



Derleme Makalesi –Review Article

Geliş Tarihi / Received: 18/01/2025

Kabul Tarihi / Accepted: 11/04/2025

Yayın Tarihi / Published: 30/11/2025

Uçucu Yağların ve Bileşenlerinin Antikanser Etki Mekanizmalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Anticancer Effect Mechanisms of Essential Oils and Their Components

Ayşe Erdoğan^{1*}

^{1*}Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi/ Rafet Kayış Mühendislik Fakültesi/ Genetik ve Biyomühendislik Bölümü/ Alanya, Antalya, Türkiye/ ayse.erdogan@alanya.edu.tr / <http://orcid.org/0000-0001-7616-7673>

Teşekkür: Yazar, bu derleme çalışmasının yürütülmesi sürecinde sağlanan akademik katkı ve teşviklerinden dolayı Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi'ne teşekkür eder.

Etik Beyan: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

Yapay Zeka Etik Beyanı: Yazar bu makalenin hazırlanma sürecinin hiç bir aşamasında yapay zekadan faydalanılmadığını; bu konuda tüm sorumluluğun kendisine ait olduğunu beyan etmektedir.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansman: Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.

Lisans: CC BY-NC 4.0

Acknowledgements: The author gratefully acknowledges the academic support and encouragement provided by Alanya Alaaddin Keykubat University during the preparation of this review.

Ethical Statement: It is declared that scientific and ethical principles were followed during the preparation of this study and that all studies used are stated in the bibliography.

Artificial Intelligence Ethical Statement: The author declares that artificial intelligence was not utilized at any stage of the preparation process of this article and accepts full responsibility in this regard.

Conflicts of Interest: The author(s) has no conflict of interest to declare.

Grant Support: The author(s) acknowledge that they received no external funding to support this research.

License: CC BY-NC 4.0

Uçucu Yağların ve Bileşenlerinin Antikanser Etki Mekanizmalarının Değerlendirilmesi

ÖZ

Antikanser ajan olarak yeni etken madde olarak doğal bitkisel ürünlerin araştırılması günümüzde çok hızlı ilerleyen ve oldukça dikkat çeken araştırma konularından biridir. Son yıllarda, uçucu yağların kanser tedavisindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların sayısı önemli ölçüde artmış ve hız kazanmıştır. Uçucu yağ bileşenleri arasında monoterpenler, seskiterpenler, oksijenli monoterpenler, oksijenli seskiterpenler ve fenolikler bileşikler yer almaktadır. Bu derlemede farklı kanser hücrelerindeki uçucu yağların ve bileşenlerinin hangi hücrel etki mekanizmaları kullanarak antikanser ajan olarak değerlendirilebileceğini gösteren çalışmalara değinilmiştir. Uçucu yağlar ve bileşenlerinin kanser hücrelerini apoptoza yönlendirerek, hücre döngüsünü duraksatarak, antimetastatik ve antianjiyogenik etki göstererek, reaktif oksijen türlerinin ve reaktif azot türlerinin (ROT/RNS) miktarını artırarak ve DNA tamir mekanizmalarını uyararak antiproliferatif aktivite gösterdikleri yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Uçucu yağ ve bileşenlerinin Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi detoksifikasyon enzimlerinin aktiviteleri üzerinde de etki gösterdikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler- Antikanser Mekanizmalar, Uçucu Yağlar, Detoksifikasyon Enzimleri, Apoptoz, Hücre Döngüsünün Durdurulması

Öne Çıkanlar

- Bu derleme, uçucu yağlar ve bileşenlerinin farklı hücrel sinyal yollarını hedef alarak antikanser etkiler gösterebilecek potansiyele sahip önemli doğal bileşikler olduğunu vurgulamaktadır.
- Uçucu yağ bileşenleri (monoterpenler, seskiterpenler, oksijenli türevler ve fenolikler) farklı kanser hücrelerinde apoptoza indükleyerek ve hücre döngüsünü durdurarak antiproliferatif aktivite göstermektedir.
- Bu bileşenler ayrıca reaktif oksijen ve azot türlerinin (ROS/RNS) üretimini artırarak, hücrel stres ve DNA hasarı aracılığıyla tümör hücrelerinin ölümünü tetiklemektedir.
- Uçucu yağlar, antimetastatik ve antianjiyogenik etkiler göstererek kanserin ilerlemesini baskılamaktadır.
- Çeşitli çalışmalar, uçucu yağların SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi detoksifikasyon enzimlerinin aktivitelerini modüle ederek oksidatif dengeyi düzenlediğini ortaya koymuştur.

Evaluation of Anticancer Effect Mechanisms of Essential Oils and Their Components

ABSTRACT

Researching natural herbal products as new active ingredients as anticancer agents is one of the rapidly progressing and attracting research topics today. In recent years, the number of studies evaluating the effects of essential oils in cancer treatment has significantly increased and gained momentum. Essential oil components include monoterpenes, sesquiterpenes, oxygenated monoterpenes, oxygenated sesquiterpenes, and phenolic compounds. In this review, studies showing which cellular action mechanisms of essential oils and their components in different cancer cells can be used as anticancer agents are mentioned. Studies have shown that essential oils and their components exhibit antiproliferative activity by directing cancer cells to apoptosis, arresting the cell cycle, showing antimetastatic and antiangiogenic effects, increasing the amount of reactive oxygen species and reactive nitrogen species (ROS/RNS) and stimulating DNA repair mechanisms. Studies have shown that essential oil and

its components also affect the activities of detoxification enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase.

Keywords- *Anticancer Mechanisms, Essential Oils, Detoxification Enzymes, Apoptosis, Cell Cycle Arrest*

Highlights

- This review emphasizes the potential of essential oils and their components as natural bioactive compounds capable of exerting anticancer effects through the modulation of multiple cellular signaling pathways.
- Essential oil constituents, including monoterpenes, sesquiterpenes, oxygenated derivatives, and phenolic compounds, exhibit antiproliferative activity by inducing apoptosis and causing cell cycle arrest in different cancer cell lines.
- These compounds also increase the production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS), leading to oxidative stress, DNA damage, and subsequent cancer cell death.
- Essential oils demonstrate antimetastatic and antiangiogenic properties, contributing to the suppression of cancer progression.
- Several studies have shown that essential oils modulate the activities of detoxification enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione reductase (GR), thereby regulating cellular redox balance.

I.GİRİŞ

Kanser, dünya çapında yıldan yıla giderek büyüyen bir sağlık sorunu olup kalp hastalıklarından sonra ölüme neden olan ikinci hastalıktır [1, 2]. Kanser, anormal kontrolsüz hücre bölünmesi ve invazyon sonrası tümör oluşumunun gözlemlendiği multifaktöriyel bir hastalıktır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), yaklaşık olarak her yıl 12 milyon yeni kanser vakasının görüldüğünü ve bunları karaciğer, akciğer, mide, kolon, meme kanseri gibi 100'den fazla kanser türünün oluşturduğunu bildirmiştir [2-5]. Ayrıca, tüm ölümlerin yaklaşık %13'ünü oluşturan 7.6 milyondan fazla kişinin kanser nedeniyle hayatını kaybettiği açıklanmıştır [6]. Buna ek olarak, gelişmiş ülkelerdeki kanser insidansının gelişmekte olan ülkelerde görülen kanser insidansının yarısı kadar olduğu gösterilmiştir [7]. Ekonomik olarak daha az gelişmiş ülkelerde tanı tekniklerinin eksikliği, standart tedavi yöntemlerinin uygulanamaması ve yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle bu sorun daha da ciddidir.

Yapılan çalışmalarla çok sayıda fizyolojik ve biyokimyasal kanserojenin bulunduğu gösterilmiştir [8-10]. Bazı kanser türleri, oksijen merkezli serbest radikallerden ve diğer reaktif oksijen türlerinden kaynaklanabilmektedir. Çünkü bu tür serbest radikallerin aşırı üretimi, biyomoleküllerde (örn. lipitler, proteinler ve DNA) oksidatif hasara neden olabilmektedir [11, 12]. Beslenme alışkanlıklarındaki değişim, tütün ve alkol kullanımı, kronik enfeksiyonlar, zararlı radyasyon ve kimyasal maddelere maruz kalma ile çevre kirliliği kanser vakalarının artışında önemli rol oynamaktadır. Önümüzdeki yıllarda bu faktörlere bağlı olarak kanser vaka sayılarında daha hızlı bir artışın olacağı tahmin edilmektedir [13, 14].

Günümüzde bilim insanlarının geliştirdiği sentetik ilaçlarla kanser hastaları tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Fakat maalesef günümüz ilaç endüstrisinde çoğu kanser türü için tedavide tam olarak etkili olan ilaçlar mevcut olmayıp, tedavilerden kısmen cevap alınmaktadır. Bu ilaçlar, tümörlerin hızlı büyüyen ve bölünen hücrelerini spesifik olarak hedeflemek için tasarlanmışlardır. Ancak, bu sentetik ilaçlar vücudumuzdaki sağlıklı hücreleri de etkileyerek bazı geri dönüşümsüz yan etkilere de yol açabilmektedirler. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoklu ilaç direncine neden olduğu da bilinmektedir [15, 16].

Günümüzde kullanılan mevcut terapötiklerin yüksek maliyeti, ilaç direncine sebep olmaları ve yan etkileri bilim insanlarını alternatif kanser ilaçlarını geliştirmeye yöneltmiştir. Oldukça etkili, düşük toksisiteye sahip ve çevresel etkisi az olan yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik araştırmalar günümüzde oldukça ilgi çekmektedir. Bu bağlamda yeni doğal ürünlerin ilaç geliştirilmesinde değerlendirilmesi son zamanlarda oldukça ivme kazanmıştır [17]. Eskiden beri doğal ürünler kanserin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Şu anda klinikte kullanılan önemli sayıda antitümör ajan doğal ürünlerden elde edilmektedir. Örneğin, Paxlitaksel (Taxol) porsuk ağacından (*Taxus brevifolia*), Vinkristin ve Vinblastin madagaskar pervane çiçeğinden (*Catharanthus roseus*), Kamptotesin Çin hanımeline (*Camptotheca acuminata*) ve Etoposid beşparmak otu (*Podophyllum peltatum*) bitkisinden elde edilen önemli antikanser bileşikler arasındadır [18]. Yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesinde kaynak olarak değerlendirilen bitkilerden izole edilen doğal bileşikler yıllar geçtikçe daha da ilgi görmeye başlamıştır. Geleneksel tıp, kanser tedavisinde değerlendirilebilecek yeni kimyasal maddelerin

belirlenmesinde alternatif olarak kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta kullanılan bazı bitkiler Çin, Japonya, Hindistan ve Tayland gibi Doğu Asya ülkelerinde uzun süredir farmasötik ve diyet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda günümüzde de kanser tedavisinde yaygın olarak değerlendirilmektedirler [11, 19].

Alternatif geleneksel tedavilerde kullanılan alkaloidler, saponinler, triterpenler, glikozitler ve polifenoller gibi çeşitli bitkisel maddelerin hem *in vitro*'da hem de *in vivo*'da umut verici antikanser özellikler gösterdikleri yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Önemli derecede antikanser aktiviteye sahip olduğu gösterilen 1000'den fazla bitki bulunmaktadır [20, 21]. Bitkisel ürünler genellikle daha az toksik etki göstermekte ve vücut tarafından daha iyi tolere edilebilmektedirler. Ayrıca, bitkisel ürünlerdeki bazı bileşenler, birbirleriyle etkileşim göstererek tedavi etkinliğini artırabilmekte ve yan etkileri azaltabilmektedir. Bu gibi nedenlerden dolayı bitkisel tedavi ürünlerinin sentetik ilaçlara kıyasla daha az yan etki yaratması beklenmektedir [22].

Bitkisel bileşikler arasında aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağların antikanser aktiviteye sahip oldukları yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [23-25]. Ayrıca, uçucu yağların ağrısı olan kanser hastalarında ağrı seviyelerini azaltarak yaşam kalitesini iyileştirdiği de bildirilmiştir [26]. Uçucu yağların kanser tedavisinde değerlendirilmesi, standart kemoterapi ve radyoterapinin yerini tutamayabilir. Ancak, bu yağlar, kullanılan ilaçların yan etkilerini azaltmak için kanser tedavisinde birlikte kullanılabilir. Bu nedenle, uçucu yağlar kanser hastalarının sağ kalımını arttırmak için değerlendirilebileceği gibi yeni antikanser bileşiklerin kaynağı olarak da düşünülebilir.

Kanseri önlemek için bitkisel bileşiklerden elde edilmiş besin takviyelerinin ve modifiye diyetlerin değerlendirilmesine ilişkin birçok klinik çalışma devam etmektedir [27-29]. Bu bileşiklerinin ortaya çıkardığı kanser koruyucu etki detoksifikasyon ve antioksidan enzim sistemlerinin de dahil olduğu hücre savunma sistemlerinin uyarılması, hücre döngüsünün durdurulması veya hücre ölümüne neden olan yolların uyarılması ile ilişkilidir.

II. UÇUCU YAĞ VE BİLEŞENLERİNİN KİMYASAL SINIFLANDIRILMALARI, KULLANIMLARI VE TERAPÖTİK POTANSİYELLERİ

Uçucu yağlar bitkilerin çeşitli kısımlarında düşük miktarlarda ikincil metabolit olarak bulunan aromalı, konsantre hidrofobik sıvılardır. Uçucu yağların içerikleri ve biyolojik özellikleri sahip oldukları bileşenlere bağlıdır [30]. Terpenler, aromatik bileşikler ve farklı kaynaklı diğer bileşikler uçucu yağ bileşeni olarak bulunabilirler. Uçucu yağların bileşenleri kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Uçucu yağ bileşenlerinin sinerjik etki göstermelerinden dolayı uçucu yağlar tek başına bileşenlere göre daha etkili aktivite gösterebilmektedir. Ayrıca farklı ortamlarda gelişen bitkilerden elde edilen uçucu yağların bileşenleri de farklılık gösterebilmektedir ve buna bağlı olarak farklı alanlarda değerlendirilebilmektedirler [31]. Uçucu yağlar ve bileşenleri eski zamanlardan beri parfümeride ve gıda maddelerinde aroma verici madde olarak kullanılmaktadırlar. Uçucu yağların lipofilik doğası, hücrelerin zarlarından kolayca geçmelerini ve hücrelerin içine girmelerine olanak sağlar. Uçucu yağlar güçlü antioksidan ve antimikrobiyal ajanlar olarak da değerlendirilmektedirler [32].

Uçucu yağlar tıpta değerlendirilen en etkili bitkisel ürünlerden biri olup tamamlayıcı tedavi stratejilerinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Uçucu yağ ve bileşenlerinin farklı kanser türlerinde gösterecekleri etkileri araştıran çalışmalar günümüzde oldukça ilgi görmektedir. Farklı bitkilerden elde edilen uçucu yağların ağız, göğüs, akciğer, prostat, karaciğer, kolon ve beyin ve hatta lösemi gibi kanser türlerinde antikanser etkiye sahip oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [25]. Örnek olarak; uçucu yağ bileşenlerinden limonen, mirsen ve sitralin kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdikleri ortaya konmuştur [33]. Hatta perillik alkol gibi uçucu yağ bileşenlerinden bazılarının kanser hastalarında faz I ve faz II klinik denemeleri yapılmaya başlanmıştır [34, 35].

III. UÇUCU YAĞLARIN ANTİKANSER ETKİ MEKANİZMALARI

Kanser tedavisinde kullanılan birçok ilaç, apoptozun veya hücre döngüsünün durdurulmasını uyararak kanser hücrelerini yok ederler. Bu nedenle, kanser hücrelerinde apoptozu uyarıcı doğal kaynaklardan elde edilen bileşenler kanserin tedavisinde oldukça önemlidir. Detoksifikasyon enzimlerinin aktivasyonu, DNA onarım sinyallerinin uyarılması, metastazın ve anjiyogenezin engellenmesi kanser tedavisinde kullanılan çeşitli mekanizmalardır. Uçucu yağların kanser hücrelerindeki gösterdikleri antiproliferatif etkiye neden olan birçok mekanizma bulunmaktadır [36]. Uçucu yağların hayvan modellerindeki tümörlerin azaltılmasında bile etkili olduğu bilinmektedir. Kanser tedavisinde değerlendirilen uçucu yağların farklı mekanizmaları kullanarak etki gösterirler. Bu mekanizmaların uyarılması ile uçucu yağlar sağlıklı hücreler üzerinde belirgin bir sitotoksik bir etki göstermeden antikanser etki gösterebilirler.

A. Apoptozun Uyarılması

Apoptoz, çeşitli sinyal yollarında, genetik materyalde ve hücre içi proteinlerde meydana gelen değişiklikler sonrası ortaya çıkabilmektedir. İnsan melanom hücreleri ile yapılan bir çalışmada uçucu yağ

uygulamasının kanser hücrelerinde apoptozun bir belirtici olan DNA hasarına yol açtığı ortaya konmuştur [37]. DNA hasarının yanı sıra, uçucu yağların etkisi ile çeşitli genlerin değişikliğe uğraması da apoptozun diğer nedenlerindedir. *Boswellia carteri* uçucu yağının (sığıla yağı) mesane kanseri hücrelerindeki etkisi incelenmiş ve uçucu yağın apoptozda görev alan CDKN1A, DEDD2, IER3, IL6, SGK, TNFAIP3 GAD45B ve NUDT2 genlerinin ekspresyonlarında değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir [38].

İnsan oral epidermoid karsinom KB hücrelerinde uçucu yağların sitokrom C'nin sitozole salınmasına yol açan Bcl-2 ve Bax genlerinin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir [39]. Bu da kaspaz-3 oluşumuna neden olan kaspaz-9 aktivasyonu ile gerçekleşir. Böylelikle ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK), c-jun N-terminal kinaz ve p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) fosforilasyonunda artışa neden olur [39]. Uçucu yağların uyardığı apoptozun mitokondriyal ve MAPK yolları ile ilgili olduğu bilinmektedir [39]. Ağız kanseri KB hücrelerinde *Artemisia lavandulaefolia* uçucu yağının Bcl-2 protein seviyesini doza bağlı olarak azaltarak kanser gelişimini ve ilerlemesini kontrol etmede önemli stratejilerden biri olan apoptozu neden olduğu gösterilmiştir [39].

Uçucu yağ bileşenleri apoptoz göstergelerinden biri olan poli (ADP-riboz) polimeraz-1 (PARP) proteininin uçucu yağlar ve bileşenleri tarafından değişikliğe uğratılabildiği gösterilmiştir [39]. Uçucu yağ ve bileşenlerinin uygulanmasına cevap olarak kaspazların aktivasyonu PARP'nin inaktivasyonuna neden olarak kanser hücresinin ölümüne sebep olmuştur. *Artemisia lavandulaefolia* uçucu yağının ve onun ana bileşiği olan 1,8-sineol'ün ağız kanseri KB hücrelerinde mitokondriyal ve MAPK yollarını etkileyerek apoptozu neden olduğu gösterilmiştir [39].

Ocimum carnosum uçucu yağının insan promyelositik lösemi HL-60 hücrelerinde apoptozu uyardığı apoptozu özgü morfolojik değişiklikler olan hücre büzülmesi, membran tomurcuklanması ve nükleer yoğunlaşması gösterilerek ortaya konmuştur [40]. *Croton grewioides* Baill. uçucu yağının SK-MEL-28 insan melanoma hücrelerinde hem apoptotik olayları başlatma hem de ilerleyen apoptotik olayları uyarma potansiyelinin olduğu bildirilmiştir [41].

Reaktif oksijen türleri (ROT), normal koşullar altında dış uyaranlara veya strese yanıt olarak hücrede üretilir. Anormal hücrelerdeki artmış ROT miktarı hücrelerde apoptozu uyarır. Uçucu yağlar ile kanser hücrelerinde apoptotik mekanizmaların uyarılması etkili bir tedavi yöntemi olabilir [42]. Uçucu yağlar glutatyon gibi hücresel antioksidanların seviyelerinde azalmaya ve ROT üretiminde artışa neden olup hücre ölümünü uyarak kanser hücrelerinde etki gösterebilirler [43].

B. Antioksidan Aktivite

Antioksidan aktivite, uçucu yağ araştırmalarında yoğun olarak çalışılan konulardan biridir. Son zamanlarda birçok araştırmacı, güvenli doğal antioksidanları araştırmak için farklı uçucu yağların antioksidan aktivitesini araştırmaktadır [44]. Yapılan çeşitli çalışmalar, uçucu yağların ideal doğal antioksidan kaynaklar olabileceğini göstermiştir [45, 46]. Birçok araştırma, uçucu yağların reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirebilen ve geçiş metallerini bağlayarak şelatlayabilen önemli bir doğal antioksidan kaynağı olduğunu ortaya koymaktadır [47]. Hasarlı mitokondriyal membranlar tarafından üretilen serbest radikallerin uçucu yağlar ile birleşmesi sonrası daha fazla hasar önenebilir [45]. *Thymus spathulifolius* uçucu yağının yüksek oranda timol (%36.5) ve karvakrol (%29.8) içeriğinden dolayı antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [48]. *Salvia cryptantha* ve *Salvia multicaulis* uçucu yağlarının askorbik asit veya bütül hidroksi toluenden (BHT) daha yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur [48]. *Citrus aurantifolia* yapraklarından elde edilen uçucu yağın standart antioksidan butillenmiş hidroksitoluen (BHT) den daha iyi antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur [49]. Uçucu yağların *in vivo* antioksidan aktiviteleri hakkında da çalışmalar bulunmaktadır. *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* (Asteraceae) uçucu yağı fare karaciğer homojenatında enzimatik olmayan lipit peroksidasyonunu inhibe ederek hidroksil radikal süpürücü bir etki göstermiştir [50]. Yapılan çalışmalar uçucu yağların zengin doğal antioksidan kaynakları olduğunu ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Uçucu yağların antioksidan etkisinin olası moleküler mekanizmaları arasında serbest radikallerin doğrudan etkisiz hale getirilmesi, peroksit bileşiklerinin indirgenmesi, geçiş metallerinin bağlanarak etkisizleştirilmesi ve süperoksit dismutaz ile glutatyon peroksidaz gibi vücutta ait antioksidan enzimlerin aktivitesinin düzenlenmesi bulunmaktadır [51].

C. Antiproliferatif Etki

Citrus aurantifolia'nın uçucu yağının insan kolon kanseri hücrelerinde (SW-480) apoptotik mekanizmaları uyarak proliferasyonu inhibe ettiği ortaya konmuştur. 100 µg/mL uçucu yağ konsantrasyonu 48 saat boyunca uygulandığında SW-480 hücrelerinin %78 oranında proliferasyonlarının inhibe edildiği bildirilmiştir. *Citrus aurantifolia* uçucu yağının 24 ve 48 saat boyunca uygulandıktan sonra sırasıyla 1.8 ve 2 kat daha fazla DNA fragmentasyonuna ve kaspaz-3 seviyesinde artışa neden olduğu gösterilerek apoptozu uyarma potansiyeli açıklanmıştır. Apoptoz ile ilişkili proteinlerin ekspresyon analiz sonuçları ile *Citrus aurantifolia* uçucu yağının

apoptotik etkisi protein seviyesinde de doğrulanmış ve *Citrus aurantifolia* uçucu yağının kolon kanserini önlenmede potansiyel bir ajan olabileceği düşünülmüştür [52]. Karvakrol, *Thymus vulgaris*, *Carum copticum* ve *Origanum* uçucu yağlarında bulunan fenolik monoterpenerden biridir. Metastatik meme kanseri hücrelerinde (MDA-MB231) karvakrolün gösterdiği antiproliferatif etkinin mitokondriyal membran potansiyelindeki azalma ve mitokondriden salınan sitokrom c miktarındaki artışla ilişkili olarak apoptozun uyarılmasına bağlı olduğu bulunmuştur. Mitokondriyal apoptotik yolun uyarılmasına bağlı olarak Bcl-2/Bax oranında azalma, kaspaz aktivitesinde artış, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) bölünmesi ve DNA fragmantasyonunun gerçekleştiği gözlemlenmiştir [53]. *Ferulago setifolia* K. Koch uçucu yağının akciğer (Calu1), meme (MCF7), kolon (HT29) ve jinekolojik (HeLa) kanserler de dahil olmak üzere çok çeşitli kanser hücre dizilerinde güçlü antiproliferatif etki gösterirken, normal hücre dizilerinde (MRC5, FL) düşük sitotoksosite gösterdiği bulunmuştur [54]. *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr. & Perry yapraklarından elde edilen uçucu yağın PC-3 (prostat kanseri), A431 (deri kanseri), A549 (akciğer kanseri) ve MCF-7 (meme kanseri) hücre dizilerinde daha düşük konsantrasyonlarda antiproliferatif etki gösterirken PNT2 ve HEK-393 normal hücre dizilerinde ise daha yüksek konsantrasyonlarda antiproliferatif etki gösterdiği bulunmuştur. Bu da uçucu yağın kanser ve normal hücrelerde seçici olarak antiproliferatif etki gösterdiğini ortaya koymuştur [55].

D. Antimutajenik Etki

Uçucu yağların antimutajenik özelliği, mutajenlerin hücrelere girişlerinin engellenmesi, mutajenlerin doğrudan temizlenerek etkisizleştirilmesi, mutajenler tarafından üretilen radikallerin antioksidan etki gösterilerek yakalanması, hücre antioksidan enzimlerinin aktivasyonu, promutajenlerin P450 tarafından mutajenlere metabolik dönüşümünün inhibisyonu ve mutajenlerin uçucu yağ bileşenleri tarafından enzimatik detoksifikasyonunun aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalara bağlanmaktadır [56-59]. Antimutajenik bileşikler, hatasız DNA onarımını teşvik etmede veya hataya açık DNA onarımını inhibe etmede etkilidirler [56]. Uçucu yağ bileşenleri olan α -terpinen, α -terpineol, 1,8-sineol, D-limonen, kâfur, sitronelal ve sitralin promutajen veya prokarsinojen ksenobiyotik biyotransformasyonu ile etkileşime girerek hepatik monooksijenaz aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir [60]. Biberiye ekstraktı, başta karnosol, karnosik asit, rosmanol, epirosmanol, rosmadial ve metilkarnosat olmak üzere belirgin antioksidan etkilere sahip fenolik diterpenoidlerden oluştuğu belirlenmiştir. Ayrıca, genkwanin ve sirsimaritin gibi flavonoidlerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bileşenler, biberiyenin güçlü antibakteriyel, antimutajenik, antikanser, antialerjik ve antioksidan özelliklerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [61].

E. Hücre Döngüsünün Durdurulması

Memeli hücreleri, yaşam döngülerini tamamlayabilmek için farklı hücre döngüsü fazlarına (G1, S, G2 ve metafaz) sahiptirler. Kanser hücrelerindeki kontrolsüz hücre bölünmesine yol açan olaylar ise hücre döngüsünün kontrolünde yer alan negatif düzenleyicilerin etkili bir şekilde görev yapmaması ve sonrasında hücre döngüsünün doğru bir şekilde ilerlemesinin kaybolmasıdır [62]. Ayrıca, bu süreçte yer alan genlerin kontrolü de düzgün bir şekilde yapılamamaktadır. Bu nedenle, kanser hücrelerindeki herhangi bir hücre döngüsü fazının durdurulması yaygın olarak kullanılan terapötik stratejilerden biri olup böylelikle kanser hücrelerinin büyümesi ve bölünmesi engellenmiş olur [63]. Hücre döngüsünde bulunan farklı kontrol noktaları kanser tedavilerinde kullanılan potansiyel hedeflerdendir [63]. *Chenopodium botrys* uçucu yağıyla 24 saat boyunca inkübe edilen HeLa hücrelerinin, hücre döngüsünün G1/G0 fazında daha uzun süre kaldığı, G2 ve S fazlarında bekleme sürelerinin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum da G1 fazında bir duraklama meydana geldiğini göstermektedir [64]. *Pogostemon cablin* uçucu yağının önemli bir bileşeni olan paçuli alkolünün p21 ekspresyonunu arttırdığı ve kolorektal kanser hücrelerinde siklin D1 ve siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir [65]. p21, G1 faz geçişinde görev alan negatif bir düzenleyici olduğundan, bu proteinin paçuli alkolü uygulamasının etkisiyle artmış ekspresyonu hücre döngüsünün inhibe edildiğinin bir göstergesidir [65]. *Chenopodium botrys* uçucu yağının HeLa hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak p21 ve p53 ekspresyonunu belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir [64, 66]. Monoterpenlerin hücre döngüsünün ilerleyişini etkilediği bilinmektedir. Hücre siklusunun durdurulmasına neden olan DDIT3, IL8 ve CDKN1A gibi genlerin ekspresyonunun buhur (frankincense) yağı uygulamasıyla arttığı bildirilmiştir [38]. Bu nedenle, uçucu yağlar ve bileşenleri kanser hücrelerinde hücre döngüsünün ilerlemesini hedefleyerek etkili antikanser ajanlar olarak değerlendirilebilir.

F. Antimetastatik ve Antianjiyogenik Etki

Anjiyogenez tümör hücrelerinin hayatta kalmalarına ve çoğalmaya yardımcı olan bir süreçtir. Anjiyogenezin bloke edilmesi ile kanser hücrelerinin besin alması durdurulabilir. Dolayısıyla anjiyogenezin bloke edilmesi kanser hücrelerinin çoğalmalarını kontrol etmede kullanılacak stratejilerden biridir. Bazı antikanser ilaçları bu hedefi kullanarak kanser hücrelerini yok ederler. *Curcuma zedoaria* uçucu yağının *in vitro* ve *in vivo* olarak antianjiyogenik etkisi değerlendirilmiş ve çeşitli kanser hücre dizilerinde antiproliferatif aktivite gösterdiği ve ayrıca farelerde melanoma büyümesini ve akciğer metastazını baskıladığı ortaya konmuştur. Bu etkinin de

matriks metalloproteinazlarla (MMP) ilgili olduğu bulunmuştur [67]. *Citrus sinensis* uçucu yağının kolon kanseri hücrelerinde anjiyogenezi ve metastazı inhibe ettiği bildirilmiştir [68]. Uçucu yağların antianjiyogenik etki göstermelerinin temelinde anjiyogeneze önemli rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) uçucu yağlar tarafından inhibisyonu bulunmaktadır [68]. Ayrıca, doza bağımlı bir şekilde *Citrus sinensis* uçucu yağının matriks metalloproteazların (MMP-9) ekspresyonunu azalttığı ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1'i (VEGFR1) bloke ettiği ortaya konarak kolon kanserinde metastazın inhibisyonunda uçucu yağın etkisi gösterilmiştir [68]. Kolorektal kanser hücrelerinde timolün konsantrasyona bağlı olarak hücre invazyonunu ve göçünü baskıladığı transwell göç testi kullanılarak ortaya konmuştur. Epitel mezenkimal geçiş metastazın temel bir sürecidir ve timol, bu geçişi E-kadherin ekspresyonunu artırarak ve N-kadherin, vimentin gibi diğer epitel mezenkimal geçiş belirteçlerini azaltarak etkilediği ortaya konmuştur [69]. Linaloolün matris metalloproteaz ekspresyonunu hedef alarak metastazı inhibe ettiği bildirilmiştir. 0,4 mM'lik optimal linalool konsantrasyonunun B16F10 hücrelerinde antianjiyogenik ve antimetastatik aktivite gösterdiği görülmüştür [70]. Ginsenositler, Ginseng bitkisinin kökünden elde edilen doğal bileşiklerdir. Ginsenosit-Rg3, kanser modellerinde *in vitro* ve *in vivo* olarak anti-anjiyogenik etki gösterdiği bulunmuştur [71, 72]. Anjiyogeneze ve metastaz kanser hücrelerinin sahip olduğu en zararlı ve benzersiz özellikler olduğundan, bunları hedeflemek kanser hücrelerinin yayılmasını engelleyebilir ve bununla birlikte lokalize tümörlerinde çoğalmasını durdurabilir. Uçucu yağların bu gibi süreçleri engellemedeki etkinlikleri kanser tedavileri için potansiyel tedavi stratejileri olarak değerlendirilebilir.

G. Detoksifikasyon Enzimlerine Etkileri

Genotoksinler, doku ve membranlara zarar vererek çeşitli önemli vücut fonksiyonlarının değişmelerine neden olmakla birlikte süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimlerde de değişikliklere neden olabilirler. Faz I ve faz II detoksifikasyon enzimleri zararlı bileşiklerin dönüştürülmesinden sorumludurlar. Uçucu yağlarda bulunan bazı bileşikler bu detoksifikasyon enzimlerinin uyarıcısı olarak davranırlar ve böylece uyarılmış toksisite önlenabilir ve hatta hücre dizisi modellerinde kanser de önlenir. Sitral, önemli bir faz II detoksifikasyon enzimi olan glutatyon-S-transferazın aktivitesini artıran uçucu yağ bileşiklerinden biridir. Perilil alkolün diyetle alımı 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon tarafından indüklenen karsinogenezin önlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir [73].

Dietilnitrozamin ile uyarılmış mide kanserli farelere temel diyetle değişen konsantrasyonlarda *Allium sativum* (sarımsak) uçucu yağı verilmiş ve uçucu yağın faz I enzimlerinden SOD, CAT ve GPx aktivitelerini etkilediği bulunmuştur. *Allium sativum* uçucu yağının mide kanserinde etkili olduğu fare modellerinde de gösterilmiştir. Uçucu yağlar, kanserojenlerin DNA ile etkileşime girmesini önleyen faz I ve faz II enzimlerini uyarırlar. Tüm bu sonuçlar uçucu yağların kemopreventif etkisini ortaya koymaktadır [74].

Uçucu yağların antioksidan aktiviteleri ile hastalık süreçlerinde üretilen serbest radikallerin temizlenmesine ve bununla birlikte kanserin önlenmesine de yardımcı oldukları bilinmektedir. *Wedelia chinensis* uçucu yağının uyarılarak akciğer kanseri gelişmiş C57BL/6 farelerinde yüksek antioksidan potansiyele sahip olduğu değerlendirilmiştir. CAT, SOD ve GPx gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde ki artış fare modellerinde artan glutatyon seviyesi ile birlikte gösterilmiştir bu da uçucu yağların *in vivo* modellerde de antioksidan etkisini ortaya koymuştur [75].

Rosmarinus officinalis'in (biberiye) hayvan modellerinde farklı kimyasalların kanserojen etkilerini engelleyebildiği gösterilmiştir. Bu etkiyi göstermede sorumlu olabilecek mekanizma olarak kimyasal karsinojenlerin inaktif metabolitlere dönüştürülmesiyle ve/veya konjugasyon yoluyla oluşan reaktif ara ürünlerin detoksifikasyonu ile olabileceği bildirilmiştir. Gerçekten de hayvanlar biberiye ekstraktı ile desteklenmiş bir diyetle beslendiğinde hepatik GST ve NAD(P)H:QR aktivitelerinde artışların olduğu gösterilmiştir [76, 77]. Biberiye uçucu yağının (12.5-50 µg/mL) hücre canlılığını, CAT, SOD ve glutatyon (GSH) seviyelerini H₂O₂ uygulamasına göre belirgin şekilde yükselttiği, ROT, malondialdehit (MDA) ve okside glutatyon (GSSG) miktarlarını düşürdüğü ortaya konmuştur [78]. *Pistacia lentiscus* L. uçucu yağının 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) uyarılmış meme kanserli dişi C57BL/6 farelerinde plazma ve meme dokularında lipid peroksidasyonunu, tiyol grupları, hidrojen peroksit ve antioksidan enzim eksiklikleriyle ilişkili oksidatif bozuklukları iyileştirdiği görülmüştür [79].

H. DNA Tamir Sinyallerinin Yeniden Düzenlenmesi

Reaktif oksijen türlerinin oluşması ile hücrede DNA hasarı oluşabilir ve bu durumda hücrenin ölümüne yol açabilir. Uçucu yağlar kanser hücrelerinde DNA hasarına neden olarak hücrenin ölümüne neden olabilirler. Uçucu yağlar bu etkilerini kanser hücrelerine zarar vererek gösterirken normal hücrelerde ise böyle bir etki göstermezler. Bu seçici etki gösterme durumu da uçucu yağların kullanımında avantaj sağlar. DNA onarım yollarının hedeflenmesi kanser tedavisinde kullanılan etkili stratejilerden biridir [80].

Uçucu yağların ilginç özelliklerinden biri de kanser hücrelerinde sitotoksik etki göstermelerine rağmen normal hücrelerde proliferasyonu uyarmalarıdır [81]. Çeşitli uçucu yağların ve bileşenlerin DNA'yı tamir

edebilme potansiyelleri bulunmaktadır. Kamfor ve tuyunun memeli hücrelerinde DNA onarımına aracılık ettiği gösterilen monoterpenlerden olup antimutagenik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir [82]. *Tetraclinis articulata* uçucu yağının kan lenfositleri üzerindeki IC₅₀ değerinin farklı kanser hücrelerindeki IC₅₀ değerlerinden neredeyse iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [83]. Diğer taraftan, DNA tamir yollarını hedeflemek kanser hücrelerinin kemoterapiye karşı duyarsız hale geldikleri durumda tedavide fayda sağlayabilir.

Tamir yollarında görev alan genlerin uçucu yağlar tarafından baskılanması DNA tamir yollarının hedeflenmesinde uçucu yağların etkili bir tedavi ajanı olabileceğini kanıtlamaktadır. H2AFX ve HDAC4 gibi genler DNA tamirinden ve hücre döngüsünün ilerlemesinden sorumludurlar. Mikroarray analizi kullanılarak bu genlerin insan mesane kanseri (J82) hücrelerinde sıgla yağı tarafından baskılandığı gösterilmiştir [38]. Bu gibi çalışmalar uçucu yağların kanser hücrelerinin ilerlemesini inhibe ettiklerini ve böylelikle antikanser özellik gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Sisplatin ile yüksek THC içeren *Cannabis sativa* ekstraktı arasında antagonistik bir etkileşim olduğu hücre ölümü (BCL2, BAD, kaspaz 10), DNA onarım yolları (Rad52) ve ilaç direnciyle ilişkili kanser yollarının gen transkripsiyonundaki değişiklikler ortaya konarak gösterilmiştir [84].

DNA polimerazlar DNA tamiri ve replikasyonunda (DNA polimerazlar α , δ ve ϵ) yer alan enzimlerdir. Bunların da kanser tedavisi için ilaç geliştirilmesinde kullanılan çok etkili hedefler oldukları bildirilmiştir. Uçucu yağlar DNA polimerazlarının aktivitelerini inhibe edebilirler ve bu nedenle de kanser tedavisinde kemoterapötik ajanlar olarak kullanılabilirler. Papatya uçucu yağının test edilen diğer uçucu yağlardan daha güçlü memeli polimeraz (λ ve α) inhibitörü olduğu ve bu da kanser tedavisinde değerlendirilebilecek potansiyelini göstermektedir. Polimeraz α bir DNA replikatif polimerazı olduğundan ve polimeraz λ bir DNA tamir/rekombinasyon polimerazı olduğundan, bu polimerazların her ikisinin de inhibisyonu kanser tedavisinde oldukça faydalı olabilecektir [23].

İ. Çoklu İlaç Direncinin Düzenlenmesi

Çoklu ilaç direnci (MDR), kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunu etkisiz kılarak kanser hastalarında en sık karşılaşılan problemlerden biridir [15]. Bu problemin üstesinden gelmek için birçok bilimsel araştırma yürütülmektedir. Bu çalışmalarda hasarlı DNA'nın tamirinin uyarılması, ilaç alım kapasitesinde değişiklik ve hedeflenen enzimlerin seviyesinde ve yanıtında değişiklik gibi farklı mekanizmalara odaklanılmaktadır. Uçucu yağlar tümörlerin sitotoksik ilaçlara yanıt vermedeki başarısızlıklarını ortadan kaldırırlar [85]. Kekik uçucu yağı Adriamisin, Vinkristin ve Cisplatin gibi yaygın olarak kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara dirençli yumurtalık kanseri hücre dizilerinde etkili olduğu gösterilmiştir ve ek olarak, *in vivo* tümör boyutunda da azalma gözlenmiştir; bu da uçucu yağın memeli sistemindeki etkinliğini göstermektedir [85, 86]. *Juniperus excels* uçucu yağının MDR P-glikoproteinini eksprese eden CEM/ADR5000 lösemi hücrelerine karşı etkili olduğu görülmüştür ve kanserde çoklu ilaç direnci tedavisinde uçucu yağların kullanımına dikkat çekerek ilaç direncinin tersine çevrilebileceği ortaya konmuştur [87]. *Melaleuca alternifolia* çay ağacı yağı ile insan melanom hücrelerinde adriamisin direncinin tersine çevrilebileceği bildirilmiş ve bu etkiden de terpinen-1-ol'ün sorumlu olduğu bulunmuştur [88]. Limon out uçucu yağının ve ana bileşiği sitralin dirençli hücrelerde doksorubisin birikimini pozitif kontrol verapamile göre önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur [89]. *Vepris soyauxii*, *Albizia adianthifolia*, *Curcuma longa*, *Piper capense*, *Anonidium mannii* ve *Uapaca togoensis*'ten elde edilen ham ekstraktların ilaca dirençli glioblastoma hücreleri ile mücadelede başarılı oldukları rapor edilmiştir [90].

Monoterpen bir alkol olup birçok uçucu yağda bileşen olarak bulunan linaloolün adriamisine dirençli MCF-7 hücrelerinde (meme kanseri hücresi) doksorubisinin terapötik potansiyelini ilaç birikimini artırarak yaptığı ortaya konmuştur [91]. Kanser hücrelerinde görülen doksorubisin direnci de kanser tedavisinde en yaygın karşılaşılan kemoterapötik engellerden biridir [92]. *Nigella sativa*'nın bir bileşeni olan timokinonun (TQ) ve diğer çeşitli uçucu yağların göğüs kanseri hücrelerinde (MCF-7/Dox) doksorubisin direncini önlediği bulunmuştur [93]. Uçucu yağların diyet takviyesi olarak kullanılması ya da ilaçlarla birlikte uygulanması tedaviye verilen yanıtı artırabilir. Bu konu ile ilgili sınırlı çalışmalar mevcut olmasına rağmen uçucu yağlar ve aktif bileşenleri kanser hastalarında çoklu ilaç direnci ile mücadelede umut verici ajanlardır. Bu nedenle, bazı uçucu yağların çoklu ilaç direncinin üstesinden gelme etkileri ile ilgili yapılan araştırmalar sonrasında elde edilen olumlu sonuçlardan dolayı kanser hastalarında kombinasyon terapilerinde kullanılabilirler.

IV. KANSER TEDAVİSİNDE GÖRÜLEN YAN ETKİLERİN ÖNLENMESİ

Kanser hastalarında görülen çeşitli yan etkiler farklı alternatif yöntemler ile azaltılabilir. Uçucu yağlar beyin kanseri hastalarının acılarını azaltmak için aromaterapide kullanılabilir [94]. Uçucu yağlar depresyonda ve kanser hastalarında anksiyetenin azaltılmasında da etkilidirler [95]. Kanser tedavilerinde en sık kullanılan yöntemlerinden biri olan kemoterapi de hastalarda çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir [96]. Bu yan etkilere örnek olarak mide bulantısı ve kusma verilebilir. *Mentha spicata* ve *Mentha piperita* kemoterapi gören hastaların tedavi harcamalarında azalmaya neden olurken bulantı ve kusma gibi görülen yan etkilere de azalmaya neden oldukları gösterilmiştir [97]. *Leptospermum scoparium* ve *Kunzea ericoides* uçucu yağlarının gargara hazırlanmasında kullanıldığında radyoterapi gören baş ve boyun kanseri hastalarında mukoziti önlediği

görülmüştür [98]. Metastatik tümörjenik cilt ülseri olan bazı kanser hastalarında nekroz ve kötü koku gelişebilir [99]. Bu ülserli kanser hastalarındaki kötü kokuların tedavi edilmesinde %40 etanol bazlı okaliptüs, melaleuca, limon otu, limon, karanfil yaprağı ve kekik içeren uçucu yağ karışımıyla tedavi edilebileceği gösterilmiştir [100]. Lavanta uçucu yağda aromaterapide yaygın olarak kullanılmaktadır ve kanser hastalarındaki bu gibi sıkıntıların azaltılmasında yararlı olduğu bulunmuştur [101]. *Citrus aurantium* uçucu yağının inhalasyonu, kronik miyeloid lösemili hastalarda anksiyolitik etki gösterdiği ve anksiyete ile ilişkili semptomları azalttığı bildirilmiştir [102]. 120 hasta ile gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada lavanta ve nane uçucu yağları ile yapılan aromaterapinin kanser hastalarının uyku kalitesini artırmada etkili olduğunu gösterilmiştir [103]. Dolayısıyla, uçucu yağlar kanser hastalarında görülen yan etkilerin ve ıstırapların azaltılmasında faydalı olabileceklerdir.

V. SONUÇ VE GELECEK PLANLARI

Uçucu yağlar çok eski zamanlardan beri tıpta kullanıldığı bilinmektedir. Bu derleme çerçevesinde uçucu yağların terapötik etkileri ve kemopreventif değerleri vurgulanmaya çalışılmıştır. Farklı uçucu yağların etki yolları ve mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Uçucu yağ bileşenlerinin de kanserin önlenmesinde ve tedavisinde etkili oldukları görülmüştür. Uçucu yağlar ile yapılacak bilimsel çalışmalar ile yeni antikanser molekülleri bulunabilir ve bunlar da terapötik amaçlı kullanılabilir. Uçucu yağlar ile farmasötik çalışmalarda yürütülmektedir ve bunlardan bazılarının da hali hazırda klinik deneylerin farklı aşamalarında olduğu bilinmektedir. Ayrıca uçucu yağlar ve bileşenleri terapötik ajanlar olarak değerlendirilebilir ve standart tedavilerin tamamlayıcıları olarak da kullanılabilir. Uçucu yağların aktiviteleri uçucu yağın ana bileşenleri tarafından etkilenebilmektedir. Uçucu yağların tümör hücreleri üzerindeki doğrudan etkilerinin yanında bağışıklık sistemini de olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Yabancı maddeleri ve mikropları vücuttan uzaklaştırmak için uçucu yağlar, beyaz kan hücrelerinin aktivitesini artırarak onları daha etkili hale getirir. Uçucu yağların ön çalışmalar ile uçucu yağ bileşenlerinden daha etkili oldukları ortaya konmuştur. Ayrıca, birçok bileşenin koku, yoğunluk, doku, renk oluşmasında ve özellikle hücre penetrasyonu, lipofilik veya hidrofilik çekim, hücre duvarları ve membranları üzerinde sabitlenmesi ve hücresel dağılımda önemli rollere sahip oldukları muhtemel gibi gözükmektedir. Bununla birlikte biyolojik aktivite için bileşenlerden ziyade uçucu yağın tamamını incelemek daha önemli olabilir çünkü bu bileşenler arasında sinerjistik bir etkileşme olma ihtimalinde bulunmaktadır. Farklı uçucu yağ ve bileşenlerinin bu özellikler açısından araştırılması çağımızda oldukça ilgi görmektedir. Hatta bileşenlerin aktivitelerini arttırmak için sentetik olarak modifiye edilmeleri de düşünülebilir. Genel olarak bakıldığında, uçucu yağların kanser tedavisinde kullanımına dair tablo oldukça parlak gözükmektedir ve bu yüzden etkili tıbbi protokollerin geliştirilmesi amacıyla bilimsel ve tıbbi topluluklar tarafından daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Uçucu yağların antikanser terapötik ajanlar olarak değerlendirildiği araştırmalar günden güne ilerlemektedir. Ayrıca kanser tedavisini daha etkin hale getirmek için uçucu yağların hedefe yönelik spesifik salınımları için ileri tekniklerin kullanılmasının yanı sıra klinik araştırmaları da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] Reddy, L., Odhav, B., & Bhoola, K. (2003). Natural products for cancer prevention: A global perspective. *Pharmacology & Therapeutics*, 99, 1-13. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00042-1).
- [2] Marino, P., Mininni, M., Deiana, G., Marino, G., Divella, R., Bochicchio, I., Giuliano, A., Lapadula, S., Lettini, A.C., & Sanseverino, F. (2024). Healthy lifestyle and cancer risk: modifiable risk factors to prevent cancer. *Nutrients*, 16, 800. <https://doi.org/10.3390/nu16060800>.
- [3] Surh, Y.J. (2003). Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer*, 3, 768-780. <https://doi.org/10.1038/nrc1189>.
- [4] Luk, J.M., Wang, X., Liu, P., Wong, K.F., Chan, K.L., Tong, Y., Hui, C.K., Lau, G.K., & Fan, S.T. (2007). Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer: from laboratory discovery to clinical evaluation. *Liver International*, 27, 879-890. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01527.x>.
- [5] Bahrami, H. (2024). Interpreting Cancer Incidence Rates and Trends: A review of control factors and worldwide statistics. *Journal of Cancer Research and Practice*, 11, 7-17. <https://doi.org/10.4103/ejcrp.ejcrp-d-23-00046>.
- [6] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., & Mathers, C. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon. International Agency for Research on Cancer.
- [7] Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D.M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 27, 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>.
- [8] G'omez, R.C., De Castro, C.J., & Gonz'alez, B.M. (2007). Causes of lung cancer: smoking, environmental tobacco smoke exposure, occupational and environmental exposures and genetic predisposition. *Medicina Clínica*, 128, 390-396. <https://doi.org/10.1157/13099973>.

- [9] Tabor, E. (2007). Pathogenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, 37, S110-S114. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00172.x>.
- [10] Song, P., Gao, Z., Bao, Y., Chen, L., Huang, Y., Liu, Y., Dong, Q., & Wei, X. (2024). Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 17, 46. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01563-4>.
- [11] Poulsen, H.E., Prieme, H., & Loft, S. (1998). Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *European Journal of Cancer Prevention*, 7, 9-16. <https://www.jstor.org/stable/45074324>.
- [12] Kaur, G., Rani, L., Sood, P., Sharma, V.K., Mittal, N., Devi, S., & Singh, T.G. (2025). Introduction to Free Radicals. *Role of Free Radicals in Pathology*, 1-29. <https://doi.org/10.1201/9781003560579-1>.
- [13] National Cancer Institute, "Cancer Topics: Environment," (2013). <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/environment/AllPages>.
- [14] Kim, J., Harper, A., McCormack, V., Sung, H., Houssami, N., Morgan, E., Mutebi, M., Garvey, G., Soerjomataram, I., & Fidler-Benaoudia, M.M. (2025). Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nature Medicine*, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>.
- [15] Nooter, K., & Herweijer, H. (1991). Multidrug resistance (mdr) genes in human cancer. *British Journal of Cancer*, 63, 663-669. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.047>.
- [16] To, K.K., Huang, Z., Zhang, H., Ashby Jr, C.R., & Fu, L. (2024). Utilizing non-coding RNA-mediated regulation of ATP binding cassette (ABC) transporters to overcome multidrug resistance to cancer chemotherapy. *Drug Resistance Updates*, 73, 101058. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101058>.
- [17] Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., & Corke H. (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*, 74, 2157-2184. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.047>.
- [18] Claro, A. E., Palanza, C., Mazza, M., Schuenemann, G. E. U. M., Rigoni, M., Pontecorvi, A., Janiri, L., Pitocco, D., & Muti, P. (2024). Historical use of medicinal plants and future potential from phytotherapy to phytochemicals. *Annali di Botanica*, 14, 127-170. <https://doi.org/10.13133/2239-3129/18564>.
- [19] Albahri, G., Badran, A., Abdel Baki, Z., Alame, M., Hijazi, A., Daou, A., & Baydoun, E. (2024). Potential anti-tumorigenic properties of diverse medicinal plants against the majority of common types of cancer. *Pharmaceuticals*, 17, 574. <https://doi.org/10.3390/ph17050574>.
- [20] Mukherjee, P.K. (2003). Exploring botanicals in Indian system of medicine-regulatory perspectives. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 20, 249-264. <https://doi.org/10.1081/CRP-120023840>.
- [21] Gach-Janczak, K., Drogosz-Stachowicz, J., Janecka, A., Wtorek, K., & Mirowski, M. (2024). Historical perspective and current trends in anticancer drug development. *Cancers*, 16, 1878. <https://doi.org/10.3390/cancers16101878>.
- [22] Sharifi-Rad, J., Ozleyen, A., Boyunegmez Tumer, T., Oluwaseun Adetunji, C., El Omari, N., Balahbib, A., Taheri, Y., Bouyahya, A., Martorell, M., Martins, N., & Cho, W.C. (2019). Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. *Biomolecules*, 9, 679. <https://doi.org/10.3390/biom9110679>.
- [23] Mitoshi, M., Kuriyama, I., Nakayama, H., Miyazato, H., Sugimoto, K., Kobayashi, Y., Jippo, T., Kanazawa, K., Yoshida, H., & Mizushima, Y. (2012). Effects of essential oils from herbal plants and citrus fruits on DNA polymerase inhibitory, cancer cell growth inhibitory, antiallergic, and antioxidant activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 11343-11350. <https://doi.org/10.1021/jf303377f>.
- [24] Sharma, V., Kumar, D., Dev, K., & Sourirajan, A. (2023). Anticancer activity of essential oils: Cell cycle perspective. *South African Journal of Botany*, 157, 641-647. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.04.031>.
- [25] Mohamed Abdoul-Latif, F., Ainane, A., Houmed Aboubaker, I., Mohamed, J., & Ainane, T. (2023). Exploring the potent anticancer activity of essential oils and their bioactive compounds: Mechanisms and prospects for future cancer therapy. *Pharmaceuticals*, 16, 1086. <https://doi.org/10.3390/ph16081086>.
- [26] National Cancer Institute, "Aromatherapy and Essential Oils (PDQ)," <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/aromatherapy/healthprofessional>
- [27] Greenwald, P. (1996). Chemoprevention of cancer. *Scientific American*, 275, 96-99. <https://www.jstor.org/stable/24993353>.
- [28] Singla, R. K., Wang, X., Gundamaraju, R., Joon, S., Tsagkaris, C., Behzad, S., Khan, J., Gautam, R., Goyal, R., Rakmai, J., Dubey, A.K., Simal-Gandara, J., & Shen, B. (2023). Natural products derived from medicinal plants and microbes might act as a game-changer in breast cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63, 11880-11924. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2097196>.
- [29] Rudzińska, A., Juchaniuk, P., Oberda, J., Wiśniewska, J., Wojdan, W., Szklener, K., & Mańdziuk, S. (2023). Phytochemicals in cancer treatment and cancer prevention-review on epidemiological data and clinical trials. *Nutrients*, 15, 1896. <https://doi.org/10.3390/nu15081896>.

- [30] Pezantes-Orellana, C., German Bermúdez, F., Matías De la Cruz, C., Montalvo, J.L., & Orellana-Manzano, A. (2024). Essential oils: a systematic review on revolutionizing health, nutrition, and omics for optimal well-being. *Frontiers in Medicine*, 11, 1337785. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1337785>.
- [31] Etri, K., & Pluhár, Z. (2024). Exploring chemical variability in the essential oils of the *Thymus* Genus. *Plants*, 13, 1375. <https://doi.org/10.3390/plants13101375>.
- [32] Tepe, B., Donmez, E., Unlu, M., Candan, F., Daferera, D., Vardar-Unlu, G., Polissiou, M., & Sokmen A. (2004). Antimicrobial and antioxidative activities of the essential oils and methanol extracts of *Salvia cryptantha* (Montbret et Aucher ex Benth.) and *Salvia multicaulis* (Vahl). *Food Chemistry*, 84, 519-525. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00267-X](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00267-X).
- [33] Do Vale, T.G., Furtado, E.C., Santos, Jr J.G., & Viana G.S.B. (2002). Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Phytomedicine*, 9, 709-714. <https://doi.org/10.1078/094471102321621304>.
- [34] Ripple, G.H., Gould, M.N., Stewart, J.A., Tutsch, K.D., Arzoomanian, R.Z., Alberti, D., Feierabend, C., Pomplun, M., Wilding, G., & Bailey, H.H. (1998). Phase I clinical trial of perillyl alcohol administered daily. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 4, 1159-1164.
- [35] Bailey, H.H., Levy, D., Harris, L.S., Schink, J.C., Foss, F., Beatty, P., & Wadler, S. (2002). A phase II trial of daily perillyl alcohol in patients with advanced ovarian cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E2E96. *Gynecologic Oncology*, 85, 464-468. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6647>.
- [36] Pimentel, L.S., Bastos, L.M., Goulart, L.R., & Ribeiro, L.N.D.M. (2024). Therapeutic effects of essential oils and their bioactive compounds on prostate cancer treatment. *Pharmaceutics*, 16, 583. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050583>.
- [37] Volpe-Fix, A.R., da Silva Sales, F., Caperuto, L.C., Lago, J.H.G., & Machado-Jr, J. (2025). Essential oil extracted from *Lippia sidoides* Cham.(Verbenaceae) induces cell cycle arrest, apoptosis, and antimigratory effects in melanoma cells. *Chemistry & Biodiversity*, 22, e202401530. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202401530>.
- [38] Frank, M.B., Yang, Q., Osban, J., Azzarello, J.T., Saban, M.R., Saban, R., Ashley R.A., Welter, J.C., Fung K.M., & Lin, H.K. (2009). Frankincense oil derived from *Boswellia carteri* induces tumor cell specific cytotoxicity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9, 1-11. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-6>.
- [39] Cha, J.D., Kim, Y.H., & Kim, J.Y. (2010). Essential oil and 1, 8-cineole from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis in KB cells via mitochondrial stress and caspase activation. *Food Science and Biotechnology*, 19, 185-191. <https://doi.org/10.1007/s10068-010-0025-y>.
- [40] Agrawal, M., Saxena, A.K., & Agrawal, S.K. (2025). Essential oil from *Ocimum carnosum* induces ROS mediated mitochondrial dysfunction and intrinsic apoptosis in HL-60 cells. *Toxicology in Vitro*, 104, 105988. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105988>.
- [41] de Andrade, C.C.N., de Oliveira Lopes, A.L., Sousa Duarte, S., Assunção Araújo de Azevedo, F.D.L., Araújo Loureiro, P.B., Wanderley Amorim, G.M., de Abreu Junior A.R., da Silva M.S., Tavares, J.F., dos Santos Golzio S., Ramos Gonçalves, J.C., & Vieira Sobral, M. (2025). Potential *in vitro* antimelanoma effect of the essential oil from *Croton grewoides* Baill. *Chemistry & Biodiversity*, 22, e202401867. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202401867>.
- [42] Saini, D., Chaudhary, P. K., Chaudhary, J. K., Kaur, H., Verma, G. K., Pramanik, S. D., Roy, P., Mirza-Sharif, A.A., & Prasad, R. (2024). Molecular mechanisms of antiproliferative and pro-apoptotic effects of essential oil active constituents in MCF7 and T24 cancer cell lines: in vitro insights and in silico modelling of proapoptotic gene product-compound interactions. *Apoptosis*, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02065-x>.
- [43] Legault, J., Dahl, W., Debiton, E., Pichette, A., & Madelmont, J.C. (2003). Antitumor activity of balsam fir oil: Production of reactive oxygen species induced by α -humulene as possible mechanism of action. *Planta Medica*, 69, 402-407.
- [44] Chen, X., Shang, S., Yan, F., Jiang, H., Zhao, G., Tian, S., Chen, R., Chen, D., Dang, Y. (2023). Antioxidant activities of essential oils and their major components in scavenging free radicals, inhibiting lipid oxidation and reducing cellular oxidative stress. *Molecules*, 28, 4559. <https://doi.org/10.3390/molecules28114559>.
- [45] Stadler, R.H., Markovic, J., & Turesky, R.J. (1995). *In vitro* anti-and pro-oxidative effects of natural polyphenols. *Biological Trace Element Research*, 47, 299-305. <https://doi.org/10.1007/BF02790130>.
- [46] Sun, M., Miao, J., Zhang, Y., Hao, Y., Zhang, J., Li, H., Bai, H., & Shi, L. (2025). Antioxidant activity analysis of new interspecific hybrid germplasm thyme and oregano essential oils with different chemotypes. *BMC Plant Biology*, 25, 33. <https://doi.org/10.1186/s12870-024-06015-2>.

- [47] Kaur, R., Gupta, T.B., Bronlund, J., Singh, J., & Kaur, L. (2024). Synthesis and characterization of Mānuka and rosemary oil-based nanoentities and their application in meat. *Food Chemistry*, 436, 137600. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137600>.
- [48] Sokmen, A., Gulluce, M., Akpulat, H.A., Daferera, D., Tepe, B., Polissiou, M., Sokmen, M., & Sahin, F. (2004). The *in vitro* antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts of endemic *Thymus spathulifolius*. *Food Control*, 15, 627-634. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2003.10.005>.
- [49] Rana, G.M., Uddin, M.J., Barmon, J., Ghos, B.C., Chowdhury, T.A., Dey, A.K., Maitra, B., Tamanna, I.M., Rahman, M. AHM., Saha, B.K., & Yeasmin, M. S. (2025). Assessment of the essential oil extracted from *Citrus aurantifolia* leaves using solvent-free microwave extraction technique. *Food Chemistry Advances*, 100913. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2025.100913>.
- [50] Candan, F., Unlu, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., Sökmen, A., & Akpulat, H.A. (2003). Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 215-220. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00149-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00149-1).
- [51] Rungqu, P., Oyedeji, O., Gondwe, M., & Oyedeji, A. (2023). Chemical composition, analgesic and anti-inflammatory activity of *Pelargonium peliatum* essential oils from Eastern Cape, South Africa. *Molecules*, 28, 5294. <https://doi.org/10.3390/molecules28145294>.
- [52] Patil, J.R., Jayaprakasha, G.K., Murthy, K.C., Tichy, S.E., Chetti, M.B., & Patil, B.S. (2009). Apoptosis-mediated proliferation inhibition of human colon cancer cells by volatile principles of *Citrus aurantifolia*. *Food Chemistry*, 114, 1351-1358. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.11.033>.
- [53] Arunasree, K.M. (2010). Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. *Phytomedicine*, 17, 581-588. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.008>.
- [54] Akşit, H., Şimşek, S., Aydın, A., Bayar, Y., & Alkan, M. (2025). Chemical composition and bioactivities of *Ferulago setifolia* K. Koch. essential oil: Antifungal, insecticidal and antiproliferative potential. *Flavour and Fragrance Journal*, 0, 1-8. <https://doi.org/10.1002/ffj.3859>.
- [55] Pandey, V., Khanal, S., Shahi, N., Parajuli, R., Adhikari, A., & Pokharel, Y.R. (2025). Anti-inflammatory and anti-proliferative role of essential oil of leaves of *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr. & Perry. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 25, 232-243. <https://doi.org/10.2174/0118715206304193240715043704>.
- [56] Kada, T., & Shimoi, K. (1987). Desmutagens and bio-antimutagens—their modes of action. *Bioessays*, 7, 113-116. <https://doi.org/10.1002/bies.950070305>.
- [57] Sharma, N., Trikha, P., Athar, M., & Raisuddin, S. (2001). Inhibition of benzo [a] pyrene-and cyclophosphamide-induced mutagenicity by *Cinnamomum cassia*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 480, 179-188. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00198-1](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00198-1).
- [58] Ramel, C, Alekperov, U.K., Ames, B.N., Kada, T., & Wattenberg, L.W. (1986). Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis: Report by ICPEMC expert group on antimutagens and desmutagens. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 168, 47-65. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(86\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0165-1110(86)90021-7).
- [59] De Flora, S., & Ramel, C. (1988). Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 202, 285-306.
- [60] De-Oliveira, A.C., Ribeiro-Pinto, L.F., & Paumgarten, F.J. (1997). *In vitro* inhibition of CYP2B1 monooxygenase by β -myrcene and other monoterpenoid compounds. *Toxicology Letters*, 92, 39-46. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(97\)00034-9](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(97)00034-9).
- [61] Hamidpour, R., Hamidpour, S., & Elias, G. (2017). *Rosmarinus officinalis* (Rosemary): a novel therapeutic agent for antioxidant, antimicrobial, anticancer, antidiabetic, antidepressant, neuroprotective, anti-inflammatory, and antiobesity treatment. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 1, 1–6. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2017.01.000371>.
- [62] Diaz-Moralli, S., Tarrado-Castellarnau, M., Miranda, A., & Cascante M. (2013). Tarrado- Targeting cell cycle regulation in cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 138, 255-271. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.011>.
- [63] Gabrielli, B., Brooks, K., & Pavey, S. (2012). Defective cell cycle checkpoints as targets for anti-cancer therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00009>.
- [64] Rezaieseresht, H., Shobeiri, S., Kaskani, A., & Article, O. (2020). *Chenopodium Botrys* essential oil as a source of sesquiterpenes to induce apoptosis and G1 cell cycle arrest in cervical cancer cells. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 19, 341-351. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100671>.
- [65] Jeong, J.B., Choi, J., Lou, Z., Jiang, X., & Lee, S.H. (2013). Patchouli alcohol, an essential oil of *Pogostemon cablin*, exhibits anti-tumorigenic activity in human colorectal cancer cells. *International Immunopharmacology*, 16, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.04.006>.

- [66] Shukla, A., Thakur, M., Verma, R., Lalhlenmawia, H., Bhattacharyya, S., Bisht, D., Singh, A., Parcha, V., & Kumar, D. (2022). Unravelling the therapeutic potential of orchid plant against cancer. *South African Journal of Botany*, 150, 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.07.005>.
- [67] Chen, W., Lu, Y., Wu, J., Gao, M., Wang, A., & Xu, B. (2011). Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67, 799-808. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1378-x>.
- [68] Murthy, K.N.C., Jayaprakasha, G.K., & Patil, B.S. (2012). D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. *Life Sciences*, 91, 429-439. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.016>.
- [69] Zeng, Q., Che, Y., Zhang, Y., Chen, M., Guo, Q., & Zhang, W. (2020). Thymol isolated from *Thymus vulgaris* L. inhibits colorectal cancer cell growth and metastasis by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2535-2547. <https://doi.org/10.2147/dddt.s254218>.
- [70] Pal, P., Jana, S., Biswas, I., Mandal, D.P., & Bhattacharjee, S. (2022). Biphasic effect of the dietary phytochemical linalool on angiogenesis and metastasis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477, 1041-1052. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04341-9>.
- [71] Nakhjavani, M., Hardingham, J.E., Palethorpe, H.M., Tomita, Y., Smith, E., Price, T.J., & Townsend, A.R. (2019). Ginsenoside Rg3: Potential molecular targets and therapeutic indication in metastatic breast cancer. *Medicines (Basel)*, 6, 17. <https://doi.org/10.3390/medicines6010017>.
- [72] Zhang, R., Li, L., Li, H., Bai, H., Suo, Y., Cui, J., & Wang, Y. (2024). Ginsenoside 20(S)-Rg3 reduces KIF20A expression and promotes CDC25A proteasomal degradation in epithelial ovarian cancer. *Journal of Ginseng Research*, 48, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.06.008>.
- [73] Lantry, L.E., Zhang, Z., Gao, F., Crist, K.A., Wang, Y., Kelloff G.J., Lubet R.A., & You, M. (1997). Chemopreventive effect of perillyl alcohol on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone induced tumorigenesis in (C3H/HeJ XA/J) F1 mouse lung. *Journal of Cellular Biochemistry*, 67, 20-25. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(1997\)27+<20::AID-JCB6>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(1997)27+<20::AID-JCB6>3.0.CO;2-3)
- [74] Li, R., Chen, W.C., Wang, W.P., Tian, W.Y., & Zhang, X.G. (2010). Extraction of essential oils from garlic (*Allium sativum*) using ligarine as solvent and its immunity activity in gastric cancer rat. *Medicinal Chemistry Research*, 19, 1092-1105. <https://doi.org/10.1007/s00044-009-9255-z>.
- [75] Manjamaalai, A., & Grace, V.M. (2012). Antioxidant activity of essential oils from *Wedelia chinensis* (Osbeck) in vitro and in vivo lung cancer bearing C57BL/6 mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13, 3065-3071. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.7.3065>.
- [76] Singletary, K.W. (1996). Rosemary extract and carnosol stimulate rat liver glutathione-S-transferase and quinone reductase activities. *Cancer Letters*, 100, 139-144. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)04082-X](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)04082-X).
- [77] Sylvestre, M., Legault, J., Dufour, D., & Pichette, A. (2005). Chemical composition and anticancer activity of leaf essential oil of *Myrica gale* L. *Phytomedicine*, 12, 299-304. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.12.004>.
- [78] Li, Y., Huang, L., Xu, Y., Cheng, B., & Zhao, M. (2024). Optimization of enzyme-assisted extraction of rosemary essential oil using response surface methodology and its antioxidant activity by activating Nrf2 signaling pathway. *Molecules*, 29, 3382. <https://doi.org/10.3390/molecules29143382>.
- [79] Abidi, O., Abdelkafi-Koubaa, Z., Bettaieb-Dridi, I., Toumi, L., Marzouki, L., & Souilem, O. (2024). *Pistacia lentiscus* L. revealed in vitro anti-proliferative activity on MCF-7 breast cancer cells and in vivo anti-mammary cancer effect on C57BL/6 mice through necrosis, anti-inflammatory and antioxidant enhancements. *Plos one*, 19, e0301524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301524>.
- [80] Mantha, A.K. (2013). APE1: a molecule of focus with neuroprotective and anti-cancer properties. *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, 3, e120.
- [81] Jaafari, A., Mouse, H.A., Rakib, E.M., M'barek, L.A., Tilaoui, M., Benbakhta, C., Boulli, A., Abbad, A., & Ziad A. (2007). Chemical composition and antitumor activity of different wild varieties of Moroccan thyme. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17, 477-491. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000400002>.
- [82] Nikolić, B., Mitić-Ćulafić, D., Vuković-Gačić, B., & Knežević-Vukčević J. (2011). Modulation of genotoxicity and DNA repair by plant monoterpenes camphor, eucalyptol and thujone in *Escherichia coli* and mammalian cells. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 2035-2045. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.05.015>.
- [83] Buhagiar, J.A., Podesta, M.T., Wilson, A.P., Micallef, M.J., & Ali S. (1999). The induction of apoptosis in human melanoma, breast and ovarian cancer cell lines using an essential oil extract from the conifer *Tetraclinis articulata*. *Anticancer Research*, 19, 5435-5443.

- [84] Cherkasova, V., Ilnytskyi, Y., Kovalchuk, O., & Kovalchuk, I. (2024). Targeting colorectal cancer: Unravelling the transcriptomic impact of cisplatin and high-THC cannabis extract. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 4439. <https://doi.org/10.3390/ijms25084439>.
- [85] Ait M'Barek, L., Ait Mouse, H., Jaâfari, A., Aboufatima, R., Benharref, A., Kamal, M., Bénard, J., El Abbadi, N., Bensalah, M., Gamouh, A., Chait, A., Dalal, A., & Zyad, A. (2007). Cytotoxic effect of essential oil of thyme (*Thymus broussonetii*) on the IGR-OV1 tumor cells resistant to chemotherapy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 1537-1544. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2007001100014>.
- [86] Abdel-Aziz, M., Badr, Y., Kamal, N., & El-Khatib, E.H. (2005). *In-vivo* combined effect of cypermethrin and diode laser irradiation: comet assay measurements of DNA damage in rat liver cells. *Arab Journal of Biotechnology*, 8, 293-306.
- [87] Saab, A.M., Guerrini, A., Sacchetti, G., Maietti, S., Zeino, M., Arend, J., Gambari, R., Bernardi, F., & Efferth, T. (2012). Phytochemical analysis and cytotoxicity towards multidrug-resistant leukemia cells of essential oils derived from Lebanese medicinal plants. *Planta Medica*, 78, 1927-1931. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327896>.
- [88] Calcabrini, A., Stringaro, A., Toccaceli, L., Meschini, S., Marra, M., Colone, M., Salvatore, G., Mondello, F., Arancia, G., & Molinar, A. (2004). Terpinen-4-ol, the main component of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil inhibits the *in vitro* growth of human melanoma cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 122, 349-360. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2004.22236.x>.
- [89] Mukhtar, M. H., El-Readi, M. Z., Elzubier, M. E., Fatani, S. H., Refaat, B., Shaheen, U., Adam Khidir, E.B., Taha, H.H., & Eid, S. Y. (2023). *Cymbopogon citratus* and citral overcome doxorubicin resistance in cancer cells via modulating the drug's metabolism, toxicity, and multidrug transporters. *Molecules*, 28, 3415. <https://doi.org/10.3390/molecules28083415>.
- [90] Mbaveng, A.T., & Kuete, V. (2024). African medicinal plants and their constituents can fight glioblastoma and its drug resistance. *Advances in Botanical Research*, 111, 337-380. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.abr.2023.12.009>.
- [91] Ravizza, R., Gariboldi, M.B., Molteni, R., & Monti, E. (2008). Linalool, a plant-derived monoterpene alcohol, reverses doxorubicin resistance in human breast adenocarcinoma cells. *Oncology Reports*, 20, 625-630. <https://doi.org/10.3892/or.00000051>.
- [92] Effenberger-Neidnicht, K., & Schobert, R. (2011). Combinatorial effects of thymoquinone on the anti-cancer activity of doxorubicin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67, 867-874. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1386-x>.
- [93] Arafa ESA, Zhu, Q., Shah, Z.I., Wani, G., Barakat, B.M., Racoma, I., El-Mahdy, M.A., & Wani, A.A. (2011). Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 706, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.10.007>.
- [94] Hadfield, N. (2001). The role of aromatherapy massage in reducing anxiety in patients with malignant brain tumours. *International Journal of Palliative Nursing*, 7, 279-285. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2001.7.6.9025>.
- [95] Kite, S.M., Maher, E. J., Anderson, K., Young, T., Young, J., Wood, J., Howells, N., & Bradburn, J. (1998). Development of an aromatherapy service at a cancer centre. *Palliative Medicine*, 12, 171-180. <https://doi.org/10.1191/02692169867113574>.
- [96] Koeller, J.M., Apro, M.S., Gralla, R.J., Grunberg, S.M., Hesketh, P.J., Kris, M.G., & Clark-Snow, R.A. (2002). Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Supportive Care in Cancer*, 10, 519-522. <https://doi.org/10.1007/s00520-001-0335-y>.
- [97] Tayarani-Najaran, Z., Talasaz-Firoozi, E., Nasiri, R., Jalali, N., & Hassanzadeh, M.K. (2013). Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha× piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicalscience*, 7, 290. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.290>.
- [98] Maddocks-Jennings, W., Wilkinson, J.M., Cavanagh, H.M., & Shillington, D. (2009). Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: a randomized, placebo controlled feasibility study. *European Journal of Oncology Nursing*, 13, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.01.002>.
- [99] Haisfield-Wolfe, M.E., & Rund, C. (1997). Malignant cutaneous wounds: a management protocol. *Ostomy/Wound Management*, 43, 56-60.
- [100] Warnke, P.H., Sherry, E., Russo, P.A.J., Acil, Y., Wiltfang, J., Sivananthan, S., Sprengel, M., Rolda'n, J.C., Schubert, S., Bredee, J.P., & Springer, I.N.G. (2006). Antibacterial essential oils in malodorous cancer patients: clinical observations in 30 patients. *Phytomedicine*, 13, 463-467. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.09.012>.

- [101] Soden, K., Vincent, K., Craske, S., Lucas, C., & Ashley, S. (2004). A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliative Medicine*, 18, 87-92. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm874oa>.
- [102] Pimenta, F.C., Alves, M.F., Pimenta, M.B., Melo, S.A., de Almeida, A.A., Leite, J.R., Pordeus, L.C., Diniz Mde, F., & de Almeida, R.N. (2016). Anxiolytic Effect of *Citrus aurantium* L. on patients with chronic myeloid leukemia. *Phytotherapy Research*, 30, 613-617. <https://doi.org/10.1002/ptr.5566>.
- [103] Hamzeh, S., Safari-Faramani, R., & Khatony, A. (2020). Effects of aromatherapy with lavender and peppermint essential oils on the sleep quality of cancer patients: A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 7480204. <https://doi.org/10.1155/2020/7480204>.