

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA LEMUT

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA LEMUT

**OVREDNOTENJE VARNOSTI NAJPOGOSTEJE
UPORABLJENIH ETERIČNIH OLJ V ZDRAVILIH,
PREHRANSKIH DOPOLNILIH, MEDICINSKIH
PRIPOMOČKIH IN KOZMETIČNIH IZDELKIH,
DOSTOPNIH NA SLOVENSKEM TRŽIŠČU**

**SAFETY EVALUATION OF ESSENTIAL OILS MOST
FREQUENTLY USED IN MEDICINES, DIETARY
SUPPLEMENTS, MEDICAL DEVICES AND COSMETIC
PRODUCTS AVAILABLE ON THE SLOVENIAN MARKET**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm., za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi magistrske naloge. Zahvala gre tudi moji družini in prijateljem, ki so me vzpodbujali in podpirali tekom študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Andreja Lemut

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	IZDELKI Z ETERIČNIMI OLJI.....	1
1.1.1	PREHRANSKA DOPOLNILA.....	1
1.1.2	ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA	3
1.1.2.1	GALENSKA ZDRAVILA.....	4
1.1.3	MEDICINSKI PRIPOMOČKI.....	5
1.1.4	KOZMETIČNI IZDELKI.....	6
1.2	ETERIČNA OLJA	7
1.2.1	DEFINICIJA ETERIČNEGA OLJA.....	7
1.2.2	BIOSINTEZA ETERIČNEGA OLJA V RASTLINAH	8
1.2.3	KEMIJSKA SESTAVA ETERIČNIH OLJ	9
1.2.4	PRIDOBIVANJE ETERIČNIH OLJ	10
1.2.5	TOKSIČNOST ETERIČNIH OLJ	12
2	NAMEN DELA.....	15
3	MATERIALI IN METODE	16
3.1	IZBOR IZDELKOV	16
3.2	NAČIN PRIDOBIVANJA PODATKOV.....	16
3.2.1	VIR PODATKOV	16
3.2.2	NAČIN DOLOČANJA ETERIČNIH OLJ	16
3.3	OCENA VARNOSTI ETERIČNIH OLJ	18
3.3.1	TOKSIKOLOŠKI PROFIL.....	18
3.4	STATISTIČNA OBDELAVA.....	19
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	20
4.1	PREGLED IZDELKOV, KI VSEBUJEJO ETERIČNA OLJA.....	20
4.1.1	ZASTOPANOST POSAMEZNIH ETERIČNIH OLJ	21

4.1.2	ŠTEVILO ETERIČNIH OLJ V IZDELKIH.....	23
4.1.3	OBLIKE IZDELKOV Z ETERIČNIMI OLJI.....	25
4.1.4	INDIKACIJE IZDELKOV Z ETERIČNIMI OLJI.....	26
4.1.5	NEŽELENI UČINKI IN TOKSIČNOST ETERIČNIH OLJ.....	29
4.1.6	IZDELKI ZA OTROKE Z ETERIČNIMI OLJI.....	34
4.2	PREDSTAVITEV NAJBOLJ TOKSIČNIH ETERIČNIH OLJ	36
4.2.1	ETERIČNO OLJE ŽAJBLJA.....	36
4.2.2	ETERIČNO OLJE PLODOV NAVADNEGA KOMARČKA.....	38
4.2.3	ETERIČNO OLJE JANEŽA.....	41
4.2.4	ETERIČNO OLJE CVETOV DIŠEČEGA KLINČEVCA.....	42
4.3	PREDSTAVITEV NAJPOGOSTEJE ZASTOPANIH ETERIČNIH OLJ	45
4.3.1	ETERIČNO OLJE MODREGA EVKALIPTA	45
4.3.2	ETERIČNO OLJE POPROVE METE.....	49
4.3.3	ETERIČNO OLJE ČAJEVCA.....	53
4.4	OCENA VARNOSTI PREGLEDANIH IZDELKOV	57
5	SKLEP.....	61
6	LITERATURA	63
	PRILOGE	71

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Primer določitve eteričnih olj v izdelkih.....	17
Preglednica II: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji glede na posamezno eterično olje.	21
Preglednica III: Aritmetična sredina in standardni odklon števila vsebovanih eteričnih olj za vse pregledane izdelke.	24
Preglednica IV: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji glede na obliko.....	25
Preglednica V: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji glede na posamezno indikacijo ter spojine, ki omogočajo uporabo pri teh indikacijah, in njihovo delovanje. ...	26
Preglednica VI: Priporočeni maksimalni dnevni peroralni odmerek in možni neželeni učinki za posamezno eterično olje.....	29
Preglednica VII: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji, namenjenih otrokom, glede na posamezno eterično olje.	34
Preglednica VIII: Priporočeno odmerjanje in načini uporabe eteričnega olja evkalipta glede na indikacije.....	46
Preglednica IX: Priporočeno odmerjanje in načini uporabe eteričnega olja poprove mete glede na indikacije	49
Preglednica X: Priporočeno odmerjanje in načini uporabe eteričnega olja čajevca glede na indikacije	53
Preglednica XI: Izdelki, ki smo jih ocenili kot najmanj varne, in mnenja HMPC-ja, na podlagi katerih smo izdelke razvrstili v to skupino.....	57

KAZALO SLIK

Slika 1: Delež izdelkov v skupini zdravil brez recepta, prehranskih dopolnil, medicinskih pripomočkov in kozmetičnih izdelkov, ki smo jih uporabili v raziskavi.	21
Slika 2: Delež izdelkov z eteričnimi olji glede na posamezno eterično olje.	23
Slika 3: Delež izdelkov z eteričnimi olji glede na število vsebovanih eteričnih olj.....	24
Slika 4: α -tujon Slika 5: β -tujon Slika 6: Kafra	36
Slika 7: <i>Trans</i> -anetol Slika 8: Fenkon Slika 9: Estragol	39
Slika 10: Evgenol Slika 11: Acetil evgenol Slika 12: β -kariofilen	43
Slika 13: 1,8-cineol Slika 14: α -pinen Slika 15: β -pinen	46
Slika 16: Mentol Slika 17: Menton	49
Slika 18: Terpinen-4-ol	53

KAZALO PRILOG

Priloga 1: Shema aparature za destilacijo z vodo in vodno paro	71
Priloga 2: Shema aparature za parno destilacijo	71
Priloga 3: Seznam pregledanih zdravil brez recepta z eteričnimi olji.	72
Priloga 4: Seznam pregledanih prehranskih dopolnil z eteričnimi olji.	73
Priloga 5: Seznam pregledanih medicinskih pripomočkov z eteričnimi olji.....	75
Priloga 6: Seznam pregledanih kozmetičnih izdelkov z eteričnimi olji.....	77
Priloga 7: Pregled toksikoloških podatkov iz predkliničnih študij za eterična olja, ki se pojavljajo v pregledanih izdelkih.	78
Priloga 8: Ocena varnosti pregledanih izdelkov.....	86

POVZETEK

Uporaba eteričnih olj in izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, v današnjem času vse bolj narašča, saj ljudje vedno bolj stremimo k naravnemu življenjskemu slogu, kar vključuje tudi uporabo izdelkov naravnega izvora. Zaradi povečanega povpraševanja po izdelkih naravnega izvora in splošnega prepričanja, da so izdelki naravnega izvora popolnoma varni in brez neželenih učinkov, je smiselno oceniti varnost tovrstnih izdelkov. Izdelki, ki vsebujejo eterična olja, so uvrščeni med prehranska dopolnila, zdravila brez recepta, medicinske pripomočke in kozmetične izdelke. Pregledali smo 30 različnih izdelkov z eteričnimi olji, od katerih so bila 4 zdravila brez recepta, 8 prehranskih dopolnil, 12 medicinskih pripomočkov in 6 kozmetičnih izdelkov. Ugotovili smo, da je izdelkov, ki bi kot glavne aktivne sestavine vsebovali eterična olja, na slovenskem trgu malo, saj so ta v izdelkih večinoma dodana kot dišave ali konzervansi. Najpogosteje zastopana eterična olja v izdelkih so bila eterično olje modrega evkalipta, poprove mete, čajevca, belega čajevca, vrtnega timijana in prave sivke, ki so se izkazala tudi kot najbolj varna. Več kot polovica izdelkov je vsebovala eno samo eterično olje, noben pregledan izdelek pa ni vseboval kombinacije petih ali več eteričnih olj. Največ izdelkov je bilo v obliki mazil, gelov, pršil in kapljic, kot najpogostejši namen uporabe pa smo zasledili blaženje simptomov pri prehladnih obolenjih, lajšanje bolečin v mišicah in sklepih ter lajšanje prebavnih težav. Glede na zbrane podatke iz predkliničnih toksikoloških študij in podatke o možnih neželenih učinkih smo kot najbolj toksična eterična olja opredelili eterično olje plodov navadnega komarčka, janeža, cvetov dišečega klinčevca in žajblja. V izdelkih za otroke so se najpogosteje pojavljala eterična olje vrtnega timijana, modrega evkalipta in bora, zasledili pa smo tudi že omenjena najbolj toksična eterična olja. Eterični olji plodov navadnega komarčka in janeža vsebujeta estragol, ki je deloval karcinogeno v toksikoloških študijah na miših, eterično olje žajblja pa je znano po visoki vsebnosti tujona, ki v visokih odmerkih blokira GABA-odvisne kloridne kanale ter tako izzove pojav epileptičnih napadov. Ker so eterična olja v pregledanih izdelkih prisotna v zelo nizkih koncentracijah v primerjavi z uporabljenimi koncentracijami v toksikoloških študijah, lahko sklepamo, da je tveganje za pojav neželenih in toksičnih učinkov pri uporabi tovrstnih izdelkov majhno.

Ključne besede: eterična olja, varnost uporabe

ABSTRACT

The use of essential oils and products containing essential oils is on the rise, as people are increasingly striving to adopt a natural lifestyle, which also includes using products of natural origin. There is a general conviction that products of natural origin are completely safe and without adverse effects. Due to the increased demand for products of natural origin, the safety of such products should be evaluated. Products containing essential oils are classified as dietary supplements, non-prescription medicines, medical devices, or cosmetic products. Thirty different products containing essential oils were reviewed for the purpose of this thesis, of which 4 were non-prescription medicines, 8 were dietary supplements, 12 were medical devices and 6 were cosmetic products. It can be concluded that products containing essential oils as their main active ingredients are few on the Slovenian market and mostly added to the products as a fragrance or preservative. The most frequently used essential oils in the reviewed products are eucalyptus oil, peppermint oil, tea tree oil, cajeput oil, oil of thyme, and lavender oil, which have also been proven to have most favorable safety profiles. More than half of the products contain only one essential oil, and none of the reviewed products contain a combination of five or more essential oils. The majority of the products reviewed are in the form of ointments, gels, sprays and drops. The intended use is mostly either relief from the symptoms of respiratory illnesses, muscle and joint pain relief, or treatment of digestive problems. According to the data from pre-clinical toxicological trials and the data regarding possible adverse effects, a list of most toxic essential oils has been compiled for the purpose of this thesis, and it includes: fennel oil, anise oil, clove oil and sage oil. In the products intended for children, the most frequently used essential oils were that of thyme, eucalyptus and pine, but we also observed previously mentioned most toxic essential oils. Fennel and anise essential oils contain estragole, which has been demonstrated to be carcinogenic in toxicological trials on mice. Sage essential oil has a high content of thujone, which at a high dose acts as a GABA-gated chloride channel blocker, thus eliciting epileptic seizures. In the reviewed products, essential oils are present in extremely low concentrations, compared to the concentrations used in toxicological trials, so we conclude that the risk of adverse and toxic effects when using such products is low.

Key words: essential oils, safety of use

SEZNAM OKRAJŠAV

ALP – alkalna fosfataza

CA – kromosomske aberacije

CHO – ovarijske celice kitajskega hrčka

EMA – Evropska agencija za zdravila

EU – Evropska unija

GPMT – angl. *guinea pig maximization test*; potenciranje senzitivacije z adjuvansi

HGPRT – test mutacije gena za hipoksantin-gvanin fosforibozil transferazo

HMPC – Odbor za zdravila rastlinskega izvora

HSV-1 – *Herpes simplex* tip 1

HSV-2 – *Herpes simplex* tip 2

JAZMP – Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

LLNA – test na lokalnih limfnih vozlih na miših

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

MLA – mutacijski test timidin kinaze na mišjih limfomskih celicah

MN – angl. *mikronukleus*; mikro jedro

p.o. – peroralno

RS – Republika Slovenija

TM – telesna masa

UDS – angl. *unscheduled DNA synthesis*; popravljanje DNA z izrezovanjem nukleotidov

1 UVOD

1.1 IZDELKI Z ETERIČNIMI OLJI

Zanimanje za zdravilne izdelke rastlinskega izvora v razvitem svetu čedalje bolj narašča. Ljudje stremijo k naravnemu življenjskemu slogu, med njimi pa vse bolj vlada prepričanje, da je vse, kar je naravno, tudi zdravo ter brez neželenih učinkov. Številni primeri nam kažejo, da tudi izdelki, ki vsebujejo snovi rastlinskega izvora, prinašajo tveganja za zdravje. Do neželenih učinkov pogosto pride zaradi napačne uporabe, neupoštevanja opozoril, medsebojnega delovanja s sintezni zdravili, onesnaženosti rastlin s pesticidi, pri izdelkih z eteričnimi olji pa so zelo pogoste tudi alergijske reakcije. Izdelki z eteričnimi olji, ki so v prosti prodaji na slovenskem trgu, so uvrščeni med prehranska dopolnila, zdravila brez recepta, medicinske pripomočke in kozmetične izdelke, zato v kratkem predstavljamo predpise, ki urejajo te izdelke in omogočajo tudi uporabo eteričnih olj v njih.

1.1.1 PREHRANSKA DOPOLNILA

Področje prehranskih dopolnil v Evropski uniji (v nadaljevanju EU) ni harmonizirano, ampak se ureja preko nacionalnih predpisov in direktiv. Za področje prehranskih dopolnil v Republiki Sloveniji (v nadaljevanju RS) velja Pravilnik o prehranskih dopolnilih, ki določa merila glede označevanja in sestave prehranskih dopolnil (Uradni list RS, št. 66/2013) z dne 5. avgusta 2013. Osnovni pravilnik povzema Direktivo evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih dopolnilih, št. 2002/46/EC. Pravilnik je sprejet na pravni podlagi Zakona o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živili (Uradni list RS, št. 52/2000). Novost Pravilnika o prehranskih dopolnilih je, da za prehranska dopolnila, ki so prvič dana v promet, ni več potreben postopek prve prijave na Ministrstvo za zdravje, saj to ne vodi več seznama prijavljenih prehranskih dopolnil v prometu v RS. Prehranska dopolnila se uvrščajo med živila, zato zanje velja krovna živilska zakonodaja in sicer Uredba Evropskega parlamenta in Sveta z dne 28.1.2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane (EFSA – European Food Safety Authority) in postopkih, ki zadevajo varnost hrane. Vsa prehranska dopolnila, ki so dana na trg, morajo biti po tej zakonodaji varna za uživanje. Nosilec živilske dejavnosti je odgovoren za zagotavljanje izpolnjevanja zahtev

živilske zakonodaje. Uradni nadzor nad prehranskimi dopolnili v okviru načrtovanega uradnega nadzora izvaja Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije (ZIRS) (1).

V Pravilniku o prehranskih dopolnilih je navedeno, da so prehranska dopolnila *»živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet ali v drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. Prehranska dopolnila lahko vsebujejo vitamine, minerale, aminokisliline, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena.«* (2) Za prehranska dopolnila, ki vsebujejo rastline ali rastlinske izvlečke, velja, da teh ne smejo vsebovati v terapevtskih odmerkih, če se na podlagi smernic Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), ki vključujejo merila pravilnika o razvrstitvi zdravilnih rastlin, uvrščajo v kategorijo H – rastline, ki se lahko uporabljajo kot živila. Prav tako v prehranskih dopolnilih niso dovoljene rastline ali njihovi ekstrakti iz kategorij Z – zdravilne rastline, ZR – zdravilne rastline, ki se uporabljajo le pod zdravniškim nadzorom, in ND – rastline, katerih uporaba zaradi strupenosti ni dovoljena (1, 3). Nekatera eterična olja so v zelo nizkih koncentracijah primerna tudi za peroralno uporabo, zato so izdelki, ki vsebujejo tovrstna eterična olja, pogosto registrirani kot prehranska dopolnila. Proizvajalci prehranskih dopolnil z eteričnimi olji na svojih spletnih straneh poudarjajo, da so eterična olja pridobljena s postopkom parne destilacije, brez uporabe topil in drugih kemikalij iz rastlin, ki imajo certifikate o ekološki pridelavi ter status GRAS (angl. *generally recognized as safe* – prepoznana kot varna), ki ga podeljuje Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA).

Po pravilniku o prehranskih dopolnilih se tem ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Označevanje, predstavljanje in oglaševanje ne smejo vključevati navedb o tem, da z uravnoteženo prehrano ni mogoč vnos ustreznih količin hranil. Da bi preprečili zavajanje potrošnikov, je EU sprejela enotno zakonodajo, in sicer Uredbo (ES) št. 1924/2006 Evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih. Prehranska trditev je vsaka trditev, ki namiguje, da ima živilo posebno ugodne prehranske lastnosti. Zdravstvena trditev pa je vsaka trditev, ki

namiguje, da obstaja povezava med živilom in zdravjem. Po tej uredbi se lahko uporabljajo le odobrene zdravstvene trditve, uporaba zavrnjenih zdravstvenih trditev pa ni dovoljena (2, 4).

1.1.2 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zakon o zdravilih navaja, da je zdravilo rastlinskega izvora »zdravilo, ki kot učinkovine vsebuje izključno eno ali več rastlinskih snovi, enega ali več pripravkov rastlinskega izvora ali eno ali več rastlinskih snovi v kombinaciji z enim ali več pripravki rastlinskega izvora. Rastlinske snovi so pretežno cele, razdrobljene ali razrezane rastline, deli rastlin, alge, glive, lišaji v neobdelanem stanju, običajno so posušene, včasih tudi sveže, lahko so tudi rastlinski izločki, ki niso posebej obdelani. Pripravki so pridobljeni z obdelavo rastlinskih snovi, kot so ekstrakcija, destilacija, stiskanje, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija. To so zdrobljene ali uprašene rastlinske snovi, tinkture, ekstrakti, eterična olja, iztisnjeni sokovi in pridobljeni izločki.« (5) Glede na to, ali imajo učinke dokazane z ustreznimi kliničnimi študijami, zdravila rastlinskega izvora delimo na zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, ki izpolnjujejo enaka merila glede učinkovitosti kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, za katere ni opravljenih ustreznih kliničnih študij, učinkovitost pa je verjetna le na podlagi dolgotrajne uporabe (6).

V skladu z Direktivo 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 je bil sprejet Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Po pravilniku smejo imeti tradicionalna zdravila rastlinskega izvora izključno terapevtske indikacije, primerne za tradicionalna zdravila, ki so zaradi svoje sestave in namena primerna za samozdravljenje. Namenjena so peroralni uporabi, inhaliranju ali zunanji uporabi v skladu z določeno jakostjo in odmerjanjem. Za obdobje tradicionalne uporabe štejejo bibliografski ali drugi strokovni dokazi, ki potrjujejo, da je bilo zdravilo v medicinski uporabi najmanj 30 let, od tega najmanj 15 let v državah članicah EU. Podatki o tradicionalni uporabi zdravila morajo biti zadostni, da izdelek dokazano ni škodljiv ob določenih pogojih uporabe, farmakološki učinki pa so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj. Med tradicionalna zdravila rastlinskega izvora se ne uvrščajo zdravila, ki vsebujejo kemično definirane, izolirane sestavine rastlin (6, 7). Pridobivanje dovoljenja za promet poteka po poenostavljenem postopku, v katerem predlagatelju ni potrebno predložiti klinične dokumentacije. Namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične

dokumentacije je potrebno predložiti dokazila o tradicionalni uporabi in pregled podatkov o varnosti ter verjetni učinkovitosti. Kakovost mora biti zagotovljena na enak način kot pri običajnih zdravilih. Dokumentacija za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet s tradicionalnim zdravilom mora biti pripravljena v skladu s Pravilnikom o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (6). Pri pripravi dokumentacije je potrebno upoštevati monografije EU ter seznam Skupnosti rastlinskih snovi, pripravkov in njihovih kombinacij za uporabo v tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Monografije in seznam Skupnosti pripravlja Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC – Committee on Herbal Medicinal Products) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA – European Medicines Agency). Monografije EU pokrivajo terapevtsko uporabo in varne pogoje dobro uveljavljene ali tradicionalne uporabe rastlinskih snovi in pripravkov (6, 8). Eterična olja so lahko kot učinkovine prisotna tudi v zdravilih, saj imajo številna eterična olja že svojo monografijo EMA-e. Če za določeno eterično olje tega dokumenta še ni, se lahko glede določitve terapevtskega odmerka upoštevajo tudi monografije Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in monografije ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) ter druga priznana znanstvena literatura. V monografijah EMA-e proizvajalci zdravil najdejo vse potrebne informacije, ki so jim v pomoč pri izdelavi zdravila, hkrati pa služijo kot referenčni dokument pri pridobivanju dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora (3). Registracija tradicionalnega zdravila poteka po nacionalnem postopku, razen v primeru, ko je zdravilo sestavljeno iz rastlinskih snovi, pripravkov in njihovih kombinacij s seznama Skupnosti ali pa je zanje sprejeta monografija EU; takrat se uporabljata postopek z medsebojnim priznavanjem in decentraliziran postopek. Če se rastlinska snov ali pripravek rastlinskega izvora nahaja na seznamu Skupnosti, ni potrebno predložiti podatkov o tradicionalni uporabi, varnosti in verjetni učinkovitosti (6, 8). Na ovojnicah in navodilu za uporabo tradicionalnega zdravila mora biti jasno označeno, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za navedeno področje uporabe, ki temelji izključno na podlagi dolgotrajnih izkušenj. V posameznih primerih lahko organ, pristojen za zdravila, zahteva, da je navedena tudi vrsta tradicije (7).

1.1.2.1 GALENSKA ZDRAVILA

»Galensko zdravilo za uporabo v humani medicini je zdravilo, ki se pripravi kot zdravilo na zalogo v lekarni ali v galenskem laboratoriju lekarne, iz sestavin, ki so učinkovine, oziroma pomožne snovi, v skladu z veljavnimi farmakopejami ali v skladu z recepturami, ki

jih potrdi JAZMP, ter je namenjeno za izdajo končnim uporabnikom storitev zadevne lekarne v skladu s predpisi, ki urejajo lekarniško dejavnost.» (5) V okviru ustreznega sistema kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko zdravila poteka priprava galenskih zdravil pri izvajalcu lekarniške dejavnosti. Zdravilo se izdelava v skladu z monografijo v Kodeksu galenskih zdravil, ki ga izdaja pristojna zbornica. Galensko zdravilo je lahko v prometu na drobno, če je priglašeno organu, pristojnemu za zdravila, ki najmanj v 30 dneh od dneva prejema popolne vloge odloči o njej. Uradno kontrolo kakovosti izvaja uradni kontrolni laboratorij in vključuje redno in izredno kontrolo kakovosti. Uradna kontrola kakovosti se izvaja enkrat na pet let za vsako farmacevtsko obliko in jakost galenskega zdravila, izredna kontrola pa ob sumu farmacevtskega inšpektorja na neustrezno kakovost ali ponarejanje zdravila (9).

1.1.3 MEDICINSKI PRIPOMOČKI

Zakon o medicinskih pripomočkih definira medicinski pripomoček kot »vsak instrument, aparaturo, napravo, programsko opremo, material ali drug predmet, ki se uporablja samostojno ali v kombinaciji z dodatki, vključno s programsko opremo, ki jo je proizvajalec predvidel izrecno za uporabo pri diagnostiki, oziroma v terapevtske namene, in je potrebna za pravilno uporabo tega pripomočka in ki svojega predvidenega učinka na človeško telo ne dosega na farmakološki, imunološki ali metabolični način (temveč na fizikalni način), vendar pa so mu lahko ti procesi pri njegovem delovanju v pomoč.« (10) Medicinske pripomočke razvrščamo glede na stopnjo tveganja za uporabnika, mesto in način uporabe, vezanost na vir energije, trajanje uporabe in druge lastnosti. Pri dajanju na trg mora medicinski pripomoček nositi oznako CE (oznaka o skladnosti), ki jo pridobi po postopku ugotavljanja skladnosti z bistvenimi zahtevami predpisov RS ter predpisov EU, ki urejajo to področje. Pristojen organ za medicinske pripomočke v Sloveniji je JAZMP, ki hkrati izvaja regulatorne in nadzorstvene funkcije. Proizvajalec medicinskih pripomočkov oziroma predstavnik proizvajalca s sedežem v RS mora JAZMP-ju priglasiti medicinske pripomočke za vpis v register medicinskih pripomočkov najpozneje v 15 dneh od začetka njihovega dajanja na trg. JAZMP mora najpozneje v 60 dneh od prejema popolne vloge izdati odločbo o vpisu v register medicinskih pripomočkov. JAZMP tudi nadzoruje proizvajalce in dobavitelje medicinskih pripomočkov na debelo in na drobno, da izpolnjujejo pogoje za opravljanje dejavnosti v skladu z veljavno zakonodajo, ter izvaja

druge vrste nadzora z namenom zaščite javnega zdravja in zagotavljanja varnosti medicinskih pripomočkov v RS (10, 11).

Eterična olja se iz zakonodajnega vidika lahko uporabljajo tudi v izdelkih, ki so registrirani kot medicinski pripomočki, saj na trgu najdemo števila masažna olja ali masažne kreme za uporabo po športni aktivnosti, ki se uvrščajo med medicinske pripomočke. Poleg masažnih krem so eterična olja pogosto sestavni del oralnih, dermalnih in nosnih pršil, zasledimo pa jih tudi v oblikah kot so svečke, globule, obliži in geli, ki so prav tako registrirani kot medicinski pripomočki. Proizvajalci navajajo, da tovrstni izdelki delujejo tako, da na sluznici ustvarijo zaščitno plast in uravnovesijo njeno delovanje, hladijo in zmanjšujejo vnetje, ustvarijo neugodno okolje za rast mikroorganizmov in pospešijo obnovo tkiv.

1.1.4 KOZMETIČNI IZDELKI

Za regulativo kozmetičnih izdelkov v RS je pristojno Ministrstvo za zdravje in organa v njegovi sestavi, in sicer Urad RS za kemikalije ter zdravstveni inšpektorat RS (ZIRS). Slednji opravlja inšpekcijski nadzor nad zdravstveno ustreznostjo kozmetičnih proizvodov. Državni zbor RS je na seji dne 24. oktobra sprejel Zakon o prenehanju veljavnosti Zakona o kozmetičnih proizvodih (Uradni list RS, št. 110/03 – uradno prečiščeno besedilo). Veljavna zakonodaja se nanaša na Uredbo ES št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in sveta z dne 30. novembra 2009 o kozmetičnih izdelkih (13). Po definiciji te Uredbe *»kozmetični izdelek pomeni katero koli snov ali zmes, namenjeno stiku z zunanjimi deli človeškega telesa (povrhnjico, lasiščem, nohti, ustnicami ali zunanjimi spolnimi organi) ali z zobmi ali sluznico ustne votline zaradi izključno ali predvsem njihovega čiščenja, odišavljenja, spreminjanja njihovega videza, njihovega varovanja, ohranjanja v dobrem stanju ali korekcije telesnega vonja.«* (12) Odgovorna oseba za kozmetični izdelek je proizvajalec s sedežem v EU, lahko pa tudi uvoznik ali distributer. Odgovorna oseba mora imeti izdelano oceno varnosti in sestavljeno poročilo o varnosti kozmetičnega izdelka. Dokumentacijo s podatki o kozmetičnem izdelku mora hraniti 10 let po datumu, ko je bila zadnja serija kozmetičnega izdelka dana na trg. Proizvodnja kozmetičnih izdelkov mora potekati v skladu z načeli dobre proizvodnje prakse. Prepovedano je uporabljati snovi, ki so razvrščene kot rakotvorne, mutagene ali strupene za razmnoževanje (CMR – substances classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction) oziroma snovi, ki so uvrščene na prilogo II Uredbe o kozmetičnih sestavinah. Preden je kozmetični izdelek dan na trg, mora odgovorna oseba opraviti elektronsko priglasitev kozmetičnega izdelka na

Evropsko komisijo. Elektronska prigrasitev vsebuje informacije o kategoriji kozmetičnega izdelka in njegovo ime, ime in naslov odgovorne osebe, državo članico, kjer se bo izdelek dal na trg, kontaktne podatke fizične osebe, prisotnost snovi v obliki nanomaterialov, prisotnost CMR snovi ter okvirno formulacijo. Ko je kozmetični izdelek dan na trg, odgovorna oseba Evropski komisiji posreduje še originalne podatke glede označb (12, 13).

Eterična olja se nahajajo v številnih kozmetičnih izdelkih, predvsem v izdelkih, ki jih proizvajalci oglašujejo kot naravne, saj le-ta dajejo izdelkom prijeten vonj, poleg tega pa zaradi svojih antiseptičnih lastnosti delujejo kot konzervansi. Zaradi pogoste uporabe eteričnih olj v kozmetičnih izdelkih je Odbor za varstvo zdravja potrošnikov pri Svetu Evrope leta 2016 sprejel dokument z naslovom Smernice o eteričnih oljih v kozmetičnih izdelkih. Smernice zajemajo pomen kakovosti eteričnih olj in izhodnih materialov, iz katerih so olja pridobljena, in dajejo priporočila glede ocene tveganja in morebitnih posledic uporabe eteričnih olj v kozmetičnih izdelkih. Namenjene so izvajalcem dejavnosti, zlasti pa odgovornim osebam v kozmetični industriji, ki morajo zagotavljati varnost kozmetičnih izdelkov skladno z evropskimi in nacionalnimi zakonodajnimi okvirji (14).

1.2 ETERIČNA OLJA

Eterična olja so kompleksne mešanice hlapnih spojin nizke molekulske mase, ki jih pridobivamo iz rastlin ali rastlinskih delov z različnimi ekstrakcijskimi metodami. Zelo pogosto jih uporabljamo kot arome v prehranskih, farmacevtskih in kozmetičnih izdelkih. Znanih je okrog 3000 eteričnih olj, pridobljenih iz najmanj 2000 različnih rastlinskih vrst, vendar jih je od tega le 300 pomembnih s komercialnega vidika. Ocenjena tržna vrednost za svetovno letno proizvodnjo eteričnih olj znaša 700 milijonov ameriških dolarjev in se stalno povečuje, kar nakazuje, da proizvodnja in uporaba eteričnih olj strmo narašča po vsem svetu (15).

1.2.1 DEFINICIJA ETERIČNEGA OLJA

Natančna definicija eteričnega olja je v znanstvenih krogih še vedno predmet razprave. Večina sprejema definicijo Mednarodne organizacije za standardizacijo (ISO – International Organization for Standardization), ki omejuje nabor metod za pridobivanje eteričnih olj. Po navedbah ISO specifikacij 9235.2 je eterično olje definirano kot produkt, pridobljen iz surovega rastlinskega materiala bodisi z destilacijo z vodo ali vodno paro

bodisi z mehaničnim postopkom stiskanja ali s suho destilacijo. Destilacijo z vodno paro lahko izvajamo z ali brez dodatka vode v destilatorju, medtem ko pri suhi destilaciji dodatek vode ni dovoljen (16).

Sedma izdaja Evropske farmakopeje definira eterično olje kot izvleček prijetnega vonja in kompleksne kemijske sestave, ki ga pridobivamo iz botanično definirane surovega rastlinskega materiala z destilacijo z vodo ali vodno paro ter s suho destilacijo, lahko pa tudi z ustrezno mehanično metodo brez segrevanja vsebine. Eterično olje običajno ločimo od vodne faze z ustrezno fizikalno metodo, ki ne dovoljuje kemijske spremembe eteričnega olja (17).

1.2.2 BIOSINTEZA ETERIČNEGA OLJA V RASTLINAH

Biosinteza, kopičenje in shranjevanje eteričnega olja v rastlinah poteka v specializiranih strukturah, ki jih imenujemo sekretorne žleze. Obstajata dve vrsti sekretornih žlez, in sicer žleze z zunanjim izločanjem, ki se nahajajo na površini rastline, ter žleze z notranjim izločanjem, ki se nahajajo v notranjosti rastline. Med žleze z zunanjim izločanjem sodijo epidermalne papile in žlezni trihomi ali žlezni lasi. Epidermalne papile so stožčaste epidermalne celice, ki jih običajno najdemo na površini cvetnih listov in so značilne za družino rožnic. Žlezni lasi ali trihomi se razvijejo iz epidermalnih celic in so predvsem značilni za družino ustnatic. Eterično olje se kopiči v žepku med sekretornimi celicami in skupno kutikulo. Ločimo peltatni, kapitatni in digitiformni tip žlezni trihomov. Žleze z notranjim izločanjem zajemajo sekretorne kanale, shizogene žepce in celice z znotrajceličnim izločanjem. Sekretorni kanali so majhni kanali, ki so včasih razširjeni preko celotne dolžine rastline, njihove stene pa so sestavljene iz celic, ki izločajo eterično olje v notranjost kanala. Značilni so predvsem za družino kobulnic. Shizogeni žep je pravzaprav sferičen medcelični prostor, napolnjen s kapljicami eteričnega olja. Izločajo ga celice, ki se nahajajo okrog shizogenega žepca in ga hkrati tudi tvorijo. Zasedimo jih v epikarpu citrusov. Celice z znotrajceličnim izločanjem so izolirane celice, specializirane za kopičenje in izločanje eteričnega olja znotraj svojih vakuol. Ko koncentracija eteričnega olja dovolj poraste, te celice odmrejo (17).

Pomembno je, da znamo razlikovati med rastlinsko esenco in eteričnim oljem. Rastlinska esenca je naravni izloček, ki ga proizvajajo specializirane sekretorne celice rastline. Eterično olje je izvleček, ki ga pridobivamo s parno ali vodno destilacijo, kar pomeni, da je

eterično olje destilirana rastlinska esenca. Izvleček, pridobljen iz lupine plodov citrusov s hladnim stiskanjem, je esenca, medtem ko je izvleček, pridobljen z destilacijo, eterično olje. Različna rastlinska tkiva, ki so namenjena za shranjevanje in kopičenje eteričnega olja, nudijo odlično zaščito za te občutljive spojine proti zunanjim vplivom, kot so svetloba, toplota, vlaga in oksidacija. Biološka vloga eteričnih olj se kaže v interakcijah z ostalimi rastlinami in živalmi. Rastline s pomočjo eteričnih olj vplivajo na rast ostalih rastlin, hkrati pa privabljajo opraševalce in odganjajo škodljivce. Uspešno se borijo tudi proti glivam, patogenim mikroorganizmom, herbivorom (z izgubo teka) in insektom. Znanstveniki menijo, da rastline na tak način nadzirajo in regulirajo svoje okolje. Eterična olja pogosto nihajo v količini in sestavi zaradi vplivov podnebja, sestave prsti, starosti in vegetativnega cikla rastline (17).

1.2.3 KEMIJSKA SESTAVA ETERIČNIH OLJ

Eterična olja so zelo kompleksne mešanice naravnih snovi, ki lahko vsebujejo okrog 20–60 različnih kemijskih spojin v različnih koncentracijah. Običajno sta dve ali tri spojine prisotne v zelo visokih koncentracijah glede na ostale spojine, ki so prisotne bolj v sledih. Spojine, ki so prisotne v zelo visokih koncentracijah, določajo biološke lastnosti eteričnega olja (18). Kemijske spojine, ki sestavljajo eterična olja, izhajajo predvsem iz treh biosinteznih poti in sicer so to mevalonatna pot, ki vodi do seskviterpenov, metil-eritritolna pot daje mono- in diterpene ter pot preko šikimske kisline, ki vodi do fenilpropenov. Sistematična kemijska nomenklatura za spojine, prisotne v eteričnih oljih, ne obstaja. Njihova znanstvena imena temeljijo na njihovih lastnostih ali izvoru (terpeni, limonen, pinen, timol). Na splošno kemijske spojine v eteričnih oljih razvrstimo med terpene, fenilpropanoide ter spojine z žveplom ali dušikom. Tako najdemo med njimi ciklične in aciklične spojine različnih kemijskih razredov, kot so alkoholi, estri, fenoli, ketoni, laktoni, aldehidi in oksidi (16).

Sestava eteričnega olja je odvisna od vrste same rastline, geografskega področja, časa žetve, ekstrakcijske metode in metode obdelave produkta. Eterična olja, bogata s terpeni, vsebujejo družine rastlin, kot so kobulnice (*Apiaceae*), nebinovke (*Asteraceae*) in ustnatice (*Lamiaceae*), fenilpropanoide družine kobulnic (*Apiaceae*), ustnatic (*Lamiaceae*), mirtovk (*Myrtaceae*), poprovk (*Piperaceae*) in rutičevk (*Rutaceae*) ter spojine, bogate z žveplom ali dušikom, družine lukovk (*Alliaceae*), rutičevk (*Rutaceae*) in križnic (*Brassicaceae*). Kemijska sestava eteričnega olja vpliva tudi na njegove biološke oziroma farmakološke

lastnosti, ki so lahko antibakterijske, antivirusne, protiglivične, protirakave, protivnetne, antioksidativne, antidiabetične in antioksidativne (16).

1.2.4 PRIDOBIVANJE ETERIČNIH OLJ

Eterična olja pridobivamo iz različnih rastlinskih organov, kot so cvetovi, cvetni popki, listi, celoten nadzemni del rastline, lubje, lupina, semena, les, korenine in korenike. Najpogosteje se nahajajo v družinah rastlin, kot so ustnatice (*Lamiaceae*), lovorovke (*Lauraceae*), nebinovke (*Asteraceae*), rutičevke (*Rutaceae*), mirtovke (*Myrtaceae*), trave (*Poaceae*), poprovke (*Piperaceae*) in cipresovke (*Cupressaceae*). Zaradi njihovih hidrofobnih lastnosti in običajno nižje gostote kot voda so eterična olja topna v organskih topilih in se ne mešajo z vodo (16). Za njihovo komercialno uporabo največ uporabljamo klasične postopke pridobivanja eteričnih olj, predvsem različne metode destilacije in hladno stiskanje (16). V prilogah 1 in 2 smo zbrali sheme aparaturne za destilacijo z vodo in vodno paro ter parno destilacijo.

Destilacija z vodo

Destilacija z vodo je najstarejša in najpreprostejša metoda za pridobivanje eteričnih olj (16). Princip vodne destilacije je sledeč. Dve tekočini, ki se med seboj ne mešata (voda in eterično olje), tvorita dve ločeni fazi. Skupni parni tlak takšne zmesi je enak vsoti posameznih parnih tlakov čistih komponent v zmesi. Omenjena zmes tekočin doseže vrelišče pri tisti temperaturi, pri kateri je seštevek parnih tlakov posameznih komponent v zmesi enak zunanemu tlaku. Temperatura vrenja zmesi je nižja od temperatur vrelišča obeh komponent. Aparatura za destilacijo je navadno sestavljena iz bakrenega kotla, ki ima na vrhu pokrov z izhodom v obliki gosjega vratu. Para, obogatena z eteričnim oljem, izhaja iz kotla na kondenzator, kjer se utekočini. Mešanico eteričnega olja in aromatične vode zbiramo v florentinski posodi, ki je namenjena za njuno sprotno ločevanje med samim postopkom destilacije. Posoda ima dva odtočna kanala, in sicer spodnji stranski odtok, kjer odteka aromatična voda, ter zgornji odtok, kamor se zbira eterično olje. Celotna aparatura je pritrjena na betonski kamin ali na drug vir toplote. Aparatura ima vgrajen tudi ločen dovod vode, da se nadomešča voda, uporabljena pri procesu destilacije. Rastlinski material, ki se nahaja v kotlu, je v direktnem stiku z vrelo vodo. Med vrenjem rastlinski material vpije vodo, eterično olje, ki se nahaja v oljnih celicah, pa difundira skozi celične stene v vodo. Aromatična para, ki izhaja iz kotla, se nato na kondenzatorju utekočini (19).

Ta metoda je ustrezna predvsem za pridobivanje eteričnega olja iz cvetnih listov oziroma cvetov, saj se na ta način izognemo tvorjenju skupkov rastlinskega materiala med destilacijo. Prednost vodne destilacije je tudi v tem, da se večina eteričnih olj ne meša z vodo, zato lahko po kondenzaciji eterično olje preprosto ločimo od vode že v florentinski posodi. Slabosti metode so dolg čas destilacije (3 do 6 ur, lahko tudi 24 ur za cvetove vrtnice), kemijske spremembe predvsem terpenskih molekul zaradi dolgega stika z vročo vodo (hidrolize, ciklizacije) in pregrevanje ter izguba nekaterih polarnih molekul v vodi (17).

Destilacija z vodo in vodno paro

Destilacijo z vodo in vodno paro izvajamo v zelo podobni aparaturi kot vodno destilacijo, le da je v tem primeru kotel opremljen s preluknjano ploščo oziroma mrežo, ki se nahaja nad predvideno ravno vode. Na ta način se izognemo neposrednemu stiku med rastlinskim materialom in vodo. Vodna para prodira iz dna kotla do rastlinskega materiala in s seboj odnaša hlapne spojine. Prednosti te metode so krajši čas destilacije, manj kemijskih sprememb hlapnih snovi in manjše izgube polarnih spojin v vodi (17).

Parna destilacija

Parna destilacija je najpogosteje uporabljena metoda za pridobivanje eteričnih olj. Moderna aparatura za parno destilacijo sestoji iz kotla za biomaso, ohlajevalnega sistema (kondenzator), ločevalnika oljne in vodne faze ter visoko zmogljivega generatorja pare. Kotel je valjaste oblike, skozi njegovo dno pa so speljane parne cevi. Para se torej ustvarja zunaj kotla in se preko parnih cevi dovaja v kotel. Na ta način se lahko regulira količina pare, posledično pa tudi čas destilacije in kakovost eteričnega olja. Znotraj kotla so nameščene preluknjane plošče oziroma mreže, kamor se naloži rastlinski material. Mreže omogočajo, da je rastlinski material enakomerno porazdeljen in lahko para nemoteno prehaja skozenj. Zaradi povišane temperature se znotraj oljnih celic poveča tlak, kar povzroči, da celične stene popokajo in tako sprostijo svojo vsebino. Na kotlu je nameščen pokrov, ki ima vgrajen odvod za oljno paro. Paro nato vodimo na kondenzator, kjer se utekočini, mešanico vode in olja pa zbiramo v florentinski posodi (19). Prednosti parne destilacije so krajši čas same destilacije, manj kemijskih sprememb komponent eteričnega olja zaradi krajšega časa destilacije in nedirektnega stika z vrelo vodo ter možnost reguliranja količine pare, dovedene v kotel, saj se ta generira zunaj kotla (17).

Hladno stiskanje

Hladno stiskanje je tradicionalna metoda pridobivanja eteričnega olja. Uporabljamo jo predvsem za pridobivanje eteričnega olja iz lupine citrusov, ki jih uvrščamo v družino rutičevk (*Rutaceae*). Najpogosteje uporabljeni plodovi so pomaranča, limona, grenivka in mandarina. Razlog za izbor te metode pridobivanja eteričnega olja je v termični nestabilnosti spojin, kot so aldehidi, saj se ti pri povišani temperaturi in ob prisotnosti kisika oksidirajo do kislin. Oljne celice se nahajajo v lupini sadežev, tik pod plastjo epikarpa, ki mu pravimo tudi flavedo. To je obarvano področje lupine sadeža (19). Med postopkom stiskanja oljne celice počijo in sprostijo hlapna eterična olja. S pomočjo vodnega curka eterično olje spiramo iz stiskalnice in tako nastane vodna emulzija. Eterično olje v zadnjem koraku ločimo od vode s postopkom centrifugiranja. V primeru hladnega stiskanja pravzaprav pridobimo rastlinsko esenco iz lupine sadeža, ki jo nato najpogosteje uporabljamo v prehranski in farmacevtski industriji (17).

1.2.5 TOKSIČNOST ETERIČNIH OLJ

Za eterična olja velja domneva, da je njihova uporaba varna zaradi njihove dokumentirane zgodovinske uporabe in širokega spektra izpostavitve brez znanih neželenih učinkov. Pri nizkih koncentracijah izpostavitve ne predstavljajo pomembnega tveganja za zdravje ljudi, če pa smo jim izpostavljeni v višjih koncentracijah, nekatera izkazujejo tudi toksične učinke. Skozi zgodovino so ljudje uporabljali različne rastlinske pripravke kot strupe, hkrati pa so se mnogi pripravki za predvideno medicinsko uporabo izkazali kot toksični oziroma z veliko neželenimi učinki, tudi zaradi vsebujočih eteričnih olj (20).

Eterična olja so sestavljena iz mnogih kemijsko različnih spojin, zato imajo v celicah več različnih tarč, njihova primarna tarča pa je celična membrana. Prepustnost celične membrane za določene spojine vodi do izgube ionske homeostaze pri prokariotskih celicah. Eterična olja imajo toksične učinke tudi na evkariontske celice. Prepustnost zunanje in notranje mitohondrijske membrane povzroči celično smrt zaradi nekroze in apoptoze. V splošnem so alkoholne, aldehydne in fenolne spojine odgovorne za citotoksičnost. Te lastnosti eteričnih olj so pomembne za obrambo rastlin pred virusi, bakterijami in glivami. Medicinsko uporabo eteričnih olj omejuje tveganje toksičnih učinkov, kot so draženje, korozivnost, preobčutljivostne reakcije, fototoksičnost, karcinogenost in teratogenost. Glede varnosti oziroma toksičnosti eteričnih olj je na voljo

zelo malo poročil in raziskav, saj je toksičnost izredno težko opredeliti zaradi spremenljivosti sestave samega eteričnega olja. Veliko je bilo prizadevanj, da se ovrednoti toksičnost izbranih komponent eteričnih olj, da bi se lahko zagotovilo njihovo varno uporabo. Na voljo so poročila o primerih in študije na živalih (npr.- LD₅₀ za posamezne spojine, prisotne v eteričnih oljih) (15).

Mnoga eterična olja v prevelikih koncentracijah povzročijo tudi smrt pri hišnih ljubljenceh. Eterično olje polaja (*Mentha pulegium*) lahko povzroči notranje krvavitve in poškodbe pljuč pri psih (21). Toksični učinki ketonskih terpenoidov so poznani že dlje časa. Dokazani so karcinogeni učinki estragola, ki je prisoten v eteričnem olju pehtrana (*Artemisia dracunculus*), zvezdastega janeža (*Illicium verum*), bazilike (*Ocimum basilicum*) in komarčka (*Foeniculum vulgare*). Pri zaužitju ali intraperitonealni aplikaciji pri miših povzroča poškodbe DNA. Podobno velja za metil izo-evgenol. Eterično olje polaja z glavnima spojinama pulegonom in mentofuranom ima hepatotoksične učinke pri miših (22). Limonen, ki se nahaja v eteričnem olju citrusov, je bil ovrednoten kot hepatotoksičen pri akutni peroralni in peritonealni izpostavitvi. Poleg tega se je v študijah pokazala njegova nefrotoksičnost in karcinogenost pri podganjih samcih, fetotoksičnost pri podganah in zajcih ter teratogenost pri zajcih in miših (23).

Za posamezna eterična olja so varne peroralne koncentracije različne. Po podatkih v monografijah EMA-e se le-te gibljejo med 38 mg/dan oziroma 0,04 mL/dan za eterično olje rožmarina (24), pa do 1125 mg/dan oziroma 1,25 mL/dan za eterično olje timijana (25). Večina eteričnih olj ni primerna za peroralno uporabo, saj se že ob zaužitju majhnih količin lahko pojavijo neželeni učinki. Tak primer je eterično olje čajevca, ki zaradi dokazanih sistemskih toksičnih učinkov ni primerno za notranjo uporabo, ampak se lahko uporablja le topikalno (26). Podrobnejše podatke o varnih koncentracijah za posamezna eterična olja podajamo v razpravi.

Toksičnost pri ljudeh so opazili v različnih situacijah, kot so izpostavitve preko kože, nenamerno zaužitje, izpostavljenost industrijskim izdelkom in v kliničnih študijah toksičnosti preko izpostavitve na koži. Eterična olja s citralom kot glavno vsebujočo spojino povzročajo celično nekrozo in vakuolizacijo (27). Zaužitje limonena lahko povzroči drisko in prehodno proteinurijo (23). Nekaj izmed dobro poznanih eteričnih olj in njihovih prevladujočih spojin ima pri visokih koncentracijah toksične učinke pri ljudeh. To

so eterično olje pelina (*Artemisia absinthium*), polaja (*Mentha pulegium*), kolmeža (*Acorus calamus*) in črne gorčice (*Brassica nigra*), ki vsebujejo tujon, pulegon, β -azaron in alil izocianat (28). Toksične učinke, ki vodijo v konvulzije, nekrozo jeter, demenco, halucinacije in ataksijo, imajo eterična olja evkalipta (*Eucalyptus globulus*) z 1,8-cineolom, navadnega komarčka (*Foeniculum vulgare*) s fenkonom, polaja (*Mentha pulegium*) s pulegonom, rožmarina (*Rosmarinus officinalis*) s kafro, klasaste mete (*Mentha spicata*) z mentolom in mentonom ter pelina (*Artemisia absinthium*), ki vsebuje tujon (23). Dražilno na koži delujejo eterično olje nageljnovih žbic (*Syzygium aromaticum*) in koriandra (*Coriandrum sativum*) z visoko vsebnostjo linalola ter eterična olja melise (*Melissa officinalis*), origana (*Origanum vulgare*), čajevca (*Melaleuca alternifolia*), timijana (*Thymus vulgaris*) in rdečega bora (*Pinus sylvestris*). Eterična olja grenke pomaranče (*Citrus aurantium*), kumine (*Cuminum cyminum*), grenivke (*Citrus paradisi*), limone (*Citrus limon*) in sladke pomaranče (*Citrus sinensis*) inducirajo fototoksičnost pri ljudeh (28, 29). V nosečnosti je odsvetovano uživanje eteričnega olja janeža (*Pimpinella anisum*), komarčka (*Foeniculum vulgare*), ki vsebuje anetol, muškarnega oreščka (*Myristica fragrans*) z vsebnostjo safrola in miristicina ter rožmarina (*Rosmarinus officinalis*), ki vsebuje kafro. Abortivne učinke imajo eterično olje oljne kadulje (*Salvia lavandulaefolia*), smrdljivega brina (*Juniperus sabina*) in pelina (*Artemisia absinthium*) (28). O eteričnih oljih kolmeža (*Acorus calamus*) z β -azaronom, bazilike (*Ocimum basilicum*) in muškarnega oreščka (*Myristica fragrans*) so poročali, da naj bi bili karcinogeni za ljudi in glodalce. V višjih koncentracijah sta eterični olji citronele (*Cymbopogon winterianus*) in limonske trave (*Cymbopogon citratus*) citotoksični in genotoksični za limfocite, za te učinke pa naj bi bili odgovorni spojini citral in geraniol (15).

Za eterična olja velja, da so varna za ljudi, če jih uporabljamo v primerno nizkih koncentracijah. Posebno pozornost in previdnost je potrebno nameniti uporabljeni koncentraciji eteričnega olja, načinu aplikacije, ciljnemu potrošniku (odrasli, starostniki, otroci), glavnim kemijskim spojinam, ki sestavljajo eterično olje in njihovemu toksikološkemu profilu (23).

2 NAMEN DELA

Naš namen v tej raziskavi je ovrednotiti varnost najpogosteje uporabljenih eteričnih olj v izdelkih, dostopnih na slovenskem trgu. Pri delu se bomo osredotočili na zdravila brez recepta, prehranska dopolnila, medicinske pripomočke in kozmetične izdelke. Delo bo obsegalo pregled vsebovanih eteričnih olj v naključno izbranih izdelkih, ki jih najdemo na policah lekarn, specializiranih trgovin, drogerij in preko nakupa na spletu. Po statistični obdelavi podatkov bomo izbrali eterična olja, ki so najpogosteje zastopana, ter jih podrobneje predstavili. Za eterična olja z največ možnimi neželenimi učinki bomo s pomočjo literature prikazali toksikološki profil in njihovo zastopanost na trgu. Na podlagi zbranih podatkov bomo ocenili varnost uporabe eteričnih olj v pregledanih izdelkih.

Pri raziskovanju bomo preverili tudi naslednje hipoteze:

1. Eterična olja so v izdelkih prisotna v kombinacijah.
2. Največ izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, je v tekočih oblikah zaradi samih fizikalnih lastnosti eteričnih olj.
3. Izdelke, ki vsebujejo eterična olja, uporabljamo predvsem za lajšanje simptomov pri prehladnih obolenjih.
4. Najpogosteje uporabljena eterična olja v pregledanih izdelkih imajo najmanj neželenih učinkov, oziroma so najbolj varna.
5. Izdelki, namenjeni otrokom, vsebujejo bolj varna eterična olja oziroma eterična olja z manj možnimi neželenimi učinki.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 IZBOR IZDELKOV

Zanimali so nas izdelki, ki so dostopni na slovenskem trgu v prosti prodaji v lekarnah, specializiranih prodajalnah, drogerijah ali preko spletnega nakupa, ki kot glavne komponente vsebujejo eterična olja. Osredotočili smo se na izdelke, ki so registrirani kot zdravila brez recepta, prehranska dopolnila, medicinski pripomočki in kozmetični izdelki ter vsebujejo eterična olja, ki imajo svojo monografijo EMA-e, oziroma jih najdemo tudi v Evropski farmakopeji. Izdelke smo izbrali naključno v različnih lekarnah in specializiranih prodajalnah po Sloveniji ter preko njihove spletne prodaje. Na ta način smo pregledali 30 izdelkov, od katerih so bila 4 zdravila brez recepta, 8 prehranskih dopolnil, 12 medicinskih pripomočkov in 6 kozmetičnih izdelkov. Zdravil brez recepta, ki kot glavne aktivne sestavine vsebujejo eterična olja, je na tržišču zelo malo. Večina izdelkov vsebuje alkoholne ali vodne izvlečke rastlin, eterična olja pa so dodana zaradi drugotnega pomena, predvsem zaradi njihovih protimikrobnih lastnosti in prijetnega vonja. Kozmetičnih izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, je na trgu veliko, vendar so nas zanimali predvsem izdelki, ki vsebujejo eterična olja zaradi svojih zdravilnih lastnosti in so torej v izdelkih glavni nosilci delovanja.

3.2 NAČIN PRIDOBIVANJA PODATKOV

3.2.1 VIR PODATKOV

Podatke o uporabljenih eteričnih oljih smo pridobili s pregledom sestavin na ovojnini posameznih izdelkov, v navodilih za uporabo, v povzetkih temeljnih značilnosti zdravil (SmPC) ter podatkov o sestavinah izdelkov, objavljenih na spletnih straneh proizvajalcev, lekarn in specializiranih prodajaln.

3.2.2 NAČIN DOLOČANJA ETERIČNIH OLJ

Eterična olja smo določili tako, da smo pregledali uporabljene sestavine v posameznem izdelku in nato popisali, katera in koliko eteričnih olj vsebuje izdelek. Pri pregledu izdelkov smo bili pozorni tudi na proizvajalce, farmacevtsko obliko, delovanje in uporabo samega izdelka. Upoštevali smo le tista eterična olja, ki so glavne sestavine izdelka in imajo vlogo pri delovanju ter niso dodana izdelkom zaradi drugotnega pomena (okus, vonj, konzervansi), kar smo razbrali z deklaracij.

Primer obravnave posameznih izdelkov prikazujemo v preglednici I, vse pregledane izdelke z določenimi eteričnimi olji, proizvajalci, farmacevtskimi oblikami in uporabo pa smo zbrali v prilogah 3–6.

Preglednica I: Primer določitve eteričnih olj v izdelkih.

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Koželj, Rastin, mazilo	eterično olje brina (<i>Juniperus communis</i>), eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>)	blaži napetost pri bolečih mišicah
Bergland – pharma, China balm rot, mazilo	eterično olje belega čajevca (<i>Melaleuca caieput</i>), eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>), eterično olje cvetov dišečega klinčevca (<i>Syzygium aromaticum</i>)	za masažo vratu, prsnega in hrbtne predela, za masažo sklepov
Urgo, Filmogel proti mozoljem, gel	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	pomaga odpravljati mozolje, čisti kožo
Esi, Acknes, gel	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	pomaga odpravljati mozolje, čisti kožo
Eduard gerlach, Gehwol fuskraft blau, krema	eterično olje navadnega rožmarina (<i>Rosmarinus officinalis</i>), eterično olje prave sivke (<i>Lavandula angustifolia</i>), eterično olje modrega evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>), eterično olje gorskega bora (<i>Pinus mugo</i>)	preprečuje nastanek neprijetnega vonja, glivičnih obolenj in srbenja med prsti, nega za suho in izsušeno kožo stopal

Preglednica I (nadaljevanje)

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Lekarne Maribor, Bebival, mazilo	eterično olje modrega evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>), eterično olje prave sivke (<i>Lavandula angustifolia</i>), eterično olje rdečega bora (<i>Pinus sylvestris</i>)	blagodejno vpliva na zgornje dihalne poti

Pri opisovanju lastnosti eteričnih olj smo eterično olje čajevca, eterično olje belega čajevca in eterično olje niaouli obravnavali skupaj, saj imajo vsa ta eterična olja zelo podobno kemijsko sestavo, poleg tega pa imajo tudi skupno monografijo EMA-e, ki je bila naša glavna literatura pri proučevanju lastnosti eteričnih olj. Prav tako smo pri opisovanju lastnosti eteričnih olj skupaj obravnavali eterično olje gorskega, obmorskega in rdečega bora.

3.3 OCENA VARNOSTI ETERIČNIH OLJ

Oceno varnosti eteričnih olj smo opredelili z zbiranjem podatkov o možnih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo pri njihovi uporabi. Med seboj smo primerjali eterična olja in njihovo potencialno toksično delovanje, ki se je pokazalo v predkliničnih študijah *in vitro* ter *in vivo* na živalih. S pomočjo literature smo prikazali toksikološki profil eteričnih olj z največ možnimi neželenimi učinki. Preverili smo, kolikšni so še dovoljeni peroralni odmerki eteričnih olj, da je njihova uporaba opredeljena kot varna. Izpostavili smo najbolj toksična eterična olja ter njihove ključne komponente in podrobneje predstavili mehanizme toksičnega delovanja. Preverili smo, v kolikšni meri se pojavljajo na trgu izdelki z eteričnimi olji, ki smo jih opredelili kot tiste z največ možnimi neželenimi učinki.

3.3.1 TOKSIKOLOŠKI PROFIL

Podatke za predstavitev toksikološkega profila posameznih eteričnih olj smo pridobili s pomočjo pregleda monografij EMA-e za posamezno eterično olje, spletne baze TOXNET, pomagali pa smo si tudi z objavljenimi znanstvenimi članki. Za posamezna eterična olja

smo zbrali podatke o LD₅₀ ter izsledke iz toksikoloških študij o možnih neželenih učinkih. Toksikološke parametre za obravnavana eterična olja smo primerjali med seboj in določili najbolj varna ter najbolj toksična eterična olja. Toksičnost eteričnih olj smo določili tudi na podlagi pregleda največjega dovoljenega dnevnega peroralnega odmerka, ki velja kot varen za uporabo.

Vrednost LD₅₀ je količina posamezne komponente eteričnega olja v mg/kg telesne mase, ki povzroči smrt pri polovici (50 %) testirane populacije, in predstavlja merilo akutne toksičnosti. S primerjavo vrednosti LD₅₀ posamezne komponente eteričnih olj primerjamo po toksičnosti, pri čemer je komponenta z višjimi vrednostmi manj toksična, torej bolj varna (30). Največji dovoljeni odmerek eteričnega olja je tudi merilo toksičnosti, saj lahko bolj varna eterična olja vnašamo v telo v višjih odmerkih kot bolj toksična. Merilo toksičnosti so tudi posamezne toksikološke točke oziroma aktivnosti, kot so akutna toksičnost in toksičnost po ponavljajočih odmerkih, genotoksičnost in mutagenost, karcinogenost, reprodukcijska toksičnost, imunotoksičnost (preobčutljivostne reakcije) in fototoksičnost.

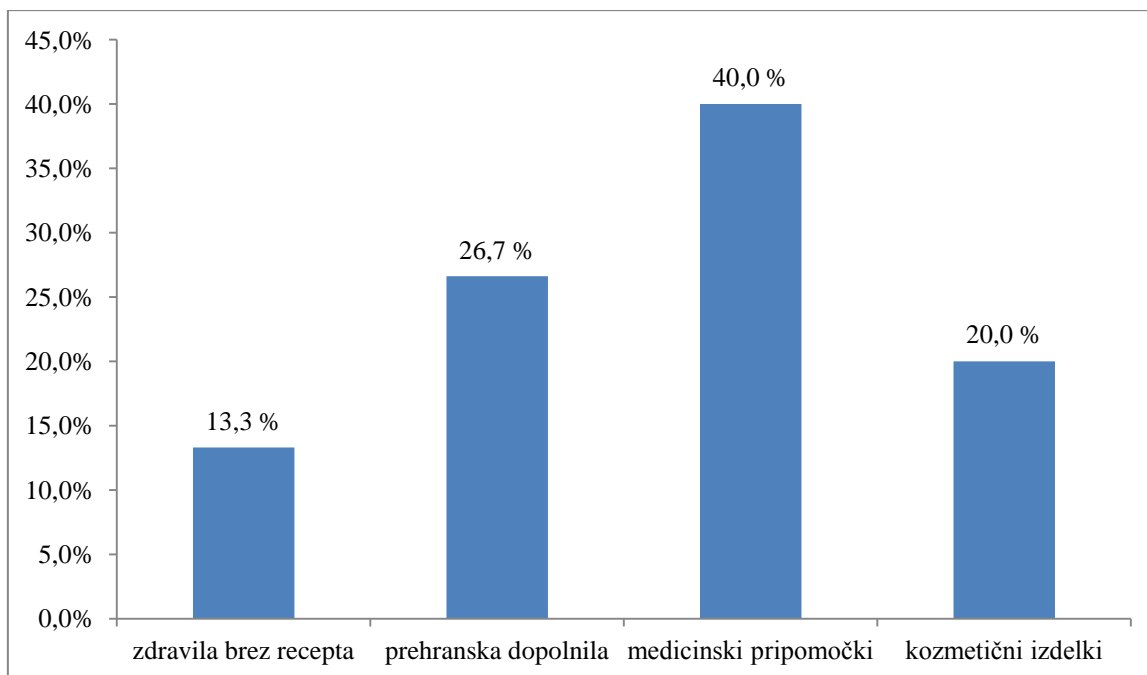
3.4 STATISTIČNA OBDELAVA

Zbrane podatke smo obdelali s pomočjo opisne statistike. Pri tem smo si pomagali s programom Microsoft Office Excel 2007 ter rezultate predstavili tako tabelarično kot grafično.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PREGLED IZDELKOV, KI VSEBUJEJO ETERIČNA OLJA

Pregledali smo 30 različnih izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, od katerih so bila 4 zdravila brez recepta (13,3 %), 8 prehranskih dopolnil (26,7 %), 12 medicinskih pripomočkov (40,0 %) in 6 kozmetičnih izdelkov (20,0 %). Na sliki 1 so prikazani deleži izdelkov v skupini zdravil brez recepta, prehranskih dopolnil, medicinskih pripomočkov in kozmetičnih izdelkov. Na splošno je izdelkov z eteričnimi olji na slovenskem trgu malo, saj večina rastlinskih izdelkov vsebuje alkoholne ali vodne izvlečke zdravilnih rastlin, malo izdelkov pa vsebuje eterična olja. Na sliki 1 vidimo, da je v skupini medicinskih pripomočkov največji delež izdelkov, v skupini zdravil brez recepta pa najmanjši. Registriranih zdravil brez recepta, ki vsebujejo eterična olja, je na trgu zelo malo, saj zdravila najpogosteje vsebujejo le eno samo aktivno učinkovino, eterična olja pa so kompleksne zmesi spojin, pri katerih je aktivnih učinkovin več, njihovi učinki pa se med seboj dopolnjujejo. Vsebnost spojin v eteričnih oljih je zelo variabilna zaradi različnih dejavnikov okolja, kot so različni geografski in klimatski pogoji, uporabljena gnojila in pesticidi, spravilo in sušenje rastlin ter nadaljnja obdelava, zato je zelo težko zagotoviti ustrezne količine aktivnih snovi pri vseh serijah zdravila. Poleg vsega naštetega imajo spojine v eteričnih oljih pri dovoljenih koncentracijah uporabe zelo blage učinke (19). Proizvajalci svojih izdelkov pogosto ne registrirajo kot zdravila, saj je sam postopek registracije izjemno dolg, zahteven in drag. Izdelkov z eteričnimi olji, ki imajo status prehranskih dopolnil, medicinskih pripomočkov in kozmetičnih izdelkov, je na trgu več že zaradi manj zahtevne zakonodaje in postopkov pridobivanja dovoljenja za trženje. Zelo veliko izdelkov najdemo v skupini kozmetičnih izdelkov, vendar ti izdelki pogosto vsebujejo eterična olja zaradi svojih protimikrobnih lastnosti in prijetnega vonja, torej so dodani kot konzervansi in dišave. Pri pregledu izdelkov smo opazili, da so se nekatere blagovne znamke oziroma proizvajalci večkrat pojavili. Najpogosteje smo zasledili Soria Natural, Farma-Derma, Pharmed Research in Esi. Pri pregledu njihovih spletnih strani smo tudi opazili, da izdelujejo in tržijo izdelke, ki vsebujejo sestavine rastlinskega izvora.



Slika 1: Delež izdelkov v skupini zdravil brez recepta, prehranskih dopolnil, medicinskih pripomočkov in kozmetičnih izdelkov, ki smo jih uporabili v raziskavi.

4.1.1 ZASTOPANOST POSAMEZNIH ETERIČNIH OLJ

Najprej nas je zanimalo, katera eterična olja se v pregledanih izdelkih najpogosteje pojavljajo. Rezultate smo zbrali v preglednici II.

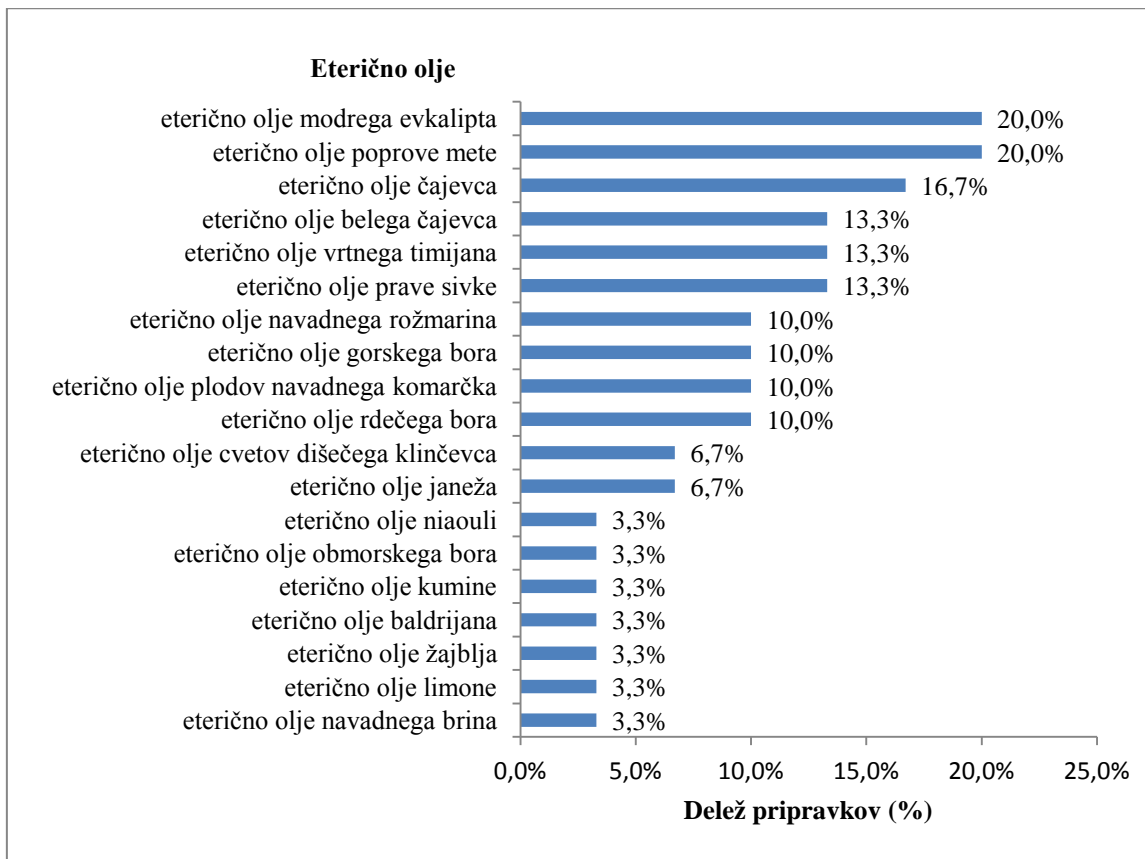
Preglednica II: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji glede na posamezno eterično olje.

Ime rastline	Eterično olje	Število izdelkov
Modri evkalipt (<i>Eucalyptus globulus</i>)	eterično olje modrega evkalipta (eucalypti aetheroleum)	6
Poprova meta (<i>Mentha piperita</i>)	eterično olje poprove mete (menthae piperitae aetheroleum)	6
Čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	eterično olje čajevca (melaleucae aetheroleum)	5
Beli čajevca (<i>Melaleuca caieput</i>)	eterično olje belega čajevca (melaleucae aetheroleum)	4

Preglednica II (nadaljevanje)

Ime rastline	Eterično olje	Število izdelkov
Niaouli (<i>Melaleuca viridiflora</i>)	eterično olje niaouli (melaleucae aetheroleum)	1
Vrtni timijan ali materina dušica (<i>Thymus vulgaris</i>)	eterično olje vrtnega timijana (thymi aetheroleum)	4
Prava sivka (<i>Lavandula angustifolia</i>)	eterično olje prave sivke (lavandulae aetheroleum)	4
Navadni rožmarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	eterično olje navadnega rožmarina (rosmarini aetheroleum)	3
Gorski bor – rušje (<i>Pinus mugo Turra</i>)	eterično olje gorskega bora (pini pumilionis aetheroleum)	3
Navadni komarček (<i>Foeniculum vulgare</i>)	eterično olje plodov navadnega komarčka (foeniculi amari fructus aetheroleum)	3
Rdeči bor (<i>Pinus sylvestris</i>)	eterično olje rdečega bora (pini sylvestris aetheroleum)	3
Dišeči klinčevca (<i>Syzygium aromaticum</i>)	eterično olje cvetov dišečega klinčevca (caryophylli floris aetheroleum)	2
Janež (<i>Pimpinella anisum</i>)	eterično olje janeža (anisi aetheroleum)	2
Obmorski bor (<i>Pinus pinaster Aiton</i>)	eterično olje obmorskega bora (terebinthinae aetheroleum)	1
Kumina (<i>Carum carvi</i>)	eterično olje kumine (carvi aetheroleum)	1
Baldrijan (<i>Valeriana officinalis</i>)	eterično olje baldrijana (valerianae aetheroleum)	1
Žajbelj (<i>Salvia officinalis</i>)	eterično olje žajblja (salviae officinalis aetheroleum)	1
Limonovec (<i>Citrus limon</i>)	eterično olje limone (limonis aetheroleum)	1
Navadni brin (<i>Juniperus communis</i>)	eterično olje brina (juniperi aetheroleum)	1

V nadaljevanju smo preračunali, kolikšen delež izdelkov vsebuje določeno eterično olje, in rezultate predstavili na sliki 2.



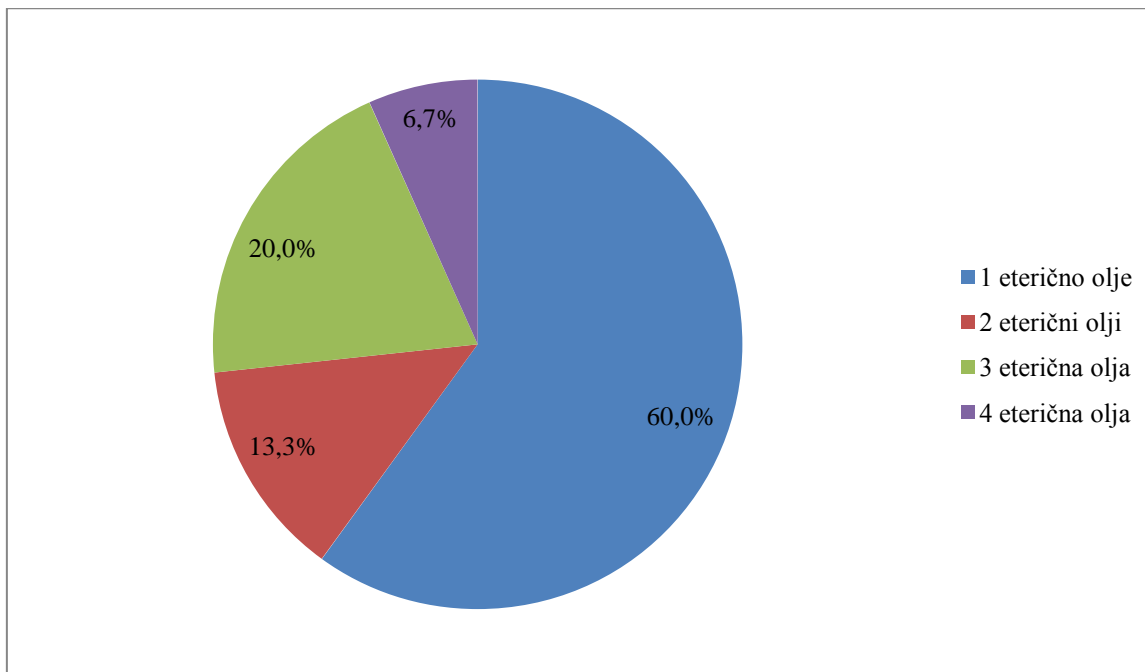
Slika 2: Delež izdelkov z eteričnimi olji glede na posamezno eterično olje.

Iz podatkov lahko razberemo, da sta v izdelkih najpogosteje zastopana eterično olje modrega evkalipta in poprove mete, ki smo ju zasledili v šestih od skupno 30 izdelkov (20,0 %). Sledijo jima eterično olje čajevca (16,7 %), belega čajevca (13,3 %), vrtnega timijana (13,3 %), prave sivke (13,3 %), navadnega rožmarina (10,0 %), gorskega bora (10,0 %), plodov navadnega komarčka (10,0 %) in rdečega bora (10,0 %). Ostala eterična olja so se v izdelkih pojavljala redkeje.

4.1.2 ŠTEVILO ETERIČNIH OLJ V IZDELKIH

Zanimalo nas je, koliko različnih eteričnih olj vsebuje posamezen izdelek. Na začetku smo si zastavili hipotezo, da so eterična olja v izdelkih prisotna v kombinacijah. Iz slike 3 je razvidno, da 60 % pregledanih izdelkov vsebuje samo 1 eterično olje, 13,3 % izdelkov vsebuje kombinacijo 2 eteričnih olj, 20 % izdelkov vsebuje 3 eterična olja, kombinacija 4

eteričnih olj pa je prisotna v 6,7 % izdelkov. Noben pregledan izdelek ni vseboval kombinacije 5 ali več eteričnih olj.



Slika 3: Delež izdelkov z eteričnimi olji glede na število vsebovanih eteričnih olj.

Izračunali smo aritmetično sredino in standardni odklon števila vsebovanih eteričnih olj za vse pregledane izdelke in rezultate prikazali v preglednici III. V povprečju izdelki vsebujejo več kot 1 eterično olje.

Preglednica III: Aritmetična sredina in standardni odklon števila vsebovanih eteričnih olj za vse pregledane izdelke.

Izdelki z eteričnimi olji	Število enot	Aritmetična sredina in standardni odklon
vsi izdelki	30	1,73 ± 0,997

Glede na dobljene rezultate prej omenjene hipoteze ne moremo potrditi, saj je več kot polovica izdelkov vsebovala eno samo eterično olje. V povprečju izdelki vsebujejo 1,73 eteričnega olja, vendar pa nam standardni odklon kaže, da so podatki okrog aritmetične sredine zelo razpršeni. Kombinacije eteričnih olj so v izdelkih zaželeni, saj se učinki eteričnih olj dopolnjujejo, hkrati pa je potrebna manjša koncentracija posameznega eteričnega olja za primerljiv učinek. Ena samo eterično olje je vsebovala večina izdelkov v

skupini zdravil (75 %) in medicinskih pripomočkov (66,7 %). Predvsem pri zdravilih se proizvajalci nagibajo k eni sami aktivni učinkovini v zdravilu, eterična olja pa so že sama po sebi zmes več aktivnih spojin, zato je vsebnost le enega eteričnega olja v večini izdelkov v skupini zdravil brez recepta pričakovana. Največ kombinacij eteričnih olj smo zasledili v skupini kozmetičnih izdelkov. Tudi v tej skupini izdelkov je kombinacija več eteričnih olj v posameznem izdelku pričakovana zaradi dopolnjevanja učinkov in manjših koncentracij posameznih eteričnih olj, kar posledično pomeni večjo varnost kozmetičnega izdelka.

4.1.3 OBLIKE IZDELKOV Z ETERIČNIMI OLJI

Pregledali smo, v katerih oblikah se nahajajo izdelki, saj smo si na začetku zastavili hipotezo, da je največ izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, v tekočih oblikah, zaradi samih lastnosti eteričnih olj. Eterična olja so tekoča, hlapna, izredno močnega vonja, lipofilna in nižje gostote kot voda (19). Glede na fizikalne lastnosti eteričnih olj smo sklepali, da je največ pregledanih izdelkov v tekočih oblikah zaradi lažjega tehnološkega postopka izdelave izdelka. V preglednici IV smo prikazali, v katerih oblikah se nahajajo pregledani izdelki.

Preglednica IV: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji glede na obliko.

Oblika izdelka	Število izdelkov
krema	2
mazilo	4
gel	3
svečke	2
vaginalne globule	2
oralne kapljice	1
oralno pršilo	3
peroralne kapljice	4
peroralna suspenzija	1
kapsule	2
tablete	1
tekoče pršilo za nos	1
nosni gel	1
dermalni obliž	1

Preglednica IV (nadaljevanje)

Oblika izdelka	Število izdelkov
dermalno pršilo	2

V preglednici IV vidimo, da se pregledani izdelki nahajajo v kar 15 različnih oblikah. Največ izdelkov je v obliki mazil, gelov, pršil in kapljic. Razlika med oralnimi in peroralnimi kapljicami je v tem, da se peroralne kapljice pogoltne in delujejo sistemsko, oralne kapljice pa delujejo lokalno v ustni votlini. Glede na agregatno stanje lahko oblike razdelimo na tekoče, poltrdne in trdne. Med tekoče oblike lahko uvrstimo 12 pregledanih izdelkov (40 %), med poltrdne 11 izdelkov (36,7 %) in med trdne 7 izdelkov (23,3 %). Dobljeni rezultati nam kažejo, da se večina pregledanih izdelkov res nahaja v tekočih oblikah, kar je v skladu z na začetku postavljeno hipotezo, vendar pa je vzorec pregledanih izdelkov premajhen, da bi lahko potrdili hipotezo za vse tovrstne izdelke. Zelo veliko izdelkov se nahaja tudi v poltrdnih oblikah, medtem ko so trdne oblike v manjšini. Učinkovine, ki so v tekočem agregatnem stanju, se najlažje vgrajujejo v tekoče in pa tudi poltrdne oblike, tehnološko najbolj zahtevno pa je vgrajevanje učinkovin v tekočem agregatnem stanju v trdne oblike, kar nam kljub prej omenjeni omejitvi potrjujejo tudi dobljeni rezultati pregledanih izdelkov.

4.1.4 INDIKACIJE IZDELKOV Z ETERIČNIMI OLJI

Zanimalo nas je, za kakšen namen večinoma uporabljamo izdelke z eteričnimi olji, oziroma katere vse indikacije zasledimo za tovrstne izdelke. Na začetku smo si zastavili hipotezo, da izdelke, ki vsebujejo eterična olja, uporabljamo predvsem za lajšanje simptomov pri prehladnih obolenjih. V preglednici V smo prikazali, katere indikacije smo zasledili pri pregledu izdelkov in v kolikšni meri se pojavljajo, ter predstavili spojine v eteričnih oljih, ki omogočajo uporabo izdelkov pri teh indikacijah.

Preglednica V: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji glede na posamezno indikacijo ter spojine, ki omogočajo uporabo pri teh indikacijah, in njihovo delovanje.

Indikacije	Število izdelkov	Spojina	Delovanje	Vir
bolečine v mišicah in sklepih	4	mentol	- agonist receptorjev TRPM8 (hladilni in analgetični učinek) - rubefacient	(31)
		linalol	- analgetično delovanje	(32, 33)
		linalil acetat	- analgetično delovanje	(32, 33)
		kafra	- analgetično delovanje - rubefacient	(34)
		1,8-cineol	- analgetično delovanje (zavira 5-lipoksigenazno in ciklooksigenazno pot presnove arahidonske kisline)	(35, 36)
prehladna obolenja	7	β-mircen	- analgetično delovanje	(33)
		1,8-cineol	- sekretomotorik	(35, 36)
		mentol	- agonist receptorjev TRPM8 (hladilni učinek, olajšano dihanje)	(31)
		timol	- sekretomotorik - sekretolitik - antiseptik	(25)
kašelj	2	α-pinen	- ekspektorans - bronhodilatator - antiseptik	(37)
		1,8-cineol	- sekretomotorik	(35, 36)
		timol	- sekretomotorik - sekretolitik	(25)
		fenkon	- sekretolitik - ekspektorans	(38)
		anetol	- sekretolitik	(38, 39, 40)

Preglednica V (nadaljevanje)

Indikacije	Število izdelkov	Spojina	Delovanje	Vir
zobobol	1	evgenol	- analgetično delovanje - protivnetno delovanje (inhibitor 5-lipoksigenaze in ciklooksigenaze-2) - protimikrobno delovanje	(41)
prebavne težave (vetrovi, napenjanje)	4	mentol	- spazmolitik - holeretik	(31)
		anetol	- spazmolitik	(38, 39, 40)
		karvon	- spazmolitik	(42)
blaženje stresa in nespečnost	1	valeranon	- sedativno delovanje	(43)
		linalol	- sedativno delovanje	(32, 33)
		linalil acetat	- sedativno delovanje	(32, 33)
podpora imunskemu sistemu	2	linalol	- spodbuja imunski sistem	(32, 33)
vnetja zadnjika in hemoroidi	1	1,8-cineol	- protivnetno delovanje - analgetično delovanje - antibakterijsko delovanje	(35, 36)
uravnavanje vaginalne flore	2	terpinen-4-ol	- protiglivično delovanje (<i>Candida albicans</i>) - antibakterijsko delovanje	(26)
		1,8-cineol	- protiglivično delovanje	(35, 36)
glivična obolenja	2	terpinen-4-ol	- protiglivično delovanje (<i>Candida albicans</i>) - antibakterijsko delovanje	(26)
		1,8-cineol	- protiglivično delovanje	(35, 36)
površinske rane	1	limonen	- protiglivično delovanje	(33)
		terpinen-4-ol	- antibakterijsko delovanje - protiglivično delovanje	(26)

Preglednica V (nadaljevanje)

Indikacije	Število izdelkov	Spojina	Delovanje	Vir
otekline in podplutbe	1	linalol	- protivnetno delovanje - analgetično delovanje	(32, 33)
		linalil acetat	- protivnetno delovanje - analgetično delovanje	(32, 33)
akne	2	terpinen-4-ol	- protimikrobno delovanje	(26)

Iz dobljenih rezultatov lahko vidimo, da izdelke z eteričnimi olji uporabljamo za širok spekter indikacij. Pri pregledu 30 izdelkov smo zasledili kar 13 različnih indikacij. Glede na naše rezultate tovrstne izdelki najpogosteje uporabljamo za blaženje simptomov pri prehladnih obolenjih, za lajšanje bolečin v mišicah in sklepih ter pri prebavnih težavah, kot so zaprtje in napenjanje. Hipotezo, da izdelke z eteričnimi olji najpogosteje uporabljamo za lajšanje simptomov pri prehladu, lahko glede na dobljene rezultate pregledanih izdelkov potrdimo, saj je takih kar 7 (23,3 %) oziroma 9 (30,0 %) od pregledanih 30 izdelkov, če zraven prištejemo še kašelj, ki tudi spada med simptome prehlada. Najpogosteje uporabljeno eterično olje v izdelkih za lajšanje simptomov prehlada je eterično olje modrega evkalipta.

4.1.5 NEŽELENI UČINKI IN TOKSIČNOST ETERIČNIH OLJ

Zanimalo nas je, kakšne možne neželene učinke imajo eterična olja, ki se nahajajo v pregledanih izdelkih, ter kakšna je njihova potencialna toksičnost. V preglednici VI smo zbrali podatke o priporočenih maksimalnih dnevni peroralnih odmerkih za posamezno eterično olje in o možnih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo ob njihovi uporabi. Podatki so večinoma zbrani iz pregleda monografij EMA-e za posamezno eterično olje. Eterični olji limone in bora še nimata svoje monografije. Za eterično olje žajblja je narejeno poročilo o oceni, nima pa končne rastlinske monografije Skupnosti HMPC-ja, saj trenutno razpoložljivi klinični in toksikološki podatki o varnosti ne izpolnjujejo zahtevanih meril za njen razvoj (44).

Preglednica VI: Priporočeni maksimalni dnevni peroralni odmerek in možni neželeni učinki za posamezno eterično olje.

Eterično olje	Priporočen maksimalni dnevni peroralni odmerek	Možni neželeni učinki	Vir
eterično olje modrega evkalipta	- mladostniki, odrasli in starejši: 1000 mg/dan - otroci < 12 let: ni priporočljivo - otroci < 30 mesecev: kontraindicirano	niso poznani	(45)
eterično olje poprove mete	- mladostniki, odrasli in starejši: 1080 mg/dan - otroci 8–12 let: 540 mg/dan - otroci < 8 let: ni priporočljivo	disurija, alergične reakcije na mentol (glavobol, bradikardija, mišični tremor, ataksija, anafilaktični šok, izpuščaj), zgaga, zamegljen vid, slabost, bruhanje	(46)
eterično olje čajevca	ni za peroralno aplikacijo	kožne reakcije (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis)	(47)
eterično olje vrtnega timijana	- odrasli in starejši: 1125 mg/dan - otroci in mladostniki < 18 let: ni priporočljivo	alergijske reakcije	(48)
eterično olje prave sivke	- mladostniki, odrasli in starejši: 80 mg/dan - otroci < 12 let: ni priporočljivo	niso poznani	(49)

Preglednica VI (nadaljevanje)

Eterično olje	Priporočen maksimalni dnevni peroralni odmerek	Možni neželeni učinki	Vir
eterično olje navadnega rožmarina	- odrasli in starejši: 38 mg/dan - otroci in mladostniki < 18 let: ni priporočljivo	alergijske reakcije (kontaktni dermatitis, astma)	(50)
eterično olje plodov navadnega komarčka	- odrasli in starejši: 195 mg/dan - otroci in mladostniki <18 let: kontraindicirano	alergijske reakcije (koža, dihala)	(51)
eterično olje cvetov dišečega klinčevca	ni za peroralno uporabo	alergijske reakcije, draženje ustne sluznice	(52)
eterično olje janeža	- odrasli in starejši: 594 mg/dan - otroci in mladostniki < 18 let: kontraindicirano	alergijske reakcije (koža, dihala)	(53)
eterično olje kumine	- odrasli in starejši: 276 mg/dan - otroci in mladostniki < 18 let: ni priporočljivo	niso poznani	(54)
eterično olje baldrijana	mladostniki, odrasli in starejši: 45 mg/dan - otroci < 12 let: ni priporočljivo	slabost, trebušni krči	(55)

Preglednica VI (nadaljevanje)

Eterično olje	Priporočen maksimalni dnevni peroralni odmerek	Možni neželeni učinki	Vir
eterično olje navadnega brina	- odrasli in starejši: 100 mg/dan - otroci in mladostniki < 18 let: ni priporočljivo	alergijske reakcije	(56)
eterično olje limone	ni za peroralno uporabo	alergijske reakcije, fototoksične reakcije na koži po izpostavitvi UV žarkom (rdečina, srbečica, mehurji, oteklina)	(57)
eterično olje bora	ni za peroralno uporabo	vdihanje lahko okrepi krče bronhijev	(58)
eterično olje žajblja	ni za peroralno uporabo	pri predpisani uporabi ni poznanih stranskih učinkov	(59)

Odmerek je merilo varnosti oziroma toksičnosti, saj več kot lahko določene spojine varno vnesemo v telo, manj je spojina toksična. Iz zbranih podatkov vidimo, da največji dnevni peroralni odmerek pripada eteričnemu olju timijana, in sicer 1125 mg/dan, sledita mu eterično olje poprove mete (1080 mg/dan) in eterično olje modrega evkalipta (1000 mg/dan). Najmanjši dnevni peroralni odmerki veljajo za eterično olje baldrijana (45 mg/dan) in eterično olje rožmarina (38 mg/dan). Eterična olja čajevca, cvetov dišečega klinčevca, limone, bora in žajblja niso namenjena za peroralno uporabo. Za eterična olja modrega evkalipta, prave sivke, kumine in žajblja monografije EMA-e ne navajajo neželenih učinkov, oziroma le-ti niso poznani. Eterično olje poprove mete ima največ možnih neželenih učinkov, kot so disurija, alergijske reakcije zaradi mentola, zgaga, zamegljen vid, slabost in bruhanje. Pri ostalih eteričnih oljih se najpogosteje pojavljajo alergijske reakcije, ki prizadenejo kožo ali dihala (kontaktni dermatitis, astma).

V prilogi 7 smo zbrali toksikološke podatke iz predkliničnih študij za eterična olja, ki se pojavljajo v pregledanih izdelkih. Podatki zajemajo akutno toksičnost (LD₅₀), toksičnost po ponavljajočih odmerkih, genotoksičnost in mutagenost, karcinogenost, reprodukcijsko toksičnost, imunotoksičnost in fototoksičnost. Če primerjamo eterična olja glede na LD₅₀, testirano na podganah po peroralnih odmerkih, ima najvišji LD₅₀ eterično olje baldrijana, in sicer 15 g/kg. Sledijo mu eterično olje navadnega brina, prave sivke, bora, navadnega rožmarina, limone, poprove mete in modrega evkalipta, ki imajo LD₅₀ > 4 g/kg. Za najbolj toksična glede na LD₅₀ so se izkazala eterična olja plodov navadnega komarčka, čajevca, cvetov dišečega klinčevca, žajblja in janeža. Če primerjamo še ostale toksikološke podatke iz predkliničnih študij, po toksičnosti najbolj izstopajo eterično olje plodov navadnega komarčka, vrtnega janeža, cvetov dišečega klinčevca in eterično olje žajblja. Eterično olje plodov navadnega komarčka vsebuje 55–75 % *trans*-anetola in do največ 6 % estragola. *Trans*-anetol je v zelo visokih odmerkih testiran *in vitro* na laboratorijskih živalih izkazoval estrogensko in anti-implantacijsko aktivnost. V nekaterih študijah so dokazali tudi karcinogene učinke estragola in njegovih metabolitov na miših (opazili so pojav malignih jetrnih tumorjev). Eterično olje je izkazovalo mutagene učinke, in sicer na sevih *Salmonella typhimurium* TA98 in TA100 pri testu reverzних mutacij (Amesov test) (38). Eterično olje janeža prav tako kot eterično olje plodov navadnega komarčka vsebuje *trans*-anetol (87–94 %) in estragol (0,5–5 %), ki imata že prej omenjene toksične učinke *in vitro* ter *in vivo* na laboratorijskih živalih (39). Eterično olje cvetov dišečega klinčevca večinoma vsebuje evgenol (75–88 %), ki je na več testnih sistemih izkazoval mutagene učinke. Pri podganah, ki so 3 tedne prejemale visoke peroralne odmerke eteričnega olja, so opazili poškodbe jeter in ledvic (41). Eterično olje žajblja večinoma vsebuje 10–60 % α -tujona, 4–36 % β -tujona in 5–20 % kafre. α -Tujon, ki je bolj toksičen kot β -tujon in tudi prisoten v večjem deležu, deluje kot konvulziv pri testih na podganah, in sicer zavira GABA-odvisne kloridne kanale (59).

Iz zbranih podatkov o delovanju spojin v eteričnih oljih, ki so terapevtsko učinkovite, ter toksikoloških podatkov, lahko zaključimo, da so spojine, odgovorne za zdravilne učinke, hkrati tudi glavne nosilke neželenih učinkov oziroma toksičnosti. Te spojine so v posameznem eteričnem olju prisotne v večjem deležu. Eterično olje poprove mete v največjem deležu vsebuje mentol, ki je odgovoren za hladilni učinek, spazmolitično in rubefacientno delovanje, hkrati pa je glavni povzročitelj alergijskih reakcij. Anetol kot

glavna komponenta eteričnega olja plodov navadnega komarčka in janeža izkazuje estrogensko aktivnost, vendar pa je odgovoren tudi za spazmolitično, sekretolitično, protivnetno in antibakterijsko delovanje. Eterično olje cvetov dišečega klinčevca večinoma vsebuje evgenol, ki se zaradi analgetičnega, protivnetnega in protimikrobnega delovanja uporablja v pripravkih za lajšanje zobobola, hkrati pa so se v toksikoloških študijah na več testnih sistemih pokazali njegovi mutageni učinki.

Na začetku smo si zastavili hipotezo, da imajo najpogosteje uporabljena eterična olja v pregledanih izdelkih najmanj neželenih učinkov, oziroma so najbolj varna. Iz vseh zbranih podatkov o maksimalnih priporočenih dnevni peroralnih odmerkih, možnih neželenih učinkih in toksikoloških podatkov iz predkliničnih študij lahko zaključimo, da najbolj toksične učinke izkazujejo eterično olje plodov navadnega komarčka, janeža, cvetov dišečega klinčevca in žajblja. Za najbolj varna eterična olja lahko opredelimo eterično olje modrega evkalipta, poprove mete in timijana, ki imajo največje dnevne peroralne odmerke in izkazujejo nizko toksičnost v predkliničnih študijah. Najpogosteje uporabljena eterična olja v naših izdelkih so bila eterično olje modrega evkalipta, poprove mete, vrtnega timijana, čajevca in prave sivke, ki so po zbranih podatkih tudi najbolj varna, tako da lahko našo hipotezo potrdimo.

4.1.6 IZDELKI ZA OTROKE Z ETERIČNIMI OLJI

Zanimalo nas je, kolikšen delež pregledanih izdelkov je namenjen za uporabo pri otrocih. Upoštevali smo tako izdelke, ki so namenjeni izključno za otroke, kot tudi izdelke, ki so namenjeni za otroke in pa tudi odrasle. Našteli smo 8 takih izdelkov od skupno pregledanih 30 izdelkov, kar je 26,7 %. V nadaljevanju nas je zanimalo, katera eterična olja se najpogosteje uporabljajo v izdelkih za otroke, saj smo si zastavili hipotezo, da izdelki, namenjeni otrokom, vsebujejo bolj varna eterična olja. V preglednici VII smo prikazali, katera eterična olja so se najpogosteje pojavila v izdelkih za otroke.

Preglednica VII: Frekvenca pregledanih izdelkov z eteričnimi olji, namenjenih otrokom, glede na posamezno eterično olje.

Eterično olje	Število izdelkov, namenjenih otrokom
eterično olje vrtnega timijana	4
eterično olje modrega evkalipta	3
eterično olje gorskega bora	2

Preglednica VII (nadaljevanje)

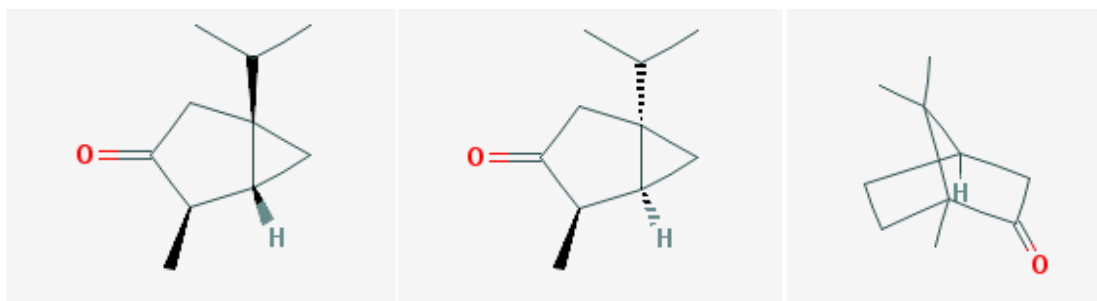
Eterično olje	Število izdelkov, namenjenih otrokom
eterično olje rdečega bora	2
eterično olje obmorskega bora	1
eterično olje janeža	1
eterično olje kumine	1
eterično olje plodov navadnega komarčka	1
eterično olje poprove mete	1
eterično olje prave sivke	1
eterično olje žajblja	1

Iz zbranih podatkov vidimo, da so se v izdelkih za otroke najpogosteje pojavili eterično olje vrtnega timijana, modrega evkalipta in bora. Med pregledanimi izdelki po sestavi izstopajo peroralne kapljice Lekobeba, ki vsebujejo eterično olje plodov navadnega komarčka, kumine in janeža, ki smo jih zaradi njihove sestave in toksikoloških podatkov označili kot najbolj toksična. Izdelek je namenjen novorojenčkom, dojenčkom in otrokom kot tudi odraslim pri prebavnih težavah, kot so napenjanje in trebušni krči, spada pa med prehranska dopolnila. V monografijah EMA-e sta eterični olji plodov navadnega komarčka in janeža kontraindicirani za otroke, mlajše od 18 let, saj vsebujeta estragol, ki je izkazoval karcinogeno delovanje v toksikoloških študijah na miših (51, 53). Eterično olje kumine za otroke, mlajše od 18 let, ni kontraindicirano, vendar pa ni priporočljivo (54). Vsa tri eterična olja so v izdelku zastopana v zelo nizkih koncentracijah, ob maksimalnem dnevnem odmerku za otroke (50 kapljic) v telo vnesemo 0,45 mg posameznega eteričnega olja. Izdelek, ki je prav tako izstopal po svoji sestavi, je oralno pršilo Golanil Junior, ki vsebuje eterično olje žajblja. Namenjen je otrokom od prvega leta starosti pri pekočem grlu in težavah pri požiranju. Omenjen izdelek uvrščamo med medicinske pripomočke. Eterično olje žajblja smo prav tako uvrstili med bolj toksična eterična olja, saj vsebuje α - in β -tujon, ki je izkazoval konvulzivno delovanje v toksikoloških študijah na podganah. Evropska agencija za zdravila za eterično olje žajblja ni izdala končne monografije Skupnosti, saj razpoložljivi podatki o varnosti ne izpolnjujejo zahtevanih meril (59). Hipoteze, da izdelki z eteričnimi olji, namenjeni otrokom, vsebujejo bolj varna eterična olja, ne moremo potrditi, saj ti izdelki vsebujejo eterična olja, ki smo jih na podlagi zbranih toksikoloških podatkov označili kot najbolj toksična.

4.2 PREDSTAVITEV NAJBOLJ TOKSIČNIH ETERIČNIH OLJ

4.2.1 ETERIČNO OLJE ŽAJBLJA

Žajbelj (*Salvia officinalis* L.) je polgram, ki izvira iz Sredozemlja, predvsem iz območja ob Jadranskem morju, in spada v družino ustnatic (*Lamiaceae*). Njegovi listi so debeli, hrapavi in na robu drobno nazobčani. Cvetovi imajo vijoličast venec, čaša pa je velika od 10 do 14 mm in ima 5 do 8 mm dolge zobce. Listi vsebujejo do 3 % eteričnega olja, ki se pridobiva s parno destilacijo in večinoma vsebuje α -tujon (10–60 %; slika 4), β -tujon (4–36 %; slika 5), kafro (5–20 %; slika 6) in 1,8-cineol (1–15 %) ter v manjšem deležu še α -humulen, β -kariofilen, viridiflorol, α -pinen, kamfen, limonen, borneol, bornil acetat, linalil acetat in linalol (59, 69).



Slika 4: α -tujon (70)

Slika 5: β -tujon (70)

Slika 6: Kafa (70)

Uporaba:

Pripravke iz žajbljevih listov tradicionalno uporabljamo za zdravljenje blagih dispeptičnih motenj (zgaga, napenjanje), prekomernega znojenja, vnetja v ustih in grlu ter za zdravljenje blažjih vnetij kože (59).

Delovanje, mehanizem delovanja:

Eterično olje ima **protimikrobne lastnosti**, ki jih pripisujejo prisotnosti tujona. V študijah so proučevali inhibitorno aktivnost proti Gram-pozitivnim (*Bacillus subtilis*) in Gram-negativnim bakterijam (*Eschericia coli*, *Shigella sonnei*, *Salmonella species*, *Klebsiella ozanae*) ter številnim glivam (*Candida albicans*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *Torulopsis glabrata*, *Cryptococcus neoformans*). Dokazana je tudi *in vitro* antibakterijska aktivnost proti *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sakei*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*, *Enterobacter gergoviae* in *Enterobacter amnigenus*, ki je odvisna od odmerka eteričnega olja (59). Zaradi prisotnosti 1,8-cineola ima eterično olje

protivnetne učinke, saj ta reverzibilno zavira 5-lipoksigenazno in ciklooksigenazno pot presnove arahidonske kisline, kar povzroči zmanjšano nastajanje vnetnih levkotrienov (36). V študijah na izoliranih gladkih mišicah sapnika in ileuma morskih prašičkov je eterično olje žajblja povzročilo šibek **spazmolitični in spazmogeni učinek**. Komponente eteričnega olja v odvisnosti od koncentracije posamezne spojine v olju vplivajo na gladke mišice preko modulacije koncentracije kalcijevih ionov v celici (59). Eterično olje žajblja so proučevali tudi za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. V *in vitro* študijah so dokazali 52 % inhibicijo acetilholinesterazne aktivnosti, za katero sta odgovorni spojini 1,8-cineol in α -pinen (59).

Toksičnost in posebna opozorila:

V eksperimentalni študiji z eteričnim oljem žajblja so pri podganah opazili konvulzije, ki so se pojavile pri odmerku 0,5 g/kg telesne mase (v nadaljevanju TM) in postale usodne pri 3,2 g/kg TM. Toksičnost povezujejo s prisotnostjo kafe in tujona v eteričnem olju. α -tujon je bolj aktiven izomer kot β -tujon in je hkrati v eteričnem olju prisoten v večjem deležu. Deluje kot konvulzant, saj **povzroča tonične konvulzije**, ki so v študijah na miših vodile v smrt pri odmerku 60 mg/kg TM. Raziskovalci so sklepali, da α -tujon deluje kot zaviralec GABA-odvisnih kloridnih kanalov. Z izvedbo testa mikrojedder na mišjih samicah so ugotovili genotoksične učinke mešanice α - in β -tujona, v koncentraciji 50 mg/kg TM, vendar pa teh rezultatov niso uspeli potrditi z *in vitro* testiranjem po Amesu (59). Kafra deluje kot **stimulant centralnega živčnega sistema** in v previsokih odmerkih povzroča ekscitacije in konvulzije. Toksični učinki pri ljudeh se pojavijo ob zaužitju 2 g kafe in se kažejo kot konvulzije, delirij, apneja, draženje želodca, slabost, bruhanje in diareja. Študije karcinogenosti na živalih so dajale negativne rezultate, prav tako kafra ni izkazovala mutagenih učinkov na sevih *Salmonella typhimurium* (Amesov test). V študijah na brejih podganah in zajcih niso ugotovili teratogenosti pri peroralni aplikaciji kafe v odmerkih 1000 mg/kg TM/dan (podgane) in 681 mg/kg TM/dan (zajci), vendar pa kafra lahko prehaja placento (71).

Sočasna uporaba pripravkov z žajbljem ali drugih pripravkov s tujonom in zdravil, ki delujejo na GABA-receptor tipa A, ni priporočljiva. Potencialno neuravnotežen sistem za pošiljanje sporočil možganom lahko izzove epileptični napad. Pri tradicionalni uporabi pripravkov iz žajblja je maksimalen varen dnevni odmerek tujona 5 mg/dan, za obdobje dveh tednov. Uporaba eteričnega olja žajblja je kontraindicirana med nosečnostjo in

dojenjem, pri otrocih, mlajših od 18 let, pa ni priporočljiva zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti (59).

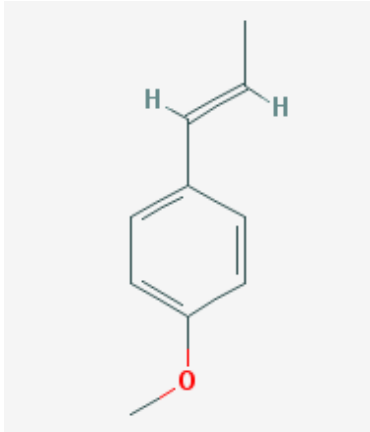
Poročila o primerih (Case reports):

33 dni star novorojenček je utrpel generalizirane tonično-klonične konvulzije s spremljajočim vertikalnim nistagmusom. Napad je trajal 20 minut in prenehal po rektalni aplikaciji diazepama. Po treh urah v bolnišnici se je ponovno pojavil tonično-klonični napad, ki je trajal 1 minuto in prenehal po intravenski aplikaciji midazolama. Ugotovili so, da je novorojenček namesto antispazmodičnega sredstva za ublažitev kolik peroralno prejel nekaj kapljic eteričnega olja žajblja, približno 20 minut pred pojavom konvulzij. Po odpustu iz bolnišnice se napadi niso več pojavili.

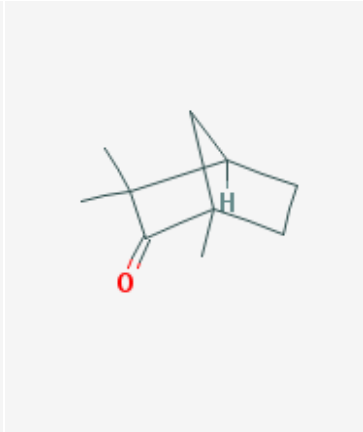
Petletna, zdrava in normalno razvijajoča se deklica, je utrpela generaliziran tonično-klonični napad, ki je trajal 10 minut. V njeni družini ni bilo znanih napadov epilepsije ali nepojasnjenih konvulzij. Izkazalo se je, da je deklica peroralno zaužila 5 mL eteričnega olja žajblja za blažitev intestinalnih kolik. Po odpustu iz bolnišnice ni več doživela napadov (72).

4.2.2 ETERIČNO OLJE PLODOV NAVADNEGA KOMARČKA

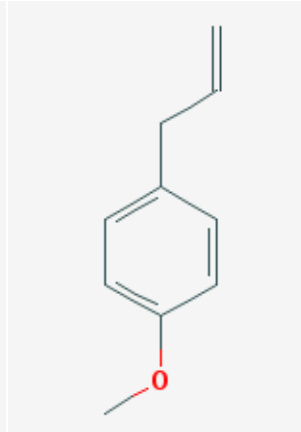
Navadni komarček (*Foeniculum vulgare* Mill.) je dvoletna rastlina, ki izhaja iz južne Evrope in spada v družino kobulnic (*Apiaceae*). Najraje raste na kamnitih pobočjih, kamor sega vpliv sredozemskega podnebja. Steblo je gladko, okroglo, progasto in modrikastega videza, dvojno pernatih sedečih listi pa so modrikasto zelene barve. Cveti od julija do oktobra, cvetovi so rumene barve in rastejo v kobulastih socvetjih (40). Plodovi vsebujejo 3 do 6 % eteričnega olja, ki se pridobiva s parno destilacijo posušenih plodov (38). Glede na sestavo eteričnega olja ločimo *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* (vsebuje vsaj 60 % anetola in vsaj 15 % fenkona) in *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung (vsebuje vsaj 80 % anetola (slika 7) in manj kot 7,5 % fenkona (slika 8)) (40). V eteričnem olju so v manjšem deležu prisotni še estragol (slika 9), anizaldehid, α - in β -pinen, limonen, p-cimen in β -mircen (38).



Slika 7: *Trans*-anetol (70)



Slika 8: Fenkon (70)



Slika 9: Estragol (70)

Uporaba:

Eterično olje plodov navadnega komarčka tradicionalno uporabljamo kot ekspektorans za lajšanje kašlja. Priporočen dnevni odmerek za odrasle in starejše je 0,2 mL eteričnega olja v enkratnem odmerku ali v več odmerkih tekom dneva. Zdravljenje naj ne traja več kot 2 tedna (51).

Delovanje, mehanizem delovanja:

Eterično olje plodov navadnega komarčka je v študijah izkazovalo **spazmolitičen učinek** na skrčene gladke mišice različnih organov (dihalne poti, črevo, maternica). Na izoliranih bronhijih morskega prašička je povzročilo bronhodilatacijo z metaholinom skrčenih gladkih mišic. Značilno je zmanjšalo intenziteto z oksitocinom povzročenih kontrakcij izolirane podganje maternice, prav tako je zmanjšalo tudi frekvenco kontrakcij, povzročenih s prostaglandinom E2 (37). **Sekretolitično in ekspektorativno delovanje** eteričnega olja so proučevali v študiji na kuncih. Inhalacija anetola je povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje specifične gostote sluzi, inhalacija fenkona pa povečanje količine izločene sluzi in zmanjšanje njene specifične gostote (38). *Trans*-anetol, ki je v največjem deležu prisoten v eteričnem olju, izkazuje **estrogensko aktivnost**. Pri mladih podganjih samicah so po treh dneh peroralne aplikacije 80 mg/kg TM/dan opazili značilno povečanje mase maternice. *Trans*-anetol je v študijah na podganah deloval tudi **lokalno anestetično**. Eterično olje je *in vitro* močno zaviralo rast širokega spektra patogenih bakterij in gliv. Ugotovili so, da je za **protimikrobno delovanje** večinoma odgovoren *trans*-anetol. V študijah so proučevali tudi **hepatoprotektivno delovanje** eteričnega olja

na akutno poškodovanih podganjih jetrih. Ugotovili so značilno zmanjšanje hepatotoksičnosti, ki se je pokazalo z znižanjem serumske aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze in bilirubina (38).

Toksičnost in posebna opozorila:

Eterično olje plodov navadnega komarčka je v raziskavah na bakterijah *Bacillus subtilis* delovalo **genotoksično**, v Amesovih preskusih pa **mutageno**. Anetol je deloval mutageno na testu s celicami mišjega limfoma, ki je znan po visoki občutljivosti in nizki selektivnosti za genotoksičnost. V ostalih preskusih niso uspeli dokazati mutagenega potenciala anetola. Estragol je izkazoval genotoksične učinke na bakterijah, kvasovkah in sesalskih celicah, ne pa na sevih *Salmonella typhimurium*. Za **karcinogene učinke** eteričnega olja naj bi bila odgovorna anetol in estragol. V študiji na podganah, ki so 121 dni prejemale 1 % anetol, so opazili statistično pomembno povečanje pojavnosti hepatocelularnih karcinomov, kar so pripisali učinkom metabolita anetol epoksida. V študijah na miškah sta estragol in njegov metabolit 1-hidroksiestragol povzročila značilno povečanje pojavnosti hepatocelularnih karcinomov. Metabolne poti, metabolna aktivacija in kovalentna vezava estragola na DNA so odvisni od odmerka in se občutno zmanjšajo pri nižjih koncentracijah izpostavitve. Glavna metabolna pot pri nižjih odmerkih estragola je O-demetilacija, ki vodi do nastanka hidroksi-alilbenzena, pri višjih odmerkih pa pride v ospredje 1-hidroksilacija, ki vodi do nastanka karcinogenega metabolita (38). *Trans*-anetol je v študijah na brejih podganah izkazoval od odmerka odvisno **anti-implantacijsko in estrogensko aktivnost**. Po peroralni aplikaciji 50, 70 in 80 mg/kg TM/dan, med prvim in desetim dnevom brejosti, je *trans*-anetol zaviral implantacijo za 33,3 %, 66,6 % in 100 %. V raziskavah na podganjih samcih in samicah so opazili spremembe organov in tkiv, ki so direktno ali indirektno povezane z reproduktivnim sistemom (povečanje mase mlečnih žlez, jajcevodov, endometrija, miometrija in materničnega vratu) (73).

Zaradi estrogenskega delovanja eteričnega olja plodov navadnega komarčka lahko ta v visokih odmerkih vpliva na hormonsko terapijo s peroralnimi kontraceptivi ali hormonsko nadomestno terapijo (51). Nekatere spojine v eteričnem olju (*trans*-anetol, limonen, β -mircen) inducirajo jetrne encime in tako povečajo možnost interakcij z drugimi zdravili. Za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, je uporaba eteričnega olja kontraindicirana, za nosečnice in doječe matere pa ni priporočljiva, zaradi vsebnosti *trans*-anetola in estragola.

Najpogostejši neželeni učinki pri uporabi eteričnega olja so alergijske reakcije, ki prizadenejo kožo ali dihala (38).

4.2.3 ETERIČNO OLJE JANEŽA

Janež (*Pimpinella anisum* L.) je enoletna rastlina, ki izvira iz Sredozemlja, in spada v družino kobulnic (*Apiaceae*). Uspeva na peščenih in ilovnatih tleh in v višino zraste približno 50 cm. Steblo je okroglo in žlebičasto, spodnji listi so celi ali trojno deljeni, srednji listi so pernati, zgornji listi pa pernato razdeljeni. Cveti maja in junija, dozori pa avgusta oziroma septembra. Cvetovi so bele barve in združeni v sestavljene kobule. Plodovi so rebrasti in jajčasti, dolgi 3 do 6 mm in debeli 3 mm, svetle zelenosive barve ter gosto dlakavi (40). Plodovi vsebujejo 2 do 6 % eteričnega olja, ki se pridobiva s parno destilacijo posušenih plodov (39). Eterično olje večinoma vsebuje *trans*-anetol (do 94 %), v manjšem deležu pa še estragol, linalol, α -terpineol, *cis*-anetol, anizaldehid in psevdoozoevgenil-2-metilbutirat (74).

Uporaba:

Eterično olje janeža tradicionalno uporabljamo za zdravljenje blažjih spazmodičnih gastrointestinalnih težav, kot so vetrovi in napenjanje ter kot ekspektorans pri kašlju. Za odrasle in starejše je priporočen odmerek 0,05 do 0,2 mL eteričnega olja 3-krat na dan, ne več kot 2 tedna (53).

Delovanje, mehanizem delovanja:

V študijah so dokazali **spazmolitično delovanje** eteričnega olja, ki je v koncentraciji 200 mg/l popolnoma relaksiralo s karbaholom predhodno skrčeno, izolirano črevo morskega prašička. Podobni učinki so se pokazali, ko so črevo skrčili z metaholinom. *In vitro* je eterično olje janeža močno **zaviralo rast širokega spektra mikroorganizmov**, kot so *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* in *Salmonella typhimurium* (39). Pri poskusih na miših so opazili **pomirjevalne učinke** po intraperitonealni aplikaciji 50 mg/kg TM eteričnega olja, saj so se ti izkazali v 93,5 % daljšem spanju, ki ga je povzročil fenobarbiton (40). V študiji na kuncih, ki so jih predhodno anestezirali z uretanom, so proučevali **sekretolitično delovanje** anetola. Po inhalaciji 1 do 243 mg/kg TM hlapov anetola (absorbiralo se ni več kot 1 % začetnega odmerka), so opazili od odmerka odvisno zmanjšanje specifične gostote sluzi v dihalih, ne pa zmanjšanje volumna

sluzi. Anetol je v poskusih na švicarskih albino miših z Erlihovim tumorjem izkazoval **protitumorno delovanje**. Mišim so 60 dni peroralno aplicirali 500 ali 1000 mg/kg TM anetola in opazili od odmerka odvisno zmanjšanje mase in volumna tumorjev, čas preživetja pa se je podaljšal iz 54,6 dni na 62,2 (500 mg/kg TM) oziroma 71,2 (1000 mg/kg TM) dni (39). Odgovornost za **protivnetne učinke** eteričnega olja janeža pripisujejo anetolu, ki je močan zaviralec dveh celičnih dejavnikov, in sicer dejavnika tumorske nekroze TNF- α in jedrnega dejavnika NF-kB, ter tako zavira vnetje in karcinogenezo (75). *Trans*-anetol kot glavna komponenta eteričnega olja izkazuje **estrogensko in lokalno anestetično delovanje**. Pri podganjih samicah, ki so 3 dni peroralno prejemale 80 mg/kg TM *trans*-anetola, so opazili znatno povečanje mase maternice (39). Poskusnim zajcem so na očesno veznico nanесли emulzijo *trans*-anetola in ugotovili, da je za odziv na dražljaj potrebno do desetkrat več dotikov kot brez *trans*-anetola, kar ga uvršča med učinkovite lokalne anestetike (40).

Toksičnost in posebna opozorila:

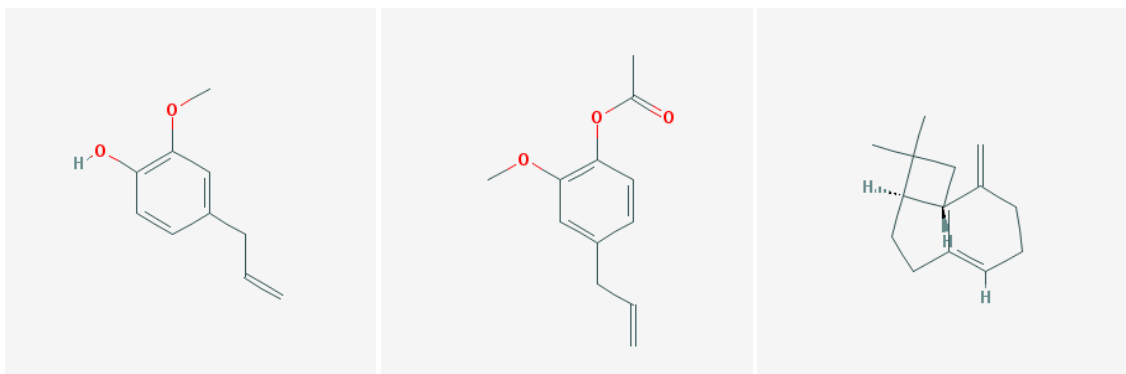
Trans-anetol in **estragol** sta glavni komponenti eteričnega olja janeža, ki sta glede na raziskave odgovorni za večino neželenih oziroma toksičnih učinkov, ki smo jih predhodno že podrobneje opisali pri eteričnem olju navadnega komarčka, saj imata ti dve eterični olji tudi podobno kemijsko sestavo.

Eterično olje janeža lahko v visokih odmerkih vpliva na hormonsko terapijo s peroralnimi kontraceptivi ali hormonsko nadomestno terapijo. Študije na laboratorijskih živalih kažejo, da lahko pride do medsebojnih interakcij pri sočasnem uživanju eteričnega olja janeža in zdravil z delovanjem na centralni živčni sistem. Za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, je uporaba eteričnega olja kontraindicirana zaradi vsebnosti estragola, za nosečnice in doječe matere pa ni priporočljiva. Najpogostejši neželeni učinki pri uporabi eteričnega olja so alergijske reakcije, pri predoziranju pa se lahko pojavijo slabost, bruhanje, epileptični napadi in pljučni edem (39).

4.2.4 ETERIČNO OLJE CVETOV DIŠEČEGA KLINČEVCA

Dišeči klinčevcevec (*Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L. M. Perry) uvrščamo v družino mirtovk (*Myrtaceae*). Je zimzeleno drevo, s celimi usnjatimi listi in okrog 15 cm dolgimi dišečimi cvetovi. Izvira iz Moluških otokov v Indoneziji, v višino pa lahko zraste tudi do 12 m. Cvetni popki so najprej blede bele barve, postopoma postanejo zelene in nato

rožnate barve. Za nabiranje so primerni rožnati cvetni popki, ki merijo približno 1,5–2 cm v dolžino (76). Posušeni cvetni popki vsebujejo 15–17 % eteričnega olja, ki se pridobiva z njihovo parno destilacijo in večinoma vsebuje evgenol (75–88 %; slika 10), acetil evgenol (4–15 %; slika 11) in β -kariofilen (5–14 %; slika 12). Ostale komponente eteričnega olja so prisotne v zelo majhnem deležu (41).



Slika 10: Evgenol (70) Slika 11: Acetil evgenol (70) Slika 12: β -kariofilen (70)

Uporaba:

Eterično olje cvetov dišečega klinčevca tradicionalno uporabljamo za lajšanje blažjih vnetij ustne sluznice in grla ter za začasno lajšanje zobobola. Ustno sluznico spiramo z 1–5 % raztopino eteričnega olja večkrat na dan. Za lajšanje zobobola uporabljamo nerazredčeno eterično olje ali vsaj 50 % raztopino, v katero pomakamo vatirano palčko, s pomočjo katere nato olje nanesemo na obolel zob. Postopek je potrebno ponoviti po dvajsetih minutah, nato pa vsaki dve uri. Za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, uporaba ni priporočljiva. Eteričnega olja na opisane načine ne smemo uporabljati več kot 1 teden (41).

Delovanje, mehanizem delovanja:

Zaradi visoke vsebnosti evgenola v eteričnem olju so njegovi učinki pogosto enaki učinkom evgenola. V študiji na morskih prašičkih so proučevali **spazmolitično delovanje** eteričnega olja, ki je v *in vitro* poskusu na izoliranih mišicah sapnika morskega prašička zavrlo s karbaholom povzročeno skrčenje gladkih mišic (77). S spremljanjem aktivnosti miši so proučevali **sedativni učinek** eteričnega olja. Po peroralni aplikaciji 1–100 mg/kg TM so ugotovili od odmerka neodvisno zmanjšanje aktivnosti miši. **Antiparazitsko delovanje** eteričnega olja so znanstveniki ugotavljali v raziskavi na bičkarju *Trichomonas vaginalis*. Ob dodatku 4, 2, 1, 0.5 in 0.25 mg/mL eteričnega olja v medij s prisotnimi

bičkarji po inkubacijski dobi 5 min do 8 ur ni bilo preživelih bičkarjev (41). Eterično olje **vpliva tudi na strjevanje krvi**. V *in vitro* poskusu na intaktnih in liziranih trombocitnih pripravkih je eterično olje zaviralo agregacijo trombocitov, inducirano z dodatkom arahidonske kisline, kolagena in adrenalina. Učinke so pripisali evgenolu in acetil evgenolu (78). V več raziskavah so proučevali **analgetičen učinek** evgenola in mehanizem delovanja. V študiji na podganjih celicah dorzalnih koreninskih ganglionov so ugotovili, da evgenol reverzibilno aktivira kalcijeve in kloridne ionske kanale. V drugi raziskavi so kot mehanizem delovanja navedli pot preko kapsaicinskega receptorja, ki se nahaja na senzoričnih terminalih v hrbtenjači. Evgenol deluje tudi preko receptorja P2X, in sicer zavira od ATP odvisne receptorje P2X v trigeminalnih ganglionih (41). **Antikarcinogeno delovanje** so opazili v raziskavah na miših. Evgenol je deloval kot močan zaviralec proliferacije celic melanoma, hkrati pa je povzročil zmanjšanje velikosti tumorjev in preprečil tumorsko metastazo (79). V literaturi so navedeni še **protivnetni, protimikrobni** in **hepatoprotektivni** učinki evgenola. Mehanizem protivnetnega delovanja je zaviranje encimov ciklooksigenaze 2 in lipoksigenaze 5. Zaradi antioksidativnih lastnosti evgenol deluje hepatoprotektivno z lovljenjem prostih radikalov in preprečevanjem lipidne peroksidacije. Protimikrobno deluje na Gram-pozitivne in Gram-negativne bakterije, še bolj izrazito pa zavira rast različnih vrst kandidate (41).

Toksičnost in posebna opozorila:

Glavna komponenta eteričnega olja evgenol vzbuja skrb glede varnosti, saj ima podobno kemijsko strukturo kot safrol in metilevgenol, ki sta genotoksična karcinogena. Dostopni podatki o genotoksičnosti evgenola so nedosledni in dvoumni. Zaradi prisotnosti proste para-OH skupine se evgenol hitro konjugira s sulfatom in glukuronidom, kar zmanjša možnost tvorbe reaktivnih metabolitov. Rezultati nekaterih študij pa kljub temu kažejo, da bi **evgenol** lahko imel **genotoksične učinke**. Pri izvedbi Amesovega testa s sevi *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 100 in TA 98 so pri sevu TA 1535 opazili od odmerka odvisno mutagenost (41). Genotoksičnost evgenola so proučevali tudi s testom kromosomskih aberacij. Uporabili so celice V79 in metabolični aktivacijski sistem S9 iz podganjih jeter. Evgenol je inducirал kromosomske aberacije še posebej znatno ob dodatku aktivacijskega sistema S9, kar kaže na biotransformacijo do reaktivnih metabolitov. Avtorji so sklepali, da evgenol deluje preko zaviranja aktivnosti topoizomeraze II (80). Pri izvedbi testa mikro jeder na miših so po intraperitonealni aplikaciji enkratnih odmerkov

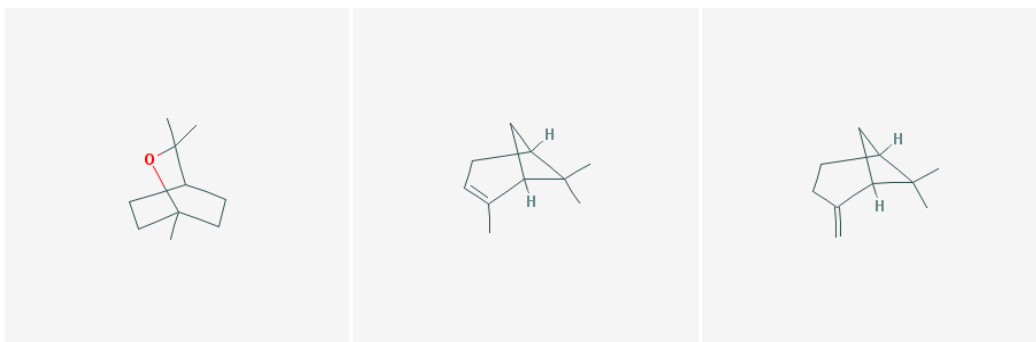
400 in 600 mg/kg TM evgenola opazili statistično pomembno povečanje števila polikromatskih eritrocitov z mikro jedri v primerjavi z negativno kontrolo. Znakov genotoksičnosti niso opazili pri odmerku 100 mg/kg TM. **Toksičnost** eteričnega olja **po ponavljajočih odmerkih** so proučevali na podganah, ki so 8 tednov peroralno prejemale 35 ali 70 mg eteričnega olja na dan. Pri teh odmerkih niso opazili znakov toksičnosti. Ko so odmere eteričnega olja povečali na 105 mg na dan, so po 3 tednih opazili resne poškodbe jeter in ledvic ter smrt podgan (41).

Ob zaužitju 5 do 10 mL eteričnega olja so pri otrocih, mlajših od 2 let, opazili življenjsko ogrožajoča stanja. Predoziranje vodi v depresijo centralnega živčnega sistema, metabolno acidozo, poslabšanje delovanja ledvic, komo, epileptične napade in nizek krvni sladkor. V literaturi poročajo o uspešni uporabi N-acetilcisteina kot antidot. Za nosečnice in doječe matere uporaba eteričnega olja ni priporočljiva. Najpogostejši neželeni učinki uporabe eteričnega olja so alergijske reakcije in draženje sluznice (52).

4.3 PREDSTAVITEV NAJPOGOSTEJE ZASTOPANIH ETERIČNIH OLJ

4.3.1 ETERIČNO OLJE MODREGA EVKALIPTA

Modri evkalipt (*Eucalyptus globulus* Labill.) je zimzeleno drevo, ki izvira iz Avstralije in Tasmanije ter spada v družino mirtovk (*Myrtaceae*). Sodi med najvišja drevesa na svetu, saj v povprečju zraste do 45 m, lahko pa tudi do 65 m. Usnjati modrozeleni listi so okrogli, kasneje pa postanejo podolgovati, z obliko srpa ter izrazitim srednjim živcem in oljnimi žlezami. Dolgi so do 40 cm in široki 5 cm ter vsebujejo približno 2,5 % eteričnega olja. Evkalipt cveti od februarja do julija. Eterično olje, ki ga pridobivajo iz svežih listov s postopkom parne destilacije, večinoma vsebuje 1,8-cineol (70 %; slika 13). V manjšem deležu so prisotni še α -pinen (do 10 %; slika 14), β -pinen (do 1,5 %; slika 15), sabinen, α -felandren, limonen in kafra (35).



Slika 13: 1,8-cineol (70) Slika 14: α -pinen (70) Slika 15: β -pinen (70)

Uporaba:

Eterično olje modrega evkalipta tradicionalno uporabljamo za lajšanje kašlja in simptomov prehlada ter za lajšanje lokalizirane bolečine v mišicah (45). V preglednici VIII smo zbrali priporočeno odmerjanje in načine uporabe eteričnega olja glede na indikacije.

Preglednica VIII: Priporočeno odmerjanje in načini uporabe eteričnega olja evkalipta glede na indikacije (45).

Lajšanje kašlja in simptomov prehlada				
	peroralno	dermalno	inhalacija	dodatek kopeli
odrasli	100–200 mg, 2–5x na dan	nekaj kapljic na prsi ali hrbet, 2–3x na dan	3–8 kapljic v 250 mL vrele vode, 3x na dan	1,5–6 g eteričnega olja na 100 l vode, 3–4x na teden
otroci 4–12 let	ni priporočljivo	nekaj kapljic na prsi ali hrbet, 2–3x na dan	2–4 kapljice v 250 mL vrele vode, 3x na dan	0,5–3 g eteričnega olja na 100 l vode, 3–4x na teden
Lajšanje lokalizirane mišične bolečine				
		dermalno		dodatek kopeli
odrasli		nekaj kapljic na prizadeto področje, 2–3x na dan		1,7–4 g eteričnega olja na 100 l vode, 3–4x na teden

Preglednica VIII (nadaljevanje)

Lajšanje lokalizirane mišične bolečine				
		dermalno		dodatek kopeli
otroci 4–12 let		nekaj kapljic na prizadeto področje, 2–3x na dan		1,7–4 g eteričnega olja na 100 l vode, 3–4x na teden

Za otroke od 2,5 do 4 let starosti uporaba eteričnega olja ni priporočljiva, za otroke, mlajše od 30 mesecev, pa je kontraindicirana. Eteričnega olja se na opisane načine ne sme uporabljati več kot 1 teden, razen v primeru lajšanja lokalizirane mišične bolečine lahko dermalna uporaba traja 2 tedna (45).

Delovanje, mehanizem delovanja:

Protimikrobno delovanje eteričnega olja so proučevali v več študijah. V nekaterih poročajo o močnem protibakterijskem učinku, spet v drugih pa o šibkem, oziroma učinka sploh ni bilo. V primerjavi z 1,8-cineolom je bilo eterično olje bolj učinkovito. Raziskovalce je zanimalo predvsem delovanje na bakterije, ki so najpogostejši povzročitelji okužb dihal. Za bakterije *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* in *Stenotrophomonas maltophilia* so določili minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) in minimalno baktericidno koncentracijo (MBK) med 1,25 - 50 mg/mL. **Protiglivično delovanje** so proučevali na 12 različnih vrstah gliv kvasovk in nitastih gliv. Z dilucijsko metodo so določili MIK med 0,25 in 10 mg/mL (35). Potencialno **protivirusno delovanje** so ugotovili proti virusu *Herpes simplex* tip 1 (HSV-1). HSV-1 so 1 uro inkubirali z različnimi koncentracijami eteričnega olja pri sobni temperaturi in določili $IC_{50} = 55 \mu\text{g/mL}$. Pri maksimalni še ne citotoksični koncentraciji eteričnega olja (200 $\mu\text{g/mL}$) je bila formacija plakov (skupki odmrlih celic) 3 dni po okužbi več kot 96 % celic znatno zmanjšana v primerjavi s kontrolo, kjer virusov niso predhodno inkubirali z eteričnim oljem (81). V *in vivo* študiji na morskih prašičkih so proučevali vpliv eteričnega olja na tvorbo bronhialne sluzi. Preko želodčne sonde so morskim prašičkom aplicirali eterično olje v odmerkih 10, 50 in 100 mg/kg TM. Pri odmerku 50 mg/ kg TM so opazili maksimalno povečanje nastajanja bronhialne sluzi. Na

ta način eterično olje deluje kot **ekspektorans**, saj povečano nastajanje sluzi redči gost izloček v pljučih in tako olajša izkašljevanje (35). **Protivnetne učinke** eteričnega olja so želeli dokazati z *in vivo* testiranjem na podganah, ki so jim 15 dni peroralno aplicirali 12 mg/kg TM eteričnega olja na dan. Želeli so ugotoviti, ali lahko eterično olje inducira obnovitev aktivnosti perifernih monojedrnih krvnih celic, po predhodnem zaviranju kostnega mozga s 5-fluorouracilom na 7. dan testiranja. Kri so zbirali na 0., 7., 15. in 20. dan. Na 15. dan so zabeležili povečanje cirkulatornih monocitov ter fagocitne aktivnosti granulocitov in monocitov v skupini imuno-kompetentnih podgan. Pri imunsko zavrtih podganah so opazili obnovitev deleža cirkulatornih monocitov in obnovljeno fagocitno aktivnost perifernih krvnih granulocitov (82). V *in vivo* študiji na miših so proučevali **analgetičen učinek** eteričnega olja. Mišim so predhodno povzročili krče z aplikacijo očetne kisline. Analgetičen učinek se je pojavil po subkutani aplikaciji 0.1, 10 in 100 mg/kg eteričnega olja. Za analgetične učinke naj bi bila odgovorna 1,8-cineol in β -pinen (35).

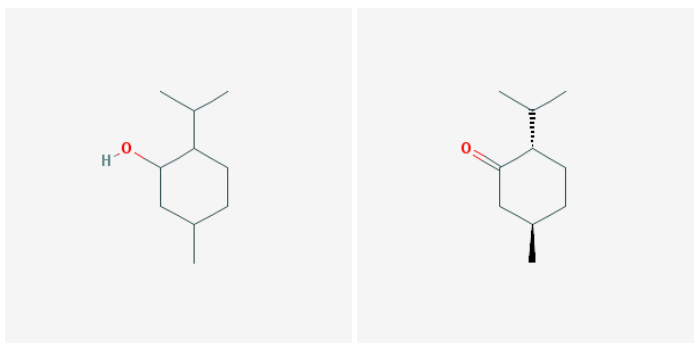
Toksičnost in posebna opozorila:

Dostopni podatki o testiranju eteričnega olja za genotoksičnost, karcinogenost in reproduktivno toksičnost so pomanjkljivi. V študiji na brejih miših, ki so jim od 6. do 15. dne gestacije subkutano aplicirali 135 mg/kg TM eteričnega olja, niso ugotovili embriotoksičnih in fetotoksičnih učinkov. Reprodukcijsko toksičnost 1,8-cineola so ugotavljali v študiji na brejih in doječih podganah, ki so jim subkutano aplicirali 500 mg/kg TM/dan 1,8-cineola med 10. in 14. dnem brejosti, zadnje 4 dni brejosti in med 2. in 6. dnem po skotitvi. Ugotovili so povečano aktivnost jetrnih mikrosomskih encimov pri samicah in fetusih, ne pa pri podganjih mladičih, ki so sesali mleko. Povečano aktivnost jetrnih mikrosomskih encimov so ugotovili tudi pri doječih podganjih samicah. Avtorji so zaključili, da 1,8-cineol ne prehaja v mleko, lahko pa prehaja skozi tkivo placente (35).

Uporaba eteričnega olja med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva, za otroke, mlajše od 30 mesecev, pa kontraindicirana, saj 1,8-cineol stimulira receptorje za hladno, kar lahko povzroči laringospazem. Prav tako je uporaba kontraindicirana za otroke z zgodovino epileptičnih napadov ter za osebe z znano preobčutljivostjo na eterično olje ali 1,8-cineol. Pri predoziranju se lahko pojavijo bruhanje, slabost, driska, izguba zavesti, apneja, težave z dihanjem, tahipneja, ataksija in zožane ali razširjene zenice (45).

4.3.2 ETERIČNO OLJE POPROVE METE

Poprova meta (*Mentha x piperita* L.) je 50–90 cm visoka večletna rastlina, ki je nastala s spontanim križanjem vodne in klasaste mete. Sodi v družino ustnatic (*Lamiaceae*). Stebla so gola, listi pa izrazito pecljati, podolgovato jajčasti, koničasti in z nazobčanim robom. Na stranskih poganjkih so cvetovi v dolgem klasastem socvetju. Razmnožuje se vegetativno, z živicami (69). Vsebuje 0,5–4 % eteričnega olja, ki se pridobiva iz svežih, v času cvetenja nabranih nadzemnih delov rastline, s parno destilacijo. Glavne spojine, prisotne v eteričnem olju, so mentol (30–55 %; slika 16), menton (14–32 %; slika 17), limonen (1–5 %), cineol (3,5–14 %), mentofuran (1–9 %), izomenton (1,5–10 %), mentil acetat (2,8–10 %), pulegon (do 4 %) in karvon (do 1 %) (31).



Slika 16: Mentol (70)

Slika 17: Menton (70)

Uporaba:

Eterično olje poprove mete tradicionalno uporabljamo za lajšanje kašlja in simptomov prehlada, lajšanje lokalizirane bolečine v mišicah ter za ublažitev srbečice kože (46). V preglednici IX smo zbrali priporočeno odmerjanje in načine uporabe eteričnega olja glede na indikacije.

Preglednica IX: Priporočeno odmerjanje in načini uporabe eteričnega olja poprove mete glede na indikacije (46).

Lajšanje kašlja in simptomov prehlada			
	dermalno	inhalacija	oralno
otroci 4–10 let	poltrdni pripravki 2–10 %, vodno-etanolni pripravki 2–4 %, do 3x na dan nanesti na prsi ali hrbet		
otroci 10–12 in mladostniki 12–16 let	poltrdni pripravki 5–15 %, vodno-etanolni pripravki 3–6 %, do 3x na dan nanesti na prsi ali hrbet		
odrasli	poltrdni in oljni pripravki 5–20 %, vodno-etanolni pripravki 5–10 %, mazila za nos 1–5 %, do 3x na dan nanesti na prsi ali hrbet	2–4 kapljice eteričnega olja v 250 mL vrele vode, do 3x dnevno	2–3 kapljice (0,08–0,12 mL) v obliki pastil ali oralnih pršil, 3–4x na dan
Lajšanje lokalizirane bolečine v mišicah in kožne srbečice			
otroci 4–10 let	poltrdni pripravki 2–10 %, vodno-etanolni pripravki 2–4 %, do 3x na dan nanesti na prizadeto področje		
otroci 10–12 in mladostniki 12–16 let	poltrdni pripravki 5–15 %, vodno-etanolni pripravki 3–6 %, do 3x na dan nanesti na prizadeto področje		

Preglednica IX (nadaljevanje)

Lajšanje lokalizirane bolečine v mišicah in kožne srbečice			
odrasli	poltrdni in oljni pripravki 5–20 %, vodno-etanolni pripravki 5–10 %, mazila za nos 1–5 %, do 3x na dan nanesti na prizadeto področje.		

Za otroke med 2. in 4. letom starosti uporaba eteričnega olja ni priporočljiva. Eterično olje lahko za lajšanje kašlja in simptomov prehlada uporabljamo 2 tedna, za lajšanje bolečine v mišicah in blaženje kožne srbečice pa ne več kot 3 mesece (46).

Delovanje, mehanizem delovanja:

V študiji na izoliranem sapniku morskega prašička so proučevali **spazmolitično delovanje** eteričnega olja, ki je v obliki 1 % emulzije izkazovalo relaksacijske učinke na gladke mišice, preko vpliva na zmanjšan prehod kalcijevih ionov skozi kalcijeve kanale v celico. Prav tako eterično olje nekompetitivno zavira s serotoninom in substanco P inducirano krčenje gladkih mišic. Pri poskusih na anesteziranih psih so proučevali vpliv eteričnega olja na proizvodnjo in iztekanje žolča v črevo. Po infuziji 0,06 g/kg TM mentola so opazili **holeretično delovanje**, saj se je povečala sekrecija žolča, ki je iztekal preko vstavljenе kanile. V drugih študijah na živalih so ugotovili, da eterično olje inducira od odmerka odvisno **holagogeno delovanje** preko relaksacije Oddijevega sfinktra, kar omogoči pospešeno iztekanje žolča v črevo. **Karminativno delovanje** eteričnega olja je posledica lažje sprostitve plinov iz želodca in črevesja, zaradi relaksacijskega učinka na ezofagealni sfinkter in protimikrobnega delovanja v črevesju (31). **Virucidno delovanje** eteričnega olja so proučevali v *in vitro* študiji na virusih *Herpes simplex* tip 1 in 2 (HSV-1, HSV-2). Eterično olje so razredčili z etanolom in ga v ne-toksični koncentraciji 0,01 % dodali v medij celične kulture (celice RC-37). Viruse in celice so pred infekcijo ločeno inkubirali z eteričnim oljem, prav tako pa tudi po združitvi med adsorpcijo in po penetraciji virusov v celice. Vse eksperimente so izvedli vzporedno z aciklovirjem za testiranje primernosti

metode in jih nato primerjali s kontrolo. Etanol ni imel učinka na virusne titre in ni izkazoval toksičnih učinkov na celice. Pri netoksični koncentraciji eteričnega olja 0,01 % so se titri virusov HSV-1 in HSV-2 zmanjšali za 82 % in 92 %. Višje koncentracije eteričnega olja so zmanjšale virusne titre za več kot 90 %. Eterično olje je na viruse delovalo pred adsorpcijo, torej je izkazovalo direktne učinke na viruse (83). V poskusih na zajcih so ugotovili, da mentol zmanjša specifično gostoto sluzi v dihalih s stimulacijo celic, ki izločajo mukus, in tako **olajša izkašljevanje** (84). Topikalna aplikacija eteričnega olja na mestu nanosa povzroči dolgotrajen hladilni učinek zaradi stimulacije receptorjev, občutljivih na hladno, ter tako deluje **analgetično** (46).

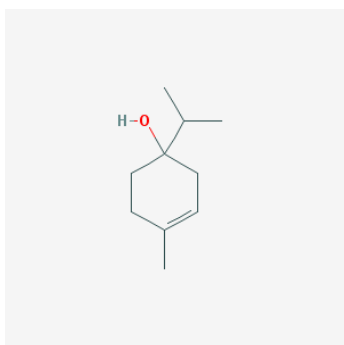
Toksičnost in posebna opozorila:

V študijah toksičnosti na podganah so po peroralnih odmerkih 40 in 100 mg/kg TM/dan eteričnega olja ter 80 in 160 mg/kg TM/dan pulegona ugotovili, da **inducirata nastanek lezij v možganih**. Ko so v drugi študiji podganam 28 dni aplicirali pulegon v odmerku 80 in 160 mg/kg TM/dan, so opazili **histopatološke spremembe jeter (vakuolizacija) in možganov**. Za mehanizem delovanja je odgovorna metabolična pretvorba pulegona v mentofuran in ostale reaktivne metabolite, ki so hepatotoksini. Na živalskih modelih so ocenili tudi peroralno toksičnost mentona. V odvisnosti od odmerka so opazili **zmanjšanje plazemskega kreatinina in povečanje alkalne fosfataze ter bilirubina**. Pri testiranju genotoksičnosti eteričnega olja z uporabo dveh validiranih testov, kot sta Amesov test in mutacijski test timidin kinaze na mišjih limfomskih celicah, niso uspeli dokazati genotoksičnih učinkov. Šibko genotoksično delovanje eteričnega olja so ugotovili s pomočjo drugih, nevalidiranih testov. Študije imunotoksičnosti, karcinogenosti in teratogenosti so pomanjkljive in dajejo negativne rezultate (31).

Uporaba eteričnega olja je kontraindicirana za otroke, mlajše od dveh let, saj lahko mentol inducira refleksno apnejo in laringospazem, ter za otroke z zgodovino epileptičnih napadov. Prav tako je uporaba kontraindicirana za osebe z znano preobčutljivostjo na eterično olje ali mentol. Nosečnice in doječe matere naj se uporabi eteričnega olja izogibajo. Najpogostejši neželeni učinki uporabe so preobčutljivostne reakcije. Predoziranje lahko povzroči omotico, slabost, zmedenost, mišično šibkost, dvojni vid, drisko, rektalne razjede, epileptični napad, apnejo, aritmije, ataksijo in izgubo zavesti (46).

4.3.3 ETERIČNO OLJE ČAJEVCA

Z izrazom »čajevca« poimenujemo vrste rodu *Leptospermum* in *Melaleuca*, ki spadajo v družino mirtovk (*Myrtaceae*). Najbolj znan in ekonomsko najpomembnejši je avstralski čajevca, ki mu pravimo tudi čajna mirta ali čajno drevo (*Melaleuca alternifolia* (Maiden in Betch) Cheel) (26). Izvira iz močvirnatih predelov vzhodne Avstralije, danes pa ga gojijo tudi v Afriki, Indiji in na Kitajskem. Je zimzeleno drevo, ki v višino zraste do 7 m. Listi so razdeljeni, celorobi in podobni iglicam, cvetovi pa majhni, kremno bele barve in razporejeni v 3–5 cm dolgih klasih. Eterično olje se večinoma nahaja v žlezah na listih, pridobivajo pa ga s postopkom parne destilacije listov in vejic (85). Glavne spojine, prisotne v eteričnem olju, so terpinen-4-ol (vsaj 30 %; slika 18), γ -terpinen (10–28 %), α -terpinen (5–13 %), terpinolen (1,5–5 %), 1,8-cineol (največ 15 %), α -terpineol (1,5–8 %), p-cimen (0,5–12 %), α -pinen (1–6 %), limonen (0,5–4 %), sabinen (največ 3 %) in aromadendren (največ 7 %) (74).



Slika 18: Terpinen-4-ol (70)

Uporaba:

Eterično olje čajevca tradicionalno uporabljamo za hitrejše celjenje površinskih ran, pri pikih žuželk, za zdravljenje manjših ognojkov (akne in turi), pri glivičnih okužbah prstov in stopal ter za blaženje vnetij ustne sluznice (47). V preglednici X smo zbrali priporočeno odmerjanje in načine uporabe eteričnega olja glede na indikacije.

Preglednica X: Priporočeno odmerjanje in načini uporabe eteričnega olja čajevca glede na indikacije (47).

Celjenje površinskih ran, blaženje pikov insektov			
mladostniki, odrasli in starejši	0,03–0,07 mL eteričnega olja s pomočjo vatirane palčke 1–3x dnevno nanesti na prizadeto področje	0,5–10 % tekoče pripravke 1–3x dnevno nanesti na prizadeto področje	
Zdravljenje manjših ognojkov			
mladostniki, odrasli in starejši	10 % tekoče oljne ali poltrdne pripravke 1–3x dnevno nanesti na prizadeto področje	0,7–1 mL eteričnega olja je potrebno zmešati s 100 mL mlačne vode in s tem prepojiti oblogo ter jo nanesti na področje z aknami	nerazredčeno eterično olje s pomočjo vatirane palčke 2–3x dnevno nanesti na akne
Zdravljenje glivičnih okužb prstov in stopal (atletsko stopalo)			
mladostniki, odrasli in starejši	10 % tekoče oljne ali poltrdne pripravke 1–3x dnevno nanesti na prizadeto področje	0,17–0,33 mL eteričnega olja je potrebno dati v primerno količino mlačne vode, da pokrije stopala, in jih v njej namakati 5–10 min/dan	nerazredčeno eterično olje s pomočjo vatirane palčke 2–3x na dan nanesti na področje z glivicami
Zdravljenje blažjih vnetij ustne sluznice			
mladostniki, odrasli in starejši	0,17–0,33 mL eteričnega olja je potrebno dati v 100 mL vode in s tem večkrat na dan izpirati usta		

Za otroke, mlajše od 12 let, uporaba ni priporočljiva. Eterično olje lahko za hitrejše celjenje ran uporabljamo 1 teden, za zdravljenje ognojkov in glivic na stopalih 1 mesec, za lajšanje vnetja ustne sluznice pa 5 dni (47).

Delovanje, mehanizem delovanja:

Eterično olje je v *in vitro* poskusih izkazovalo širok spekter **antibakterijskega delovanja**. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) so določili za številne bakterije, kot so *Staphylococcus aureus* (vključujoč MRSA) (0,12–0,5 % v/v), *Streptococcus spp.* (0,3–0,12 %), vankomicin-rezistentni enterokok (VRE) (0,5–1 %), *Acinetobacter*

baumannii (0,06–1 %), *Escherichia coli* (0,12–0,25 %) in *Klebsiella pneumoniae* (0,12–0,5 %). Pri testiranju antibakterijskega delovanja eteričnega olja na laktobacilih in mikroorganizmih, ki povzročajo bakterijsko vaginozo, so ugotovili, da so laktobacili znatno bolj odporni proti eteričnemu olju kot bakterije, ki povzročajo vaginozo. To omogoča formulacijo produktov, ki selektivno zavirajo nekatere mikroorganizme in imajo hkrati minimalen vpliv na komenzalne laktobacile (26). V študiji na sevih *S. aureus* ATCC 9144 so proučevali mehanizem delovanja eteričnega olja in treh njegovih komponent, 1,8-cineola, terpinen-4-ola in α -terpineola. Ko so bakterije izpostavili testnim spojinam pri MIK in dvakratni MIK, so ugotovili zmanjšanje viabilnosti bakterij, najbolj znatno pri izpostavljenosti terpinen-4-olu in α -terpineolu. Z merjenjem optične gostote pri 620 nm so ugotovili, da nobena izmed spojin ni povzročila lize bakterij, vendar pa so te postale občutljive za sledečo avtolizo. Bakterije, ki so bile izpostavljene terpinen-4-olu, so proučevali še pod elektronskim mikroskopom in opazili formacijo mezosomov in izgubo citoplazemske vsebine. Raziskovalci so zaključili, da eterično olje preko delovanja na citoplazemsko membrano prepreči njeno zaščitno funkcijo (86). **Protivirusno delovanje** eteričnega olja so proučevali na virusih *Herpes simplex* (HSV), ki so jih inkubirali z različnimi koncentracijami eteričnega olja in z njimi nato okužili celice. Po štirih dneh so določili koncentracijo, ki je za 50 % zavrla nastanek plakov, in sicer za HSV-1 0,0009 % ter za HSV-2 0,0008 %, relativno glede na kontrolo. Pri višjih koncentracijah eteričnega olja (0,003 %) so se virusni titri zmanjšali za 98,2 % pri HSV-1 in 93,0 % pri HSV-2. Največji učinek je eterično olje imelo direktno na viruse še pred okužbo celice. Eterično olje ima učinek tudi na virus influence A/PR/8, podtip H1N1, saj inhibirno vpliva na replikacijo virusov. Glavne delujoče komponente so terpinen-4-ol, terpinolen in α -terpineol (26). V *in vitro* študiji so proučevali **protiglivično delovanje** eteričnega olja proti *Candidi albicans* in ostalim vrstam kandidate. Za vrsto *Candida albicans* so določili minimalno fungicidno koncentracijo (MFK) 0,25 %, za ostale vrste kandidate pa 0,5 % (26). Mehanizem protiglivičnega delovanja eteričnega olja in njegovih komponent so ugotavljali na *Candidi albicans*, *C. glabrata* in na *Saccharomyces cerevisiae*, ki so jih za 6 ur inkubirali z različnimi koncentracijami eteričnega olja ali njegovih komponent. Ugotovili so, da se pri koncentracijah med 0,25 in 1 % eteričnega olja ali komponent spremenita tako permeabilnost kot fluidnost membrane, kar ogrozi delovanje funkcij membrane v celici (87). Poleg antibakterijskega, protivirusnega in protiglivičnega delovanja eteričnega olja so v študijah proučevali tudi **delovanje na praživali**. Pri koncentraciji 403 mg/mL in

0,5 mg/mL so opazili 50 % zmanjšanje rasti protistov *Leishmania major* in *Trypanosoma brucei*. Pri koncentraciji 300 mg/mL pa je eterično olje povzročilo smrt vseh celic praživali *Trichomonas vaginalis* (26). Potencialno **antitumorno delovanje** eteričnega olja so proučevali na humanih melanomskih celicah M14 WT in njihovih sorodnih M14 adriamicin-rezistentnih celicah, ki so bile izpostavljene različnim koncentracijam eteričnega olja od 0,005 % do 0,03 %. Eterično olje in njegova glavna komponenta terpinen-4-ol sta inducirala od kaspaze odvisno apoptozo obeh vrst melanomskih celic preko interakcije s plazemsko membrano in zmanjšanjem reorganizacije membranskih lipidov (88). Nekatere spojine v eteričnem olju so v študijah delovale tudi **antioksidativno**, predvsem α -terpinen, α -terpinolen in γ -terpinen (26).

Toksičnost in posebna opozorila:

Eterično olje in njegova glavna komponenta terpinen-4-ol v Amesovih preskusih na sevih *Salmonella typhimurium* z in brez metabolne aktivacije nista delovala mutageno. Z uporabo *in vitro* testa mikro jeder ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na humanih limfocitih, pri koncentraciji eteričnega olja 95 μ g/mL do 365 μ g/mL niso opazili povečanega števila mikro jeder, niti povečanega števila kromosomskih aberacij. Prav tako niso opazili povečanega števila mikro jeder pri *in vivo* testu mikro jeder na miših, ki so jim predhodno peroralno aplicirali 100, 1350 in 1750 mg/kg TM eteričnega olja. Razpoložljivi podatki o genotoksičnosti navajajo **nizek genotoksični potencial** α -terpineola in γ -terpinena na bakterijskih in sesalskih testnih sistemih. α -terpineol je na sevu *Salmonella typhimurium* TA102 deloval rahlo mutageno, γ -terpinen pa klastogeno pri testiranju na humanih limfocitih (test komet), saj je pri koncentraciji 0,2 mM inducirал poškodbe DNA (26). V dveh študijah na zajcih so proučevali vpliv eteričnega olja po aplikaciji na nepoškodovano kožo. V prvi študiji so 100 % eterično olje nanесли na 4×4 cm oblič in ga nato aplicirali na zajčjo kožo ter pustili delovati 4 ure. Po 60 minutah so opazili, da eterično olje deluje blago dražilno, po 24 in 48 urah močno dražilno, po 72 urah zmerno dražilno in po 7 oziroma 14 dneh blago dražilno. Koža se je povrnila v normalno stanje po 21 dneh od aplikacije. V drugi študiji so 12,5–75 % eterično olje nanесли na okluziven oblič ter ga nato aplicirali na nepoškodovano zajčjo kožo za 4 ure. Stanje kože so opazovali 14 dni in ugotovili, da 75 % eterično olje deluje blago do zmerno dražilno, 50 % minimalno dražilno, 12,5–25 % pa ne deluje dražilno (89). Rezultati študije na lokalnih limfnih vozlih na miših kažejo, da ima eterično olje blag potencial, da izzove preobčutljivostne reakcije.

Višji potencial ima eterično olje, ki je bilo izpostavljeno procesu oksidacije zaradi nepravilnega shranjevanja (26).

Uporaba eteričnega olja med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva, za osebe, preobčutljive na komponente eteričnega olja, pa kontraindicirana. Če se pri uporabi na koži pojavi izpuščaj, je potrebno takoj prenehati z uporabo. Eteričnega olja se ne sme zaužiti ali inhalirati ter nanašati na ušesa ali oči. Shranjevati ga je potrebno v zrakotesnih vsebnikih, zaščitene pred svetlobo in toploto, da se izognemo nastajanju oksidativnih produktov, ki imajo večji potencial, da izzovejo preobčutljivostne reakcije. Najpogostejši neželeni učinki uporabe eteričnega olja se kažejo kot srbenje kože, pekoč občutek, draženje, srbenje, eritem in edem. Predoziranje pri oralni uporabi lahko vodi v mišično šibkost in depresijo centralnega živčnega sistema (47).

4.4 OCENA VARNOSTI PREGLEDANIH IZDELKOV

Varnost pregledanih izdelkov smo ocenili na podlagi pregleda literature o eteričnih oljih, ki se nahajajo v izdelkih in smo jih podrobneje predstavili v poglavjih 4.2 in 4.3. Osredotočili smo se na podatke iz toksikoloških študij, zbrali možne neželene učinke, predvsem pa smo se oprli na znanstvena mnenja Odbora za zdravila rastlinskega izvora o posameznem eteričnem olju. V prilogi 8 smo zbrali vse pregledane izdelke s pripadajočimi eteričnimi olji, njihovim terapevtskim učinkom, zaradi katerega se nahajajo v izdelku, in s križci ocenili njihovo varnost ter navedli vzroke za takšno odločitev. Izdelke smo opredelili kot varne (X X X), manj varne (X X) in najmanj varne (X). Z rdečo barvo smo označili izdelke, ki so namenjeni izključno ali tudi za uporabo pri otrocih in bili posebej pozorni na vsebovana eterična olja, saj so otroci poleg nosečnic in doječih mater najbolj občutljiva skupina za neželene učinke in toksičnost eteričnih olj. V preglednici XI smo zbrali izdelke, ki smo jih ocenili kot najmanj varne, in navedli mnenja HMPC-ja, na podlagi katerih smo izdelke razvrstili v to skupino.

Preglednica XI: Izdelki, ki smo jih ocenili kot najmanj varne, in mnenja HMPC-ja, na podlagi katerih smo izdelke razvrstili v to skupino.

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporabniki izdelka	Mnenje HMPC-ja	Vir
Nasorelax, mazilo	eterično olje modrega evkalipta	- za dojenčke in otroke do 6 let - za odrasle	za eterično olje modrega evkalipta je uporaba za otroke, mlajše od 30 mesecev kontraindicirana, saj lahko 1,8-cineol inducira refleksni laringospazem	(35)
	eterično olje gorskega bora			
	eterično olje obmorskega bora			
Lekobeba, vetrovne kapljice, peroralne kapljice	eterično olje janeža	- za novorojenčke in dojenčke	uporaba eteričnih olj janeža in komarčka je za osebe, mlajše od 18 let, kontraindicirana, zaradi vsebnosti estragola. Eterično olje poprove mete je kontraindicirano za otroke, mlajše od dveh let, zaradi možnosti pojava apneje in refleksnega laringospazma	(31, 38, 39)
	eterično olje plodov navadnega komarčka	- za otroke do 20 kg - za otroke 20–40 kg		
	eterično olje kumine	- za otroke 40–60 kg		
	eterično olje poprove mete	- za odrasle 40–60 kg - za odrasle nad 60 kg		
Bronhamil bimbi, peroralna suspenzija	eterično olje rdečega bora	- za dojenčke od 6. meseca do 1 leta	za eterično olje modrega evkalipta je uporaba za otroke, mlajše od 30 mesecev, kontraindicirana, saj lahko 1,8-cineol inducira refleksni laringospazem	(35)
	eterično olje vrtnega timijana	- za otroke od 1 do 3 let		
	eterično olje modrega evkalipta	- za otroke od 4. leta dalje		

Preglednica XI (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporabniki izdelka	Mnenje HMPC-ja	Vir
Golanil Junior, oralno pršilo	eterično olje vrtnege timijana	- za otroke in mladostnike	uporaba eteričnega olja žajblja ni priporočljiva za osebe, mlajše od 18 let, zaradi visoke vsebnosti tujona, ki v visokih odmerkih lahko izzove epileptični napad	(59)
	eterično olje žajblja			
Bebival, mazilo	eterično olje modrega evkalipta	- za dojenčke in otroke	za eterično olje modrega evkalipta je uporaba za otroke, mlajše od 30 mesecev, kontraindicirana, saj lahko 1,8-cineol inducira refleksni laringospazem	(35)
	eterično olje prave sivke			
	eterično olje rdečega bora			

Eterična olja v izdelkih, ki smo jih ocenili kot najmanj varne, so v teh prisotna v zelo nizkih koncentracijah. Uporaba eteričnih olj janeža in plodov navadnega komarčka je pri otrocih, nosečnicah in doječih materah sporna predvsem zaradi vsebnosti estragola in *trans*-anetola. Estragol je v več toksikoloških študijah na miših deloval karcinogeno, vendar pa se tveganje za pojav toksičnih učinkov bistveno zmanjša pri nižjih odmerkih eteričnega olja. Glavna metabolna pot estragola pri nizkih odmerkih je preko O-demetilacije z nastankom ogljikovega dioksida kot končnega metabolita. Pri zelo visokih odmerkih prevladuje 1-hidroksilacija, kjer je končen metabolit 1-hidroksiestragol, ki je v študijah na miših deloval kot močan karcinogen. *Trans*-anetol je v *in vitro* študijah in v poskusih na brejih podganjih samicah izkazoval od odmerka odvisno estrogensko aktivnost in anti-implantacijsko delovanje, vendar pa ti podatki niso relevantni, saj so predpisani odmerki za uporabo pri ljudeh bistveno manjši (38, 39). Eterično olje žajblja vsebuje visok

delež tujona, ki v visokih koncentracijah lahko izzove epileptični napad, saj deluje kot zaviralec GABA-odvisnih kloridnih kanalov. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in toksičnosti za dolgotrajno uporabo HMPC ni pripravil monografije Skupnosti, vendar pa v poročilu o oceni eteričnega olja žajblja navaja, da v primeru, ko uporabnik sledi navodilu priporočene uporabe eteričnega olja, pri peroralni ali oralni uporabi ne pričakujemo resnih neželenih učinkov ali toksičnosti (59). Eterični olji poprove mete in modrega evkalipta sta problematični pri majhnih otrocih predvsem pri vdihavanju oziroma inhaliranju, saj lahko pride do pojava refleksnega laringospazma in apneje (31, 35). Glede na znanstvena mnenja HMPC-ja o eteričnih oljih, prisotnih v omenjeni izdelki le-ti niso primerni za uporabo pri otrocih.

V skupino najbolj varnih izdelkov smo razvrstili izdelke, ki vsebujejo eterična olja navadnega rožmarina, prave sivke, bora, baldrijana, modrega evkalipta in v enem primeru tudi čajevca ter so namenjeni izključno odraslim. Vsa omenjena eterična olja razen čajevca imajo zelo visok LD₅₀, malo neželenih učinkov in nizko toksičnost glede na toksikološki profil. Za eterično olje čajevca je v poročilu o oceni HMPC-ja navedeno, da če ga uporabljamo le zunanje in v priporočenih odmerkih, je uporaba eteričnega olja varna, nikakor pa eterično olje čajevca ni primerno za peroralno aplikacijo. Preobčutljivostne reakcije se pojavijo predvsem pri uporabi eteričnega olja, ki zaradi nepravilnega shranjevanja oksidira, sicer pa so redke (26). Izdelek z eteričnim oljem čajevca, ki smo ga uvrstili v skupino najbolj varnih, je namenjen za aplikacijo na noht, in sicer za preprečevanje razrasti glivic.

Na podlagi zbranih podatkov o možnih neželenih učinkih, pregleda podatkov iz toksikoloških študij in proučevanja ostale literature lahko zaključimo, da je tveganje za pojav neželenih in toksičnih učinkov pri uporabi izdelkov z eteričnimi olji na slovenskem trgu majhno, saj so eterična olja v izdelkih prisotna v zelo nizkih koncentracijah v primerjavi z uporabljenimi koncentracijami v toksikoloških študijah. Najpogosteje se kot neželeni učinki pojavijo draženje kože ali alergijske reakcije, predvsem pri nepravilnih pogojih shranjevanja izdelkov. Za občutljive skupine, kot so otroci, nosečnice in doječe matere, je priporočljivo, da se uporabi eteričnih olj izogibajo.

5 SKLEP

V magistrski nalogi smo z določitvijo eteričnih olj v izdelkih, ki so prisotni na slovenskem trgu, in s pregledom literature prišli do naslednjih zaključkov:

- Na slovenskem trgu je malo izdelkov, v katerih so eterična olja vsebovana kot glavni nosilci delovanja izdelka. Kozmetičnih izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, je zelo veliko, vendar so le-ta dodana kot konzervansi ali dišave.
- V pregledanih izdelkih sta bili najpogosteje zastopani eterični olji modrega evkalipta in poprove mete. Sledijo jima eterično olje čajevca, belega čajevca, vrtnega timijana, prave sivke, navadnega rožmarina, gorskega bora, plodov navadnega komarčka, rdečega bora, cvetov dišečega klinčevca, janeža, obmorskega bora, kumine, baldrijana, žajblja, limone in v najmanjšem deležu eterično olje navadnega brina.
- Ugotovili smo, da 60 % pregledanih izdelkov vsebuje eno eterično olje in tako zavrnilo hipotezo, da so eterična olja v izdelkih prisotna v kombinacijah (dve eterični olji ali več). V povprečju izdelki vsebujejo 1,73 eteričnega olja.
- Pregledani izdelki se nahajajo v kar 15 različnih oblikah, največ pa jih je v obliki mazil, gelov, pršil in kapljic. Glede na agregatno stanje lahko med tekoče oblike uvrstimo 40 % izdelkov, med poltrdne 36,7 % izdelkov in med trdne 23,3 % izdelkov. Rezultati so v skladu z našo hipotezo, da je največ izdelkov, ki vsebujejo eterična olja, v tekočih oblikah zaradi samih lastnosti eteričnih olj, vendar pa je vzorec pregledanih izdelkov premajhen, da bi lahko potrdili hipotezo za vse tovrstne izdelke na slovenskem trgu.
- Izdelke z eteričnimi olji uporabljamo za širok spekter indikacij, saj smo pri pregledu 30 izdelkov zasledili kar 13 različnih indikacij. Potrdili smo hipotezo, da izdelke z eteričnimi olji najpogosteje uporabljamo za blaženje simptomov pri prehladnih obolenjih (30 % pregledanih izdelkov).

- Na podlagi zbranih toksikoloških podatkov iz predkliničnih študij smo kot potencialno najbolj toksična eterična olja opredelili eterično olje plodov navadnega komarčka, janeža, žajblja in eterično olje cvetov dišečega klinčevca. Kot najbolj varna smo določili eterično olje modrega evkalipta, poprove mete in vrtnega timijana, saj izkazujejo nizko toksičnost v predkliničnih študijah in imajo največje dnevne peroralne odmerke. Potrdili smo hipotezo, da imajo najpogosteje uporabljena eterična olja v pregledanih izdelkih najmanj neželenih učinkov, oziroma so najbolj varna.
- V izdelkih, ki so namenjeni za uporabo pri otrocih, smo najpogosteje zasledili eterična olja vrtnega timijana, modrega evkalipta in bora. Zavrnili smo hipotezo, da izdelki, namenjeni otrokom, vsebujejo bolj varna eterična olja, saj smo med tovrstnimi izdelki zasledili tudi eterična olja žajblja, plodov navadnega komarčka in janeža, ki smo jih opredelili kot najbolj toksična.
- Mazilo Nasorelax, peroralne kapljice Lekobeba, peroralna suspenzija Bronhamil bimbi, oralno pršilo Golanil junior in mazilo Bebival niso primerni za otroke, saj vsebujejo eterična olja janeža, komarčka, poprove mete in modrega evkalipta, ki so po mnenju HMPC-ja zanje kontraindicirana ter eterično olje žajblja, katerega uporaba za osebe, mlajše od 18 let ni priporočljiva.
- Eterična olja so v pregledanih izdelkih prisotna v zelo nizkih koncentracijah v primerjavi z uporabljenimi koncentracijami v toksikoloških študijah, zato je tveganje za pojav neželenih in toksičnih učinkov ob uporabi teh izdelkov majhno. Občutljive skupine ljudi, kot so otroci, nosečnice in doječe matere, se morajo uporabi eteričnih olj izogibati.

6 LITERATURA

1. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije: Napotki glede področja prehranskih dopolnil v Republiki Sloveniji in skladnosti tovrstnih izdelkov z veljavno zakonodajo, 2014, http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_2014/napotki_s_podrocja_prehranskih_dopolnil_2015.pdf, nazadnje dostopano 14.3.2017
2. Pravilnik o prehranskih dopolnilih, 2013, Uradni list Republike Slovenije, 66: 7938 - 7940
3. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke: Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh, oktober 2014, http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Opredelitev_izdelkov/smernice-nacionalne.pdf, nazadnje dostopano 3.5.2018
4. Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano Republike Slovenije, Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin: Prehranske in zdravstvene trditve, http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zivila/prehranske_in_zdravstvene_trditve/, nazadnje dostopano 15.3.2017
5. Zakon o zdravilih, 2014, Uradni list Republike Slovenije, 17: 1894 - 1943
6. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke: Zdravila rastlinskega izvora, 2014, <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/zdravila-rastlinskega-izvora/>, nazadnje dostopano 20.3.2017
7. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora, 2006, Uradni list Republike Slovenije, 55: 5955 - 5959
8. European Medicines Agency: Herbal medicinal products, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf, nazadnje dostopano 20.3.2017

9. Zakon o lekarniški dejavnosti, 2016, Uradni list Republike Slovenije, 85: 12731 - 12750
10. Zakon o medicinskih pripomočkih, 2009, Uradni list Republike Slovenije, 98: 13005 - 13019
11. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke: Splošno o medicinskih pripomočkih, <http://www.jazmp.si/medicinski-pripomocki/splosno-o-medicinskih-pripomockih/>, nazadnje dostopano 22.3.2017
12. Uredba Evropskega parlamenta in Sveta 1223//2009/ES o kozmetičnih izdelkih, 2009, Uradni list Evropske unije, L 342: 59 - 209
13. RS, Ministrstvo za zdravje, urad RS za kemikalije: Kozmetični proizvodi, http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/kozmeticni_proizvodi/, nazadnje dostopano 27.3.2017
14. RS, Ministrstvo za zdravje, urad RS za kemikalije: Eterična olja, http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/kozmeticni_proizvodi/etericna_olja/, nazadnje dostopano 4.5.2018
15. Raut J S, Karuppayil S M: A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products*, 2014; 62: 250 - 264
16. Dima C, Dima S: Essential oils in foods: extraction, stabilization and toxicity. *Current Opinion in Food Science*, 2015; 5: 29 - 35
17. El Asbahani A, Miladi K, Badri W, Sala M, Ait Addi E H, Casabianca H, El Mousadik A, Hartmann D, Jilale A, Renaud F N R, Elaissari A: Essential oils: From extraction to encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015; 483: 220 - 243
18. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M: Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology*, 2008; 46: 446 - 475
19. Schmidt E. Production of Essential Oils. In: Husnu Can Baser K, Buchbauer G, editors. *Handbook of Essential Oils: Science, Technology and Applications*. Boca Raton: CRC Press; 2009. p. 83 – 118

20. Adams T B, Taylor S V. Safety Evaluation of Essential Oils: A Constituent-Based Approach. In: Husnu Can Baser K, Buchbauer G, editors. Handbook of Essential Oils: Science, Technology and Applications. Boca Raton: CRC Press; 2009. p. 194
21. Sudekum M, Poppenga R H, Raju N A, Braselton W E: Pennyroyal oil toxicosis in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1992; 200: 817 - 818
22. Gordon W P, Forte A J, Mac Murtry R J, Gal R J, Nelson S D: Hepatotoxicity and pulmonary toxicity of Pennyroyal oil and its constituent terpenes in the mouse. Toxicology and Applied Pharmacology, 1982; 65: 413 - 424
23. Vigan M: Essential oils: renewal of interest and toxicity. European Journal of Dermatology, 2010; 20: 685 - 692
24. EMA, HMPC: Assessment report on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum and *Rosmarinus officinalis* L., folium, 2010: 1 - 31
25. EMA, HMPC: Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loefl. ex. L., aetheroleum, 2010: 1 - 19
26. EMA, HMPC: Assessment report on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum, 2014: 1 - 71
27. Hayes A J, Markovic B: Toxicity of Australian essential oil *Backhousia citriodora* (Lemon myrtle). Part 2. Absorption and histopathology following application to human skin. Food and Chemical Toxicology, 2003; 41: 1409 – 1416
28. Dweck A C: Toxicology of essential oils reviewed. Personal Care, 2009: 65 - 77
29. Dijoux N, Guingand Y, Bourgeois C, Durand S, Fromageot C, Combe C, Ferret P J: Assessment of the phototoxic hazard of some essential oils using modified 3T3 neutral red uptake assay. Toxicology in Vitro, 2006; 20: 480 - 489
30. Wikipedia: Median lethal dose, https://en.wikipedia.org/wiki/Median_lethal_dose, nazadnje dostopano 26.6.2017

31. EMA, HMPC: Assessment report on *Mentha x piperita* L., aetheroleum, 2008: 1 - 32
32. EMA, HMPC: Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos, 2012: 1 - 46
33. MedicalJane: Terpenes, <https://www.medicaljane.com/category/cannabis-classroom/terpenes/#introduction-to-terpenes>, nazadnje dostopano 8.7.2017
34. <http://keminfo.pef.uni-lj.si/etolja/kafra.htm>, nazadnje dostopano 8.7.2017
35. EMA, HMPC: Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R. T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R. T. Baker, aetheroleum, 2014: 1 - 38
36. Soledum 100 mg mehke gastrorezistentne kapsule, Smpc: [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/F34449C388C9FF82C12580660004BB/CB/\\$File/s-300002.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/F34449C388C9FF82C12580660004BB/CB/$File/s-300002.pdf), nazadnje dostopano 8.7.2017
37. <http://ayurvedicoils.com/tag/health-benefits-of-a-pinene>, nazadnje dostopano 8.7.2017
38. EMA, HMPC: Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller, 2008: 1 - 23
39. EMA, HMPC: Assessment report on *Pimpinella anisum* L., fructus and *Pimpinella anisum* L., aetheroleum, 2013: 1 - 25
40. Novak A. Dihala. In: Kreft S, Kočevar Glavač N, editors. *Sodobna fitoterapija, z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin*. 2. dop. izdaja. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. p. 137 - 144
41. EMA, HMPC: Assessment report on *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L. M. Perry, flos and *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L. M. Perry, floris aetheroleum, 2011: 1 - 26
42. Keshavarz A, Minaiyan M, Ghannadi A, Mahzouni P: Effects of *Carum carvi* L. (Caraway) extract and essential oil on TNBS-induced colitis in rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2013; 8: 1 - 8

43. EMA, HMPC: Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum, 2016: 1 - 67
44. EMA, HMPC: Public statement on *Salvia officinalis* L., aetheroleum, 2016: 1 - 2
45. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R. T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R. T. Baker, aetheroleum, 2014: 1 - 10
46. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum, 2007: 1 - 10
47. EMA, HMPC: European Union herbal monograph on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum, 2015: 1 - 8
48. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loefl. ex L., aetheroleum, 2010: 1 - 7
49. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum, 2012: 1 - 5
50. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum, 2010: 1 - 6
51. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *Vulgare* var. *vulgare*, aetheroleum, 2007: 1 - 5
52. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L. M. Perry, floris aetheroleum, 2011: 1 - 6
53. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., aetheroleum, 2013: 1 - 7
54. EMA, HMPC: European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., aetheroleum, 2015: 1 - 6
55. EMA, HMPC: European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., aetheroleum, 2016: 1 - 7

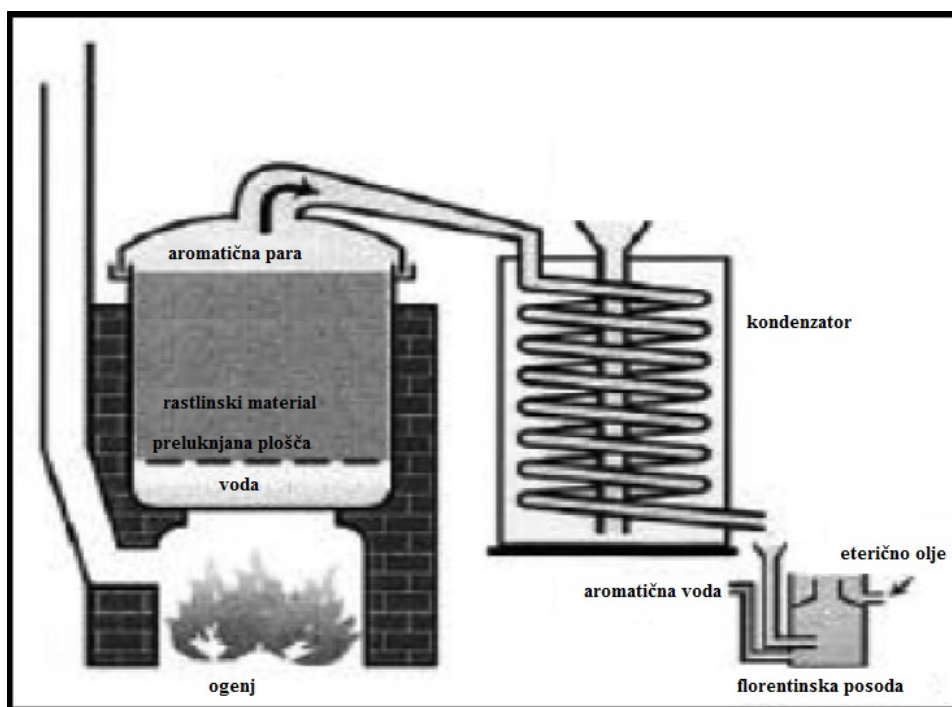
56. EMA, HMPC: Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., aetheroleum, 2010: 1 - 6
57. Lis-Balchin M: Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals, London, Chicago, Pharmaceutical Press, 2006: 231 – 234
58. Gorenjske lekarne: Eterično olje bora, https://lekarnagorenjske.si/si/galenski-izdelki/galenski-izdelki_2/izdelek/936/etericno-olje-bora, nazadnje dostopano 10.3.2018
59. EMA, HMPC: Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum, 2009: 1 - 39
60. MSDS for Rosemary oil – ScienceLab, <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924836>, nazadnje dostopano 17.6.2017
61. EMA, HMPC: Assessment report on *Carum carvi* L., fructus and *Carum carvi* L., aetheroleum, 2015: 1 - 22
62. EMA, HMPC: Assessment report on *Juniperus communis* L., aetheroleum, 2010: 1 - 17
63. TOXNET, HSDB: Juniper oil, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>, nazadnje dostopano 17.6.2017
64. Tisserand R, Young R: Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals, 2nd edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2014: 395 - 399
65. TOXNET, HSDB: ALPHA – PINENE, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~fEi8a4:1>, nazadnje dostopano 17.6.2017
66. TOXNET, HSDB: BETA – PINENE, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~fEi8a4:2>, nazadnje dostopano 17.6.2017
67. TOXNET, HSDB: LIMONENE, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~wyvFTA:1>, nazadnje dostopano 17.6.2017

68. MSDS – Lemon Essential Oil, https://www.essentialoilsoilsdirect.co.uk/lemon-citrus_limonum-essential_oil.html, nazadnje dostopano 17.6.2017
69. Štrukelj B, Slanc Može P. Prebavila. In: Sodobna fitoterapija, z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. 2. dop. izdaja. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. p. 262 – 264, 348 - 351
70. PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, nazadnje dostopano 12.7.2017
71. TOXNET, HSDB: CAMPHOR, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~u73Sy3:1>, nazadnje dostopano 12.7.2017
72. Halicioglu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinlioglu H: Toxicity of *Salvia officinalis* in a newborn and a child: An alarming report. *Pediatric Neurology*, 2011; 45: 259 - 260
73. Dhar S K: Anti-fertility activity and hormonal profile of trans-anethole in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1995; 39: 63 - 67
74. European Pharmacopoeia, 9. izdaja. Council of Europe, Strasbourg, 2016: 1248 - 1249, 1536 - 1537
75. Chainy G B N, Manna S K, Chaturvedi M M, Aggarwal B B: Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF-KB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. *Oncogene*, 2000; 19: 2943 - 2950
76. Wikipedia: Clove, <https://en.wikipedia.org/wiki/Clove>, nazadnje dostopano 27.12.2017
77. Reiter M, Brandt W: Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzheim Forsch*, 1985; 35: 408 - 414
78. Srivastava K C, Justesen U: Inhibition of platelet aggregation and reduced formation of thromboxane and lipoxygenase products in platelets by oil of cloves. *Prostaglandin Leukotriene Med*, 1987; 29: 11 - 18
79. Ghosh R, Nadiminty N, Fitzpatrick J E, Alworth W L, Slaga T J, Kumar A P: Eugenol causes melanoma growth suppression through inhibition of E2F1 transcriptional activity. *J Biol Chem*, 2005; 280: 5812 - 5819

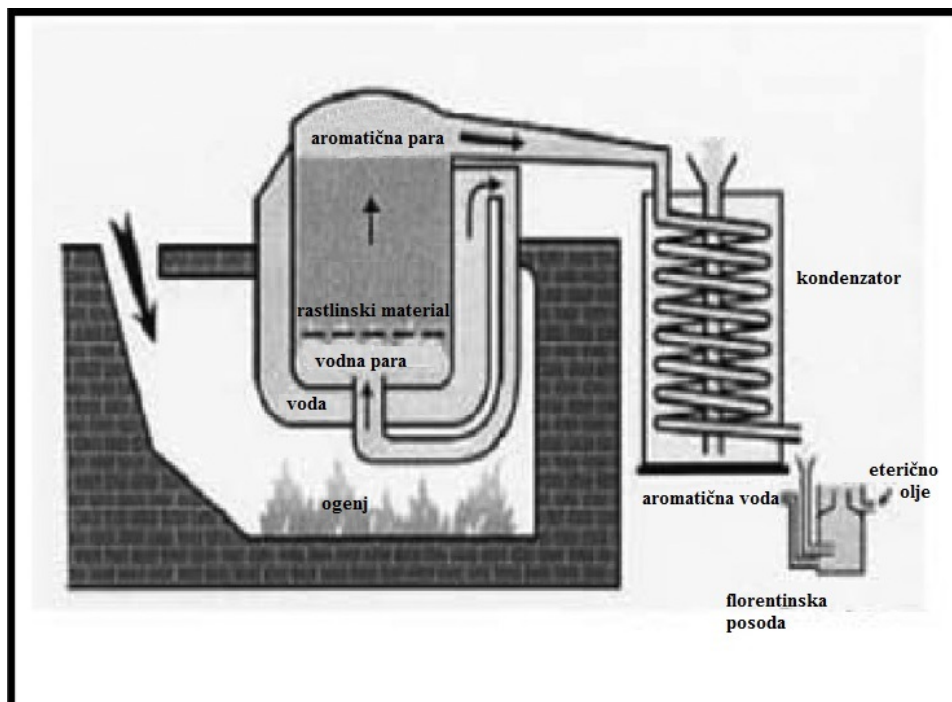
80. Maralhas A, Monteiro A, Martins C, Kranendonk M, Laires A, Rueff J, Rodrigues A S: Genotoxicity and endoreduplication including activity of the food flavouring Eugenol. *Mutagenesis*, 2006; 21: 199 - 204
81. Astani A, Reichling J, Schnitzler P: Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res*, 2010; 24: 673 - 679
82. Serafino A, Vallebona P S, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M: Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunol*, 2008; 9: 17 - 33
83. Dresser G K, Wachter V, Wong S, Wong H T, Bailey D G: Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 72: 247 - 55
84. Boyd E M, Sheppard E P: A bronchomucotropic action in rabbits from inhaled menthol and thymol. *Arch Int Pharmacodyn*, 1969: 162, N°1
85. Gorenjske lekarne: Čajevec, <http://www.gorenjske-lekarne.si/si/zdravilne-rastline/zr/39-cajevec>, nazadnje dostopano 10.2.2018
86. Carson C F, Mee B J, Riley T V: Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46 (6): 1914 – 1920
87. Hammer K A, Carson C F, Riley T V: Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53(6): 1081 – 1085
88. Calcabrini A, Stringaro A, Toccaceli L, Meschini S, Marra M, Colone M: Terpinen-4-ol, the main component of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil inhibits the in vitro growth of human melanoma cells. *J Invest Dermatol*, 2004; 122(2): 349 – 360
89. Scientific Committee on Consumer Products (SCCP). Opinion on Tea Tree Oil – SCCP/08438/04: European Commission, 7 December 2004

PRILOGE

Priloga 1: Shema aparature za destilacijo z vodo in vodno paro (prirejeno po 17).



Priloga 2: Shema aparature za parno destilacijo (prirejeno po 17).



Priloga 3: Seznam pregledanih zdravil brez recepta z eteričnimi olji.

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Indikacije	Možni neželeni učinki
Medis, Rosacta, krema	eterično olje navadnega rožmarina (<i>Rosmarinus officinalis</i>), 100 mg/g kreme	bolečine v mišicah in sklepih, motnje perifernega krvnega obtoka	preobčutljivost (kontaktni dermatitis in astma)
Galenski laboratorij Nova Gorica, Nasorelax, mazilo	eterično olje evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>) 14 mg/g mazila, eterično olje gorskega bora (<i>Pinus mugo Turra</i>) 14 mg/g mazila, eterično olje obmorskega bora (<i>Pinus pinaster Aiton</i>) 40 mg/g mazila	nahod, kašelj, prehlad, sinusitis	alergijske reakcije na koži
Galenski laboratorij Nova Gorica, Bronhopulmin, svečke	eterično olje gorskega bora (<i>Pinus mugo Turra</i>) 60 mg/svečko	produktiven in neproduktiven kašelj	
Galenski laboratorij Maribor, kapljice proti zobobolu, oralne kapljice	eterično olje cveta dišečega klinčevca (<i>Syzygium aromaticum</i>) 5 g/100 g raztopine	zobobol	

Priloga 4: Seznam pregledanih prehranskih dopolnil z eteričnimi olji.

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Esi, Karbofin forte, kapsule	eterično olje navadnega komarčka (<i>Foeniculum vulgare</i>) 1,3 mg/2 kapsuli, eterično olje janeža (<i>Pimpinella anisum</i>) 1mg/2 kapsuli, eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>) 1mg/2 kapsuli	ugodno delovanje pri prebavnih težavah (zaprtje, napenjanje)
Lekos kozmetika, Lekobeba, vetrovne kapljice, peroralne kapljice	eterično olje janeža (<i>Pimpinella anisum</i>) 0,045 mg/5 kapljic, eterično olje kumine (<i>Carum carvi</i>) 0,045 mg/5 kapljic, eterično olje komarčka (<i>Foeniculum vulgare</i>) 0,045 mg/5 kapljic, eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>) 0,045 mg/5 kapljic	ugodno delovanje pri prebavnih težavah (napenjanje, trebušni krči), spodbujanje apetita in izločanja prebavnih sokov
Pharmalife Research, Bronhamil bimbi, peroralna suspenzija	eterično olje rdečega bora (<i>Pinus sylvestris</i>) 3,75 mg/5 mL, eterično olje evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>) 3,75 mg/5 mL, eterično olje vrtnega timijana (<i>Thymus vulgaris</i>) 2,50 mg/5 mL	za blaženje suhega in mokrega kašlja
Soria Natural, Baldrijan XXI, kapsule	eterično olje baldrijana (<i>Valeriana officinalis</i>) 1,9 mg/ kapsulo	ugodno deluje pri blaženju stresa in nespečnosti

Priloga 4 (nadaljevanje)

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Nutratec, Glutenlys, tablete	eterično olje navadnega komarčka (<i>Foeniculum vulgare</i>) 1,5 mg/3 tablete	spodbujanje prebave, predvsem žit in žitnih izdelkov
Soria Natural, Ameriški slamnik kompleks, peroralne kapljice	eterično olje timijana (<i>Thymus vulgaris</i>) 13,5 mg/5mL	prispeva k podpori imunskega sistema
Soria Natural, Česen kompleks, peroralne kapljice	eterično olje timijana (<i>Thymus vulgaris</i>) 10,5 mg/3 mL	prispeva k podpori in krepitvi imunskega sistema
Soria Natural, Encijan kompleks, peroralne kapljice	eterično olje rožmarina (<i>Rosmarinus officinalis</i>) 8,4 mg/3 mL	ugodno deluje na prebavo

Priloga 5: Seznam pregledanih medicinskih pripomočkov z eteričnimi olji.

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Esi, Nodol obliži, dermalni obliži	eterično olje sivke (<i>Lavandula angustifolia</i>)	Okrepi krvni obtok, pospeši obnovo tkiv
Phytogarda, Sanagol Erisimo, oralno pršilo	eterično olje evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>), eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>)	pri razdraženem grlu, na sluznici ustvari zaščitni sloj
Farma - Derma, Proktis-m, svečke	Eterično olje belega čajevca (<i>Melaleuca caieput</i>) 2 mg/svečko	dodatna pomoč pri obnavljanju sluznice zadnjika, hemoroidih, vnetjih, razjedah in razpokah
Pharmalife Research, Nasalin, tekoče pršilo za nos	eterično olje modrikastega evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>), eterično olje rdečega bora (<i>Pinus sylvestris</i>), eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>)	uravnovesi delovanje sluznice, odpira nosno votlino, zaščiti sluznico pred draženjem
Farma - Derma, Cicatridina, vaginalne globule	eterično olje belega čajevca (<i>Melaleuca caieput</i>) 2 mg/globulo	pomaga pri obnavljanju atrofičnih in distrofičnih stanj vaginalne sluznice, ugodno vpliva pri starostni suhosti nožnice, zaradi pomanjkanja estrogena
Named, Kolorex, vaginalne globule	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	uravnavanje neprijetnih vaginalnih izcedkov in drugih oblik razraščanja kandidate
Pharmalife Research, Golanil Junior, oralno pršilo	eterično olje žajblja (<i>Salvia officinalis</i>), eterično olje timijana (<i>Thymus vulgaris</i>)	pomaga pri občutku suhosti, pekočem grlu in težavah pri požiranju, na sluznici tvori zaščitno oblogo

Priloga 5 (nadaljevanje)

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Istituto Ganassini di Ricerche Biochimiche, Tonimer gola, oralno pršilo	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	za vlaženje pekoče in suhe ustne sluznice grla ter blaženje vnetja v ustih in grlu
Phytogarda, Fungino, dermalno pršilo	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	uporablja se na nohtu, saj zmanjša pH nohta in s tem vzpostavlja neugodno okolje za rast glivic
Istituto Ganassini di Ricerche Biochimiche, Tonimer balzamic strong, nosni gel	eterično olje niaouli (<i>Melaleuca viridiflora</i>)	zmanjša nabreklost nosne sluznice in izločanje izcedka, čisti nosno votlino ter olajša dihanje pri prehladu, alergijskem nahodu in vnetju obnosnih votlin
Esi Nodol traum gel, gel	eterično olje sivke (<i>Lavandula angustifolia</i>)	pri oteklinah, podplutbah, zvinih in udarninah, zmanjšuje vnetje in hladi
Farma-Derma, Cicatridina, dermalno pršilo	eterično olje limone (<i>Citrus limon</i>), eterično olje belega čajevca (<i>Melaleuca caieput</i>)	dodatna pomoč pri celjenju površinskih in globokih ran (odrgnine, raztrganine, opekline, kirurške rane, preležanine in razjede)

Priloga 6: Seznam pregledanih kozmetičnih izdelkov z eteričnimi olji.

Proizvajalec, ime izdelka in oblika	Eterična olja	Uporaba izdelka, delovanje
Koželj, Rastin, mazilo	eterično olje brina (<i>Juniperus communis</i>), eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>)	blaži napetost pri bolečih mišicah
Bergland – Pharma, China balm rot, mazilo	eterično olje belega čajevca (<i>Melaleuca caieput</i>), eterično olje poprove mete (<i>Mentha piperita</i>), eterično olje cveta dišečega klinčevca (<i>Syzygium aromaticum</i>)	za masažo vratu, prsnega in hrbtne predela, za masažo sklepov
Urgo, Filmogel proti mozoljem, gel	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	pomaga odpravljati mozolje, čisti kožo
Esi, Acknes, gel	eterično olje čajevca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	pomaga odpravljati mozolje, čisti kožo
Eduard Gerlach, Gehwol fusskraft blau, krema	eterično olje rožmarina (<i>Rosmarinus officinalis</i>), eterično olje sivke (<i>Lavandula angustifolia</i>), eterično olje evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>), eterično olje gorskega bora (<i>Pinus mugo Turra</i>)	preprečuje nastanek neprijetnega vonja, glivičnih obolenj in srbenja med prsti, nega za suho in izsušeno kožo stopal
Lekarne Maribor, Bebival, mazilo	eterično olje evkalipta (<i>Eucalyptus globulus</i>), eterično olje sivke (<i>Lavandula angustifolia</i>), eterično olje rdečega bora (<i>Pinus sylvestris</i>)	blagodejno vpliva na zgornje dihalne poti

Priloga 7: Pregled toksikoloških podatkov iz predkliničnih študij za eterična olja, ki se pojavljajo v pregledanih izdelkih.

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
eterično olje poprove mete	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 4,4 g/kg	Pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah. Menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina in povečanje ALP ter bilirubina.	Eterično olje: negativen Amesov test, MLA in test UDS na podganjih hepatocitih.	/	/	Eterično olje: negativen rezultat po aplikaciji na kožo miši, ki so jih obsevali z UVA.	Eterično olje: v visokih odmerkih je zmanjšalo čas preživetja in povečalo smrtnost pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay).	(31)
Eterično olje modrega evkalipta	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 4,4 g/kg	1,8-Cineol: histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah, zmanjšanje TM, povečanje mase ledvic in jeter.	1,8-Cineol: negativen Amesov test.	1,8-Cineol: pojav pljučnih tumorjev pri miših.	Eterično olje: pri testiranju na miših niso ugotovili embrio – ali fetotoksičnih učinkov.	/	/	(35)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje čajevca	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 1,4 – 2,7 g/kg	/	Eterično olje: negativen <i>in vitro</i> test CA na humanih limfocitih ter <i>in vivo</i> test MN na miših.	/	Eterično olje: potencialno embrio – in fetotoksično v visokih odmerkih (podgane).	Eterično olje: negativen rezultat po aplikaciji na kožo miši, ki so jih obsevali z UVA.	Eterično olje: šibko pozitiven LLNA test.	(26)
Eterično olje vrtnega timijana	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 2,8 g/kg	Eterično olje: v študijah ne poročajo o toksičnih učinkih.	Eterično olje: negativen Amesov test. Timol, karvakrol: pozitiven <i>in vivo</i> test CA na podganjih celicah kostnega mozga.	/	Eterično olje: ni vpliva na rast in razvoj mišjih embrijev.	/	/	(25)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje prave sivke	LD ₅₀ (podgane, p.o) = > 5 g/kg	Eterično olje: dražilno na zajčji koži pod 24 h okluzijo. Linalol, linalil acetat: dražilno na koži morskega prašička.	Eterično olje, linalil acetat: negativen Amesov test. Linalol: negativen Amesov test, MLA, <i>in vitro</i> test CA na CHO celicah in <i>in vitro</i> test UDS.	/	/	/	/	(32)
Eterično olje navadnega rožmarina	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 5 g/kg	/	Kafra: negativen Amesov test.	/	Eterično olje: anti-implantacijski učinek pri podganah, po implantaciji ni imel vpliva na razvoj ploda.	/	/	(24, 60)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje plodov navadnega komarčka	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 1,3 g/kg	Eterično olje: edematozne spremembe jetrnih celic pri podganah.	Eterično olje: pozitiven <i>in vitro</i> test CA na fibroblastih kitajskega hrčka, negativen Amesov test na sevih TA98 in TA100. Anetol: pozitiven MLA in negativen <i>in vivo</i> test MN na miših ter <i>in vitro</i> test UDS na podganjih hepatocitih. Estragol: negativen Amesov test.	Estragol: več študij je pokazalo karcinogene učinke estragola in njegovih metabolitov pri miših (maligni jetrni tumorji).	Trans-anetol: izkazuje estrogensko aktivnost in anti-implantacijsko delovanje pri brejih podganjih samicah.	/	/	(38)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje janeža	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 2,7 g/kg	Anetol: zmanjšanje TM in edematozne spremembe jeter pri podganah.	Eterično olje: negativen Amesov test. Anetol: pozitiven MLA in negativen <i>in vivo</i> test MN na miših ter <i>in vitro</i> test UDS na podganjih hepatocitih.	Estragol: več študij je pokazalo karcinogene učinke estragola in njegovih metabolitov pri miših (maligni jetrni tumorji).	Trans-anetol: izkazuje od odmerka odvisno anti-implantacijsko delovanje pri brejih podganjih samicah.	/	/	(39)
Eterično olje kumine	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 3,2 g/kg	d-Karvon: povečana masa jeter pri podganah. Eterično olje: Deluje dražilno na zajčji koži.	d-Karvon: negativen Amesov test, pozitiven <i>in vitro</i> test CA na CHO celicah.	d-Karvon: v študijah niso dokazali karcinogenih učinkov.				(61)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje cvetov dišečega klinčevca	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 1,8 - 3,27 g/kg	Eterično olje: v visokih odmerkih poškoduje jetra in ledvica podgan, deluje dražilno na zajčji koži pod 24 h okluzijo.	Eterično olje: negativen <i>in vitro</i> test CA na fibroblastih kitajskih hrčkov. Evgenol: pozitiven Amesov test na sevu TA1535, <i>in vitro</i> test CA na pljučnih celicah kitajskega hrčka ter <i>in vivo</i> test MN na miših.	Evgenol: v študijah so evgenol klasificirali kot ne-hepatokarcinogen alilbenzen.	Eterično olje: v študiji na brejih miših ni imelo vpliva na implantacijo ter preživetje miši in njihovih fetusov.	Eterično olje: pri poskusih na miših niso ugotovili fototoksičnih učinkov.	/	(41)
Eterično olje baldrijana	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 15 g/kg	Eterično olje: zmanjšana TM in pojav apatije pri podganah.	/	/	/	/	/	(43)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje žajblja	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 2,6 g/kg	α-Tujon: povzroča konvulzije pri podganah (Zaviralec GABA-odvisnih kloridnih kanalov).	Tujon: negativen <i>in vivo</i> test MN in Amesov test. Kafra: negativen Amesov test.	/	Kafra: v študijah niso dokazali vpliva na rast in razvoj ploda.	/	/	(59)
Eterično olje navadnega brina	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 6,3 g/kg	Eterično olje: deluje zmerno dražilno na zajčji koži pod 24 h okluzijo.	/	/	/	Eterično olje: po aplikaciji na kožo miši niso opazili fototoksičnih učinkov.	/	(62, 63)
Eterično olje limone	LD ₅₀ (podgane, p.o) = 5 g/kg	Limonen: zmanjšanje TM, krvnega sladkorja in holesterola pri psih.	Limonen: negativen Amesov test.	/	Limonen: povečana incidenca abnormalnih formacij kosti pri mišjem plodu.	Eterično olje: hladno stiskano deluje fototoksično zaradi vsebnosti bergaptena.	Limonen: pozitiven test GPMT.	(57, 67, 68)

Priloga 7 (nadaljevanje)

Eterično olje	Akutna toksičnost	Toksičnost po ponavljajočih odmerkih	Genotoksičnost in mutagenost	Karcinogenost	Reprodukcijska toksičnost	Fototoksičnost	Imunotoksičnost	Vir
Eterično olje bora (rod <i>Pinus</i>)	LD ₅₀ (podgane, p.o) = > 5 g/kg	α-Pinen: povečana masa jeter in ledvic ter zmanjšana masa priželjca pri miših.	Eterično olje: negativen Amesov test, test UDS na podganjih hepatocitih in test CHO/HGPRT. α-Pinen: negativen Amesov test in <i>in vivo</i> test MN na miših. β-Pinen: negativen Amesov test.	/	Eterično olje: v študiji na podganah niso dokazali škodljivega razvojnega učinka na plod.	/	/	(64, 65, 66)

Opombe: / = ni ustreznih študij, p.o. = peroralno, MLA = mutacijski test timidin kinaze na mišjih limfomskih celicah, CA = kromosomske aberacije, MN = angl. *mikronukleus*; mikro jedro, UDS = angl. *unscheduled DNA synthesis*; neplanirana sinteza DNA, LLNA = test na lokalnih limfnih vozlih na miših, CHO = ovarijske celice kitajskega hrčka, ALP = alkalna fosfataza, HGPRT = test mutacije gena za hipoksantin fosforibozil transferazo, GPMT = angl. *guinea pig maximization test*; potenciranje senzitivacije z adjuvansi

Priloga 8: Ocena varnosti pregledanih izdelkov.

Zdravila brez recepta					
Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Rosacta krema	eterično olje navadnega rožmarina	izboljša prekrvavitev in olajša bolečino v mišicah in sklepih	X X X	- visok LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - malo neželenih učinkov - nizka toksičnost glede na toksikološki profil	(24, 50, 60)
Nasorelax, mazilo	eterično olje modrega evkalipta	pospešuje izločanje sluzi iz dihal	X	- visok LD ₅₀ - ni znanih neželenih učinkov - 1,8-cineol: v študijah na miših so opazili pojav pljučnih tumorjev ter histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah - za otroke, mlajše od 30 mesecev, je uporaba kontraindicirana	(35, 45)
	eterično olje gorskega bora	olajša dihanje, deluje protimikrobno, lajša izkašljevanje		- visok LD ₅₀ - vdihavanje lahko okrepi krče bronhijev - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca	(58, 64, 65, 66)
	eterično olje obmorskega bora	olajša dihanje, deluje protimikrobno, lajša izkašljevanje		- visok LD ₅₀ - vdihavanje lahko okrepi krče bronhijev - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca	(58, 64, 65, 66)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Bronhopulmin, Svečke	eterično olje gorskega bora	olajša izločanje goste bronhialne sluzi	X X	- visok LD ₅₀ - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca - zaradi načina aplikacije zdravilo deluje sistemsko, večja verjetnost za neželene učinke	(58, 64, 65, 66)
kapljice proti zobobolu, oralne kapljice	eterično olje cvetov dišečega klinčevca	olajša bolečino pri zobobolu, deluje protimikrobno in protivnetno	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij in draženja ustne sluznice - v študijah na podganah so opazili poškodbe jeter in ledvic - na zajčji koži je delovalo dražilno pod 24 h okluzijo - evgenol: mutageni učinki na več testnih sistemih	(41, 52)
Prehranska dopolnila					
Glutenlys, tablete	eterično olje plodov navadnega komarčka	blaži krče gladkih mišic prebavil	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij (koža, dihala) - v študijah na podganah so opazili edematozne spremembe jeter - estragol: karcinogeni učinki v študijah na miših (maligni jetrni tumorji) - <i>trans</i> -anetol: anti-implantacijsko delovanje in estrogenska aktivnost v študiji na brejih podganah	(38, 51)
Baldrijan XXI kapsule	eterično olje baldrijana	Uravnana normalni ritem spanja in pomirja	X X X	- zelo visok LD ₅₀ - možen pojav slabosti in trebušnih krčev - v študijah na podganah so opazili zmanjšano TM in pojav apatije	(43, 55)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Karbofin forte, kapsule	eterično olje plodov navadnega komarčka	blaži krče gladkih mišic prebavil	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij (koža, dihala) - v študijah na podganah so opazili edematozne spremembe jeter - estragol: karcinogeni učinki v študijah na miših (maligni jetrni tumorji) - <i>trans</i> -anetol: anti-implantacijsko delovanje in estrogenska aktivnost v študiji na brejih podganah	(38, 51)
	eterično olje janeža	blaži krče gladkih mišic prebavil		- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij (koža, dihala) - v študijah na podganah so opazili zmanjšanje TM in edematozne spremembe jeter - estragol: karcinogeni učinki v študijah na miših (maligni jetrni tumorji) - <i>trans</i> -anetol: anti-implantacijsko delovanje in estrogenska aktivnost v študiji na brejih podganah	(39, 53)
	eterično olje poprove mete	blaži krče gladkih mišic prebavil		- visok LD ₅₀ - veliko znanih neželenih učinkov - pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay) je delovalo imunotoksično - pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah - menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina, povečanje ALP in bilirubina	(31, 46)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost	Vzroki za oceno	Vir
Lekobeba, vetrovne kapljice, peroralne kapljice	eterično olje janeža	blaži krče gladkih mišic prebavil	X	<ul style="list-style-type: none"> - zelo nizek LD₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij (koža, dihala) - v študijah na podganah so opazili zmanjšanje TM in edematozne spremembe jeter - estragol: karcinogeni učinki v študijah na miših (maligni jetrni tumorji) - <i>trans</i>-anetol: anti-implantacijsko delovanje in estrogenska aktivnost v študiji na brejih podganah - uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je kontraindicirana 	(39, 51)
	eterično olje kumine	blaži krče gladkih mišic prebavil		<ul style="list-style-type: none"> - nizek LD₅₀ - neželeni učinki niso znani - d-karvon: povečana masa jeter v študijah na podganah - d-karvon: na zajčji koži je delovalo dražilno - peroralna uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov še ni bila ocenjena, zato ni priporočljiva 	(54, 61)
	eterično olje plodov navadnega komarčka	blaži krče gladkih mišic prebavil		<ul style="list-style-type: none"> - zelo nizek LD₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij (koža, dihala) - v študijah na podganah so opazili edematozne spremembe jeter - estragol: karcinogeni učinki v študijah na miših (maligni jetrni tumorji) - <i>trans</i>-anetol: anti-implantacijsko delovanje in estrogenska aktivnost v študiji na brejih podganah - uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je kontraindicirana 	(38, 51)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
	eterično olje poprove mete	blaži krče gladkih mišic prebavil		<ul style="list-style-type: none"> - visok LD₅₀ - veliko znanih neželenih učinkov - pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay) je delovalo imunotoksično - pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah - menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina, povečanje ALP in bilirubina - za otroke, mlajše od dveh let, je uporaba kontraindicirana, saj lahko mentol inducira refleksno apnejo in laringospazem 	(31, 46)
Bronhamil bimbi, peroralna suspenzija	eterično olje rdečega bora	poveča izločanje bronhialne sluzi in lajša izkašljevanje	X	<ul style="list-style-type: none"> - visok LD₅₀ - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca 	(58, 64, 65, 66)
	eterično olje modrega evkalipta	pospešuje izločanje sluzi iz dihal		<ul style="list-style-type: none"> - visok LD₅₀ - ni znanih neželenih učinkov - 1,8-cineol: v študijah na miših so opazili pojav pljučnih tumorjev ter histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah - za otroke, mlajše od 30 mesecev, je uporaba kontraindicirana 	(48, 62)
	eterično olje vrtnega timijana	redči gosto sluz in pospešuje izločanje le te iz dihal		<ul style="list-style-type: none"> - nizek LD₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - timol, karvakrol: v nekaterih testih genotoksičnosti sta delovala mutageno - peroralna uporaba za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ni priporočljiva 	(25, 48)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Ameriški slamnik kompleks, peroralne kapljice	eterično olje vrtnega timijana	spodbuja imunski sistem, deluje protimikrobno	X X	- nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - timol, karvakrol: v nekaterih testih genotoksičnosti sta delovala mutageno - peroralna uporaba za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ni priporočljiva	(25, 48)
Česen kompleks, peroralne kapljice	eterično olje vrtnega timijana	spodbuja imunski sistem, deluje protimikrobno	X X	- nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - timol, karvakrol: v nekaterih testih genotoksičnosti sta delovala mutageno - peroralna uporaba za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ni priporočljiva	(25, 48)
Encijan kompleks, peroralne kapljice	eterično olje navadnega rožmarina	blaži dispepsijo in blage krče prebavil	X X X	- visok LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - malo neželenih učinkov - nizka toksičnost glede na toksikološki profil	(24, 50, 60)
Medicinski pripomočki					
Nodol obliži, dermalni obliži	eterično olje prave sivke	olajša bolečino v mišicah in sklepih, deluje protivnetno	X X X	- visok LD ₅₀ - neželeni učinki niso znani - na zajčji koži je delovalo dražilno pod 24 h okluzijo - linalol, linalil acetat: na koži morskega prašička sta delovala dražilno	(32, 49)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost	Vzroki za oceno	Vir
Sanagol erisimo, oralno pršilo	eterično olje modrega evkalipta	olajša bolečino pri razdraženem grlu	X X	- visok LD ₅₀ - ni znanih neželenih učinkov - 1,8-cineol: v študijah na miših so opazili pojav pljučnih tumorjev ter histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah	(48, 62)
	eterično olje poprove mete	olajša pekoč občutek v grlu zaradi svojega hladilnega učinka		- visok LD ₅₀ - veliko znanih neželenih učinkov - pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay) je delovalo imunotoksično - pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah - menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina, povečanje ALP in bilirubina	(31, 46)
Proktis-m, svečke	eterično olje belega čajevca	pomaga pri obnavljanju sluznice zadnjika, zaradi protivnetnega in protimikrobnega delovanja	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje - zaradi načina aplikacije izdelka je možna sistemska absorpcija	(26, 47)
Nodol traum, gel	eterično olje prave sivke	Olajša bolečino pri oteklinah, podplutbah, zvinih in udarninah	X X X	- visok LD ₅₀ - neželeni učinki niso znani - na zajčji koži je delovalo dražilno pod 24 h okluzijo - linalol, linalil acetat: na koži morskega prašička sta delovala dražilno	(32, 49)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Nasalin, tekoče pršilo za nos	eterično olje modrega evkalipta	zmanjša otekanje nosne sluznice in deluje protivnetno	X X	- visok LD ₅₀ - ni znanih neželenih učinkov - 1,8-cineol: v študijah na miših so opazili pojav pljučnih tumorjev ter histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah	(48, 62)
	eterično olje rdečega bora	odpira nosno votlino in deluje protimikrobno		- visok LD ₅₀ - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca	(58, 64, 65, 66)
	eterično olje poprove mete	zaradi hladilnega učinka olajša dihanje		- visok LD ₅₀ - veliko znanih neželenih učinkov - pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay) je delovalo imunotoksično - pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah - menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina, povečanje ALP in bilirubina	(31, 46)
Fungino, dermalno pršilo	eterično olje čajevca	vzpostavlja neugodno okolje za rast glivic	X X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje - izdelek je namenjen za aplikacijo na noht in deluje lokalno	(26, 47)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Cicatriddina, vaginalne globule	eterično olje belega čajevca	pomaga pri obnavljanju vaginalne sluznice zaradi protivnetnega in protimikrobnega delovanja	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje - zaradi načina aplikacije izdelka je možna sistemska absorpcija, večja verjetnost za neželene učinke	(26, 47)
Kolorex, vaginalne globule	eterično olje čajevca	uravnava vaginalne izcedke in preprečuje razraščanje kandidate	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje - zaradi načina aplikacije izdelka je možna sistemska absorpcija, večja verjetnost za neželene učinke	(26, 47)
Golanil Junior, oralno pršilo	eterično olje žajblja	protivnetno in protimikrobno delovanje	X	- nizek LD ₅₀ - pri predpisani uporabi ni znanih neželenih učinkov - α-tujon: v študijah na podganah so opazili pojav konvulzij, blokira GABA-odvisne kloridne kanale	(59)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
	eterično olje vrtnega timijana	protimikrobno delovanje		- nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - timol, karvakrol: v nekaterih testih genotoksičnosti sta delovala mutageno	(25, 48)
Tonimer gola, oralno pršilo	eterično olje čajevca	blaži vnetje v ustih in grlu ter deluje protimikrobno	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje - glede na rezultate kliničnih študij je kratkotrajna uporaba na sluznici varna	(26, 47)
Tonimer balzamic strong, nosni gel	eterično olje niaouli	blaži vnetje in deluje protimikrobno	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje - glede na rezultate kliničnih študij je kratkotrajna uporaba na sluznici varna	(26, 47)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Cicatridina, dermalno pršilo	eterično olje limone	deluje protimikrobno	X X	- visok LD ₅₀ - možen pojav alergijskih in fototoksičnih reakcij - limonen: pozitiven test GPMT - limonen: v študiji na brejih miših so ugotovili povečano incidenco abnormalnih formacij kosti pri plodu	(57, 67, 68)
	eterično olje belega čajevca	deluje protimikrobno		- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embryo- in fetotoksično delovanje	(26, 47)
Kozmetični izdelki					
Filmogel proti mozoljem, gel	eterično olje čajevca	zaradi protimikrobnega učinka pomaga odpravljati mozolje	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embryo- in fetotoksično delovanje	(26, 47)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Rastin, mazilo	eterično olje navadnega brina	izboljša prekrvavitev in zmanjša občutek bolečine	X X	- zelo visok LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - Na zajčji koži je pod 24 h okluzijo deloval zmerno dražilno	(56, 62, 63)
	eterično olje poprove mete	olajša bolečino in hladi		- visok LD ₅₀ - veliko znanih neželenih učinkov - pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay) je delovalo imunotoksično - pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah - menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina, povečanje ALP in bilirubina	(31, 46)
China balm rot, mazilo	eterično olje belega čajevca	deluje protivnetno	X X	- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje	(26, 47)
	eterično olje cvetov dišečega klinčevca	olajša bolečino in deluje protivnetno		- zelo nizek LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij in draženja ustne sluznice - v študijah na podganah so opazili poškodbe jeter in ledvic - na zajčji koži je delovalo dražilno pod 24 h okluzijo - evgenol: mutageni učinki na več testnih sistemih	(41, 52)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
	eterično olje poprove mete	olajša bolečino v mišicah in sklepih ter hladi		<ul style="list-style-type: none"> - visok LD₅₀ - veliko znanih neželenih učinkov - pri testiranju odpornosti gostitelja (host resistance assay) je delovalo imunotoksično - pulegon: histopatološke spremembe jeter pri podganah - menton: zmanjšanje plazemskega kreatinina, povečanje ALP in bilirubina 	(31, 46)
Filmogel proti mozoljem, gel	eterično olje čajevca	zaradi protimikrobnega učinka pomaga odpravljati mozolje	X X	<ul style="list-style-type: none"> - zelo nizek LD₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje 	(26, 47)
Acknes, gel	eterično olje čajevca	zaradi protimikrobnega učinka pomaga odpravljati mozolje	X X	<ul style="list-style-type: none"> - zelo nizek LD₅₀ - možen pojav reakcij na koži (srbenje, draženje, rdečina, oteklina, kontaktni dermatitis) - šibko pozitiven LLNA test - v študijah na podganah so pri visokih odmerkih ugotovili embrio- in fetotoksično delovanje 	(26, 47)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
Gehwol fusskraft blau, krema	eterično olje navadnega rožmarina	pospešuje prekrvavitev	X X X	- visok LD ₅₀ - možen pojav alergijskih reakcij - malo neželenih učinkov - nizka toksičnost glede na toksikološki profil	(24, 50, 60)
	eterično olje prave sivke	pospešuje prekrvavitev, deluje protimikrobno in protivnetno		- visok LD ₅₀ - neželeni učinki niso znani - na zajčji koži je delovalo dražilno pod 24 h okluzijo - linalol, linalil acetat: na koži morskega prašička sta delovala dražilno	(32, 49)
	eterično olje modrega evkalipta	deluje protivnetno in protimikrobno		- visok LD ₅₀ - ni znanih neželenih učinkov - 1,8-cineol: v študijah na miših so opazili pojav pljučnih tumorjev ter histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah	(48, 62)
	eterično olje gorskega bora	deluje protimikrobno		- visok LD ₅₀ - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca	(58, 64, 65, 66)
Bebival, mazilo	eterično olje modrega evkalipta	deluje protivnetno	X	- visok LD ₅₀ - ni znanih neželenih učinkov - 1,8-cineol: v študijah na miših so opazili pojav pljučnih tumorjev ter histopatološke spremembe jeter in ledvic pri podganah - uporaba pri otrocih, mlajših od 30 mesecev je kontraindicirana	(48, 62)

Priloga 8 (nadaljevanje)

Ime izdelka in oblika	Eterična olja	Terapevtski učinek	Ocenjena varnost izdelka	Vzroki za oceno	Vir
	eterično olje prave sivke	deluje protivnetno		<ul style="list-style-type: none"> - visok LD₅₀ - neželeni učinki niso znani - na zajčji koži je delovalo dražilno pod 24 h okluzijo - linalol, linalil acetat: na koži morskega prašička sta delovala dražilno - zaradi pomanjkanja podatkov uporaba pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila ocenjena 	(32, 49)
	eterično olje rdečega bora	deluje protimikrobno		<ul style="list-style-type: none"> - visok LD₅₀ - α-pinen: v študijah na miših so opazili povečano maso jeter in ledvic ter zmanjšano maso priželjca 	(58, 64, 65, 66)

Opombe: X X X = varno, X X = manj varno, X = najmanj varno. Z rdečo barvo so označeni izdelki, ki so namenjeni za uporabo izključno ali tudi pri otrocih.