



Toxikus illó fenil-propán származékok előfordulása és jellemzése

¹Hiba-Balogh Lilla Nóra, ²Böszörményi Andrea



Bevezetés

A gyógyszerek hatásosságának, biztonságosságának és ártalmatlanságának egyik garanciája a potenciálisan előforduló toxikus szennyező anyagok megfelelő határértéken belül tartása. Toxikus komponenseket azonban nemcsak a szintetikus előállított gyógyszerek, hanem például élelmiszereként és „természetes eredetű gyógyszerként” használt növények is tartalmazhatnak. Napjainkban különösen nagy az érdeklődés a „természetes összetevőket” tartalmazó ételek, teák és étrend-kiegészítők iránt, melyek minősége a gyógyszerekével nagyon sok esetben nem összemérhető. Továbbá az e termékekkel kapcsolatos fogyasztói feltételezés (mely szerint, ami természetes az biztonságos), nem helytálló. Számos, az étrendünkben előforduló növényi hatóanyag rendelkezik toxikus hatásokkal [1]. Annak ellenére, hogy ezek a fitotoxinok alapvetően nem jelentenek veszélyt a fogyasztókra, vannak olyan növényi alapú ételek, amelyekben az egyes toxikus alkotórészek jelentős mennyiségben vannak jelen. A megnövekedett expozíció fokozhatja a nem kívánt hatások kialakulásának valószínűségét. Az alábbiakban az élelmiszer-toxicológiai szempontból kiemelt figyelmet érdemlő vegyületek közül a fenil-propán származékokat mutatjuk be [2, 3].

Toxikus illó fenil-propán származékok

A fenil-propán származékok a fenoloidok közé tartozó vegyületek. Bioszintézisük aromás aminosavakból történik, ennek megfelelően közös szerkezeti elemük a hattagú aromás gyűrű, valamint a hozzá kapcsolódó három szénatomos oldallánc. Kémiai szerkezetük alapján többféleképpen csoportosíthatók. A jellemző funkciócsoportok szerint megkülönböztetünk aldehideket (pl. fahéjaldehyd, ánizsaldehyd), alkoholokat (pl. fahéjalkohol), fenolokat (pl. eugenol), valamint metoxi (pl. anetol, elemicin, esztragon, metileugenol) és metilén-dioxi (pl. apiol, miriszticin, szafrol) csoportot tartalmazó komponenseket. Az oldalláncra a kettős kötés helyzete alapján allilbenzénket (C2-C3 telítetlen kötés), valamint C1-C2 kettős kötéssel tartalmazókat különböztetünk meg. Előbbiek közé az eugenol, metileugenol, esztragon, szafrol, miriszticin valamint az apiol sorolható, az utóbbiak közül az izoeugenol és az anetol említendő [1].

A következőkben bemutatásra kerülő toxikus fenil-propán származékok (**I. ábra**) számos fűszernövény-

Jelen tanulmány célja a toxikus illó fenil-propán származékok jellemzése előfordulásuk és farmakológiai tulajdonságuk alapján. Az apiol, miriszticin, esztragon, eugenol, metileugenol és szafrol fűszernövények jellemző komponensei, valamint az élelmiszerekben is megtalálhatók, mint hozzáadott ízesítő anyagok. Közös szerkezeti elemük a hattagú aromás gyűrű, valamint a hozzá kapcsolódó három szénatomos oldallánc, mely alapján a potenciálisan genotoxikus és karcinogén vegyületek közé sorolhatók. A metileugenol egyik metabolitjának, az 1'-hidroximetileugenolnak a hepatokarcinogén hatását in vitro és in vivo is bizonyították. Mindezek alapján a toxikus fenil-propán származékokat tartalmazó fűszerek használata körültekintést igényel.

nek, valamint azok illóolajának természetes összetevői. Ezen kívül különböző élelmiszerekben, kozmetikai termékekben, mint hozzáadott ízesítő és/vagy illatosító anyagok is megtalálhatók [2].

Apiol

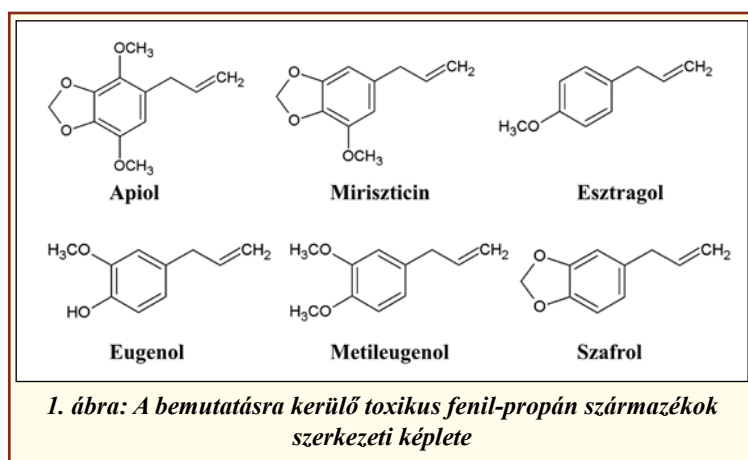
Az apiol (**I. ábra**) számos fűszernövény, köztük a petrezselyem, édeskömény, valamint a szerecsendió illóolajában megtalálható. Legnagyobb arányban a petrezselyem tartalmazza, melynek jellegzetes illatát adja. A levélből valamint a magból készült illóolaj főkomponense, az apiol abortív hatású. Az apiol által okozott abortív eseteket esettanulmányokban írták le, valamint a toxicológiai adatok meghatározására állatkísérleteket végeztek. Mindezek alapján megállapítható, hogy az apiolban gazdag illóolajok elfogyasztása esetén fennállhat a vetelés kockázata, továbbá külsőleges alkalmazásuk is ellenjavallt várandósság idején [4].

Miriszticin

A miriszticin (**I. ábra**) a szerecsendióon kívül a kaporban, zellerben, petrezselyemben, petrezselyemgyökér-



Hiba-Balogh Lilla gyógyszerészeti tanulmányait a Semmelweis Egyetemen végezte. Diplomamunkáját a Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézetében készítette. 2016-ban szerzett diplomát. 2016 szeptembere óta az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetben dolgozik gyógyszerminőségi értékelőként.



ben, sárgarépában, valamint a fekete borsban is megtalálható biológiailag aktív komponens. Fűszerekből a becsült napi bevétel néhány mg [5, 6]. A miriszticin apoptotikus aktivitással rendelkezik. A központi idegrendszerre gyakorolt neurotoxikus hatás idő- és dózisfüggő, elsősorban apoptotikus idegsejt-halál a következménye [7]. Az irodalmi adatok a miriszticin metabolizmusával kapcsolatban nem egységesek. *In vitro* vizsgálatok szerint a miriszticinből pszichoaktív amfetamin származékok (pl. 3-metoxi-4,5-metiléndioxi-amfetamin) keletkeznek [8]. Állatkísérletekben a miriszticin metabolitjai között nem azonosítottak amfetamin származékokat [9]. Későbbi vizsgálatok kimutatták, hogy a szerecsendióban található fenil-propán származékok metabolizmusa során a megfelelő O-demetil-, valamint dihidroxil-származékok keletkeznek [10].

Esztragon

Az esztragon (**1. ábra**) természetesen előforduló komponense a tárkony (60–70%), bazsalikom (20–43%), édeskömény (5–20%) valamint az ánizs (1%), és a csillagánizs (5–6%) illóolajának. Ezen kívül konzervek, alkoholos italok is tartalmazzák hozzáadott adalékanyagként. A *European Union Scientific Committee on Food* (a továbbiakban: EU-SCF) által végzett becslés alapján az átlagos napi bevétel 4,3 mg [11].

Eugenol

Az eugenol (**1. ábra**) a szegfűszeg illóolajának főkomponense, ezen kívül kisebb mennyiségben más fűszerekben, például a majorannában és a fahéjban is megtalálható. Az eugenolt a fogászatban fájdalomcsillapító és fertőtlenítő hatása miatt alkalmazzák, valamint ízesítőanyagként az élelmiszer- és a kozmetikai iparban is felhasználást nyer. Az élelmiszeripari termékek közül elsősorban üdítőitalok, fagyaltok, péksütemények és rágógumik tartalmazzák. Mindezek alapján az átlagos napi eugenol bevétel tág határok között változik (7 - 76 mg) [12].

Metileugenol

A metileugenolt (**1. ábra**) tartalmazó fűszerek közé elsősorban a szerecsendió, citromfű, tárkony, bazsalikom, csillagánizs, valamint az édeskömény sorolható. Ezen kívül a metileugenol hozzáadott ízesítő anyagként lekvárokból, pékárukból, üdítőitalokból, rágógumikból és fagyaltokból is megtalálható. Illatanyagként különböző kozmetikai termékekben nyer felhasználást [13]. Az orálisan, dermálisan vagy inhaláció útján a szervezetbe jutott metileugenol átlagos napi mennyisége az EU-SCF által közölt becslések szerint: 13 mg [14].

Szafrol

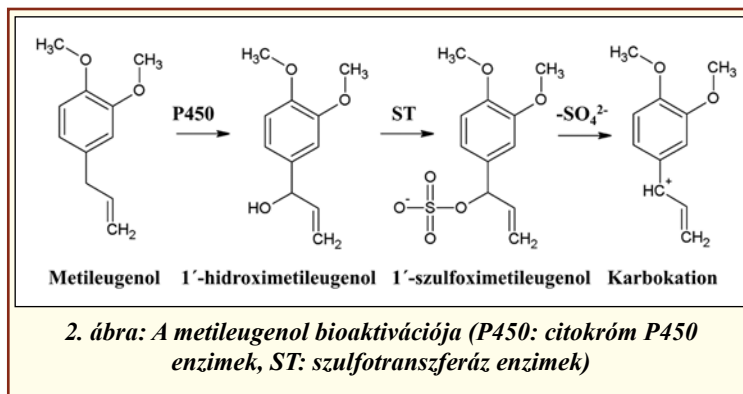
A fentiekben bemutatott vegyületekhez hasonlóan a szafrol (**1. ábra**) is természetes összetevője számos fűszernek. Egyik legfontosabb forrása a szerecsendió, ezen kívül a fahéjban, az ánizsban, a fekete borsban, valamint a bazsalikomban is megtalálható. Ízesítőanyagként elsősorban konzervek, rágógumik, valamint üdítőitalok tartalmazzák [2]. Utóbbiak közül különösen a cola ízesítésű üdítőitalok a fontosak, amelyek ízesítéséhez fahéjaldehidet, szafrolt és miriszticint használnak [15]. Az EU-SCF adatai szerint a becsült átlagos napi bevétel 0,3 mg szafrol [16].

A humán expozíció jelentősége

A szerkezeti hasonlóság miatt, az esztragon, eugenol, metileugenol és szafrol bioaktivációja és genotoxicitásának mechanizmusa hasonlóságot mutat. Az *in vivo* átalakulás dózisfüggő, alacsony dózisok esetén (1–10 mg/kg) a genotoxikus metabolitok képződése jelentősen csökken. Ez az alacsony expozíció 100–1000x nagyobb dózis, mint a becsült vagy várt humán expozíció. A *Flavor and Extract Manufacturers Association of the United Nations* (a továbbiakban: FEMA) Szakértő Bizottságának állásfoglalása szerint nincs szignifikáns daganat kockázat emberben, az EU-SCF azonban a fogyasztás korlátozására hívja fel a figyelmet [17].

Az alábbiakban a genotoxikus származékok képződése szempontjából legjelentősebb folyamatot, az allil oldallánc CYP enzimek által katalizált hidroxilációját mutatom be (**2. ábra**).

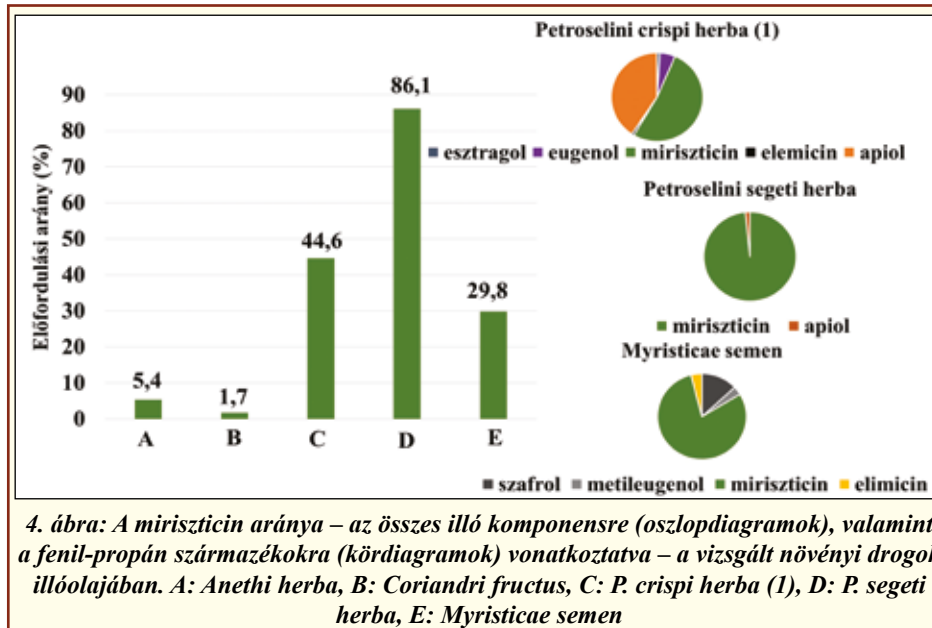
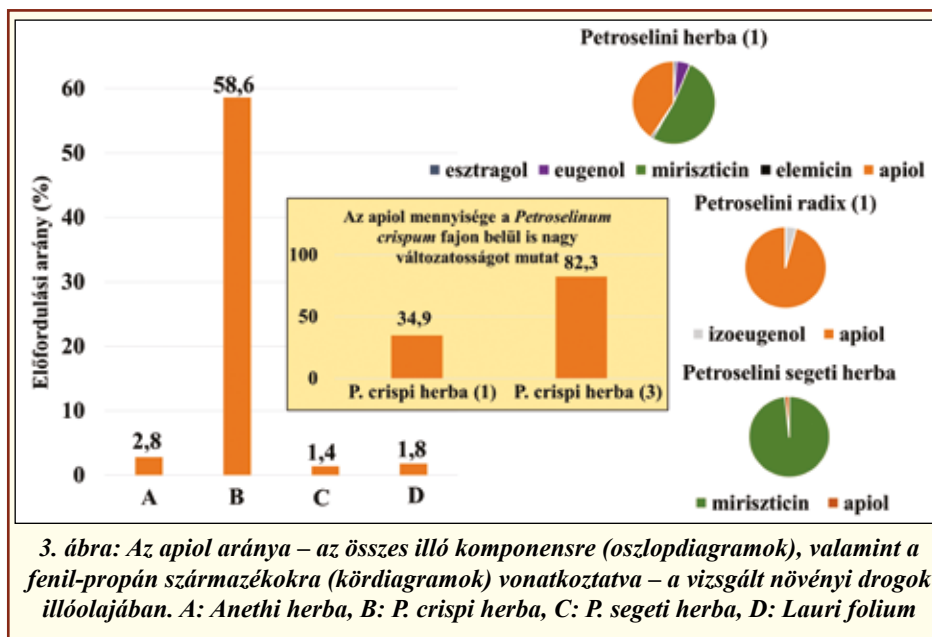
A metileugenol és a szafrol 1'-hidroxilációjában – többek között – részt vesz a humán CYP1A2 és a CYP2C9 izoenzim. Fagyasztott májból készült mikroszoma preparátumok vizsgálati alapján a hidroxilációs folyamat jelentős interindividuais különbséggel jellemezhető emberben. Az emberek közötti jelentős különbségek okai elsősorban a metabolizáló en-



zimek genetikai polimorfizmusában (lassú és gyors metabolizáló fenotípusok), az életmódbeli tényezőkben, valamint a gyógyszerhasználatban keresendők. A dohányzás CYP 1A2 indukáló hatása, míg a gyógyszerek közül egyes antikonvulzívumok (pl. karbama-

zepin, fenobarbitál), illetve antibiotikumok (pl. rifampicin) említhetők, mint a CYP2C9 induktorai [18]. A metabolizáló enzimek indukciója a káros hatások felerősödését okozza [2].

Az esztragol, a szafrol és a metileugenol esetén leírták, hogy az 1'-hidroxiszármazékok szulfotranszferázok által katalizált reakciójában keletkező 1'-szulfoxiszármazékok elektrofil tulajdonságú, a DNS-t alkotó bázisokkal reagálni képes karbokationná hasadnak (2. ábra) [13, 19-21]. Az 1'-hidroxi-

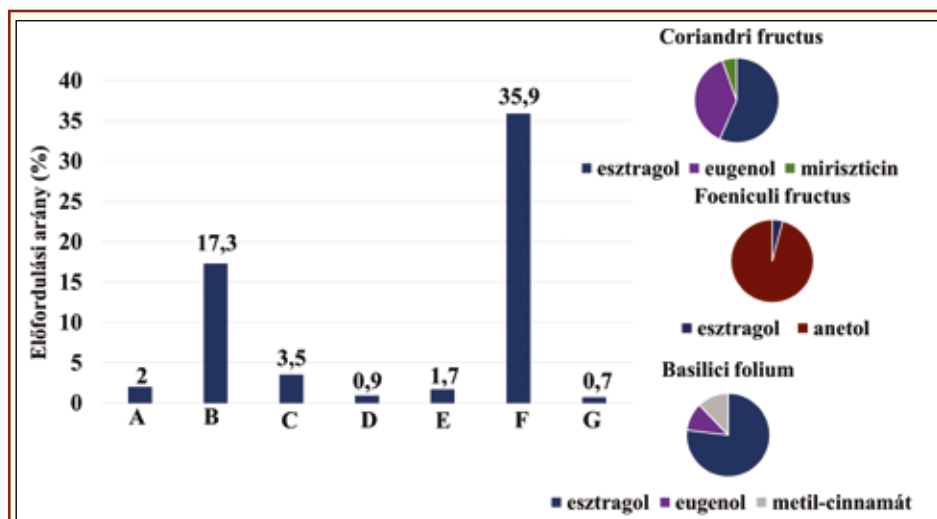


metileugenol hepatokarcinogén hatását *in vitro* és *in vivo* is bizonyították. A hepatokarcinogén hatásban humán sejteken végzett vizsgálatok [22] valamint állatkísérletek [23] alapján a DNS-hez való kötődés játszik szerepet. Az expozíciót, valamint a DNS-reaktivitást figyelembe véve kiemelt figyelmet érdemel a metileugenol.

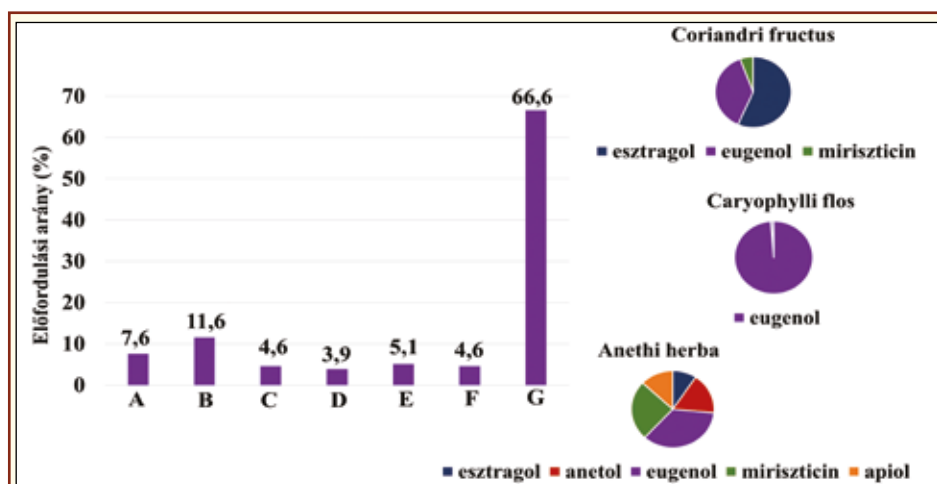
A szafrol esetében nemcsak az allil oldallánc, hanem a metiléndioxi csoport átalakulása során is keletkezhetnek toxikus metabolitok. A szafrol, valamint a hozzá hasonló szerkezetű pszichoaktív hatású amfetamin származékok (3,4-metiléndioxi-N-metamfetamin és analógjai) hasonló mechanizmussal metabolizálódnak. Az I. fázisú reakciók során a benzolgyűrűhöz kapcsolódó metiléndioxi csoport hasításával és oxidációjával a megfelelő dihidroxi származékok keletkeznek. A katekol szerkezetű metabolitok a hepatociták mitokondriumainak károsítása révén ATP vesztéshez, glutation-szint csökkenéshez, valamint reaktív oxigéngyökök képződéséhez vezetnek, így a májsejtek életképességének csökkenését okozzák [24, 25].

A bemutatott vegyületek metabolizmusa során keletkező DNS adduktok jelentősége toxikológiai szempontból az, hogy ezek jelenthetik azt az elsődleges DNS károsodást, amely később génmutációk, vala-

Eredmények



5. ábra: Az estragol aránya – az összes illó komponensre (oszlopdiagramok), valamint a fenil-propán származékokra (kördiagramok) vonatkoztatva – a vizsgált növényi drogok illóolajában. A: Anethi herba, B: Coriandri fructus, C: Foeniculi fructus, D: P. crispum herba (1), E: Croci stigma, F: Basilici folium, G: Illicii fructus



6. ábra: Az eugenol aránya – az összes illó komponensre (oszlopdiagramok), valamint a fenil-propán származékokra (kördiagramok) vonatkoztatva – a vizsgált növényi drogok illóolajában. A: Anethi herba, B: Coriandri fructus, C: P. crispum herba (1), D: Anisi fructus, E: Basilici folium, F: Lauri folium, G: Caryophylli flos

mint ennek következtében daganatos betegségek kialakulásához vezethet [26].

Toxikus fenil-propán származékok előfordulása fűszernövényekben saját munkánk alapján

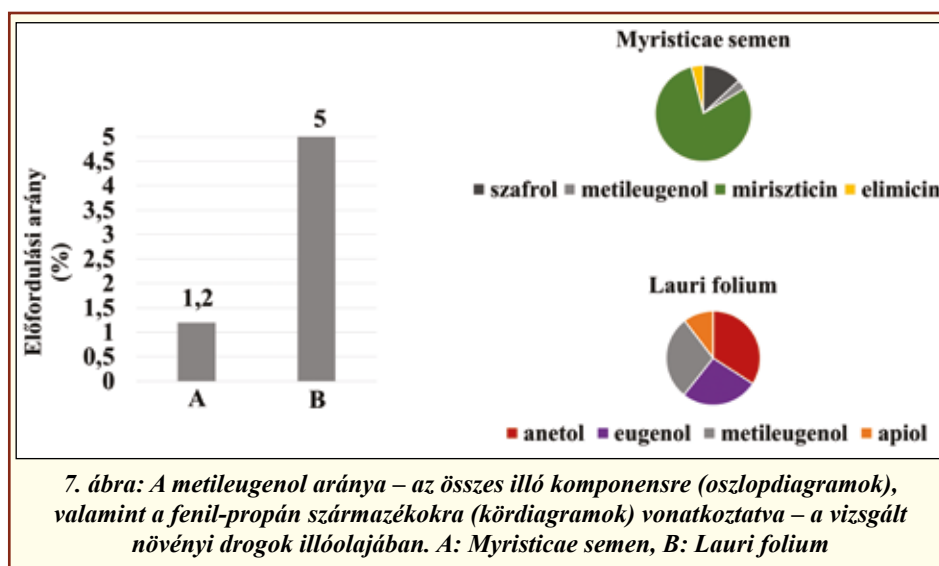
A mérésekhez használt növényi drogokat kereskedelmi forgalomban szereztük be. A kapor, a bazsalikom, valamint a petrezselyem cserepes fűszernövényként a Bauhaus-ból származik. Az ánizst, édesköményt, valamint a szegfűszeget őrölt formában a Lakhsmy fűszerkereskedésből szereztük be. A koriandertermés, a sáfrány bibe, valamint az őrölt szerecsendió, babérlevél és fahéj forrása a Kotányi Hungária Kft. A minták analízise szilárd fázisú mikroextrakciót követő gázkromatográfiás és tömegspektrometriás méréssel (SPME-GC-MS) történt [3].

Az alábbiakban az általunk vizsgált növényekben előforduló toxikus fenil-propán származékok előfordulási arányát mutatjuk be. A toxikus komponens aránya az összes illó komponensre vonatkoztatva az oszlopdiagramokon, a fenil-propán származékokra vonatkoztatva a kördiagramokon látható (3.-7. ábra).

Az apiol irodalmi adatok alapján a petrezselyem illó komponensei között fordul elő a legnagyobb arányban. Méréseink alapján az apiol aránya a fenil-propán származékok között a kereskedelmi forgalomban kapható petrezselyem virágos hajtások (*Petroselinum herba*) esetén fajok között is nagy szórást mutat. A petrezselyem gyökerében (*Petroselinum radix*) az apiol egyedüli fenil-propán komponensként a legnagyobb arányban fordul elő. Apiolt a petrezselyemmel kívül a kapor (*Anethum herba*), valamint a babérlevél (*Laurus folium*) illóolajában azonosítottunk, 5% alatti arányban (3. ábra).

Irodalmi adatok alapján a miriszticin forrása elsősorban a szerecsendió (*Myristicium semen*), valamint a petrezselyemben is megtalálható. Méréseink során ezen kívül a koriander, továbbá a kapor esetén azonosítottunk miriszticint 10% alatti arányban. A szerecsendió esetén a miriszticin fordul elő a fenil-propán származékok között a legnagyobb arányban. Az általunk vizsgált, kereskedelmi forgalomban kapható petrezselyem mintákban a miriszticin az illó komponensek között is számottevő arányban volt jelen. Kiemelkedő a *Petroselinum segetum* herbája, aminek az illóolajában 86% miriszticint azonosítottunk (4. ábra). Megállapítható, hogy miriszticin jelenlétével nemcsak a szerecsendió, hanem a kereskedelemben fűszerként kapható petrezselyem esetén is számolnunk kell.

Estragolt a kapor, koriander (*Coriandri fructus*), édeskömény (*Foeniculi fructus*), petrezselyem, sáf-



rány (*Croci stigma*), bazsalikom (*Basilici folium*), valamint a csillagánizs (*Illicii fructus*) esetén azonosítottunk. A petrezselyem, valamint a csillagánizs esetén 1%, a sáfrány, valamint a kapor esetén 2% alatti arányban volt megtalálható. Az édeskömény esetén a főkomponens anetol mellett 3,5%-ban volt jelen az esztragon. A bazsalikom, valamint a koriander esetén számottevő arányban jelenik meg az illó komponensek között, az azonosított fenil-propán származékok több mint felét teszi ki (5. ábra).

Eugenolt az általunk vizsgált fűszerdrogok között a kapor, koriander, petrezselyem, ánizs (*Anisi fructus*), bazsalikom, babérlevél, valamint a szegfűszeg (*Caryophylli flos*) esetén azonosítottunk. Az eugenol 5% vagy alacsonyabb arányban volt jelen a babérlevél, bazsalikom, ánizs, valamint a petrezselyem esetén. A koriandertermés, valamint a kapor herba esetén számottevő arányban jelent meg az illó komponensek, valamint a fenil-propán származékok között is (6. ábra).

Metileugenolt számottevő arányban (5%) a babérlevélben, valamint alacsonyabb arányban (1,2%) a szerecsendióban azonosítottunk. A szerecsendióban található fenil-propán származékok között minor komponensként fordul elő, a babérlevél esetén azonban jelentős hányadát teszi ki a fenil-propán származékoknak (7. ábra).

Konklúzió

A toxikus komponensek ismerete hozzájárul a fűszer- és gyógynövények biztonságos használatához. Várakozás alatt a fűszerek óvatosan alkalmazhatók, abortív hatású apiol tartalma miatt különösen a petrezselyem, valamint a szerecsendió használatára kell odafigyelni. A miriszticin tartalmú szerecsendió egyéni érzékenységtől függően már fűszerként fogyasztva is kiválthat neurológiai tüneteket. Ismert szerecsendió érzékenységre esetén a szintén miriszticint

tartalmazó petrezselyem fogyasztása is kerülendő. A genotoxikus származékokhoz nem köthető azonnal észlelhető mellékhatás, azonban közvetve hozzájárulhatnak a hepatocelluláris karcinóma kialakulásához. Ennélfogva a bazsalikom, szegfűszeg, sáfrány, kapor, valamint a babérlevél túlzott használatát kerülni kell.

IRODALOM

- Ávila, M., Zougagh, M., Escarpa, A., Ríos, Á.: *Journal of Chromatography A* 1216, 7179-7185 (2009).
- Rietjens, I.M.C.M., Martena, M.J., Boersma, M.G., Spiegelberg, W., Alink, G.M.: *Mol. Nutr. Food Res.* 49, 131-158 (2005).
- Balogh L.: Toxikus fenil-propán származékok előfordulása és jellemzése, Semmelweis Egyetem (2016).
- Tisserand, R., Young, R. (szerk.): *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals*, Churchill Livingstone Elsevier, London (2014), pp. 147-163.
- Salzer, U.J., Furia, T.E.: *Critical Reviews in Food Science & Nutrition* 9, 345-373 (1977).
- Barceloux, D.G.: *Disease-a-Month*, 55, 373-379 (2009).
- Lee, B.K., Kim, J.H., Jung, J.W., Choi, J.W., Han, E.S., Lee, S.H., Ko, K.H., Ryu, J.H.: *Toxicology Letters* 157, 49-56 (2005).
- Braun, U., Kalbhen, D.A.: *Pharmacology* 9, 312-316 (1973).
- Lee, H.S., Jeong, T.C., Kim, J.H.: *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.* 705, 367-372 (1998).
- Beyer, J., Ehlers, D., Maurer, H.H.: *Ther. Drug Monit.* 28, 568-575 (2006).
- Scientific Committee on Food (SCF): *Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole (1-allyl-4-methoxybenzene)*, European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussel (2001), pp. 1-10.
- Smith, R.L., Doull, J., Feron, V.J., Goodman, J.I., Munro, I.C., Newberne, P.M., Portoghese, P.S., Waddell, W.J., Wagner, B.M., Adams, T.B., McGowen, M.M.: *Food Technol.* 12, 34-55 (2001).
- Cartus, A.T., Herrmann, K., Weishaupt, L.W., Engst, W., Glatt, H., Schrenk, D.: *Toxicological Sciences* 129, 21-34 (2012).
- Scientific Committee on Food (SCF): *Opinion of the Scientific Committee on Food on Methyleugenol (1-allyl-1,2-dimethoxybenzene)*, European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussel (2001), pp. 1-10.
- Raffo, A., D'Aloise, A., Magri, A.L., Leclercq, C.: *Food and Chemical Toxicology* 59, 626-635 (2013).
- Scientific Committee on Food (SCF): *Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of saffrole (1-allyl-3,4-methylene dioxybenzene) in flavourings and other food ingredients with flavouring properties*, European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussel (2002), pp. 1-10.
- Smith, R.L., Adams, T.B., Doull, J., Feron, V.J., Goodman, J.I., Marnett, L.J., Portoghese, P.S., Waddell, W.J., Wagner, B.M., Rogers, A.E., Caldwell, J., Sipes, I.G.: *Food Chem. Toxicol.* 40, 851-870 (2002).
- Kerpel-Fronius S. (szerk.): *Farmakoterápia*, Medicina Könyvkiadó

Zrt., Budapest (2008) pp. 93-98. – 19. *Boberg, E.W., Miller, E.C., Miller, J.A., Poland, A., Liem, A.*: Cancer Res. 43, 5163 – 5173 (1983). – 20. *Randerath, K.P., Putman, K.L., Randerath, E.*: Biochem. Biophys. Res. Commun. 192, 61–68 (1993). – 21. *Bodell, W.J., Ye, Q., Pathak, D.N., Pongracz, K.*: Carcinogenesis 19, 437–443 (1998). – 22. *Stening, P., Gardner, I., Kenna, J.E., Coughtrie, M.W.H., Caldwell, J.*: Human & Experimental Toxicology 16, 62 (1997). – 23. *Randerath, K., Haglund, R.E., Phillips, D.H., Reddy, M.V.*: Carcinogenesis 5, 1613–1622 (1984). – 24. *Carvalho, M., Milhazes, N., Remião, F., Borges, F., Fernandes, E., Amado, F., Monks, T.J., Carvalho, F., Bastos, M.L.*: Arch. Toxicol. 78, 16–24 (2004). – 25. *Nakagawa, Y., Suzuki, T., Tayama, S., Ishii, H., Ogata, A.*: Arch. Toxicol. 83, 69–80 (2009). – 26. *Herrmann, K., Schumacher, F., Engst, W., Appel, K.E., Klein, K., Zanger, U.M., Glatt, H.*: Carcinogenesis 34, 1025–1030 (2013).

HIBA-BALOGH L. N., BÖSZÖRMÉNYI A.: **Characterisation of toxic volatile phenylpropanoids**

This paper presents an overview of the presence and characterisation of toxic volatile phenylpropanoids, namely apiol, myristicin, estragole, eugenol, methyl eugenol and safrole, naturally occurring compounds of herbs. In terms of chemical structure these compounds are alkenylbenzenes, and therefore considered as potential genotoxic and carcinogenic substances from a pharmacological point of view. For instance a metabolite of methyl eugenol (namely 1-hydroxy-methyl eugenol) has proven to be hepatocarcinogenic in vitro and in vivo. Besides these compounds are naturally occurring in herbs, food also contains phenylpropanoids as intentionally added flavouring substances (for example beverages and ice cream). Therefore the use of spices containing these toxic phenylpropanoids, require special attention.

¹Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Budapest, Zrínyi u. 3. – 1051
email: balogh.lilla@ogyei.gov.hu

²Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézet, Budapest, Üllői út 26. – 1085
email: boszormenyi.andrea@pharma.semmelweis-univ.hu

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak

