

Pruebe [PMC Labs](#) y díganos lo que piensa. [Obtenga más información](#) .



International Journal of
Molecular Sciences



[Int J Mol Sci.](#) 2018 Jul; 19 (7): 1966.

PMCID: PMC6073409

Publicado en línea el 5 de julio de 2018. Doi: [10.3390 / ijms19071966](https://doi.org/10.3390/ijms19071966)

PMID: [29976894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976894/)

Actividades biológicas y seguridad de *Citrus* spp. Aceites esenciales

[Noura S. Dosoky](#)¹ y [William N. Setzer](#)^{1, 2, *}

¹ Centro de Investigación de Plantas Aromáticas, 230 N 1200 E, Suite 102, Lehi, UT 84043, EE. UU.

ndosoky@aromaticplant.org

² Departamento de Química, Universidad de Alabama en Huntsville, Huntsville, AL 35899, EE. UU.

* Correspondencia: wsetzer@chemistry.uah.edu ; Tel .: + 1-256-824-6519

Recibido el 6 de junio de 2018; Aceptado el 3 de julio de 2018.

[Copyright](#) © 2018 por los autores.

Licenciatario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

Los frutos cítricos han sido un cultivo de importancia comercial durante miles de años. Además, los aceites esenciales de *cítricos* son valiosos en las industrias de perfumes, alimentos y bebidas, y también han disfrutado de su uso como aromaterapia y agentes medicinales. Esta revisión resume las importantes actividades biológicas y las consideraciones de seguridad de los aceites esenciales de naranja dulce (*Citrus sinensis*), naranja amarga (*Citrus aurantium*), neroli (*Citrus aurantium*), petitgrain de naranja (*Citrus aurantium*), mandarina (*Citrus reticulata*), limón (*Citrus limon*), lima (*Citrus aurantifolia*), pomelo (*Citrus × paradisi*), bergamota (*Citrus bergamia*), Yuzu (*Citrus junos*) y kumquat (*Citrus japonica*).

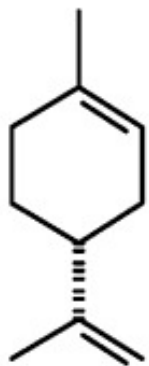
Palabras clave: naranja dulce, naranja amarga, neroli, petitgrain de naranja, mandarina, limón, lima, pomelo, bergamota, yuzu, kumquat

1. Introducción

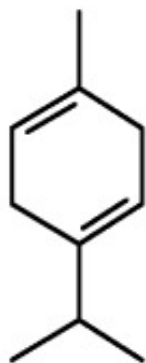
El género *Citrus* (Rutaceae) es uno de los cultivos antiguos, más comercializados y más populares. Los primeros registros de su cultivo se remontan al 2100 a. C. [1]. El origen de los *cítricos* sigue siendo controvertido; sin embargo, se cree que se originó en el sudeste asiático [2]. *Los cítricos* se cultivan ampliamente en todo el mundo por sus numerosos beneficios para la salud. *Los cítricos* se consumen como postre de fruta fresca o se utilizan para hacer zumos y mermeladas. Son una excelente fuente de vitaminas, especialmente vitamina C. Procesamiento *Los frutos cítricos* generan una cantidad significativa de desechos (cáscaras, semillas y pulpas), que representan el 50% de la fruta [3]. *Los desechos de los cítricos* son una fuente valiosa de *d* -limoneno, flavonoides, carotenoides, fibras

dietéticas, azúcares solubles, celulosa, hemicelulosa, pectina, polifenoles, ácido ascórbico, metano y aceites esenciales [[4](#) , [5](#) , [6](#)]. Curiosamente, el aceite esencial (AE) es el subproducto más vital del procesamiento de *cítricos* . Los AO *cítricos* se utilizan ampliamente como aditivos alimentarios naturales en varios productos alimenticios y bebidas [[7](#)] porque se han clasificado como generalmente reconocidos como seguros (GRAS) [[8](#)]. Además, *Citrus* Los AE se utilizan como conservantes naturales debido a su amplio espectro de actividades biológicas, incluidos los efectos antimicrobianos y antioxidantes [[9](#)]. Se cree que la presencia de terpenos, flavonoides, carotenos y cumarinas es responsable de las fuertes actividades antioxidantes y antimicrobianas [[10](#) , [11](#) , [12](#) , [13](#) , [14](#)]. Debido a su agradable olor refrescante y rico aroma, los EO *cítricos* también se utilizan en ambientadores, productos de limpieza para el hogar, perfumes, cosméticos y medicamentos.

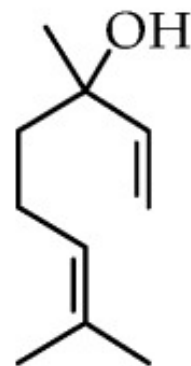
Debido a su gran importancia económica, numerosos estudios han investigado la composición química de los aceites esenciales de piel, hojas y flores de diferentes especies de *cítricos* . Cabe señalar que existe una gran variación en la composición química de los aceites de *cítricos* debido a diferencias de origen, antecedentes genéticos, estación, clima, edad, etapa de maduración, método de extracción, etc. [[15](#) , [16](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#)]. Los componentes volátiles clave se presentan en [Figura 1](#) . Los AE de naranja dulce, naranja amarga, mandarina y pomelo son ricos en monoterpenos, siendo el componente principal el *d* -limoneno (65,3–95,9%) ([tabla 1](#)) [[8](#)]. Los principales componentes del aceite esencial de hoja de naranja amarga son el acetato de linalilo y el linalol [[16](#)], mientras que el OE de la flor contiene linalol como componente principal, seguido de *d* -limoneno y acetato de linalilo [[20](#)]. Algunos de los EO *cítricos* se preparan por expresión, lo que da como resultado la presencia de componentes no volátiles ([Figura 2](#)) que pueden causar fotosensibilidad e irritación de la piel [[8](#)]. Los porcentajes de estos constituyentes no volátiles en los aceites expresados se dan en [Tabla 2](#) .



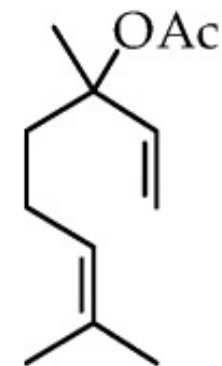
d-Limonene



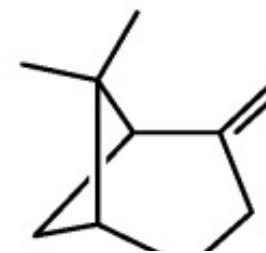
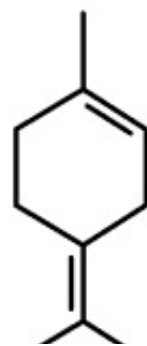
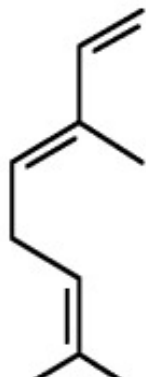
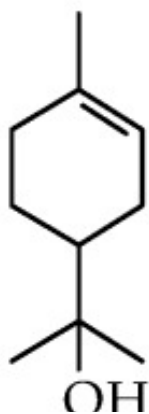
γ -Terpinene



Linalool



Linalyl acetate



[Figura 1](#)

Estructuras químicas de componentes volátiles clave en aceites esenciales de *cítricos* .

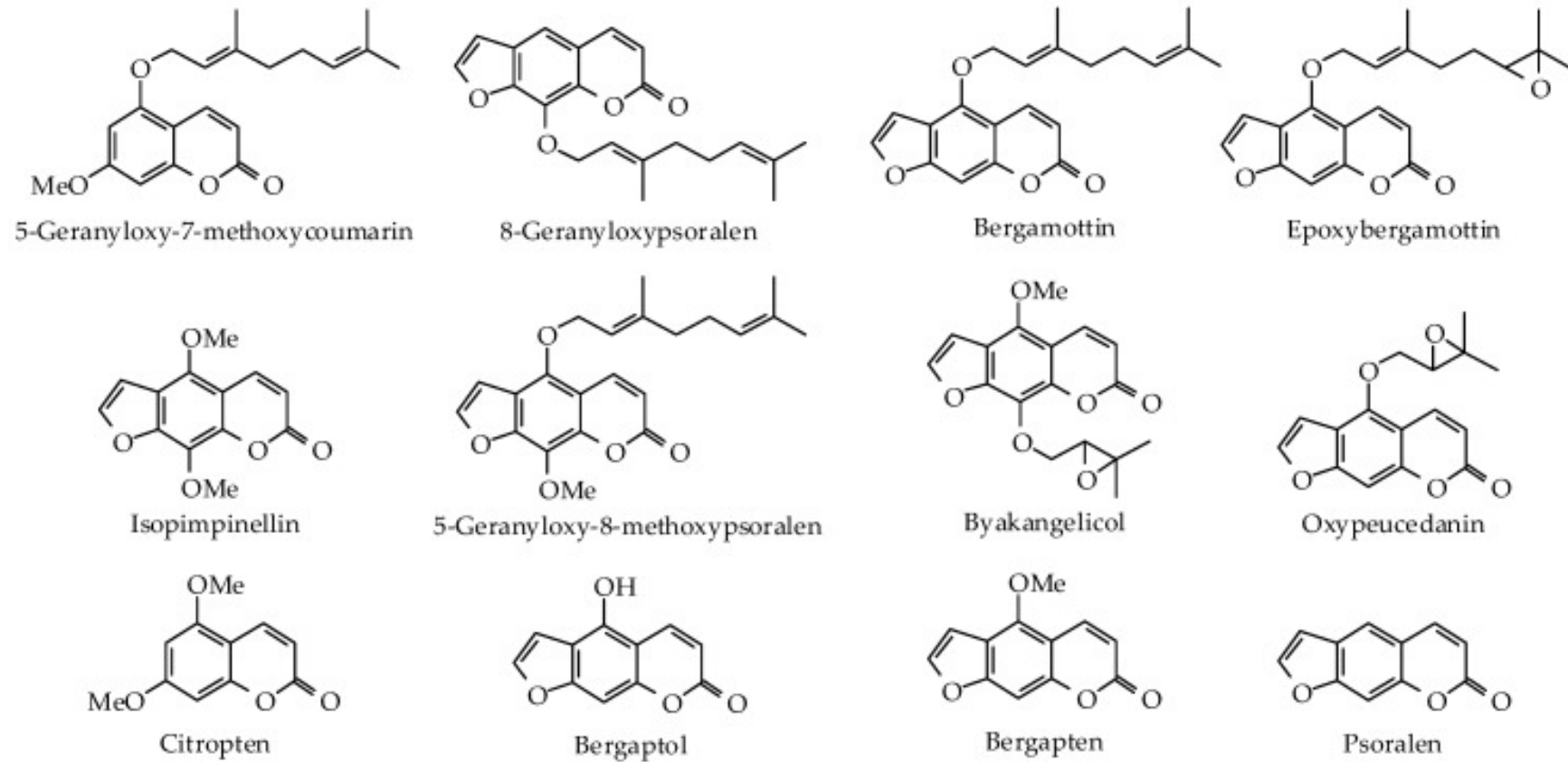


Figura 2

Estructuras químicas de componentes no volátiles clave en aceites esenciales *cítricos* expresados .

tabla 1

Principales componentes volátiles en aceites esenciales de diferentes *Citrus* spp.

EO cítrico		Naranja dulce [8 , 21]	Naranja amarga [8]	Neroli (egipcio) [8]	Petitgrain [8]	Mandarín [8]	Limón (D) [8]	Li (E)
Parte de la planta		Cáscara de fruta	Cáscara de fruta	Flor	Hoja	Cáscara de fruta	Cáscara de fruta	Cá de
Composición del aceite esencial	<i>d</i> -limoneno	83,9–95,9%	89,7–94,7%	6,0–10,2%	0,4–8,0%	65,3–74,2%	64,0–70,5%	50–76
	Linalol	0–5,6%	0,1–2,0%	43,7–54,3%	12,3–24,2%			
	Acetato de linalilo			3,5–8,6%	51,0–71,0%			
	β -pineno			3,5–	0,3–2,7%	1,4–2,1%	8,2–	6–

[Abrir en una ventana separada](#)

D = destilado; Ex = Expresado; FCF = Libre de furanocumarina.

Tabla 2Componentes no volátiles de algunos aceites *cítricos* expresados .

Componentes no volátiles	Naranja amarga [8 , 26]	Limón [8]	Lima [8 , 26]	Toronja [8 , 26]	Bergamota [8 , 24 , 25]	Bergamota (FCF) [8 , 24]	Mandarín [8]
Bergamotina	-	0,16– 0,54%	1,7– 3,0%	<0,11%	0,68-2,75%	0-1,625%	0–0,001%
Bergapten	0.035– 0.073%	0,0001– 0,035%	0,17– 0,33%	0.012– 0.19%	0,11–0,33%	0–0,0091%	0– 0,0003%
Oxipeucedanina	-	0.09– 0.82%	0,02– 0,3%	-	-	-	-
5-geranoxi-7- metoxicumarina	-	0,18- 0,28%	1,7– 3,2%	-	0.08–0.68%	0–0,19%	-
Citropten	-	0,05- 0,17%	0,4– 2,2%	-	0.01–0.35%	0–0,0052%	-

[Abrir en una ventana separada](#)

FCF = Libre de furanocumarina.

El objetivo de esta revisión es resumir las actividades biológicas notificadas y la seguridad de los aceites esenciales de naranja dulce (*Citrus sinensis* L.), naranja amarga (*Citrus aurantium* L.), neroli (*Citrus aurantium* L.), petitgrain de naranja (*Citrus aurantium*). L.), mandarina (*Citrus reticulata* Blanco), limón (*Citrus limon* Osbeck), lima (*Citrus aurantifolia*), pomelo (*Citrus × paradisi* Macfady), bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poit), Yuzu (*Citrus junos* Sieb. Ex Tanaka) y kumquat (*Citrus japonica* Thunb).

2. Propiedades biológicas

Un resumen de las actividades biológicas de diferentes aceites esenciales de *cítricos* se presenta en [Tabla 3](#).

Tabla 3

Actividades biológicas de diferentes aceites esenciales de *cítricos* .

Aceite esencial	Actividad biológica	Árbitro.
Naranja dulce	Anticancerígeno	[28 , 29]
	Relajante	[30]
	Ansiolítico	[31 , 32 , 33]
	Alivio del dolor	[34]
	Supresor de hepatocarcinogénesis	[35]
	Antitumoral	[36]
	Antioxidante	[37]
	Conservante de alimentos	[38]
	Tratamiento del acné (con aceite de albahaca)	[39]
Antibacteriano	[40 , 41 , 42 , 43]	

[Abrir en una ventana separada](#)

2.1. Aceite esencial de naranja dulce (*Citrus sinensis* L.)

El EO de naranja dulce mostró potencial anticancerígeno al inducir la apoptosis en células de leucemia humana (HL-60) [28] y células de cáncer de colon humano [29], e inhibiendo la angiogénesis y la metástasis [29]. Estimulación olfativa con EO naranja inducida por relajación fisiológica y psicológica. La inhalación de AE naranja durante 90 s provocó una disminución significativa de la concentración de oxihemoglobina en la corteza prefrontal derecha del cerebro, lo que aumenta las sensaciones de comodidad, relajación y naturalidad [30]. El olor a naranja dulce disminuye los síntomas de ansiedad y mejora el estado de ánimo [31]. El aceite mostró una fuerte actividad ansiolítica en ratas Wistar [32]. Cuando las pacientes dentales fueron expuestas a un olor a naranja dulce difundido en la sala de espera antes de un procedimiento dental, mostraron niveles más bajos de estado de ansiedad en comparación con los pacientes de control que estuvieron expuestos solo al aire [33]. El AE de naranja dulce en combinación con jengibre y acompañado de un masaje fue eficaz para aliviar el dolor de rodilla de moderado a severo entre los ancianos de Hong Kong [34]. Además, el AE de naranja dulce suprimió las lesiones hepáticas preneoplásicas durante la hepatocarcinogénesis inducida por *N*-nitrosodietilamina (DEN) en ratas al restaurar el fenotipo normal y regular al alza los complejos de unión [35]. Las inyecciones de AE naranja en ratones 24 h después de las inyecciones subcutáneas con dibenzo- [α] -pireno (DBP) redujeron la incidencia de tumores a menos del 50% después de 30 semanas [36]. Además, se informó que el aceite tiene una buena actividad de eliminación de radicales [37], principalmente debido al alto contenido de *d*- limoneno [12 , 13]. Se utiliza en combinación con aceite de tomillo para mejorar los rasgos de calidad de la carne de pollo marinada [38]. Además, las formulaciones a base de aceites de naranja y albahaca fueron eficaces para tratar el acné [39]. Se observó una mejoría de la afección del acné con un 43 a 75% de eliminación de las lesiones. Cabe señalar que hubo algunos efectos secundarios, como ardor y enrojecimiento, que desaparecieron a los pocos minutos de completar la aplicación [39]. Se informó que el EO de naranja dulce inhibe el crecimiento de varias bacterias, incluidas *Staphylococcus aureus* , *Listeria monocytogenes* , *Vibrio parahaemolyticus* , *Salmonella typhimurium* , *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* [40 , 41 , 42 , 43], así como varias especies de hongos, como *Aspergillus*

flavus, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporum*, *Helminthosporium oryzae*, *Penicillium chrysogenum*, *P. verrucosum* y *Trichoderma viride* [10 , 44 , 45]. También mostró buenos efectos anti-aflatoxigénicos (inhibió la aflatoxina B₁) a 500 ppm [44]. Además, tiene una intensa actividad larvicida contra el vector de la malaria, *Anopheles labranchiae* [46], y el vector de la fiebre amarilla y el dengue, *Aedes aegypti* [47]. El AE de naranja dulce es un potente fumigante contra las moscas domésticas, las cucarachas y los mosquitos [48 , 49]. Puede utilizarse para controlar termitas subterráneas [50]. También es un agente antihelmíntico eficaz contra los nematodos gastrointestinales; cinco veces más eficaz en huevos de *Haemonchus contortus* que en AE del árbol del té [51]. Además, el EO de naranja dulce actuó como un promotor del crecimiento, aumentó la inmunidad y mejoró la resistencia a las enfermedades *Streptococcus iniae* en Tilapia [52].

2.2. Aceite esencial de naranja amarga (*Citrus aurantium* L.)

El AE de naranja amarga se utiliza como sedante e hipnótico suave por sus efectos calmantes, calmantes y relajantes motores [53]. También mejora el tiempo de sueño y se utiliza para tratar el insomnio [54]. El olor a naranja amarga disminuye los síntomas de ansiedad, mejora el estado de ánimo y crea una sensación de bienestar [53]. Mostró una fuerte actividad ansiolítica en roedores sin ningún deterioro motor, incluso después de 15 días consecutivos de tratamiento [55]. Aumentó las interacciones sociales para las ratas (tiempo dedicado a la interacción social activa) y aumentó el tiempo de exploración en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado (EPM) [55]. También fue eficaz para tratar los síntomas de ansiedad en pacientes con leucemia mieloide crónica antes de la recogida de material medular [56]. Ejerció sus efectos ansiolíticos regulando los receptores de serotonina (5-HT) en ratas [57] y sus efectos antidepresivos a través del sistema monoaminérgico en ratones [58]. Además, el AE de naranja amarga fue eficaz para reducir la gravedad del dolor y la ansiedad del trabajo de parto en la primera etapa en mujeres primíparas [59], así como para aliviar el dolor de rodilla moderado y severo [34]. El AE de naranja amarga se utiliza como agente

anticonvulsivo y anticonvulsivo natural. Se ha utilizado para tratar la epilepsia y las convulsiones [54]. Se ha informado que tiene un efecto antiespasmódico y mejora el deseo sexual [59]. Debido a la presencia de limoneno, el AE de naranja amarga posee sus acciones gastroprotectoras y cicatrizantes de úlceras al aumentar la producción gástrica de moco, que es útil como intervención secundaria en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas [60]. Se utiliza como tratamiento para trastornos digestivos como digestión lenta, estreñimiento, flatulencias, problemas gástricos, etc. [53]. El AE de naranja amarga suprimió las lesiones hepáticas preneoplásicas durante la hepatocarcinogénesis inducida por DEN en ratas al restaurar el fenotipo normal y regular al alza los complejos de unión [35]. El AE de naranja amarga mostró una buena actividad captadora de radicales [53], en gran parte debido al alto contenido de *d*-limoneno [12 , 13] y su forma microencapsulada, que fue eficaz para reducir el estrés oxidativo en ratas con otitis media aguda [61]. Debido a sus propiedades de eliminación de radicales libres, el extracto de naranja amarga mostró efectos nefroprotectores contra el daño renal inducido por gentamicina [62]. La actividad antibacteriana del AE de naranja amarga se manifestó inhibiendo el crecimiento de *Listeria innocua* , *Salmonella enterica* , *Escherichia coli* , *Pseudomonas fluorescens* y *Aeromonas hydrophila* [53 , 63 , 64]. También fue eficaz en el control de biopelículas de múltiples especies [65]. Debido a sus efectos antimicrobianos, el AE de naranja amarga se utiliza para tratar resfriados, piel opaca, gripe, encías y boca, y bronquitis crónica, así como un conservante de alimentos [53]. El aceite diluido se utiliza para tratar las espinillas y el acné [53]. Además, EO naranja amarga inhibe el crecimiento de *Penicillium digitatum* y *P. italicum* [15 , 53]. El aceite se mencionó como un tratamiento tópico para las infecciones fúngicas de la piel como la tiña, la tiña inguinal y el pie de atleta [66]. Además, el AE de naranja amarga mostró una potente actividad fumigante y anticolinesterasa contra la mosca blanca de la hoja plateada, *Bemisia tabaci* [67]. También fue eficaz contra las larvas del vector de la malaria, *Anopheles labranchiae* [46].

2.3. Aceite Esencial de Neroli (*Citrus aurantium* L.)

Neroli EO se utiliza como sedante por sus efectos calmantes, calmantes y relajantes motores en centros sanitarios de Puerto Rico, Guatemala, México, Italia, Martinica y España [[55](#)]. Neroli EO es eficaz para las palpitaciones cardíacas resultantes del shock o el miedo [[68](#)]. Similar al aceite de cáscara de fruta, el olor del neroli disminuye los síntomas de ansiedad, mejora el estado de ánimo y crea una sensación de bienestar [[53](#)]. Se demostró que es eficaz para reducir la ansiedad preoperatoria antes de operaciones menores [[69](#)]. Neroli EO redujo las puntuaciones medias de ansiedad en mujeres posmenopáusicas [[70](#)]. Ejerció sus efectos ansiolíticos regulando los receptores 5-HT en ratas [[57](#)]. Neroli EO se utiliza como agente anticonvulsivo y anticonvulsivo natural [[71](#)]. Se ha utilizado para tratar el insomnio, la epilepsia y las convulsiones [[72](#)]. Neroli EO tiene efectos antinociceptivos centrales y periféricos que apoyan las afirmaciones etnomedicinales de su uso en el tratamiento del dolor y la inflamación [[73](#)]. Neroli EO posee una importante actividad antiinflamatoria contra la inflamación aguda y crónica [[73](#)]. Neroli EO es eficaz para reducir el estrés y mejorar el sistema endocrino. La inhalación de AE de neroli ayuda a aliviar los síntomas de la menopausia, reducir la presión arterial y aumentar el deseo sexual en mujeres posmenopáusicas [[74](#)]. También disminuyó los síntomas generales del síndrome premenstrual (SPM) en estudiantes universitarios. Mostró efectos positivos sobre el estado de ánimo, la presión arterial, el dolor, la inflamación, la distensión abdominal y la indigestión, además de sus efectos antidepresivos [[75](#)]. La inhalación del olor a neroli aumenta el deseo sexual [[59](#)]. Neroli EO es un vasodilatador dependiente del endotelio y del músculo liso que puede aliviar los síntomas cardiovasculares. El componente endotelial está mediado por la vía del óxido nítrico a la guanilil ciclasa soluble, mientras que el componente del músculo liso implica la inhibición de la entrada de Ca^{2+} extracelular y la liberación de Ca^{2+} operada por el depósito mediada por la vía de señalización del receptor de rianodina (RyR) [[76](#)]. La inhalación de una mezcla de lavanda, ylang-ylang, mejorana y neroli (20: 15: 10: 2) disminuyó la presión arterial sistólica y diastólica, así como la concentración de cortisol salival en sujetos prehipertensos e hipertensos [[77](#)]. Estos efectos positivos fueron inmediatos y continuos [[77](#)]. Además, el EO de neroli es un potente antioxidante. Mostró una actividad de eliminación de oxígeno singlete del 100% en todas las

concentraciones entre el 0,1 y el 2% [[20](#) , [78](#)]. Curiosamente, el *C. El* extracto de flor de *aurantium* mostró efectos anti-amnésicos y reparadores sobre la memoria, las alteraciones del aprendizaje y los trastornos del comportamiento inducidos por la escopolamina, y tiene el potencial de tratar la enfermedad de Alzheimer [[72](#)]. Neroli EO inhibe el crecimiento de varias bacterias, incluyendo *Bacillus subtilis* , *B. cereus* , *Staphylococcus aureus* , *S. epidermis* , *Enterococcus faecalis* , *Micrococcus luteus* , *Listeria monocytogenes* , *Salmonella enteritidis* , *Escherichia coli* , *Pseudomonas aeruginosa* , y *Klebsiella pneumonia* [[53](#) , [79](#)], así como varios hongos, incluyendo *Aspergillus niger* , *A. flavus* , *A. nidulans* , *A. fumigatus* , *Fusarium graminearum* , *F. oxysporum* , *F. culmorum* y *Alternaria alternata* [[20](#) , [53](#) , [75](#) , [79](#)].

2.4. Aceite esencial de petitgrain de naranja (Citrus aurantium L.)

El petitgrain EO de naranja mostró una notable actividad de eliminación de radicales, superior al aceite de flor (neroli) y el aceite de cáscara de fruta (naranja amarga) de la misma planta [[78](#) , [80](#)]. El potente efecto antioxidante podría atribuirse al alto contenido de *d* -limoneno [[12](#) , [13](#)]. También inhibió el crecimiento de *Bacillus subtilis* , *Staphylococcus aureus* , *Escherichia coli* , *Saccharomyces cerevisiae* , *Mucor ramannianus* y *Fusarium culmorum* [[81](#)].

2.5. Aceite Esencial de Mandarina (Citrus reticulata Blanco)

Citrus reticulata EO mostró un efecto antiproliferativo contra fibroblastos de pulmón embrionario humano (HELf) y mostró efectos protectores contra la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM) en ratas. Se cree que el mecanismo se produce mediante el ajuste del desequilibrio de oxidación y antioxidación, la regulación a la baja de las expresiones del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el ARNm en los tejidos pulmonares, y la reducción del depósito de colágeno y la fibrosis [[82](#)]. *El AE de C. reticulata* mostró una actividad de captación de radicales moderada [[83](#)] debido principalmente al alto contenido de *d* -limoneno [[12](#)]. El aceite de mandarina es bien conocido por sus acciones antibacterianas y antifúngicas de amplio espectro. Inhibe el crecimiento de varias bacterias

incluyendo *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Staphylococcus aureus* [[83](#), [84](#)], así como varios hongos, incluyendo *Penicillium italicum*, *P. digitatum*, *P. chrysogenum*, *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Alternaria alternata*, *Rhizoctonia solani*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporum* y *Helminthosporium oryzae* [[84](#), [85](#), [86](#), [87](#)].

2.6. Aceite esencial de limón (*Citrus limon* Osbeck)

Lemon EO es un calmante natural para el estrés. La inhalación de EO de limón produce efectos antiestrés mediante la modulación de las actividades de 5-HT y dopamina (DA) en ratones [[88](#), [89](#)]. El limón EO mostró efectos citotóxicos contra las células humanas de cáncer de próstata, pulmón y mama [[90](#)]. También indujo apoptosis en células HL-60 debido a la presencia de citral, decanal y octanal [[28](#)]. La administración oral de EO de limón inhibió la neoplasia de pulmones y pre-estómago de ratones hembra inducida por 4- (metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanona (NNK) [[91](#)]. El EO de limón provoca la activación de la actividad del nervio simpático que inerva el tejido adiposo blanco (WAT), lo que aumenta la lipólisis y da como resultado la supresión del aumento de peso corporal [[92](#)]. El EO de limón reduce significativamente los niveles de peroxidación lipídica y el contenido de nitrilo, pero aumenta los niveles reducidos de glutatión (GSH), así como las actividades de superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa en el hipocampo de ratón [[93](#)]. El efecto neuroprotector del AE de limón se atribuye a su notable actividad captadora de radicales [[94](#), [95](#)]. La exposición prolongada (durante 2 semanas) al AE de limón induce cambios significativos en los circuitos neuronales implicados en la ansiedad y el dolor en ratas [[96](#)]. Limón EO mejora la creatividad y el estado de ánimo, y se cree que afecta el ritmo cardíaco [[97](#)]. El efecto analgésico del AE de limón es inducido por la activación relacionada con la dopamina de la corteza cingulada anterior (ACC) y el sistema inhibitor del dolor descendente [[98](#)]. La inhalación de AE de limón reduce la intensidad de las náuseas y los vómitos del embarazo (NVP) en un 33% [[99](#)]. También mostró actividad antiespasmódica [[89](#)]. Lemon EO mejoró significativamente el nivel de atención, la concentración, el rendimiento cognitivo, el estado de ánimo y la memoria de los estudiantes durante el proceso de

aprendizaje [[100](#)]. Las ratas expuestas al AE de limón pudieron encontrar un punto objetivo más rápido que un grupo de control [[89](#)]. Lemon EO es un potenciador de la penetración seguro y eficaz para la administración tópica de vitaminas solubles en agua y en lípidos, que son aspectos críticos para la protección de las formulaciones antienvjecimiento. Mejora significativamente la liberación transepidérmica de α -tocoferol (vitamina E), acetato de retinilo (vitamina A), piridoxina (vitamina B₆) y ácido ascórbico (vitamina C) de las emulsiones tópicas en la epidermis humana reconstruida [[101](#)]. Además, limón EO es un potente antibacteriana contra *Bacillus cereus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus curvatus*, *L. sakei*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudococcus aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter gergoviae*, *E. amnigenus*, *Staphylococcus aureus*, *S. carnosus*, y *S. xylosus* [[102](#), [103](#)], y un fuerte antifúngica frente a *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Penicillium verrucosum*, *P. chrysogenum*, *Kluyveromyces fragilis*, *Rhodotorula rubra*, *Candida albicans*, *Hanseniaspora guilliermondii* y *Debaryomyces hansenii* [[10](#)]. Limón EO tiene efectos repelentes de insectos contra el vector de la malaria, *Anopheles stephensi* [[104](#)]. También mostró una notable actividad acaricida contra *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi*, tanto in vitro como in vivo. Cuando se probó EO de limón al 20% y se aplicó tópicamente sobre las partes infectadas de los conejos una vez a la semana durante cuatro semanas sucesivas, los conejos infectados se recuperaron por completo después de la segunda semana de tratamiento [[105](#)].

2.7. Aceite esencial de lima (*Citrus aurantifolia*)

La cal EO se ha utilizado para aliviar el resfriado común, la gripe, el asma, la artritis y la bronquitis [[111](#), [164](#)]. Podría ser útil en la pérdida de peso y el tratamiento de la obesidad inducida por fármacos y enfermedades relacionadas. Mostró una reducción en el peso corporal y el consumo de alimentos en ratones obesos inducidos por ketotifeno [[106](#)]. Se ha descrito como un potente agente espasmolítico [[107](#), [108](#)]. La cal EO también podría ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ya que es un inhibidor selectivo fuerte de la acetilcolinesterasa y la compratrilcolinesterasa [[109](#)]. Tiene una notable actividad de eliminación de radicales (IC₅₀ = 19,6 μ g / ml) [[109](#)] debido a la alta *d*-contenido

de limoneno [[12](#) , [13](#)]. El OE de cal exhibió efectos antiinflamatorios al reducir la migración celular, la producción de citocinas y la extravasación de proteínas inducida por carragenina [[110](#)]. El OE de lima se utiliza como aromatizante en jarabes y suspensiones [[111](#) , [112](#)]. Además, es un potente antibacteriana contra *Escherichia coli* , *Listeria monocytogenes* , *Bacillus subtilis* , *durans Enterococcus* , *E . hirae* , *Staphylococcus epidermidis* , *S . aureus* , *Enterobacter cloacae* , *Pseudomonas aeruginosa* , *Serratia marcescens* , *Shigella flexnerii* , *Streptococcus faecalis* , *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* , y *Salmonella typhi* [[111](#) , [113](#)]. También inhibe el crecimiento de muchos hongos incluyendo *Colletotrichum gloeosporioides* , *stolonifer Rhizopus* , *Aspergillus niger* , *A . parasiticus* , *Rhizoctonia solani* , *Candida albicans* , y *C . parapsilosis* [[111](#) , [113](#)]. El AE de cal tiene actividad insecticida (contacto, fumigación y actividades de disuasión de la alimentación) contra el gorgojo del maíz, *Sitophilus zeamais* [[114](#)]. Mostró actividades fitotóxicas contra *Avena fatua* L., *Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv, *Allium cepa* L. y *Phalaris minor* Retz [[113](#)].

2.8. Aceite esencial de pomelo (*Citrus × paradisi* Macfady)

Debido a sus efectos contra la obesidad, el EO de la toronja se llama el “amigo de la dieta” [[116](#)]. La fragancia de la toronja EO provoca la activación de la actividad del nervio simpático que inerva el WAT, lo que facilita la lipólisis, y luego da como resultado una supresión del aumento de peso corporal [[92](#) , [115](#)]. Inhibe eficazmente la adipogénesis mediante la inhibición de la acumulación de triglicéridos [[117](#)]. Cuando se mezcla con aceite de pachulí, se sabe que el AE de pomelo reduce los antojos y el hambre, lo que lo convierte en una gran herramienta para perder peso de una manera saludable [[116](#)]. El aroma brillante y refrescante de la toronja EO energiza y eleva los sentidos. EO de pomelo promueve la limpieza del cuerpo y la eliminación de toxinas y exceso de líquidos [[116](#)]. El AE de pomelo fue citotóxico contra las células de cáncer de pulmón y próstata humanas [[90](#)]. También indujo apoptosis en células HL-60 debido a la presencia de citral, decanal y octanal [[28](#)]. Por otra parte, mostró una fuerte actividad antibacteriana contra *Bacillus cereus* , *faecalis Enterococcus* ,

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudococcus* sp., *Thyphimurium Salmonella*, *Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus* [[118](#), [119](#)], y una fuerte actividad antifúngica frente a *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Cladosporium cucumerinum*, *Penicillium digitatum*, *P. italicum*, y *P. chrysogenum* [[118](#), [119](#), [120](#)]. El EO de pomelo fue letal en un 95% para los huevos y las larvas de *Anastrepha fraterculus* y *Ceratitis capitata* [[121](#)]. Inhibió completamente la viabilidad de los huevos de *Aedes aegypti* expuestos a 400 ppm e inhibe su desarrollo larvario a 100 ppm [[122](#)]. Además, el EO de pomelo es un potente larvicida contra *Anopheles stephensi* a 80 ppm [[123](#)]. Causó una disminución del 89,6% de la contaminación por coccidiosis inducida por *Eimeria* con 5 mg / kg durante 30 días [[124](#)].

2.9. Aceite Esencial de Bergamota (Citrus bergamia Risso & Poit)

El AE de bergamota se utiliza ampliamente en las industrias de perfumería, farmacéutica, cosmética y alimentaria [[125](#)]. Se utiliza en preparaciones bronceadoras debido a la presencia de bergapten, que es el componente melanógeno activo [[126](#)]. El AE de bergamota se utiliza en medicina complementaria para tratar el dolor crónico nociceptivo y neuropático mediante la modulación de la percepción sensible del dolor [[127](#), [128](#), [129](#)]. La inyección intraplantar de OE de bergamota, linalol y acetato de linalilo mostró un efecto antinocicepción periférico en la prueba de capsaicina mediado por un mecanismo opioide periférico [[129](#), [130](#)]. Una combinación de una dosis baja de morfina con dosis inactivas de aceite de bergamota o linalol fue suficiente para inducir efectos antialodínicos en ratones mediante la inhibición de la fosforilación de la proteína quinasa regulada por señales extracelulares espinales (ERK) [[127](#), [131](#)]. El aceite se utiliza para facilitar la cicatrización de heridas [[132](#)]. Se informó que el AE de bergamota es citotóxico contra las células de neuroblastoma humano SH-SY5Y, suprimiendo su tasa de crecimiento a través de un mecanismo relacionado con la muerte celular tanto apoptótica como necrótica [[133](#), [134](#)]. La bergamota y la 5-geraniloxi-7-metoxicumarina se identificaron como las moléculas bioactivas responsables del efecto citotóxico de la bergamota EO [[133](#)]. El AE de bergamota inhibió la formación de tumores por el carcinógeno NDMA in vitro en más del 70% [[136](#)].

Se informó que el aceite de bergamota y su *d*-limoneno modulan las vías autofágicas en las células SH-SY5Y [[125](#)]. El aceite de bergamota liposomal mostró una actividad anticancerígena mejorada contra las células SH-SY5Y debido a su mayor estabilidad y biodisponibilidad [[135](#)]. Además, se ha demostrado que reduce el daño neuronal causado *in vitro* por estímulos excitotóxicos al prevenir una disminución inducida por lesión de los niveles de proteína quinasa B fosforilada (fosfo-Akt) y glucógeno sintasa quinasa 3 β (fosfo-GSK-3 β) fosforilada [[137](#) , [138](#)]. El AE de bergamota se utiliza como un sedante suave que actúa calmando y calmando el sistema nervioso [[139](#)]. En experimentos con roedores, el olor agradable y refrescante de la bergamota disminuyó los síntomas de la ansiedad inducida por el estrés y minimizó los trastornos depresivos relacionados con la conducta en ratas con estrés crónico [[139](#)]. Se informó que la inhalación de bergamota EO aumenta la liberación de neurotransmisores de aminoácidos (glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), aspartato, glicina y taurina) en hipocampo de rata, tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que sugiere que el aceite puede interferir con exocitosis [[165](#)]. Al igual que el diazepam, el aceite de bergamota ejercía comportamientos de tipo ansiolítico y atenuaba la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) mediante la reducción de la respuesta de la corticosterona al estrés agudo causado por la EPM [[140](#)]. Un estudio piloto realizado en la sala de espera de un centro de tratamiento de salud mental (Utah, EE. UU.) Reveló que la inhalación de AE de bergamota durante 15 minutos mejora los sentimientos positivos [[141](#)]. Además, el AE de bergamota mostró una buena actividad captadora de radicales evaluada mediante la prueba de blanqueo con β -caroteno ($IC_{50} = 42,6 \mu\text{g} / \text{ml}$) [[109](#)] debido al alto contenido de *d*-limoneno [[12](#) , [13](#)]. Bergamot EO inhibe el crecimiento de varias bacterias, incluida *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* , *Bacillus cereus* , *Salmonella enterica* , *S. typhimurium* , *Pseudomonas putida* , *Arcobacter butzleri* , *Enterococcus faecium* , *E. faecalis* y *Listeria monocytogenes* [[142](#) , [143](#) , [144](#)]. Varios estudios mostraron una actividad antifúngica de amplio espectro del AE de bergamota contra *Hanseniaspora guilliermondii* , *Debaryomyces hansenii* , *Kluyveromyces fragilis* , *Rhodotorula rubra* , *Candida albicans* , *Aspergillus niger* , *A. flavus* , *Penicillium italicum* , *Fusarium solani* , *F. sporotrichioides* , *F. oxysporum* , *Curvularia lunata* ,

Verticillium dahliae, *Phomopsis* sp., *Phoma* sp. y *Myrothecium verrucaria* [[142](#), [143](#), [145](#)].

También se informó que tiene efectos antifúngicos contra dermatofitos de los géneros *Trichophyton*, *Microsporomy* *Epidermophyton* [[146](#)]. Podría utilizarse en el tratamiento de la dermatofitosis en animales [[147](#)]. Se cree que el mecanismo subyacente a su efecto antimicrobiano y antifúngico se debe al aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que es relevante para su acción en leucocitos polimorfonucleares humanos [[132](#)]. EO Bergamota también mostró una fuerte actividad antimycoplasmal contra *Mycoplasma hominis*, *M. fermentans*, y *M. pneumoniae* [[148](#)].

2.10. Aceite esencial de Yuzu o Yuja (Citrus junos Sieb. Ex Tanaka)

Yuzu EO inhibió la formación del carcinógeno *N*-nitrosodimetilamina (NDMA) en vegetales (en un 22-59%) y saliva (en un 24-62%) [[149](#)]. Yuzu EO es útil en el tratamiento del asma bronquial debido a sus actividades antiinflamatorias. Inhibe la producción de citocinas y ROS y reduce la migración de eosinófilos [[150](#)]. Se informó que el olor a yuzu disminuye la ansiedad materna para un niño enfermo que recibe una infusión en una clínica pediátrica [[151](#)]. Una inhalación de 10 minutos del olor a yuzu disminuyó significativamente la frecuencia cardíaca y aumentó la potencia de alta frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que refleja la actividad del sistema nervioso parasimpático, independientemente de la fase menstrual. La inhalación de aceite de yuzu disminuyó la alteración total del estado de ánimo, la tensión-ansiedad, la ira-hostilidad y la fatiga, que son síntomas premenstruales comunes [[152](#), [153](#)]. El olor a yuzu promueve la salud de la mente y el cuerpo en Japón [[152](#)]. También se utiliza para suprimir el olor del caldo de sopa Niboshi [[154](#)]. El extracto de etanol de cáscara de Yuzu es útil para prevenir la colitis y el cáncer colorrectal al reducir la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) [[155](#)]. Este extracto también mostró un efecto hipocolesterolémico tanto in vitro como in vivo al reducir el aumento de peso, la acumulación de lípidos, el contenido de grasa hepática, el peso del hígado, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) [[156](#)]. Se informó que el extracto de yuzu ejerce actividad antidiabética a través del aumento de la absorción de glucosa en los miotubos C₂ C1₂ al modular las vías de señalización de la proteína

quinasa activada por AMP (AMPK) y del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). Mejoró la resistencia a la insulina (RI) en ratones alimentados con una dieta rica en grasas [[157](#)]. Además, el extracto de cáscara de yuzu mostró efectos contra la obesidad en un modelo de pez cebra mediante la activación de las vías hepáticas PPAR- α y adipocitos PPAR- γ [[158](#)]. El extracto metanólico de yuzu podría ser beneficioso para las personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular porque inhibe la agregación plaquetaria [[159](#)]. El extracto de yuzu podría ser útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ya que previene la disfunción ventricular inducida por infarto de miocardio (IM) y la remodelación estructural del miocardio [[160](#)].

2.11. Aceite esencial de kumquat (*Citrus japonica* Thunb)

Kumquat EO mostró una acción antiproliferativa contra las células del cáncer de próstata humano (LNCaP) mediante la inducción de la apoptosis y la inhibición de la inflamación [[161](#)]. El aceite también mostró una considerable actividad de eliminación de radicales evaluada mediante una prueba de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) [[161](#) , [162](#)] debido al alto contenido de *d* -limoneno [[12](#) , [13](#)]. Kumquat EO exhibe potentes efectos antibacterianos contra *Escherichia coli* , *Staphylococcus aureus* , *Bacillus cereus* , *Bacillus subtilis* , *Bacillus laterosporus* , *Salmonella typhimurium* y *Lactobacillus bulgaricus* , así como efectos antifúngicos contra *Candida albicans* [[163](#)].

3. Seguridad de los aceites cítricos

En términos generales, los EO *cítricos* no son tóxicos, no mutagénicos ni cancerígenos [[8](#)]. No son peligrosos durante el embarazo y no alteran el resultado reproductivo materno [[8](#) , [166](#)]. Los aceites de naranja dulce, naranja amarga, neroli, petitgrain, limón, lima (destilado y exprimido), bergamota y pomelo tienen el estatus GRAS [[8](#)]. Sin embargo, existe un posible problema de sensibilización de la piel si se usa aceite viejo u oxidado. Los aceites destilados no son fototóxicos, mientras que los aceites expresados conllevan un riesgo de fototoxicidad de bajo a moderado ([Cuadro 4](#)) [[167](#)] debido a la presencia de furanocumarinas [[168](#)]. En caso de aplicar AE expresados a la piel en una dosis superior

al nivel máximo de uso dérmico, se recomienda evitar la exposición a la luz solar durante al menos 12 h [8]. Los aceites de neroli y yuzu no son irritantes ni sensibilizantes [167]. El aceite de naranja dulce expresado no fue irritante ni sensibilizante para 25 voluntarios cuando se probó al 8% y al 100% [167], mientras que causó sensibilidad al 0,13% del total de pacientes con dermatitis cuando se probó al 2% [169]. El AE de naranja amarga no fue irritante ni sensibilizante para 25 voluntarios cuando se probó al 10% [167], mientras que causó sensibilidad al 1,5% del total de pacientes con dermatitis cuando se evaluó al 2% [169]. El aceite de limón no fue irritante ni sensibilizante para los voluntarios cuando se probó al 10% [167], y se observaron resultados similares para el aceite de lima destilado cuando se probó al 15 y al 100% [167]. No se encontraron datos de irritación o sensibilización para el aceite de cal expresado. El alto contenido de citral de la cal EO causa posibles efectos tóxicos y mielotóxicos [110]. El aceite de pomelo no resultó irritante ni sensibilizante para los voluntarios cuando se probó al 10% y al 100% [167]. El EO de mandarina no fue irritante ni sensibilizante para 25 voluntarios cuando se probó al 5 y al 8% [167]. El aceite de bergamota expresado no fue irritante ni sensibilizante para 25 voluntarios cuando se probó al 10% [167]. No causó irritación cuando se probó al 2% en 1200 pacientes con dermatitis, y solo dos (0,17%) pacientes mostraron reacción de sensibilidad [170], mientras que cuando se probó al 10% en 590 pacientes con eccema, el 0,5% de los pacientes tuvieron reacciones [171]. El aceite de bergamota expresado causó efectos fototóxicos graves en ratones y cerdos sin pelo utilizando luz solar simulada, y en seres humanos utilizando luz solar natural y puede ser fotocarcinógeno [167]. Cuando se aplicó a ratones y luego se irradió con luz ultravioleta, el aceite de bergamota mostró una acción cancerígena debido a la presencia de bergapten [172]. También se puede desarrollar una pigmentación crónica de la piel (también conocida como dermatitis por berloque, dermatitis por bergapten o fotofitodermatitis). Una mayor exposición a la luz ultravioleta puede provocar quemaduras graves [8]. En ausencia de luz ultravioleta, el aceite de bergamota no es cancerígeno e incluso los protectores solares de baja concentración pueden inhibir

completamente la fototumorigénesis potenciada por bergapten [[172](#)]. No se encontraron peligros para el aceite de bergamota sin furanocumarina (FCF) o rectificado. El aceite rectificado no fue sensibilizante cuando se probó al 30% en 25 voluntarios [[173](#)].

Cuadro 4

Riesgo de fototoxicidad, irritación del aceite sin diluir, LD 50 dérmico agudo en conejos, LD 50 oral agudo en ratas y dosis máxima de uso dérmico para diferentes aceites esenciales de especies de *cítricos* .

Toxicidad aguda	Riesgo de fototoxicidad [167]	Irritación del aceite sin diluir [8]	Dérmica aguda LD 50 en conejos (g / kg) [167]	LD oral aguda 50 en ratas (g / kg) [167]	Nivel máximo de uso dérmico [8]
EO naranja dulce	Riesgo bajo	Moderadamente irritante para los conejos pero no irritante para los ratones	> 5	> 5	-
EO naranja amarga	riesgo bajo	Moderadamente irritante para los conejos	> 10	> 5	1,25%
Neroli EO	No fototóxico	No irritante	> 5	4.55	-
Petitgrain EO	No fototóxico	Ligeramente irritante para conejos, pero no irritante para	<2	> 5	-

[Abrir en una ventana separada](#)

Para evitar la oxidación del *d*-limoneno, los aceites *cítricos* deben almacenarse en un recipiente oscuro hermético y colocarse a 4 ° C [8]. Debe evitarse el uso de aceites viejos u oxidados. Para evitar posibles reacciones cutáneas adversas, se recomienda diluir los aceites *cítricos* con un aceite portador antes del uso tópico [174]. Además, se recomienda agregar un antioxidante a las preparaciones que contienen aceites *cítricos* [8].

4. Bioactividad y seguridad de componentes clave individuales

4.1. *d*-limoneno

Se ha demostrado que el *d*-limoneno posee efectos antioxidantes, antiinflamatorios [12] y anticancerígenos [8]. No es extremadamente tóxico, nefrotóxico ni cancerígeno, pero el *d*-limoneno oxidado puede tener cierta toxicidad. El *d*-limoneno sin oxidar está catalogado como alérgeno por la UE y moderadamente alergénico en Alemania [8]. El *d*-limoneno no oxidado fue alergénico en el 0,2% de los pacientes con dermatitis cuando se probó al 2-3% [8]. No se observaron reacciones cutáneas positivas cuando se ensayó el 98% de *d*-limoneno puro al 20% en pacientes con dermatitis [175]. Sin diluir *d*-limoneno fue moderadamente irritante para los conejos [167]. El *d*-limoneno fue irritante en concentraciones de 70 a 80%, un irritante débil en 50% y no irritante en concentraciones de 20 a 30%. El LD dérmica aguda 50 de *d*-limoneno fue > 5 g / kg en conejos, mientras que la LD oral aguda 50 fue > 5 g / kg en ratas [167].

4.2. γ -terpineno

El γ -terpineno es un antioxidante [176]. No es irritante ni sensibilizante [167]. Posee una toxicidad mínima. Dependiendo de la concentración, puede ser mutagénico o no mutagénico [8]. El LD dérmica aguda 50 de γ -terpineno fue > 5 g / kg en conejos, mientras que la LD oral aguda 50 fue 3,65 g / kg en ratas [167].

4.3. Linalol

El linalol es un OE sedante, antidepresivo y anticanceroso, antifúngico y pesticida [[177](#) , [178](#) , [179](#) , [180](#)]. No es tóxico ni irritable para la piel. Presenta un riesgo extremadamente bajo de sensibilización cutánea [[8](#)]. No se observaron reacciones cutáneas positivas al probar el linalol puro al 97% al 20%, o al linalol oxidado probado al 1% en pacientes con dermatitis y eccema [[175](#) , [181](#)]. El linalol no causa fotoirritación ni fotoalergia porque no absorbe la luz ultravioleta en el rango de 290 a 400 nm [[182](#)]. No se observó toxicidad fetal [[8](#)]. No se encontraron actividades cancerígenas, mutagénicas o genotóxicas [[8](#)]. La DL 50 dérmica aguda fue de 5,61 g / kg en conejos, mientras que la DL 50 oral aguda fue de 2,79 g / kg en ratas [[183](#)] y de 2,2 a 3,92 g / kg en ratones [[184](#)]. Las dosis elevadas de linalol provocan ataxia y narcosis [[185](#)].

4.4. Acetato de linalilo

El acetato de linalilo tiene efectos narcóticos [[177](#)]. No es tóxico y es mínimamente reactivo para la piel [[8](#)]. Cuando se probó al 5-20%, no se observó reacción cutánea [[186](#)]. Al igual que el linalol, el acetato de linalilo no causa fotoirritación ni fotoalergia porque no absorbe la luz ultravioleta en el intervalo de 290 a 400 nm [[182](#)]. No tiene actividad cancerígena [[8](#)]. La DL 50 dérmica aguda fue superior a 5 g / kg en conejos, mientras que la DL 50 oral aguda fue de 14,5 g / kg en ratas y de 13,5 g / kg en ratones [[184](#)].

4.5. α -terpineol

El α -terpineol tiene actividad anticancerígena [[187](#)]. No es irritante al 1-15% y no es fototóxico [[188](#)]. No es mutagénico ni genotóxico. El LD dérmica aguda 50 del isómero mixto terpineol fue > 3 g / kg en conejos, mientras que la LD oral aguda 50 fue de 4,3 g / kg en ratas [[167](#)].

4.6. Acetato de geranilo

El acetato de geranilo tiene propiedades antiinflamatorias [[189](#)], antifúngicas [[189](#)] y antimicrobianas [[190](#)]. Es un sensibilizador cutáneo muy débil [[167](#)]. No es tóxico ni cancerígeno [[8](#)]. No fue mutagénico en la prueba de Ames [[191](#)] y no tuvo ningún efecto genotóxico [[192](#)]. El LD oral aguda 50 de acetato de geranilo es 6,33 g / kg en ratas [[183](#)].

4.7. Terpinoleno

El terpinoleno es un antioxidante [[193](#)]. No es irritante ni sensibilizante al 20% [[167](#)]. Los datos limitados sugieren una toxicidad mínima. El LD oral aguda 50 fue de 4,4 ml / kg en ratas y ratones [[167](#)]. Se desconocen los umbrales de sensibilización cutánea al terpinoleno.

4.8. β -pineno

El β -pineno mostró efectos antiproliferativos y citotóxicos [[19](#) , [194](#)]. No es mutagénico ni genotóxico [[8](#)]. Generalmente es un irritante y no sensibilizante. El β -pineno sin diluir fue moderadamente irritante para los conejos [[8](#)]. El β -pineno fue irritante en concentraciones del 70-80%, un irritante débil en el 50% y no irritante en concentraciones del 25-30% para los pacientes con dermatitis [[195](#)]. El β -pineno se clasificó como una sustancia de categoría B en Alemania, lo que significa que se considera moderadamente alergénico [[196](#)]. La LD 50 dérmica aguda del β -pineno fue > 5 g / kg en conejos, la LD 50 subcutánea fue de 1,42 g / kg en ratones y la LD 50 oral aguda fue > 5 g / kg en ratas [[167](#)].

5. Conclusiones

Los aceites esenciales de cítricos son bien conocidos por sus propiedades de sabor y fragancia, así como por sus numerosas aplicaciones aromaterapéuticas y medicinales. Con la excepción de cierta fototoxicidad de los aceites expresados, generalmente son seguros de usar con una toxicidad

insignificante para los humanos. Sin duda, estos aceites esenciales fácilmente disponibles continuarán desempeñando un papel importante en las industrias de alimentos y bebidas, así como para usos medicinales, cosméticos y de control de plagas "verdes".

Abreviaturas

5-HT	serotonina
ACC	corteza cingulada anterior
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
BLM	bleomicina
COX-2	ciclooxigenasa-2
CTGF	factor de crecimiento del tejido conectivo
DA	dopamina
DBP	Dibenzo- [α] -pireno
DENA	<i>N</i> - nitrosodietilamina
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazilo
EO	aceite esencial
EPM	laberinto en cruz elevado
ERK	proteína quinasa regulada por señales extracelulares
FCF	sin furanocumarina
GABA	ácido gamma-aminobutírico
GRAS	generalmente es reconocido como seguro
GSH	glutación
HELFs	fibroblastos de pulmón embrionario humano
HL-60	células de leucemia humana
HPA	hipotalámico-pituitario-suprarrenal

IC 50	concentración inhibitoria mediana
IR	resistencia a la insulina
LD 50	dosis letal media
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LNCaP	células de acedocarcinoma de próstata humano
MI	infarto de miocardio
NDMA	<i>N</i> - nitrosodimetilamina
NNK	4- (metilnitrosoamina) -1- (3-piridil) -1-butanona
NVP	náuseas y vómitos del embarazo
fosfo-Akt	proteína quinasa B fosforilada
fosfo-GSK-3 β	glucógeno sintasa quinasa fosforilada 3 beta
Síndrome premenstrual	síndrome premenstrual
PPAR- γ	receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
ppm	partes por millón
ROS	especies de oxígeno reactivas
RyR	receptor de rianodina
SH-SY5Y	human neuroblasoma cells
WAT	white adipose tissue

Author Contributions

Writing-Original Draft Preparation, N.S.D.; Writing-Review & Editing, N.S.D. & W.N.S.

Funding

This work was carried out as part of the activities of the Aromatic Plant Research Center. (APRC, <https://aromaticplant.org/>). The authors are grateful to dōTERRA International (<https://www.doterra.com/US/en>) for financial support of the APRC.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest. dōTERRA International had no role in the writing or the decision to publish this manuscript.

References

1. Moore G.A. Oranges and lemons: Clues to the taxonomy of *Citrus* from molecular markers. *Trends Genet.* 2001;17:536–540. doi: 10.1016/S0168-9525(01)02442-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Mabberley D.J. *Citrus* (Rutaceae): A review of recent advances in etymology, systematics and medical applications. *Blumea.* 2004;49:481–498. doi: 10.3767/000651904X484432. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Anwar F., Naseer R., Bhangar M.I., Ashraf S., Talpur F.N., Aladedunye F.A. Physico-chemical characteristics of citrus seeds and seed oils from Pakistan. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2008;85:321–330. doi: 10.1007/s11746-008-1204-3. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Sharma K., Mahato N., Cho M.H., Lee Y.R. Converting citrus wastes into value-added products: Economic and environmently friendly approaches. *Nutrition.* 2017;34:29–46. doi: 10.1016/j.nut.2016.09.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Martín M.A., Siles J.A., Chica A.F., Martín A. Biomethanization of orange peel waste. *Bioresour. Technol.* 2010;101:8993–8999. doi: 10.1016/j.biortech.2010.06.133. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Rezzadori K., Benedetti S., Amante E.R. Proposals for the residues recovery: Orange waste as raw material for new products. *Food Bioprod. Process.* 2012;90:606–614. doi: 10.1016/j.fbp.2012.06.002. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ferhat M.A., Meklati B.Y., Smadja J., Chemat F. An improved microwave Clevenger apparatus for distillation of essential oils from orange peel. *J. Chromatogr. A.* 2006;1112:121–126. doi: 10.1016/j.chroma.2005.12.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Tisserand R., Young R. *Essential Oil Safety*. 2nd ed. Elsevier; New York, NY, USA: 2014. [[Google Scholar](#)]
9. Mitropoulou G., Fitsiou E., Spyridopoulou K., Tiptiri-Kourpeti A., Bardouki H., Vamvakias M., Panas P., Chlichlia K., Pappa A., Kourkoutas Y. *Citrus medica* essential oil exhibits significant antimicrobial and antiproliferative activity. *LWT Food Sci. Technol.* 2017;84:344–352. doi: 10.1016/j.lwt.2017.05.036. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Viuda-Martos M., Ruiz-Navajas Y., Fernández-López J., Perez-Álvarez J. Antifungal activity of lemon (*Citrus limon* L.), mandarin (*Citrus reticulata* L.), grapefruit (*Citrus paradisi* L.) and orange (*Citrus sinensis* L.) essential oils. *Food Control.* 2008;19:1130–1138. doi: 10.1016/j.foodcont.2007.12.003. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ali N., Chhetri B., Dosoky N., Shari K., Al-Fahad A., Wessjohann L., Setzer W. Antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic activities of *Ocimum forskolei* and *Teucrium yemense* (Lamiaceae) essential oils. *Medicines.* 2017;4:17. doi: 10.3390/medicines4020017. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Yu L., Yan J., Sun Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. *Mol. Med. Rep.* 2017;15:2339–2346. doi: 10.3892/mmr.2017.6241. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Roberto D., Micucci P., Sebastian T., Graciela F., Anesini C. Antioxidant activity of limonene on normal murine lymphocytes: Relation to H₂O₂ modulation and cell proliferation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010;106:38–44. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00467.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Kostova I., Bhatia S., Grigorov P., Balkansky S., Parmar V.S., Prasad A.K., Saso L. Coumarins as antioxidants. *Curr. Med. Chem.* 2011;18:3929–3951. doi: 10.2174/092986711803414395. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Caccioni D.R., Guizzardi M., Biondi D.M., Renda A., Ruberto G. Relationship between volatile components of citrus fruit essential oils and antimicrobial action on *Penicillium digitatum* and *Penicillium italicum*. *Int. J. Food Microbiol.* 1998;43:73–79. doi: 10.1016/S0168-1605(98)00099-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. De Pasquale F., Siragusa M., Abbate L., Tusa N., De Pasquale C., Alonzo G. Characterization of five sour orange clones through molecular markers and leaf essential oils analysis. *Sci. Hortic.* 2006;109:54–59. doi: 10.1016/j.scienta.2006.03.002. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Dosoky N.S., Moriarity D.M., Setzer W.N. Phytochemical and biological investigations of *Conradina canescens*. *Nat. Prod. Commun.* 2016;11:25–28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Dosoky N.S., Stewart C.D., Setzer W.N. Identification of essential oil components from *Conradina canescens*. *Am. J. Essent. Oils Nat. Prod.* 2014;2:24–28. [[Google Scholar](#)]

19. da Silva J.K., da Trindade R., Moreira E.C., Maia J.G.S., Dosoky N.S., Miller R.S., Cseke L.J., Setzer W.N. Chemical diversity, biological activity, and genetic aspects of three *Ocotea* species from the Amazon. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1081. doi: 10.3390/ijms18051081. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Ammar A.H., Bouajila J., Lebrihi A., Mathieu F., Romdhane M., Zagrouba F. Chemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of *Citrus aurantium* L. flowers essential oil (Neroli oil) *Pak. J. Biol. Sci.* 2012;15:1034–1040. doi: 10.3923/pjbs.2012.1034.1040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Zhu L.F., Li Y.H., Li B.L., Lu B.Y., Xia N.H. *Aromatic Plants and Their Essential Constitutes*. South China Inst. Bot., Chinese Academy of Sciences, Peace Book Co.; Hong Kong, China: 1993. [[Google Scholar](#)]
22. Kubeczka K.-H. *Essential Oils Analysis by Capillary Gas Chromatography and Carbon-13 NMR Spectroscopy*. Wiley; Chichester, UK: 2002. [[Google Scholar](#)]
23. Pino J.A., Rosado A. Comparative investigation of the distilled lime oils (*Citrus aurantifolia* Swingle and *Citrus latifolia* Tanaka) from Cuba. *J. Essent. Oil Res.* 2001;13:179–180. doi: 10.1080/10412905.2001.9699653. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Dugo P., Mondello L., Proteggente A.R., Cavazza A., Dugo G. Oxygen heterocyclic compounds of bergamot essential oils. *Riv. Ital. EPPOS.* 1999;27:31–41. [[Google Scholar](#)]
25. Verzera A., Trozzi A., Stagno d'Alcontres I., Mondello L., Dugo G., Sebastiani E. The composition of the volatile fraction of calabrian bergamot essential oil. *Riv. Ital. EPPOS.* 1998;25:17–38. [[Google Scholar](#)]

26. Dugo P., Mondello L., Sebastiani E., Ottanà R., Errante G., Dugo G. Identification of minor oxygen heterocyclic compounds of citrus essential oils by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 1999;22:2991–3005. doi: 10.1081/JLC-100102073. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Sawamura M., Hasegawa K., Kashiwagi T., Nguyen Thi L.-P., Wada M., Kumagai C. Determination of bergapten in Japanese citrus essential oils. *Jpn. J. Aromather.* 2009;9:30–37. [[Google Scholar](#)]
28. Hata T., Sakaguchi I., Mori M., Ikeda N., Kato Y., Minamino M., Watabe K. Induction of apoptosis by *Citrus paradisi* essential oil in human leukemic (HL-60) cells. *In Vivo.* 2003;17:553–559. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Chidambara Murthy K.N., Jayaprakasha G.K., Patil B.S. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. *Life Sci.* 2012;91:429–439. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Igarashi M., Ikei H., Song C., Miyazaki Y. Effects of olfactory stimulation with rose and orange oil on prefrontal cortex activity. *Complement. Ther. Med.* 2014;22:1027–1031. doi: 10.1016/j.ctim.2014.09.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Goes T.C., Antunes F.D., Alves P.B., Teixeira-Silva F. Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. *J. Altern. Complement. Med.* 2012;18:798–804. doi: 10.1089/acm.2011.0551. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Faturi C.B., Leite J.R., Alves P.B., Canton A.C., Teixeira-Silva F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010;34:605–609. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Lehrner J., Eckersberger C., Walla P., Potsch G., Deecke L. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol. Behav.* 2000;71:83–86. doi: 10.1016/S0031-9384(00)00308-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Yip Y.B., Tam A.C.Y. An experimental study on the effectiveness of massage with aromatic ginger and orange essential oil for moderate-to-severe knee pain among the elderly in Hong Kong. *Complement. Ther. Med.* 2008;16:131–138. doi: 10.1016/j.ctim.2007.12.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Bodake H.B., Panicker K.N., Kailaje V., Rao K.V. Chemopreventive effect of orange oil on the development of hepatic preneoplastic lesions induced by *N*-nitrosodiethylamine in rats: An ultrastructural study. *Indian J. Exp. Biol.* 2002;40:245–251. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Homburger F., Treger A., Boger E. Inhibition of murine subcutaneous and intravenous benzo(a)pyrene carcinogenesis by sweet orange oils and d-limonene. *Oncology.* 1971;25:1–10. doi: 10.1159/000224548. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Asjad H., Akhtar M., Bashir S., Gulzar B., Khalid R., Asad M. Phenol, flavonoid contents and antioxidant activity of six common citrus plants in Pakistan. *J. Pharm. Cosmet. Sci.* 2013;1:1–5. [[Google Scholar](#)]
38. Rimini S., Petracci M., Smith D.P. The use of thyme and orange essential oils blend to improve quality traits of marinated chicken meat. *Poult. Sci.* 2014;93:2096–2102. doi: 10.3382/ps.2013-03601. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Matiz G., Osorio M.R., Camacho F., Atencia M., Herazo J. Effectiveness of antimicrobial formulations for acne based on orange (*Citrus sinensis*) and sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) essential oils. *Biomedica.* 2012;32:125–133. doi: 10.7705/biomedica.v32i1.614. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Franco-Vega A., Reyes-Jurado F., Cardoso-Ugarte G.A., Sosa-Morales M.E., Palou E., Lopez-Malo A. *Sweet Orange (Citrus Sinensis) Oils*. Elsevier Inc.; New York, NY, USA: 2015. [[Google Scholar](#)]
41. Settani L., Palazzolo E., Guarrasi V., Aleo A., Mammina C., Moschetti G., Germaná M. Inhibition of foodborne pathogen bacteria by essential oils extracted from citrus fruits cultivated in Sicily. *Food Control*. 2012;26:326–330. doi: 10.1016/j.foodcont.2012.01.050. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Lin C.M., Sheu S.R., Hsu S.C., Tsai Y.H. Determination of bactericidal efficacy of essential oil extracted from orange peel on the food contact surfaces. *Food Control*. 2010;21:1710–1715. doi: 10.1016/j.foodcont.2010.06.008. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Bourgou S., Zohra F., Ourghemmi I., Saidani M. Changes of peel essential oil composition of four Tunisian citrus during fruit maturation. *Sci. World J*. 2012;2012:528593. doi: 10.1100/2012/528593. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Singh P., Shukla R., Prakash B., Kumar A., Singh S., Mishra P.K., Dubey N.K. Chemical profile, antifungal, antiaflatoxigenic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. *Food Chem. Toxicol*. 2010;48:1734–1740. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Sharma N., Tripathi A. Effects of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck epicarp essential oil on growth and morphogenesis of *Aspergillus niger* (L.) Van Tieghem. *Microbiol. Res*. 2008;163:337–344. doi: 10.1016/j.micres.2006.06.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. El-Akhal F., Lalamia A.E.O., Guemmouh R. Larvicidal activity of essential oils of *Citrus sinensis* and *Citrus aurantium* (Rutaceae) cultivated in Morocco against the malaria vector *Anopheles labranchiae* (Diptera: Culicidae) *Asian Pac. J. Trop. Dis*. 2015;5:458–462. doi: 10.1016/S2222-1808(15)60815-5. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Galvão J.G., Silva V.F., Ferreira S.G., França F.R.M., Santos D.A., Freitas L.S., Alves P.B., Araújo A.A.S., Cavalcanti S.C.H., Nunes R.S. β -Cyclodextrin inclusion complexes containing *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oil: An alternative to control *Aedes aegypti* larvae. *Thermochim. Acta*. 2015;608:14–19. doi: 10.1016/j.tca.2015.04.001. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Rossi Y.E., Palacios S.M. Fumigant toxicity of *Citrus sinensis* essential oil on *Musca domestica* L. adults in the absence and presence of a P450 inhibitor. *Acta Trop*. 2013;127:33–37. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.03.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Ezeonu F.C., Chidume G.I., Udedi S.C. Insecticidal properties of volatile extracts of orange peels. *Bioresour. Technol*. 2001;76:273–274. doi: 10.1016/S0960-8524(00)00120-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Raina A., Bland J., Doolittle M., Lax A., Folkins M., Raina A., Bland J., Doolittle M., Lax A., Boopathy R.A.J., et al. Effect of orange oil extract on the Formosan subterranean termite (Isoptera: Rhinotermitidae) *J. Econ. Entomol*. 2007;100:880–885. doi: 10.1093/jee/100.3.880. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Gaínza Y.A., Domingues L.F., Perez O.P., Rabelo M.D., López E.R., de Souza Chagas A.C. Anthelmintic activity in vitro of *Citrus sinensis* and *Melaleuca quinquenervia* essential oil from Cuba on *Haemonchus contortus*. *Ind. Crop. Prod*. 2015;76:647–652. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.07.056. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Acar U., Kesbiç O.S., Yilmaz S., Gültepe N., Türker A. Evaluation of the effects of essential oil extracted from sweet orange peel (*Citrus sinensis*) on growth rate of tilapia (*Oreochromis mossambicus*) and possible disease resistance against *Streptococcus iniae*. *Aquaculture*. 2015;437:282–286. doi: 10.1016/j.aquaculture.2014.12.015. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Anwar S., Ahmed N., Speciale A., Cimino F., Saija A. *Bitter Orange (Citrus Aurantium L.) Oils*. Elsevier Inc.; New York, NY, USA: 2015. [[Google Scholar](#)]
54. Carvalho-Freitas M.I.R., Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol. Pharm. Bull.* 2002;25:1629–1633. doi: 10.1248/bpb.25.1629. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. De Moraes Pultrini A., Almeida Galindo L., Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci.* 2006;78:1720–1725. doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Pimenta F.C.F., Alves M.F., Pimenta M.B.F., Melo S.A.L., de Almeida A.A.F., Leite J.R., Pordeus L.C.D.M., Diniz M.D.F.F.M., de Almeida R.N. Anxiolytic effect of *Citrus aurantium* L. on patients with chronic myeloid leukemia. *Phyther. Res.* 2016;30:613–617. doi: 10.1002/ptr.5566. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Costa C.A.R.A., Cury T.C., Cassettari B.O., Takahira R.K., Florio J.C., Costa M. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT_{1A}-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complement. Altern. Med.* 2013;13:42. doi: 10.1186/1472-6882-13-42. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Yi L.-T., Xu H.-L., Feng J., Zhan X., Zhou L.-P., Cui C.-C. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant like effect of nobiletin. *Physiol. Behav.* 2011;102:1–6. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.10.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Namazi M., Ali Akbari S.A., Mojab F., Talebi A., Majd H.A., Jannesari S. Effects of *Citrus aurantium* (bitter orange) on the severity of first-stage labor pain. *Iran. J. Pharm. Res.* 2014;13:1011–1018. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Moraes T.M., Kushima H., Moleiro F.C., Santos R.C., Machado Rocha L.R., Marques M.O., Vilegas W., Hiruma-Lima C.A. Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: Role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chem. Biol. Interact.* 2009;180:499–505. doi: 10.1016/j.cbi.2009.04.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Lv Y.X., Zhao S.P., Zhang J.Y., Zhang H., Xie Z.H., Cai G.M., Jiang W.H. Effect of orange peel essential oil on oxidative stress in AOM animals. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012;50:1144–1150. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.02.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Ullah N., Khan M.A., Khan T., Ahmad W. Nephroprotective potentials of *Citrus aurantium*: A prospective pharmacological study on experimental models. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2014;27:505–510. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Friedman M., Henika P.R., Levin C.E., Mandrell R.E. Antibacterial activities of plant essential oils and their components against *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica* in apple juice. *J. Agric. Food Chem.* 2004;52:6042–6048. doi: 10.1021/jf0495340. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Iturriaga L., Olabarrieta I., de Marañón I.M. Antimicrobial assays of natural extracts and their inhibitory effect against *Listeria innocua* and fish spoilage bacteria, after incorporation into biopolymer edible films. *Int. J. Food Microbiol.* 2012;158:58–64. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2012.07.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Oliveira S.A.C., Zambrana J.R.M., di Iorio F.B.R., Pereira C.A., Jorge A.O.C. The antimicrobial effects of *Citrus limonum* and *Citrus aurantium* essential oils on multi-species biofilms. *Braz. Oral Res.* 2014;28:22–27. doi: 10.1590/S1806-83242013005000024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Ramadan W., Mourad B., Ibrahim S., Sonbol F. Oil of bitter orange: New topical antifungal agent. *Int. J. Dermatol.* 1996;35:448–449. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03032.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Zarrad K., Hamouda A.B., Chaieb I., Laarif A., Jemâa J.M. Ben Chemical composition, fumigant and anti-acetylcholinesterase activity of the Tunisian *Citrus aurantium* L. essential oils. *Ind. Crop. Prod.* 2015;76:121–127. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.06.039. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Battaglia S. *The Complete Guide to Aromatherapy Brisbane*. The International Centre of Holistic Aromatherapy; Brisbane, Australia: 2003. [[Google Scholar](#)]
69. Akhlaghi M., Shabani G., Rafieian-Kopaei M., Parvin N., Saadat M., Akhlaghi M. *Citrus aurantium* blossom and preoperative anxiety. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011;61:702–712. doi: 10.1016/S0034-7094(11)70079-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Farshbaf-Khalili A., Kamalifard M., Namadian M. Comparison of the effect of lavender and bitter orange on anxiety in postmenopausal women: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2018;31:132–138. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.02.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Azanchi T., Shafaroodi H., Asgarpanah J. Anticonvulsant activity of *Citrus aurantium* blossom essential oil (neroli): Involvement of the GABAergic system. *Nat. Prod. Commun.* 2014;9:1615–1618. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Rahnema S., Rabiei Z., Alibabaei Z., Mokhtari S., Rafieian-Kopaei M., Deris F. Antiamnesic activity of *Citrus aurantium* flowers extract against scopolamine-induced memory impairments in rats. *Neurol. Sci.* 2014;36:553–560. doi: 10.1007/s10072-014-1991-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Khodabakhsh P., Shafaroodi H., Asgarpanah J. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrus aurantium* L. blossoms essential oil (neroli): Involvement of the nitric oxide/cyclic-guanosine monophosphate pathway. *J. Nat. Med.* 2015;69:324–331. doi: 10.1007/s11418-015-0896-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Choi S.Y., Kang P., Lee H.S., Seol G.H. Effects of inhalation of essential oil of *Citrus aurantium* L. var. amara on menopausal symptoms, stress, and estrogen in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2014;2014 doi: 10.1155/2014/796518. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Heydari N., Abootalebi M., Jamalimoghadam N., Kasraeian M., Emamghoreishi M., Akbarzade M. Investigation of the effect of aromatherapy with *Citrus aurantium* blossom essential oil on premenstrual syndrome in university students: A clinical trial study. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2018;32:1–5. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.04.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Kang P., Ryu K.H., Lee J.M., Kim H.K., Seol G.H. Endothelium- and smooth muscle-dependent vasodilator effects of *Citrus aurantium* L. var. amara: Focus on Ca²⁺ modulation. *Biomed. Pharmacother.* 2016;82:467–471. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Kim I.H., Kim C., Seong K., Hur M.H., Lim H.M., Lee M.S. Essential oil inhalation on blood pressure and salivary cortisol levels in prehypertensive and hypertensive subjects. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2012;2012:984203. doi: 10.1155/2012/984203. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Ao Y., Satoh K., Shibano K., Kawahito Y., Shioda S. Singlet oxygen scavenging activity and cytotoxicity of essential oils from Rutaceae. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2008;43:6–12. doi: 10.3164/jcbtn.2008037. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

79. Ben Hsouna A., Hamdi N., Ben Halima N., Abdelkafi S. Characterization of essential oil from *Citrus aurantium* L. flowers: Antimicrobial and antioxidant activities. *J. Oleo Sci.* 2013;62:763–772. doi: 10.5650/jos.62.763. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Sarrou E., Chatzopoulou P., Dimassi-Theriou K., Therios I. Volatile constituents and antioxidant activity of peel, flowers and leaf oils of *Citrus aurantium* L. growing in Greece. *Molecules.* 2013;18:10639–10647. doi: 10.3390/molecules180910639. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Ellouze I., Abderrabba M., Sabaou N., Mathieu F., Lebrihi A., Bouajila J. Season's variation impact on *Citrus aurantium* leaves essential oil: Chemical composition and biological activities. *J. Food Sci.* 2012;77:1–2. doi: 10.1111/j.1750-3841.2012.02846.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Zhou X.M., Zhao Y., He C.C., Li J.X. Preventive effects of *Citrus reticulata* essential oil on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats and the mechanism. *J. Chin. Integr. Med.* 2012;10:200–209. doi: 10.3736/jcim20120211. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Yi F., Jin R., Sun J., Ma B., Bao X. Evaluation of mechanical-pressed essential oil from Nanfeng mandarin (*Citrus reticulata* Blanco cv. Kinokuni) as a food preservative based on antimicrobial and antioxidant activities. *LWT Food Sci. Technol.* 2018;95:346–353. doi: 10.1016/j.lwt.2018.05.011. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Tao N., Jia L., Zhou H. Anti-fungal activity of *Citrus reticulata* Blanco essential oil against *Penicillium italicum* and *Penicillium digitatum*. *Food Chem.* 2014;153:265–271. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.12.070. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Matan N., Matan N. Antifungal activities of anise oil, lime oil, and tangerine oil against molds on rubberwood (*Hevea brasiliensis*) *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2008;62:75–78. doi: 10.1016/j.ibiod.2007.07.014. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

86. Wu T., Cheng D., He M., Pan S., Yao X., Xu X. Antifungal action and inhibitory mechanism of polymethoxylated flavones from *Citrus reticulata* Blanco peel against *Aspergillus niger*. *Food Control*. 2014;35:354–359. doi: 10.1016/j.foodcont.2013.07.027. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Chutia M., Deka Bhuyan P., Pathak M.G., Sarma T.C., Boruah P. Antifungal activity and chemical composition of *Citrus reticulata* Blanco essential oil against phytopathogens from North East India. *LWT Food Sci. Technol.* 2009;42:777–780. doi: 10.1016/j.lwt.2008.09.015. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Komiya M., Takeuchi T., Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav. Brain Res.* 2006;172:240–249. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Ogeturk M., Kose E., Sarsilmaz M., Akpinar B., Kus I., Meydan S. Effects of lemon essential oil aroma on the learning behaviors of rats. *Neurosciences*. 2010;15:292–293. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Zu Y., Yu H., Liang L., Fu Y., Efferth T., Liu X., Wu N. Activities of ten essential oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 cancer cells. *Molecules*. 2010;15:3200–3210. doi: 10.3390/molecules15053200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Wattenberg L., Coccia J.B. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone carcinogenesis in mice by D-limonene and citrus fruit oils. *Carcinogenesis*. 1991;12:115–117. doi: 10.1093/carcin/12.1.115. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Niijima A., Nagai K. Effect of Olfactory stimulation with flavor of grapefruit oil and lemon oil on the activity of sympathetic branch in the white adipose tissue of the epididymis. *Exp. Biol. Med.* 2003;228:1190–1192. doi: 10.1177/153537020322801014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

93. Campêlo L.M., Moura Gonçalves F.C., Feitosa C.M., de Freitas R.M. Antioxidant activity of *Citrus limon* essential oil in mouse hippocampus. *Pharm. Biol.* 2011;49:709–715. doi: 10.3109/13880209.2010.541924. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Choi H.-S., Song H.S., Ukeda H., Sawamura M. Radical-scavenging activities of citrus essential oils and their components: Detection using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48:4156–4161. doi: 10.1021/jf000227d. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. De Freitas R.M., Campêlo L.M.L., de Almeida A.A.C., de Freitas R.L.M., Cerqueira G.S., de Sousa G.F., Saldanha G.B., Feitosa C.M. Antioxidant and antinociceptive effects of *Citrus limon* essential oil in mice. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011 doi: 10.1155/2011/678673. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Ceccarelli I., Lariviere W.R., Fiorenzani P., Sacerdote P., Aloisi A.M. Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Res.* 2004;1001:78–86. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.063. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Ceccarelli I., Masi F., Fiorenzani P., Aloisi A.M. Sex differences in the citrus lemon essential oil-induced increase of hippocampal acetylcholine release in rats exposed to a persistent painful stimulation. *Neurosci. Lett.* 2002;330:25–28. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00717-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Ikeda H., Takasu S., Murase K. Contribution of anterior cingulate cortex and descending pain inhibitory system to analgesic effect of lemon odor in mice. *Mol. Pain.* 2014;10:14. doi: 10.1186/1744-8069-10-14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

99. Yavari Kia P., Safajou F., Shahnazi M., Nazemiyeh H. The effect of lemon inhalation aromatherapy on nausea and vomiting of pregnancy: A double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2014;16 doi: 10.5812/ircmj.14360. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Akpinar B. The effects of olfactory stimuli on scholastic performance. *Ir. J. Educ.* 2005;36:86–90. [[Google Scholar](#)]
101. Valgimigli L., Gabbanini S., Berlini E., Lucchi E., Beltramini C., Bertarelli Y.L. Lemon (*Citrus limon*, Burm.f.) essential oil enhances the trans-epidermal release of lipid-(A, E) and water-(B₆, C) soluble vitamins from topical emulsions in reconstructed human epidermis. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2012;34:347–356. doi: 10.1111/j.1468-2494.2012.00725.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Viuda-Martos M., Ruiz-Navajas Y., Fernández-López J., Perez-Álvarez J. Antibacterial activity of lemon (*Citrus limon* L.), mandarin (*Citrus reticulata* L.), grapefruit (*Citrus paradisi* L.) and orange (*Citrus sinensis* L.) essential oils. *J. Food Saf.* 2008;28:567–576. doi: 10.1111/j.1745-4565.2008.00131.x. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Viuda-Martos M., Mohamady M.A., Fernández-López J., Abd ElRazik K.A., Omer E.A., Pérez-Alvarez J.A., Sendra E. In vitro antioxidant and antibacterial activities of essential oils obtained from Egyptian aromatic plants. *Food Control.* 2011;22:1715–1722. doi: 10.1016/j.foodcont.2011.04.003. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Oshaghi M.A., Ghalandari R., Vatandoost H., Shayeghi M., Abolhassani M., Hashemzadeh M. Repellent effect of extracts and essential oils of *Citrus limon* (Rutaceae) and *Melissa officinalis* (Labiatae) against main malaria vector, *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae) *Iran. J. Public Health.* 2003;32:47–52. [[Google Scholar](#)]

105. Aboelhadid S.M., Mahrous L.N., Hashem S.A., Abdel-Kafy E.-S.M., Miller R.J. In vitro and in vivo effect of *Citrus limon* essential oil against sarcoptic mange in rabbits. *Parasitol. Res.* 2016;115:3013–3020. doi: 10.1007/s00436-016-5056-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Asnaashari S., Delazar A., Habibi B., Vasò R., Nahar L., Hamedeyazdan S., Sarker S.D. Essential oil from *Citrus aurantifolia* prevents ketotifen-induced weight-gain in mice. *Phyther. Res.* 2010;24:1893–1897. doi: 10.1002/ptr.3227. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Shafreen R.B., Lubinska M., Róžańska A., Dymerski T., Namieśnik J., Katrich E., Gorinstein S. Human serum interactions with phenolic and aroma substances of Kaffir (*Citrus hystrix*) and Key lime (*Citrus aurantifolia*) juices. *J. Lumin.* 2018 doi: 10.1016/j.jlumin.2018.04.010. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Spadaro F., Costa R., Circosta C., Occhiuto F. Volatile composition and biological activity of key lime *Citrus aurantifolia* essential oil. *Nat. Prod. Commun.* 2012;7:1523–1526. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Tundis R., Loizzo M.R., Bonesi M., Menichini F., Mastellone V., Colica C., Menichini F. Comparative study on the antioxidant capacity and cholinesterase inhibitory activity of *Citrus aurantifolia* Swingle, *C. aurantium* L., and *C. bergamia* Risso and Poit. peel essential oils. *J. Food Sci.* 2012;77:H40–H46. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02511.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Amorim J.L., Simas D.L.R., Pinheiro M.M.G., Moreno D.S.A., Alviano C.S., Da Silva A.J.R., Fernandes P.D. Anti-inflammatory properties and chemical characterization of the essential oils of four *Citrus* species. *PLoS ONE.* 2016;11:e0153643. doi: 10.1371/journal.pone.0153643. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

111. Cruz-Valenzuela M.R., Tapia-Rodriguez M.R., Vazquez-Armenta F.J., Silva-Espinoza B.A., Ayala-Zavala J.F. *Lime (Citrus aurantifolia) Oils*. Elsevier Inc.; New York, NY, USA: 2015.

[[Google Scholar](#)]

112. Ruberto G. *Analysis of Taste and Aroma*. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2002. Analysis of Volatile Components of Citrus Fruit Essential Oils. [[Google Scholar](#)]

113. Fagodia S.K., Singh H.P., Batish D.R., Kohli R.K. Phytotoxicity and cytotoxicity of *Citrus aurantiifolia* essential oil and its major constituents: Limonene and citral. *Ind. Crop. Prod.* 2017;108:708–715. doi: 10.1016/j.indcrop.2017.07.005. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

114. Fouad H.A., da Camara C.A.G. Chemical composition and bioactivity of peel oils from *Citrus aurantiifolia* and *Citrus reticulata* and enantiomers of their major constituent against *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae) *J. Stored Prod. Res.* 2017;73:30–36. doi: 10.1016/j.jspr.2017.06.001. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

115. Nagai K., Nijjima A., Horii Y., Shen J., Tanida M. Olfactory stimulatory with grapefruit and lavender oils change autonomic nerve activity and physiological function. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2014;185:29–35. doi: 10.1016/j.autneu.2014.06.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

116. Stiles K.G. *The Essential Oils Complete Reference Guide: Over 250 Recipes for Natural Wholesome Aromatherapy*. Page Street Publishing; Salem, MA, USA: 2017. [[Google Scholar](#)]

117. Lim T.K. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*. Volume 4. Springer Science & Business Media; New York, NY, USA: 2012. [[Google Scholar](#)]

118. Okunowo W.O., Oyedeji O., Afolabi L.O., Matanmi E. Essential oil of grape fruit (*Citrus paradisi*) peels and its antimicrobial activities. *Am. J. Plant Sci.* 2013;4:1–9. doi: 10.4236/ajps.2013.47A2001. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

119. Churata-Oroya D.E., Ramos-Perfecto D., Moromi-Nakata H., Martínez-Cadillo E., Castro-Luna A., Garcia-de-la-Guarda R. Antifungal effect of *Citrus paradisi* “grapefruit” on strains of *Candida albicans* isolated from patients with denture stomatitis. *Rev. Estomatol. Hered.* 2016;26:78–84. doi: 10.20453/reh.v26i2.2869. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Tirillini B. Grapefruit: The last decade acquisitions. *Fitoterapia.* 2000;71 doi: 10.1016/S0367-326X(00)00176-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Ruiz M.J., Juárez M.L., Alzogaray R.A., Arrighi F., Arroyo L., Gastaminza G., Willink E., del Valle Bardoïn A., Vera T. Toxic effect of citrus peel constituents on *Anastrepha fraterculus* Wiedemann and *Ceratitis capitata* Wiedemann immature stages. *J. Agric. Food Chem.* 2014;62:10084–10091. doi: 10.1021/jf503063b. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Ivoke N., Ogbonna P.C., Ekeh F.N., Ezenwaji N.E., Atama C.I., Ejere V.C., Onoja U.S., Eyo J.E. Effects of grapefruit (*Citrus paradisi* MACF) (Rutaceae) peel oil against developmental stages of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2013;44:970–978. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Sanei-Dehkord A., Sedaghat M.M., Vatandoost H., Abai M.R. Chemical compositions of the peel essential oil of *Citrus aurantium* and its natural larvicidal activity against the malaria vector *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae) in comparison with *Citrus paradisi*. *J. Arthropod Borne Dis.* 2016;10:577–585. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Pérez A., Alcalá Y., Salem A.Z.M., Alberti A.B. Anticoccidial efficacy of naringenin and a grapefruit peel extract in growing lambs naturally-infected with *Eimeria* spp. *Vet. Parasitol.* 2016;232:58–65. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.11.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

125. Russo R., Cassiano M.G.V., Ciociaro A., Adornetto A., Varano G.P., Chiappini C., Berliocchi L., Tassorelli C., Bagetta G., Corasaniti M.T. Role of d-limonene in autophagy induced by bergamot essential oil in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *PLoS ONE*. 2014;9:e0113682. doi: 10.1371/journal.pone.0113682. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Moysan A., Morlière P., Averbeck D., Dubertret L. Evaluation of phototoxic and photogenotoxic risk associated with the use of photosensitizers in suntan preparations: Application to tanning preparations containing bergamot oil. *Skin Pharmacol. Physiol.* 1993;6:282–291. doi: 10.1159/000211151. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Rombolà L., Amantea D., Russo R., Adornetto A., Berliocchi L., Tridico L., Corasaniti M., Sakurada S., Sakurada T., Bagetta G., et al. Rational basis for the use of bergamot essential oil in complementary medicine to treat chronic pain. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2016;16:721–728. doi: 10.2174/1389557516666160321113913. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Lauro F., Ilari S., Giancotti L.A., Morabito C., Malafoglia V., Gliozzi M., Palma E., Salvemini D., Muscoli C. The protective role of bergamot polyphenolic fraction on several animal models of pain. *PharmaNutrition*. 2016;4:S35–S40. doi: 10.1016/j.phanu.2016.04.001. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Sakurada T., Mizoguchi H., Kuwahata H., Katsuyama S., Komatsu T., Morrone L.A., Corasaniti M.T., Bagetta G., Sakurada S. Intraplantar injection of bergamot essential oil induces peripheral antinociception mediated by opioid mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011;97:436–443. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Katsuyama S.K., Towa A.O., Amio S.K., Ato K.S., Agi T.Y., Ishikawa Y.K., Omatsu T.K., Agetta G.B., Akurada T.S., Akamura H.N. Effect of plantar subcutaneous administration of bergamot essential oil and linalool on formalin-induced nociceptive behavior in mice. *Biomed. Res.* 2015;36:47–54. doi: 10.2220/biomedres.36.47. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

131. Kuwahata H., Komatsu T., Katsuyama S., Corasaniti M.T., Bagetta G., Sakurada S., Sakurada T., Takahama K. Peripherally injected linalool and bergamot essential oil attenuate mechanical allodynia via inhibiting spinal ERK phosphorylation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013;103:735–741. doi: 10.1016/j.pbb.2012.11.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Cosentino M., Luini A., Bombelli R., Corasaniti M.T., Bagetta G., Marino F. The essential oil of bergamot stimulates reactive oxygen species production in human polymorphonuclear leukocytes. *Phyther. Res.* 2014;28:1232–1239. doi: 10.1002/ptr.5121. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Navarra M., Ferlazzo N., Cirimi S., Trapasso E., Bramanti P., Lombardo G.E., Minciullo P.L., Calapai G., Gangemi S. Effects of bergamot essential oil and its extractive fractions on SH-SY5Y human neuroblastoma cell growth. *J. Pharm. Pharmacol.* 2015;67:1042–1053. doi: 10.1111/jphp.12403. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Berliocchi L., Ciociaro A., Russo R., Cassiano M.G.V., Blandini F., Rotiroti D., Morrone L.A., Corasaniti M.T. Toxic profile of bergamot essential oil on survival and proliferation of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:2780–2792. doi: 10.1016/j.fct.2011.08.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Celia C., Trapasso E., Locatelli M., Navarra M., Ventura C.A., Wolfram J., Carafa M., Morittu V.M., Britti D., Di Marzio L., et al. Anticancer activity of liposomal bergamot essential oil (BEO) on human neuroblastoma cells. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2013;112:548–553. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.09.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Sawamura M. *Citrus Essential Oils: Flavor and Fragrance*. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2010. [[Google Scholar](#)]

137. Bagetta G., Morrone L.A., Rombolà L., Amantea D., Russo R., Berliocchi L., Sakurada S., Sakurada T., Rotiroti D., Corasaniti M.T. Neuropharmacology of the essential oil of bergamot. *Fitoterapia*. 2010;81:453–461. doi: 10.1016/j.fitote.2010.01.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Amantea D., Fratto V., Maida S., Rotiroti D., Ragusa S., Corasaniti M.T. Prevention of glutamate accumulation and upregulation of phospho-Akt may account for neuroprotection afforded by bergamot essential oil against brain injury induced by focal cerebral ischemia in rat. *Int. Rev. Neurobiol.* 2009;85:389–405. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Saiyudthong S., Mekseepralard C. Effect of Inhaling bergamot oil on depression-related behaviors in chronic stressed rats. *J. Med. Assoc. Thail.* 2015;98:S152–S159. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Saiyudthong S., Marsden C.A. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. *Phyther. Res.* 2011;25:858–862. doi: 10.1002/ptr.3325. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Han X., Gibson J., Eggett D.L., Parker T.L. Bergamot (*Citrus bergamia*) essential oil inhalation improves positive feelings in the waiting room of a mental health treatment center: A pilot study. *Phyther. Res.* 2017;31:812–816. doi: 10.1002/ptr.5806. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Avila-Sosa R., Navarro-Cruz A.R., Sosa-Morales M.E., López-Malo A., Palou E. *Bergamot (Citrus Bergamia) Oils*. Elsevier Inc.; New York, NY, USA: 2015. [[Google Scholar](#)]
143. Kirbaslar F.G., Tavman A., Dülger B., Türker G. Antimicrobial activity of Turkish citrus peel oils. *Pak. J. Bot.* 2009;41:3207–3212. [[Google Scholar](#)]

144. Fisher K., Phillips C.A. The effect of lemon, orange and bergamot essential oils and their components on the survival of *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O157, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* and *Staphylococcus aureus* in vitro and in food systems. *J. Appl. Microbiol.* 2006;101:1232–1240. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.03035.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Stević T., Berić T., Šavikin K., Soković M., Gođevac D., Dimkić I., Stanković S. Antifungal activity of selected essential oils against fungi isolated from medicinal plant. *Ind. Crop. Prod.* 2014;55:116–122. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.02.011. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Sanguinetti M., Posteraro B., Romano L., Battaglia F., Lopizzo T., De Carolis E., Fadda G. In vitro activity of *Citrus bergamia* (bergamot) oil against clinical isolates of dermatophytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007;59:305–308. doi: 10.1093/jac/dkl473. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. El-Ashmawy W.R., Elsaed M., Gebely M. Randomized clinical trial on evaluation of the effect of bergamot oil on treatment of ring worm infection in calves and cats. *Int. J. Infect. Dis.* 2016;45:312–313. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.683. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Furneri P.M., Mondello L., Mandalari G., Paolino D., Dugo P., Garozzo A., Bisignano G. In vitro antimycoplasmal activity of *Citrus bergamia* essential oil and its major components. *Eur. J. Med. Chem.* 2012;52:66–69. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.03.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Sawamura M., Wu Y., Fujiwara C., Urushibata M. Inhibitory effect of yuzu essential oil on the formation of *N*-nitrosodimethylamine in vegetables. *J. Agric. Food Chem.* 2005;53:4281–4287. doi: 10.1021/jf047816u. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Hirota R., Roger N.N., Nakamura H., Song H.S., Sawamura M., Suganuma N. Anti-inflammatory effects of limonene from yuzu (*Citrus junos* Tanaka) essential oil on eosinophils. *J. Food Sci.* 2010;75:20492298. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01541.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

151. Ueki S., Niinomi K., Takashima Y., Kimura R., Komai K., Murakami K., Fujiwara C. Effectiveness of aromatherapy in decreasing maternal anxiety for a sick child undergoing infusion in a paediatric clinic. *Complement. Ther. Med.* 2014;22:1019–1026. doi: 10.1016/j.ctim.2014.09.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Matsumoto T., Kimura T., Hayashi T. Aromatic effects of a Japanese citrus fruit-yuzu (*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka)-on psychoemotional states and autonomic nervous system activity during the menstrual cycle: A single-blind randomized controlled crossover study. *Biopsychosoc. Med.* 2016;10:11. doi: 10.1186/s13030-016-0063-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Matsumoto T., Kimura T., Hayashi T. Does Japanese citrus fruit yuzu (*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka) fragrance have lavender-like therapeutic effects that alleviate premenstrual emotional symptoms? A single-blind randomized crossover Study. *J. Altern. Complement. Med.* 2017;23:461–470. doi: 10.1089/acm.2016.0328. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Kasahara K., Takahashi E., Nishibori K. Suppressing effect of yuzu peel on the odor of Niboshi soup stock. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* 1993;59:673–675. doi: 10.2331/suisan.59.673. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Kim S.H., Shin E.J., Hur H.J., Park J.H., Sung M.J., Kwon D.Y., Hwang J.T. *Citrus junos* Tanaka peel extract attenuates experimental colitis and inhibits tumour growth in a mouse xenograft model. *J. Funct. Foods.* 2014;8:301–308. doi: 10.1016/j.jff.2014.03.024. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Hwang J.T., Shin E.J. Ethanol extract of *Citrus junos* Tanaka exerts hypocholesterolemic effect in mice fed a high cholesterol diet. *Atherosclerosis.* 2013;241:e195. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.948. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

157. Kim S.H., Hur H.J., Yang H.J., Kim H.J., Kim M.J., Park J.H., Sung M.J., Kim M.S., Kwon D.Y., Hwang J.T. *Citrus junos* Tanaka peel extract exerts antidiabetic effects via AMPK and PPAR- γ both in vitro and in vivo in mice fed a high-fat diet. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2013;2013:921012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Zang L., Shimada Y., Kawajiri J., Tanaka T., Nishimura N. Effects of yuzu (*Citrus junos* Siebold ex Tanaka) peel on the diet-induced obesity in a zebrafish model. *J. Funct. Foods.* 2014;10:499–510. doi: 10.1016/j.jff.2014.08.002. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Yu H.Y., Park S.W., Chung I.M., Jung Y.S. Anti-platelet effects of yuzu extract and its component. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:3018–3024. doi: 10.1016/j.fct.2011.09.038. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Yu H.Y., Ahn J.H., Park S.W., Jung Y.-S. Preventive effect of yuzu and hesperidin on left ventricular remodeling and dysfunction in rat permanent left anterior descending coronary artery occlusion model. *PLoS ONE.* 2015;10:e110596. doi: 10.1371/journal.pone.0110596. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Jayaprakasha G., Murthy K.C., Demarais R., Patil B. Inhibition of prostate cancer (LNCaP) cell proliferation by volatile components from Nagami kumquats. *Planta Med.* 2012;78:974–980. doi: 10.1055/s-0031-1298619. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Nouri A., Shafaghatlonbar A. Chemical constituents and antioxidant activity of essential oil and organic extract from the peel and kernel parts of *Citrus japonica* Thunb. (kumquat) from Iran. *Nat. Prod. Res.* 2016;30:1093–1097. doi: 10.1080/14786419.2015.1101692. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

163. Wang Y.W., Zeng W.C., Xu P.Y., Lan Y.J., Zhu R.X., Zhong K., Huang Y.N., Gao H. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of kumquat (*Fortunella crassifolia* Swingle) peel. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13:3382–3393. doi: 10.3390/ijms13033382. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Md Othman S., Hassan M., Nahar L., Basar N., Jamil S., Sarker S. Essential Oils from the Malaysian *Citrus* (Rutaceae) medicinal plants. *Medicines*. 2016;3:13. doi: 10.3390/medicines3020013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Morrone L.A., Rombolà L., Pelle C., Corasaniti M.T., Zappettini S., Paudice P., Bonanno G., Bagetta G. The essential oil of bergamot enhances the levels of amino acid neurotransmitters in the hippocampus of rat: Implication of monoterpene hydrocarbons. *Pharmacol. Res.* 2007;55:255–262. doi: 10.1016/j.phrs.2006.11.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Volpato G.T., Francia-Farje L.A.D., Damasceno D.C., Renata V.O., Clélia A.H.-L., Wilma G.K. Effect of essential oil from *Citrus aurantium* in maternal reproductive outcome and fetal anomaly frequency in rats. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2015;87:407–415. doi: 10.1590/0001-3765201520140354. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Opdyke D.L.J. Monographs on fragrance raw materials. *Food Cosmet. Toxicol.* 1974;12:807–1016. doi: 10.1016/0015-6264(74)90013-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Naganuma M., Hirose S., Nakayama Y., Nakajima K., Someya T. A study of the phototoxicity of lemon oil. *Arch. Dermatol. Res.* 1985;278:31–36. doi: 10.1007/BF00412492. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Rudzki E., Grzywa Z., Bruo W.S. Sensitivity to 35 essential oils. *Contact Dermat.* 1976;2:196–200. doi: 10.1111/j.1600-0536.1976.tb03026.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

170. Santucci B., Cristaudo A., Cannistraci C., Picardo M. Contact dermatitis to fragrances. *Contact Dermat.* 1987;16:93–95. doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb01386.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Menenghini C.L., Rantuccio F., Lomuto M. Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as causes of delayed-type allergic dermatitis. *Dermatologica.* 1971;143:137–147. doi: 10.1159/000252183. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Young A.R., Walker S.L., Kinley J.S., Plastow S.R., Averbeck D., Morlière P., Dubertret L. Phototumorigenesis studies of 5-methoxypsoralen in bergamot oil: Evaluation and modification of risk of human use in an albino mouse skin model. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1990;7:231–250. doi: 10.1016/1011-1344(90)85159-T. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Opdyke D.L.S. Fragrance raw materials Monographs. *Food Cosmet. Toxicol.* 1973;11:873–874. doi: 10.1016/0015-6264(73)90154-5. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Bouhlal K., Meynadier J., Peyron J.L., Meynadier J., Peyron L., Senaux M.S. The cutaneous effects of the common concretes and absolutes used in the perfume industry. In: Lawrence B.M., editor. *The Antimicrobial/Biological Activity of Essential Oils*. Allured; Carol Stream, IL, USA: 2005. pp. 10–23. [[Google Scholar](#)]
175. Christensson J.B., Forsstrom P., Wennberg A.M., Karlberg A.T. Air oxidation increases skin irritation from fragrance terpenes. *Contact Dermat.* 2009;60:32–40. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01471.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Li G.X., Liu Z.Q. Unusual antioxidant behavior of alpha- and gamma-terpinene in protecting methyl linoleate, DNA, and erythrocyte. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:3943–3948. doi: 10.1021/jf803358g. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

177. Tisserand R., Balacs T. *Essential Oil Safety—A Guide for Health Care Professionals*. Harcourt; Glasgow, UK: 1999. [[Google Scholar](#)]
178. Cavanagh H.M.A., Wilkinson J.M. Biological activities of lavender essential oil. *Phyther. Res.* 2002;16:301–308. doi: 10.1002/ptr.1103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Williamson E.M., Priestley C.M., Burgess I.F. An investigation and comparison of the bioactivity of selected essential oils on human lice and house dust mites. *Fitoterapia.* 2007;78:521–525. doi: 10.1016/j.fitote.2007.06.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Da Silva J.K.R., Maia J.G.S., Dosoky N.S., Setzer W.N. Antioxidant, antimicrobial, and cytotoxic properties of *Aniba parviflora* essential oils from the Amazon. *Nat. Prod. Commun.* 2016;11:1025–1028. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Matura M., Skold M., Borje A., Andersen K.E., Bruze M., Frosch P., Goossens A., Johansen J.D., Svedman C., White I.R., et al. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermat.* 2005;52:320–328. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00605.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Bickers D., Calow P., Greim H., Hanifin J.M., Rogers A.E., Saurat J.H., Sipes I.G., Smith R.L., Tagami H. A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients. *Food Chem. Toxicol.* 2003;41:919–942. doi: 10.1016/S0278-6915(03)00016-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Jenner P.M., Hagan E.C., Taylor J.M., Cook E.L., Fitzhugh O.G. Food flavorings and compounds of related structure. I. acute oral toxicity. *Food Cosmet. Toxicol.* 1964;2:327–343. doi: 10.1016/S0015-6264(64)80192-9. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

184. Letizia C.S., Cocchiara J., Lalko J., Api A.M. Fragrance material review on linalool. *Food Chem. Toxicol.* 2003;41:943–964. doi: 10.1016/S0278-6915(03)00015-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Powers K.A., Beasley V.R. Toxicological aspects of linalool: A review. *Vet. Hum. Toxicol.* 1985;27:484–486. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Fujii T., Furukawa S., Suzuki S. Studies on compounded perfumes for toilet goods. On the non-irritative compounded perfumes for soaps. *Yukagaku.* 1972;21:904–908. [[Google Scholar](#)]
187. Bicas J.L., Neri-Numa I.A., Ruiz A.L., De Carvalho J.E., Pastore G.M. Evaluation of the antioxidant and antiproliferative potential of bioflavors. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:1610–1615. doi: 10.1016/j.fct.2011.04.012. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Placzek M., Frömel W., Eberlein B., Gilbertz K.P., Przybilla B. Evaluation of phototoxic properties of fragrances. *Acta Derm. Venereol.* 2007;87:312–316. doi: 10.2340/00015555-0251. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Gonçalves M.J., Cruz M.T., Tavares A.C., Cavaleiro C., Lopes M.C., Canhoto J., Salgueiro L. Composition and biological activity of the essential oil from *Thapsia minor*, a new source of geranyl acetate. *Ind. Crop. Prod.* 2012;35:166–171. doi: 10.1016/j.indcrop.2011.06.030. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Kakarla S., Ganjewala D. Antimicrobial activity of essential oils of four lemongrass (*Cymbopogon flexuosus* Steud) varieties. *Med. Aromat. Plant Sci. Biotechnol.* 2009;3:107–109. [[Google Scholar](#)]
191. Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B., Zeiger E. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 1986;8:1–119. doi: 10.1002/em.2860080802. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

192. Shelby M.D., Erexson G.L., Hook G.J., Tice R.R. Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 1993;21:160–179. doi: 10.1002/em.2850210210. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Kim H.J., Chen F., Wu C., Wang X., Chung H.Y., Jin Z. Evaluation of antioxidant activity of Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil and its components. *J. Agric. Food Chem.* 2004;52:2849–2854. doi: 10.1021/jf035377d. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Li Y.L., Yeung C.M., Chiu L.C., Cen Y.Z., Ooi V.E. Chemical composition and antiproliferative activity of essential oil from the leaves of a medicinal herb, *Schefflera heptaphylla*. *Phytother. Res.* 2009;23:140–142. doi: 10.1002/ptr.2567. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Pirila V., Siltanen E., Pirila L. On the chemical nature of the eczematogenic agent in oil of turpentine. IV. the primary irritant effect of terpenes. *Dermatologica.* 1964;128:16–21. doi: 10.1159/000254716. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Schlede E., Aberer W., Fuchs T., Gerner I., Lessmann H., Maurer T., Rossbacher R., Stropp G., Wagner E., Kayser D. Sustancias químicas y alergia por contacto: 244 sustancias clasificadas según la potencia alérgica. *Toxicología.* 2003; 193 : 219-259. doi: 10.1016 / S0300-483X (03) 00266-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Los artículos de la Revista Internacional de Ciencias Moleculares se proporcionan aquí por cortesía del
Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales (MDPI)
