



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-002-01-2564

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 8 มกราคม พ.ศ.2564

วันที่หมดอายุ 7 มกราคม พ.ศ.2565

เรื่อง

การใช้ประโยชน์จากน้ำมันหอมระเหยในการยับยั้งมะเร็ง

ผู้เขียน

ภญ.ดร.สุกรรณิการ์ ทับทิมศรี และ ภก.ผศ.ดร.ยศนันท์ วีระพล

วัตถุประสงค์

- 1.ทราบถึงสารสำคัญในน้ำมันหอมระเหยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง
- 2.ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์เบื้องต้นของน้ำมันหอมระเหยในการยับยั้งมะเร็ง
- 3.ทราบถึงแนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยน้ำมันหอมระเหย

คำสำคัญ

น้ำมันหอมระเหย มะเร็ง

การใช้ประโยชน์จากน้ำมันหอมระเหยในการยับยั้งมะเร็ง

วัตถุประสงค์ของการเรียนรู้

หลังจากจบการศึกษาค้นคว้าเรื่องนี้ผู้เรียนจะ

- 1.ทราบถึงสารสำคัญในน้ำมันหอมระเหยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง
- 2.ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์เบื้องต้นของน้ำมันหอมระเหยในการยับยั้งมะเร็ง
- 3.ทราบถึงแนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยน้ำมันหอมระเหย

บทคัดย่อ

น้ำมันหอมระเหยเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง เช่น ยับยั้งการอักเสบ ยับยั้งเชื้อก่อโรค เช่น แบคทีเรีย รา มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ รวมทั้งมีฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง องค์ประกอบสำคัญในน้ำมันหอมระเหยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง เป็นสารในกลุ่มเทอร์พีน เทอร์พีนอยด์ และสารกลุ่มอะโรมาติก กลไกการออกฤทธิ์คือน้ำมันหอมระเหยมีส่วนเกี่ยวข้องในการกระตุ้นให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส กระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่ระยะพัก ยับยั้งการแพร่กระจายและการสร้างเส้นเลือดใหม่ เพิ่มการทำงานของกระบวนการกำจัดสารพิษ รวมทั้งเพิ่มการทำลายดีเอ็นเอ ในปัจจุบันการนำน้ำมันหอมระเหยไปใช้โดยตรงอาจเป็นอุปสรรคต่อการใช้เพื่อป้องกันหรือรักษามะเร็ง เนื่องจากอาจลดประสิทธิภาพ และไม่เข้ากันกับของเหลวในร่างกาย ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับ การพัฒนารูปแบบการนำส่งจึงเป็นข้อควรพิจารณาที่สำคัญเพื่อนำมาแก้ไขปัญหาดังกล่าว รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีรายงานในการวิจัยก่อนหน้า เช่น นาโนอิมัลชัน นาโนพาร์ทิเคิล หรือ ลิโพโซม ล้วนแล้วแต่เป็นระบบนำส่งที่มีประสิทธิภาพเหมาะสมในการนำส่งน้ำมันหอมระเหยไปยังเซลล์มะเร็ง ไม่เพียงแต่ช่วยเพิ่มความเสถียรในการใช้งานเท่านั้น แต่ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความคงตัวของน้ำมันหอมระเหยอีกด้วย จากข้อมูลข้างต้นแม้ว่ายังไม่มีหลักฐานชัดเจนถึงประสิทธิภาพทางคลินิกของการใช้น้ำมันหอมระเหยในการรักษามะเร็งเพียงวิธีเดียว แต่มีความเป็นไปได้ในการใช้ผลิตภัณฑ์น้ำมันหอมระเหยเพื่อรักษาเสริมร่วมกับแนวทางการรักษาหลัก เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงของการรักษา และนอกจากนี้ยังมีความเป็นไปได้ที่จะใช้ป้องกันการเกิดมะเร็งอีกด้วย

คำสำคัญ: น้ำมันหอมระเหย มะเร็ง

บทนำ

มะเร็งเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตหลักของประชากรทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย การรักษามะเร็งสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การใช้รังสี การผ่าตัด และการใช้ยาเคมีบำบัด การใช้ยาเคมีบำบัดจัดเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพดีจึงนิยมใช้รักษามะเร็งโดยเฉพาะในระยะแพร่กระจาย แต่แนวทางดังกล่าวก่อให้เกิดผลข้างเคียงสูง ราคาแพง และยังมีแนวโน้มเกิดการดื้อยาของมะเร็งได้อีกด้วย นักวิจัยจึงได้พยายามหาสารออกฤทธิ์ใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลด

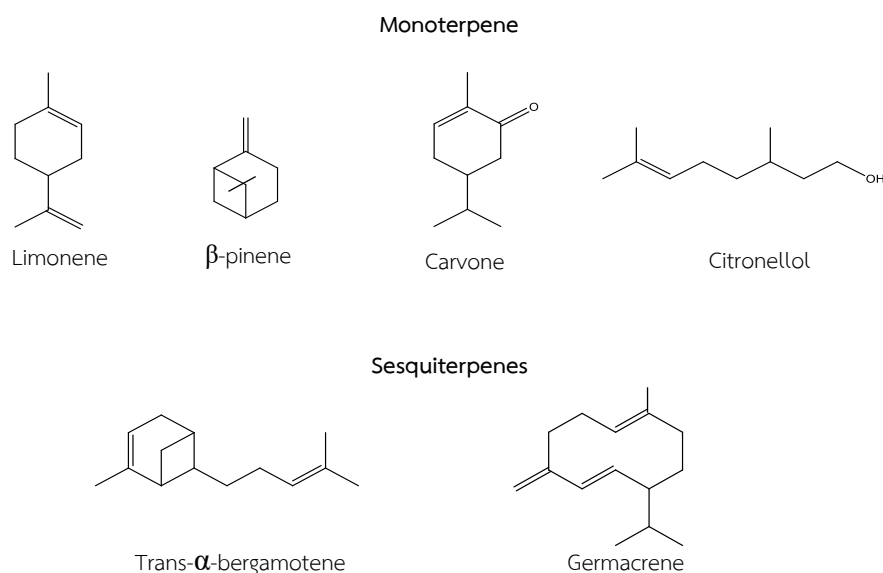
ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ปัจจุบันการใช้สารจากธรรมชาติในการรักษาโรคเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายเนื่องจากมีความปลอดภัยและสามารถเข้าถึงได้ง่าย น้ำมันหอมระเหยเป็นสารจากธรรมชาติที่ประกอบด้วยสารกลุ่มอะโรมาติกที่สามารถระเหยได้ง่ายที่อุณหภูมิห้อง โดยสกัดได้จากพืชหลายส่วน เช่น เปลือก ดอก ใบ เมล็ด ราก ยาง ด้วยวิธีที่หลากหลาย เช่น การกลั่นด้วยไอน้ำ การสกัดด้วยตัวทำละลาย การบีบเย็น หรือการใช้คาร์บอนไดออกไซด์เหลว นอกจากพืชแล้วยังมีน้ำมันหอมระเหยบางชนิดที่สามารถสกัดได้จากสัตว์ เช่น น้ำมันหอมระเหยจากขมด น้ำมันหอมระเหยจากกวาง เป็นต้น น้ำมันหอมระเหยมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย เช่น ต้านอักเสบ ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคทั้งแบคทีเรีย รา และไวรัส ต้านอนุมูลอิสระ บรรเทาปวด ลดระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง

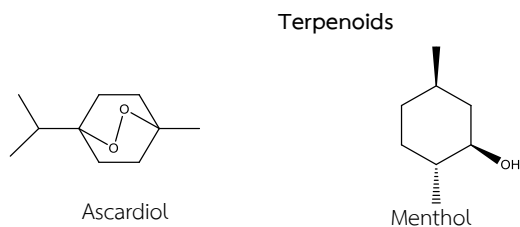
องค์ประกอบในน้ำมันหอมระเหยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง [1]

น้ำมันหอมระเหยมีองค์ประกอบหลากหลายชนิดที่สัดส่วนแตกต่างกันตามชนิดของน้ำมันหอมระเหยนั่น ๆ เช่น เทอร์พีน แอลกอฮอล์ เอสเทอร์ แลคโตน คูมาริน และสารประกอบอะโรมาติก ซึ่งจะเป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ทำให้น้ำมันหอมระเหยระเหยได้ง่ายที่อุณหภูมิห้องและมีกลิ่นเฉพาะตัวแตกต่างกันไปตามสัดส่วนและชนิดขององค์ประกอบที่ต่างกัน ส่วนสารสำคัญที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งเป็นสารในกลุ่ม เทอร์พีน เทอร์พีนอยด์ และสารประกอบกลุ่มอะโรมาติก แสดงดังรายละเอียดด้านล่าง

1. เทอร์พีนและเทอร์พีนอยด์

เทอร์พีนคือสารที่มีโครงสร้างที่ประกอบด้วย 2-เมทิลบิวเทน (2-methylbutane) ซึ่งสามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามจำนวนของ ไอโซพรีน (isoprene) ได้หลายกลุ่ม ได้แก่ โมโนเทอร์พีน (monoterpene: $C_{10}H_{16}$), เซสไควเทอร์พีน (sesquiterpenes: $C_{15}H_{24}$), ไดเทอร์พีน (diterpene: $C_{20}H_{32}$) และ เตตระเทอร์พีน (tetraterpene: $C_{40}H_{64}$) ส่วนเทอร์พีนอยด์คืออนุพันธ์ของเทอร์พีนที่ประกอบด้วย 1 หมู่ฟังก์ชันหรือมากกว่า ของแอลกอฮอล์ อัลดีไฮด์ คีโตน เป็นต้น ตัวอย่างสูตรโครงสร้างของเทอร์พีนและเทอร์พีนอยด์แสดงดังรูป 1

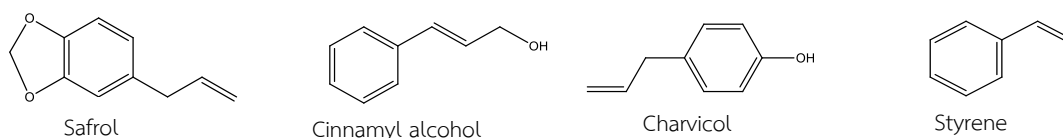




รูป 1 ตัวอย่างสารในกลุ่มเทอร์พีนและเทอร์พีนอยด์ (ดัดแปลงจาก [1])

2. สารประกอบอะโรมาติก

สารประกอบอะโรมาติกคือสารอนุพันธ์ของฟีนิลโพรเพน (phenyl propane) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่มีการแทนที่ของหมู่ฟังก์ชันภายในวงแหวนเบนซีน และกลุ่มที่มีการแทนที่ของหมู่ฟังก์ชันที่โซ่ตรง (side chain) ตัวอย่างสารประกอบอะโรมาติกแสดงดังรูป 2



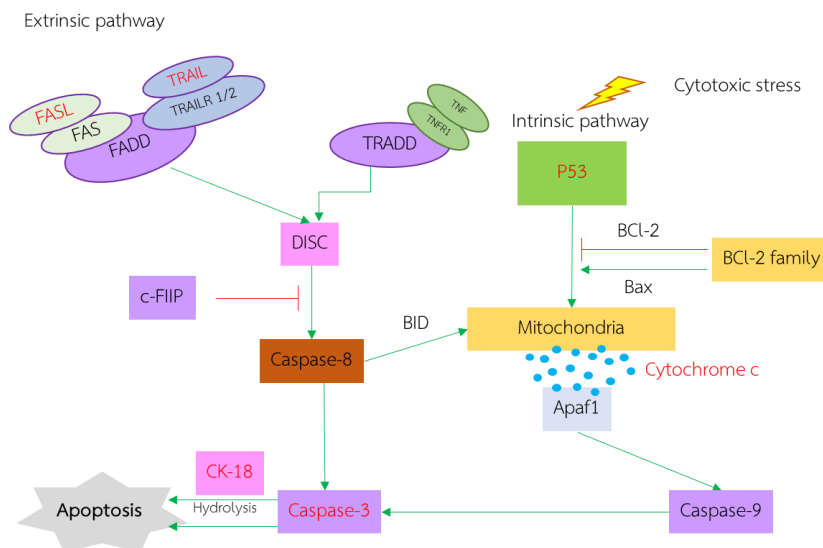
รูป 2 ตัวอย่างสารประกอบอะโรมาติก (ดัดแปลงจาก [1])

กลไกในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง [2]

1. เหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส

อะพอพโทซิสเป็นการตายของเซลล์ที่มีแบบแผน (program cell death) ใช้ในการกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติเพื่อรักษาสมดุลภายในสิ่งมีชีวิต โดยสามารถชักนำให้เกิดการตายผ่านทาง 2 วิธี ได้แก่ วิถีภายใน (intrinsic apoptosis pathway) และวิถีภายนอก (extrinsic apoptosis pathway) ผ่านตัวกระตุ้นที่หลากหลาย ได้แก่ รังสี ฮอโมน ดีเอ็นเอที่ผิดปกติ เป็นต้น การตายของเซลล์มะเร็งผ่านกลไกดังกล่าวเป็นรูปแบบการตายที่พึงปรารถนา เนื่องจากไม่มีการชักนำให้เกิดกระบวนการอักเสบดังเช่นที่พบในกระบวนการตายแบบเนโครซิส (necrosis) มีรายงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าน้ำมันหอมระเหยสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส โดยการทำลายดีเอ็นเอ กระตุ้นหรือยับยั้งการแสดงออกของยีน ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอะพอพโทซิส เช่น Frank และคณะรายงานถึงฤทธิ์ของน้ำมันหอมระเหย *Boswellia carteri* ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โดยชักนำให้เกิดอะพอพโทซิส ผ่านทางการปรับปรุงยีน CDKN1A, DEDD2, IER3, IL6, SGK, TNFAIP3 GAD45B และ NUDT2 ส่งผลให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส น้ำมันหอมระเหยยังสามารถยับยั้งการแสดงออกของยีน Bcl-2 (antiapoptotic gene) และกระตุ้น Bax (proapoptotic gene) เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ caspase-3 และมีผลต่อโปรตีนและแฟคเตอร์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการชักนำให้

เกิดการตายแบบอะพอพอโตซิส เช่น poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP) Akt Activator protein-1 (AP-1) หรือ Nuclear factor ต่าง ๆ เช่น NF- κ B เป็นต้น



รูป 3 การตายแบบอะพอพอโตซิสผ่านทางการกระตุ้นด้วยโปรตีน เอนไซม์ ยีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (ดัดแปลงจาก [3])

2. กระตุ้นให้เซลล์เข้าสู่ระยะพัก (Cell cycle arrest)

วัฏจักรของเซลล์ (Cell cycle) ของมนุษย์นั้นจะแบ่งได้เป็น 4 ระยะ ได้แก่ G1, S, G2 (ระยะพักหรือระยะที่มีการเตรียมพร้อมสำหรับการแบ่งเซลล์) และ metaphase (ระยะที่มีการแบ่งเซลล์) การสูญเสียสมดุลของระบบควบคุมจะก่อให้เกิดการแบ่งเซลล์อย่างไม่มีที่สิ้นสุดจนเกิดเป็นมะเร็ง ยีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญอีกเป้าหมายหนึ่งในการรักษามะเร็ง หากมีการยับยั้งการแสดงออกของยีนกระตุ้นหรือ กระตุ้นการแสดงออกของยีนที่ยับยั้งการแบ่งเซลล์ จะทำให้เซลล์มะเร็งไม่แบ่งตัวและหยุดการเจริญเติบโต มีรายงานการศึกษาพบว่าน้ำมัน *Pogostemon cablin* สามารถยับยั้งการแบ่งเซลล์โดยกระตุ้นการแสดงออกของยีน p21 (negative regulator of G1 phase) และยับยั้งการแสดงออกของยีน cyclin D1 และ cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) ในมะเร็งลำไส้ (colorectal cancer) เช่นเดียวกันกับน้ำมันหอมระเหยจาก *Curcuma wenyujin* ที่สามารถยับยั้งการแบ่งเซลล์มะเร็งผ่านทางกลไกการยับยั้งการเปลี่ยนระยะจาก S ไป G2 การยับยั้งการแบ่งเซลล์จากการยับยั้งการเปลี่ยนระยะจาก G2 ไป M phase ก็สามารถทำได้เช่นเดียวกัน ดังที่พบในน้ำมันกระเทียม (garlic essential oil) ในการยับยั้งการแบ่งเซลล์ของมะเร็งตับ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงความสามารถในการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ของโมโนเทอร์พีน (monoterpene) เช่น ยีน DDIT3, IL8, and CDKN1A ซึ่งจะสามารถกระตุ้นให้เซลล์เข้าสู่ระยะพักและนำไปสู่การยับยั้งการแบ่งเซลล์ในที่สุด

3. ยับยั้งการแพร่กระจาย (metastasis)

กระบวนการแพร่กระจายของมะเร็งคือกระบวนการที่มะเร็งสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่อยู่ห่างไกลจากอวัยวะเริ่มต้น เป็นสาเหตุให้การรักษามะเร็งทำได้ยากมากขึ้นและเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต หากยับยั้งกระบวนการดังกล่าว

ของมะเร็งจะส่งผลให้โอกาสในการรักษาหายขาดมีเพิ่มมากขึ้นและยังสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อีกด้วย มีหลายงานวิจัย รายงานถึงฤทธิ์ในการยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองของน้ำมันหอมระเหยและสารสำคัญของ น้ำมันหอมระเหย โดยเกี่ยวข้องกับการลดการทำงานของเอนไซม์เมทัลโลโปรติเอส (metalloprotease) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการควบคุมการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างน้ำมันหอมระเหยที่ยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้ เช่น น้ำมันหอมระเหยจากส้มเกลี้ยง (*Citrus sinensis*) มะตูมชาอู (*Schinus terebinthifolius*) ขมิ้นอ้อย (*Curcuma zedoaria*) เป็นต้น

4. ยับยั้งการสร้างเส้นเลือด (angiogenesis)

กระบวนการสร้างเส้นเลือดเป็นกระบวนการสำคัญต่อจากการแบ่งตัวและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง เมื่อมะเร็งมีขนาด โตขึ้นเส้นเลือดเดิมอาจไม่เพียงพอในการขนส่งอาหารและออกซิเจน จึงจำเป็นต้องสร้างหลอดเลือดเพิ่มเพื่อให้เพียงพอต่อการ ดำรงชีวิต รวมทั้งหลังจากแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น มะเร็งจะสร้างเส้นเลือดเพื่อเป็นช่องทางในการขนส่งสารอาหารและ ออกซิเจนเพื่อใช้ในการเจริญเติบโตยังบริเวณอวัยวะใหม่เช่นกัน หากยับยั้งในกระบวนการดังกล่าว มะเร็งจะไม่สามารถนำอาหาร เข้าสู่เซลล์ได้และตายในที่สุด น้ำมันหอมระเหยมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ โดยผ่านทาง การยับยั้ง vascular endothelial growth factor รวมทั้งขัดขวาง vascular endothelial growth factor R1 ส่งผลให้สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งและทำลาย เซลล์มะเร็งได้

5. เพิ่มการทำงานของกระบวนการกำจัดสารพิษ

การกำจัดสารพิษในร่างกายจะเกิดผ่านกระบวนการต่าง ๆ ภายในตับและไต โดยกระบวนการที่เกิดขึ้นในตับจะแบ่งเป็น 2 ระยะเวลา คือ ระยะเวลา 1 และ 2 ซึ่งระยะทั้งสองจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนสารพิษให้ละลายน้ำได้มากขึ้น ลดความพิษ และกำจัดออกจาก ร่างกายทางปัสสาวะหรืออุจจาระ ผ่านการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มดีท็อกซิฟิเคชัน (detoxification) เช่น glutathione-S-transferase, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase เป็นต้น การเพิ่มการทำงานของกระบวนการกำจัดสารพิษโดยน้ำมันหอมระเหยจะเป็นแนวทางในการป้องกันการเกิดมะเร็งมากกว่า การรักษา นอกจากความสามารถในการเพิ่มการทำงานของกระบวนการกำจัดสารพิษแล้ว น้ำมันหอมระเหยยังมีฤทธิ์ในการเป็นสาร ต้านอนุมูลอิสระ กำจัด free radical ลดการทำลายเซลล์ ลดการสร้างความเสี่ยงของดีเอ็นเอ ส่งผลให้สามารถป้องกันการเกิด มะเร็ง

6. เพิ่มการทำลายดีเอ็นเอ (DNA) ของเซลล์มะเร็ง

น้ำมันหอมระเหยสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายดีเอ็นเอ ของเซลล์มะเร็งทำให้เซลล์มะเร็งถูกยับยั้งและกำจัดในที่สุด โดยผลดังกล่าวไม่ส่งผลต่อเซลล์ปกติ กระบวนการยับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการแสดงออก ของยีน เช่น H2AFX, HDAC4 โปรตีน เช่น PARP-1 และเอนไซม์ หลายชนิด เช่น DNA polymerases ตัวอย่างน้ำมันหอมระเหย ที่สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งผ่านทางกระบวนการนี้ได้แก่ น้ำมันหอมระเหยจากกายาน (frankincense oil) น้ำมันหอมระเหยจาก คาโมไมล์ (Chamomile) เป็นต้น นอกจากนี้ น้ำมันหอมระเหยยังมีความสามารถในการเพิ่มอนุมูลอิสระกลุ่ม reactive oxygen specie (ROS) เฉพาะในเซลล์มะเร็ง ส่งผลให้เกิดการทำลายดีเอ็นเออีกด้วย

น้ำมันหอมระเหยกับการยับยั้งมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุด 5 อันดับแรกในประเทศไทย

ในประเทศไทยโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากร โดยมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งปากมดลูก เป็นสาเหตุการตาย 5 อันดับแรกในปี 2555 จากผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดในประเทศไทย [4] ในบทความนี้ผู้เขียนจึงได้ให้ความสนใจเฉพาะมะเร็งเพียง 5 ชนิดข้างต้น น้ำมันหอมระเหยที่เคยมีรายงานการศึกษาถึงฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งดังกล่าวแสดงดังรายการด้านล่าง

1. มะเร็งเต้านม

ตัวอย่างน้ำมันหอมระเหยที่เคยมีรายงานการศึกษาในการยับยั้งมะเร็งเต้านม ได้แก่

น้ำมันดอกตัง (*Solanum spirale* Roxb.) ซึ่งประกอบไปด้วยสารสำคัญ ได้แก่ E-phytol (48.10%), n-hexadecanoic acid (7.34%), beta-selinene (3.67%), alpha-selinene (2.74%), octadecanoic acid (2.12%) และ hexahydrofarnesyl acetone (2.00%) มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 19.69 $\mu\text{g/ml}$ [5]

น้ำมันกายน (*Boswellia sacra*) สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม (T47D, MCF7, MDA-MB-231) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผ่านทางการยับยั้งการพัฒนารูปร่างและการสร้างโคโลนีของเซลล์มะเร็ง ยับยั้งการส่งสัญญาณต่าง ๆ ภายในเซลล์ รวมทั้งมีผลต่อวัฏจักรของเซลล์มะเร็ง [6]

น้ำมันชา (*Melaleuca alternifolia*) มีองค์ประกอบที่สำคัญ เช่น terpinen-4-ol, γ -terpinene, and α -terpinene ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส ที่ความเข้มข้น 300 $\mu\text{g/ml}$ รวมทั้งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่ระยะพักที่ความเข้มข้นเดียวกัน [7]

น้ำมันตะไคร้ (*Cymbopogon flexuosus*) หรือ lemongrass oil สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 69.33 $\mu\text{g/ml}$ ผ่านทางการยับยั้งการแสดงออกของ (heat shock protein 90: Hsp90) [8]

2. มะเร็งลำไส้

น้ำมันหอมระเหยที่มีรายงานยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ได้แก่

น้ำมันบุนนาค (*Mesua ferrea*) [9] โดยส่วนที่นำมาใช้ได้แก่อิลิโอกัมเรซิน (Oleo-gum resin) ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ (HCT 116 cell line) ที่มีค่า $IC_{50} = 7.38 \pm 0.92$ $\mu\text{g/ml}$

น้ำมันใบมะตูม (*Aegle marmelos*) ซึ่งมีสารสำคัญในกลุ่ม sesquiterpenes คือ β -Caryophyllene ที่สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ (LoVo) ที่ IC_{50} เท่ากับ 6.5 $\mu\text{g/ml}$ [10]

น้ำมันหอมระเหยจากมะนาว (*Citrus aurantifolia*) ซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญในกลุ่มเทอร์พีนคือ D-limonene (30.13%) และ D-dihydrocarvone (30.47%) มีฤทธิ์ในการเพิ่มการทำลายดีเอ็นเอ และกระตุ้นในเอนไซม์ caspase-3 ทำงานส่งผลให้เซลล์มะเร็ง (SW-480 cells) เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส [11]

น้ำมันใบยางเหมย (*Myrica rubra*) สามารถยับยั้งมะเร็งลำไส้ (HCT8, SW620, SW480, HT29 และ Caco₂) โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ โดยเพิ่มการตายแบบอะพอพโทซิส [12]

น้ำมันจากโป๊ยกั๊ก (*Illicium verum*) สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ (HCT 116) ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ $50.34 \pm 1.19 \mu\text{g/mL}$ โดยออกฤทธิ์ผ่านการรบกวนเยื่อหุ้ม mitochondria ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโทซิส และยังมีผลยับยั้งกระบวนการที่สำคัญในการเกิด metastasis อีกด้วย [13]

3. มะเร็งปอด

น้ำมันลาเวนเดอร์ (*Lavandula dentata* L.) มีฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งปอด (non small cell lung cancer: Calu-3) ทั้งในรูปโอระเหยและของเหลว โดยสามารถกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งมีการตายทั้งแบบเนโครซิส (necrosis) และอะพอพโทซิส [14]

น้ำมันใบออริกาโนซึ่งมีสารสำคัญคือ charvacol (64.29%) มีฤทธิ์ยับยั้งมะเร็งปอด (A-549) ด้วย IC_{50} เท่ากับ 0.028682% [15]

น้ำมันเหง้าว่านนางคำ (*Curcuma aromatica*) มีสารสำคัญคือ zingiberene (4.80 mg/g), β -sesquiphellandrene (1.88 mg/g) และ turmerone (0.98 mg/g) โดยน้ำมันว่านนางคำสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งปอด (non-small-cell lung carcinoma cells: NCI-H1299) โดยกระตุ้นให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส ผ่านทางการกระตุ้นเอนไซม์ caspases 3, 8, 9, และ poly (ADPribose) polymerase (PARP) รวมทั้งกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ Bax และยับยั้ง Bcl-2, Bcl-xL อีกด้วย นอกจากนี้ น้ำมันว่านนางคำยังสามารถยับยั้งการทำงานของ p53 และ ERK1/2 และยังเพิ่มการทำงานของ JNK1/2 และ p38 ในหลอดทดลอง การศึกษา in vivo ในหนูไม่ซึ่เปลือย (nude mice) ที่กระตุ้นให้เกิดมะเร็ง เมื่อให้สารละลายว่านนางคำในเอทานอลและสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ทางการฉีดเข้าช่องท้อง 5 วัน/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง [16]

4. มะเร็งตับ

น้ำมันหอมระเหยใบเลมอนไทม์ (*Thymus citriodorus*) ซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญคือ borneol (28.82%), thymol (14.43%), 3, 7-dimethyl-1, 6-octadiene-3-ol (8.26%), 1-methyl-4-[alpha-hydroxy-isopropyl] cyclohexene (8.23%) และ camphor (5.1%) ผลการศึกษาพบว่าน้ำมันหอมระเหยจากใบเลมอนไทม์สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งตับได้ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.34% กลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส ผ่านทางการกระตุ้นการแสดงออกของ NF-kappabeta 65 [17]

น้ำมันหอมระเหยต้นพิชนาศน์ (*Artemisia indica*) โดยนำน้ำมันหอมระเหยส่วน aerial part ซึ่งประกอบไปด้วยสารสำคัญ คือ artemisia ketone (42.1%), germacrene B (8.6%), borneol (6.1%) and cis-chrysanthenyl acetate (4.8%) สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งตับ (HEP-2) ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ $15.5 \mu\text{g/mL}$ [18]

5. มะเร็งปากมดลูก

น้ำมันหอมระเหยลำต้นและใบจากสวืทกัม (*Liquidambar styraciflua* L) ประกอบไปด้วยสารกลุ่มเทอร์พีนและเทอร์พีนอยด์ ได้แก่ d-limonene, α -pinene and β -pinene, and of the stem oil were germacrene D, α -cadinol, d-limonene, α -pinene, และ β -pinene มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก (Hela cell) ด้วย $IC_{50} = 136.27 \mu\text{g/mL}$ (น้ำมันหอมระเหยจากใบ) และ $119.78 \mu\text{g/mL}$ (น้ำมันหอมระเหยจากลำต้น) [19]

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ในการนำส่งน้ำมันหอมระเหย

แม้ว่าน้ำมันหอมระเหยจะมีความสามารถในการยับยั้งมะเร็ง แต่ความสามารถในการละลายน้ำต่ำ เข้ากันได้ยากกับของเหลวในร่างกาย ทำให้เป็นอุปสรรคสำคัญในการประยุกต์ใช้เพื่อป้องกันหรือรักษามะเร็ง ดังนั้นการเลือกรูปแบบนำส่งน้ำมันหอมระเหยที่เหมาะสมเป็นข้อควรพิจารณาที่สำคัญเพื่อให้สามารถนำส่งน้ำมันหอมระเหยไปยังบริเวณที่ต้องการได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเหมาะสมต่อการใช้งาน

1. สารละลาย (solution)

การนำน้ำมันหอมมาใช้ในการในรูปแบบสารละลาย จัดเป็นวิธีที่ง่าย สะดวกรวดเร็ว เพียงการนำน้ำมันหอมระเหยมาละลายด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม เช่น ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (dimethyl sulphoxide: DMSO) แอลกอฮอล์ เป็นต้น ตัวอย่างการนำน้ำมันหอมระเหยในรูปแบบสารละลายมาใช้ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง เช่น

Ireland และคณะได้รายงานถึงความสามารถในการยับยั้งมะเร็งผิวหนัง (Subcutaneous tumor) ของน้ำมันหอมระเหยจากชา (*Melaleuca alternifolia*) ผลการทดสอบในหนูเมอซ เมื่อใช้สารละลายน้ำมันชาร้อยละ 10 ใน DMSO ทาบริเวณที่เป็นมะเร็งวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 4 วัน พบว่าน้ำมันชาจะสามารถยับยั้งมะเร็งผิวหนังได้ โดยออกฤทธิ์ผ่านทางการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาว เช่น CD8 และ Dendritic cell ให้ทำลายเซลล์ที่ผิดปกติ โดยสังเกตพบว่าเซลล์มะเร็งเริ่มตายหลังจากได้รับการรักษาเพียง 1 วัน และเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้น้ำมันโดยตรงพบว่าน้ำมันที่อยู่ในรูปแบบสารละลายมีความสามารถในการซึมผ่านและฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งสูงกว่าการใช้ในรูปแบบน้ำมันโดยตรง [20]

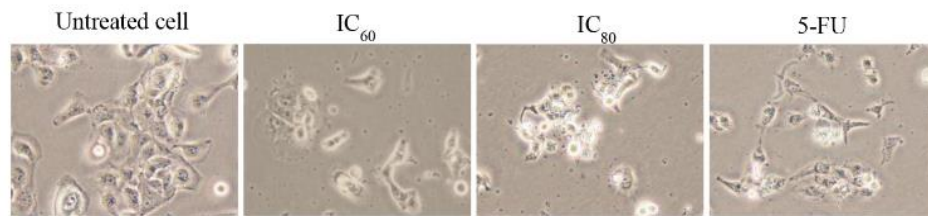
แม้วิธีการเตรียมในรูปแบบสารละลายจัดเป็นวิธีที่ง่าย สะดวกรวดเร็ว แต่การเตรียมเป็นรูปแบบสารละลายมักใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการละลายน้ำมันหอมระเหย ซึ่งอาจเกิดความเป็นพิษจากตัวทำละลาย และทำให้ผู้ป่วยโรคไม่ยอมรับได้ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้รูปแบบนี้ไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก

2. นาโนอิมัลชัน (nanoemulsions)

นาโนอิมัลชันเป็นคอลลอยด์ที่มีวฏภาคภายในขนาดเล็กกว่า 1000 นาโนเมตร [21] ซึ่งประกอบด้วยน้ำมัน น้ำ และสารลดแรงตึงผิว นาโนอิมัลชันเป็นระบบที่นิยมนำมาใช้นำส่งสารที่ละลายน้ำได้ต่ำเนื่องจากข้อดีหลายประการ เช่น นำส่งสารได้ในปริมาณสูง ปลอดภัย มีความคงตัวทางจลนศาสตร์ และยังมีความสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาเข้าสู่เซลล์มะเร็ง ตัวอย่างการนำส่งน้ำมันหอมระเหยในการยับยั้งมะเร็งได้แก่

Tubtimsri และคณะได้พัฒนาตำรับนาโนอิมัลชันที่บรรจุน้ำมันสเปียร์มินต์เพื่อใช้ในการยับยั้งมะเร็งช่องปาก ผลการศึกษาด้านฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งพบว่า ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 โดยปริมาตร (%v/v) นาโนอิมัลชันที่บรรจุน้ำมันสเปียร์มินต์สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งช่องปากในหลอดทดลองได้มากกว่าร้อยละ 90 โดยกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส [22]

รูป 4 แสดงลักษณะของเซลล์มะเร็งช่องปากหลังจากให้นาโนอิมัลชันบรรจุน้ำมันสเปียร์มินต์ที่ความเข้มข้น IC_{60} และ IC_{80} เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแบบลบ (untreated cell) และกลุ่มควบคุมแบบบวก (5-FU) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ให้นาโนอิมัลชันบรรจุน้ำมันสเปียร์มินต์ เซลล์มะเร็งมีการหดตัว และเริ่มหลุดร่อนออก คล้ายกับกลุ่มควบคุมแบบบวกซึ่งบ่งชี้ถึงการตายของเซลล์ และแตกต่างกับกลุ่มควบคุมแบบลบซึ่งเซลล์ยังคงยึดเกาะดี บ่งชี้ถึงความมีชีวิตของเซลล์



รูป 4 ลักษณะเซลล์มะเร็งช่องปากหลังจากให้นาโนอิมัลชันที่ความเข้มข้น IC_{60} และ IC_{80} เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแบบลบ (untreated cell) และกลุ่มควบคุมแบบบวก (5-FU) [22]

กล่าวโดยสรุปนาโนอิมัลชันจัดเป็นระบบนำส่งน้ำมันหอมระเหยที่มีประสิทธิภาพ มีวิฤภาคภายในขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร ทำให้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเข้าสู่เซลล์มะเร็งของน้ำมันหอมระเหย นอกจากนี้ในระบบยังประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิวที่สามารถรบกวนการทำงานของผนังเซลล์มะเร็งจึงช่วยเสริมให้น้ำมันหอมระเหยเข้าเซลล์มะเร็งได้เพิ่มมากขึ้น

3. นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticle)

นาโนพาร์ทิเคิล คืออนุภาคนาโนขนาดเล็กระหว่าง 1-1000 นาโนเมตร มีข้อดีคือสามารถป้องกันการสลายตัวของน้ำมันหอมระเหยจากแสง ความร้อน ความชื้น และออกซิเจน ตัวอย่างการนำส่งน้ำมันหอมระเหยโดยใช้นาโนพาร์ทิเคิลได้แก่

Salehi และคณะได้พัฒนาโคโตซานนาโนพาร์ทิเคิลที่บรรจุน้ำมันหอมระเหย *Zataria multiflora* เพื่อใช้ในการยับยั้งมะเร็งเต้านม ผลการศึกษาพบว่านาโนพาร์ทิเคิลที่บรรจุน้ำมันหอมระเหย *Zataria multiflora* มีขนาดในช่วงระดับนาโนเมตร (500 นาโนเมตร) นอกจากนี้การตรวจสอบปฏิกิริยาระหว่างระบบนำส่งและน้ำมันหอมระเหยด้วยอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Infrared spectroscopy) พบว่าไม่มีปฏิกิริยาระหว่างระบบนำส่งโคโตซานและน้ำมัน ด้านฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งเต้านมพบว่านาโนพาร์ทิเคิลที่บรรจุน้ำมันหอมระเหยจาก *Zataria multiflora* สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม (MDA -MB -231) ผ่านทางการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส เพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) เพิ่มการรื้อของเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย และเพิ่มการทำลายดีเอ็นเอของเซลล์มะเร็ง โดยไม่มีผลต่อเซลล์ปกติ

กล่าวโดยสรุปนาโนพาร์ทิเคิลเป็นอีกรูปแบบนำส่งยาแบบหนึ่งสามารถนำส่งน้ำมันหอมระเหยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ไม่เพียงแต่มีข้อดีเหมือนนาโนอิมัลชันข้างต้นแล้ว ระบบนำส่งยานี้ยังช่วยเพิ่มความคงตัวให้กับน้ำมันหอมระเหยอีกด้วย

4. ลิโปโซม (liposome)

ลิโปโซมคืออนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก มีลักษณะเป็นถุงที่มีเยื่อหุ้ม 2 ชั้นเป็นสารกลุ่มฟอสโฟลิพิดซึ่งคล้ายคลึงกับผนังเซลล์ในร่างกายมนุษย์ สามารถสลายตัว (biodegradable) และเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible) นำส่งได้ทั้งสารชอบน้ำและชอบไขมัน [23] ตัวอย่างการนำระบบลิโปโซมมาใช้นำส่งน้ำมันหอมระเหย เช่น

Celia และคณะได้พัฒนาลิโปโซมบรรจุน้ำมันมะกรูด (bergamot essential oil) เพื่อใช้ในการยับยั้งมะเร็งสมอง (human neuroblastoma cells) โดยวัตถุประสงค์ในการเลือกใช้ลิโปโซมเพื่อนำส่งน้ำมันมะกรูดไปที่สมองคือเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ เพิ่มความคงตัว เพิ่มความสามารถในการผ่าน blood brain barrier และเพิ่มความสามารถในการ

ยับยั้งมะเร็งของน้ำมันมะกูด ในการศึกษานี้ได้เลือกใช้พอลิเอทิลีนไกลคอล (Polyethyleneglycol:PEG) เพื่อหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันและเพื่อเพิ่มเวลาในกระแสเลือดของลิโพโซม ผลการศึกษาพบว่าสามารถเตรียมลิโพโซมบรรจุน้ำมันมะกูดขนาดเล็กในระดับนาโน โดยมีขนาดประมาณ 180 นาโนเมตร และระบบยังมีประสิทธิภาพการกักเก็บ (entrapment efficiency) ถึงร้อยละ 75 ผลด้านการยับยั้งเซลล์มะเร็งสมอง (SH-SY5Y) พบว่าลิโพโซมเริ่มมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01 และ 0.02 โดยปริมาตร หลังจากให้ 24 ชั่วโมง ในขณะที่น้ำมันมะกูดไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว แต่เมื่อใช้ที่ความเข้มข้นสูงขึ้น (ร้อยละ 0.04-0.05 โดยปริมาตร) พบว่าฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งระหว่างลิโพโซมบรรจุน้ำมันมะกูดและน้ำมันมะกูดแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ศึกษาผลของเบอร์แกเพเทน (bergapten: สารที่มีรายงานว่าก่อให้เกิดการระคายเคืองได้) ต่อฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง ผลการศึกษาพบว่าน้ำมันมะกูดที่ปราศจากเบอร์แกเพเทนมีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งมากกว่าน้ำมันมะกูดที่มีเบอร์แกเพเทน โดยฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01 โดยปริมาตรพบเซลล์มะเร็งรอดชีวิตเพียงร้อยละ 20 ในกลุ่มที่ใช้ลิโพโซมบรรจุน้ำมันมะกูดที่ปราศจากเบอร์แกเพเทน ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ลิโพโซมบรรจุน้ำมันมะกูดที่มีเบอร์แกเพเทน พบเซลล์รอดชีวิตร้อยละ 60 ผู้วิจัยได้สรุปว่าสารสำคัญในน้ำมันมะกูดที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งสมองไม่เกี่ยวข้องกับเบอร์แกเพเทน [24]

กล่าวโดยสรุประบบนำส่งลิโพโซมเป็นระบบนำส่งน้ำมันหอมระเหยที่มีประสิทธิภาพ สามารถเพิ่มการละลายน้ำ เพิ่มความคงตัว และสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านของน้ำมันหอมระเหยเข้าสู่เซลล์มะเร็ง จากความคล้ายคลึงกันระหว่างเยื่อหุ้มลิโพโซมและเยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้มีปริมาณน้ำมันหอมระเหย ณ บริเวณที่ออกฤทธิ์เพียงพอ แต่อย่างไรก็ตามการเตรียมลิโพโซมเกี่ยวข้องกับการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้บริโภคไม่ยอมรับ

สรุป

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นถึงความสามารถของน้ำมันหอมระเหยในการยับยั้งมะเร็งหลายชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเมื่อเลือกใช้ระบบนำส่งน้ำมันหอมระเหยที่เหมาะสม จะช่วยเพิ่มความสะดวกในการใช้งาน ลดการสลายตัวของน้ำมันหอมระเหย รวมทั้งยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา แม้ว่าในปัจจุบันการรักษามะเร็งโดยใช้น้ำมันหอมระเหยเป็นวิธีการรักษาหลักยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนถึงประสิทธิภาพในการรักษา แต่การใช้น้ำมันหอมระเหยในการป้องกันมะเร็งหรือใช้ร่วมกับวิธีการรักษามะเร็งในปัจจุบันวิธีอื่น ๆ เป็นสิ่งที่น่าสนใจและเหมาะสมอย่างยิ่งสำหรับสังคมผู้สูงอายุในประเทศไทยที่มีแนวโน้มถึงการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งไม่เพียงแต่ใช้น้ำมันหอมระเหยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดจำนวนคนไข้มะเร็ง ยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของประชากรทุกช่วงวัยอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Bayala B, Bassole IHN, Scifo R, Gnoula C, Morel L, Lobaccaro J-MA, et al. Anticancer activity of essential oils and their chemical components - a review. American Journal of Cancer Research. 2014;4(6):591-607.
2. Gautam N, Mantha AK, Mittal S. Essential oils and their constituents as anticancer agents: A mechanistic view. BioMed Research International. 2014;2014.
3. Li K, Wu D, Chen X, Zhang T, Zhang L, Yi Y, et al. Current and Emerging Biomarkers of Cell Death in Human Disease. BioMed Research International. 2014.

4. Orapin Pwangkaw Pc, Jittima Raksarach, Kannika Boonrodsumran, Watinun Phetrit. Hospital based cancer registry annual report 2014. Bangkok: National cancer institute department of medical service ministry of public health; 2016.
5. Keawsa-ard S, Liawruangrath B, Liawruangrath S, Teerawutgulrag A, Pyne SG. Chemical Constituents and Antioxidant and Biological Activities of the Essential Oil from Leaves of *Solanum spirale*. *Natural Product Communications*. 2012;7(7):1934578X1200700740.
6. Suhail MM, Wu W, Cao A, Mondalek FG, Fung K-M, Shih P-T, et al. *Boswellia sacra* essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:129-29.
7. Assmann CE, Cadoná FC, Bonadiman BdSR, Dornelles EB, Trevisan G, Cruz IBMd. Tea tree oil presents in vitro antitumor activity on breast cancer cells without cytotoxic effects on fibroblasts and on peripheral blood mononuclear cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;103:1253-61.
8. Gaonkar R, Shiralgi Y, Lakkappa DB, Hegde G. Essential oil from *Cymbopogon flexuosus* as the potential inhibitor for HSP90. *Toxicology Reports*. 2018;5:489-96.
9. Asif M, Yehya AHS, Dahham SS, Mohamed SK, Shafaei A, Ezzat MO, et al. Establishment of in vitro and in vivo anti-colon cancer efficacy of essential oils containing oleo-gum resin extract of *Mesua ferrea*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1620-29.
10. Pant P, Sut S, Castagliuolo I, Gandin V, Maggi F, Gyawali R, et al. Sesquiterpene rich essential oil from Nepalese Bael tree (*Aegle marmelos* (L.) Correa) as potential antiproliferative agent. *Fitoterapia*. 2019;138:104266.
11. Patil JR, Jayaprakasha GK, Chidambara Murthy KN, Tichy SE, Chetti MB, Patil BS. Apoptosis-mediated proliferation inhibition of human colon cancer cells by volatile principles of *Citrus aurantifolia*. *Food Chemistry*. 2009;114(4):1351-58.
12. Langhasova L, Hanusova V, Rezek J, Stohanslova B, Ambroz M, Kralova V, et al. Essential oil from *Myrica rubra* leaves inhibits cancer cell proliferation and induces apoptosis in several human intestinal lines. *Industrial Crops and Products*. 2014;59:20-26.
13. Asif M, Yehya AHS, Al-Mansoub MA, Revadigar V, Ezzat MO, Khadeer Ahamed MB, et al. Anticancer attributes of *Illicium verum* essential oils against colon cancer. *South African Journal of Botany*. 2016;103:156-61.
14. Justus B, Kanunfre CC, Budel JM, de Faria MF, Raman V, de Paula JP, et al. New insights into the mechanisms of French lavender essential oil on non-small-cell lung cancer cell growth. *Industrial Crops and Products*. 2019;136:28-36.
15. Sokmen A, Abdel-Baki A-AS, Al-Malki ES, Al-Quraishy S, Abdel-Haleem HM. Constituents of essential oil of *Origanum minutiflorum* and its in vitro antioxidant, scolicidal and anticancer activities. *Journal of King Saud University - Science*. 2020.

16. Ma J-W, Tsao TC-Y, Hsi Y-T, Lin Y-C, Chen Y, Chen Y, et al. Essential oil of *Curcuma aromatica* induces apoptosis in human non-small-cell lung carcinoma cells. *Journal of Functional Foods*. 2016;22:101-12.
17. Wu S, Wei F-X, Li H-Z, Liu X-G, Zhang J-H, Liu J-X. [Chemical composition of essential oil from *Thymus citriodorus* and its toxic effect on liver cancer cells]. *Zhong yao cai = Zhongyaocai = Journal of Chinese medicinal materials*. 2013;36(5):756-9.
18. Rashid S, Rather MA, Shah WA, Bhat BA. Chemical composition, antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil of *Artemisia indica* Willd. *Food Chemistry*. 2013;138(1):693-700.
19. El-Readi MZ, Eid HH, Ashour ML, Eid SY, Labib RM, Sporer F, et al. Variations of the chemical composition and bioactivity of essential oils from leaves and stems of *Liquidambar styraciflua* (Altingiaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;65(11):1653-63.
20. Ireland DJ, Greay SJ, Hooper CM, Kissick HT, Filion P, Riley TV, et al. Topically applied *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil causes direct anti-cancer cytotoxicity in subcutaneous tumour bearing mice. *Journal of Dermatological Science*. 67(2):120-29.
21. Pengon S, Chinatangkul N, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. The effect of surfactant on the physical properties of coconut oil nanoemulsions. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;13(5):409-14.
22. Tubtimsri S, Limmatvapirat C, Limsirichaikul S, Akkaramongkolporn P, Inoue Y, Limmatvapirat S. Fabrication and characterization of spearmint oil loaded nanoemulsions as cytotoxic agents against oral cancer cell. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;13(5):425-37.
23. Saraf S, Jain A, Tiwari A, Verma A, Panda PK, Jain SK. Advances in liposomal drug delivery to cancer: An overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;56:101549.
24. Celia C, Trapasso E, Locatelli M, Navarra M, Ventura CA, Wolfram J, et al. Anticancer activity of liposomal bergamot essential oil (BEO) on human neuroblastoma cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;112:548-53.