

Właściwości lecznicze geraniolu – przegląd piśmiennictwa

Healing properties of geraniol – a review of the literature

Anna Bieda¹, Agnieszka Wróblewska²✉, Piotr Miądlicki²

¹Akademia im. Jakuba z Paradyża w Gorzowie Wlkp., ul. Chopina 52, 66-400 Gorzów Wlkp.

Jakub's from Paradyż Academy in Gorzów Wielkopolski

²Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Instytut Technologii Chemicznej Organicznej, ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin

West Pomeranian University of Technology Szczecin, Institute of Organic Chemical Technology

✉ agnieszka.wroblewska@zut.edu.pl

ABSTRACT

Introduction: In recent years, there has been a significant increase in interest in substances of plant origin that could act as potential therapeutics for prevention as well as for the treatment of many diseases, including infections. As an example, you can give compounds called terpenes, as well as their derivatives, which are components of essential oils. The research showed that they show not only antibacterial and antiviral activity, but also antifungal and antineoplastic.

This article is devoted to a literature review which describes the pharmacological and biological properties of geraniol as a compound that could be used in both prophylaxis and treatment of infectious diseases.

Literature review: This publication particularly draws attention to the use of geraniol in medicine. Most literature reports show that this compound in many cases has a healing effect. It is classified as monoterpene alcohol, showing a characteristic rose aroma. It can be found in oils such as: ginger, lemon, lime, nutmeg, lavender and orange.

Research (both in vitro and in vivo) using geraniol confirmed its efficacy against cancer of the intestine, prostate, liver, kidneys and skin. This action is related to the fact that this compound can induce apoptosis as well as increase the expression of proapoptotic proteins. In literature reports, one can also find information that geraniol has anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial effects – mainly in diseases related to the digestive and respiratory system. The paper discusses the most important medical applications of geraniol.

Conclusions: Nowadays, one can notice a search for new methods of treatment of infectious diseases in the field of medicine (with a bacterial basis and viral), parasitic and fungal. The wide spectrum of geraniol activity in both the biological and pharmacological sphere makes it a good alternative to synthetic agents that are used in medicine.

The results of previous studies justify the need for further work leading to the use of geraniol on a much wider scale both in prevention and treatment.

Keywords: geraniol; monoterpene alcohol; essential oils; anti-cancer activity; antibacterial activity.

ABSTRAKT

Wstęp: W ostatnich latach można zauważyć znaczący wzrost zainteresowania substancjami pochodzenia roślinnego, które mogłyby pełnić funkcję potencjalnych terapeutów zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu wielu chorób, w tym infekcyjnych. Jako przykład można podać związki określane mianem terpenów, a także ich pochodne, które są składnikami olejków eterycznych. Przeprowadzone badania dowiodły, że wykazują one nie tylko działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe, ale również przeciwrzybicze oraz przeciwnowotworowe.

Niniejszy artykuł jest przeglądem piśmiennictwa opisującego farmakologiczne oraz biologiczne właściwości geraniolu jako związku, który można wykorzystać zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu chorób infekcyjnych.

Przegląd piśmiennictwa: W publikacji szczególnie zwrócono uwagę na zastosowania geraniolu w medycynie. Większość doniesień literaturowych wskazuje, że związek ten w bardzo wielu przypadkach ma działanie lecznicze. Jest on zaliczany do alkoholi monoterpenu, ma charakterystyczny różany zapach. Można go spotkać w olejkach, takich jak: imbirowy, cytrynowy, limonkowy, z gałki muszkatołowej, lawendowy oraz pomarańczowy.

Badania (zarówno in vitro oraz in vivo) wykorzystujące geraniol potwierdziły jego skuteczne działanie przeciwko rakowi jelita, prostaty, wątroby, nerek oraz skóry. Działanie to jest związane z tym, że związek ten potrafi indukować apoptozę, jak również zwiększać ekspresję białek proapoptycznych. W piśmiennictwie można znaleźć także informacje mówiące o tym, że geraniol wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwbakteryjne – głównie w chorobach układu pokarmowego i oddechowego. W pracy omówiono najważniejsze medyczne zastosowania geraniolu.

Wnioski: Współcześnie w medycynie można zauważyć intensywne poszukiwania nowych sposobów leczenia chorób infekcyjnych (o podłożu bakteryjnym i wirusowym), pasożytniczych oraz grzybiczych. Szerokie spektrum aktywności geraniolu zarówno w sferze biologicznej, jak i farmakologicznej powoduje, że może być on dobrą alternatywą dla środków syntetycznych, które stosowane są w leczeniu.

Wyniki dotychczasowych badań uzasadniają konieczność dalszych prac prowadzących do wykorzystania geraniolu na znacznie szerszą skalę w profilaktyce oraz w leczeniu różnych chorób.

Słowa kluczowe: geraniol; alkohol monoterpenu; olejek eteryczny; aktywność przeciwnowotworowa; aktywność przeciwbakteryjna.

WSTĘP

Pojęcie olejków eterycznych (*essential oils*) pojawiło się już w czasach starożytnych. Substancje te miały liczne zastosowania. W Indiach olejek cytrynowy wykorzystywano do odkazywania pomieszczeń, a z olejku cytrynowego sporządzano wodę do rytualnych obmywania ciała. Z kolei król Salomon upodobał sobie szczególnie olejek jałowcowy i nawet nakazał wpisać go na listę godnych czci aromatów, gdyż jego zdaniem zapobiegał kłębom i chronił przed chorobami.

W XX w. nastąpił dynamiczny rozwój technologiczny w takich dziedzinach, jak farmacja, farmakologia i przemysłowa produkcja leków. Pomimo upływu tylu lat w dalszym ciągu można obserwować zainteresowanie substancjami pochodzenia roślinnego jako potencjalnymi terapeutykami w terapii różnych schorzeń dotyczących człowieka.

Spektrometria mas, chromatografia gazowa oraz chromatografia cieczowa to metody analityczne umożliwiające bardzo dokładne ustalenie składu chemicznego różnorodnych mieszanin roślinnych pochodzenia naturalnego, w tym m.in. olejków eterycznych [1].

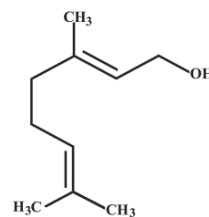
Obecnie zarówno olejki eteryczne, jak i ich terpenowe składniki znajdują zastosowanie w przemyśle:

- spożywczym – jako naturalne substancje aromatyzujące i smakowe,
- kosmetycznym – jako substancje o działaniu bakteriobójczym, przeciwutleniającym oraz jako substancje zapachowe,
- perfumeryjnym oraz farmaceutycznym – jako składniki aktywne syropów, tabletek, maści czy kremów leczniczych [1, 2, 3].

Aplikacja może odbywać się zewnętrznie (czyli przez inhalację) bądź bezpośrednio na skórę [4].

Olejki eteryczne są produktami tzw. metabolizmu wtórnego roślin. Głównymi ich składnikami są terpeny, czyli oligomery izoprenu. Pod względem chemicznym olejki eteryczne to skomplikowane, wieloskładnikowe mieszaniny związków mono- i seskwiterpenowych. Substancje te należą do takich grup chemicznych związków, jak: alkohole, ketony, aldehydy, estry czy etery. W ich składzie niekiedy można znaleźć związki chemiczne, które zawierają azot lub siarkę. Ciekawą cechą charakterystyczną olejków jest to, że w skład jednego może wchodzić kilkanaście bądź kilkadziesiąt związków charakteryzujących się różnymi stężeniami i właściwościami [1, 5]. Zróżnicowanie składu chemicznego tych substancji wpłynęło na szeroki zakres ich aktywności biologicznej. Gatunek, odmiana rośliny, warunki środowiska wpływające na rozwój, metody izolacji oraz czas zbioru to niewątpliwie jedne z głównych czynników mających późniejszy wpływ na stężenie składników danego olejku eterycznego [6, 7].

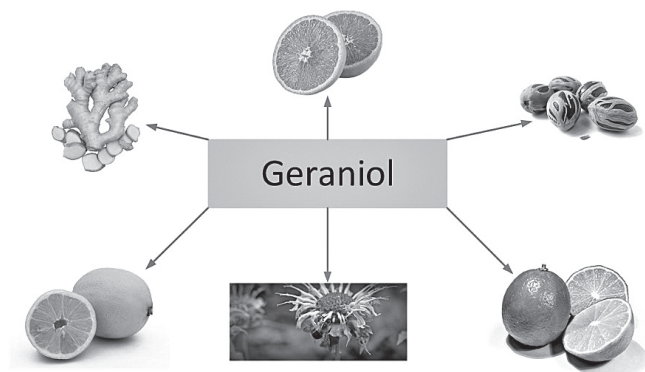
Geraniol (*trans*-3,7-dimetyloookta-2,6-dien-1-ol, $C_{10}H_{18}O$) to jeden ze składników licznych grup olejków eterycznych (ryc. 1), charakteryzujący się słodkim, kwiatowym (różanym) zapachem, z nutą owoców cytrusowych. Znalazł on zastosowanie jako składnik szamponów, kremów, pudrów, perfum i mydeł toaletowych, ale również środków czyszczących i detergentów.



RYCINA 1. Wzór strukturalny geraniolu

Z danych literaturowych wynika, że jego światowa produkcja przekracza 1000 ton/rok [8, 9, 10, 11]. Jego obecność została potwierdzona w 33% kosmetyków naturalnych, 41% detergentów oraz 76% dezodorantów [12].

Geraniol jest także komponentem wielu olejków eterycznych otrzymywanych m.in. z cytryny, imbiru, pomarańczy, limonki czy gałki muszkatołowej [13] – rycina 2. W przemyśle jest pozyskiwany z takich roślin, jak: *Monarda fistulosa* (pyszogłównka dęta – ryc. 2), *Pelargonium graveolens* [11], *Cymbopogon martinii* var *motia* [13], *Cymbopogon winterianus* Jowitt, syn. *Cymbopogon nardus* L., *Cymbopogon winterianus* i *Cymbopogon jawarancusa* [1].



RYCINA 2. Naturalne źródła geraniolu

Często geraniol jest mylony ze swoim izomerem *cis* – nerolem, związkiem, który również ma liczne zastosowania. Różnica w budowie tych dwóch bardzo cennych związków polega na tym, że w geraniolu grupa $-CH_2OH$ jest położona w pozycji *trans*, natomiast w nerolu w pozycji *cis* [8].

Geraniol to nie tylko związek zapachowy, jest on również aktywny biologicznie, a jego różnorodne działanie biologiczne zostało szczegółowo omówione w dalszej części artykułu.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA

Wiele badań, które zostały przeprowadzone z udziałem związków terpenowych wyizolowanych z olejków eterycznych, wykazało ich bakteriobójcze oraz bakteriostatyczne działanie. Są to m.in. związki, które mają zdolność do rozpuszczania się w rozpuszczalnikach, tłuszczach, olejach, przez co z łatwością mogą przenikać przez błonę oraz ścianę komórkową mikroorganizmów, zakłócając tym samym jednolitość ich struktur.

Koagulacja cytoplazmy to jeden z mechanizmów toksyczności olejków eterycznych skierowany przeciwko bakteriom [14, 15] oraz przede wszystkim plazmogamia błony komórkowej, która powoduje nadmierną utratę jonów m.in. wodoru oraz potasu, co w rezultacie obniża potencjał błonowy [15, 16, 17, 18, 19]. Zarówno defekty ściany, jak i błony komórkowej ostatecznie prowadzą do lizy komórki bakterii, czyli do rozpadu obłonionych elementów komórki [15, 20, 21].

Cytotoksyczne działanie olejków eterycznych, zwłaszcza izolowanych z nich terpenów, można było zaobserwować dla wielu rodzajów bakterii Gram-dodatnich, mniej dla Gram-ujemnych, co najprawdopodobniej można wytłumaczyć różnicami, jakie występują w budowie ich ścian komórkowych [16].

Badacze z Japonii udowodnili, że największą aktywność wśród terpenów, wobec standardowego szczepu *S. aureus* i szczepu izolowanego klinicznie, wykazywał farnesol. Jeżeli chodzi o aktywność przeciwbakteryjną innych związków, to maleje ona w szeregu nerolidol > plaunotol > monoterpenu typu: linalol, nerol, geraniol czy cytronelol [22]. Spośród terpenów, które powszechnie można spotkać w składzie roślinnych olejków eterycznych, substancjami o najszerszym zakresie działania okazały się: tymol, karwakrol, myrcen, α -terpineol, 1,8-cyneol, α -terpinen, terpinen-4-ol, eugenol, linalol, tujon, Δ^3 -karen, cytral, nerol, geraniol, menton, β -pinen, α -pinen, borneol, sabinen, γ -terpinen, limonen, β -kariofilen i p-cymen [20].

Chen i Viljoen prowadzili badania na pozyskanych ze środowiska szpitalnego oraz z żywności szczepach bakterii, takich jak: *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, wykorzystując do tego 96 różnych olejków oraz 23 składniki olejkowe. Stwierdzili, że alkohole monoterpene, jak: linalol, nerol, cytronellol i geraniol, wykazują większe właściwości przeciwbakteryjne niż przeciwrzybiczne. Związkiem wykazującym największą aktywność wobec *E. coli*, *S. enterica* i *L. monocytogenes* był geraniol [9].

Inne badania poświęcone zostały sprawdzeniu aktywności przeciwbakteryjnej geraniolu przeciwko *Salmonella typhimurium*. Okazało się, że geraniol powodował hamowanie wzrostu szczepu *E. coli* (ETEC), który rocznie przyczynia się do wystąpienia ok. 200 mln przypadków biegunki i do ok. 380 tys. zgonów [11].

Kolejne badania pokazały hamującą aktywność geraniolu w stosunku do mikroorganizmów chorobotwórczych, jak: *Cryptococcus neoformans*, *Haemophilus influenzae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*, które są odpowiedzialne za namnażanie się lekoopornych zakażeń wirusów HIV.

Geraniol wykazał również zwiększoną aktywność w stosunku do prątków *Mycobacterium tuberculosis*, które odpowiedzialne są za gruźlicę, a także w stosunku do grzybów drożdżoidalnych – *Saccharomyces cerevisiae*. Jego działanie to proces składający się z dwóch etapów:

- pierwszy polega na wnikięciu do warstwy lipidowej błony komórkowej i zakłóceniu jej prawidłowej pracy,
- drugi prowadzi do akumulacji związku w błonie komórkowej, powodując zaburzenie przepływu przez nią jonów i w konsekwencji zahamowanie rozwoju tego drobnoustroju [11].

Inną ciekawą cechą geraniolu jest to, że może on hamować rozwój chorobotwórczego szczepu grzybów drożdżoidalnych – *Candida albicans*, odpowiedzialnych za infekcje pochwy. Przemycanie jej roztworem o stężeniu 0,0025% geraniolu powoduje znaczący spadek liczby żywych komórek [11].

Zarówno olejek z *Pelargonium graveolens*, jak i geraniol wykazują znaczącą aktywność z antybiotykami w stosunku do mikroorganizmów, dokładniej w połączeniu z ketokonazolem przeciw *Trichophyton schoenleinii* i *T. soudanense* oraz w połączeniu z norfloksacyną przeciw *Bacillus cereus* i *Staphylococcus aureus*. Olejek eteryczny *Helichrysum italicum*, którego aktywnym składnikiem był geraniol, powodował zwiększenie skuteczności antybiotyków β -laktamowych, chinoliny i chloramfenikolu [11].

AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA

Okazało się, że geraniol wykazuje także działanie przeciwko wielu ludzkim nowotworom [11], w tym jelita grubego. Działanie to jest związane z pobudzaniem do śmierci komórek nowotworowych w wyniku zmniejszenia poziomu białka Bcl-2, którego wzrost występuje w początkowych fazach procesu nowotworowego [23, 24].

Aktywność geraniolu badana była także na hodowli linii komórkowej Caco-2. Podczas badań zaobserwowano zahamowanie cyklu komórkowego w fazie S wskutek obniżenia aktywności dekarboksylazy ornityny i zahamowania syntezy DNA. Geraniol przyczyniał się także do akumulacji N-acetylospermidyny [24].

Działanie przeciwnowotworowe geraniolu zbadane zostało również na komórkach linii ludzkiego raka wątroby HepG2. Badania dowiodły, że powoduje on zahamowanie aktywności wątrobowej reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA – enzymu znanego u ssaków [25].

Jin i wsp. w swoich pracach skupili się na badaniach dotyczących wpływu geraniolu na rozwój ludzkiego raka trzustki, przeprowadzonych z wykorzystaniem komórek BXP-3. Wynika z nich, że geraniol powoduje kurczenie się jądra komórkowego i kondensację chromosomów, co sugeruje, że może on hamować odbudowywanie się komórek nowotworowych przez pobudzanie ich do apoptozy, czyli naturalnej śmierci. Związek ten zwiększał także przeciwnowotworowe działanie gemcytabiny, którą stosuje się w leczeniu zaawansowanego raka trzustki (wadą stosowania tego leku jest to, że ze względu na naturalną lub nabytą odporność na niego zaledwie u ok. 20% pacjentów obserwuje się pozytywny efekt terapeutyczny) [8, 25, 26].

Znaczący wpływ na rozwój nowotworów skóry mają m.in. stany zapalne, różne czynniki kancerogenne obecne w środowisku, napromieniowanie UV, a także reaktywne formy tlenu [27]. Przeprowadzone do tej pory badania dowodzą, że geraniol wykazuje właściwości przeciwpalne oraz przeciwutleniające. Uważa się, że dzięki temu może on zapobiegać rozwojowi guza nowotworowego w skórze, który jest wywołany przez octan 12-O-tetradekanoiloforbolu (TPA) [28]. Miejscowe podanie tego związku aktywuje stan zapalny przez wywołanie

obrzęku, rozrost komórek i ekspresję enzymu cyklooksygenazy 2 w komórkach naskórka, który reguluje syntezę prostaglandyny E2 z kwasu arachidonowego. Prowadzone badania wskazują także, że geraniol zwiększa naturalny proces śmierci komórek w nowotworach skóry wywołanych pod wpływem TPA, zmniejszając wytwarzanie antyapoptotycznego białka Bcl-2 i zwiększając jednocześnie syntezę proapoptotycznego białka Bax [27].

W badaniach przeprowadzonych przez Kim i wsp. udowodniono aktywność geraniolu w hamowaniu rozwoju komórek odpowiedzialnych za raka gruczołu krokowego PC-3, która przyczyniała się do ich naturalnej śmierci [29, 30].

WNIOSKI

Jak widać, współczesna medycyna poszukuje coraz to nowych sposobów leczenia wielu chorób infekcyjnych, w tym bakteryjnych i wirusowych, a także pasożytniczych oraz grzybiczych. Szeroki zakres aktywności biologicznej i farmakologicznej geraniolu powoduje, że w niedalekiej przyszłości może się okazać dobrą alternatywą dla środków syntetycznych powszechnie stosowanych w lecznictwie (ryc. 3).



RYCINA 3. Możliwe drogi wykorzystania geraniolu w medycynie

Inne przyszłościowe kierunki zastosowań geraniolu w medycynie to użycie tego związku jako substancji zwiększającej zdolność przenikania substancji leczniczych w przezskórnych (transdermalnych) systemach dostarczania leków [9]. Wykazano również działanie antyoksydacyjne geraniolu (hamuje utlenianie biomolekuł przez wolne rodniki), co może zostać wykorzystane w leczeniu takich chorób, jak: arterioskleroza (miażdżyca), choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, cukrzyca i astma [9, 31, 32, 33, 34, 35].

PIŚMIENNICTWO

- Trytek M, Paduch R, Fiedurek J, Kandefer-Szerszeń M. Monoterpeny – stare związki, nowe zastosowania i biotechnologiczne metody ich otrzymywania. *Biotechnologia* 2007;1(76):135-55.
- Burt S. Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. *Int J Food Microbiol* 2004;94(3):223-53. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022.
- Nowak G, Nawrot J. Surowce roślinne i związki naturalne stosowane w chorobach układu oddechowego. *Herba Polonica* 2009;55(4):178-213.
- Stevensen CJ. Aromatherapy in dermatology. *Clin Dermatol* 1998; 16(6):689-94.
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effect of essential oils – a review. *Food Chem Toxicol* 2008;46(2):446-75. doi: 10.1016/j.fct.2007.09.106.
- Angioni A, Barra A, Coroneo V, Dessi S, Cabras P. Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. *J Agric Food Chem* 2006;54(12):4364-70. doi: 10.1021/jf0603329.
- Masotti V, Juteau F, Bessière JM, Viano J. Seasonal and phenological variations of the essential oil from the narrow endemic species *Artemisia molinieri* and its biological activities. *J Agric Food Chem* 2003;51(24):7115-21. doi: 10.1021/jf034621y.
- Mączka W, Wińska K, Grabarczyk M, Anioł M. Właściwości biologiczne geraniolu. *Post Fitoter* 2016;17(1):39-43.
- Chen W, Viljoen AM. Geraniol – a review of a commercially important fragrance material. *South African J Botany* 2010;76(4):643-51. doi: 10.1016/j.sajb.2010.05.008.
- Babar A, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils in aromatherapy: A systematic review. *Asian Pac J Trop Biomed* 2015;5(8):601-11. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.05.007.
- Lapczynski A, Bhatia SP, Foxenberg RJ, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on geraniol. *Food Chem Toxicol* 2008;46(11):60-70. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.048.
- Hagvall L, Karlberg AT, Christensson JB. Contact allergy to air-exposed geraniol: clinical observations and report of 14 cases. *Contact Dermatitis* 2012;67(1):20-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02079.x.
- Madankumar A, Jayakumar S, Gokuladhas K, Rajan B, Raghunandhakumar S, Asokkumar S, et al. Geraniol modulates tongue and hepatic phase I and phase II conjugation activities and may contribute directly to the chemopreventive activity against experimental oral carcinogenesis. *Eur J Pharmacol* 2013;705(1-3):148-55. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.048.
- Gardner JF, Peel MM. Principles of chemical disinfection. In: Gardner JF, Peel MM, editors. *Introduction to sterilization, disinfection and infection control*. London: Churchill Livingstone; 1991. p. 170-92.
- Gustafson JE, Liew YC, Chew S, Markham JL, Bell HC, Wyllie SG, et al. Effects of tea tree oil on *Escherichia coli*. *Lett Appl Microbiol* 1998;26(3): 194-8.
- Helander IM, Alakomi HL, Latva-Kala K, Mattila-Sandholm T, Pol I, Smid EJ, et al. Characterization of the reaction of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. *J Agric Food Chem* 1998;46(9):3590-5. doi: 10.1021/jf980154m.
- Sikkema J, de Bont JAM, Poolman B. Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J Biol Chem* 1994;269(11):8022-8.
- Sikkema J, de Bont JAM, Poolman B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol Rev* 1995;59(2):201-22.
- Viuda-Martos M, Navajas YR, Zapata ES, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. Antioxidant activity of essential oils of five spice plants widely used in a Mediterranean diet. *Flavour Fragr J* 2010;25(1):13-9. doi: 10.1002/ffj.1951.
- Oussalah M, Caillet S, Lacroix M. Mechanism of action of Spanish oregano, Chinese cinnamon, and savory essential oils against cell membranes and walls of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*. *J Food Prot* 2006;69(5):1046-55.
- Ultea A, Kets EPW, Smid EJ. Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Appl Environ Microbiol* 1999;10(65):4606-10.
- Hada T, Shiraishi A, Furuse S, Inoue Y, Hamashima H, Matsumoto Y, et al. Inhibitory effects of terpenes on the growth of *Staphylococcus aureus*. *Nat Med* 2003;57(6):64-7.
- Dorman HJD, Figueiredo AC, Barroso JG, Deans SG. In vitro evaluation of antioxidant activity of essential oils and their components. *Flavour Fragr J* 2000;15(1):12-6. doi: 10.1002/(SICI)1099-1026(200001/02)15:1<12::AID-FFJ858>3.0.CO;2-V.
- Carnesechi S, Schneider Y, Ceraline J, Duranton B, Gosse F, Seiler N, et al. Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and

- polyamine biosynthesis in human colon cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(1):197-200.
25. Shoff SM, Grummer M, Yatvin MB, Elson CE. Concentration-dependent increase of murine p388 and b16 population doubling time by the acyclic monoterpene geraniol. *Cancer Res* 1991;51(1):37-42.
26. Jin X, Sun J, Miao X, Liu G, Zhong D. Inhibitory effect of geraniol in combination with gemcitabine on proliferation of BXP-3 human pancreatic cancer cells. *J Int Med Res* 2013;41(4):993-1001. doi: 10.1177/0300060513480919.
27. Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, Alam MS. Geraniol inhibits murine skin tumorigenesis by modulating COX-2 expression, Ras-ERK1/2 signaling pathway and apoptosis. *J Appl Toxicol* 2013;33(8):828-37. doi: 10.1002/jat.2739.
28. Khan AQ, Khan R, Qamar W, Lateef A, Rehman MU, Tahir M, et al. Geraniol attenuates 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced oxidative stress and inflammation in mouse skin: Possible role of p38 MAP kinase and NF- κ B. *Exp Mol Pathol* 2013;94(3):419-29. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.01.006.
29. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, et al. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;407(1):129-34. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.124.
30. Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. Melissa officinalis oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine* 2008;15(9):734-40. doi: 10.1016/j.phymed.2008.04.018.
31. Tiwari M, Kakkar P. Plant derived antioxidants – geraniol and camphene protect rat alveolar macrophages against t-BHP induced oxidative stress. *Toxicol In Vitro* 2009;23(2):295-301. doi: 10.1016/j.tiv.2008.12.014.
32. El-Bassassy HM, Elberry AA, Ghareib SA. Geraniol improves the impaired vascular reactivity in diabetes and metabolic syndrome through calcium channel blocking effect. *J Diabetes Complications* 2016;30(6):1008-16. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.006.
33. Wang X, Zhao S, Su M, Sun L, Zhang S, Wang D, et al. Geraniol improves endothelial function by inhibiting NOX-2 derived oxidative stress in high fat diet fed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;474(1):182-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.04.097.
34. Crespo R, Wei K, Rodenak-Kładniew B, Mercola M, Ruiz-Lozano P, Hurtado C. Effect of geraniol on rat cardiomyocytes and its potential use as a cardioprotective natural compounds. *Life Sci* 2017;172(3):8-12. doi: 10.1016/j.lfs.2017.01.008.
35. Siddique YH, Naz F, Jyoti S, Ali F, Rahul AF, Khanam S. Protective effect of geraniol on the transgenic Drosophila model of Parkinson disease. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016;43(4):225-31. doi: 10.1016/j.etap.2016.03.018.