



Chemical compositions of essential oil obtained from the fruits of *Laser trilobum* grown in Mersin

Elif FERAHOĞLU^{*1}, Saliha KIRICI¹
ORCID: 0000-0002-2107-3482; 0000-0002-5798-857X

¹ Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Adana, Türkiye

Abstract

Laser trilobum (L.) Borkh. is a perennial herbaceous plant growing naturally in some parts of Turkey. Its dried and ground fruits are called 'Kefe kimyonu'. Kefe cumin, from which essential oil is obtained from its fruits rich in nutrients, is not cultivated in our country. In this study, the amount of essential oil obtained from the fruits of kefe cumin and the components of these essential oils were determined.

Kefe cumin (*Laser trilobum*) plant was obtained from Mersin region and the essential oils of its fruits were determined by clevenger apparatus and its components were determined by Gas Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectroscopy method. According to the research findings, the essential oil rate of the plant was determined as 4.4%, and it was determined that the main components of this essential oil were *d*-limonene and peryl aldehyde (with a total rate of 95.36%).

Keywords: Mersin, Kefe cumin, *Laser trilobum*, essential oil

----- * -----

Mersin' de yetişen kefe kimyonu (*Laser trilobum*) meyvelerinden elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşenleri

Özet

Laser trilobum (L.) Borkh. Türkiye'nin bazı bölgelerinde doğal olarak yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Kurutulmuş ve öğütülmüş meyveleri 'Kefe kimyonu' olarak adlandırılır. Besin elementleri yönünden zengin olan meyvelerinden uçucu yağ elde edilen kefe kimyonunun ülkemizde yetiştiriciliği yapılmamaktadır. Bu çalışma ile kefe kimyonu meyvelerinden elde edilen uçucu yağ miktarını ve bu uçucu yağların bileşenlerini belirlenmiştir.

Kefe kimyonu (*Laser trilobum*) bitkisi Mersin yöresinden temin edilmiş olup meyvelerinin uçucu yağ clevenger cihazı ile bileşenleri ise Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi yöntemiyle belirlenmiştir. Araştırma bulgularına göre bitkinin uçucu yağ oranı %4,4 olarak tespit edilmiş olup bu uçucu yağın ana bileşenlerini *d*-limonen ve peril aldehitin (toplam %95,36 oranında) oluşturduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Mersin, Kefe kimyonu, *Laser trilobum*, uçucu yağ

1. Giriş

Kefe kimyonu olarak bilinen bitki İran, Güneydoğu Asya, Balkan Yarımadası, Orta ve Doğu Avrupa'da yetişir. Ülkemizde ise Trakya ve Anadolu'da oldukça yaygındır. Adana Toroslarında yetişen bitkilerden elde edilen olgun meyveler Adana ve Mersin'de 'sıra' adıyla tanınır ve öğütülerek baharat olarak kullanılır [1,2].

Laser trilobum (L.) Borkh. (Apiaceae) 50-120 cm arasında boylanabilen, tüsüz, beyaz çiçekli çok yıllık otsu bir bitkidir. Yaprakları geniş parçalı ve 3 lobludur, meyveler ise 5-10 mm uzunluğunda, 2-4 mm genişliğinde esmer sarı renkte eliptik şekillidirler. Meyve kabuğu genellikle iki parçalı olup 5 primer, 4 sekonder kostadan oluşur. Bu kabuk yapısı *Laser trilobum* meyvelerini kimyon olarak kullanılan diğer bitki meyvelerinden (*Carum carvi* L., *Cuminum cyminum* L., *Grammosciadium daucoides*) morfolojik olarak ayırmaya yarar [1].

* Corresponding author / Haberleşmeden sorumlu yazar: Tel.: +90 322 338 60 84; Fax.: +90 322 338 63 81; E-mail: elif.ferahoglu@gmail.com

L. trilobum'un potasyum, kalsiyum, magnezyum, sodyum, arsenik, alüminyum yönünden zengin olan meyvelerinden elde edilen baharatın besinlerde kontaminasyonu önlediği bildirilmiştir. Köftenin yapımında kullanıldığında ise doğal mikroflorasında yer alan bakteri ve mantarların büyümesini engellediği görülmüştür [3,4,5].

Etnobotanik çalışmaların bazılarında, Kefe kimyonunun öğütülen meyvelerinin doğrudan kullanımı veya meyvelerin kaynatılarak suyun içilmesinin geleneksel tıpta sindirim, karın ağrısı, diyabet ve tansiyon hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir [6,7].

Günümüzde ise *L. trilobum*' un rizom ve olgun meyvelerinden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal ve antibakteriyel özellik gösterdiği saptanırken, başka bir çalışmada sadece meyve ekstraktlarının bazı patojen bakteriler üzerinde etkili olduğu, uçucu yağın ise antimikrobiyal etki göstermediği bildirilmiştir [3,4,5]. Bitkinin yaprağının hidroalkol ekstraktının, yüksek seviyelerde fenolik ve flavonoid içeriğinden kaynaklı yüksek antioksidan ve anti-hemolitik aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir [8]. *L. trilobum*'un köklerinden izole edilen *trilobolide* (Tb) seskiterpeninin immünobiyolojik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir [9,10,11]. Sentezledikleri beş *trilobolide* steroidal konjugatın on beş kanser hücre hattı üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, bu konjugatların belirli kanser hücrelerinin hedeflenmesinde ve antimikobakteriyel ilaçların başarılı bir şekilde geliştirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir [12].

Bu çalışmada Mersin yöresinden temin edilen kefe kimyonu (*L. trilobum*) meyvelerinin uçucu yağ miktarını ve bu uçucu yağın bileşenleri analiz edilerek henüz ülkemizde tarımı yapılmayan bu bitkinin kimyasal içeriği belirlenmiştir.

2. Materyal ve yöntem

Araştırmada Mersin'de yerel bir pazardan temin edilen Kefe kimyonu meyveleri kullanılmıştır. Meyveler teminden uçucu yağ analizine kadar geçen sürede oda koşullarında muhafaza edilmiştir. Uçucu yağ çıkarılan örnekler ise analize kadar -18 °C 'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Kefe kimyonu meyvelerinden alınan 50 gr örnek öğütülerek 1000 ml'lik balona alınmış ve üzerine 500 ml su eklenmiştir. Clevenger cihazına konulan öğütülmüş bitki meyveleri 3 saat su distilasyonu yöntemine tabi tutulmuş ve uçucu yağ elde edilmiştir. Elde edilen uçucu yağın miktarı volümetrik olarak ölçülmüş ve yağlar analiz için 1,5ml'lik cam viallere alınmıştır.

Clevenger cihazından su destilasyonu ile elde edilen uçucu yağ örneklerinin bileşimi, Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi yöntemiyle Çukurova Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda belirlenmiştir. Analizde kullanılan Agilent 7000 Series Triple Quad GC/MS cihazın çalışma koşulları aşağıda verilmiştir.

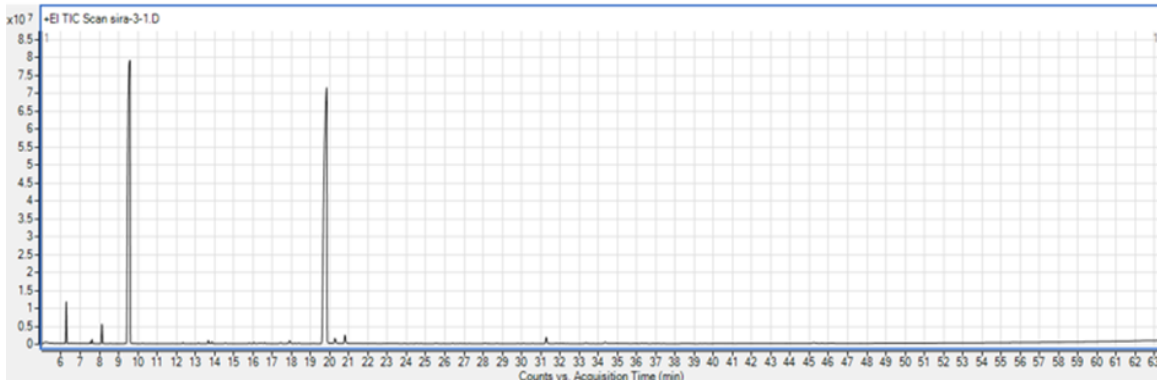
Enjeksiyon Blogu: 240 °C

Dedektör: 250 °C

Akış hızı: 40 ml/dak.

Gaz: Helyum

Kullanılan Kolon: HP- 5ms, 30 m uzunluk × 0,25 mm iç çaplı × 0,25 µm film kalınlığı, %5 phenyl methyl poly siloxane Sıcaklık programı: 50 °C' den 240 °C' ye dakikada 3 °C' lik artışla ulaşır.



Şekil 1. Kefe kimyonu uçucu yağının kromatografik fotoğrafı

3. Bulgular

Kefe kimyonun uçucu yağının açık sarı renkte keskin kimyon kokulu olduğu tespit edilmiştir. Bitki meyvelerinin uçucu yağ miktarı % 4.4 olarak bulunmuştur.

Çizelge 1. Kefe kimyonu uçucu yağının bileşenleri

Uçucu Yağ Bileşenleri	Bileşen Sınıfı	RT	LRI	Oranı (%)
α -pinen ^a	MH	6.26	917	1.83
β -Mirsen ^a	MH	8.12	981	0.95
<i>d</i> -Limonen ^b	MH	9.57	995	45.17
Peril aldehit ^c	OM	19.83	1279.2	50.19
Perilla alkol ^c	OM	20.79	1302.7	0.66
3-Metil-but-2-enoik asit (Bornyl tiglate) ^d	Diğer	31.28	1615.4	0.51
Toplam				99.31

RT: Alıkonma zamanı LRI: Linear alıkonma indeksi (LRI HP-5MS kapılar kolon üzerinden hesaplanmıştır) a:[13], b: [14], c:[15], d:[16]

Araştırmamızda kefe kimyonu bitkisinin meyvelerinden elde edilen uçucu yağ bileşenleri %99.31 oranında belirlenmiştir. Uçucu yağ bileşenleri sınıflandırıldığında %47.91 monoterpen hidrokarbonlar, %51.27 oksijenli monoterpenler ve %0.51 diğer' lerinden oluşmaktadır. Yağın içeriğini sırasıyla peril aldehit (%50.19), *d*-limonen (%45.17), α -Pinen (%1.83), β -Mirsen (%0.95), perilla alkol (%0.66), 3-Metil-but-2-enoik asit (0.51) bileşikleri oluşturmaktadır.

4. Sonuçlar ve tartışma

Araştırmamızda Mersin'den temin edilen meyvelerinin uçucu yağ oranı %4.4 olarak belirlenmiştir. Zonguldak çevresinden toplanan meyvelerin uçucu yağ oranı %2.7 olarak bulmuşlardır [17]. İran florasından toplanan şemsiyegiller familyasına ait üç farklı türü analiz eden araştırmacılar *L. trilobum* bitkilerinin uçucu yağ oranını %1.8 olarak bulmuşlardır [18]. Bitkinin uçucu yağının incelendiği çalışmamız dahil üç farklı floradan temin edilen *L. trilobum* meyvelerinin uçucu yağ oranlarındaki farklılıklar tıbbi ve aromatik bitkilerde uçucu yağ oranı ve içeriğinin bitkinin yetiştiği çevre koşullarından etkilenmesiyle açıklanabilir [19,20]. [5]'in araştırmamızla aynı lokasyondan (Mersin) temin ettiği meyvelerin uçucu yağ oranı bizim sonucumuzdan yüksek (%5.8) bulunmuştur. Bu durumun sebebi tıbbi ve aromatik bitkilerin uçucu yağ oranının genetik ve çevresel etmenlerin yanı sıra hasat zamanı, depolama koşulları, distilasyon yöntemi ve süresi gibi faktörlerin farklılıklarından da etkilenmesi olabilir [21,22,23,24].

Araştırmamızın sonucunda Kefe kimyonu uçucu yağının temel bileşenlerini toplamda %95.36 oranında *d*-limonen ve peril aldehit'in oluşturduğu belirlenmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda bu iki bileşenin uçucu yağ içerisindeki toplam oranının %81.20-93.00 arasında değiştiği bildirilmiştir [5,25,26,27]. Bitkinin rizomları ve meyvelerinin incelendiği bir çalışmada, rizomdan elde edilen uçucu yağın ana bileşenini α -pinen (%31.5) olurken meyvelerinden elde edilen uçucu yağın ana bileşenlerini ise yaptığımız çalışmaya paralel olarak limonen (%51.6) ve peril aldehit'in (%26.8) oluşturduğu belirlenmiştir [3]. Bitkinin yapraklarından elde edilen uçucu yağın incelendiği bir başka çalışmada ise uçucu yağın ana bileşenini bornyl angelate'ın (%67.3) oluşturduğu bulunmuştur [28]. Yapılan araştırmalarda *L. trilobum*' un farklı bitki kısımlarından elde edilen uçucu yağların içeriği incelendiğinde ana bileşenlerin farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu durum tıbbi ve aromatik bitkilerde etken madde oranı ve içeriğinin bitkinin organlarına göre farklılık göstermesi ile açıklanabilir [29,30].

Araştırmamızda kullandığımız *L. trilobum* meyveleri uçucu yağı %50.19 oranında perilaldehit içermektedir. İnsan sağlığını tehlikeye atacak genotoksik bir etki oluşturma olasılığın bulunmadığı yapılan çalışmalarca belirlenmiş olan perilaldehit, gıda ürünlerine baharat ve narenciye tadı vermek amacıyla aroma katkı maddesi olarak kullanılmaktadır [31,32]. Yapılan çalışmalarda perilaldehit'in özellikle mantar kaynaklı gıda bozulmalarına karşı çok etkili olduğu ve doğal gıda koruyucu olarak kullanılabileceği de belirlenmiştir [33,34]. Yapılan bazı çalışmalarda bu bileşenin antidepresan [35], antiinflamatuar [36], antitümör [37], antikanser [38] etkiler göstermesi *L. trilobum*'un ilaç sanayi için önemli bir doğal perilaldehit kaynağı olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Kefe kimyonu uçucu yağının %45.17 yüksek oranıyla diğer bir ana bileşeni olan *d*-limonen yeryüzünde 300 den fazla bitki tarafından farklı miktarlarda sentezlenen bir monoterpendir [39]. Yapılan klinik çalışmalarda kolesterol, safra taş ve midevi rahatsızlıkların tedavisinde olumlu etki yarattığı belirlenmiştir. Aynı zamanda birçok kanser türüne karşı kemopreventif ve antitümör etkiye sahip olduğu da tespit edilmiştir [40,41,42].

Ülkemizde doğal olarak yetişen kokusu ve tadıyla kimyona benzeyen *L. trilobum* (Kefe kimyonu) toplanarak baharat olarak tüketilmektedir. Bitkinin uçucu yağ içeriğinin temel bileşenleri olan *d*-limonen ve peril aldehit'in farklı endüstri kollarında ham madde olarak kullanılması; bu bileşenler üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılacaklarının belirlenmesi, aynı zamanda insan sağlığına zararsız gıda katkı maddeleri olarak kullanılabilirliği gibi sebepleriyle kefe kimyonunun yetiştiriciliğinin yapılması bölge ve ülke ekonomisine katkı sağlayabilecektir. Bitkinin yetiştiriciliği üzerine farklı lokasyonlarda çalışmaların yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynaklar

- [1] Baytop, T. (1984). Türkiye`de Bitkilerle Tedavi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
- [2] Şenkardeş, İ., & Tuzlacı, E. (2014). Gündoğmuş (Antalya/Türkiye) yöresinden bazı etnobotanik bilgiler. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(2), 63-75. doi: 10.5455/musbed.20140303070652.
- [3] Drobac, M., Petrović, S., Milenković, M., Couladis, M., Kukić-Marković, J., & Niketić, M. (2017). Composition and Antimicrobial Properties of Essential Oils of *Laser trilobum* Rhizomes and Fruits. *Natural Product Communications*, 12(3), 1934578X1701200335.
- [4] Kivanç, M., & Akgül, A. (1991). Effect of *Laser trilobum* spice on natural microflora of köfte, a Turkish ground meat product. *Food/Nahrung*, 35(2), 149-154. doi: 10.1002/food.19910350206
- [5] Parlatan, A., Sariçoban, C., & Özcan, M. M. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of the extracts of Kefe cumin (*Laser trilobum* L.) fruits from different regions. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 60(7), 606-617. doi: 10.3109/09637480801993938.
- [6] Doğan, A., Bulut, G., Tuzlacı, E., Şenkardeş, İ., Tuzlacı, E., & Şenkardeş, İ. (2014). A review of edible plants on the Turkish Apiaceae species. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 44(2), 251-262.
- [7] Güneş, S., Savran, A., Paksoy, M. Y., Koşar, M., & Çakılcıoğlu, U. (2017). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Karaisalı and its surrounding (Adana-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 8, 68-75.
- [8] Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., Nabavi, S., Eslami, B., & Rahmani, Z. (2010). Antioxidant and antithaemolytic activities of the leaves of Kefe cumin (*Laser trilobum* L) Umbelliferae. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9 (5): 441-449.
- [9] Harmatha, J., Buděšínský, M., Vokáč, K., Kostecká, P., Kmoníčková, E., & Zidek, Z. (2013). Trilobolide and related sesquiterpene lactones from *Laser trilobum* possessing immunobiological properties. *Fitoterapia*, 89, 157-166.
- [10] Tomanová, P., Rimpelová, S., Jurášek, M., Buděšínský, M., Vejvodová, L., Ruml, T., ... & Drašar, P. B. (2015). Trilobolide–porphyrin conjugates: On synthesis and biological effects evaluation. *Steroids*, 97, 8-12.
- [11] Kmonickova, E., Harmatha, J., & Zidek, Z. (2011). Inhibition of angiogenic factors by laserolide, a sesquiterpene lactone from *Laser trilobum* Borkh. ex Gaertn. *Planta Medica*, 77(12), PM23.
- [12] Jurášek, M., Džubák, P., Rimpelová, S., Sedlák, D., Konečný, P., Frydrych, I., ... & Drašar, P. B. (2017). Trilobolide-steroid hybrids: Synthesis, cytotoxic and antimycobacterial activity. *Steroids*, 117, 97-104.
- [13] Kartal, N., Sokmen, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., & Sokmen, A. (2007). Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chemistry*, 100(2), 584-589.
- [14] Tepe, B., Akpulat, H. A., Sokmen, M., Daferera, D., Yumrutas, O., Aydin, E., ... & Sokmen, A. (2006). Screening of the antioxidative and antimicrobial properties of the essential oils of *Pimpinella anisetum* and *Pimpinella flabellifolia* from Turkey. *Food Chemistry*, 97(4), 719-724.
- [15] Zeng, Y. X., Zhao, C. X., Liang, Y. Z., Yang, H., Fang, H. Z., Yi, L. Z., & Zeng, Z. D. (2007). Comparative analysis of volatile components from *Clematis* species growing in China. *Analytica Chimica Acta*, 595(1-2), 328-339.
- [16] Andriamaharavo, N. R. (2014). Retention Data NIST Mass Spectrometry Data Center, NIST Mass Spectrometry Data Center. Retrieved March, 17, 2015.
- [17] Meriçli, F., & Meriçli, A. H. (1986). *Laser trilobum* ve *Cuminum cyminum* meyvalarının uçucu yağları. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2(1), 85-95.
- [18] Masoudi, S., Ameri, N., Rustaiyan, A., Moradalizadeh, M., & Azar, P. A. (2005). Volatile constituents of three Umbelliferae herbs: *Azilia eryngioedes* (Pau) Hedge et Lamond, *Laser trilobum* (L.) Borkh. and *Falcaria falcarioides* (Bornm. et Wolff) growing wild in Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 17(1), 98-100.
- [19] Telci, I., Demirtas, I., Bayram, E., Arabaci, O., & Kacar, O. (2010). Environmental variation on aroma components of pulegone/piperitone rich spearmint (*Mentha spicata* L.). *Industrial Crops and Products*, 32(3), 588-592.
- [20] Katar, D., Kacar, O., Kara, N., Aytaç, Z., Göksu, E., Kara, S., ... & Elmastaş, M. (2017). Ecological variation of yield and aroma components of summer savory (*Satureja hortensis* L.). *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 7, 131-135.
- [21] Nimet, Kara, & Baydar, H. (2014). Kurutma yöntemleri, depolama koşulları ve sürelerinin lavanta (*Lavandula* spp.)nın uçucu yağ oranı ve bileşenlerine etkisi. *Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences*, 24(2), 185-192.
- [22] Katar, N., & Katar, D. (2020). Eskişehir ekolojik koşullarında farklı hasat zamanlarının limon kekiğinin (*Thymus citriodorus* L.) verim ve kalitesi üzerine etkisi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 34(1), 93-105.
- [23] Katar, N., Katar, D., & Yıldız, E. (2021). Farklı kurutma sürelerinin Zufa/Çördük Otu (*Hyssopus officinalis* L.) bitkisinin verim ve uçucu yağ oranı üzerine etkisinin belirlenmesi. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 14(1), 28-34.

- [24] Tuğlu, Ü., Baydar, H., & Erbaş, S. (2021). Distilasyon Yöntemlerinin, Sürelerinin ve Fraksiyonlarının Kekik (*Origanum onites* L.) Uçucu Yağ Oranları ve Bileşenleri Üzerine Etkisi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(4), 3195-3202. doi: 10.21597/jist.810615.
- [25] Brunke, E. J., Hammerschmidt, F. J., & Köster, F. H. (1990). The essential oil of *Laser trilobum* L. *Dragoco Rep*, 37, 182-188.
- [26] Akgül, A. (1992). The essential oil composition of turkish *Laser trilobum* (L.) borkh. fruits. *Journal of Essential Oil Research*, 4(1), 89-90.
- [27] Baser, K. H. C., Özek, T., & Kirimer, N. (1993). The essential oil of *Laser trilobum* fruit of Turkish origin. *Journal of Essential Oil Research*, 5(4), 365-369.
- [28] Chizzola, R. (2007). Composition of the essential oil from *Laser trilobum* grown in the wild in Vienna. *Chemistry of Natural Compounds*, 43(4), 484-486.
- [29] Güler, V., & Kırıcı S. (2008). Diyarbakır koşullarında çördük otu (*Hyssopus officinalis* L.)' nda farklı gelişme dönemlerinde verim ve morfojenetik varyabilitenin saptanması. *Ç.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü*, 17(4)
- [30] Karık, Ü., Çınar, O., Tunçtürk, M., & Şekeroğlu, N. (2019). Morphological and diurnal variability of essential oil in lemon verbena (*Lippia citriodora* HBK). *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 29(2), 114-120.
- [31] Joint, F.A.O., & WHO Expert Committee on Food Additives. (2002). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. World Health Organization, No. 50.
- [32] Hobbs, C. A., Taylor, S. V., Beevers, C., Lloyd, M., Bowen, R., Lillford, L., ... & Hayashi, S. M. (2016). Genotoxicity assessment of the flavouring agent, perillaldehyde. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 232-242. doi: 10.1016/j.fct.2016.08.029.
- [33] Tian, J., Zeng, X., Lü, A., Zhu, A., Peng, X., & Wang, Y. (2015). Perillaldehyde, a potential preservative agent in foods: Assessment of antifungal activity against microbial spoilage of cherry tomatoes. *LWT-Food Science and Technology*, 60(1), 63-70. doi: 10.1016/j.lwt.2014.08.014.
- [34] Tian, J., Wang, Y., Lu, Z., Sun, C., Zhang, M., Zhu, A., & Peng, X. (2016). Perillaldehyde, a promising antifungal agent used in food preservation, triggers apoptosis through a metacaspase-dependent pathway in *Aspergillus flavus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(39), 7404-7413.
- [35] Ji, W. W., Wang, S. Y., Ma, Z. Q., Li, R. P., Li, S. S., Xue, J. S., ... & Ma, S. P. (2014). Effects of perillaldehyde on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 116, 1-8.
- [36] Fan, Y., Li, C., Peng, X., Jiang, N., Hu, L., Gu, L., ... & Lin, J. (2020). Perillaldehyde ameliorates *Aspergillus fumigatus* keratitis by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway and inhibiting dectin-1-mediated inflammation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61(6), 51-51.
- [37] Andrade, L. N., Severino, P., Amaral, R. G., D'Ária, G. A. A., da Silva, A., Alves, M., Albuquerque Jr, R. L. C., Luciano, M. C. S., Pessoa, C. A., Carvalho, A. A., & de Sousa, D. P. (2018). Evaluation of cytotoxic and antitumor activity of perillaldehyde 1,2-epoxide. *Journal of Medicinal Plants Research*, 12(30), 590-600.
- [38] Zielińska-Błajet, M., Pietrusiak, P., & Feder-Kubis, J. (2021). Selected monocyclic monoterpenes and their derivatives as effective anticancer therapeutic agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4763.
- [39] Burdock, G. A. (2016). Fenaroli's handbook of flavor ingredients. 6th Edition, CRC Press, Boca Raton, Florida, 2159.
- [40] Crowell, P. L., Elson, C. E., Bailey, H. H., Elegbede, A., Haag, J. D., & Gould, M. N. (1994). Human metabolism of the experimental cancer therapeutic agent d-limonene. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 35(1), 31-37.
- [41] Sun, J. (2007). D-Limonene: safety and clinical applications. *Alternative Medicine Review*, 12(3):259-64.
- [42] Yu, X., Lin, H., Wang, Y., Lv, W., Zhang, S., Qian, Y., Deng, X., Feng, N., Yu, H., & Qian, B. (2018). D-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer. *Onco Targets and Therapy*, 11, 1833-1847. <https://doi.org/10.2147/OTT.S155716>.