(CIP) 25(T)	37	16	85,6	11
<i>E.coli</i>	23(COT) 22(GEN) 28(NOR)	9,25	15	51,36	7
<i>K.pneumoniae</i>	19(GEN) 28(CIP) 19(TS)	55,50	12	68,48	8
MRSA	15(VAN)	18,50	12	85,6	17
<i>S.aureus</i>	40(IM) 16(VAN)	18,50	19	51,36	17

Tabell 14. Visar alla kliniska stammar (1-14) av MRSA i närvaro av *T. vulgaris*, *E. globulus* (MIC och inhiberingszoner) och inhiberingszon för antibiotika. (antibiotika som inte är noterat i tabellen har inte haft någon inhibering alls eller är inte testad) (16).

<b>MRSA-stammar</b>	<b>Antibiotika Inh.zon (mm)</b>	<b><i>T. vulgaris</i> MIC (µg/ml)</b>	<b><i>T. vulgaris</i> Inh.zon (mm)</b>	<b><i>E. globulus</i> MIC (µg/ml)</b>	<b><i>E. globulus</i> Inh.zon (mm)</b>
<b>1</b>	21(VAN), 22(K)	37	22	34,24	13
<b>2</b>	18(VAN), 7(ME), 23(K)	37	20	34,24	16
<b>3</b>	16(VAN), 7(ME), 23 (K)	18,50	28	34,24	20
<b>4</b>	19(VAN), 7 (ME) 19 (K)	18,50	28	8,56	19
<b>5</b>	17 (VAN), 7 (ME), 22 (K)	18,50	35	34,24	30
<b>6</b>	16(VAN), 7(ME), 19(K)	18,50	24	51,36	18
<b>7</b>	19(VAN), 7(ME), 17 (K)	37	25	85,6	15
<b>8</b>	18(VAN), 8(ME), 23(K)	37	21	34,24	17
<b>9</b>	19(VAN), 24(K)	37	24	85,6	22
<b>10</b>	19(VAN), 7(ME), 23(K)	27	23	34,24	10
<b>11</b>	19(VAN), 9(ME), 24(K)	37	31	85,6	23
<b>12</b>	21(VAN), 7(GEN), 21(K)	37	29	34,24	21
<b>13</b>	16(VAN), 24(K)	37	21	51,36	15
<b>14</b>	22(VAN), 7(ME), 25(K)	18,50	27	85,6	19
<b>Medeltal</b>		30,4	25,6	49,6	18,4
<b>Max</b>		37	35	86,6	30
<b>Min</b>		18,5	15	8,56	10

Eukalyptus, citrongräs och tea tree-olja (från Australien) testades samtidigt som klorhexidin 0,1 %, etanol (70 %) och olivolja. Alla testgrupper var ren olja och inte spädd ed något lösningsmedel. Testet utfördes på nio stammar av MRSA, tio av VRE, fem stycken *k. pneumoniae* stammar, femton på *P. aeruginosa* och fem på *E. coli*. Alla stammar var från kliniska infektioner från olika patienter (17).

I studien använder man inhiberingszoner för se aktiviteten av de resistenta stammarna (inom zonen är bakterien dödad). På VRE stammarna såg de en bredare zon av inhibering av citrongräs än de flesta andra testgrupperna, (13-18 mm). Eukalyptusoljan kom knappt upp till 10 mm och lägsta zon noterades till 2 mm vilket liknade resultatet för tea tree-oljan (17).

På MRSA stammarna såg man en bredare inhiberingszon av de flesta oljor. Men där citrongräs var överlägsen med zoner mellan 20 och 29 mm. Eukalyptus hade zoner mellan 8-14, vilket var nästan jämförbart med tea tree-oljan. Varken etanol (70 %) eller olivoljan utförde någon bra noterad inhibering (17).

Gramnegativa bakterien *P. aeruginosa* med dess resistenta stammar var inte särskilt känslig mot någon testgrupp mer än tea tree oljan (1-8 mm). På *E. coli* (gramnegativ) stammarna var det främst tea tree-oljan och eukalyptusoljan som visade på inhibering (12-15 mm respektive 7-13 mm). Citrongräsoljan visade bara bred inhibering av en *E. coli* stam. Av testgrupperna på stammar av *K. pneumoniae*, var det tea tree-oljan som inhiberade som bredast följt av eukalyptusoljan. Alla andra grupper visade en liten zon av inhibering. Tabell 12 visar inhiberingszoner för testgrupperna i närvaro av bakterier. Tabell 15 visar inhiberingszoner av testgrupperna på grampositiva och gramnegativa bakterier (17) .

Tabell 15. Visar inhiberings zoner av citrongräs, eukalyptusolja, tea tree olja, olivolja, klorhexedin 0,1 % och etanol 70 % på VRE, MRSA, *P.aeruginosa*, *E.coli* och *K.pneumoniae* (17).

Bakterier	Citrongräs inh.zon (mm)	Eukalyptus inh.zon (mm)	Tea tree inh.zon (mm)	Olivolja inh.zon (mm)	Klorhexidin inh.zon (mm)	Etanol inh.zon (mm)
<b>Gram positiva</b>						
VRE	13-18	2-9	2-9	0-1	6-8	1-4
MRSA	20-29	8-14	9-15	1-2	6-10	1-2
<b>Gram negativa</b>						
<i>P. aeruginosa</i>	0-2	0-3	1-8	0	1-2	0-2
<i>E. coli</i>	2-13	7-13	12-15	0-1	5-6	0-5
<i>k. pneumoniae</i>	2-4	7-13	5-11	0	2-4	0-2

### 4.1.1 Fall-rapport

Polytoxinol PT innehåller eukalyptus (ospecifik), timjan, citrongräs, kryddnejlika, 95 % odenaturerad etanol, butylhydroxitoluen och trikosan vilket finns i olika beredningsformer, bland annat i lösning. Ett fall finns (1997) där en person utvecklade osteomyelit (infektion i benvävnad) efter en skada i skenbenet. Läkningssprocessen efter skadan var mycket lång och patienten var tillslut tvungen att operera in en transplanterad del i benet varpå han senare fick diagnosen osteomyelit som hade orsakats av MRSA bakterier. I två år hade patienten fått intravenöst antibiotika. Men fick sedan gå över till behandling med (1 g/6e timme) dicloxacillin och flucloxacillin (1 g/6e timme) oralt. Patienten blev inte bättre vilket resulterade i att läkarna tänkte föreslå att ta bort benet, men man avvaktade. Senare fick patienten sluta med antibiotika och prover visade att C-reaktivt protein var hög och ERL var låga. Patienten hade mycket problem med smärta från benet och var svullen, vilket gjorde att läkarna var tvungen att operera snabbt. De gjorde ett hål i skadan på skenbenet, satte in en kateter och man fyllde med vätska från Polytoxinol 3 ml/per dag i 2 dagar. Var på nivåerna av C-reaktivt protein sjönk och ERL ökade efter 3 månader och visade därefter inga tecken på MRSA (18).

### 4.2 Toxicitet

En studie är utförd efter att ett sjukhus i Melbourne, Australien rapporterat om intoxication hos små barn som svält eukalyptus 100 procent eller preparat innehållande eukalyptus. Fallen är från 1981-1992 och studien är utförd retrospektivt, där resultat av doser, symtom och åtgärder tas upp. Olika grader av intoxication studerades, vilka var; ingen intoxication, liten, medelsvår, svår och dödlig intoxication (se tabell 16) (19).

Tabell 16. Antal barn med symtom, intoxicationsgrad och symtom (19).

Symtom	Antal Barn (tot.109)	Ingen	Liten	Medel	Hög	Dödlig
Gråt eller hosta	45	x				
Kräkning, koordinationsrubbning, pupillsammandragning eller ont i buken	33		X			
Dåsighet	27			X		
Medvetlöshet, oförmåga att utföra reflexer	3				X	
Medvetlös och hyperventilering	1					X

Barnen (totalt 109 stycken) delades in i olika grupper beroende på anledning till att dem fick intoxication, "fel medicin gavs" eller "olyckliga intag" (19).

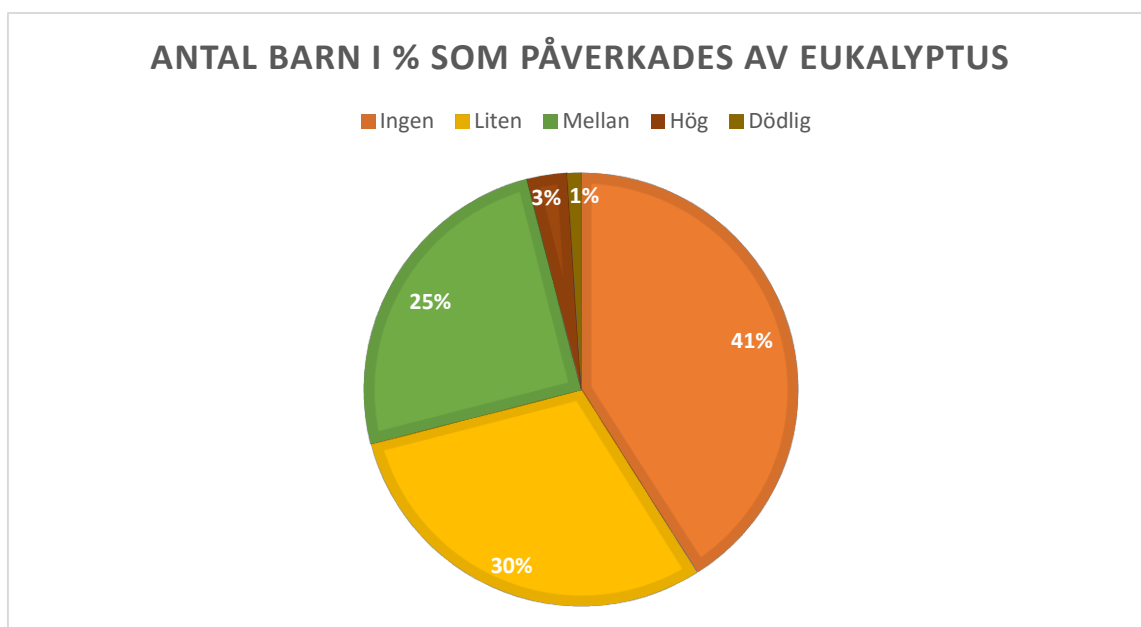
Barnen som gavs "fel medicin" var 27 stycken. 100 procent eukalyptusolja administrerades till 17 barn, och 10 barn fick inhalationspreparat. Ett barn fick i sig 7,5 ml och fick ta aktivt kol på sjukhus efter att ha spytt och blivit medvetlös. Lungpåverkan och kräkningar var några symtom som uppkom i samband med intag av olja hos 5 barn, där de diagnostiserades med påverkan av medelgrad. Ett av barnen fick ligga med extra syre under några timmar på

sjukhuset. 10 barnen var asymtomatisk eller grät och hostade och blev diagnostiserad med ingen påverkan. 11 barn fick påverkan som klassades som liten (19).

Gruppen barn som tagit inhalationspreparat var 10 stycken och fick alla vara på sjukhus ungefär tjugo timmar i medel, sex av dem fick ligga på intensivvården under uppsikt i några timmar. De hade fått i sig 0,2-7,5 (snitt om 2,2 ml). Påverkan av liten grad noterades hos 4. Ett av barnen fick medelgrad av intoxikation, 5 av 10 fick påverkan av liten grad (19).

82 av 109 barn hade fått i sig eukalyptus av olycka där de av olika anledningar fått tag på preparaten av misstag. Av de 82 barnen var det 54 stycken som hade druckit 100 procent olja. Hos resterande 28 barnen var det fem barn där man inte visste varför eller hur de hade fått i sig oljan. Tretton barn hade fått i sig olja av olika anledningar, bland annat från skålar som de antingen drack ur eller stoppade händer i. Av inhalationspreparat var det 10 barn som fick i sig olja (19).

16 ml (0,1 till 124 ml) noterades hos 49 av de 82 barnen. 46 av dessa barn var tvungen att få vård på sjukhus och 8 var på intensivvården under några timmar (19).



Figur 2. Visar antal barn i % som fick påverkan i olika grad efter intag av eukalyptus (19).

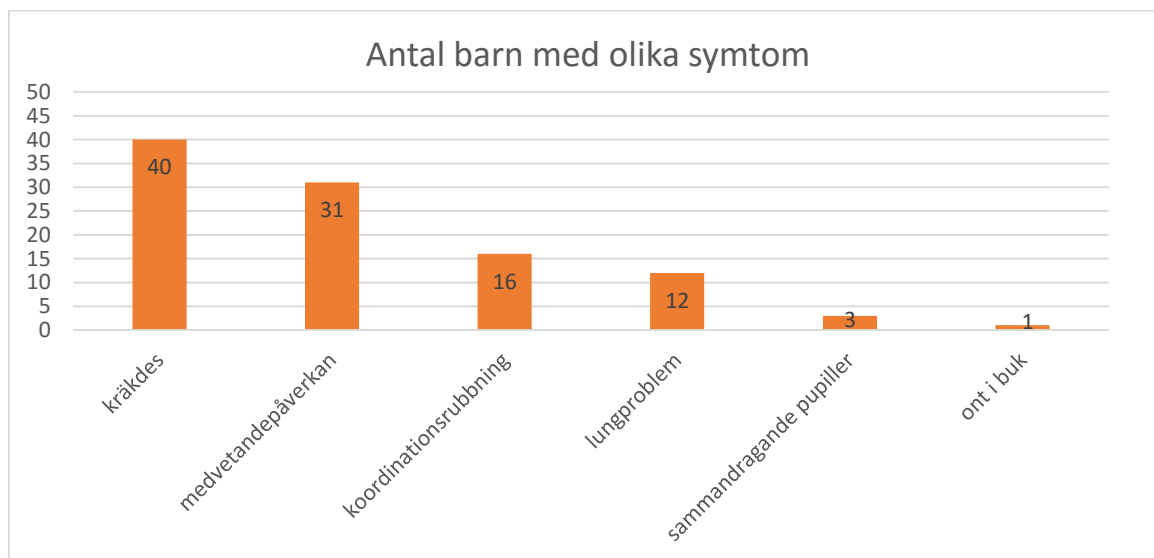
28 stycken barn noterades ha tagit eukalyptusolja där man inte visste hur stor mängden var. 2 av dem 28 barnen var tvungen att sövas och få vård var på man tillförde aktivt kol. Man fick även tillföra extra syre till ett av barnen efter. Åtta av 22 barn fick problem med lungorna, och den gruppen barn var noterade med intoxikationsgrad medel. 2 stycken (av 28) hade fått i sig 5 ml respektive 10 ml och noterades med intoxikation av hög grad. Ett av de barnen fick kräkas och den andra fick aktivt kol och var sedan tvungen att ligga på intensivvården. Barn om 5 stycken fick diagnos av intoxikation fast de inte visste hur de fått i sig oljan. De hade heller inga symtom (varför de fick diagnosen framgår inte) (19).

Ingen påverkan, liten påverkan och medelpåverkan noterades hos tjugotvå barn. Två stycken fick i sig salva innehållande 10 respektive 18 procent olja. 20 av barnen fick i sig inhalationspreparat med en koncentration upp till 22 procent (19).

Ett barn blev mycket dåligt efter att fått i sig 100 procent olja om 75 ml. Barnet var tvungen att magpumpas och aktivt kol fick tillföras var på barnet senare fick läggas i respirator.

Innan hade man noterat kräkningar och barnet tappade syresättningen då det hade problem med andning och förlorade sedan medvetandet. Alla barn klarade sig bra efter att de hade skrivits ut från sjukhuset. Figur 2 visar antal barn med påverkan av olika grad och Figur 3 visar antal barn med olika symtom (19).

Summering av känd dos av 100 procent eukalyptus olja visar att 10 barn fått i sig i medeltal 1,7 ml (från 0,2 till 5,0 ml) och fick symtomen som klassades som "ingen påverkan". 11 barn fick i sig 2,0 ml i medeltal (0,2 till 7,0) och uppvisade symtom som klassades som "liten påverkan". 2,5 ml (0,6-5,0) noterades hos 11 barn, de uppvisade symtom som klassades som "medelpåverkan". "dödlig intoxication" kunde ses hos ett barn vilken fick i sig 7,5 ml (19).

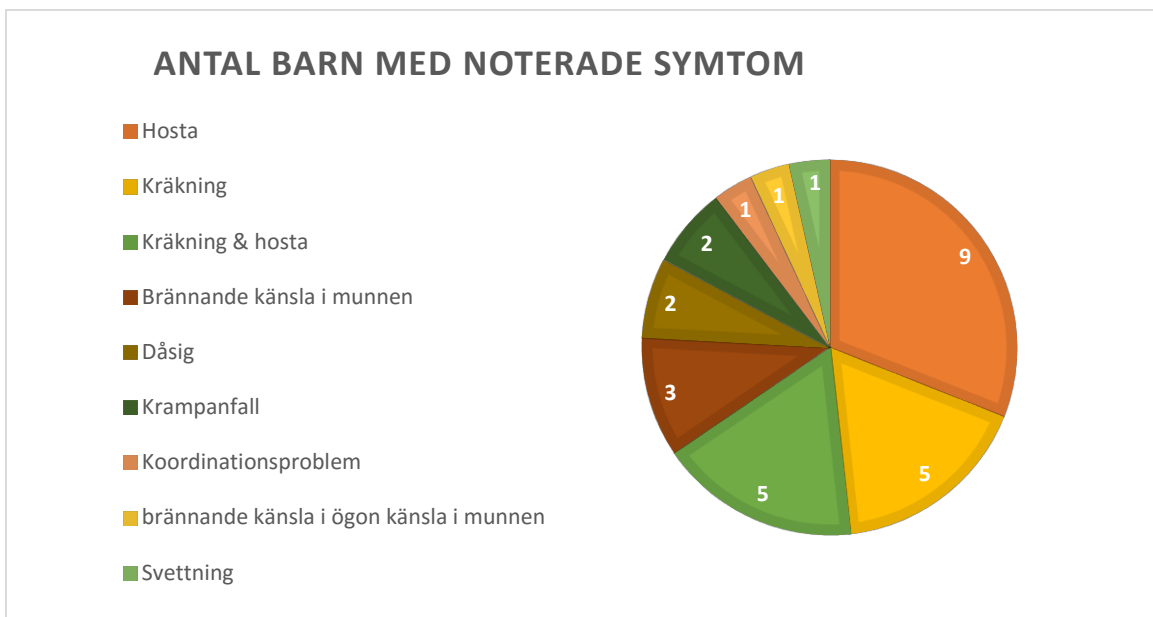


Figur 3. Visar antal barn med symtomen "kräktes", "medvetandepåverkan", "koordinationsrubbning", "lungproblem", "sammandragande pupiller" och "ont i buk" (19).

Data samlades in från ett sjukhus i Toronto "Ontario Regional Poison Information Centre, The Hospital for Sick Children" för att undersöka toxicitet och doser hon eukalyptus och kamferolja efter att barn av misstag intagit dessa(20).

251 samtal kom in till sjukhuset. Nittiotre barn fick i sig Vicks VapoRub, arton barn fick i sig kamferolja, femtio barn eukalyptusolja, nittiotre barn fick i sig lösning för inhalering. Barn som fick symtom hemma var tjugonio stycken, barn som bads åka till sjukhus (alla klarade sig bra) efter intag av olja utan att nödvändigtvis uppvisa symtom efter att symtomen gick över var sjuttiosex. Två barn fick till följd av detta krampanfall och man var tvungen att ge aktivt kol till femtiosju barn. Av de barnen som fick krampanfall, hade en pojke fått i sig kamferolja och en flicka Vicks VapoRub med 6 procent eukalyptus. Redan inom en timme fick flickan anfallet efter att hon ätit så mycket som 50 ml (uppskattningsvis) ur bruken. Hon inkom till sjukhuset efter några timmar men då utan symtom (20).

Symtom som noterades efter samtal var brännande känsla i munnen och detta noterades hos tre stycken barn, koordinationsrubbning hos ett barn, ett barn fick en brännande känsla i ögonen, ett barn svettades, krampanfall sågs hos två barn, dåsighet hos två, kräkningar och hosta var det fem barn som upplevde, och enbart hosta som symtom sågs hos nio barn. Antal barn med symtom redovisas i figur 4 (20).



Figur 4. Visar antal barn med noterade symtom (20).

En ung flicka kommer in på akuten medvetslös efter att ha använt en hemmagjord lösning på eukalyptus (uppskattningsvis cupp till 85 % innehåll av 1,8-cineole). Lösningen innehöll 50 ml eukalyptusolja, 200 ml alkohol (95 %), 200 ml olivolja och 200 ml vinäger. Applicering av lösningen skedde via ett förband som lindades runt delar av kroppen som var täckt av urtikaria (nässelutslag). Man tror att 25 ml av eukalyptus användes och förbandet byttes flera gånger per dag, flickan hade förband på dygnet runt. Några dagar senare då ingen effekt noterades ökade man eukalyptusdosen till 50 ml var på patienten fick uppsöka sjukhus. Symtom som kräkningar och dåsig het noterades efter att man fått henne att vakna till. Hon hade dåliga reflexer, protein hittades i hennes urin och värden på levern, neutrofiler och hemoglobin hade ökat. Efter några dagars återhämtning tillfrisknade hon (21).



## 5.0 Diskussion

### 5.1 Metoddiskussion

De artiklar som har inkluderats efter sökning på PubMed har hittats genom olika sökord. Eukalyptusolja i kombinationen med andra med specifika sökord skulle kunna ha resulterat i en mer relevant sökning med färre artiklar och framförallt underlättat sällningen. De artiklar som står som grund till rapporten är de flesta utförda på laboratorium, och då inte direkt i människa men bakterie-stammar är dock tagna direkt från människan. Det var något problematiskt var att hitta artiklar relaterad till säkerheten kring eukalyptusoljan. De festa funna är fall-rapporter från människor som av misstag intagit eukalyptus och rapporterats av sjukvårdsinrättning.

### 5.2 Antibakteriell effekt av eukalyptus

MIC resultat och inhiberingszoner har används i studierna för att få fram resultat. Detta går inte att sätta bredvid varandra och jämföra direkt. I två av dem fem studier (13,14) som har legat till grund för arbetet om resistent-bakterier har man använt samma metoder för att komma fram till resultatet, vilket gjort att jämförbarheten har varit lättare att studera. Den ena studien ligger till grund för den andra. En studie (17) hade bara undersökt inhiberingszoner och hade inga kontroller av MIC vilket gör att vi inte vet den minsta hämmande koncentrationen. I studierna har man upprepat analyserna av de antibakteriella effekterna 2-3 gånger för att få så sanna värden som möjligt (13, 15, 15, 17). En av studierna hade även blindad personal vilka inte fick veta vilka de olika testgrupperna var (17).

Destillering d.v.s. separering av beståndsdelar har varit förhållandevis lika där man använt hydrodestiering. Likaså gällande identifieringsmetoden (identifierar beståndsdelar i oljan) som har varit CG/MS-metod (gaskromatografi/masspektrometri) eller GLC/MS (gasvätskekromatografi/masspektrometri). Antal bakteriekulturer har varierat, men också analys av bakteriellaktivitet har varierat mellan studier.

När det gäller medicinska effekter av eukalyptusoljan är det spännande att förstå vad det är som gör att det varierar. Olika beståndsdelar varierar mellan arterna och oljor, men varierar även i koncentrationer mellan dem. Detta skulle kunna bero på att sammansättningen av oljor som kommer från växter beror på var växten är skördad (jordmån, klimat och landet det kommer ifrån), men också från vilken del av växten (stam, blad, blomma) som oljan är extraherad från samt hur proverna extraheras (2).

De två största komponenterna (aromadendren och 1,8-cineole) i EGF visade synergiska eller additiva effekter. Men totalt sett så visade hela oljan av EGF bättre effekt (14). Det skulle kunna tyda på att flera olika beståndsdelar har synergiska eller additiva effekter (om inte hela oljan i sig). I studien där EGF, EGL, ECL och ERL studerades, "*Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens*" (13), kan man se att EGF utför den största antibakteriella effekten jämfört med andra oljor. Man kunde även här notera att enskilda beståndsdelar inte hade lika låga MIC värden som EGF. Att notera, 1,8-cineole var i *E. globulus* den största beståndsdelan (13), men det var inte fallet i en av studierna där eukalyptus var från Montenegro (15). Vilket tyder på att den inte kan ha en ensam effekt på resistent bakterier då *E. camaldulensis* visade på bakteriedödande effekter trots att 1,8-cineole inte var av hög koncentration där.

EGF visade högst aktivitet mot resistent bakterier och några fall antydde att aromadendren skulle kunna vara beståndsdel med mest aktivitet. Detta skulle i så fall inte stämma mot studie (15) eftersom aromadendren knappt fanns med i dessa oljor. Det skulle kunna bero på en synergisk effekt mellan hela oljan, att alla beståndsdelar påverkas av varandra och blir mer potent. Huruvida det går att dra denna slutsats är svårt, då det finns flera olika oljor som inte studerats i denna rapport och heller eventuellt inte studerats i andra studier heller. Något som går att tyda är att effekten på bakterier verkar vara högre på grampositiva än gramnegativa bakterier. Dock stämmer detta inte för den gramnegativa bakterien *A. baumannii*, vilket ofta påträffas i sår hos patienter. Anledningen till detta är svårt att säga genom resultaten från denna studie. Forskarna beskrev att sammansättningen av membranet på *A. baumannii* inte var lika som de andra gramnegativa bakterierna och att det skulle kunna vara orsaken. De berättar också att oljor som innehåller olika beståndsdelar kan angripa bakterien på olika ställen vilket oftast inte ett antibiotikum kan göra. Det skulle kunna betyda att antibiotika och eukalyptusolja i närvaro av varandra blir mer effektiv (14). Intressant var att kombinationen mellan polymoxin B i närvaro av *E. camaldulensis* (E1) på Aba-stammar tillsammans fick en stark synergisk effekt (14). Dock tar denna rapport inte upp någon jämförbara data på *E. camaldulensis* och *A. baumannii* men både beståndsdelar och *E. globulus* visade effekter på *A. baumannii* (13, 14).

I oljorna man undersökte från Montenegro, hade den ena, olja E1, mer innehåll av 1,8-cineole än vad olja E2 hade. E2 hade en något bättre antibakteriell effekt ensam än olja E1, vilket också det kan tyda på att 1,8-cineole inte utgör den starkaste effekten. Men här användes inte *E. globulus*, utan det var oljan *E. camaldulensis* och man kunde tydligt notera en skillnad i kompositionen av beståndsdelarna. Högsta koncentration av beståndsdelarna i oljorna från *E. camaldulensis* var spathunelol (15).

Vancomycin sattes som standardmedicin och kontroll när man kollade bästa MIC-värde av EGF, aromadendren, 1,8-cineole och globulol. Där hade EGF bäst MIC av testgrupperna med man kunde notera att antibiotika (vancomycin) i alla fall hade bättre MIC, även för VRE som är resistent mot denna antibiotika. Vancomycin hade i många fall 1000 gånger så effektiv MIC jämfört med olja eller dess beståndsdelar. Detta är inget som forskarna har nämnt något om (14). Eukalyptusolja var heller inte lika effektiv som antibiotikan i den andra studien där man studerade inhiberingszoner. *E. globulus* hade heller inte lika bra effekt mot bakterier som *T. vulgaris* (16).

Jämförelsen mellan citrongräs, kryddnejlika, tea tree och eukalyptus (från Australien) visade att citrongräs utförde en bredare inhibering av resistent bakterier än de flesta andra oljor. Intressant här, var att etanol och klorhexidin användes till kontroller. Detta för att undersöka om de hade en hög effekt på bakterier då man ofta använder exempelvis etanol som ett lösningsmedel till oljorna. Men man såg att detta inte var fallet och att oljorna i sig utförde effekten (17). Det som kan tydas i resultatet av studien är att eukalyptus inte hade någon speciellt bra antibakteriell effekt jämfört med andra oljor, men ändå kunde en effekt ses vilket även kunde noteras för de andra oljorna i testet. Detta skulle kunna tyda på att en bättre antibakteriell effekt finns hos andra oljor jämför med eukalyptus (17).

I fallrapporten (18) tar dom upp att den antibakteriella lösningen fungerade efter att antibiotika inte gjorde det, vilket skulle kunna tyda på att eukalyptus skulle ha en lokal effekt. Dock var inte eukalyptus det enda verksamma ämnet i beredningen, man kan inte dra som slutsats att det bara var eukalyptus som visade effekt här eftersom vi sett i tidigare studie (17) att bland annat citrongräs visat en bra effekt på resistent bakterier. En effekt kan ses hos eukalyptusolja och den verkar ha många olika användningsområden för möjligt medicinskt bruk (3). Det skulle kunna göra den till en bred användbar

antibakteriellprodukt då den har hämmande aktivitet på framförallt grampositiva bakterier. En sår-läkande kräm skulle eventuellt vara effektiv mot sår-bakterien *A. baumannii* då både bra aktivitet av enskilda oljan har visats men också en betydande synergisk effekt tillsammans med antibiotika (15). För systemisk behandling är det svårt att säga om den skulle fungera bra, detta måste göras mer studier på och framförallt i människa.

### 5.3 Toxicitet

Litteratursökningen resulterade i få studier av eukalyptusoljan och dess säkerhet i människa. Det som främst finns att hämta är rapporter som berättar om enskilda människor, i detta fall barn, som råkat illa ut efter intag av eukalyptus av misstag, och vilka doser som verkar säkra och mindre säkra baserat på detta. Därför är dessa inte doser som nödvändigtvis kan generaliseras, då vuxna i denna litteraturstudie inte har studerats. Något man kan se är att framförallt barn råkar illa ut efter att dem får tag på inhalationspreparat med eukalyptus som ingrediens eller Vicks VapoRub som svalts direkt. Alla produkter har heller inte varit ren 100 % olja, vilket gör det svårt att veta om det skulle vara eukalyptusolja eller en annan ingrediens som orsakat intoxication (19).

I fallet ” *Topical eucalyptus oil poisoning* ” berättar om en flicka som fått kraftiga symtom efter att ha haft ett förband indränkt i eukalyptusolja, vilket tyder på att eukalyptus tas upp systemiskt i kroppen efter topikal beredning. Mirakulöst nog klarade hon sig bra efter applicering av 50 ml ren eukalyptusolja (21).

Genom en jämförelse mellan studierna (19,20) och fall-rapporten(21) kan man se att symtomen hos barnen har varit liknande. Där det noterades att kräkningar var mest förekommande men även koordinationsrubbningar, dåsighet och medvetandepåverkan. Svår intoxication kunde noteras av barn som intagit 5-10 ml eukalyptus. Dos om 7,5 ml noterades hos ett barn som både kräktes och blev medvetslös. Ett barn som fick i sig 100 % olja om 75 ml blev livsfarligt drogad. Mellan 0,2 och 5,0 ml noterades som liten påverkan. Dock har doser om 0,6 ml ändå setts hos vissa barn med svår intoxication (19). Dessa resultat tyder på att det varierar mycket individuellt men att man inte ska underskatta riskerna av eukalyptus. Något att notera är att alla preparat av eukalyptus inte innehåller enbart 100 % olja utan i studierna har de även tagit upp kombinationspreparat. Det finns växtbaserade preparat idag innehållande ren olja vilket kan orsaka toxicitet om det inte används på rätt sätt. Studier på metabolismen av eukalyptusolja bör göras om det inte gjorts, för att få förståelse över vad som händer i kroppen vid intag av olja. Vi har kollat på den akuta toxiciteten, vilket inte säger så mycket om vad som händer efter samtalen som inkom till sjukvårdsinrättningarna. Dock verkar det som att symtomen är snabbt övergående vilket noteras bland annat i en studie (19) där de flesta skrevs ut bara efter en dag eller två. Lika så i fallet (21) där symtom nästan försvann direkt efter att de tagit bort bandaget. Ingen av barnen från rapporterna i denna litteraturstudie har dött vilket gör att en dödlig dos inte kan rapporteras genom denna rapport.

## 6.0 Slutsats

Slutsatsen som kan dras från rapporten är att eukalyptus oljan har en medicinsk effekt. Huruvida effekten på resistent bakterier är signifikant positiv, är svårt att säga då studier i människa inte har gjorts inom detta ämne. Eukalyptus tillsammans med antibiotika i fallet med *A. baumannii* med *E. camaldulensis* ser positivt ut för utveckling i nya studier och förhoppningsvis i människa. *A. baumannii* hittas ofta i svårläkta sår vilket gör att eukalyptus som produkt i framförallt kombinationspreparat med antibiotika och lokalt administrerat kan vara en något som skulle kunna fungera. Eftersom metabolism-studier heller inte har hittats är det svårt att säga hur det skulle fungera som oralt läkemedel för systemisk behandling.

När det kommer till toxiciteten verkar omfånget vara ganska berett och svårbedömt eftersom inga detaljerade studier verkar ha genomförts. Klart är i alla fall att eukalyptusoljans toxiska dos varierar individuellt samt att doser om 0,2 ml har visats gett symtom på intoxication oralt och doser om 50 ml topikalt. Ingen dödlig dos kunde noteras genom rapporten och symtomen var övergående.

## 7.0 Tack

Ett tack till min handledare Erik Chorell som under projektets gång väglett mig. Ett tack också till mina nära och kära som trott på mig hela vägen in i mål.

## 8.0 Referenser

1. Elaissi A, Rouis Z, Salem NA, Mabrouk S, ben Salem Y, Salah KB et. al. Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC Complement Altern Med.* 2012 Jun 28;12:81.
2. M.Heinrich, J.Barnes, S.Gibbson och E.M.Willimsob. *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy.* (2012). 2th ed. Churchill Livingstone ELSEVIER; 2012 s. 125,168,190,197,198,229.
3. Sadlon AE, Lamson DW. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Altern Med Rev.* 2010 Apr;15(1):33-47. Review.
4. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Reppes R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med.* 2003 Mar;97(3):250-6
5. Jun YS, Kang P, Min SS, Lee JM, Kim HK, Seol GH et al. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: a randomized clinical trial. *Fitoterapia.* 2002 Jun;73(3):269-75.
6. Antimicrobial resistance; global report on surveillance 2014; Antimicrobial resistance. World health organization. [WHO.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en](http://WHO.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en) [hämtad: 2016-02-23] [uppdaterad: 2014]
7. Khan R, Islam B, Akram M, Shakil S, Ahmad A, Ali SM, Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules.* 2009 Feb 4;14(2):586-97
8. Bachir RG, Benali M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012 Sep;2(9):739-42.
9. Multiresistenta bakterier (MRB); sahlgrenska universitetssjukhuset; sahlgrenska.se. <https://www2.sahlgrenska.se/sv/SU/Omraden/4/Verksamhetsomraden/Laboratorie/medicin/Vardhygien/Multiresistenta-bakterier-MRB/> [hämtad: 2016-02-16] [uppdaterad:2015-07-10]
10. James H. Jorgensen and Mary Jane Ferraro. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clin Infect Dis.* (2009) 49 (11): 1749-1755.
11. De Vincenzi M<sup>1</sup>, Silano M, De Vincenzi A, Maialetti F, Scazzocchio B. Constituents of aromatic plants: eucalyptol. *Fitoterapia.* 2002 Jun;73(3):269-75.
12. Day LM<sup>1</sup>, Ozanne-Smith J, Parsons BJ, Dobbin M, Tibballs J. Eucalyptus oil poisoning among young children: mechanisms of access and the potential for prevention. *Aust N Z J Public Health.* 1997 Jun;21(3):297-302.

13. Mulyaningsih S, Sporer F, Reichling J, Wink M. Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. *Pharm Biol.* 2011 Sep;49(9):893-9. Epub 2011 May 19.
14. Mulyaningsih S, Sporer F, Zimmermann S, Reichling J, Wink M. Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of Eucalyptus globulus against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens. *Phytomedicine.* 2010 Nov;17(13):1061-6. Epub 2010 Aug 19.
15. Knezevic P, Aleksic V, Simin N, Svircev E, Petrovic A, Mimica-Dukic N. Antimicrobial activity of Eucalyptus camaldulensis essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii. *J Ethnopharmacol.* 2016 Feb 3;178:125-36. Epub 2015 Dec 6.
16. Tohidpour A, Sattari M, Omidbaigi R, Yadegar A, Nazemi J. Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Phytomedicine.* 2010 Feb;17(2):142-5. Epub 2009 Jun 2.
17. Warnke PH, Lott AJ, Sherry E, Wiltfang J, Podschun R. The ongoing battle against multi-resistant strains: in-vitro inhibition of hospital-acquired MRSA, VRE, Pseudomonas, ESBL E. coli and Klebsiella species in the presence of plant-derived antiseptic oils. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013 Jun;41(4):321-6.
18. Sherry E, Boeck H, Warnke PH. Percutaneous treatment of chronic MRSA osteomyelitis with a novel plant-derived antiseptic. *BMC Surg.* 2001;1:1. Epub 2001 May 16
19. Tibballs J. Clinical effects and management of eucalyptus oil ingestion in infants and young children. *Med J Aust.* 1995 Aug 21;163(4):177-80.
20. Flaman Z, Pellechia-Clarke S, Bailey B, McGuigan M. Unintentional exposure of young children to camphor and eucalyptus oils. *Paediatr Child Health.* 2001 Feb;6(2):80-3.
21. Darben T, Cominos B, Lee CT. Topical eucalyptus oil poisoning. *Australas J Dermatol.* 1998 Nov;39(4):265-7.



Farmakologi och klinisk neurovetenskap  
901 87 Umeå, Sweden  
Telefon : 090-786 50 00  
Texttelefon 090-786 59 00  
[www.umu.se](http://www.umu.se)