مجله علوم و صنایع غذایی ایران

سایت مجله: www.fsct.modares.ac.ir

مقاله مروری

بررسی نقش لیمونن به عنوان یک ترکیب زیست‌فعال در صنعت غذا و دارو

فاطمه ارمی[۱]، الهام آل‌حسینی[۲]، سید مهدی جعفری[۳*]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

۲- دانشجوی دکتری، گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

۳- استاد، گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

اطلاعات مقاله

تاریخ های مقاله :

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۲

کلمات کلیدی:

استخراج،

آنتی‌اکسیدانی،

ضدمیکروبی،

فعالیت ضدالتهابی،

لیمونن.

DOI: 10.52547/fsct.18.116.205

* مسئول مکاتبات:

Smjafari@gau.ac.ir

چکیده

با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی موجود و همچنین افزایش آگاهی عمومی در زمینه مزایای استفاده از ترکیبات طبیعی، توجه محققین به ترکیبات مؤثره موجود در گیاهان جلب شده است. د-لیمونن یک ترکیب مونوترپن، فرار و طعم‌دهنده است که در پوست مرکباتی مانند پرتقال یافت می‌شود. گزارش شده است که د-لیمونن، به عنوان یک اسانس، دارای طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی و درمانی است. د-لیمونن همچنین به عنوان یک ترکیب بی‌خطر شناخته می‌شود. این ترکیب به طور گسترده‌ای در صنایع آرایشی، دارویی، عطرسازی و مواد غذایی و آشامیدنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال، به دلیل برخی از ویژگی‌های ذاتی مانند شاخص حلالیت کم در آب، تخریب شیمیایی در حضور نور و درجه حرارت بالا و حساسیت زیاد به اکسیداسیون، کاربرد آن در مقیاس صنعتی بسیار محدود است. در این مقاله ساختار، روش‌های استخراج، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، درمانی و سلامتی‌بخش لیمونن و همچنین کاربردهای آن در صنعت غذا بررسی شده است.

۱- مقدمه

مرکبات از فراوان‌ترین میوه‌های کشت شده در جهان می‌باشند و با توجه به کاربرد بسیار زیاد مرکبات در صنایع غذایی (به عنوان مثال برای تولید آب پرتقال)، مقادیر زیادی پسماند تولید می‌شود. از این رو، تحقیقات نشان داده است به منظور مدیریت و کاهش پسماند، می‌توان از روش‌ها و فرایندهای جدید به منظور بازیابی آن‌ها (تولید پکتین، اسانس، روغن زیستی، ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و تولید کود) استفاده نمود [۱-۳].

از ترکیبات عمده روغن پوست پرتقال می‌توان به لیمونن[1]، لینالول[2]، میرسن[3]، اکتانال[4] و دکانال[5] اشاره نمود [۳, ٤]. همچنین فلاونوئیدها[6] (شامل فلاون[7]، فلاوانون، کاتچین[8] و آنتوسیانین)، لیمونن، دیاسمین و د-لیمونن[9] از ترکیبات موجود در پوست لیموترش می‌باشند [۵, ٦]. مطالعات نشان داده است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی مرکبات و گیاهان به ترکیبات فنلی موجود در آن‌ها بستگی دارد [۷, ۸].

لیمونن با فرمول شیمیایی $C_{10}H_{16}$ (شکل ۱) و نام آیوپاک ٤-متیل ایزوپروپنیل سیکلو هگزن، مایعی بی‌رنگ و نامحلول در آب بوده و از رایج‌ترین مونوترپن‌های شناخته شده با دو واحد ایزوپرن می‌باشد [۹, ۱۰]. این ترکیب در پوست لیموترش و مرکبات (در حدود ۹۵ درصد روغن موجود در پوست پرتقال) موجود می‌باشد و محققان تولید لیمونن حاصل از پوست مرکبات را سالانه بیش از ۵۰۰۰۰ تا ۷۵۰۰۰ میلیون تن تخمین زده‌اند [۱۱]. لیمونن در دو فرم فعال د-لیمونن (دارای بوی معطر لیمو) و ال-لیمونن[10] (دارای بویی شبیه به درخت کاج) یافت می‌شود. علاوه بر این، لیمونن راسمیک (دیپنتن[11]) نیز به عنوان نوع غیرفعال لیمونن شناخته می‌شود [۱۲, ۱۳]. از لیمونن در سنتزهای شیمیایی به عنوان پیش ماده‌ای برای کارون[12]، تهیه ویتامین A، مواد معطر، فرآورده‌های دارویی و همچنین به عنوان یک حلال تجدیدپذیر در شوینده‌ها، رزین‌ها و رنگ‌های پلاستیک استفاده می‌شود [۳, ١٤-١٧].

1. Limonene
2. Linalool
3. Myrcene
4. Octanal
5. Decanal
6. Flavonoid
7. Flavone
8. Catechin
9. D-limonene
10. L-limonene
11. Dipentene
12. Carvone

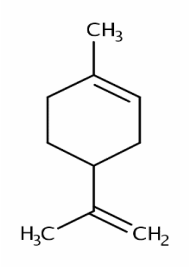

Fig 1 The structure of D-limonene

ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی د-لیمونن، به عنوان یک ترکیب طعم‌دهنده که کاربرد بسیار گسترده‌ای در صنایع غذایی دارد، در جدول ۱ آورده شده است. با این حال مطالعات نشان داده است که این ترکیب از نظر شیمیایی در حضور برخی از عوامل محیطی مانند اکسیژن، نور، رطوبت و دمای بالا بسیار ناپایدار می‌باشد [۱۵, ۱۸-۲۰]. به طوری که حساسیت بالای این ترکیب به تخریب اکسایشی، منجر به از دست رفتن طعم آن تحت شرایط ذخیره‌سازی نرمال می‌شود [۲۱, ۲۲].

Table 1 Properties of D-limonene

Properties	
Molar mass	136.238 $g.mol^{-1}$
Density	0.8411 g/cm^3
Melting point	−74.35 °C (−101.83 °F; 198.80 K)
Boiling point	176 °C (349 °F; 449 K)
Chiral rotation ([α]D)	87–102°
Refractive index (n_D) (20 °C)	1.4721

از آنجایی که مرکبات یکی از مهمترین محصولات تجاری بوده و تولید اسانس از پوست آن‌ها ارزش اقتصادی بسیار زیادی دارد، لذا در ادامه به معرفی روش‌های استخراج لیمونن، کاربردهای آن در صنایع غذایی، ویژگی‌های درمانی و سلامتی‌بخش د-لیمونن، ایمنی و عوارض جانبی آن پرداخته می‌شود. باید توجه شود که منابع مورد استفاده در این مقاله با توجه به کلمات کلیدی انتخاب شده در کلید واژگان و عنوان مقاله و همچنین در نظر گرفتن سال انتشار و نام نویسندگان با جست و جو در گوگل اسکالر انتخاب گردید.

۲- روش‌های استخراج لیمونن

با توجه به اینکه نیمی از ضایعات مرکبات به صورت پوست از خط تولید خارج می‌گردد، لذا محققان به دنبال روش‌هایی کارآمد برای تبدیل این ضایعات به ترکیبات با ارزش افزوده بالا می‌باشند. از این رو، شناسایی روش‌های استخراج به

صورت استاندارد و با کارایی بالا حائز اهمیت می‌باشد. برای استخراج اسانس از پوست پرتقال روش‌های متعددی وجود دارد که از جمله روش‌های سنتی می‌توان به استخراج با حلال [۲۳]، تقطیر با آب [۲٤]، تقطیر با بخار آب [۲۵] و پرس سرد [۲٦] اشاره نمود. همچنین از روش‌های نوین مانند فراصوت [۲٤]، مایکروویو [۲٤, ۲۵] و سیال فوق بحرانی [۲۷] نیز می‌توان برای استخراج اسانس از پوست پرتقال استفاده نمود. در روش تقطیر، به عنوان روشی ساده و آسان، ابتدا اسانس در اثر حرارت به بخار تبدیل می‌شود. سپس بخار متراکم، سرد و تبدیل به مایع می‌گردد. همچنین مطالعات نشان داده است که استفاده از روش استخراج سیال فوق بحرانی به دلایلی همچون حلالیت بالای سیال فوق بحرانی، افزایش انتقال جرم و تغییر قدرت حل کنندگی حلال با تغییر دما و فشار (که امکان استخراج دلخواه و انتخابی ترکیبات را فراهم می‌کند) مورد توجه بیشتری قرار گرفته است [۲۸, ۲۹]. در بین روش‌های مختلف اشاره شده، روش پرس سرد و تقطیر برای استخراج اسانس از پوست مرکبات رایج‌تر می‌باشند [٤, ۲۳, ۲۹]. شماتیکی از نحوه استخراج لیمونن از پوست مرکبات در شکل ۲ آورده شده است [۳۰].

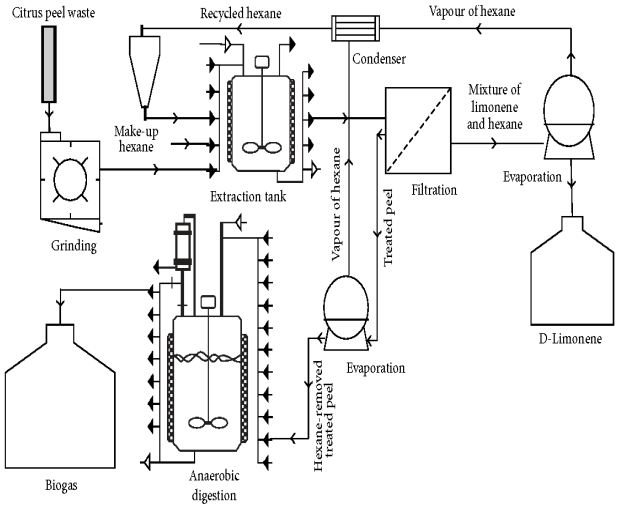

Fig 2 The extraction of D-limonene [30]

۳- کاربردهای لیمونن در صنایع غذایی

با توجه به بالا بودن تولید سالیانه مرکبات در سراسر دنیا و استخراج راحت و کم هزینه‌ی ترکیبات معطر مانند لیمونن از پوست مرکبات، یکی از مهمترین اسانس‌های تولید شده در جهان، اسانس روغنی پوست پرتقال می‌باشد که به دلیل ویژگی‌هایی همچون طعم دهندگی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، اثرات ضدمیکروبی و درمانی در صنایع غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی (مانند شوینده‌ها و خوشبوکننده‌ها) استفاده می‌شود [۱, ٤, ۳۱]. علاوه بر این، لیمونن در مکمل‌های تغلیظ شده به شکل کپسول و مایع نیز به دلیل مفید بودن برای سلامتی وجود دارد [۳]. به طور کلی، از کاربردهای غذایی این اسانس‌ها (به عنوان طعم دهنده) می‌توان به صنایع تولید آشامیدنی‌ها (نوشابه و نوشیدنی‌های غیرالکلی)، صنایع لبنی (بستنی)، بیسکویت، دسر، صنایع قنادی و آدامس اشاره نمود [۱۱, ۳۲, ۳۳].

باید توجه نمود که افزودنی‌های مواد غذایی مانند د-لیمونن، در حضور عوامل محیطی مانند نور، اکسیژن و دمای بالا حساس هستند. حساسیت بالای این ترکیبات به تخریب اکسایشی، منجر به از دست رفتن طعم آن‌ها تحت شرایط ذخیره‌سازی نرمال می‌شود [۲۱, ۲۲]. از این رو، با در نظر گرفتن پتانسیل بالقوه تغذیه‌ای و تکنولوژیکی ترکیبات زیست‌فعال (همچون د-لیمونن) از یک سو و حساسیت بالای آن‌ها به عوامل مخرب محیطی از سوی دیگر، به کارگیری راهکارهایی برای محافظت از این دسته از ترکیبات، از چالش‌های مهم در صنعت غذا می‌باشد [۳٤, ۳۵]. لذا، امروزه محققین صنایع غذایی به دنبال روش‌هایی هستند که علاوه بر صرفه اقتصادی، به طور مؤثر، حفاظت از این ترکیبات زیست‌فعال را تضمین نمایند. در این راستا، ریزپوشانی روشی است که در آن ذرات کوچک مواد جامد، مایع یا گاز به وسیله لایه‌ی از مواد دیواره‌ای احاطه شده و ترکیبات دیواره می‌توانند محتویات خود را در زمان مشخص و یا تحت شرایط ویژه‌ای آزاد نمایند [۳٦, ۳۷].

د-لیمونن به دلیل دارا بودن ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع جلوگیری کرده و باعث افزایش عمر ماندگاری محصول و حفظ کیفیت آن در طول دوره نگهداری می‌گردد. تحقیقات نشان داده است از این اسانس می‌توان به عنوان جایگزین آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی استفاده نمود [۳۸, ۳۹]. در پژوهشی ویژگی آنتی‌اکسیدانی ترکیبات فنولیک موجود در اسانس پوست پرتقال به منظور پایداری اکسایشی روغن سویا بررسی شد. نتایج حاکی از آن بود که اسانس پوست پرتقال دارای فعالیت ضدرادیکالی بوده و نسبت به نمونه فاقد آنتی‌اکسیدان، باعث پایداری اکسایشی

روغن سویا در طی شرایط حرارتی شده و می‌توان از آن به عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی در مواد غذایی، به ویژه محصولات حاوی روغن‌های خوراکی، استفاده نمود [٤٠]. همچنین در تحقیقی به منظور طعم‌دار کردن روغن زیتون با لیمونن و اسانس زیره سیاه، از سیستم فراصوت استفاده شد و نتایج حاکی از آن بود که پایداری اکسایشی و مدت ماندگاری روغن افزایش می‌یابد [٤١].

در مطالعه‌ای، اسانس ترخون به عنوان یک ترکیب معطر (حاوی ١٩/٢ درصد لیمونن)، در تهیه سس مایونز به عنوان جایگزین آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی استفاده شد. نتایج آزمون‌های عدد پراکسید، اسیدی و تیوباربیوتیک اسید حاکی از آن بود که اسانس ترخون در غلظت بالا می‌تواند جایگزین آنتی‌اکسیدان مصنوعی در سس مایونز باشد. همچنین غلظت‌های مختلف اسانس اثر معنی‌داری بر ویژگی‌های ارگانولپتیکی سس مایونز نداشتند. بر این اساس، پیشنهاد شد که اسانس ترخون به منظور جلوگیری از اکسایش روغن و افزایش طول عمر نگهداری سس مایونز به عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی قابل استفاده می‌باشد [٤٢].

قاسمی و همکاران [١٨]، به منظور افزایش پایداری ترکیب د-لیمونن و حفظ عطر و طعم آن به نانوریزپوشانی این ترکیب در کمپلکس پکتین- پروتئین آب پنیر پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد که بالاترین تشکیل کمپلکس در نسبت ٤ به ١ پروتئین آب پنیر و پکتین حاصل می‌گردد و بازده نانوریزپوشانی تقریباً ٨٨ درصد تعیین شد. آن‌ها گزارش نمودند از نانوکمپلکس‌های پکتین- پروتئین آب پنیر حاوی د-لیمونن می‌توان در تولید محصولاتی از قبیل کیک، مافین، بیسکویت و آبمیوه‌ها استفاده نمود. در تحقیقی، روند رهایش لیمونن از نانوساختارهای آمیلوز در شرایط دستگاه گوارش بررسی و با سامانه انفیس (سامانه استنتاج فازی– عصبی تطبیقی) مدل‌سازی شد. نتایج نشان داد که سامانه انفیس کارایی مناسبی در ارزیابی رهایش کنترل شده‌ی لیمونن در فرآورده‌های غذایی و سیستم گوارشی دارد [١٩].

با توجه به ویژگی‌های ضدمیکروبی لیمونن، این ترکیب در جلوگیری از رشد باکتری‌های بیماری‌زا و عامل فساد نقش به سزایی ایفاء می‌کند [٤٣-٤٥]. نانوالیاف پلی‌وینیل الکل حاوی د-لیمونن با بهره‌گیری از روش الکتروریسی به منظور بررسی فعالیت ضدمیکروبی آن‌ها روی *اشرشیاکلی*[13] و *استافیلوکوکوس اورئوس*[14] در بسته‌بندی‌های فعال مواد غذایی تهیه شدند. نتایج نشان داد که نمونه با نسبت پلی‌وینیل الکل به د-لیمونن ٧ به ٣، کمترین میزان نفوذ به اکسیژن و بیشترین خاصیت کشندگی باکتری‌ها را از خود نشان داد [٤٣].

یاو و همکاران [٤٦] در پژوهش خود، فعالیت ضدمیکروبی و ویژگی‌های فیزیکی فیلم‌های خوراکی ژلاتین ماهی-کیتوزان حاوی د-لیمونن را بررسی کردند. آن‌ها گزارش نمودند که فیلم‌های حاوی د-لیمونن می‌تواند به طور مؤثری در برابر نفوذ نور و آب به علت دارا بودن ویژگی آبگریزی د-لیمونن، مقاومت نمایند. همچنین فیلم‌های حاوی د-لیمونن فعالیت ضدباکتریایی قوی‌تری در برابر *اشرشیاکلی* از خود نشان دادند. آن‌ها بیان نمودند که از د-لیمونن به علت هزینه پایین و عملکرد بالا در فیلم‌ها، می‌توان در بسته‌بندی محصولات غذایی استفاده کرد. در پژوهشی، اثر ضدباکتریایی نانوامولسیون‌های حاوی ترکیبات طبیعی د-لیمونن و نایسین در مقابل رشد *لیستریا منوسیتوژنز*[15] بررسی شد. اثر ترکیبی د-لیمونن و نایسین (به صورت نانوامولسیون) نتایج بهتری در برابر کاهش رشد *لیستریا منوسیتوژنز* در محیط کشت و محصولات غذایی نشان داد. مطابق نتایج، تکنولوژی نانوامولسیون می‌تواند نقش مؤثری در حلالیت و پایداری عوامل ضدمیکروبی روغنی در صنایع غذایی ایفاء کند [٤٧]. همچنین فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی لیمونن در برابر ٧ گونه باکتریایی و ١٩ گونه قارچی بررسی شد. نتایج نشان داد که این ترکیب دارای فعالیت ضدمیکروبی در مقابل همه میکروارگانیسم‌های مورد بررسی داشته و بهترین نتایج در مقابل *استافیلوکوکوس اورئوس*، *میکروکوکوس لوتئوس*[16]، *استافیلوکوکوس اپیدرمیس*[17]، *سالمونلا تیفی موریوم*[18]، *باسیلوس سرئوس*[19]، *انتروکوکوس فکالیس*[20]، *سالمونلا تیفی*[21]، *اشرشیا کلی* مشاهده شد. همچنین فعالیت ضدمیکروبی آن روی *یرسینیا انتروکولیتیکا*[22] نیز بررسی شد [٤٥, ٤٨]. در پژوهش دیگری، از کیتوزان و درصدهای مختلفی از د-لیمونن برای تولید الیاف استفاده شد. د-لیمونن باعث

13. *Escherichia coli*
14. *Staphylococcus aureus*
15. *Listeria monocytogenes*
16. *Micrococcus luteus*
17. *Staphylococcus epidermidis*
18. *Salmonella typhimurium*
19. *Bacillus cereus*
20. *Enterococcus faecalis*
21. *Salmonella typhi*
22. *Yersinia enterocolitica*

نفوذ و مختل شدن لیپید ساختار دیواره سلولی و همچنین باعث دناتوره شدن پروتئین و تخریب غشای سلولی می‌شود [٤٤]. همچنین رهایش و ویژگی‌های حسی د-لیمونن در آبنبات طعم‌دار بررسی شد. بدین منظور د-لیمونن در مواد دیواره‌ای صمغ عربی و مالتودکسترین میکروریزپوشانی گردید. نتایج حاکی از آن بود که رهایش د-لیمونن در حضور ساکارز و اسید استیک (pH برابر ۳) افزایش می‌یابد [٤٩]. در جدول ۲ خلاصه‌ای از دیگر تحقیقات انجام شده روی د-لیمونن آورده شده است.

Table 2 Encapsulation of D-limonene

Wall material	Encapsulation method	Results	Reference
Gelatine, Na-alginate, Polyvinyl alcohol, Lactalbumin, or Xanthan gum	Uniaxial electrospinning process	The highest encapsulation efficiency was obtained for the sample containing polyvinyl alcohol	[50]
Gum arabic	Emulsion stabilized with β-lactoglobulin	D-limonene emulsions had stronger antimicrobial activity compared to D-limonene in bulk form	[16]
Whey protein - Maltodextrin	Nanoemulsion	It was observed that minimum inhibitory concentration of both limonene nanoemulsion and bulk limonene dissolved in dimethyl sulphoxide were at 12.50 µl/ml against *Bacillus cereus* , *Escherichia coli* , *Enterococcus faecalis*, and *Salmonella typhi*.	[45]
Chitosan	Emulsion	The combined usage of active modified atmosphere packaging (MAP) and chitosan-based coating on cucumber represents an innovative and interesting method for commercial application.	[51]
Alyssum homolocarpum seed gum	Electrospraying process	The stability of encapsulated D-limonene was also monitored for 90 days at 4 °C and 25 °C.	[52]
–	Nanoemulsion	The encapsulated ratio of D-limonene in nanoemulsions was significantly decreased during storage with increasing temperature, which resulted in increased release rate constant of D-limonene.	[53]
Modified cyclodextrin	Electrospinning process	Cyclodextrin/limonene-inclusion complexes-nanofibers exhibited high antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus.*	[54]
–	Pickering emulsion stabilized by cellulose nanocrystals (CNC)	When temperature rose, the stability to of emulsions would be increased, and the stability of emulsions was reduced with low pH or high salt concentration due to electrostatic screening of the negatively charged CNC particles.	[55]
Gum Arabic, whey protein concentrate, and cassava starch	Spray drying	The presence of starch might have contributed to retaining the crystalline phase of gum Arabic and stabilizing the system of whey protein concentrate, providing greater retention ability for the limonene encapsulated in these matrices.	[56]
Pullulan and β-cyclodextrin	Electrospinning process	The release of the volatile from the membranes is triggered by relative humidity changes, taking place at aw ≥ 0.9.	[57]
Gum Arabic, sucrose, and gelatin	Freeze-drying	High amount of retention of limonene in freeze-drying might be achieved by homogenising the emulsion containing gum Arabic–sucrose–gelatin (1:1:1) at a single stage pressure of 100 MPa.	[58]

٤- ویژگی‌های درمانی و سلامتی‌بخش د-لیمونن

٤-١- اثرات ضددرد و ضدالتهاب

درد به عنوان یک مکانیسم حفاظتی برای بدن (به منظور واکنش مناسب در جهت حذف عامل ایجادکننده‌ی آن) و همچنین شاخصی برای شناسایی بیماری‌ها می‌باشد. نتایج پژوهش‌ها نشان داده است که لیمونن موجود در برخی از گیاهان (مانند کرفس[23] با بیش از ٦٠ درصد لیمونن در اسانس، دانه شوید[24] با ٣٢ درصد لیمونن، *Polygonum viscosum* با ٤٢ درصد لیمونن و عصاره پوست پرتقال) می‌تواند دارای اثرات ضددرد و ضدالتهابی باشد [٥٩-٦٢]. علاوه بر این گزارش شده است که می‌توان از لیمونن به عنوان یک مکمل غذایی و عامل ضدالتهاب استفاده نمود [٦٣]. یافته‌های مطالعه دیگری حاکی از آن بود که ترکیب مونوترپن مثبت لیمونن استفاده شده در آزمون درد احشایی ناشی از اسید استیک در موش‌های سوری موجب کاهش تعداد انقباضات شکمی شده است [٦٤]. همچنین، اسانس لیموترش با دارا بودن لیمونن به میزان ٥٢/٧٧ درصد، موجب کاهش پاسخ‌های درد در آزمون درد احشایی و درد فرمالینی با به کارگیری سیستم اوپیوئیدی به عنوان ضددرد استاندارد شد [٦٥]. به طور کلی، ترکیب لیمونن با مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ١ و ٢ از التهاب جلوگیری نموده و احتمالاً با مهار سنتز یا کاهش آزادسازی میانجی‌های التهابی می‌تواند سبب کاهش درد در پایانه‌های عصبی شود [٦٤].

٤-٢- تأثیر بر بیماری سرطان

سرطان در اثر تکثیر و رشد بدون کنترل سلول‌ها در بدن ایجاد می‌شود. سلول‌های سرطانی توده توموری را ایجاد می‌کنند که در برخی موارد قابلیت گسترش و تهاجم به سایر نقاط بدن را بدست می‌آورند [٦٦]. لیمونن به عنوان یکی از فراوان‌ترین مونوترپن‌های موجود در اسانس پوست مرکبات، دارای اثرات شیمیایی ضدتوموری علیه تومورهای جوندگان و انسان می‌باشد؛ به طوری که امروزه نقش آن در پیشگیری و درمان سرطان مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است [٦٧-٦٩]. گزارش شده است که مونوترپن‌ها در پیشگیری و درمان سرطان‌هایی از قبیل سرطان پستان، مری، پروستات، کبد، معده و ریه مؤثر هستند [٩]. در مطالعه‌ای ویژگی‌های ضدتوموری لیمونن بر علیه سلول‌های سرطان پروستات بررسی شد [٧٠]. به نظر می‌رسد که مونوترپن‌ها با روش‌هایی از جمله جلوگیری از انتقال پیام انکوژن‌ها[25] به هسته سلول، ایجاد وقفه در چرخه سلولی و تحریک آنزیم‌های فاز یک و دو کبدی، به پیشگیری و درمان سرطان کمک می‌کنند [٦٠].

٤-٣- تأثیر بر بیماری‌های عفونی و رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها

از یک سو، بیماری‌های عفونی، یکی از چالش‌های علم پزشکی بوده و از سوی دیگر با گسترش روز افزون مقاومت باکتریایی به آنتی‌بیوتیک‌ها، درمان این بیماری‌ها با مشکلاتی مواجه شده است. از این رو، توجه محققین به استفاده از جایگزین‌های گیاهی جلب شده است که علاوه بر اثر ضدباکتریایی، عوارض جانبی داروهای شیمیایی را نیز ندارند [٧١]. در پژوهشی آگاروال و همکاران [٦٩]، فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی انانتیومرهای لیمونن و کارون جدا شده از نعناع را بررسی نمودند. همچنین در مطالعه دیگری، اثر ضدمیکروبی آلفا-پینن[26]، لیمونن، سابینن[27] و ترپینن-٤-ال[28] روی برخی باکتری‌ها از طریق اندازه‌گیری هاله عدم رشد بررسی شد. بر

23. Apiumgraveolens
24. Anethum graveolens L.

25. Oncogene
26. α-pinene
27. Sabinene
28. Terpinen-4-ol

طبق نتایج، لیمونن اثرات ضدمیکروبی و ضدقارچی خوبی را از خود نشان داد [۷۲]. علاوه بر این، گزارش شده است که یکی از مهمترین ترکیبات دانه‌ی رازیانه، لیمونن می‌باشد که همراه با سایر ترکیبات دارای ویژگی‌های ضدقارچی، ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی است [۷۳] . نتایج تحقیق دیگری نشان داد که بخارات لیمونن موجب خنثی شدن اثر میکروب‌های مولد بیماری منوکوک[29]، باسیل ابرت[30] (تیفوئید)، پنوموکوک[31] (مولد ذات‌الریه)، استافیلوکوک طلایی و استرپتوکوک شده و محلول ۰/۲ درصد آن نیز از تکثیر باسیل سل جلوگیری می‌کند [۷٤].

٤-٤- اثر ضداضطراب و خواب‌آور

نتایج مطالعه‌ی بررسی تأثیر بهارنارنج روی اضطراب در مدل حیوانی، نشان داد که لیمونن اثر مهارکنندگی بر سیستم عصبی مرکزی دارد [۷۵]. همچنین یافته‌های تحقیق دیگری نشان داد که لیمونن، به عنوان ترکیب اصلی عصاره مورد آزمایش، موجب کاهش فعالیت همزمان و دسته جمعی نرون‌های سیستم عصبی مرکزی شد [۷٦]. لیمونن قادر است به گیرنده‌های $GABA_A$ متصل شده و موجب آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی GABA شود. از این رو، به نظر می‌رسد که لیمونن با تأثیر روی سیستم گابائرژیکی و از طریق سرکوب سیستم عصبی مرکزی، باعث بروز اثرات ضداضطرابی و خواب‌آوری می‌شود [۷۷].

٤-٥- سایر اثرات درمانی

در پژوهشی نشان داده شد که برگ بکرایی[32] حاوی لیمونن، دارای فعالیت ضددیابتی می‌باشد [۷۸]. همچنین لیمونن می‌تواند موجب جلوگیری از زخم معده در موش‌های آزمایشگاهی شود [۷۹]. رزا و همکاران [۸۰] اظهار داشتند که لیمونن موجود در اسانس پوست لیموترش، دارای اثرات محافظتی بر دستگاه گوارش می‌باشند. علاوه بر این، لیمونن می‌تواند از آسیب‌های حاد ریوی جلوگیری نماید [۸۱]. در مطالعه‌ی دیگری تأثیر اسانس روغنی پوست لیموترش بر میزان چربی خون و شمارش افتراقی لکوسیت‌های[33] خون در موش‌های نر بالغ، نژاد ویستار بررسی شد. نتایج حاکی از آن بود که احتمالاً مصرف اسانس با کاهش لیپیدهای پلاسما می‌تواند از بروز آترواسکلروز[34] و در نتیجه بیماری‌های قلبی عروقی بکاهد. همچنین این احتمال وجود دارد که اسانس به علت اثر افزایشی بر لکوسیت‌ها و درصد لنفوسیت‌های[35] خون، می‌تواند با تقویت دستگاه ایمنی سبب جلوگیری از بروز بیماری‌های عفونی و همچنین سرطان گردد [۸۲]. در پژوهشی، ویژگی آنتی‌اکسیدانی و کاهندگی چربی اسانس پوست لیموترش نیز بررسی شد [۸۳]. همچنین د-لیمونن اثرات محافظتی بر اعصاب و مرگ عصبی داشته و علائم افسردگی را بهبود می‌بخشد [۸٤]. در جدول ۳ برخی از اثرات لیمونن به طور خلاصه آورده شده است.

۵- ایمنی و عوارض جانبی لیمونن

لیمونن یک ماده‌ی بی‌خطر و با عوارض جانبی کم برای انسان می‌باشد. سازمان غذا و داروی[36] آمریکا لیمونن را، به عنوان یک ماده‌ی افزودنی و عطر و طعم‌دهنده‌ی محصولات غذایی، ایمن و بی‌خطر معرفی کرده است [٤۵, ۵۱, ۹٤].

لیمونن از نظر خوراکی مسمومیت حاد نسبتاً کمی دارد و چنانچه در غلظت‌های خیلی بالا استفاده شود به عنوان یک ماده تحریک کننده پوستی، ممکن است باعث حساسیت پوستی شود. به طور کلی، لیمونن به عنوان یک ماده سرطان‌زا برای انسان، سم قوی یا جهش‌زا محسوب نمی‌شود [۹٤].

29. *Monococcus*
30. *Abert bacillus*
31. *Penomococcus*
32. Aegle marmelos

33. Leukocyte
34. Atherosclerosis
35. Lymphocyte
36- Food and Drug Administration (FDA)

Table 3 Effects and mechanisms of limonene in vitro and in vivo assay [85]

Effect	Model	Assay	Mechanisms	References
Antioxidant activity	In vivo	Streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats	Decreased thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), enhanced superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione transferase	[86]
Antidiabetic activity	In vitro	Bovine serum albumin	Inhibition of glycation by stabilizing protein structure through hydrophobic interactions	[87]
Anti-inflammatory activity	In vitro	RAW 264.7 macrophages	Lowered the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase (COX), the production of prostaglandin E_2 (PGE_2) and the levels of interleukin 1 beta (IL-1β), interleukin 5 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF-α)	[88]
	In vitro	Human chondrocytes stimulated with IL-1β	Inhibited nitric oxide (NO) production, nuclear factor kappa B (NF-κB) and p38 activation, and decreased iNOS expression	[89]
Anticancer activity	In vivo	Women diagnosed with operable breast cancer	Reduced cyclin D1 but not antigen KI-6 (Ki67) expression	[90]
	In vitro	Human prostate carcinoma DU-145 cells	Together with docetaxel, limonene intensified cytotoxic effect, induced reactive oxygen species (ROS) generation and increased caspase activity	[91]
Effects in gastrointestinal tract	In vivo	Acetic acid-induced gastric ulcers in Wistar rats	Healing effect on stomach ulcer by enhancing cell proliferation, angiogenesis, and PGE_2 production	[92]
Antinociceptive activity	In vivo	Pre-administration of envelope glycoprotein GP120 (gp120), IL-1β, or TNF-α to Swiss mice	Prevented the hyperalgesia caused by gp120, IL-1β, and TNF-α by modulating cytokines production and superoxide dismutase expression	[93]

٦- نتیجه‌گیری

لیمونن استخراج شده از پوست مرکبات، یکی از مهمترین اسانس‌های روغنی پوست پرتقال می‌باشد. از این ترکیب در صنایع غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی به دلیل ویژگی‌هایی همچون طعم دهندگی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، اثرات درمانی و ضدمیکروبی آن استفاده می‌شود. همچنین با توجه به نتایج پژوهش‌های انجام شده توسط محققین، ترکیبات زیست‌فعالی مانند لیمونن دارای اثرات مثبتی در جلوگیری یا درمان برخی از بیماری‌ها (مانند بیماری‌های عفونی و باکتریایی، سرطان، درد، التهاب، بیماری‌های قلبی و عروقی و دیابت) هستند. از این رو، به نظر می‌رسد از چالش‌های بسیار مهم در صنایع غذایی به کارگیری راهکارهایی به منظور محافظت از ترکیبات زیست‌فعالی همچون د-لیمونن که حساسیت بالایی نسبت به عوامل مخرب محیطی (مانند اکسیژن، نور، رطوبت و دمای بالا) دارند، می‌باشد.

٧- منابع

[1] Calabrò, P. S., Pontoni, L., Porqueddu, I., Greco, R., Pirozzi, F. & Malpei, F. (2016). Effect of the concentration of essential oil on orange peel waste biomethanization: Preliminary batch results. Waste Management. 48: 440-447.

[2] Martín, M. A., Siles, J. A., Chica, A. F. & Martín, A. (2010). Biomethanization of

orange peel waste. Bioresource Technology. 101(23): 8993-8999.

[3] Allaf, T., Tomao, V., Besombes, C. & Chemat, F. (2013). Thermal and mechanical intensification of essential oil extraction from orange peel via instant autovaporization. Chemical Engineering and Processing: Process Intensification. 72: 24-30.

[4] Mercy, N., Nithyalakshmi, B. & Aadhithiya, L. (2015). Extraction of orange oil by improved steam distillation and its characterization Studies. International Journal of Engineering Technology, Management Applied Sciences. 3(2): 1-8.

[5] Li, S., Yu, H. & Ho, C. T. (2006). Nobiletin: efficient and large quantity isolation from orange peel extract. Biomedical Chromatography. 20(1): 133-138.

[6] Nijveldt, R. J., Van Nood, E., Van Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Van Norren, K. & Van Leeuwen, P. A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. The American journal of clinical nutrition. 74(4): 418-425.

[7] Espinosa-Pardo, F. A., Nakajima, V. M., Macedo, G. A., Macedo, J. A. & Martínez, J. (2017). Extraction of phenolic compounds from dry and fermented orange pomace using supercritical CO2 and cosolvents. Food and Bioproducts Processing. 101: 1-10.

[8] Jayaprakasha, G. K., Girennavar, B. & Patil, B. S. (2008). Radical scavenging activities of Rio Red grapefruits and Sour orange fruit extracts in different in vitro model systems. Bioresource Technology. 99(10): 4484-4494.

[9] Sun, J. (2007). D-Limonene: safety and clinical applications. Alternative Medicine Review. 12(3): 259.

[10] Li, P.-H. & Chiang, B.-H. (2012). Process optimization and stability of d-limonene-in-water nanoemulsions prepared by ultrasonic emulsification using response surface methodology. Ultrasonics Sonochemistry. 19(1): 192-197.

[11] Braddock, R. J. (1999). Handbook of Citrus By-Products and Processing Technology. Wiley.

[12] Danon, B., van der Gryp, P., Schwarz, C. E. & Görgens, J. F. (2015). A review of dipentene (dl-limonene) production from waste tire pyrolysis. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. 112: 1-13.

[13] Cheng, B.-Q., Wei, L.-J., Lv, Y.-B., Chen, J. & Hua, Q. (2019). Elevating Limonene Production in Oleaginous Yeast Yarrowia lipolytica via Genetic Engineering of Limonene Biosynthesis Pathway and Optimization of Medium Composition. Biotechnology and Bioprocess Engineering. 24(3): 500-506.

[14] Fahlbusch, K. G., Hammerschmidt, F. J., Panten, J., Pickenhagen, W., Schatkowski, D., Bauer, K., . . . Surburg, H. (2000). Flavors and fragrances. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.

[15] Zhou, Y., Sun, S., Bei, W., Zahi, M. R., Yuan, Q. & Liang, H. (2018). Preparation and antimicrobial activity of oregano essential oil Pickering emulsion stabilized by cellulose nanocrystals. International Journal of Biological Macromolecules. 112: 7-13.

[16] Su, J., Guo, Q., Mao, L., Gao, Y. & Yuan, F. (2018). Effect of gum arabic on the storage stability and antibacterial ability of β-lactoglobulin stabilized d-limonene emulsion. Food Hydrocolloids. 84: 75-83.

[17] Roohinejad, S., Greiner, R., Oey, I. & Wen, J. (2018). Emulsion-based systems for delivery of food active compounds: formation, application, health and safety. John Wiley & Sons.

[18] Ghasemi, S., Jafari, S. M., Assadpour, E. & Khomeiri, M. (2018). Nanoencapsulation of d-limonene within nanocarriers produced by pectin-whey protein complexes. Food Hydrocolloids. 77: 152-162.

[19] Ganje, M., Jafari, S. M., Tamadon, A. M., Niakosari, M. & Maghsoudlou, Y. (2019). Mathematical and fuzzy modeling of limonene release from amylose nanostructures and evaluation of its release kinetics. Food Hydrocolloids. 95: 186-194.

[20] Rezaeinia, H., Ghorani, B., Emadzadeh, B. & Tucker, N. (2019). Electrohydrodynamic atomization of Balangu (Lallemantia royleana) seed gum for the fast-release of Mentha longifolia L. essential oil: Characterization of nano-capsules and modeling the kinetics of release. Food Hydrocolloids. 93: 374-385.

[21] Soottitantawat, A., Yoshii, H., Furuta, T., Ohkawara, M. & Linko, P. (2003). Microencapsulation by spray drying: influence of emulsion size on the retention of volatile compounds. food Science. 68(7): 2256-2262.

[22] Madene, A., Jacquot, M., Scher, J. & Desobry, S. (2006). Flavour encapsulation and controlled release–a review. International journal of food science & technology. 41(1): 1-21.
[23] Gonçalves, D., Teschke, M. E. E., Koshima, C. C., Gonçalves, C. B., Oliveira, A. L. & Rodrigues, C. E. C. (2015). Fractionation of orange essential oil using liquid–liquid extraction: Equilibrium data for model and real systems at 298.2K. Fluid Phase Equilibria. 399: 87-97.
[24] Boukroufa, M., Boutekedjiret, C., Petigny, L., Rakotomanomana, N. & Chemat, F. (2015). Bio-refinery of orange peels waste: A new concept based on integrated green and solvent free extraction processes using ultrasound and microwave techniques to obtain essential oil, polyphenols and pectin. Ultrasonics Sonochemistry. 24: 72-79.
[25] Kusuma, H., Putra, A. & Mahfud, M. (2016). Comparison of two isolation methods for essential oils from orange peel (Citrus auranticum L.) as a growth promoter for fish: Microwave steam distillation and conventional steam distillation. J. Aquac. Res. Dev. 7: 409.
[26] Menichini, F., Tundis, R., Bonesi, M., de Cindio, B., Loizzo, M. R., Conforti, F., . . . Menichini, F. (2011). Chemical composition and bioactivity of Citrus medica L. cv. Diamante essential oil obtained by hydrodistillation, cold-pressing and supercritical carbon dioxide extraction. Natural Product Research. 25(8): 789-799.
[27] Berna, A., Tárrega, A., Blasco, M. & Subirats, S. (2000). Supercritical CO2 extraction of essential oil from orange peel; effect of the height of the bed. The Journal of Supercritical Fluids. 18(3): 227-237.
[28] Pereira, C. G. & Meireles, M. A. A. (2007). Economic analysis of rosemary, fennel and anise essential oils obtained by supercritical fluid extraction. Flavour and Fragrance Journal. 22(5): 407-413.
[29] Dehghan, B., Esmaeilzadeh Kenarib, R. & Raftani Amiri, Z. (2018). Comparison of chemical composition and antioxidant activity of essential oils of orange peel in two ways supercritical fluid extraction and hydro distillation. Food Science and Technology. 77(15): 325-335 (In Persian.(
[30] Wikandari, R., Nguyen, H., Millati, R., Niklasson, C. & Taherzadeh, M. J. (2015). Improvement of Biogas Production from Orange Peel Waste by Leaching of Limonene. BioMed Research International. 2015: 494182.
[31] Azar, A. P., Nekoei, M., Larijani, K. & Bahraminasab, S. (2011). Chemical composition of the essential oils of Citrus sinensis cv. valencia and a quantitative structure-retention relationship study for the prediction of retention indices by multiple linear regression. Journal of the Serbian Chemical Society. 76(12): 1627-1637 (In Persian.(
[32] EM Mustafa, N. (2015). Citrus essential oils: Current and prospective uses in the food industry. Recent patents on food, nutrition agriculture. 7(2): 115-127.
[33] Bora, H., Kamle, M., Mahato, D. K., Tiwari, P. & Kumar, P. (2020). Citrus essential oils (CEOs) and their applications in food: An overview. Plants. 9(3): 357.
[34] Assadpour, E. & Jafari, S. M. (2019). Nanoencapsulation: Techniques and Developments for Food Applications, in Nanomaterials for Food Applications, Elsevier. p. 35-61.
[35] Livney, Y. D. (2017). Nanoencapsulation Technologies, in Engineering Foods for Bioactives Stability and Delivery, Y. H. Roos and Y. D. Livney, Editors, Springer New York: New York, NY. p. 143-169.
[36] Meirowitz, R. (2019). 5 - Microencapsulation technology for coating and laminating, in Smart Textile Coatings and Laminates (Second Edition), W. C. Smith, Editor, Woodhead Publishing. p. 117-154.
[37] Zhu, F. (2017). Encapsulation and delivery of food ingredients using starch based systems. Food Chemistry. 229: 542-552.
[38] Al-Juhaimi, F. Y. & Ghafoor, K. (2013). Bioactive compounds, antioxidant and physico-chemical properties of juice from lemon, mandarin and orange fruits cultivated in Saudi Arabia. Pak. J. Bot. 45(4): 1193-1196.
[39] Kamal, G. M., Ashraf, M. Y., Hussain, A. I., Shahzadi, A. & Chughtai, M. I. J. P. J. B. (2013). Antioxidant potential of peel essential oils of three Pakistani citrus species: Citrus reticulata, Citrus sinensis and Citrus paradisii. Pak. J. Bot. 45(4): 1449-1454.

[40] Dehghan, B., Esmaeilzadeh Kenari, R. & Raftani Amiri, Z. (2019). Investigate the Antioxidant Properties of Orange Peel Essential Oil (Citrus sinesis) on the Stability of Soybean Oil During Storage Conditions. Journal of food thehnology and nutrition. 16(3): 73-90 (In Persian.(

[41] Assami, K., Chemat, S., Meklati, B. Y. & Chemat, F. (2016). Ultrasound-assisted aromatisation with condiments as an enabling technique for olive oil flavouring and shelf life enhancement. Food analytical methods. 9(4): 982-990.

[42] Norouzi, F., Hojjati, M., Jooyandeh, H. & Barzgar, H. (2018). Study of the possibility of application of tarragon essential oil in mayonnaise as a natural additive. Journal of food research (Agricultural science). 28(3): 85-99 (In Persian.(

[43] Lan, W., Liang, X., Lan, W., Ahmed, S., Liu, Y. & Qin, W. (2019). Electrospun polyvinyl alcohol/d-limonene fibers prepared by ultrasonic processing for antibacterial active packaging material. Molecules. 24(4): 767.

[44] Lan, W., Wang, S., Chen, M., Sameen, D. E., Lee, K. & Liu, Y. (2020). Developing poly(vinyl alcohol)/chitosan films incorporate with d-limonene: Study of structural, antibacterial, and fruit preservation properties. International Journal of Biological Macromolecules. 145: 722-732.

[45] Sonu, K. S., Mann, B., Sharma, R., Kumar, R. & Singh, R. (2018). Physico-chemical and antimicrobial properties of d-limonene oil nanoemulsion stabilized by whey protein–maltodextrin conjugates. Journal of Food Science and Technology. 55(7): 2749-2757.

[46] Yao, Y., Ding, D., Shao, H., Peng, Q. & Huang, Y. (2017). Antibacterial activity and physical properties of fish gelatin-chitosan edible films supplemented with D-Limonene. International Journal of Polymer Science. 2017.

[47] Maté, J., Periago, P. M. & Palop, A. (2016). Combined effect of a nanoemulsion of D-limonene and nisin on Listeria monocytogenes growth and viability in culture media and foods. Food Science and Technology International. 22(2): 146-152.

[48] Rancic, A., Stankovic, S., Sokovic, M., Stankovic, S., Van Griensven, L., Vukojevic, J. Ristic, M. (2003). Antimicrobial activity of limonene. J Zbornik radova.

[49 Vatankhah Lotfabadi, S., Mortazavi, S. A. & Yeganehzad, S. (2020). Study on the release and sensory perception of encapsulated d‐limonene flavor in crystal rock candy using the time–intensity analysis and HS‐GC/MS spectrometry. Food Science & Nutrition. 8(2): 933-941.

[50] Dede, S. & Lokumcu Altay, F. (2019). Nanofibre encapsulation of limonene and modelling its release mechanisms. Acta Alimentaria. 48(1): 56-64.

[51] Maleki, G., Sedaghat, N., Woltering, E. J., Farhoodi, M. & Mohebbi, M. (2018). Chitosan-limonene coating in combination with modified atmosphere packaging preserve postharvest quality of cucumber during storage. Journal of Food Measurement and Characterization. 12(3): 1610-1621.

[52] Khoshakhlagh, K., Mohebbi, M., Koocheki, A. & Allafchian, A. (2018). Encapsulation of D-limonene in Alyssum homolocarpum seed gum nanocapsules by emulsion electrospraying: Morphology characterization and stability assessment. Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre. 16: 43-52.

[53] Li, P.-H. & Lu, W.-C. (2016). Effects of storage conditions on the physical stability of d-limonene nanoemulsion. Food Hydrocolloids. 53: 218-224.

[54] Aytac, Z., Yildiz, Z. I., Kayaci-Senirmak, F., San Keskin, N. O., Kusku, S. I., Durgun, E., . . . Uyar, T. (2016). Fast-Dissolving, Prolonged Release, and Antibacterial Cyclodextrin/Limonene-Inclusion Complex Nanofibrous Webs via Polymer-Free Electrospinning. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 64(39): 7325-7334.

[55] Wen, C., Yuan, Q., Liang, H. & Vriesekoop, F. (2014). Preparation and stabilization of d-limonene Pickering emulsions by cellulose nanocrystals. Carbohydrate Polymers. 112: 695-700.

[56] Ordoñez, M. & Herrera, A. (2014). Morphologic and stability cassava starch matrices for encapsulating limonene by spray drying. Powder Technology. 253: 89-97.

[57] Fuenmayora, C. A., Mascheronia, E., Cosioa, M. S., Piergiovannia, L., Benedettia, S., Ortenzic, M., . . . Manninoa, S. (2013). Encapsulation of R-(+)-limonene in edible

electrospun nanofibers. Chemical Engineering. 32: 1771-1776.
[58] Kaushik, V. & Roos, Y. H. (2007). Limonene encapsulation in freeze-drying of gum Arabic–sucrose–gelatin systems. LWT - Food Science and Technology. 40(8): 1381-1391.
[59] Almeida, R., Navarro, D. & Barbosa-Filho, J. (2001). Plants with central analgesic activity. Phytomedicine. 8(4): 310-322.
[60] Cheraghi, J. & Valadi, A. (2010). Effects of anti-nociceptive and anti-inflammatory component of limonene in herbal drugs. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants. 26(3): 415-422 (In Persian.(
[61] Datta, B., Datta, S., Chowdhury, M., Khan, T., Kundu, J., Rashid, M., . . . Sarker, S. (2004). Analgesic, antiinflammatory and CNS depressant activities of sesquiterpenes and a flavonoid glycoside from Polygonum viscosum. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences. 59(3): 222-225.
[62] Golshani, S., Karamkhani, F., Monsef-Esfehani, H. R. & Abdollahi, M. (2004). Antinociceptive effects of the essential oil of Dracocephalum kotschyi in the mouse writhing test. J pharm pharm Sci. 7(1): 76-79.
[63] d'Alessio, P. A., Ostan, R., Bisson, J.-F., Schulzke, J. D., Ursini, M. V. & Béné, M. C. (2013). Oral administration of d-limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. Life sciences. 92(24-26): 1151-1156.
[64] do Amaral, J. F., Silva, M. I. G., de Aquino Neto, M. R. A., Neto, P. F. T., Moura, B. A., de Melo, C. T. V., . . . de Vasconcelos, S. M. M. (2007). Antinociceptive effect of the monoterpene R-(+)-limonene in mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 30(7): 1217-1220.
[65] Campêlo, L. M. L., de Almeida, A. A. C., de Freitas, R. L. M., Cerqueira, G. S., de Sousa, G. F., Saldanha, G. B., . . . de Freitas, R. M. (2011). Antioxidant and antinociceptive effects of Citrus limon essential oil in mice. BioMed Research International. 2011.
[66] Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., . . . Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmaceutical research. 25(9): 2097-2116.
[67] Rehman, M. U., Tahir, M., Khan, A. Q., Khan, R., Oday-O-Hamiza, Lateef, A., . . . Zeeshan, M. (2014). D-limonene suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and inflammation via repression of COX-2, iNOS, and NFκB in kidneys of Wistar rats. Experimental biology and medicine. 239(4): 465-476.
[68] Sekhar, K. C., Rajanikanth, A., Bobby, M. N. & Reddy, J. (2020). Anticancer potential of D-limonene and hispolon against colon cancer cell lines. Current Trends in Biotechnology Pharmacy.
[69] Aggarwal, K., Khanuja, S., Ahmad, A., Santha Kumar, T., Gupta, V. K. & Kumar, S. (2002). Antimicrobial activity profiles of the two enantiomers of limonene and carvone isolated from the oils of Mentha spicata and Anethum sowa. Flavour and Fragrance Journal. 17(1): 59-63.
[70] Vandresen, F., Falzirolli, H., Batista, S. A. A., da Silva-Giardini, A. P. B., de Oliveira, D. N., Catharino, R. R., . . . da Silva, C. C. (2014). Novel R-(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. European journal of medicinal chemistry. 79: 110-116.
[71] Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. International journal of food microbiology. 94(3): 223-253.
[72] Filipowicz, N., Kamiński, M., Kurlenda, J., Asztemborska, M. & Ochocka, J. R. (2003). Antibacterial and antifungal activity of juniper berry oil and its selected components. Phytotherapy Research. 17(3): 227-231.
[73] Diao, W.-R., Hu, Q.-P., Zhang, H. & Xu, J.-G. (2014). Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (Foeniculum vulgare Mill.). Food Control. 35(1): 109-116.
[74] Habashi, M., Mirza, M., Mostofi, y. & Jaimand, K. (2009). Identification and comparison of the essential oil components from the peel of Citron (Citrus medica L.) by using two extraction methods (hydrodistillation and cold press) Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants. 24(4): 428-436.

[75] de Moraes Pultrini, A., Galindo, L. A. & Costa, M. (2006). Effects of the essential oil from Citrus aurantium L. in experimental anxiety models in mice. Life sciences. 78(15): 1720-1725.

[76] Abbasnejad, M., Keramat, B., Mahani, E. & Rezaeezade-Roukerd, M. (2012). Effect of hydro-methanolic extract of sour orange flowers, Citrus aurantium, on pentylentetrazole induced seizure in male rats. Journal of Babol University of Medical Sciences. 14(5): 20-28.

[77] Chan, Y.-Y., Li, C.-H., Shen, Y.-C. & Wu, T.-S. (2010). Anti-inflammatory principles from the stem and root barks of Citrus medica. Chemical and pharmaceutical bulletin. 58(1): 61-65.

[78] Kamalakkannan, N. & Prince, P. (2004). Antidiabetic and anti-oxidant activity of Aegle marmelos extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Pharmaceutical biology. 42(2): 125-130.

[79] Moraes, T. M., Kushima, H., Moleiro, F. C., Santos, R. C., Rocha, L. R. M., Marques, M. O., . . . Hiruma-Lima, C. A. (2009). Effects of limonene and essential oil from Citrus aurantium on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion. Chemico-Biological Interactions. 180(3): 499-505.

[80] Rozza, A. L., de Mello Moraes, T., Kushima, H., Tanimoto, A., Marques, M. O. M., Bauab, T. M., . . . Pellizzon, C. H. (2011). Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β-pinene: Involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E2. Chemico-biological interactions. 189(1-2): 82-89.

[81] Chi, G., Wei, M., Xie, X., Soromou, L., Liu, F. & Zhao, S. (2013). Suppression of MAPK and NF-κB pathways by limonene contributes to attenuation of lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in acute lung injury. Inflammation. 36(2): 501-511.

[82] Yaghmae, P., Parivar, K., Haftsavar, M., Zarebinan, F. & Shahsavari, S. (2009). Study of the effect of lemon peel essential oil on blood lipid levels and differential leukocyte count. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 14(1): 55-64 (In Persian.(

[83] Singh, V. (2005). Coronary artery atherosclerosis, Suncoast cardiovascular center.

[84] Tang, X.-p., Guo, X.-h., Geng, D. & Weng, L.-J. (2019). d-Limonene protects PC12 cells against corticosterone-induced neurotoxicity by activating the AMPK pathway. Environmental Toxicology and Pharmacology.

[85] Vieira, A., Beserra, F., Souza, M., Totti, B. & Rozza, A. (2018). Limonene: Aroma of innovation in health and disease. Chemico-biological interactions. 283: 97-106.

[86] Murali, R., Karthikeyan, A. & Saravanan, R. (2013). Protective effects of D‐limonene on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin‐induced diabetic rats. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 112(3): 175-181.

[87] Joglekar, M. M., Panaskar, S. N., Chougale, A. D., Kulkarni, M. J. & Arvindekar, A. U. (2013). A novel mechanism for antiglycative action of limonene through stabilization of protein conformation. Molecular BioSystems. 9(10): 2463-2472.

[88] Yoon, W.-J., Lee, N. H. & Hyun, C.-G. (2010). Limonene suppresses lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E2, and pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. Journal of oleo science. 59(8): 415-421.

[89] Rufino, A. T., Ribeiro, M., Sousa, C., Judas, F., Salgueiro, L., Cavaleiro, C. & Mendes, A. F. (2015). Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis. European journal of pharmacology. 750: 141-150.

[90] Miller, J. A., Lang, J. E., Ley, M., Nagle, R., Hsu, C.-H., Thompson, P. A., . . . Chow, H. S. (2013). Human breast tissue disposition and bioactivity of limonene in women with early-stage breast cancer. Cancer Prevention Research. 6(6): 577-584.

[91] Rabi, T. & Bishayee, A. (2009). d-Limonene sensitizes docetaxel-induced cytotoxicity in human prostate cancer cells: Generation of reactive oxygen species and induction of apoptosis. Journal of carcinogenesis. 8.

[92] Moraes, T. M., Rozza, A. L., Kushima, H., Pellizzon, C. H., Rocha, L. R. M. & Hiruma-Lima, C. A. (2013). Healing actions of essential oils from Citrus aurantium and d-limonene in the gastric mucosa: the roles of VEGF, PCNA, and COX-2 in cell proliferation. Journal of medicinal food. 16(12): 1162-1167.

[93] Piccinelli, A. C., Morato, P. N., dos Santos Barbosa, M., Croda, J., Sampson, J., Kong, X., . . . Kassuya, C. A. L. (2017). Limonene reduces hyperalgesia induced by gp120 and cytokines by modulation of IL-1 β and protein expression in spinal cord of mice. Life sciences. 174: 28-34.

[94] EPA. (1994). Reregistration Eligibility Decision (RED) facts: limonene. EPA-738-F-94-030.

Iranian Journal of Food Science and Technology

Homepage:www.fsct.modares.ir

Review Article

The investigation of applying limonene as a bioactive compound in the food and pharmaceutical industries

Erami, F. [1], Alehosseini, E. [2], Jafari, S. M. [3]*

1. M.Sc. student, Department of Food Materials and Process Design Engineering, Faculty of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.
2. PhD. student, Department of Food Materials and Process Design Engineering, Faculty of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.
3. Professor, Department of Food Materials and Process Design Engineering, Faculty of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 2020/ 11/ 29
Accepted 2021/ 05/ 02

Keywords:

Anti-inflammatory activity,
Antimicrobial,
Antioxidant,
Extraction,
Limonene.

DOI: 10.52547/fsct.18.116.205

*Corresponding Author E-Mail:
Smjafari@gau.ac.ir

ABSTRACT

Due to the identified side effects of current synthetic drugs and growing public awareness in terms of beneficial usage of the natural compounds, the attention of researchers towards effective compounds in plants have recently drawn. D-limonene is a monoterpene, volatile, and aromatic flavor compound which is found in citrus fruits such as orange peel oil. As an essential oil, it has been reported that D-limonene presents a wide spectrum of antimicrobial, antioxidant, and therapeutic properties. D-limonene is also classified as generally recognized as safe (GRAS). This compound is widely used in the cosmetic, pharmaceutical, perfume, food, and beverage industries. However, due to some inherent properties of D-limonene such as low water solubility, chemical destruction in the presence of light and high temperature, and high sensitivity to oxidation, its application is considerably limited at the industrial scale. In this paper, structure, extraction methods, physicochemical, therapeutic and health properties of limonene, as well as its applications in the food industry are investigated.