

## **Bezbednosni aspekti primene biljnih proizvoda koji sadrže jedinjenja sa potencijalnim rizikom**

**Milica M. Drobac<sup>\*</sup>, Jelena S. Arsenijević, Mirjana D. Marčetić**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

<sup>\*</sup> Autor za korespondenciju Milica Drobac, Tel. +381 11 3951 387  
e-mail: milica.drobac@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Pojedine biljne droge i preparati biljnih droga sadrže jedinjenja sa potencijalnim rizikom primene, kao što su pirolizidinski alkaloidi (npr. u korenu gaveza, *Symphyti radix*, listu podbela, *Farfarae folium*, rizomu lopuha, *Petasitidis rhizoma*), kumarin (u kori kineskog cimeta, *Cassiae cortex*, herbi ždraljevine, *Meliloti herba*), estragol (u plodovima gorkog i slatkog morača, *Foeniculi amari/dulcis fructus*, plodu anisa, *Anisi fructus*, herbi bosiljka, *Basilici herba*), tujon (u listu žalfije, *Salviae officinalis folium*, herbi belog pelena, *Absinthii herba*) ili azaron (u rizomu idiroti, *Calami rhizoma*). Za ove sastojke i droge/preparate droga koji ih sadrže utvrđeni su prihvatljivi, ograničeni dnevni unosi kao i preporuke za dužinu primene.

Farmaceut ima ključnu ulogu u savetovanju pacijenata o primeni proizvoda na bazi biljnih droga i preparata biljnih droga, uključujući i one koji sadrže jedinjenja sa potencijalnim rizikom i veoma je važno da bude upoznat sa karakteristikama i pravilnom primenom ovih biljnih proizvoda.

**Ključne reči:** pirolizidinski alkaloidi, kumarin, tujon, estragol, azaron

---

## Uvod

Sa porastom upotrebe biljnih proizvoda poslednjih decenija, pitanje bezbednosti njihove primene dobija sve veći značaj. Iako zbog prirodnog porekla, biljne droge i preparati biljnih droga, najčešće, imaju povoljan odnos korist/rizik, ipak ne mogu se svi smatrati u potpunosti bezbednim za primenu. Pojedini biljni proizvodi, kao i konvencionalni lekovi, mogu ispoljiti neželjena delovanja i/ili stupiti u interakciju sa lekovima (1, 2).

U radu su prikazani uslovi za bezbednu primenu biljnih droga i preparata biljnih droga koji sadrže jedinjenja sa potencijalnim rizikom primene kao što su: pirolizidinski alkaloidi, kumarin, tujon, estragol i azaron.

## Pirolizidinski alkaloidi

Pirolizidinski alkaloidi (PA) su sekundarni metaboliti biljaka, koji su značajni sa toksikološkog aspekta, zbog svoje hepatotoksičnosti. Do sada je u prirodi pronađeno oko 660 PA (uključujući i njihove N-oksidi), a smatra se da je oko polovina hepatotoksična (3). Rasprostranjeni su, prvenstveno, u biljkama nekoliko rodova familije Asteraceae: *Senecio*, *Tussilago*, *Eupatorium*, familije Boraginaceae: *Echium*, *Heliotropium*, *Symphytum* i familije Fabaceae: *Crotalaria* (4).

Pirolizidinski alkaloidi su lipofilna jedinjenja, brzo se resorbuju iz digestivnog trakta, i potom se u jetri najveći deo prevodi u veoma toksične pirolne estere, koji se kao alkilirajući agensi vezuju za proteine, DNK i RNK, dovodeći do oštećenja jetre (5).

Za PA karakteristična je hronična toksičnost. Slučajevi akutnog trovanja pirolizidinskim alkaloidima su retki i zabeleženi su u nerazvijenim zemljama. Do akutnih trovanja dolazi zbog konzumiranja žitarica kontaminiranih semenom biljaka iz rodova *Crotalaria* i *Heliotropium* koje sintetišu PA (6).

Biljne droge koje sadrže PA su: koren gaveza, *Symphyti radix*, list podbela, *Farfarae folium*, rizom i list lopuha, *Petasitidis rhizomalfolium*.

Koren gaveza, *Symphyti radix* se prema preporukama Komiteta za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) primenjuje dermalno u obliku etanolnog ekstrakta kod uganuća i modrica, ne duže od 10 dana (7). Pored toga, u narodnoj medicini koren gaveza se primenjuje i oralno u obliku infuza, kod plućnih bolesti, gastritisa i preloma kostiju (8). Međutim, zbog prisustva PA (0,2-0,4%) (9), oralna primena korena gaveza se ne preporučuje, a za dermalnu primenu postoji ograničenje u pogledu izloženosti pirolizidinskim alkaloidima do 1 µg dnevno tokom 10 dana. Biljni lekoviti proizvodi sa ekstraktom korena gaveza treba da imaju naznačen sadržaj PA (10).

Slično, zbog prisustva PA, oralna primena lista podbela, *Farfarae folium*, kao demulcentnog sredstva kod suvog kašlja se ne preporučuje, već se savetuje primena drugih droga sličnog delovanja, npr. korena belog sleza ili talusa islandskog lišaja (5).

Rizom lopuha, *Petasitidis rhizoma*, primenjuje se u profilaksi migrene i kod alergijskog rinitisa, pre svega zahvaljujući prisustvu seskviterpena petazina (11, 12). Primena u obliku infuza nije dozvoljena, jer sadrži značajne količine PA koji se prilikom pripreme ekstrahuju u infuz, čime bi maksimalni dozvoljeni dnevni unos PA bio prekoračen. Zbog toga je razvijen specijalan tehnološki postupak ekstrakcije kojim se dobija ekstrakt koji ne sadrži PA, i za koji je u nekoliko kliničkih ispitivanja utvrđen povoljan efekat u profilaksi migrene i kod alergijskog rinitisa (11, 13, 14). Takav ekstrakt ulazi u sastav proizvoda na tržištu Nemačke i Švajcarske namenjenih za terapiju migrene i alergijskog rinitisa (15).

U skorije vreme utvrđeno je da PA mogu biti kontaminanti nekih biljnih sirovina, odnosno biljnih droga, koje inače ne sadrže PA. Neke od biljaka koje sintetišu PA su uobičajeni korovi (npr. *Senecio* vrste), tako da do kontaminacije najčešće dolazi prilikom prikupljanja biljnog materijala. Pirolizidinski alkaloidi kao kontaminanti najčešće se javljaju u vrlo niskim koncentracijama, ali mogu se detektovati savremenim analitičkim tehnikama (4). U Velikoj Britaniji je 2016. god. povučeno sa tržišta 6 serija jednog tradicionalnog biljnog leka (TBL) sa ekstraktom herbe kantariona zbog prisustva PA (16). Prema preporuci EMA/HMPC, koja se odnosi na kontaminaciju biljnih lekovitih proizvoda (BLP) pirolizidinskim alkaloidima, trenutno je prihvatljiv unos PA (za osobu telesne mase 50 kg) do 1 µg dnevno, tokom najduže dve nedelje (17). Međutim, od 2021. god. očekuje se smanjenje prihvatljivog dnevnog unosa na manje od 0,35 µg dnevno (18).

Biljne droge, koje inače ne sadrže PA, a za koje je na osnovu preliminarnih ispitivanja utvrđeno da postoji najveći rizik da budu kontaminirane PA i za koje je neophodno kontrolisati sadržaj PA su: herba kantariona (*Hyperici herba*), herba pasiflore (*Passiflorae herba*), cvast kamilice (*Matricariae flos*), herba virka (*Alchemillae herba*), list matičnjaka (*Melissae folium*), list pitome nane (*Menthae piperitae folium*), list žalfije (*Salviae officinalis folium*), herba sa korenom maslačka (*Taraxaci herba cum radix*), koren sladića (*Liquiritiae radix*) i herba timijana (*Thymi herba*), a među njima posebna pažnja obraća se na herbu kantariona, list matičnjaka i herbu pasiflore (17).

Osim u biljnim proizvodima, PA mogu biti prisutni i u medu, u koji dospevaju putem polena i nektara koji pčele prikupljaju sa biljaka koje sintetišu PA (19).

U cilju procene kontaminacije biljnih droga koje ne sadrže PA, čajnih mešavina i biljnih dijetetskih suplemenata, proteklih godina sprovedena su ispitivanja komercijalnih uzoraka u zemljama Evropske unije. U velikom broju ispitanih uzoraka biljnih čajeva utvrđeno je prisustvo bar jednog ili dva PA. Takođe, PA su detektovani i

u velikom broju biljnih suplemenata sa tržišta zemalja EU u čiji sastav ulaze droge koje ne sadrže PA (3, 19-22). Novije istraživanje pokazalo je da prilikom pripreme infuza, stepen ekstrakcije PA, koji su kao kontaminanti prisutni u biljnim drogama, iznosi 16-28%, tako da je realna izloženost pirolizidinskim alkaloidima prilikom primene infuza manja (6).

## Kumarin

Kumarin (benzo- $\alpha$ -piron) je sastojak mnogih biljaka iz različitih familija: Fabaceae (npr. vrste roda *Melilotus*), Poaceae, Rubiaceae, Asteraceae, a u malim količinama nalazi se i u voću poput urme, jagode, kupine, kajsije, višnje (5).

Ima specifičan miris, osladak i svež, koji podseća na miris pokošenog sena. Zbog toga se sintetski kumarin široko koristi u parfimerijskoj industriji, a ranije je korišćen i kao sredstvo za aromatizaciju hrane i pića, sve dok nije utvrđena njegova hepatotoksičnost i kancerogenost na laboratorijskim životinjama (5, 23).

Hepatotoksičnost i kancerogenost kumarina uočena je u ispitivanjima na životinjama, pri primeni velikih doza i tokom dugotrajne izloženosti (23, 24). Ustanovljeno je i da su eksperimentalne životinje podložnije nastanku toksičnih oštećenja jetre od ljudi, što se objašnjava različitim metaboličkim putevima kumarina. U humanom organizmu, kumarin se dominantno metaboliše do netoksičnog 7-hidroksikumarina aktivnošću enzima CYP2A6, dok kod životinja uz pomoć CYP3A2 nastaju hepatotoksični i kancerogeni metaboliti. Međutim, kod pojedinih osoba (sa genskim polimorfizmom enzima CYP2A6, pojedinim oboljenjima jetre, hroničnim limfedemom) može doći do nastanka hepatotoksičnih metabolita. Kako se ovaj metabolički put kumarina kod ljudi ne može u potpunosti isključiti, kumarin se ne može smatrati u potpunosti bezbednim. Slučajevi hepatotoksičnosti kod ljudi zabeleženi su uglavnom kod pacijenata sa hroničnom venskom insuficijencijom koji su kumarin primali peroralno u dozi većoj od 90 mg dnevno, ali su dokumentovani i pojedini slučajevi toksičnih reakcija nakon primene više od 25 mg/dan kumarina. Pojava ovih slučajeva ukazala je na postojanje grupe pacijenata koja je podložnija nastanku toksičnih oštećenja jetre pri primeni kumarina (23).

Pored toga, utvrđeno je da se kumarin *in vivo* ne vezuje kovalentno za DNK, odnosno da ne predstavlja genotoksični kancerogen, tako da se određeni ograničen dnevni unos može smatrati prihvatljivim (23, 24).

Evropska agencija za bezbednost hrane (EFSA) i Nemački federalni institut za procenu rizika (BfR) utvrdili su prihvatljiv dnevni unos kumarina (PDU) od 0,1 mg/kg telesne mase (t.m.)/dnevno (24, 25).

Uzimajući u obzir dostupne podatke o toksičnosti, uključujući i vremena nastanka štetnih efekata i oporavka po prestanku izloženosti kumarinu, kao i vreme polueliminacije kumarina, zaključeno je da unos kumarina do 3 puta veći od PDU u

ograničenom vremenskom periodu od jedne do dve nedelje ne predstavlja opasnost (26). Prema važećim evropskim propisima, direktno dodavanje kumarina kao sredstva za aromatizaciju hrane i pića je zabranjeno, a postavljene su i granice sadržaja kumarina prirodno prisutnog u pojedinim kategorijama prehrambenih proizvoda (27).

Od biljnih droga koje sadrže kumarin, najznačajnija je herba kokoca ili ždraljevine (*Meliloti herba*). Herba kokoca primenjuje se oralno kod manjih poremećaja venske cirkulacije i dermalno kod blažih inflamacija kože (28).

Imajući u vidu analizu, zaključke i preporuke EFSA, kao i podatke o dozama kumarina koje su dovele do pojave toksičnih reakcija kod ljudi, prilikom procene bezbednosti primene proizvoda na bazi herbe kokoca, EMA/HMPC je ograničila dnevnu dozu proizvoda namenjenih za oralnu primenu na 2,0-2,4 g herbe za pripremu infuza, odnosno na 750 mg sprasene herbe u čvrstim doziranim oblicima, kao i dužinu primene ovih proizvoda do najviše 2 nedelje. Dermalno se primenjuje tečni ekstrakt koji odgovara do 2 g herbe, tokom nedelju dana. Na proizvodima koji sadrže herbu kokoca treba da bude naznačen sadržaj kumarina (28, 29).

Drugi značajan izvor kumarina su kore kineskog (*Cinnamomum cassia* Blume syn. *C. aromaticum* Nees), indonežanskog (*C. burmanii* (Nees & T.Nees) Blume) i sajgonskog (*C. loureiroi* Nees) cimeta, tzv. „*Cassia*” kore, koje se pre svega koriste kao začin, ali se tradicionalno primenjuju i kod gastrointestinalnih tegoba, gubitka apetita, anoreksije, bolesti respiratornog sistema (30). Za razliku od ovih kora, kora cejlonskog ili „pravog” cimeta (*Cinnamomum verum* J.Presl, syn. *C. zeylanicum* Blume) ne sadrži kumarin ili ga sadrži u veoma maloj količini. Kora cejlonskog cimeta (*Cinnamomi cortex*) oficinalna je u Evropskoj farmakopeji (31), a u savremenoj fitoterapiji primenjuje se kod blagih grčeva u GIT-u, dijareje, nadimanja i gasova (32). Kora cejlonskog cimeta takođe se koristi i kao začin (9).

U ispitivanjima komercijalnih uzoraka kore cejlonskog cimeta sa tržišta evropskih zemalja i SAD ustanovljeno je da sadržaj kumarina iznosi 0,00-0,19 mg/g (Nemačka) (33), odnosno 0,007-0,025 mg/g (SAD) (34). Sa druge strane, u komercijalnim uzorcima kora drugih vrsta cimeta u SAD određeno je 2,37-9,30 mg/g kumarina u kori indonežanskog cimeta i 1,06 mg/g u uzorku kore sajgonskog cimeta, odnosno 0,085-0,262 mg/g kumarina u kori kineskog cimeta (34). U uzorcima „*Cassia*” kora prisutnih na tržištima Nemačke i Češke sadržaj kumarina iznosio je 2,65-7,02 mg/g (35, 36), a u komercijalnim uzorcima iz Italije određeno je i do 4,45 mg/g kumarina (37).

Kore kineskog, indonežanskog i sajgonskog cimeta su jeftinije, zastupljenije na tržištu i češće se koriste kao začin u odnosu na koru cejlonskog cimeta (38). Uzimajući u obzir da je, u kori „*Cassia*” cimeta (kineskog, indonežanskog i sajgonskog) kumarin prisutan u znatno većoj koncentraciji, visoka izloženost ovim proizvodima može biti nepovoljna sa aspekta bezbednosti.

Pored toga, na bazi kore biljaka roda *Cinnamomum* izrađuju se dijetetski suplementi (npr. kapsule sa sprasenom korom cimeta) za koje se navodi da su namenjeni snižavanju i održavanju nivoa glukoze u krvi. Hipoglikemijski potencijal kora *Cinnamomum* vrsta ispitivan je u većem broju istraživanja. Iako su u određenim *in vitro* i *in vivo* studijama ustanovljeni povoljni efekti ekstrakata kore cimeta na održavanje nivoa glukoze (30), u pojedinim kliničkim ispitivanjima nisu dobijeni značajni rezultati kod pacijenata sa dijabetesom (39), tako da su za potvrdu potencijalnog hipoglikemijskog delovanja kore cimeta neophodna dalja ispitivanja.

Dodatno, na ovim dijetetskim suplementima najčešće se ne navodi biološki izvor kore cimeta kao ni eventualni sadržaj kumarina, što može biti nepovoljno sa aspekta bezbednosti primene. Prema preporuci nemačkog BfR, kore „*Cassia*” cimeta treba koristi umereno, a osobe koje često koriste veće količine cimeta trebalo bi da se opredele za koru cejlonskog cimeta koja sadrži znatno manju količinu kumarina (40).

## Tujon

Tujon je isparljivi monoterpenski keton, koji se u prirodi nalazi u obliku mešavine dva diastereoizomera: (-)- $\alpha$ -tujona i (+)- $\beta$ -tujona. U ispitivanjima na životinjama utvrđeno je da tujon deluje neurotoksično i izaziva konvulzije nalik epileptičnim, blokadom GABA<sub>A</sub> receptora. Kod ljudi su zabeleženi slučajevi trovanja etarskim uljima bogatim tujonom koja su se manifestovala konvulzijama, što ukazuje da su rezultati ispitivanja toksičnosti na životinjama relevantni i za humani organizam. Međutim, kako doze koje su kod ljudi dovele do pojave konvulzija još uvek nisu utvrđene, zaključeno je da kod ljudi postoji najmanje ista osetljivost na tujon kao i kod životinja (41). Prema preporuci EMA/HMPC unos tujona putem biljnih lekovitih proizvoda ograničen je na 6 mg dnevno tokom dve nedelje (42).

Najznačajniji izvori mogućeg unosa tujona su list žalfije i herba belog pelena, odnosno etarska ulja ovih droga čiji je tujon sastojak.

U etarskom ulju lista žalfije (*Salviae officinalis aetheroleum*) tujon može biti prisutan u veoma velikoj koncentraciji što zavisi od hemotipa (43). Etarsko ulje lista žalfije nije oficinalno, a zbog prisustva tujona EMA/HMPC negativno je ocenila odnos koristi i rizika medicinske primene i nije izdala monografiju za ovo etarsko ulje (44). Sa druge strane, list žalfije, *Salviae officinalis folium*, koristi se oralno kod blagih digestivnih tegoba kao što su gorušica i nadimanje, u obliku infuza (1-2 g droge/150 mL ključale vode, 3 puta dnevno), ekstrakata ili tinkture, tokom dve nedelje. U obliku infuza (2 g droge/150 mL ključale vode, jednom dnevno) primenjuje se i za ublažavanje prekomernog znojenja, do 6 nedelja. Obe navedene dužine primene odnose se na samolečenje, tj. ukoliko posle navedenog perioda primene ne dođe do ublažavanja simptoma, pacijent treba da se obrati lekaru ili farmaceutu (45).

Prilikom pripreme infuza samo deo etarskog ulja, odnosno samo deo tujona se ekstrahuje i prelazi u infuz (46, 47), tako da je za realnu procenu unosa tujona, i procenu bezbednosti primene lista žalfije putem infuza potrebno odrediti sadržaj tujona u infuzu. U zemljama Evropske unije rađena su ispitivanja sadržaja tujona u infuzima koji su pripremljeni sa komercijalnim uzorcima lista žalfije. Sadržaj tujona u infuzima bio je vrlo različit, ali za najveći broj uzoraka utvrđeno je da primenom 3 šolje infuza (1,5 g droge/150 mL vode) dnevno, nije prekoračen prihvatljiv dnevni unos tujona (46, 48, 49).

Takođe, ispitivan je sadržaj tujona u komercijalnim uzorcima tinkture lista žalfije u Nemačkoj (135-492 µg/L tinkture). Rezultati su pokazali da unosom 2-3 mL tinkture, 3 puta dnevno, prihvatljiv dnevni unos tujona neće biti prekoračen (46).

U studijama procene rizika zaključeno je da postoje ograničeni podaci o izloženosti tujonu putem biljnih proizvoda, ali da trenutno, nije utvrđen rizik povezan sa medicinskom primenom lista žalfije, pri propisanom načinu i dužini primene (50).

Količina tujona u etarskom ulju herbe belog pelena (*Absinthii aetheroleum*) takođe zavisi od hemotipa (51). Etarsko ulje herbe belog pelena nije oficinalno i ne koristi se zbog prisutnog tujona. Herba belog pelena, *Absinthii herba*, primenjuje se kod privremenog gubitka apetita (30 min pre obroka) i kod blagih dispeptičnih/gastrointestinalnih tegoba (nakon obroka), u dnevnoj dozi od 2-3 g droge, tokom 2 nedelje (52). Za procenu unosa tujona putem infuza herbe belog pelena postoji relativno mali broj ispitivanja, u kojima je utvrđeno da infuzi (2 g droge/200 ml vode) sadrže tujon u količini koja ne prelazi prihvatljiv dnevni unos od 6 mg dnevno.

Zaključak studija procene rizika je da trenutno nije utvrđen rizik povezan sa medicinskom primenom herbe belog pelena, pri propisanom načinu i dužini primene (47, 50).

## **Estragol**

Estragol (1-alil-4-metoksibenzen, metilhavikol) je fenilpropensko jedinjenje, koje se nalazi u pojedinim biljnim drogama, odnosno njihovim etarskim uljima: u plodovima gorkog i slatkog morača (*Foeniculi amari/dulcis fructus*), anisa (*Anisi fructus*), zvezdastog anisa (*Anisi stellati fructus*), herbi bosiljka (*Basilici herba*), kao i u nekim začinima, kao što su: estragon (*Artemisia dracunculus*, Asteraceae) i francuski peršun (*Anthriscus cerefolium*, Apiaceae) (53).

Estragol je ranije široko korišćen kao aditiv za aromatizaciju prehrambenih proizvoda, jer je imao status GRAS (eng. *Generally Recognized as Safe*) supstance (54). Međutim, u ispitivanjima na životinjama, tokom dugotrajne primene velikih doza, uočen je toksični potencijal estragola, odnosno njegova kancerogenost. *In vivo*, metaboliti estragola (hidroksi i sulfoksi derivati) predstavljaju genotoksične kancerogene agense, iako u *in vitro* ispitivanjima sam estragol ne ispoljava mutageni

potencijal (55). Nedavno je utvrđeno da prisustvo komponenti biljnih ekstrakata, kao što su npr. neka polifenolna jedinjenja, značajno smanjuje genotoksičnost metabolita alkenilbenzena, ali su ovi rezultati za sada ograničeni na *in vitro* eksperimente (56).

Prema važećoj evropskoj regulativi, zbog kancerogenog potencijala, direktno dodavanje estragola hrani je zabranjeno, a za pojedine prehrambene proizvode ograničena je količina estragola koja može biti prisutna usled dodatka prirodnih aromatizujućih sredstava koja ga sadrže (27). Što se tiče unosa putem BLP, prema preporuci EMA/HMPC, prihvatljiv dnevni unos estragola tokom dve nedelje je 10 µg/kg t.m./dnevno, što za osobu telesne mase 50 kg iznosi 0,5 mg dnevno (53).

Estragol se nalazi u etarskim uljima plodova gorkog i slatkog morača, s tim što je u ulju ploda slatkog morača prisutan u većoj količini. Zbog toga ovo etarsko ulje nije oficinalno (5), dok za plod i etarsko ulje gorkog morača, Evropska farmakopeja definiše zahtev za sadržaj estragola (31). Plodovi gorkog i slatkog morača primenjuju se za simptomatsku terapiju blagih digestivnih tegoba kao što su grčevi, nadimanje i gasovi, kao ekspektoransi, kod prehlade praćene produktivnim kašljem, i za tretman blažih grčeva vezanih za menstrualni ciklus. Dužina primene je ograničena na 2 nedelje, za osobe starije od 12 godina, odnosno na nedelju dana kod dece uzrasta 4-12 godina. Zbog prisustva estragola, primena plodova gorkog i slatkog morača nije namenjena deci mlađoj od 4 godine (57, 58). Etarsko ulje ploda gorkog morača takođe se primenjuje kao ekspektorans, kod prehlade praćene produktivnim kašljem, tokom 2 nedelje (59).

Plodovi gorkog i slatkog morača se najčešće primenjuju u obliku infuza (dnevna doza za odrasle 3,5-7,5 g), pri čemu se tokom pripreme estragol samo delimično ekstrahuje u infuz. U zemljama EU sproveden je veći broj ispitivanja, kako bi se procenio realni unos estragola putem infuza od komercijalnih uzoraka ploda morača (47, 60-62). Sadržaj estragola u infuzima kretao se u veoma velikom rasponu. U pojedinim uzorcima sadržaj estragola bio je viši od prihvatljivog dnevnog unosa, ali za najveći broj komercijalnih uzoraka pokazano je da primenom infuza u količini koja odgovara dnevnoj dozi ploda morača od 3,5-7,5 g neće biti prekoračen prihvatljiv dnevni unos estragola. Pored toga, utvrđeno je da je sadržaj estragola u infuzu i do 3 puta niži ukoliko se za pripremu infuza koristi ceo umesto usitnjenog ploda (60), kao i da se sadržaj estragola u instant čajevima može znatno redukovati primenom odgovarajućih tehnoloških postupaka prilikom njihove proizvodnje (61). Studije procene rizika su pokazale da se primena infuza ploda morača u preporučenim dozama tokom kraćeg vremenskog perioda (2 nedelje), generalno može smatrati bezbednom (60, 63).

Sadržaj estragola ispitivan je i u komercijalnim uzorcima biljnih dijetetskih suplemenata na bazi ploda morača sa tržišta zemalja EU (63, 64). U pojedinim suplementima sadržaj estragola bio je veoma nizak, ali bilo je i uzoraka u kojima je



utvrđen veoma visok sadržaj estragola. Studija procene rizika ukazala je na postojanje izvesnog rizika primene ovih suplemenata (63).

### **Azaron**

Azaron (1-propenil-2,4,5-trimetoksibenzen), kao i estragol, pripada klasi alkenilbenzena. U prirodi je prisutan u tri stereoizomerna oblika:  $\alpha$ - i  $\beta$ - i  $\gamma$ -azaron, među kojima je  $\beta$ -azaron najzastupljeniji (65).

U eksperimentima na životinjama, tokom dugotrajne primene velikih doza, pokazano je da je azaron genotoksičan i hepatokancerogen. Pretpostavlja se da se metabolise u genotoksični karcinogen (*E*)-azaron-1',2'-epoksid (65, 66), ali nije poznato da li se rezultati ispitivanja na životinjama odnose i na humani organizam. Metabolizam, a time i stvaranje genotoksičnih i karcinogenih metabolita, ne moraju biti identični kod ljudi i eksperimentalnih životinja (5).

Najznačajnija biljna droga koja sadrži  $\beta$ -azaron je rizom iđirota, *Calami rhizoma*. Na osnovu različitog sadržaja  $\beta$ -azarona u etarskom ulju razlikuju se tri varijeteta iđirota: azijski (var. *angustatus*) koji sadrži 85-95%  $\beta$ -azarona u etarskom ulju, raste u Aziji ali se može se naći i u Evropi, evropski (var. *calamus*) sadrži manju količinu  $\beta$ -azarona u etarskom ulju (9-19%) i američki (var. *americanus*) koji ne sadrži  $\beta$ -azaron u etarskom ulju. Zahvaljujući prisustvu etarskog ulja, rizom iđirota deluje kao gorko aromatično sredstvo (*amarum aromaticum*), a ispoljava i blago analgetično, spazmolitično i sedativno delovanje. Ranije se primenjivao za poboljšanje apetita i za bolje varenje hrane, a u narodnoj medicini i za žvakanje za odvikavanje od pušenja i kao sedativ (5).

Zbog potencijalne toksičnosti azarona, EMA/HMPC je 2005. god. izdala saopštenje prema kome sadržaj  $\alpha$ - i  $\beta$ -azarona u BLP treba svesti na minimum i koristiti varijetete koji ne sadrže azaron. Unos azarona putem BLP bio je ograničen na 115  $\mu$ g dnevno, tj. unos oko 2  $\mu$ g/kg t.m./dnevno smatrao se privremeno prihvatljivim dok se ne uradi potpuna procena odnosa korist/rizik (67). Međutim, 2015. godine objavljena je lista biljnih droga među kojima je i *Calami rhizoma*, za koje do daljnjeg neće biti pripremljena monografija EU zbog verovatno nepovoljnog ishoda procene odnosa korist/rizik, što znači da prema preporuci EMA/HMPC, ne mogu biti registrovani tradicionalni biljni lekovi na bazi rizoma iđirota (68). U stručnoj javnosti postoje mišljenja da ovakva procena za TBL nije u potpunosti opravdana, pogotovo za varijetete koji ne sadrže azaron, a treba imati u vidu i da je mogući metabolizam azarona u humanom organizmu drugačiji u odnosu na životinje (5).

### **Zaključak**

Pojedine biljne droge sadrže jedinjenja koja poseduju izvesni toksični potencijal. Toksični potencijal pojedinih sastojaka i njihov prihvatljiv dnevni unos utvrđeni su

uglavnom na osnovu ispitivanja sprovedenim na životinjama. Međutim, metabolički putevi, a time i nastanak toksičnih metabolita, kod ljudi i životinja mogu biti različiti, pa se rezultati ispitivanja na životinjama ne mogu uvek ekstrapolirati na ljude.

Za biljne lekovite proizvode koji sadrže sastojke sa potencijalnim rizikom, EMA/HMPC daje preporuke za ograničen dnevni unos, način i dužinu primene.

Generalno, ovakvi biljni proizvodi mogu se smatrati bezbednim ukoliko je ispitan njihov kvalitet i ako se primenjuju na propisan način.

Imajući u vidu da farmaceut ima ključnu ulogu u savetovanju pacijenata o primeni proizvoda na bazi biljnih droga i preparata biljnih droga, uključujući i one koji sadrže jedinjenja sa potencijalnim rizikom, veoma je važno da bude upoznat sa karakteristikama i pravilnom primenom ovih biljnih proizvoda.

### **Literatura:**

1. Jordan SA, Cunningham DG, Marles RJ. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. *Toxicol Appl Pharm.* 2010;243:198-216.
2. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2014; <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>.
3. Chen L, Mulder PPJ, Louisse J, Peijnenburg A, Wesseling S, Rietjens IMCM. Risk assessment for pyrrolizidine alkaloids detected in (herbal) teas and plant food supplements. *Regul Toxicol Pharm.* 2017;86:292-302.
4. Dusemund B, Nowak N, Sommerfeld C, Lindtner O, Schäfer B, Lampen A. Risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in food of plant and animal origin. *Food Chem Toxicol.* 2018;115:63-72.
5. Sticher O, Heilmann J, Zündorf I. *Hänsel/Sticher Pharmakognosie Phytopharmazie.* 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015.
6. François Picron JF, Herman M, Van Hoeck E, Goscinny S. Analytical strategies for the determination of pyrrolizidine alkaloids in plant based food and examination of the transfer rate during the infusion process. *Food Chem.* 2018;266:514-23.
7. European Medicines Agency. EMA/HMPC/572846/2009. European Union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix. London: 5 May 2015.
8. Tucakov J. *Lečenje biljem.* Beograd: Rad; 1997.
9. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines.* 3rd Edition. London: Pharmaceutical Press; 2007.

10. European Medicines Agency. EMA/HMPC/893108/2011. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs). London: 24 November 2014.
11. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004;63:2240-4.
12. Thomet OAR, Schapowal A, Heinisch IVWM, Wiesmann UN, Simona HU. Anti-inflammatory activity of an extract of *Petasites hybridus* in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:997-1006.
13. Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S. Effectiveness of *Petasites hybridus* preparations in the prophylaxis of migraine: A systematic review. *Phytomedicine*. 2006;13:743-6.
14. Thomet OAR, Simon HU. Petasins in the Treatment of Allergic Diseases: Results of Preclinical and Clinical Studies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129:108-12.
15. Brayfield A, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 39th edition. London: Pharmaceutical Press; 2017.
16. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Press release: Precautionary recall - six batches of St John's Wort Tablets. [Online] 08 February 2016. <https://www.gov.uk/government/news/precautionary-recallsix-batches-of-st-johns-wort-tablets>.
17. European Medicines Agency. EMA/HMPC/328782/2016. Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids. Transitional recommendations for risk management and quality control. London: 31 May 2016.
18. European Medicines Agency. EMA/HMPC/26549/2019. HMPC meeting report on European Union herbal monographs, guidelines and other activities. London: 16 January 2019.
19. Bodi D, Ronczka S, Gottschalk C, Behr N, Skibba A, Wagner M, Lahrssen-Wiederholt M, Preiss-Weigert A, These A. Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. *Food Addit Contam - Part A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess*. 2014;31:1886-95.
20. Mulder PPJ, Lopez Sanches P, These A, Preiss-Weigert A, Castellari M. Occurrence of pyrrolizidine alkaloids in food - external scientific report. EFSA supporting publication 2015:EN-859.
21. Mathon C, Edder P, Bieri S, Christen P. Survey of pyrrolizidine alkaloids in teas and herbal teas on the Swiss market using HPLC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406:7345-54.
22. Schulz M, Meins J, Diemert S, Zagermann-Muncke P, Goebel R, Schrenk D, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Detection of pyrrolizidine alkaloids in German licensed herbal medicinal teas. *Phytomedicine*. 2015;22:648-56.
23. Abraham K, Wöhrin F, Lindtner O, Heinemeyer G, Lampen A. Toxicology and Risk Assessment of Coumarin: Focus on Human Data. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2010;54(2):228-39.
24. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to Coumarin. *The EFSA Journal*. 2004;104:1-36.

25. Federal Institute for Risk Assessment, BfR. Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Coumarin belastet. Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006, 2006. [https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/cumarin-5103.html](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/cumarin-5103.html)
26. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the European Commission on Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. The EFSA Journal. 2008;793:1-15.
27. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC. Official Journal of the European Union 354, p. 34-50, 31.12.2008.
28. European Medicines Agency. EMA/HMPC/44166/2016. European Union herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. London: 21 November 2017.
29. European Medicines Agency. EMA/HMPC/44165/2016. Assessment report on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. London: 21 November 2017.
30. Vijayan KK, Ajithan Thampuran RV. Pharmacology and Toxicology of Cinnamon and Cassia. In: Ravindran PN, Nirmal Babu K, Shylaja M, editors. Cinnamon and Cassia The Genus Cinnamomum. Boca Raton: CRC Press; 2004. p. 259-84.
31. European Pharmacopoeia, 9th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016.
32. European Medicines Agency. EMA/HMPC/246774/2009. Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex. London: 10 May 2011.
33. Miller KG, Collin FP, Chichila TMP. Solvent-Assisted Supercritical Fluid Extraction for the Isolation of Semivolatile Flavor Compounds from the Cinnamons of Commerce and Their Separation by Series-Coupled Column Gas Chromatography. Journal of High Resolution Chromatography. 1995;18(8):461-71.
34. Wang YH, Avula B, Dhammika Nanayakkara NP, Zhao J, Khan IA. Cassia Cinnamon as a Source of Coumarin in Cinnamon-Flavored Food and Food Supplements in the United States. J Agr Food Chem. 2013;61:4470-6.
35. Sproll C, Ruge W, Andlauer C, Godelmann R, Lachenmeier DV. HPLC analysis and safety assessment of coumarin in foods. Food Chem. 2008;109:462-9.
36. Blahová J, Svobodová Z. Assessment of Coumarin Levels in Ground Cinnamon Available in the Czech Retail Market. The Scientific World Journal. 2012, doi: 10.1100/2012/263851.
37. Lungarini S, Aureli F, Coni E. Coumarin and Cinnamaldehyde in Cinnamon Marketed in Italy: A Natural Chemical Hazard? Food Addit. Contam. - Part A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess. 2008;25(11):1297-305.
38. Senanayake UM, Wijesekera ROB. Chemistry of Cinnamon and Cassia. In: Ravindran PN, Nirmal Babu K, Shylaja M, editors. Cinnamon and Cassia The Genus Cinnamomum. Boca Raton: CRC Press; 2004. p. 81-104.

39. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007170.
40. Federal Institute for Risk Assessment, BfR. Neue Erkenntnisse zu Cumarin in Zimt Stellungnahme Nr. 036/2012, 2012. <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/neue-erkenntnisse-zu-cumarin-in-zimt.pdf>.
41. Pelkonen O, Abass K, Wiesner J. Thujone and thujone-containing herbal medicinal and botanical products: Toxicological assessment. *Regul Toxicol Pharm.* 2013;65:100-7.
42. European Medicines Agency. EMA/HMPC/732886/2010 Rev.1. Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. London: 22 May 2012.
43. Craft JD, Satyal P, Setze WN. The Chemotaxonomy of Common Sage (*Salvia officinalis*) Based on the Volatile Constituents. *Medicines.* 2017;4(47):1-12.
44. European Medicines Agency. EMA/HMPC/41843/2009 Corr. Public statement on *Salvia officinalis* L., aetheroleum. London: 2 February 2016.
45. European Medicines Agency. EMA/HMPC/277152/2015. European Union herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. London: 20 September 2016.
46. Walch SG, Kuballa T, Stühlinger W, Lachenmeier DW. Determination of the biologically active flavour substances thujone and camphor in foods and medicines containing sage (*Salvia officinalis* L.). *Chem Cent J.* 2011;5:44-53.
47. Sgorbini B, Cagliero C, Acquadro S, Marengo A, Cordero C, Liberto E, Bicchi C, Rubiolo P. Evaluation of volatile bioactive secondary metabolites transfer from medicinal and aromatic plants to herbal teas: Comparison of different methods for the determination of transfer rate and human intake. *J Chromatogr. A* 2019;1594:173-80.
48. Walch SG, Lachenmeier DW, Kuballa T, Stühlinger W, Monakhova YB. Holistic Control of Herbal Teas and Tinctures Based on Sage (*Salvia officinalis* L.) for Compounds with Beneficial and Adverse Effects using NMR Spectroscopy. *Analytical Chemistry Insights.* 2012;7:1-12.
49. Arceusz A, Occhipinti A, Capuzzo A, Maffei ME. Comparison of different extraction methods for the determination of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thujone in sage (*Salvia officinalis* L.) herbal tea. *J Sep Sci.* 2013;36:3130-4.
50. Lachenmeier DW, Uebelacker M. Risk assessment of thujone in foods and medicines containing sage and wormwood - Evidence for a need of regulatory changes? *Regul Toxicol Pharm.* 2010;58:437-43.
51. Chialva F, Liddle PAP, Dogdli G. Chemotaxonomy of wormwood (*Artemisia absinthium* L.). (I. Composition of the essential oil of several chemotypes). *Z Lebensm Unters Forsch.* 1983;176:363-6.
52. European Medicines Agency. EMA/HMPC/751490/2016. European Union herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. London: 30 May 2017.
53. European Medicines Agency. EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. London: 24 November 2014.
54. Hall RL, Oser BL. Recent progress in the consideration of flavoring ingredients under the Food Additives Amendment. III. GRAS Substances. *Food Technol.* 1965;19(2, Part 2):151-97.

55. Nohmi T. Thresholds of Genotoxic and Non-Genotoxic Carcinogens. *Toxicol Res.* 2018;34(4):281-90.
56. Marabini L, Galli CL, La Fauci P, Marinovich M. Effect of plant extracts on the genotoxicity of 1'-hydroxy alkenylbenzenes. *Regul Toxicol Pharm.* 2019;105:36-41.
57. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/137428/2006 Corr. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, fructus. London: 6 August 2007.
58. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/263293/2006 Corr. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung, fructus. London: 6 August 2007.
59. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/263292/2006 Corr. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, aetheroleum. London: 5 July 2007.
60. Mihats D, Pilsbacher L, Gabernig R, Routil M, Gutternigg M, Laenger R. Levels of estragole in fennel teas marketed in Austria and assessment of dietary exposure. *Int J Food Sci Nutr.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/09637486.2016.1262334>.
61. Raffo A, Nicoli S, Leclercq C. Quantification of estragole in fennel herbal teas: Implications on the assessment of dietary exposure to estragole. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:370-5.
62. van den Berg SJPL, Restani P, Boersma MG, Delmulle L, Rietjens IMCM. Levels of Genotoxic and Carcinogenic Compounds in Plant Food Supplements and Associated Risk Assessment. *Food and Nutrition Sciences*, 2011;2:989-1010.
63. van den Berg SJPL, Alhusainy W, Restani P, Rietjens IMCM. Chemical analysis of estragole in fennel based teas and associated safety assessment using the Margin of Exposure (MOE) approach. *Food Chem Toxicol.* 2014;65:147-54.
64. Uusitalo L, Salmenhaara M, Isoniemi M, Garcia-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Finglas P, Plumb J, Tuominen P, Savela K. Intake of selected bioactive compounds from plant food supplements containing fennel (*Foeniculum vulgare*) among Finnish consumers. *Food Chem.* 2016;194:619-25.
65. Stegmüller S, Schrenk D, Cartus AT. Formation and fate of DNA adducts of alpha- and beta-asarone in rat hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 2018;116:138-46.
66. Cartus AT, Stegmüller S, Simson N, Wahl A, Neef S, Kelm H, Schrenk D. Hepatic Metabolism of Carcinogenic  $\beta$ -Asarone. *Chem Res Toxicol.* 2015;28:1760-73.
67. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/139215/2005. Public statement on the use of herbal medicinal products containing asarone. London: 23 November 2005.
68. European Medicines Agency. EMA/HMPC/682247/2013 Rev. 1. Public statement on prioritisation for assessment of herbal substances associated with safety concerns. London: 29 September 2015.

# Safety aspects of herbal products containing compounds with a potential risk

Milica M. Drobac<sup>\*</sup>, Jelena S. Arsenijević, Mirjana D. Marčetić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

\* Corresponding author: Milica Drobac, Tel. +381 11 3951 387  
e-mail: milica.drobac@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Summary

Certain herbal drugs and herbal drug preparations contain compounds with a potential risk of use, such as pyrrolizidine alkaloids (in Comfrey root, *Symphyti radix*, Coltsfoot leaf, *Farfarae folium*, Butterbur root, *Petasitidis rhizoma*), coumarin (in the Cassia bark, *Cassiae cortex*, Melilot, *Meliloti herba*), estragole (in Basil, *Basilici herba*, bitter/sweet fennel, *Foeniculi amari/dulcis fructus*, Aniseed, *Anisi fructus*), thujone (in Sage leaf, *Salviae officinalis folium*, Wormwood, *Absinthii herba*) or asarone (in Sweet flag rhizome, *Calami rhizoma*). For these ingredients and herbal drugs/herbal drug preparations which contain them, there are acceptable, limited daily intakes as well as recommendations for duration of use.

Since pharmacist plays a key role in advising patients on the use of herbal products, including those containing compounds with a potential risk, it is very important to know the characteristics and proper use of these herbal products.

**Keywords:** pyrrolizidine alkaloids, coumarin, thujone, estragole, asarone

---