Sigurnosni aspekti primjene eteričnih ulja na kožu i sluznicu

Baričević, Karla

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:682844

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Sigurnosni aspekti primjene eteričnih ulja na kožu i sluznicu

Baričević, Karla

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:682844

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: **2021-04-21**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb - Diplomski radovi Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Karla Baričević

SIGURNOSNI ASPEKTI PRIMJENE ETERIČNIH ULJA NA KOŽU I SLUZNICU

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ: DERMATOFARMACIJA I KOZMETOLOGIJA

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana 12. studenog 2018. na
Zavodu za farmakognoziju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović Grčić
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. dr. sc. Zdenka Kalođera, prof. emerita

Rad ima 101 list.

Predgovor

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević, na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Izražavam zahvalnost svojoj mentorici prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na stručnoj pomoći i praćenju pri izradi specijalističkog rada. Zahvaljujem ravnateljici ZU Ljekarna Rijeka mag.pharm. Branki Pivac na susretljivosti i potpori iskazanima tijekom pohađanja specijalističkog studija.

SAŽETAK

SIGURNOSNI ASPEKTI PRIMJENE ETERIČNIH ULJA NA KOŽU I SLUZNICU

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled dosadašnjih spoznaja o sigurnosnim aspektima topikalne primjene eteričnih ulja.

Materijali i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene relevantne bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed i Medline.

Rezultati

Eterična ulja su hlapljivi i mirisni sekundarni biljni metaboliti koji se dobivaju različitim metodama destilacije i ekstrakcije ili mehaničkim postupcima. Kompleksne su smjese velikog broja organskih spojeva među kojima prevladavaju terpeni. Široko se primjenjuju u farmaceutskoj, parfemskoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji. Određene sastavnice eteričnih ulja i njihovi produkti nastali oksidacijom ili metaboličkim procesima u koži su odgovorni za neželjene i toksične učinke kod topikalne primjene. Eterična ulja mogu uzrokovati iritativni i alergijski dermatitis, fototoksične reakcije ili sustavnu toksičnost. U tu se skupinu ubrajaju eterična ulja koja sadrže timol, karvakrol, eugenol, α-terpinen, limonen, cimetni aldehid i alkohol, linalol, geraniol, citronelol, mentol, metil-salicilat, alilizotiocijanat, askaridol te kumarine, ketone, metoksifenole, dialilsulfide i aromatske ugljikovodike.

Zaključci

U svrhu prevencije neophodno je provođenje probira i uključivanja izrazito jakih iritansa i alergena u epikutane testove. Važno je razvijati analitičke metode plinske i tekućinske kromatografije spregnute sa spektrometrijom masa za kontrolu kakvoće eteričnih ulja i detekcije njihovih oksidacijskih produkata. Ljekarnik ima značajnu uloga u provođenju učinkovite i sigurne primjene eteričnih ulja u prevenciji i liječenju.

SUMMARY

SAFETY ASPECTS OF THE ESSENTIAL OIL APPLICATION ON THE SKIN AND MUCOUS MEMBRANES

Objectives

The aim of this work is to provide a comprehensive overview of the safety aspects of the topical application of essential oils.

Material and methods

The research in this paper is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Relevant bibliographic database such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed and Medline have been searched.

Results

Essential oils are volatile and fragrant plant secondary metabolites isolated by distillation, extraction or mechanical procedures. They represent complex mixtures of a large number of organic compounds, among which terpenes are predominant. Essential oils are widely used in cosmetic, pharmaceutical and food industries. Certain essential oil components and their oxidation or metabolic products are responsible for the side and toxic effects of essential oils applied topically. Essential oils can cause irritant and allergic contact dermatitis, phototoxicity or systemic toxicity. This group includes essential oils containing thymol, carvacrol, eugenol, α-terpinene, limonene, cinnamyl aldehide and alcohol, linalool, geraniol, citronellol, menthol, methyl salicylate, allyl isothiocyanate, ascaridole, coumarins, ketones, methoxyphenols, diallyl sulfides and aromatic hydrocarbons.

Conclusion

It is important to perform screening and inclusion of extremely strong irritants and allergens in epicutaneous tests. New analytical methods of gas and liquid chromatography coupled with the mass spectrometry are necessary for essential oil quality control and detection of their oxidation products. Pharmacists play a significant role in the implementation of effective and safe use of essential oils in the disease prevention and treatment.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1
1.1. ETERIČNA ULJA 1
1.1.1. Sastav i djelovanje eteričnih ulja 1
1.1.2. Kontrola kvalitete eteričnih ulja 4
1.2. ETERIČNA ULJA I KOŽA 5
1.2.1. Struktura kože 5
1.2.2. Perkutana apsorpcija 6
1.2.3. Perkutana apsorpcija eteričnih ulja 7
1.2.4. Eterična ulja kao pojačivači apsorpcije lijekova iz topikalnih formulacija 8
1.3. KONTAKTNI DERMATITIS 10
1.3.1. Kontaktni nealergijski dermatitis 10
1.3.2. Kontaktni alergijski dermatitis 11
1.3.3. Profesionalni kontaktni dermatitis 14
1.3.4. Fotoalergijski kontaktni dermatitis 18
1.3.5. Fototoksični kontaktni dermatitis 18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA **20**
3. MATERIJALI I METODE **21**
4. REZULTATI I RASPRAVA **22**
4.1. NEŽELJENE KOŽNE REAKCIJE UZROKOVANE ETERIČNIM ULJIMA 22
4.1.1. Kontaktni nealergijski (iritativni) dermatitis 22
4.1.2. Kontaktni alergijski dermatitis 28
4.1.2.1. Cimetni aldehid i cimetni alkohol 30
4.1.2.2. Eugenol i izoeugenol 33
4.1.2.3. Linalol 34
4.1.2.4. Limonen 37
4.1.2.5. Linalil-acetat 39
4.1.2.6. Geraniol 40
4.1.2.7. Citronelol 41
4.1.2.8. Alfa-terpinen 42
4.1.2.9. Ostali spojevi 43
4.1.2.10. Analiza oksidiranih mirisnih sastavnica 44
4.1.2.11. Kontaktni alergijski dermatitis na cjelovita eterična ulja 46
4.1.2.12. Eterično ulje australskog čajevca 47
4.1.2.13. Ostala eterična ulja 50
4.1.2.14. Profesionalni kontaktni alergijski dermatitis 54
4.1.3. Fototoksične i fotoalergijske reakcije na eterična ulja 57
4.2. SUSTAVNA TOKSIČNOST KAO POSLJEDICA PERKUTANE APSORPCIJE ETERIČNIH ULJA I NJIHOVIH SASTAVNICA 62
4.2.1. Eterična ulja lavande, eukaliptusa i bora 62
4.2.2. Zimzelenovo eterično ulje 63
4.2.3. Ketoni u eteričnim uljima 65
4.2.3.1. Tujon 65
4.2.3.2. Izopinokamfon i pinokamfon 66

4.2.3.3. Kamfor……..…. 66
4.2.4. Metoksifenoli u eteričnim uljima ……..…… 67
4.2.4.1. Safrol, izosafrol i dihidrosafrol……..…… 67
4.2.4.2. Estragol i metileugenol……..…… 68
4.2.5. Aromatski ugljikovodici…….… 70
4.2.6. Askaridol……..... 70
4.2.7. Sustavne reakcije preosjetljivosti nakon dermalne primjene eteričnih ulja 71
4.3. SIGURNOSNI ASPEKTI PRIMJENE ETERIČNIH ULJA NA KOŽU I SLUZNICU KROZ ODABRANE PRIMJERE IZ PRAKSE…….. 72
4.3.1. Preciziranje biljne vrste prilikom odabira eteričnog ulja za dermalnu primjenu…….. 72
4.3.1.1. Lavandino eterično ulje…….. 72
4.3.1.2. Eukaliptusovo eterično ulje…… 73
4.3.2. Preciziranje dijela biljke…….… 73
4.3.2.1. Eterično ulje gorke naranče……...… 73
4.3.3. Preciziranje kemotipa…… 74
4.3.3.1. Timijanovo eterično ulje …….. 74
4.3.4. Označavanje eteričnih ulja…….…… 75
4.3.4.1. Eterično ulje kamforovca …….…… 75
4.3.5. Utjecaj formulacije proizvoda na sigurnost primjene ……...…… 76
4.3.6. Opće preporuke za sigurno korištenje …….. 80
4.3.7. Prva pomoć u slučaju nuspojava nakon dermalnog korištenja eteričnih ulja 81
5. ZAKLJUČCI…….. 82
6. LITERATURA …….. 83
7. ŽIVOTOPIS …….. 94

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

U posljednje vrijeme svjedoci smo velike popularnosti primjene eteričnih ulja u našoj zemlji i sve većeg broja proizvoda koji ih sadrže. Porastao je i broj tečajeva, „škola“ ili „akademija“ koje provode edukaciju i osposobljavanje za zanimanje aromaterapeuta ili aromamasera. Posebice su vrlo popularne edukativne radionice za izradu prirodne kozmetike. Ugodni mirisi eteričnih ulja razlogom su njihova korištenja u kozmetičkim pripravcima za svakodnevnu njegu ili higijenu kože. Kozmetički saloni i *welness* centri u ponudi nude tretmane s eteričnim uljima. Nerijetko ljudi na vlastitu inicijativu koriste eterična ulja u svrhu liječenja temeljem podataka objavljenih na brojnim internetskim stranicama. Ta ogromna količina općenitih i često nestručnih podataka doprinosi uvjerenju da je primjena eteričnih ulja vrlo učinkovita i neškodljiva te da su dostupne informacije provjerene i potvrđene od strane stručnjaka. U našoj zemlji eterična ulja su svima široko dostupna, od *web shopova*, štandova ili kozmetičkih salona do specijaliziranih prodavaonica i ljekarni te nema dodatnih ograničenja kao što je to praksa u nekim drugim zemljama Europske unije. Primjerice, u Francuskoj postoji lista eteričnih ulja koja mogu koristiti isključivo ljekarnici. U nekim zemljama prisutna su ograničenja glede kvalifikacije i statusa djelatnika koji se mogu baviti eteričnim uljima.

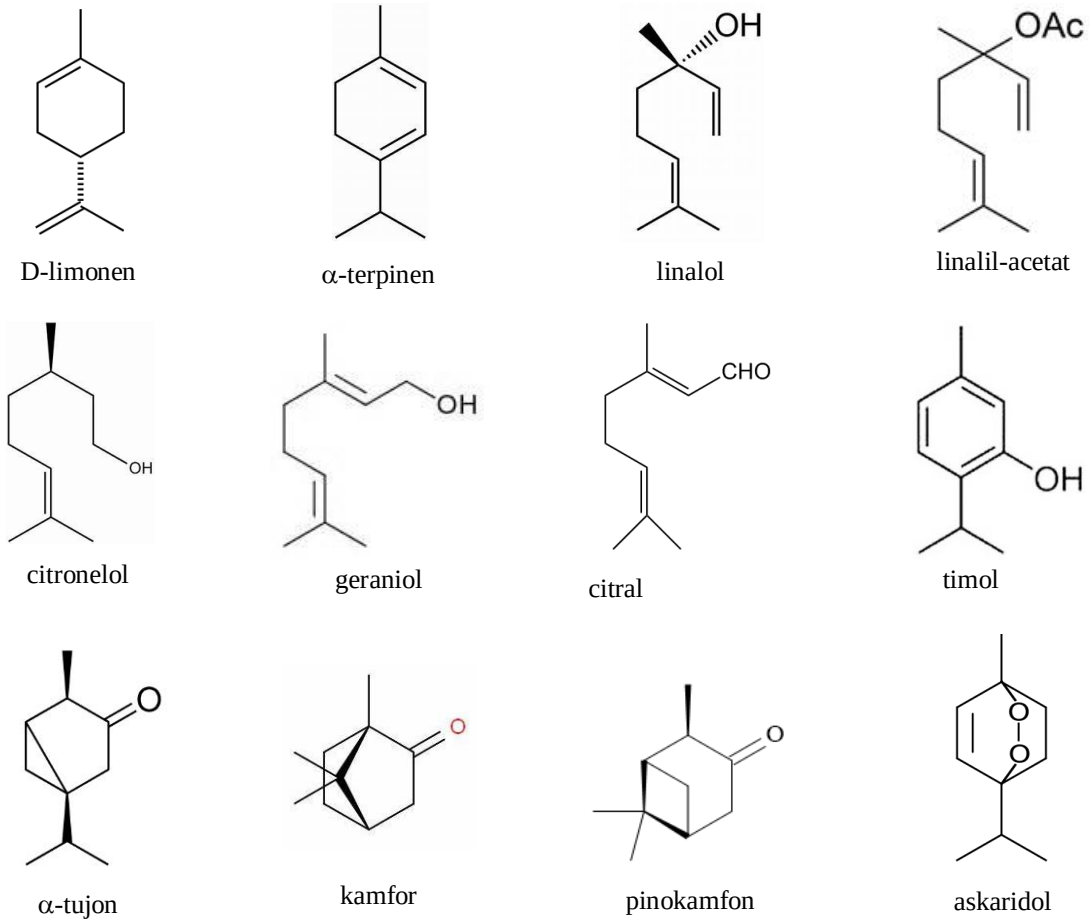
1.1. ETERIČNA ULJA

1.1.1. Sastav i djelovanje eteričnih ulja

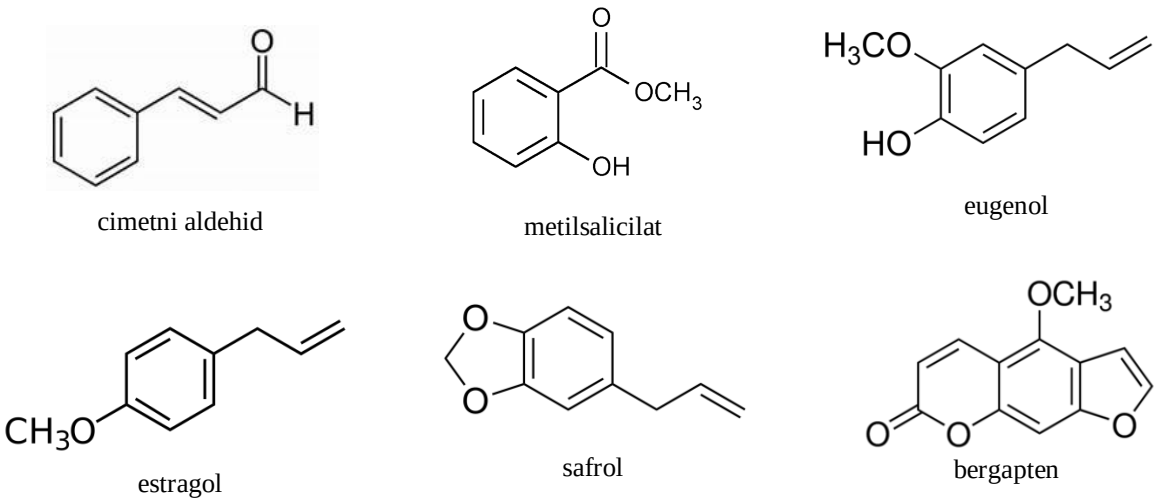
Eterična ulja su hlapljivi i aromatični biljni sekundarni metaboliti. Dobivaju se destilacijom, ekstrakcijom ili mehaničkim putem (tiještenjem) iz različitih dijelova aromatičnih biljnih vrsta. Smjese su velikog broja kemijskih spojeva od kojih su najzastupljeniji terpeni (90 %). Ostali pripadaju fenilpropanskim derivatima, lančanim ugljikovodicima te spojevima s dušikom i sumporom. Sastavnice eteričnih ulja imaju malu molekulsku masu (< 300), a

pripadaju različitim skupinama organskih spojeva (ugljikovodici, alkoholi, fenoli, aldehidi, ketoni, esteri, eteri i laktoni). Od terpenskih sastavnica uglavnom su prisutni monoterpeni (C_{10}) i seskviterpeni (C_{15}). Diterpene (C_{20}) i triterpene (C_{30}) nalazimo u eteričnim uljima dobivenim ekstrakcijom ili mehaničkim putem. Svježe izolirana eterična ulja su većinom bistre, bezbojne do blijedožućkaste tekućine, a samo je manji dio obojen. Najčešće ih karakterizira vrlo jak i oštar paleći okus koji razrjeđivanjem postaje ugodan. Dobro se otapaju u lipofilnim otapalima, a teško su topljiva u vodi. Uglavnom je nekoliko sastavnica prisutno u većoj količini te one određuju fizikalno-kemijska svojstva eteričnog ulja i njegovo farmakološko djelovanje (1, 2).

Znanstvenim istraživanjima utvrđen je širok spektar bioloških učinaka eteričnih ulja što ukazuje na njihov veliki terapijski potencijal. Eterična ulja pokazuju antimikrobni i repelentni učinak. Mogu se primijeniti kao ekspektoransi, mukolitici i spazmolitici. Djeluju sedativno, antinociceptivno, protuupalno, analeptično, antioksidacijski, antikancerogeno i antimutageno. No, eterična ulja pokazuju i neke neželjene učinke. Mogu izazvati alergijske reakcije, djelovati abortivno, nefrotoksično ili hepatotoksično, a nekim se eteričnim uljima pripisuju fotosenzibilizirajuća i kancerogena svojstva. Na slikama 1 i 2 prikazane su odabrane sastavnice eteričnih ulja koje su identificirane kao potencijalno toksične (3, 4).



Slika 1. Potencijalno toksične monoterpenske sastavnice eteričnih ulja



Slika 2. Potencijalno toksične fenilpropanske sastavnice eteričnih ulja

1.1.2. Kontrola kvalitete eteričnih ulja

Udruženja kao što su AFNOR (*Association Française de Normalisation*) (5) ili ISO (*International Organization for Standardization*) (6) izrađuju norme kojima propisuju obilježavanje, uzorkovanje i metode analize, kao i pojedinačne norme vezane za kakvoću eteričnih ulja. Kakvoća i ispravnost eteričnih ulja prosuđuje se i prema propisima koje donosi Europska farmakopeja (7a). Za pojedino eterično ulje definirana je biljna vrsta i način izolacije, a za identifikaciju i ispitivanje stupnja čistoće propisane su metode plinske i tankoslojne kromatografije, određivanje kemijskih i fizikalnih vrijednosti te drugih prikladnih ispitivanja. Eterična ulja se čuvaju u potpuno napunjenim spremnicima, bez pristupa zraka, čuvano od utjecaja svjetla. Potrebno je precizirati znanstveni naziv biljne droge i vrste od koje se dobiva, kemotip eteričnog ulja, način izolacije, antioksidans (ako je dodan) te dodatni koraci u obradi koji nisu precizirani u definiciji eteričnog ulja.

Smjernice za uporabu, određujući najviše koncentracije eteričnih ulja ili pojedinih sastavnica donose *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC), *International Fragrance Association* (IFRA), *Bundeninstitut für Risikobewertung* (BtR), *Research Institute for Fragrance Materials* (RIFM), *Scientific Committee on Consumer's Safety* (SCCS) (8). Kvaliteta eteričnih ulja u praksi ovisi o više čimbenika koji uključuju obradu biljnog materijala, počevši od izbora ispravne biljne vrste, podvrste ili kemotipa te izbora i izvedbe odgovarajućeg načina izolacije. Neadekvatno skladištenje na previsokoj temperaturi, izloženost zraku ili svjetlosti dovodi do kemijskih reakcija i promjena u sastavu. Onečišćenja mogu nastati i uslijed neadekvatnog održavanja destilacijskih naprava ili spremnika. Eterična ulja su skupa, pa ih se često patvori jeftinijim eteričnim uljima, organskim otapalima, biljnim uljima, sintetskim ili prirodnim sastavnicama ili frakcijama eteričnih ulja ili sintetskim spojevima sličnog mirisa. Osim patvorenja već izoliranog eteričnog ulja, moguće je i miješanje ili zamjena biljnog materijala prije destilacije.

1.2. ETERIČNA ULJA I KOŽA

1.2.1. Struktura kože

Koža (grč. *dermis*; lat. *cutis*) je najveći i najteži organ u ljudskom tijelu, s površinom od 1,2 – 2,3 m^2 i masom koja čini 10 – 15 % ukupne tjelesne mase (9). Procjenjuje se da za odraslu osobu od 70 kg površina iznosi oko 1,8 m^2 i masa 4 kg. Heterogene je i složene strukture. Površinski sloj kože – epidermis, histološki se sastoji od nekoliko slojeva: *stratum basale* (temeljni sloj), *stratum spinosum* (nazubljeni sloj), *stratum granulosum* (zrnati sloj), *stratum lucidum* (svijetli sloj, vidljiv u epidermisu dlanova i tabana) i na samoj površini – *stratum corneum* (SC, rožnati sloj). Osim keratinocita koji čine 95 % stanica, epidermis sadržava melanocite, Merkelove stanice te Langerhansove stanice koje se nalaze u središnjem dijelu spinoznog sloja. Sudjeluju u imunosnim zbivanjima s obzirom na to da mogu vezati antigen i predočiti ga T-limfocitima u regionalnom limfnom čvoru. Ispod bazalnog sloja epidermisa nalazi se bazalna membrana složene strukture koja tvori granicu epidermisa prema dermisu. U strukturi dermisa razlikuju se površinski papilarni sloj (*stratum papilare*) i dublji, retikularni sloj (*stratum reticulare*). Građeni su od kolagenskih vlakana, između kojih se nalaze fibroblasti koji proizvode kolagen, elastična vlakna, glikozaminoglikane i glikoproteine. Osim fibroblasta u dermisu su prisutni makrofagi i mastociti. Vaskularni sustav dermisa sastoji se od površinskog (nalazi se između papilarnog i retikularnog dermisa) i dubokog (između dermisa i potkožnog tkiva) arterijskog spleta. Dermis i potkožno tkivo sadrže četiri venska spleta (u papilarnom sloju, na granici papilarnog i retikularnog dermisa, između dermisa i potkožnog tkiva i u potkožnom tkivu). Arterijsku mrežu prati bogato razgranata mreža limfnih žila. U dermisu su prisutni završetci osjetnih živaca i specijalizirani osjetni receptori – Paccinijeva i Messnerova tjelešca. Važni sastojci normalne kože su adneksi (privjesci): pilosebacealna jedinica, ekrine žlijezde znojnice, mirisne i mliječne žlijezde te nokti. Struktura kože se na pojedinim dijelovima tijela razlikuje. Povezana je s funkcijom dijela

tijela na kojem se nalazi, pa je primjerice koža koja prekriva tabane deblja (oko 4 mm) i vrlo čvsta te bez dlaka. Debljina kože je najtanja na vjeđama – oko 0,2 mm (10).

1.2.2. Perkutana apsorpcija

Perkutana apsorpcija je opći termin koji opisuje prolaz sastavnica kroz kožu, pri čemu razlikujemo nekoliko koraka. Penetracija predstavlja ulaz supstancije u određeni sloj kože. Permeacija je penetracija kroz jedan sloj u drugi koji su međusobno funkcionalno i strukturno različiti jedan od drugog. Resorpcija označava ulazak supstancije u limfni i krvožilni sustav.

Nekoliko je mogućih putova za epidermalnu penetraciju aktivnih sastavnica:

- transcelularna (intracelularna) permeacija kroz korneocite SC
- penetracija kroz intercelularne prostore SC
- penetracija uz kožne privjeske kroz folikul dlaka (transfolikularno), žlijezde lojnice ili znojnice (transglandularno).

Perkutana apsorpcija neke tvari ovisi o različitim čimbenicima:

- fizičko-kemijska obilježja tvari (molekularna svojstva, veličina molekule, koeficijent razdjeljivanja, ionizacija)
- podloge (topljivost, hlapljivost, razdjeljivanje i utjecaj na SC, pH, pomoćne tvari)
- koncentracija, vrijeme izlaganja, ukupna površina kože u doticaju
- osobine kože (dio tijela, temperatura, hidracija SC, oštećenje SC, metabolizam, krvni i limfni protok, kožne bolesti).

Osim kod upalnih kožnih bolesti, integritet kožne barijere može biti narušen uslijed fizičkih faktora poput brijanja, kemijskog oštećenja nakon primijenjenih otapala ili deterdženata, okluzije (gumene rukavice), povećane hidracije (često pranje) (9).

1.2.3. Perkutana apsorpcija eteričnih ulja

Za ispitivanje penetracije eteričnih ulja kroz kožu razvijeni su brojni *in vitro* i *in vivo* modeli. Istraživanja su provedena i s ciljem promatranja utjecaja pojedinih sastavnica eteričnih ulja na perkutanu apsorpciju i eliminaciju. *In vitro* istraživanje apsorpcije i eliminacije za tri aciklička terpena (citronelol, linalol i linalil-acetat) pokazalo je da čisti terpeni imaju dobru apsorpciju u sve slojeve kože (11). *Ex vivo* ispitivanje kinetike perkutane apsorpcije iz komercijalno dostupnog proizvoda provedeno je za sastavnice: 1,8-cineol, mentol, kamfor, α- i β-pinen. Istraživani terpeni su pokazali različita svojstva ovisna o fizičko-kemijskim svojstvima. 1,8-cineol je imao veliku ukupnu akumulaciju u SC te u epidermisu i dermisu, dok je α-pinen penetrirao u kožu u malim količinama. Autori su zaključili da kratko vrijeme u kojem dolazi do zasićenja SC s terpenima i veliko nakupljanje većine ispitivanih terpena u slojevima kože dokazuju da te sastavnice lako penetriraju i permeiraju SC te da *in vivo* mogu lako dospjeti u krvotok (12). Perkutana apsorpcija dominantnih sastavnica eteričnih ulja lavande, australskog čajevca i grejpa praćena je u eksperimentu na miševima. Praćeni su linalil-acetat i linalol iz lavandinog eteričnog ulja, γ-terpinen i terpinen-4-ol iz australskog čajevca, limonen iz grejpa te α-pinen i 3-karen iz čempresa. Najveća perkutana apsorpcija opažena je nakon 10 – 20 minuta kupanja. Limonen iz eteričnog ulja grejpa je pokazao najveći stupanj perkutane apsorpcije i detektiran je ne samo u krvi, nego u mozgu i plućima (13). Istraživanje je pokazalo da sastav podloge ima utjecaj na perkutanu apsorpciju i eliminaciju terpena. Promatrani spojevi (linalol, linalil-acetat, terpinen-4-ol, citronelol i α-pinen) različito su se ponašali ovisno o tome jesu li primijenjeni kao čisto eterično ulje ili u dermatološkim formulacijama (U/V emulzija, uljna otopina ili hidrogel). Ispitivanje je pokazalo da citronelol apliciran u hidrogelu penetrira u sve dijelove kože, dok nakon aplikacije uljne otopine nije primijećena penetracija u vijabilne dijelove kože. Terpinen-4-ol je imao bolju penetraciju iz uljne otopine u odnosu na emulziju, dok je kod linalola bila ista. Akumulacija terpena u koži

nekoliko je puta viša nakon aplikacije nerazrijeđenih eteričnih ulja u usporedbi kad su uklopljeni u neku podlogu (14). Da bi usporedili apsorpciju i kinetiku eliminacije, linalol i terpinen-4-ol su ugradili u tri različite podloge: uljnu otopinu, hidrogel i emulziju tipa U/V. Pripravci su aplicirani na humanu kožu *in vitro*. Najveća apsorpcija ispitivanih terpena, opažena je kad su aplicirani u hidrogelu. Penetracija iz podloge u kožu povećava se u sljedećem redu: emulzija < uljna otopina < hidrogel, dok je faza eliminacije relativno sporija za terpene aplicirane u hidrogelu (15).

Biljna ulja su vrlo česti sastojak formulacija koje se koriste u aromaterapiji (16). Njihova svojstva utjecat će na perkutanu apsorpciju eteričnog ulja. Biljna ulja avokada, boražine, noćurka, pšeničnih klica, masline, argana, ploda divlje ruže pogodna su za učinak eteričnog ulja u SC, a jojobino i bademovo u vijabilnom epidermisu. Za učinak eteričnog ulja u dermisu ili hipodermisu preporučuju se sezamovo, lješnjakovo, mareličino i makadamijino ulje. Ulje suncokreta i sjemenki grožđa koriste se ukoliko se očekuje ulazak u sustavnu cirkulaciju (17a).

1.2.4. Eterična ulja kao pojačivači apsorpcije lijekova iz topikalnih formulacija

Interakcija eteričnih ulja i kože promatrana je u istraživanjima pojačivača apsorpcije lijekova iz topikalnih pripravaka. Nakon nanošenja na kožu, eterična ulja i njihove sastavnice brzo se metaboliziraju, ne akumuliraju u organizmu i brzo izlučuju, što upućuje da se mogu upotrijebiti kao pojačivači apsorpcije. Istraživanja su pokazala da eterična ulja mogu uspješno sudjelovati u transportu različitih lijekova kroz kožu. Praćeno je pojačavanje apsorpcije za različite molekule kao što su 5-FU, aminofilin, PABA, labetalol hidroklorid, flurbiprofen, trazodon hidroklorid, estradiol, ketokonazol, klorheksidin diglukonat, nitrendipin, benzojeva kiselina, karvedilol, NSAI (ibuprofen, piroksikam, diklofenak-Na, indometacin). Cjelovita eterična ulja i njihove pojedinačne sastavnice su ispitani kao prikladni pojačivači apsorpcije kako za hidrofilne tako i hidrofobne lijekove, ali mehanizam djelovanja nije u potpunosti

razjašnjen. Tako su ispitana eterična ulja eukaliptusa, terpentina, paprene metvice, čajevca, lavande i ružmarina, te brojni pojedinačni terpeni među kojima često 1,8 cineol, mentol i limonen (18, 19, 20). U istraživanju u kojem se promatrao učinak na permeaciju ketokonazola, najučinkovitije eterično ulje je bilo eukaliptusovo, zatim terpentinsko te ulje paprene metvice. Formulacija koja je sadržavala eukaliptusovo eterično ulje pokazala je najveće otpuštanje djelatne tvari. Ustanovljeno je da njegova osnovna sastavnica 1,8-cineol remeti strukturu intercelularnih lipida u SC i mijenja fluidnost membrane SC, te povećava penetraciju u kožu (21). Osim 1,8-cineolu, i nekim drugim strukturno različitim terpenima (askaridol, α-pinen, α-terpineol, karvon) glavni mehanizam djelovanja se temelji na interakciji s intercelularnim lipidima SC (22). Opažen je učinak terpena na povećanje raspodjele djelatnih tvari u SC. Učinak pojačanja apsorpcije ovisi o lipofilnosti djelatne tvari i obilježjima terpena: kemijskoj strukturi, lipofilnosti i primijenjenoj dozi (20). Eterično ulje paprene metvice u niskim koncentracijama smanjivalo je perkutanu penetraciju benzojeve kiseline, dok su više koncentracije smanjile integritet dermalne barijere (23). Istraživanje učinka raznovrsnih terpena (menton, limonen oksid, karvon, nerolidol i farnezol) na penetraciju diklofenak natrija pokazalo je različit učinak s obzirom na primijenjenu koncentraciju (24). Izbor optimalne koncentracije važan je i da bi se izbjegle iritacije i toksičnost eteričnih ulja, odnosno njihovih sastavnica (19). Osim djelovanja na lipide iz SC, opuštanje vodikovih veza među ceramidima (opaženo kod eteričnog ulja crnog kima) vodi u fluidizaciju lipidnog dvosloja, te tako stvara prolaz lipofilnim lijekovima (25 – 27). Mehanizam djelovanja sastavnica eteričnih ulja se uglavnom temelji na promjeni strukture barijere i interakciji s intercelularnim lipidima SC. Dodatno, prisutnost otapala koja mogu također djelovati kao pojačivači apsorpcije, primjerice etanola, utječe na penetraciju kako apliciranog lijeka, tako i samih sastavnica eteričnih ulja (28).

1.3. KONTAKTNI DERMATITIS

Koža je jedan od organa najviše izložen okolišu, što je čini podložnom raznim ozljedama i oboljenjima. Promjene koje pri tome nastaju javljaju se u više oblika, a mogu biti u razini kože (makula), iznad razine kože (papula, plak, urtika) i ispod razine kože (ogrebotina, ožiljak, ragada, ulkus, atrofija). S obzirom da su lako vidljive na izloženim dijelovima tijela, kožne bolesti predstavljaju za pacijente problem kako fizičkog, tako i psihičkog zdravlja. Izrazi *dermatitis* ili *egzem* sinonimi su za upalno stanje kože, a razlikujemo ih s obzirom na uzrok. Podjela sukladna stajalištima Klinike za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Međunarodne grupe za istraživanje kontaktnih dematitisa (ICDRG) prema etiologiji razlikuje sljedeće tipove dermatitisa:

1. kontaktni nealergijski dermatitis (akutni i kronični)
2. kontaktni alergijski dermatitis (akutni i kronični)
3. fotoalergijski kontaktni dermatitis
4. fototoksični kontaktni dermatitis
5. sindrom kontaktne urtikarije (29).

1.3.1. Kontaktni nealergijski dermatitis

Kontaktni nealergijski dermatitis (sinonimi: toksični ili iritativni dermatitis) je upalna promjena kože koja se javlja kao posljedica oštećenja zaštitnog sloja i gornjih slojeva epidermisa raznim kemijskim tvarima, fizikalnim i biološkim čimbenicima. Jaki iritansi kao što su koncentrirane kiseline, lužine, organska otapala brzo izazivaju simptome dermatitisa, a u najtežim slučajevima, može doći i do nekroze epidermisa. Razlikujemo akutni i kronični kontaktni nealergijski dermatitis. Akutni kontaktni nealergijski dermatitis posljedica je djelovanja neke tvari visoke toksičnosti na kožu, iako oštećenja mogu nastati i ponavljanim izlaganjem tvarima niske toksičnosti. Kemijski neškodljive ili slabo škodljive tvari mogu

nakon učestale primjene uzrokovati kronični nealergijski kontaktni dermatitis. Učestalo izlaganje iritansima dovodi do oštećenja lipidnog zaštitnog filma i rožnatog sloja, njegovog smanjenja i promjene pH kože prelaskom iz kiselog u alkalni. Osjetljivost kože na iritacije ovisi o mnogim čimbenicima, kako vanjskim kao što su klimatski faktori (temperatura, vlažnost, vjetar), mehanički uzroci (pritisak, abrazija) tako unutrašnjim: dob, spol, popratne bolesti (posebno atopijski dermatitis), osjetljiva koža. Kontaktni nealergijski dermatitisi su mnogo češći od alergijskih, a važni su zbog mogućeg prelaska u alergijski i profesionalni kontaktni dermatitis.

Klinička slika i liječenje

Upalne promjene kod akutnog oblika oštro su ograničene, samo na mjestu kontakta sa škodljivim tvarima. Razlikuje se početni – eritematozni stadij, vezikulozni i erozivni (madidirajući) stadij. Nakon toga dolazi do obnavljanja kože (krustozni i skvamozni stadij). Čišćenje kože i uklanjanje škodljive tvari najvažnije je u liječenju. U liječenju se, ovisno o stadiju, primjenjuju kortikosteroidi, oblozi, antibiotici, kortikosteroidi s keratoliticima. Za kronični nealergijski kontaktni dermatitis značajna je suha, zacrvenjena koža, lagano infiltrirana uz pojavu ljuštenja, ragada i ulceracija. Promjene nisu oštro ograničene. U liječenju se primjenjuju kortikosteroidi, pripravci za uklanjanje ljusaka te neutralni pripravci za njegu kože (29).

1.3.2. Kontaktni alergijski dermatitis

Kontaktni alergijski dermatitis je upalna dermatoza koja nastaje kao posljedica kasne reakcije preosjetljivosti tipa IV po Coombsu i Gellu na kontaktni alergen kod prethodno senzibilizirane osobe. Reakcije se javljaju na koži nakon direktnog kontakta s alergenima koji su mnogobrojni i prisutni u različitim proizvodima kao što su kozmetički proizvodi, lijekovi, sredstava za čišćenje i dezinfekciju, prehrambeni proizvodi, proizvodi od metala, gume, kože,

plastičnih masa i drugi. Kontaktna senzibilizacija odvija se u dvije faze: faza senzibilizacije (aferentna faza) i elicitacijska faza (eferentna faza). U fazi senzibilizacije nastaju kompleksi kontaktnih alergena i proteinskih nosača (serumski proteini, molekule stanične membrane keratinocita). Naime, kontaktni alergeni su najčešće spojevi malih molekulskih masa – hapteni, koji tek vezanjem na veće molekule dobivaju antigenska svojstva. Langerhansove stanice su antigen-prezentirajuće stanice. Aferentnim limfnim žilama dolaze do regionalnih limfnih čvorova gdje prezentiraju komplekse haptena i nosača CD4+ T-limfocitima. Posljedica je stvaranje specifičnih senzibiliziranih CD4+ limfocita koji putem krvi ulaze u tkivo pa dolazi do senzibiliziranog stanja organizma. Kontaktna preosjetljivost može biti izazvana već pri prvom kontaktu, a senzibilizacija se očituje nakon jednog do nekoliko tjedana, iako obično nastaje zbog kasne alergijske preosjetljivosti tek nakon višekratne izloženosti tijekom nekoliko mjeseci ili godina. Jedan dio aktiviranih limfocita može ostati i doživotno u koži kao memorijske stanice, dok je drugi dio pod kontrolom supresorskih limfocita T. Elicitacijska faza nastaje nakon ponovnog kontakta alergena s memorijskim CD4+ limfocitima koji se aktiviraju i otpuštaju interferon-gama (INF-γ). Posljedična pojava međustaničnih adhezijskih molekula (*Intercellular adhesion molecule*-1, ICAM-1), MHC II molekula na keratinocitima, otpuštanje citokina (IL-1, IL-6, GM-CSF) na endotelnim stanicama kapilara odgovorno je za karakteristične egzemske promjene na koži. Citokini privlače i aktiviraju druge limfocite, makrofage i leukocite na stvaranje topljivih čimbenika (čimbenik inhibicije i aktivacije makrofaga, limfokini, monokini, kemotaktični čimbenici). Aktivirani komplementarni sustav proteolitičkih enzima i vazoaktivnih tvari dovode do upalne reakcije i direktne citolize keratinocita, te nastanka spongioze. Pacijenti se mogu senzibilizirati na jednu ili više kemijskih tvari, a reakcije mogu biti akutne, subakutne, supkronične i kronične (29).

Klinička slika, dijagnostika i liječenje

Akutni oblik kontaktnog alergijskog dermatitisa najčešće se pojavljuje na izloženim dijelovima tijela (koža lica, vrata, dorzalna strana šaka i stopala). Različite faze su zamijećene: eritematozna faza (oštro ograničeni eritem i edem), vezikulozna faza (vezikule, rjeđe bule), madidirajući stadij (s erozijama i vlaženjem), često uz prisutan svrbež. Smatra se da kao posljedica stalnog utjecaja neprepoznatih alergena može nastati kronični kontaktni alergijski dermatitis za koji je karakteristična suha koža, infiltrirana, pojačan kožni crtež, ragade s lihenoidnim i plosnatim papulama unutar žarišta, krustozni i skvamozni stadij. Osim na koži, pojavljuje se na sluznicama kao alergijski stomatitis (zbog zubnih pasti), kronični konjuktivitis, balanitis, vulvitis (zbog proizvoda za intimnu njegu) (29). Općenito, kožne reakcije su ograničene na dio kože s kojim je alergen došao u kontakt, ali se i veća rasprostranjenost može dogoditi. Tako osobe sa kontaktnim alergijskim dermatitisom na sastavnice parfema, mogu imati češće i ozbiljnije simptome na očima i dišnim putovima (30). Epikutani ili *patch*-test smatra se zlatnim standardom u dijagnostici kontaktnog alergijskog dermatitisa, a obavlja se po propozicijama Međunarodne grupe za istraživanje kontaktnih dermatitisa (ICDRG) (31). Test se izvodi na zdravoj, prethodno očišćenoj koži leđa. U pravilu se koriste alergeni u netoksičnoj koncentraciji i u propisanim otapalima. Alergen se nanosi u vazelinskoj podlozi na filtrirnom papiru, prekriva se celofanom i leukoplastom, a reakcija se očitava nakon 24, 48 i 96 sati (29). Pozitivan epikutani test, uz kliničku sliku i anamnestičke podatke potvrđuje dijagnozu kontaktnog alergijskog dermatitisa. Kriteriji za očitavanje epikutanog testa prikazani su u tablici 1 (31).

Tablica 1. Kriteriji za očitavanje epikutanog testa

Tip kožne reakcije	**Očitanje testa**	
iritativna	IR	crvenilo unutar 30 minuta
negativna	0	nema reakcije na mjestu primjene alergena
pozitivna	+	neznatni eritem i edem uz crvenilo
	++	eritem, edem, pojedinačne papule i vezikule, vlaženje te reakcija izvan mjesta testiranja
	+++	brojne papule i vezikule, po koja bula, erodirana površina i jako vlaženje

Komercijalno su prisutni testovi na alergene iz svakodnevnog života i rada, kao metali, sastavnice mirisa, boje, konzervansi i drugo, te razne serije alergena za pojedina zanimanja (32). U liječenju kontaktnog alergijskog dermatitisa najvažnije je izbjegavati dodir s uzročnim alergenom, koji je potvrđen epikutanim testom. Lokalno se primjenjuju različiti kortikosteroidni pripravci. U kroničnoj fazi od velikog značaja je njega kože primjenom neutralnih pripravaka. Na pojavu alergijskog dermatitisa utječu svojstva alergena (senzibilizirajući potencijal), koncentracija, učestalost izlaganja, stanje zaštitinog lipidnog i rožnatog sloja te stanje imunosnog sustava (29).

1.3.3. Profesionalni kontaktni dermatitis

Profesionalni kontaktni dermatitis nastaje kao posljedica kontakta kože s tvarima na radnom mjestu. Može biti alergijski i nealergijski. Profesionalni kontaktni alergijski dermatitis se klinički ne razlikuje od neprofesionalnog alergijskog kontaktnog dermatitisa. Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, tijeku bolesti, pozitivnom rezultatu epikutanog testa i podatku da se dermatitis poboljšava kod izbivanja s posla, a pogoršava pri ponovnoj izloženosti. Ukoliko se dokaže profesionalni alergen, obvezna je promjena radnog mjesta. U liječenju se primjenjuju lokalni kortikosteroidi i neutralni pripravci za njegu kože.

Preporučuje se korištenje osobnih zaštitinih sredstava i izbjegavanje kontakta s alergenom (29).

Profesionalni nealergijski kontaktni dermatitis puno je učestaliji od alergijskog. Klinička slika i liječenje su isti kao kod neprofesionalnog (29). U profesionalnom kontaktnom dermatitisu osnova prevencije je izbjegavanje kontakta s kožnim iritansima i alergenima. Individualni čimbenici rizika kao stanje atopije, oštećenje funkcije kožne barijere te prisutne kronične kožne bolesti (atopijski dermatitis, psorijaza, kontaktni dermatitis i druge) potpomažu razvoj profesionalnih bolesti (33a). Dokazan je zaštitni učinak protiv određenih iritansa primjenom krema za zaštitu kože i objavljena su osnovna načela njege kože na radnom mjestu (34).

Alergeni

Među najčešće potvrđenim kontaktnim alergijskim dermatitisima je onaj na mirise. To pokazuju provedena ispitivanja na pacijentima sa sumnjom na kontaktni alergijski dermatitis, kao i studije na kontaktne alergije u općoj populaciji. Istraživanje Sjevernoameričke skupine za kontaktne dermatitise (*North American Contact Dermatitis Study Group*) prikazuje 10,4 % bolesnika alergičnih na smjesu mirisa, dok su rezultati za Europu 5 – 11 %. Studije prevalencije alergije na mirise za Hrvatsku pokazuju da je 16,6 % pacijenata alergično na smjesu mirisa (35). Mirisi su čest uzrok kontaktnog alergijskog dermatitisa zbog velike zastupljenosti u proizvodima najrazličitijih namjena. Najčešći pripravci koji sadržavaju mirise su razni kozmetički pripravci, iako su prisutni i u proizvodima za čišćenje, lijekovima, hrani i drugdje. Dio sirovina koje se koriste u proizvodnji mirisa uključuju prirodne ekstrakte dobivene iz biljnog materijala, kao što su eterična ulja i apsoluti. To su kompleksne smjese različitih spojeva, čiji sastav ovisi o vrsti biljke, uvjetima rasta i kultiviranja te načinu proizvodnje. Razvojem kemije dolazi do industrijske proizvodnje sintetskih mješavina, a osim što se stvaraju novi spojevi, proizvode se imitacije prirodnih mirisa. Sintetizirane su molekule koje mogu biti prisutne u eteričnim uljima kao što su linalol, citronelol i drugi spojevi (36).

Neovisno o tome jesu li prirodnog porijekla ili sintetske supstancije, mirisi su smjese više sastavnica. Poznato je više od 300 različitih mirisnih komponenata koje su alergeni ili iritansi (35).

Alergije na mirise prate se dugi niz godina, pa je 1975. godine Fisher predložio listu alergena koju bi trebala sadržavati epikutana serija za testiranja, a godine 1977. Larsen uvodi tzv. mješavinu mirisa koja obuhvaća osam komponenti – *Fragrance mix I* (FM I). Mješavina sadrži cimetni alkohol, cimetni aldehid, eugenol, izoeugenol, hidroksicitronelal, geraniol, hrastovu mahovinu te amilcimetaldehid, svaki spoj u koncentraciji 1 %. Od godine 2005. upotrebljava se *Fragrance mix II* (FM II) – mješavina koja se sastoji od hidroksiizoheksil-3-cikloheksen karboksialdehida (HICC), heksil-cinamala, farnezola, kumarina, citronelola i citrala (32, 35). Procjenjuje se da je 1,9 % opće populacije u Europi senzibilizirano na sastavnice FM II (37).

Spojevi kao što su cimetni alkohol, cimetni aldehid, eugenol, izoeugenol, geraniol, citronelol i citral sastavnice su velikog broja eteričnih ulja. Pojedine sastavnice eteričnih ulja ponašaju se kao hapteni: nisu imunogene, ali vezanjem na proteine postaju kompletni alergeni.

Europski parlament i Vijeće Europske unije izdali su popis alergena koji se mogu nalaziti u kozmetičkim proizvodima. Popis sadrži 26 supstancija koje je potrebno navoditi ukoliko se nalaze u koncentraciji većoj od 0,01 % u proizvodima koji se ispiru nakon uporabe, odnosno 0,001 % u proizvodima koji ostaju na koži (38). Europska agencija za lijekove (EMA) u smjernici „*Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*“ (od 09. 10. 2017.) propisuje podatke koji treba navesti u uputi o lijeku. Za mirise koji sadrže alergene (tablica 2), a primjenjuju se topikalno treba navesti: *„Ovaj lijek sadrži miris s ____ koji može (mogu) uzrokovati alergijske reakcije“*(39).

Tablica 2. Popis mirisnih alergena koji zahtijevaju označavanje na kozmetičkim proizvodima i sredstvima za čišćenje u Europskoj uniji (39)

TVAR	**CAS**
3-metil-4-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-3-buten-2-on	127-51-5
amilcinamal	122-40-7
amilcinamilni alkohol	101-85-9
anizilni alkohol	105-13-5
benzilni alkohol	100-51-6
benzil-benzoat	120-51-4
benzil-cinamat	103-41-3
benzil-salicilat	118-58-1
cimetni aldehid	104-55-2
cimetni alkohol	104-54-1
citral	5392-40-5
citronelol	106-22-9
kumarin	91-64-5
D-limonen	5989-27-5
eugenol	97-53-0
farnezol	4602-84-0
geraniol	106-24-1
heksil-cinamaldehid	101-86-0
hidroksicitronelal	107-75-5
hidroksimetilpentil-cikloheksenkarboksaldehid	31906-04-4
izoeugenol	97-54-1
lilial	80-54-6
linalol	78-70-6
metilheptinkarbonat	111-12-6
Evernia prunastri ekstrakt	90028-68-5
Evernia furfuracea L. ekstrakt	90028-67-4

1.3.4. Fotoalergijski kontaktni dermatitis

Fotoalergijski dermatitis je upalna reakcija kože u čijem nastanku, uz fotosenzibilizator i svjetlo, sudjeluju i imunosni mehanizmi. Fotosenzibilizator se pod utjecajem svjetla aktivira, spaja se s proteinima kože i postaje potpuni antigen. Najčešće su to reakcije kasne preosjetljivosti pa promjene i oštećenje kože nastaju nakon ponovljenog dodira s određenom tvari. Fotoalergijske reakcije se češće javljaju nakon lokalne primjene lijekova ili kemikalija nego nakon njihove sistemske primjene. Ponavljaju se pri svakom sljedećem izlaganju alergenu, pa ukoliko se ne postavi točna dijagnoza, izaziva kronični fotoalergijski dermatitis. Fotoalergijske reakcije su rjeđe od fototoksičnih. Liječenje ovisi o razmjeru reakcije, a osnova su lokalni kortikosteroidi. Kod opsežnih lokalnih ili sustavnih reakcija savjetuju se kortikosteroidi za sustavnu primjenu. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, anamneze, patohistološke analize i rezultata fototestiranja. Kod fotoalergijskog kontaktnog dermatitisa pozitivan je *photopatch*-test (40).

1.3.5. Fototoksični kontaktni dermatitis

Fototoksični dermatitis je fotokemijski uvjetovana upala kože. Za odvijanje fototoksične reakcije, potrebna je interakcija fotosenzibilizirajuće tvari te UV svjetla, najčešće UVA dijela spektra. Da bi djelovala fototoksično, fotosenzibilizirajuća tvar mora dospjeti u vitalnu stanicu u koži, apsorbirati fotone svjetla, a svjetlo mora biti odgovarajuće valne duljine. U tim reakcijama dolazi do stvaranja reaktivnih molekula (slobodnih radikala kisika i peroksida) koje oštećuju keratinocite. Fototoksične reakcije ovise o dozi senzibilizatora i intenzitetu Sunčeva svjetla. Fotosenzibilizirajuće tvari mogu djelovati preko kože, nakon resorpcije iz probavnog sustava te nakon parenteralne primjene (lijekovi). Smatra se da lokalno nanešene tvari oštećuju keratinocite jer se koncentriraju na određenom području, dok one sustavno primjenjene oštećuju mastocite i endotelne stanice u dermisu.

Klinička slika, dijagnostika i liječenje

Fotosenzibilizirajuća tvar na koži izloženoj suncu izaziva akutni dermatitis s eritemom, edemom, bulama i dugotrajnom rezidualnom hiperpigmentacijom. Liječenje se sastoji od primjene obloga i kortikosteroida u obliku krema ili emulzija.

Berloque dermatitis varijacija je fototoksičnog dermatitisa a rezultat je lokalne primjene fototoksičnih tvari u kozmetičkim proizvodima. Promjene na koži nastaju nakon izlaganja UVA svjetlu. Fototoksična reakcija s pojavom eritema, vezikula i bula najčešće se pojavljuje na čelu, obrazima, vratu i gornjim dijelovima prsišta. Nakon zacjeljivanja, na koži zaostaju dugotrajne hiperpigmentacije. Kod manjeg izlaganja suncu, nakon blago izraženog eritema mogu se odmah razviti hiperpigmentacije (40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Koža i sluznica imaju najistaknutiju ulogu u primjeni eteričnih ulja. Osim što se eterična ulja često primjenjuju za kožne probleme, dermalno se primjenjuju i pripravci namijenjeni sustavnom učinku. Poznato je da neke sastavnice eteričnih ulja mogu uzrokovati ozbiljne neželjene učinke na koži i sluznici. O tome se danas nedovoljno govori niti postoje prikupljeni relevantni podaci koji bi ljekarnicima i drugim stručnjacima pomogli u radu s medicinskim i kozmetičkim proizvodima koji ih sadrže. Stoga je cilj ovog specijalističkog rada dati sveobuhvatan pregled dosadašnjih spoznaja o sigurnosnim aspektima topikalne primjene eteričnih ulja.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne znanstvene i stručne literature o sigurnosnom aspektu topikalne primjene eteričnih ulja. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed i Medline. Važan izvor informacija bile su i odabrane stručne knjige o sastavu i primjeni eteričnih ulja. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani, a obuhvaćaju podatke o potencijalno toksičnim eteričnim uljima i njihovim sastavnicama, kontroli kakvoće eteričnih ulja s farmaceutskog aspekta te rezultatima istraživanja i prijavi slučajeva o neželjenim učincima eteričnih ulja kada se primjenjuju na kožu i sluznicu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. NEŽELJENE KOŽNE REAKCIJE UZROKOVANE ETERIČNIM ULJIMA

Eterična ulja se najčešće primjenjuju nanošenjem pripravaka ili kozmetičkih proizvoda na kožu, stoga su i neželjene kožne reakcije od primarne važnosti. To potvrđuju literaturni podaci, uglavnom prijavljeni slučajevi nuspojava koje se najčešće manifestiraju kao dermatitisi. Za eterična ulja su značajni kontaktni dermatitisi (iritativni, alergijski i fototoksični). Stavovi oko stupnja rizika nisu jedinstveni, kao ni oko relevantnosti podataka o toksičnosti za pojedinačne sastavnice, odnosno za cjelovito ulje. Naime, malo je podataka koji se odnose na opisane reakcije uzrokovane pripravcima s eteričnim uljem. S druge strane, objavljene su studije s pojedinačnim sastavnicama, kao što su cimetni aldehid, limonen ili linalol, u kojima se istraživao njihov potencijal za neželjene učinke. Spomenute sastavnice široko su prisutne u brojnim eteričnim uljima, dok ih određena ulja sadržavaju u visokom postotku. Da bi se izbjegla opasnost od iritacije ili izazivanja alergija, Međunarodna udruga proizvođača mirisa – IFRA (*International Fragrance Association*) je postavila smjernice za korištenje eteričnih ulja u kozmetici. Proizvodi su podijeljeni u kategorije, a za eterična ulja su navedene kritične sastavnice koje predstavljaju rizik, kao i koncentracija u kojoj se mogu koristiti. Smjernice su različite za proizvode koji ostaju na koži (*leave on*) i one koji se ispiru (*rinse off*), odnosno za različite kategorije proizvoda (41). No, pripravci koji se koriste u aromaterapiji ne podliježu tim propisima i na neki način su u tzv. „sivoj zoni“. Budući da se rijetko prijavljuju, nije poznata učestalost nuspojava pri primjeni takvih proizvoda (42).

4.1.1. Kontaktni nealergijski (iritativni) dermatitis

Kontaktni nealergijski dermatitis može nastati kao posljedica izlaganja kože pojedinim eteričnim uljima. Neka od njih, odnosno njihove sastavnice odgovorne za iritaciju već su poznate, pa se takvi dermatitisi mogu izbjeći poštujući mjere predostrožnosti. Dakle, iritacijski potencijal eteričnih ulja moguće je predvidjeti uvidom u kemijski sastav. Temeljem

ispitivanja na ljudima, Tisserand i Young su klasificirali sastavnice s jakim i umjerenim rizikom te predložili njihove maksimalne koncentracije za dermalnu primjenu (43a). Među one s visokim rizikom klasificirana su eterična ulja hrena i crne gorušice. Sadrže alilizotiocijanat koji je snažan iritans kože i sluznice te se ne preporučuju za primjenu. Benzilizotiocijanat, značajno zastupljen (72,3 %) u apsolutu dragoljuba (*Tropaeolum majus* L.), vrlo je iritativan te predstavlja tvar visoke toksičnosti za kožu. Zbog visokog udjela laktona nazvanih „masoj laktoni" eterično ulje iz masojeve kore – *Cryptocarya massoy* (Oken) Kosterm. također je klasificirano kao ulje visokog rizika. Tisserand navodi 0,01-postotnu koncentraciju kao maksimalnu za dermalnu primjenu (43a). Ne preporučuje se nanošenje na sluznice, a IFRA zabranjuje njegovu uporabu u mirisima. Budući da također sadrži masoj laktone, iste preporuke navode se za ekstrakt dobiven ekstrakcijom kore superkritičnim ugljikovim dioksidom (CO_2 ekstrakt) (40). U cilju izbjegavanja iritativnih dermatitisa, za apsolut smilja predložena je maksimalna koncentracija 0,5 % (43a). Nadalje, češnjakovo eterično ulje izaziva akutni kontaktni dermatitis. Sadrži sulfide u visokim udjelima (dialiltrisulfid 18 – 48 %, dialildisulfid 25 – 46 %) (43b), a ulja bogata sulfidima ne upotrebljavaju se u mirisima. Primjenjuju se u aromaterapiji, pri čemu se češće koriste oralno, a zbog neugodnog mirisa izbjegava se lokalno nanošenje.

U sastavnice s umjerenim rizikom svrstane su benzojeva kiselina (hlapljiva sastavnica benzoina, peru i tolu balzama) te fenolni spojevi *p*-krezol, karvakrol i timol. Hidroksilna skupina na benzenskoj jezgri u strukturi fenola ima slabo kisela obilježja i prilično je reaktivna. Posljedično, ovisno o primijenjenoj koncentraciji, fenolni spojevi u kontaktu s kožom ili sluznicama mogu brzo izazvati oštećenje. Krezoli su vrlo reaktivni, ali rijetki spojevi u eteričnim uljima. *Para*-krezol je spoj visoke toksičnosti koji može izazvati oštećenje i nekrozu epidermisa. Dominantna je sastavnica brezovog eteričnog ulja (*Betula pendula* Roth.). Nalazi se i u nepročišćenom eteričnom ulju primorske smrike (*Juniperus oxycedrus*

L.) koje se još uvijek proizvodi u Maroku, gdje se tradicionalno koristi u tretiranju kožnih bolesti. U aromaterapijskim priručnicima navodi se kao dio pripravaka za pomoć kod psorijaze. Krezoli su značajno iritativniji od drugih češće prisutnih fenola u eteričnim uljima kao što su eugenol, karvakrol i timol (tablica 3). Karvakrol je monoterpenski fenol, izomer timola. Njegov iritacijski učinak značajno ovisi o koncentraciji. U ispitivanju na pacijentima s dermatitisom karvakrol je u 0,1 i 1-postotnoj koncentraciji izazvao iritacije, dok u zdravih dobrovoljaca 4-postotna koncentracija nije pokazala neželjeni učinak. U ispitivanju na zečevima nerazrijeđeni karvakrol bio je jak iritans (43e). U animalnim studijama nerazrijeđeno mravinčevo eterično ulje pokazalo je snažno iritirajuće djelovanje na miševima, dok je na zečevima učinak bio srednje jakosti (43c). Toksični učinak eteričnog ulja vrste *Origanum onites* L. ispitano je na membrani oplođenog kokošjeg jajeta (*chorioallantoic membrane assay*, CAM test). Dokazana iritacijska svojstva testiranog ulja autori su pripisali timolu (44). Stoga je poželjno provjeriti udio timola u eteričnim uljima u kojima se očekuje, uzimajući u obzir da je sastav ulja promjenjiv i ovisan o nizu čimbenika. Smjernice CIR-a (*Cosmetic Ingredient Review*), limitiraju uporabu timola i karvakrola na koncentraciju 0,5 % u kozmetičkim pripravcima (45). Eugenol je dominantna sastavnica klinčićevog eteričnog ulja i ulja izoliranog iz listova cimetovca. Na animalnom modelu dokazano je iritirajuće djelovanje nerazrijeđenog klinčićevog ulja. U *in vivo* ispitivanjima zabilježen je iritacijski učinak pri nanošenju 20-postotne otopine ulja, dok 2-postotna koncentracija nije izazvala reakcije. Opisan je slučaj nakon prolijevanja klinčićevog eteričnog ulja po koži, što je rezultiralo prolaznom iritacijom, trajnom anestezijom i anhidrozom (43b). U *in vitro* ispitivanju, 0,03-postotno klinčićevo eterično ulje pokazalo je citotoksični učinak na humane fibroblaste (43b).

Eterično ulje mravinca, klinčića, ajovana, timijana (pojedini kemotipovi) te lista cimetovca često su prisutni u pripravcima od kojih se očekuje antimikrobni učinak. Primjenjuju se kod bakterijskih, virusnih ili gljivičnih infekcija. Budući da navedena ulja dominatno sadrže

fenolne spojeve (tablica 3), njihova primjena treba biti kritički utemeljena odnosno da se u nerazrijeđenom obliku ne nanose na kožu, osobito na oštećenu ili upaljenu. Stoga su za njihovu sigurnu primjenu ključni formulacija pripravka i odabir odgovarajuće koncentracije eteričnog ulja (17b, 43b).

Tablica 3. Fenolne sastavnice eteričnih ulja (43e, 43f)

SASTAVNICA	**BILJNA VRSTA**	**UDIO (%)**
karvakrol	*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link) Ietswaart (sin. *O. compactum*)	61,6 – 83,4
	Origanum majorana L., karvakrol kt.	76,4 – 81,0
	Satureia hortensis L.	43,6 – 70,7
	Satureia montana L.	46,5 – 75,0
	Thymus zygis L., timol/karvakrol kt.	22,8
	Thymus serpyllum L., timol/karvakrol kt.	15,6 – 27,8
eugenol	*Syzygium aromaticum* (L.) Merill et L.M. Perry	
	pupoljci	73,5 – 96,9
	listovi	77,0 – 88,0
	Cinnamomum verum J. Presl.	
	listovi	68,6 – 87,0
	kora	2,0 – 13,3
timol	*Thymus vulgaris* L., timol kt.	48,3 – 62,5
	Thymus zygis L., timol kt.	30,9 – 74,0
	Thymus zygis L., timol/karvakrol kt.	25,5
	Thymus serpyllum L., timol/karvakrol kt.	16,7 – 25,9
	Trachyspermum ammi L.	36,9 – 53,8
	Lippia graveolens HBK	0,2 – 60,6

Aldehidi su široko rasprostranjeni u eteričnim uljima. Intenzivni citrusni i cvjetni mirisi često su razlogom njihovog korištenja. Spojevi poput citrala i cimetnog aldehida smatraju se odgovornim za iritirajuće djelovanje eteričnih ulja u kojima prevladavaju (43a). Citral se u prirodi pojavljuje kao smjesa izomera geraniala i nerala. Cimetni aldehid se kao dominantna sastavnica pojavljuje u eteričnim uljima kineskog cimetovca i kore pravog cimetovca. Javlja

se u izomerima: (2*E*)-cimetni aldehid (*trans*-cimetni aldehid), (2*Z*)-cimetni aldehid (*cis*-cimetni aldehid). Eterična ulja s velikim udjelom citrala i cimetnog aldehida prikazana su u tablici 4.

Tablica 4. Udjeli citrala i cimetnog aldehida u eteričnim uljima (43e)

SASTAVNICA	**BILJNA VRSTA**	**UDIO (%)**
citral	*Cymbopogon flexuosus* Nees ex Steud. istočno-indijski zapadno-indijski	 ~ 83,0 ~ 77,0
	Litsea citrata Blume	< 74,0
	Lippia citriodora Ortega ex Pers.	< 68,0
	Melissa officinalis L.	< 64,4
(2*E*)-cimetni aldehid	*Cinnamomum cassia* Blume kora list	 73,2 – 89,4 54,6 – 90,1
	Cinnamomum verum J. Presl. kora	 63,1 – 75,7
(2*Z*)-cimetni aldehid	*Cinnamomum cassia* Blume kora list	 0,8 – 12,3 0,4 – 10,5

Eterično ulje kore kineskog cimetovca (*C. cassia*) pokazalo je snažan iritirajući učinak u istraživanjima na životinjama. Neželjene reakcije zabilježene su također i tijekom ispitivanja na dobrovoljcima. Provedeno je ispitivanje eteričnog ulja u nerazrijeđenom i razrijeđenom obliku, pri čemu je postotak onih koji su reagirali na nerazrijeđeno ulje bio veći. Nerazrijeđeno eterično ulje kore cejlonskog cimetovca (*C. verum*) snažno je djelovalo iritirajuće u pokusu na zečevima, dok je neželjeni učinak na miševima bio umjereniji (43b). Opisan je slučaj teške opekline nakon što je nerazrijeđeno cimetovo eterično ulje bilo u kontaktu s kožom 48 sati (46).

Eterična ulja bogata fenolima i aldehidima trebala bi se uvijek koristiti u razrijeđenom obliku (17b). Preosjetljiva ili oštećena koža te prisutne kožne bolesti zahtjevaju dodatan oprez (43b).

Iritirajuće na kožu mogu djelovati i spojevi koji nisu prirodno sadržani u eteričnim uljima, a nastaju kao oksidacijski produkti tijekom korištenja ulja ili pripravka, odnosno kao posljedica izlaganja zraku. Tako spojevi nastali tijekom oksidacije eteričnih ulja sibirske jele ili klekovine mogu izazvati iritacije (43a). Usporedbom neželjenih učinaka limonena i linalola s njihovim oksidiranim produktima ustanovljeno je da izlaganje zraku povećava iritativnost i limonena i linalola te da je oksidirani produkt limonena snažniji iritans od oksidiranog linalola (47). Eterična ulja koja sadrže iritanse izazvat će neželjene reakcije već pri prvom kontaktu s kožom. One nastupaju brzo i ovisne su o koncentraciji nanešenog ulja. Potencijalno su opasna i očekivano izazivaju iritirajući kontaktni dermatitis, međutim, valja naglasiti da to nisu jedina eterična ulja s iritirajućim svojstvima. Zabilježeni su neželjeni učinci i kod niza drugih eteričnih ulja, pa su u skladu s time donesene preporuke o korištenju i predložene koncentracije pojedinih eteričnih ulja u pripravcima (43a). Primjerice, iritirajući učinak eteričnog ulja australskog čajevca ispitivan je ovisno o koncentraciji. Ulje je izazvalo iritacije prilikom tretiranja onihomikoza s nerazrijeđenim uljem u 8 % pacijenata (48). Provedeno kliničko istraživanje pokazalo je da primjena 25 i 50-postotnog eteričnog ulja kod dermatofitne infekcije *Tinea pedis* (atletsko stopalo) uzrokuje dermatitis u 3,8 % pacijenata, dok pri nižim koncentracijama neželjeni učinci nisu zabilježeni (49). O pojavnosti neželjenih učinaka eteričnog ulja australskog čajevca svjedoče i sljedeći primjeri iz vlastite ljekarničke prakse.

Slučajevi iz vlastite ljekarničke prakse

Čajevac je jedno od najčešće traženih eteričnih ulja u našoj praksi. Pacijenti ga često uzimaju s namjerom da ga u nerazrijeđenom obliku direktno apliciraju na kožu. Zabilježen je slučaj pacijentice koja se obratila s upitom kako smanjiti crvenilo kože na području čela nakon nanošenja čistog eteričnog ulja australskog čajevca na akne. Nadalje, pacijentica je u ljekarnu došla s upitom kako olakšati tegobe nakon nanošenja nerazrijeđenog ulja čajevca na higijenski uložak.

Pojavnost i intenzitet kontaktnog dermatitisa ovisiti će o kemijskim svojstvima i koncentraciji eteričnih ulja, sredstvu za uklapanje, nanešenoj količini pripravka, površini kože, vremenu izloženosti i načinu izlaganja. Na reakciju će svakako utjecati i sklonost pojedinca na iritaciju, prisutne bolesti kože te vanjski čimbenici. Iako su u praksi nealergijski kontaktni dermatitisi učestaliji od alergijskih (29), u literaturi je malo opisanih neželjenih slučajeva iritacijskog učinka uslijed primjene eteričnih ulja (42).

4.1.2. Kontaktni alergijski dermatitis

Izloženost mirisima, a time i potencijal za alergijski kontaktni dermatitis je velika budući da se parfumiraju proizvodi koji su u svakodnevnom kontaktu s kožom kao što su kozmetički proizvodi ili higijenska sredstva. Dok tekući deterdženti i toaletni sapuni sadrže niske koncentracije mirisnih sastojaka, njihov udio u parfemima može biti vrlo visok (41). Prema njemačkom istraživanju izloženosti spojevima u kozmetičkim proizvodima najčešće identificirane mirisne komponente su limonen i linalol. Često su prisutne zajedno ili u kombinaciji s drugim mirisima (50). Istraživanje u Ujedinjenom Kraljevstvu istaknulo je šest najčešćih mirisnih sastavnica: linalol, limonen, citronelol, geraniol, butil-fenil-metilpropional i heksil-cinamal (51). Danski su istraživači potvrdili limonen, linalol i citronelol kao glavne mirisne komponente u ispitanim proizvodima (52). Prema europskoj direktivi *EU Cosmetics Directives* na kozmetičkim proizvodima moraju biti deklarirane mirisne komponente ukoliko se nalaze na popisu od 26 spojeva za koje se zna da su potencijalni alergeni. Rezultati retrospektivne studije s ciljem istraživanja učestalosti senzibilizacije na te spojeve pokazali su da je 7,6 % pacijenata reagiralo na najmanje jednu komponentu, a većina (75,7 %) neželjenih reakcija procijenjena je kao klinički značajna (53). S ciljem istraživanja mirisnih sastavnica odgovornih za kontaktni alergijski dermatitis, analizirani su osobni kozmetički proizvodi pacijenata. Korišteni proizvodi su svrstani u 15 različitih kategorija, a najviše ih je pripadalo toaletnim vodama i parfemima. U proizvodima koji su izazvali kontaktni alergijski dermatitis,

limonen je među najčešćim deklariranim sastavnicama. Autori studije naglasili su važnost deklariranja mirisnih sastavnica zbog identifikacije alergena prisutnih u određenom kozmetičkom proizvodu, a može dati i uvid u aktualne trendove uporabe senzibilizirajućih mirisnih sastavnica (54). Retrospektivno istraživanje temeljeno na podacima prikupljenima u radoblju od 2005. do 2009. godine na 17716 ispitanika pokazalo je da su mirisne sastavnice dezodoransa vodeći uzrok kontaktnog alergijskog dermatitisa. Dokazano je da se od 10,1 % zabilježenih alergija na mirise najviše odnosi na kozmetičke proizvode (42,1 %). Od toga su 25 % alergija izazvali dezodoransi i 24,4 % parfumirani losioni (55).

U više je istraživanja pokazano da se mnoge kemijske sastavnice slabo izraženih senzibilizirajućih svojstava, kemijskim reakcijama mogu aktivirati u spojeve koje su jaki senzibilizatori. To se može odvijati abiotičkom aktivacijom, odnosno kemijskim i fizičkim čimbenicima (oksidacija pod utjecajem zraka) ili biotički (enzimima). Molekule koje se mogu aktivirati u kožne senzibilizatore djelovanjem enzima nazivamo prohaptenima. U ljudskoj koži su identificirani enzimi citokroma P450 koji kataliziraju oksidaciju ksenobiotika u koži. Njihov je sadržaj manji u usporedbi s onim u jetrima (56). No, uzimajući u obzir prisutnost i drugih enzima kao što su flavin monooksigenaze te činjenicu da je koža najveći organ u tijelu, njezina metabolička aktivnost nije zanemariva (57). Prehapten je molekula koja se transformira u hapten izvan kože. Većinom se takve pretvorbe odvijaju u reakcijama oksidacije, u kontaktu sa zrakom (autooksidacija). To su lančane reakcije koje uključuju radikale, što čini reakcije teško zaustavljivim kad jednom započnu. Spojevi poput terpena spontano reagiraju s atmosferskim kisikom. Studije utjecaja autooksidacije na senzibilizirajući potencijal rađene su za spojeve koji su često prisutni u eteričnim uljima kao što su linalol, limonen, geraniol, linalil acetat, citronelol, α-terpinen (57).

Od 26 spojeva koji su poznati kao kožni alergeni, njih 16 ih je prisutno u eteričnim uljima, a neki se nalaze u velikom broju eteričnih ulja (43e). IFRA je istaknula eterična ulja i njihove

sastavnice s potencijalnim rizikom te njihove koncentracije u pojedinim kozmetičkim proizvodima. Naime, IFRA je uvela 11 kategorija za proizvode, a s obzirom na dermalnu senzibilizaciju, za svaku se kategoriju određuje najveći udio kritičnog spoja. U dokumentu *Annex to the IFRA stand*ards (48th Amendment, June 2015) navedene su indikativne najveće razine ograničenih sastavnica u eteričnim uljima i drugim prirodnim izvorima mirisa kao što su ekstrakti, apsoluti, konkreti i balzami. Uredbom o kozmetičkim proizvodima i IFRA standardima zabranjena je uporaba nekih eteričnih ulja u kozmetici zbog rizika od alergije. To su eterična ulja limunovca (*Lipia citriodora* Kunth), vrste *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch i omana *(Inula helenium* L.) (38, 41).

4.1.2.1. Cimetni aldehid i cimetni alkohol

Reakcije u kojima se aktiviraju spojevi odgovorni za izazivanje kontaktnog alergijskog dermatitisa su predmet mnogih istraživanja. Jedna od bolje istraženih reakcija pretvorbe prohaptena u hapten je pretvorba cimetnog alkohola u cimetni aldehid. Oba spoja su poznati alergeni, mogu izazvati kontaktni alergijski dermatitis i uvršteni su u standardizirane smjese alergena za epikutana testiranja kao što je *Fragrance mix I* (FM I) (32). Međutim, da bi cimetni alkohol stupio u reakcije s proteinima, potrebna je aktivacija oksidacijom na zraku ili bioaktivacijom. Istraživanje bioaktivacije cimetnog alkohola provedeno je u eksperimentalnim uvjetima s humanim jetrenim mikrosomima. Nastali reaktivni epoksidi i cimetni aldehid mogu formirati konjugate s peptidima i djelovati senzibilizirajuće (58). Istovremene alergijske reakcije na cimetni aldehid i cimetni alkohol pripisuju se pretvorbi cimetnog alkohola u aldehid u koži (57). Cimetni alkohol je podložan autooksidaciji, a pri tom stvara cimetni epoksialkohol i cimetni aldehid koji je snažan alergen (57, 58, 59). Tijekom više istraživanja uočen je njegov senzibilizirajući potencijal, a postotak alergijskih reakcija u različitim skupinama ispitanika razlikuje se s obzirom na primijenjenu koncentraciju. Tako je na 1-postotnu koncentraciju reagiralo 0 – 3,3 % ispitanih pacijenata,

dok je njih 29,2 % reagiralo na 5-postotni cimetni aldehid. Visoki udio alergijskih reakcija uočen je i prilikom ispitivanja eteričnih ulja s cimetnim aldehidom kao dominantnom sastavnicom. U dva ispitivanja senzibilizacije na eterično ulje kore cimetovca u koncentraciji 8 % pozitivno je reagiralo 18 odnosno 20 od 25 ispitanika (43e). Mehanizam nastanka senzibilizacije cimetnim aldehidom bio je predmetom još nekoliko istraživanja. U ispitivanju provedenom na uzorcima humane kože i stanicama keratinocita uočene su reakcije cimetnog aldehida s različitim proteinima. Smatra se da izlaganje kože cimetnom aldehidu izaziva interakciju s proteinima u koži, čemu slijedi niz reakcija u procesu senzibilizacije (60). Nakon izlaganja cimetnom aldehidu, značajnu ulogu u manifestaciji kontaktnog alergijskog dermatitisa imaju apsorpcija i metabolizam u koži. U *in vitro* studiji perkutane apsorpcije i metabolizma cimetnog aldehida na humanoj koži, autori su dokazali enzimatsku biotransformaciju, odnosno sudjelovanje enzima dehidrogenaze ili citokroma P450 2E1 (CYP2E1) (59). Toksična svojstva cimetnog aldehida mogu se umanjiti aldehidnom dehidrogenazom (ALDH) pretvaranjem u cimetnu kiselinu i/ili alkoholnom dehidrogenazom (ADH) stvarajući cimetni alkohol. Opseg tih reakcija ovisi o dostupnosti enzima. Stoga, varijabilnost metaboličkih putova doprinosi relativnoj izloženosti cimetnom aldehidu i utječe na njegov senzibilizirajući potencijal. Opseg metabolizma je promatran u substaničnim frakcijama, pri čemu je uočeno da se najviše reakcija odvija u citosolu (61). Prijavljeni su različiti pojedinačni slučajevi alergijskih reakcija na cimetni aldehid, prisutan u najrazličitijim pripravcima za svakodnevnu uporabu, poput pasti za zube u kojima se nalazi kao korigens okusa. Njihovom primjenom, cimetni aldehid najčešće djeluje na gingivu, izazivajući kontaktne stomatitise, ali može izazvati i kontaktni alergijski dermatitis na koži lica (62, 63). Dugotrajni ekcem na ruci te svrbež na licu, rezistentan na primjenu kortikosteroida, bio je posljedica primjene gotovog preparata Oléophytal®. Epikutanim testom je potvrđena alergijska reakcija na cimetni aldehid i cimetni alkohol u sastavu tog proizvoda (64). Slučaj

dugotrajnog dermatitisa opisan je u osobe koja je u SPA centru tretirana ljekovitim blatom s eteričnim uljem cimetovca. Reakcija nastala 24 sata nakon izlaganja, zahvatila je područja ruku i nogu koja su bila izložena tretmanu. Epikutano testiranje potvrdilo je alergiju na cimetovo eterično ulje. Pozitivne reakcije su očitane na eterično ulje te njegove sastavnice cimetni aldehid i cimetni alkohol (65).

Neutemeljena je i potencijalno opasna primjena eteričnog ulja cimetovca u tretiranju celulita. Pojava crvenila kože pogrešno se tumači kao „povećanje cirkulacije s učinkom na celulit“. Eterično ulje cimetovca je često u pripravcima koji se koriste u samoliječenju i kao takvi mogu se neracionalno i nekritički primijeniti. Tako je prijavljen i slučaj kontaktnog alergijskog dermatitisa nakon uporabe antiseptičke kreme u osoba s atopijskim dermatitisom (66).

Eterično ulje i ekstrakti kore cimetovca nerijetko se zbog privlačne arome koriste u proizvodnji prehrambenih proizvoda, pa se osobe koje su u čestom kontaktu mogu senzibilizirati. Uzrok prijavljenog ekcema u pekara je alergija na cimetni aldehid, što je i dokazano epikutanim testom. Adekvatno savjetovanje izbjegavanja alergena te uporaba zaštitnih rukavica dovela je do sanacije nastalih lezija (67). Eterično ulje cejlonskog cimetovca (*C. verum*) može imati različit sastav ovisno o dijelu biljke iz kojeg se dobiva. U kori dominira cimetni aldehid (63,1 – 75,7 %), dok se iz listova dobiva ulje u kojem prevladava eugenol, s 0,6 – 1,1 % cimetnog aldehida i 0,6 % cimetnog alkohola. U aromaterapiji se primjenjuju zbog antimikrobnih svojstava, pa se koristi za ublažavanje tegoba uzrokovanih gljivičnim, virusnim i bakterijskim infekcijama, kako u pripravcima za lokalnu primjenu na kožu tako i u vagitorijima. Primjena vagitorija s 3 % cimetovog eteričnog ulja bila je razlogom prijavljenog kontaktnog alergijskog dermatitisa, lokaliziranog simetrično na području gluteusa kao posljedica širenja sadržaja u ležećem položaju tijekom spavanja. To je potvrđeno epikutanim testom. Testiranje je provedeno na referentne alergene, korišteni

pripravak i na sastavnice pripravka. Snažna pozitivna reakcija zabilježena je za vagitorije, 3-postotno cimetovo eterično ulje i 5-postotni cimetni alkohol (68).

Eterično ulje kore cimetovca visokog je rizika za senzibilizaciju, pa se preporučena koncentracija za dermalnu primjenu temelji na izračunu s obzirom na sadržaj cimetnog aldehida (43b).

IFRA je definirala razinu cimetnog aldehida i cimetnog alkohola za pojedine ekstrakte i eterična ulja. Primjerice, za eterično ulje kore cimetovca najviša razina cimetnog aldehida iznosi 75 %, dok za eterično ulje lista cimetovca iznosi 2 %. Pored toga, preporučene su granične vrijednosti cimetnog aldehida u konačnom proizvodu (0,05 % za većinu kozmetičkih proizvoda) (41).

4.1.2.2. Eugenol i izoeugenol

Da se sastavnice eteričnih ulja mogu u dermisu metabolizirati do reaktivnih metabolita, iz prohaptena u haptene, pokazuju primjeri eugenola i izoeugenola koji oksidiraju u visoko reaktivni *p*-kinon metid. Eugenol i izoeugenol su spojevi za koje su zabilježene alergijske reakcije, a prisutni su u standardiziranoj smjesi alergena za testiranje *Fragrance mix I* (FM I). Prema SAR analizama, niti eugenol niti izoeugenol ne mogu djelovati senzibilizirajuće bez aktivacije. Studije pokazuju da oba spoja podliježu metaboličkoj demetilaciji nakon koje slijedi oksidacija (57). Istraživanja oksidacijskih produkta pokazala su nastanak reaktivnih kinona i kinon metida. S druge strane, izoeugenol može djelovati i kao prehapten. U istraživanju je uočeno da se može aktivirati oksidacijom i tako reagirati s peptidima (69, 70). Zabilježen je slučaj razvoja profesionalnog dermatitisa i astme uslijed korištenja sredstva za čišćenje koje je sadržavalo eugenol (71). Antiseptička i anestetička svojstva eugenola razlogom su njegove uporabe u stomatologiji. U literaturi je opisano nekoliko slučajeva alergijskih reakcija na eugenol prisutan u materijalima (punilima) koji se koriste u stomatologiji. Reakcije su se manifestirale kao bolne lezije u usnoj šupljini, gingivitis i

stomatitis. Odstranjivanjem materijala, neželjene reakcije su se povukle (72, 73). Autori ESCOP monografije klinčićevog eteričnog ulja, kao kontraindikaciju za topikalnu primjenu pripravaka koja ga sadrže, navode i preosjetljivost na Peru balzam zbog moguće križne preosjetljivosti (74).

Eugenol je dominantna sastavnica eteričnog ulja izoliranog iz klinčićevca (pupoljci 73,5 – 96,9 %, list 77,0 – 88,0 %, stabljika 76,4 – 84,8 %). Iako u znatno manjim količinama od eugenola, izoeugenol je prisutan u pupoljcima i stabljici klinčićevca (0,1 – 0,4 %), eteričnom ulju vetivera - *Vetiveria zizanoides* (L.) Nash (0 – 1,3 %) te ylang-ylanga (0 – 0,5 %) (43e).

IFRA je definirala dozvoljene koncentracije eugenola kao rizične molekule u brojnim eteričnim uljima, apsolutima, konkretima i ekstraktima. Tu su eterična ulja vrsta roda *Cinnamomum, Eugenia* i *Pimenta* u kojima eugenol prevladava, ali i neka koja ga sadrže u malim količinama kao što su eterična ulja ylang-ylanga, običnog timijana ili ruže (*Rosa x damascena* Mill.). Da bi se umanjio rizik od senzibilizacije, za većinu kozmetičkih proizvoda granična vrijednost eugenola je 0,5 %, dok ga u vodicama za usta i pastama za zube može biti 4,3 % (41). Nadalje, IFRA je definirala dozvoljene koncetracije izoeugenola, kao rizične molekule u eteričnim uljima vrsta roda *Cinnamomum* i svim frakcijama eteričnog ulja ylang-ylanga. Granična vrijednost izoeugenola u vodicama za usta i pastama za zube iznosi 0,2 %, a za većinu kozmetičkih proizvoda 0,02 % (41).

4.1.2.3. Linalol

Linalol je monoterpenski alkohol i izomer geraniola. U prirodnim izvorima nalazi se u mnogim eteričnim uljima ali je prisutan i u brojnim proizvodima kao sastavnica dodanih mirisa. Jedno njemačko istraživanje pokazalo je da je, uz limonen, najčešće prisutan u mirisnim frakcijama (50). Svježi i cvjetni miris linalola razlog su njegove široke uporabe. Linalol je podložan oksidaciji u prisutnosti zraka, a njegova oksidacija i alergeni učinak nastalih spojeva predmetom su mnogih istraživanja. Linalol i njegov odgovarajući ester

linalil-acetat rijetko izazivaju pozitivne reakcije kao čiste sastavnice u epikutanim testiranjima. Rezultati ukazuju da čisti linalol nije alergen ili je vrlo slab alergen (75). No, izlaganjem zraku kada dolazi do spontane reakcije s kisikom daje višestruke oksidirane produkte. Primarni oksidirani produkti su reaktivni hidroperoksidi. Učinci autooksidacije linalola i njegov senzibilizirajući potencijal promatrani su prije i nakon izlaganja zraku u istraživanju u kojem je linalol podvrgnut oksidaciji tijekom deset tjedana. Analiza plinskom kromatografijom je pokazala da se sadržaj linalola smanjio na oko 80 %, te da su nastali novi spojevi. Kao jedan od glavnih produkata oksidacije izoliran je 7-hidroperoksi-3,7-dimetil-okta-1,5-diene-3-ol s udjelom 15 %. U istraživanjima senzibilizacije na zamorcima čisti linalol nije izazivao reakcije, dok su uzorci linalola izloženi zraku izazvali reakcije senzibilizacije na životinjama. Zaključeno je da je autooksidacija linalola ključna za njegov senzibilizirajući potencijal budući da su nastali hidroperoksidi iskazali najjači alergeni učinak (76, 77). U studiji na pacijentima s dermatitisom, oksidirani linalol je izazvao pozitivnu *patch*-test reakciju u 5 % ispitanika. Osim alergijske reakcije, uočeno je nekoliko slučajeva iritacijskog dermatitisa (78, 79). Senzibilizirajući potencijal razlikuje se s obzirom na sastav oksidirane smjese i vremenskoj izloženosti zraku. Autooksidirani linalol je istraživan u nekoliko kliničkih multicentričnih epikutanih studija. U istraživanju s četiri različite koncentracije (2 – 11 %) pozitivne reakcije su zabilježene u 1 – 7 % testiranih ispitanika (75). U multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 1511 pacijenata s dermatitisom u šest europskih dermatoloških centara oksidirani linalol i njegova hidroperoksidna frakcija pokazali su se kao kontaktni alergeni. Pozitivna reakcija na oksidirani linalol zabilježena je u 1,3 % ispitanika, a 1,1 % ispitanika bilo je pozitivno na hidroperoksidnu frakciju. Od pacijenata koji su pozitivno reagirali na oksidirane terpene, njih 58 % je imalo kontaktni alergijski dermatitis uzrokovan mirisima i/ili neželjene reakcije uzrokovane mirisima (80). Obradom rezultata epikutanih testova na alergene u kozmetičkim proizvodima, u razdoblju od 2010. do 2015. godine,

pronađeno je 28,82 % ispitanika osjetljivih na oksidirani linalol (linalol-hidroperoksidi), dok je 19,78 % pacijenata pozitivno reagiralo na oksidirani limonen (limonen-hidroperoksidi) (81). Budući da je u prethodnom istraživanju dokazano da 7 % od 2900 ispitanika alergijski reagira na 6-postotni oksidirani linalol, provedeno je istraživanje da bi se vidjelo može li niža koncentracija linalola u kremi i parfemu izazvati kontaktni alergijski dermatitis u pojedinaca već alergičnih na linalol. Provedena je otvorena studija na šest ispitanika s ponavljanjem nanošenja proizvoda dva puta dnevno tijekom tri tjedna. Ustanovljeno je da ponovljeno izlaganje niskim koncentracijama oksidiranog linalola (0,056 %) može uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis u prethodno senzibiliziranih osoba (79).

Kako bi se umanjio rizik od senzibilizacije, u IFRA standardima se navodi granična vrijednost peroksida u eteričnim uljima bogatih linalolom. IFRA je postavila restrikciju za peroksidni broj – najviše 20 mmol/L u proizvodu. IFRA također preporučuje dodatak antioksidansa u proizvodnji sirovina, sugerirana je uporaba 0,1 % butilhidroksitoluena (BHT) ili α-tokoferola kao vrlo učinkovitih (41). U kozmetici se linalol koristi u niskim koncentracijama, dok je u „prirodnim“ pripravcima, naročito u aromaterapiji ili parfemima prisutan s većim udjelima. Linalol je široko rasprostranjena sastavnica, a dominira u nekolicini eteričnih ulja (tablica 5).

Tablica 5. Udjeli linalola u eteričnim uljima (43e)

BILJNA VRSTA	**UDIO (%)**
Cinnamomum camphora Sieb. var. *glavescens* Hayata, list	66,7 – 90,6
Aniba rosaeodora Ducke	82,3 – 90,3
Coriandrum sativum L.	59,0 – 87,5
Thymus vulgaris L., linalol kt.	73,6 – 79,0
Lavandula angustifolia Mill.	25,0 – 45,0

4.1.2.4. Limonen

Limonen je monoterpenski ugljikovodik prisutan u eteričnim uljima u obliku smjese D i L enantiomera. D-limonen, kao dominantna sastavnica eteričnih ulja vrsta roda *Citrus*, uvršten je u alergene. Za razliku od D izomera, L izomer nalazi se u eteričnim uljima nekih vrsta roda *Pinus* i *Mentha* i nije na listi alergena. Kao i linalol, u kozmetičkim proizvodima prisutan je u niskim koncentracijama, ali se značajno više koncentracije mogu naći u prirodnim *home made* proizvodima, parfemima, te pripravcima koji se koriste u aromaterapiji (17c). Neoksidirani D-limonen rijetko izaziva alergijske reakcije. U istraživanjima je pokazao slaba alergena svojstva, a rezultati epikutanih testova u pacijenata s dermatitisom rijetko su bili pozitivni (82, 83). Rezultati provedenih istraživanja ukazuju da je oksidacija D-limonena na zraku presudna za njegov senzibilizirajući učinak. Opaženo je da oksidirani uzorci mogu izazvati alergijske reakcije jer su rezultati epikutanih testova u osoba s dermatitisom bili pozitivni. Istraživanje izloženosti limonenu u proizvodima provedeno je na osnovi ispunjenih upitnika pacijenata koji su reagirali na oksidirani limonen. Relevantnim za nastanak dermatitisa procjenjena je izloženost limonenu u proizvodima. Dokazano je da oksidacijom na zraku i L-limonen može izazvati kontaktni alergijski dermatitis (84, 85). Iz eksperimentalnih podataka vidljivo je da senzibilizirajući potencijal D-limonena raste s vremenom izlaganja zraku kada stupa u spontane reakcije s kisikom, pri čemu nastaju hidroperoksidi. Kao najzastupljeniji primarni produkti oksidacije identificirani su limonen-1-hidroperoksid i limonen-2-hidroperoksid. Limonen oksid, karvon i karveol nastaju kao sekundarni oksidacijski produkti. Hidroperoksidi su snažni alergeni, a jako senzibilizirajuća svojstva imaju također (*Z*)- i (*E*)- izomeri D-limonen 1,2-oksida (86, 87).

S ciljem detektiranja alergija na oksidirani limonen razvijen je specifičan test sa stabilnom količinom prevladavajućih haptena – limonen-hidroperoksida (Lim-OOHs). Test sadrži oksidirani D-limonen u koncentraciji 3,0 % i standardiziranu količinu Lim-OOHs u

koncentraciji 0,33 %. Istraživanje je provedeno na 2900 pacijenata s ciljem ispitivanja i standardiziranja testa. Autori su zaključili kako mnogi pacijenti ne bi bili otkriveni da se taj specifični test nije upotrijebio, budući da je u prethodnim istraživanjima postotak pacijenata koji su reagirali bio manji (88). U multicentričnoj studiji provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu istraživana je prevalencija kontaktnih alergija na oksidirani limonen i linalol. U istraživanju su korišteni hidroperoksidi limonena (0,3 %), hidroperoksidi linalola (1 %), stabilizirani linalol (10 %) i stabilizirani limonen (10 %). U 5 % pacijenata zabilježen je pozitivan epikutani test na hidroperokside limonena, 5,9 % na hidroperokside linalola, a 0,2 % na stabilizirane terpene. Iritacija na jedan ili oba oksidirana terpena zabilježena je u 7,3 % pacijenata. Budući da je većina reakcija bila na oksidirane spojeve, autori studije sugeriraju uključivanje hidroperoksida linalola i limonena u epikutana testiranja (89). U cilju ispitivanja prevalencije kontaktnog dermatitisa na hidroperokside limonena i linalola, kao i određivanja njihove koncentracije za „screenig“ testiranja, u Španjolskoj je provedeno istraživanje koje je obuhvatilo 3639 pacijenta u 22 dermatološka centra. Zbog brojnosti pozitivnih reakcija, autori su predložili uključivanje 0,3 % Lim-OOHs i 1,0 % Lin-OOHs u epikutana testiranja (90).

Praćenjem limonena u eteričnim uljima pri izlaganju zraku detektirani su oksidacijski produkti. U eteričnom ulju slatke naranče, osim limonen-2-hidroperoksida, dokazana je prisutnost još četiri hidroperoksidna izomera limonena, dok su u autooksidiranom ulju gorke naranče detektirani izomeri hidroperoksida linalil-acetata te linalol-hidroperoksidi (91). Spontane reakcije s kisikom ovise o čistoći samih eteričnih ulja i temperaturi čuvanja. Skladištenje D-limonena na hladnom (4 – 6 °C) i tamnom mjestu u dobro zatvorenim spremnicima znatno sprječava autooksidaciju tijekom 12 mjeseci, kao i dodatak antioksidansa (43e). U istraživanju alergijskih reakcija na oksidacijske produkte D-limonena i linalola uočeno je da većina pacijenata (75 %) reagira samo na jednu oksidacijsku smjesu, što ukazuje na specifičnost tih reakcija. Istovremena reakcija na dva mirisna alergena upućuje na

višestruke senzibilizacije, koje najvjerojatnije odražavaju izloženost mnogim mirisnim sastavnicama u raznovrsnim vrstama proizvoda (92). Za epikutana testiranja komercijalno su dostupni hidroperoksidi linalola u koncentraciji od 0,5 i 1 % i hidroperoksidi limonena u koncentraciji od 0,2 i 0,3 % (32). Kao i kod linalola, IFRA ograničava prisutnost peroksida na 20 mmol/L (41). Udio D-limonena u eteričnim uljima donosi tablica 6.

Tablica 6. Udjeli D-limonena u eteričnim uljima (43d)

BILJNA VRSTA	**UDIO (%)**
Citrus sinensis L.	83,9 – 95,9
Citrus x paradisi Macfady	84,8 – 95,4
Citrus reticulata Blanco var. clementina	94,8 – 95,0
Citrus aurantium L. subsp. *amara* L.	89,7 – 94,7
Citrus tangerine Hort. ex Tanaka	87,4 – 91,7
Citrus reticulata Blanco	65,3 – 74,2
Citrus x limon L.	56,6 – 76,0
Citrus x aurantifolia Christm.	48,2
Citrus bergamia Risso & Poit.	27,4 – 52,0
Abies alba Mill.	54,7

4.1.2.5. Linalil-acetat

Iako linalil-acetat nije opsežno klinički ispitan, u dosadašnjim istraživanjima uočen je značajno veći broj alergijskih reakcija na oksidirani linalil-acetat u usporedbi s neoksidiranim koji ima slaba alergena svojstva. Pokazalo se da u reakcijama oksidacije nastaju jaki kontaktni alergeni. Tijekom vremena dolazi do smanjenja sadržaja linalil-acetata, a mogu se detektirati novi spojevi poput hidroperoksida, epoksida i alkohola (93). Linalol, linalil-acetat i β-kariofilen su glavne sastavnice lavandinog eteričnog ulja. Dokazano je da oksidacijom cjelovitog eteričnog ulja nastaju isti spojevi kao i u slučaju čistih glavnih sastavnica, što govori u prilog činjenici da se senzibilizirajući učinak lavandinog ulja povećava pri izlaganju zraku (94). Provedene su studije s ciljem istraživanja alergogenog potencijala lavandinog

eteričnog ulja koje u neoksidiranom obliku ima slaba senzibilizirajuća svojstva. No, izlaganjem zraku dolazi do reakcija oksidacije u kojima nastaju hidroperoksidi s alergenim svojstvima (94). U usporedbi s drugim eteričnim uljima, oksidirano lavandino ulje općenito uzrokuje najučestalije kontaktne alergije. S obzirom da sadašnji epikutani testovi ne detektiraju sve slučajeve kontaktnog alergijskog dermatitisa, korištenje standardiziranih pripravaka oksidiranog lavandinog ulja može biti korisno u dijagnosticiranju kontaktnih alergija na mirise. Tako su u jednom istraživanju u kojem je testirano oksidirano lavandino ulje uočene alergijske reakcije koje se inače ne bi otkrile (95). Osim linalola za koji IFRA navodi ograničenje peroksidnog broja, zbog rizika od senzibilizacije pri primjeni lavandinog eteričnog ulja propisane su i dvije druge molekule, 1-okten-3-il-acetat i geraniol (41).

4.1.2.6. Geraniol

Neke mirisne sastavnice lako podliježu autooksidaciji i metaboličkoj transformaciji, pa se smatraju i prehaptenima i prohaptenima. Dobro proučavani primjer je geraniol (trans-3,7-dimetil-2,6-oktadiene-1-ol). Geraniol je monoterpenski alkohol i izomerni oblik linalola. Prisutan je u brojnim eteričnim uljima u različitim udjelima (tablica 7). Sam geraniol smatra se slabim kontaktnim alergenom. Analogno drugim istraživanim monoterpenima, geraniol također ima potencijal spontanog stupanja u reakcije s kisikom ako je izložen zraku i pri tome stvara spojeve koji su jaki alergeni. Iz geraniola, uz aldehide geranial i neral, nastane geraniol-hidroperoksid. Geranial je pak osjetljiv na daljnje oksidacije, pa se stvara geranial-epoksid, što pokazuje da i oksidacijski produkti mogu dalje oksidirati i tako stvoriti dodatne senzibilizatore. Aldehidi su glavni produkti i nakon bioaktivacije geraniola. Naime, metaboličkim reakcijama u koži također nastanu aldehidi geranial i neral, a daljnjom oksidacijom geraniala, stvara se geranial-epoksid. Autooksidacija geraniola značajno pojačava senzibilizirajući učinak geraniola, a hidroperoksidi i aldehidi najviše tome doprinose (57, 96). I klinički je dokazano da je oksidirani oblik geraniola važniji uzročnik kontaktnih

alergija (97). Uočena je veća povezanost između pozitivnih *patch*-test reakcija na oksidirani geraniol i citral nego između reakcija na čisti geraniol i citral, što se pripisuje prisutnosti geraniala (98). Geraniol je na popisu mirisnih alergena koji zahtjevaju označavanje na kozmetičkim proizvodima i dermaticima u Europskoj uniji (38, 39). IFRA ga limitira u velikom broju eteričnih ulja, u pojedinim ekstraktima, apsolutima i konkretima (41).

Tablica 7. Udjeli geraniola u eteričnim uljima (43e)

BILJNA VRSTA	**UDIO (%)**
Monarda fistulosa L. var. *menthaefolia* J. Graham	86,8 – 93,2
Cymbopogon martinii Roxb. var. *martinii*	74,5 – 81
Cymbopogon nardus L.	16,8 – 29,1
Pelargonium x asperum Ehrh. ex Willd., egipatski	15,7 – 18,0
Thymus vulgaris L., geraniol kt.	24,9

4.1.2.7. Citronelol

Citronelol je monoterpenski alkohol koji je kao L-izomer prisutan u eteričnim uljima ruže i geranija, a kao D-izomer u citronelama šrilanskog i javanskog tipa (tablica 8). Poput drugih terpena izloženih zraku, citronelol spontano stupa u reakcije s kisikom. Praćenjem reakcija, uočeno je da se koncentracija citronelola smanjuje, dok su hidroperoksidi identificirani kao većinski produkti oksidacije. Istraživanje je pokazalo da se s vremenom izloženosti citronelola zraku povećavaju senzibilizirajuća svojstva. Za to su odgovorni nastali hidroperoksidi koji mogu biti značajni alergeni zbog detektiranih visokih koncentracija i vrlo česte izloženosti citronelolu (99). IFRA za pojedine skupine kozmetičkih proizvoda navodi maksimalne koncentracije citronelola. Kritičan je spoj koji se provjerava u eteričnom ulju matičnjaka, citronele, ruže, limunskog eukaliptusa, verbene, licee te crne i obične smreke. Za eterično ulje geranija (*Pelargonium graveolens* l'Hertier ex Aiton i *P. odoratissimum* L'Heritier) kritičan je L-citronelol (41).

Tablica 8. Udjeli citronelola u eteričnim uljima (43e)

BILJNA VRSTA	UDIO L-CITRONELOLA (%)
Rosa rugosa Thunb.	44,5
Rosa x damascena Mill.	16,0 – 43,5
Cymbopogon winterianus Jowitt	9,7 – 11,5
Pelargonium x asperum Ehrh. ex Willd.	18,6 – 47,7 *

*udio β-citronelola - izomer nije određen

4.1.2.8. Alfa-terpinen

Alfa-terpinen je ciklički monoterpenski ugljikovodik prisutan u brojnim eteričnim uljima. Nalazi se i u eteričnom ulju australskog čajevca, za koji Europska farmakopeja navodi zahtjev od 1 do 6 % (7), dok je po ISO standardima 5 – 13 % (100). Znanstveno su ustanovljena antioksidacijska svojstva α-terpinena te se smatra jednom od najvažnijih sastavnica odgovornih za antioksidacijsko djelovanje eteričnog ulja australskog čajevca (101). Poput geraniola, i α-terpinen se može smatrati i prohaptenom i prehaptenom. Putem biotičke aktivacije i autooksidacije nastaju spojevi sa senzibilizirajućim svojstvima. Alfa-terpinen je strukturno sličan drugim monoterpenskim ugljikovodicima, primjerice limonenu koji spontano oksidira u prisutnosti zraka stvarajući alergene. Oksidacija čistog α-terpinena ispitana je pri sobnoj temperaturi na dnevnoj svjetlosti. Zabilježeno je rapidno smanjivanje koncentracije α-terpinena kao posljedica spontane reakcije s kisikom. Nakon 10 dana, koncentracija α-terpinena smanjila se na 53 %, dok se nakon 66 dana α-terpinen nije više mogao detektirati. Izolirani produkti oksidacije su *p*-cimen, alilni epoksidi, diol, vodikov peroksid te smjesa X u kojoj je identificiran (*E*)-3-izopropil-6-oksohept-2-enal kao glavni spoj. U istim eksperimentalnim uvjetima dokazano je da se α-terpinen raspada brže od limonena. LLNA (*Local Lymph Node Assay*) metodom je ispitan alergeni potencijal α-terpinena izloženog zraku te izoliranih produkata oksidacije *p*-cimena i alilnih epoksida te smjese X. Kao jaki senzibilizatori pokazali su se alilni epoksidi i smjesa X. Ti spojevi

doprinose povećanom alergenom potencijalu α-terpinena koji je izložen atmosferskom kisiku. U usporedbi s neoksidiranim (čistim), oksidirani α-terpinen ima oko devet puta jaču moć senzibilizacije. Ona je ovisna i o dozi, rapidno raste povećanjem koncentracije (≥ 10%), što može biti posljedica metaboličke aktivacije. Za α-terpinen je dokazano da je prohapten, a alilni epoksidi su identificirani u istraživanju metaboličke aktivacije. S druge strane dobar je antioksidans jer brzo autooksidira u usporedbi s puno drugih sastavnica i tako sprječava njihovu razgradnju. No, budući da brzo autooksidira stvarajući alergene, neki autori dovode u pitanje pogodnost uporabe eteričnog ulja australskog čajevca u pripravcima za topikalno nanošenje i u kozmetici (102).

4.1.2.9. Ostali spojevi

Citral je naziv za smjesu dva izomera monoterpenskih aldehida geraniala (citral a) i nerala (citral b). Nalazi se na popisu mirisnih alergena (38). Sastavni je dio *Fragrance Mix II*, a IFRA ga ograničava u brojnim eteričnim uljima i postavlja limite u konačnim proizvodima (41). Citral je ugodnog mirisa na limun pa nalazi široku primjenu kao korigens okusa i mirisa. Eterična ulja (tablica 4) u kojima dominira citral se također često koriste. Alergijski kontaktni dermatitis uzrokovan citralom i potvrđen epikutanim testom, opisan je za pet djelatnica jednog SPA centra. Uvidom u veliki raspon kozmetičkih proizvoda i eteričnih ulja s kojima su dolazile u direktni kontakt, autori članka utvrdili su da svi sadrže citral. Identifikacijom alergena i primjenom odgovarajućih mjera izbjegnute su daljnje neželjene reakcije (103).

Farnezol se također nalazi na popisu mirisnih alergena (38). Sastavni je dio mješavine za epikutana testiranja *Fragrance Mix II* (32). Farnezol je prisutan u eteričnom ulju vrsta *Abelmochus moschatus* Medik. (do 39 %) i *Santalum spicatum* A. DC. (7,9 – 9,3 %), te u neroliju (0 – 3,2 %) i ruži (0 – 1,5 %) (43e). IFRA ograničava sadržaj farnezola u svim frakcijama eteričnog ulja ylang-ylanga, eteričnom ulju palmarose, neroliju i drugim. Također

ograničava koncentraciju farnezola u različitim kategorijama proizvoda. Eterična ulja vrste *Cinnamomum* i lavandina „Abrial“ izvor su kumarina koji IFRA ograničava zbog rizika od senzibilizacije (41).

4.1.2.10. Analiza oksidiranih mirisnih sastavnica

Učestalost kontaktnog alergijskog dermatitisa na oksidirane mirisne sastavnice je visoka, u većini slučajeva u 2 – 7 % testiranih pacijenata (57). Parfumirani proizvodi često sadrže kombinacije različitih mirisnih spojeva, a za očekivati je da tijekom skladištenja i rukovanja nastaje još kompleksnija mješavina mirisa zbog nastupajućih reakcija oksidacije. Proizvod može sadržavati ne samo očekivane produkte oksidacije, već i širi raspon oksidiranih spojeva. Senzibilizirajuća svojstva nastalih spojeva ovise o njihovoj kemijskoj reaktivnosti i prodiranju u kožu. Manjeg su značaja oni koji se slabije apsorbiraju. Gotovi proizvodi sadrže kompleksne smjese spojeva pa se izolacija i identifikacija te određivanje pojedinih sastavnica još uvijek ne može izvesti na pouzdan i reproducibilan način. Pojedini spojevi poput hidroperoksida su termolabilni i slabo apsorbiraju u UV području, pa njihovo određivanje u smjesi različitih spojeva još nije moguće iz tehničkih razloga. Posljednjih se godina razvijaju metode za detekciju hidroperoksida u eteričnim uljima. Hidroperoksidi nastali iz prirodnog limonena, linalil-acetata i linalola su dokazani u eteričnim uljima upotrebom tehnika tekućinske i plinske kromatografije spregnutih sa spektrometrijom masa (LC/MS/MS, GC/MS) (91, 104).

Oksidirani spojevi su uočeni već u svježe proizvedenim eteričnim uljima. Tako je prilikom nabave svježeg eteričnog ulja slatke naranče detektiran limonen-2-hidroperoksid, dok su hidroperoksidi linalil-acetata identificirani u eteričnom ulja petitgraina (*Citrus aurantium* L. subsp *amara* L.). Nakon jednogodišnjeg skladištenja u hladnjaku, koncentracija hidroperoksida se povećala u oba ulja. Iako su u eteričnom ulju petitgraina detektirani hidroperoksidi limonena, ispitivanje kakvoće pokazalo je da kromatografski profil odgovara

ISO standardima (57, 105). To ukazuje na važnost razvoja novih analitičkih metoda za kontrolu kakvoće eteričnih ulja koje uključuju detekciju hidroperoksida. Oksidacijski produkti mogu se naći u prirodnim uljima i u sintetski proizvedenim mirisnim tvarima i prije nego se one dodaju u oblikovani proizvod. Razvojem analitičkih metoda omogućilo bi se određivanje hidroperoksida i u gotovim kozmetičkim proizvodima (57, 104).

Slučaj iz vlastite ljekarničke prakse

Pacijentica ostavlja otvorenu bočicu s eteričnim uljem tijekom noći i na taj način se inhalira. Isto eterično ulje koristi u obliku obloga.

Interakcija smjese mirisnih alergena i imunosnog sustava predmetom je više istraživanja. No, rezultati istraživanja senzibilizirajućeg potencijala kombinacije alergena u usporedbi s odgovarajućim pojedinačnim spojevima nisu jednoznačni i predmetom su rasprave među stručnjacima (106). Interakcija sastavnica u smjesi može biti značajna za pripravke s više različitih eteričnih ulja. Ako se uzme u obzir da je svako ulje kompleksna smjesa nekoliko desetaka različitih sastavnica, može se pretpostaviti koliko su složene mješavine nekoliko eteričnih ulja u jednom pripravku. Pojačana alergogenost moguće nastaje jer neke sastavnice pojačavaju apsorpciju drugih. Nadalje, uočena je povećana reaktivnost na mirise ako su istovremeno prisutni iritansi. Te kombinacije dovode do jačih reakcija u alergičnih pacijenata. Tako se reaktivnost na mirise može povećati primjenom proizvoda kao što su sapuni ili šamponi (57, 107).

U praksi, poseban problem mogu predstavljati sredstava za pranje izrađena „u kućnoj radinosti“ koja ne podliježu kontroli kakvoće. Postoji veliki interes za izradu sapuna, pa se brojne edukativne radionice organiziraju s ciljem promoviranja samostalne izrade metodom saponifikacije. S obzirom na to da se tu nerijetko uklapaju i eterična ulja, pitanje je kakva je reaktivnost eteričnih ulja u takvim proizvodima. Da bi proizvod bio siguran, pH mora biti u

određenim granicama, što je ujedno pokazatelj završene saponifikacije. Pritom je vrlo bitna koncentracija kao i odabir eteričnih ulja.

4.1.2.11. Kontaktni alergijski dermatitis na cjelovita eterična ulja

U odnosu na kozmetičke proizvode, u aromaterapiji se eterična ulja primjenjuju u višim koncentracijama, a ponekad i u nerazrijeđenom obliku. Preglednim radom obuhvaćeni su prijavljeni slučajevi nuspojava uslijed primjene eteričnih ulja isključivo u aromaterapijskim tretmanima u razdoblju od 1983. do 2011. godine. Autori nisu uzeli u obzir posljedice slučajnih uzimanja, kao ni prisutnost eteričnih ulja u hrani ili kozmetici. Najčešće zabilježene nuspojave su reakcije na koži u vidu iritativnog i kontaktnog alergijskog dermatitisa. To je i očekivano budući da se eterična ulja najčešće primjenjuju dermalno. U 35 od ukupno 42 obrađena slučaja, eterično ulje je aplicirano na kožu, a u tri slučaja topikalna primjena kombinirana je s oralnom. Inhalacije su zabilježene u pet slučajeva, a dva puta su eterična ulja primijenjena nazalno. Većinom su reakcije opisane kao blage ili umjerene. U nekim slučajevima pacijenti su hospitalizirani. Uslijed teških oštećenja kože, u dva slučaja pacijenti su podvrgnuti presađivanju kože nakon primjene eteričnih ulja zimzelena i paprene metvice. Osim paprene metvice, alergijske reakcije s utvrđenom uzročno-posljedičnom vezom s dermalno nanešenim eteričnim uljem zabilježene su za lovor, lavandu, australski čajevac, ylang-ylang, pačuli, eukaliptus, limunsku travu, naranču, kim i crnu gorušicu (42).

Godine 1988. započeo je multicentrički projekt *Information Network of Departments of Dermatology* (IVDK) na osam njemačkih sveučilišnih odjela za dermatologiju, a u kojem danas sudjeluje 55 dermatoloških odjela Njemačke, Švicarske i Austrije, za obradu rezultata epikutanih testiranja. IVDK predstavlja epidemiološki sustav praćenja i znanstvenih analiza kontaktnih alergija koji generira podatke i informacije potrebne za njihovu prevenciju. Suradnjom brojnih dermatoloških klinika analizira se veliki broj pacijenata u kratkom vremenskom razdoblju, na godišnjoj razini oko 12000. Tako se brže registriraju novi alergeni

te lakše prepoznaju i savjetuju osjetljive osobe iz rizičnih skupina. Retrospektivna analiza podataka koju su proveli, obuhvatila je sve pacijente testirane epikutanim testovima na eterična ulja u razdoblju od 2000. do 2008. godine. Od ukupno 84716 ispitanih pacijenata, njih 15682 testirano je na barem jedno eterično ulje. Pozitivna reakcija na najmanje jedno ulje zabilježena je u 637 pacijenata, najčešće na ylang-ylang (I i II frakciju), limunsku travu, sandalovinu i klinčić te apsolut jasmina. Među pacijentima koji su pozitivno reagirali na najmanje jedno eterično ulje, nešto više su zastupljeni oni s profesionalnim dermatitisom (na rukama), pacijenti s atopijskim dermatitisom i osobe starije od 40 godina. Muškarci su rjeđe reagirali na eterična ulja u odnosu na žene. U pojedinim slučajevima zamijećene su reakcije kako na eterično ulje tako i na njihove osnovne sastavnice, primjerice limunsku travu i citral te klinčić i eugenol. No, pacijenti koji su reagirali na nerolijevo eterično ulje te ulje limuna i naranče nisu reagirali na čisti limonen (108). To se može objasniti činjenicom da je alergeni potencijal limonena usko vezan za reakcije oksidacije u kojima nastaju jaki alergeni, dok je čisti limonen rijetko uzrokom kontaktnog alergijskog dermatitisa (84, 85).

4.1.2.12. Eterično ulje australskog čajevca

Uporaba eteričnog ulja australskog čajevca je u porastu, što je i razumljivo s obzirom na izražena antimikrobna i protuupalna svojstva. Najčešće se primjenjuje kod infekcija kože i noktiju gljivicama, virusnih bradavica na koži, akni i vaginitisa, međutim, to je eterično ulje prisutno i u mnogim kozmetičkim proizvodima za njegu kose i kože te u pastama za zube. Godine 1991. je opisana prva alergijska reakcija na eterično ulje australskog čajevca. Do danas je objavljeno stotinjak slučajeva, a u najvećem broju radilo se o nanošenju čistog eteričnog ulja na kožu ili sluznicu (100).

Alergijske reakcije na eterično ulje čajevca ispitivane su u brojnim istraživanjima s različitim ishodima. Testirane su različite skupine pacijenata, a samo eterično ulje je također upotrebljavano u različitim koncentracijama, uključujući i čisto (nerazrijeđeno) te oksidirano.

Interpretacija rezultata predmetom je rasprave među stručnjacima. Visoka koncentracija eteričnog ulja može izazvati iritacijsku reakciju prilikom epikutanog testiranja (100). De Groot i Schmidt u preglednom radu izdvojili su i komentirali objavljena istraživanja provedena između 1997. i 2013. godine. Pozitivne reakcije u navedenim rutinskim testiranjima zabilježene su u rasponu od 0,1 % do 3,5 % (100). Multicentrička studija u Njemačkoj i Austriji provedena je na 3375 pacijenata s dermatitisom, od kojih je 1,1 % reagiralo na petpostotno eterično ulje australskog čajevca. U Australiji je 41 pacijent (1,8 %), od 2320 testiranih, reagirao na eterično ulje u koncentracijama 5 % i 10 %, dok je u Italiji zabilježena reakcija jednog pacijenta od 725 testiranih na koncentracije 1 % i 5 % (100). Prevalencija neželjenih reakcija je veća u istraživanjima koje su uključile odabrane pacijente kod kojih se sumnjalo na dermatitis izazvan kozmetičkim proizvodima, ili su prijavili reakciju na neki proizvod koji sadrži sastojke biljnog podrijetla, te u onih koji su već prethodno reagirali na askaridol (100). Provedeno je istraživanje da bi se ispitala pojava kontaktnog alergijskog dermatitisa na askaridol te međusobna povezanost reakcije na askaridol i oksidirano eterično ulje australskog čajevca. Tristo devetnaest pacijenata s ekcemom je testirano na askaridol (u koncentraciji 1 %, 2 %, i 5 %), od kojih 250 na petpostotno oksidirano eterično ulje. Rezultati su pokazali da s povećanjem koncentracije askaridola raste i učestalost alergijskih reakcija. Pacijenti s pozitivnim *patch*-testom na oksidirano eterično ulje australskog čajevca reagirali su i na askaridol što upućuje da askaridol može biti kontaktni alergen u oksidiranom eteričnom ulju (109). Kako su uvjeti čuvanja eteričnog ulja presudni za njegovu stabilnost, u istraživanju utjecaja svjetla, topline i zraka, eterično ulje australskog čajevca je čuvano na prozoru. U kratkom vremenskom razdoblju su detektirani novonastali spojevi iz skupine peroksida, epoksida i endoperoksida. Primjerice, tijekom četiri dana stvaranje peroksida se povećalo od 50 ppm na više od 500 ppm. Sadržaj *p*-cimena se također povećao od 2 % na 11,5 %, dok se udio α- i β-terpinena i terpinolena smanjio. Svježe,

neoksidirano eterično ulje pokazalo je slaba senzibilizirajuća svojstva, dok je oksidirano ulje bilo tri puta jače alergeno (110). Istim analitičkim metodama kao i pri istraživanju oksidacije α-terpinena ispitani su uzorci eteričnog ulja australskog čajevca različite starosti. Identificirani su isti produkti oksidacije: *p*-cimen, 1,2-epoksid, diol i (*E*)-3-izopropil-6-oksohept-2-enal. Autori studije pretpostavljaju da bi ti spojevi mogli biti rezultat razgradnje i drugih terpena, primjerice γ-terpinena koji oksidira slično kao α-terpinen (102).

U australskoj studiji, od 41 pacijenta s pozitivnim *patch*-testom na eterično ulje čajevca, u njih 17 se reakcija na eterično ulje smatra relevantnim uzrokom dermatitisa. Ranije su koristili eterično ulje čajevca, od kojih najmanje četiri u nerazrijeđenom obliku. Pripravci su korišteni kod oštećene kože (posjekotina i ogrebotina), atletskog stopala, uboda insekata. Područja zahvaćena dermatitisom (najčešće na nogama i licu) podudaraju se sa područjem nanošenja pripravaka koji su sadržavali eterično ulje. S obzirom na učestalost alergijskog kontaktnog dermatitisa na eterično ulje čajevca u Australiji, autori smatraju da bi bilo opravdano uvrstiti ga u standardnu seriju epikutanih testiranja u koncentraciji od 10 % i predlažu upotrebu oksidiranog ulja, budući da se svježe ulje pokazalo kao slab senzibilizator (111). Za epikutano testiranje komercijalno je dostupno oksidirano eterično ulje australskog čajevca u koncentraciji 5 %, a koristi se u Australiji i Kini te je sastavni dio seta *North American 65 Extended Series* (32). Većina opisanih slučajeva kontaktnih alergijskih dermatitisa na eterično ulje australskog čajevca posljedica je nanošenja nerazrijeđenog ulja ili pripravaka u visokim koncentracijama koji su se koristili za tretiranje rana, herpesa, bradavica i gljivičnih infekcija. Opisani su slučajevi uslijed korištenja farmaceutskih pripravaka. Nekoliko je pacijenata s profesionalnim kontaktnim dermatitisom (aromaterapeuti, kozmetičari). Četvrtina opisanih slučajeva posljedica je korištenja kozmetičkih pripravaka (100). Prilikom uporabe, proizvodi s eteričnim uljem australskog čajevca, osobito tijekom dužeg razdoblja korištenja, dolaze u kontakt s kisikom iz zraka, svjetlosti, vlagom, toplinom. To utječe na stabilnost, odnosno

razgradnju sastavnica, pa ti proizvodi mogu biti izvori alergena. Preporuka je da se ne nanose pripravci u visokim koncentracijama, osobito ne na oštećenu kožu, a proizvođačima adekvatno čuvanje proizvoda (111).

4.1.2.13. Ostala eterična ulja

Organoleptička svojstva eteričnog ulja paprene metvice (*Mentha x piperita* L.) razlogom su njegove široke primjene u prehrambenim proizvodima, lijekovima i kozmetici gdje se ispoljava osvježavajući miris mentola te osjećaj hlađenja. Stoga ne iznenađuju opisani slučajevi kontaktnog alergijskog dermatitisa na eterično ulje paprene metvice u proizvodima koji dolaze u dodir s kožom ili sluznicom. Tako je primjena balzama za usne dovela do reakcije ne samo na usnicama, već i na perioralnom području, a dermatitis je nastao i pri korištenju spreja za noge (112 – 115). Višegodišnje tegobe na usnicama uzrokovane su alergijskom reakcijom na mentol u zubnoj pasti, što je potvrđeno epikutanim testom. Zabilježena je reakcija i na eterično ulje paprene metvice i na mentol kao glavnu sastavnicu (114). IFRA navodi karvon kao limitirajući spoj u eteričnom ulju paprene metvice zbog rizika od senzibilizacije (41). Kontaktni alergijski dermatitis zabilježen je i kod primjene lovorovog eteričnog ulja za masažu. Rezultati epikutanog testa bili su pozitivni za čisto eterično ulje i mješavinu koja se koristila za masažu (116). Osim eugenola zbog rizika od senzibilizacije, u kozmetičkim proizvodima koji sadrže lovorovo eterično ulje, IFRA ograničava i metileugenol zbog kancerogenog djelovanja (41).

Izloženost citrusnih eteričnih ulja utjecaju atmosferskog kisika vodi prema spontanim reakcijama oksidacije. Praćene su promjene u kemijskom sastavu eteričnih ulja limuna, bergamota i mandarine u četiri različita uvjeta čuvanja. Uzorak S-1 čuvan je na 25 °C i otvaran jednom dnevno tijekom tri minute, uzorak S-2 čuvan na 25 °C i jednom mjesečno otvaran 3 minute, S-3 čuvan pri 5 °C jednom dnevno otvaran 3 minute, a S-4 čuvan pri 5 °C jednom mjesečno otvaran 3 minute. Uvjeti čuvanja uzoraka, osobito S-1, odgovaraju uvjetima

kojima se eterična ulja izlažu prilikom uporabe u aromaterapijske svrhe. Analiza uzoraka pokazala je značajno izmijenjen sadržaj sastavnica tijekom čuvanja, a osobito se to odnosi na monoterpenske ugljikovodike. Tijekom 12 mjeseci sadržaj limonena u eteričnom ulju limuna smanjio se sa 68,5 % na 20,1 % u uzorku koji se čuvao na 25 °C i otvarao jednom dnevno (uzorak S-1). Zbog oksidacije terpena povećavala se koncentracija spojeva koji pripadaju alkoholima, oksidima i ketonima. Tako se udio *p*-cimena povećao jer nastaje kao produkt oksidacije γ-terpinena. (*Z*)- i (*E*)-limonen oksidi koji su u svježem eteričnom ulju limuna prisutni u tragovima, najviše su se povećali u uzorku S-1. Najmanje promjene u kemijskom sastavu nastupile su u uzorku S-4. Rezultati istraživanja ukazuju da će u uvjetima uobičajene uporabe koji su najsličniji uvjetima S-1 (prisutnost zraka i sobna temperatura), doći do značajnih promjena u sastavu eteričnih ulja (117).

Adekvatnim rukovanjem, odgovarajućim pakiranjem i skladištenjem moguće je očuvati kakvoću eteričnih ulja. S druge strane, stajanjem (starenjem), posebice nakon otvaranja originalnog pakiranja, proizvodi se izlože zraku i svjetlosti, a u eteričnim uljima podložnim oksidaciji nastaju oksidi, peroksidi, hidroperoksidi i epoksidi izraženih alergenih svojstava. Stoga testiranje sa svježim, neoksidiranim spojevima nije optimalno za dijagnosticiranje reakcija uzrokovanih alergenom. Iz tog razloga se navodi da prevalencija uočena u nekom istraživanju može biti puno manja od realne učestalosti senzibilizacije na eterična ulja sklonih oksidaciji i stvaranju alergena (88, 89). Osim oksidiranog limonena i linalola, za epikutana testiranja dostupna su i oksidirana cjelovita eterična ulja: oksidirano eterično ulje čajevca i oksidirano terpentinsko eterično ulje vrsta roda *Pinus* u kojima su glavni hapteni hidroperoksidi α-pinena i δ-3-karena (32). Naime, eterična ulja vrsta *Pinus* podložna su oksidaciji pa se ne preporučuje primjena starih ili oksidiranih eteričnih ulja, a IFRA zbog rizika od senzibilizacije navodi ograničenje od 10 mmol/L za perokside (41). Savjetuje se

čuvanje u dobro zatvorenim spremnicima, na tamnom i hladnom mjestu i dodatak antioksidansa u proizvode (43d).

Istražujući kontaktni alergijski dermatitis uzrokovan mirisima uočila se potreba za nadopunom mirisnih mješavina (*Fragrance mix,* FM) u dijagnostičkim postupcima epikutanih testiranja. Rezultati istraživanja u kojima su u epikutana testiranja uvrštena i „cjelovita" eterična ulja, potvrdili su važnost takvog odabira (108, 118). Naime, testiranje samo sa izoliranim sastavnicama ne daje uvijek potpuni uvid u alergiju na eterična ulja jer je u pojedinih pacijenata tek testiranje s cjelovitim eteričnim uljem pokazalo pozitivnu reakciju (118). Iako mješavine alergena FM I i FM II koje se koriste u epikutanim testiranjima sadrže nekolicinu spojeva prisutnih u eteričnim uljima, znatan udio alergijskih reakcija neće biti otkriven ukoliko se koriste samo te mješavine (108). Temeljem literaturnih podataka odabrana su i neka eterična ulja koja se često upotrebljavaju u parfumeriji, iako se pojedina koriste i u aromaterapiji. Istraživanje je provedeno na 1606 pacijenata u šest europskih centara. Najveću reaktivnost među testiranim uljima su pokazali ylang-ylang frakcija I (2,6 %) i II (2,5 %), limunska trava (1,6 %), apsolut narcisa (1,3 %) i jasmina (1,2 %) te sandalovina (0,9 %). Većina pozitivnih reakcija je očitana kao + ili ++; iako su opažene i vrlo jake reakcije +++ (tablica 1), pogotovo za ylang-ylang (119). Navedeni podaci ukazuju na važnost testiranja na pojedina eterična ulja jer se neke od bitnih senzibilizacija ne mogu identificirati testiranjem samo na smjese FM I i FM II (108, 119). Tijekom deset godina u Portugalu testirano je 2600 pacijenata na mješavine mirisa, a u pojedinim slučajevima na seriju od deset eteričnih ulja. Najviše pozitivnih reakcija bilo je na ylang-ylang (13,4 %), a zatim slijede klinčić, kananga (*Cananga odorata* (Lam.) J. D. Hook. & T. Thomson f. *macrophylla* Koolhas), geranij Bourbon i sandalovina (6,6 %) (119). U istraživanju na 178 pacijenata s potvrđenom alergijom na mirise, oko 80 % ispitanika reagiralo je na FM, 16,9 % na apsolut jasmina, 8,4 % na geranij Bourbon, 5,6 % na citronelol te 5,0 % na eterično ulje klasaste metvice (*Mentha*

spicata L.) (120). Eterično ulje dobiveno iz vrste *M. spicata* se vrlo često koristi u zubnim pastama i žvakaćim gumama. Ključna sastavnica je L-karvon, čiju koncentraciju IFRA limitira u eteričnim uljima *M. spicata*, *M.* x *gracilis* Sole i *M. arvenis* L. (41). Eterično ulje ylang-ylang dobiva se parnom destilacijom svježe ubranih cvjetova vrste *Cananga odorata* J. D. Hook. & T. Thomson f. *odorata*. Tijekom destilacije skupljaju se četiri frakcije: ekstra, I, II, III. Prva frakcija koja nastaje u prvih 40 – 60 minuta bogatija je monoterpenskim alkoholima (linalol, α-terpineol, geraniol), *p*-metilanizolom i benzilacetatom, a prisutni su limonen, eugenol i izoeugenol. Druga i treća frakcija bogatije su β-kariofilenom i germakrenom D. Eterično ulje može sadržavati važne alergene: benzilni alkohol, benzil-benzoat, benzil-salicilat, eugenol, izoeugenol, farnezol i geraniol čije koncentracije IFRA ograničava (41). Eterično ulje ylang-ylang je najčešći uzrok alergijskog kontaktnog dermatitisa u azijskim zemljama, koji je često popraćen hiperpigmentacijama. U Japanu je krajem prošlog stoljeća zabilježen nagli porast pozitivnih epikutanih testova na lavandino eterično ulje, a kao mogući razlog navodi se njegova intenzivna uporaba u aromaterapiji (121). Najviše opisanih slučajeva kontaktnih alergijskih dermatitisa na sandalovinu odnosi se na eterično ulje dobiveno iz vrste *Santalum album* L. (43d). Prijavljeno je više slučajeva kontaktnog alergijskog dermatitisa na eukaliptusovo eterično ulje, ali je u samo jednom slučaju precizirana botanička vrsta (122). Opisan je kontaktni alergijski dermatitis na eterično ulje ljupčaca (*Levisticum officinalis* W.D.J.Koch). Dva tjedna nakon primjene eteričnog ulja u nerazrijeđenom obliku, pojavile su se promjene na koži. Pozitivan epikutani test potvrdio je alergijsku reakciju na eterično ulje (123). Da posebnu pozornost treba obratiti na osobe koje u samoliječenju primjenjuju više različitih eteričnih ulja kroz duže vremensko razdoblje ukazuje slučaj eritematoznih erupcija na licu i prsima zabilježen u osobe koja je primjenjivala aromaterapijske pripravke tijekom 2 – 3 godine (124). Kontaktni alergijski dermatitis na više eteričnih ulja istovremeno opisan je za osobu koja je dugotrajnije primjenjivala eterična ulja u

aromaterapiji za otklanjanje manjih tegoba. Višegodišnje korištenje aroma-lampi i prisustvo eteričnih ulja u obliku aerosola izazvalo je kontaktni alergijski dermatitis na izloženim dijelovima tijela. Rezultati epikutanog testa bili su pozitivni na korištena eterična ulja lavande, ružinog drva i jasmina, ali i na neka za koja nije bilo naznaka prethodne izloženosti. (125). Osobe u kojih je epikutanim testom potvrđen kontaktni alergijski dermatitis važno je informirati o prisutnosti alergena i njegovom izbjegavanju. Za epikutana testiranja oblikovani su i komercijalno dostupni reagensi s eteričnim uljem paprene metvice, geranija, sandalovine (*Santalum album* L.), kanange, ylang-ylanga (priređen s prvom frakcijom destilacije) (32).

4.1.2.14. Profesionalni kontaktni alergijski dermatitis

Kontaktni alergijski dermatitis je najčešća prijavljena nuspojava topikalne primjene eteričnih ulja. Od posebnog značaja su slučajevi zabilježeni u osoba koje su zbog prirode posla često s njima u doticaju, kao što su aromaterapeuti, maseri, fizioterapeuti i kozmetičarke. Kod njih se može razviti alergijski kontaktni dermatitis koji zauzima prvo mjesto u profesionalnim bolestima kože u mnogim zemljama, iako se smatra da je prava incidencija kontaktnog dermatitisa na eterična ulja nepoznata (126).

Slučaj iz vlastite ljekarničke prakse

Pacijentica je razvila alergiju na sva eterična ulja zbog opsežnog korištenja na poslovima maserke.

Zabilježeni su profesionalni kontaktni alergijski dermatitisi uzrokovani korištenjem eteričnih ulja, a očekivano najčešće u aromaterapeuta i masera (126-132). Najčešća lokalizacija promjena je na rukama ali se reakcija može proširiti, čemu pridonose hlapljiva svojstva eteričnih ulja. Opisani su slučajevi alergijskih reakcija na klinčić, limunsku travu i ylang-ylang, čije su sastavnice na popisu alergena. Alergija na eugenol u fizioterapeuta nastala je kao posljedica ponavljajućeg kontakta s proizvodom za masažu (127). Kod 32-godišnje kozmetičarke s dugogodišnjim stažem (12 godina) opisan je ekcem na rukama prisutan devet

mjeseci. Na poslu je provodila masaže uz primjenu eteričnih ulja. Pozitivne reakcije prilikom epikutanog testiranja zabilježene su za lavandin apsolut, eterično ulje limunske trave, kanangu, ylang-ylang, pačuli, ružu i muškatnu kadulju (128). U prikazu slučajeva četvero pacijenata s kontaktnim alergijskim dermatitisom koji su po zanimanju maseri i aromaterapeuti opisane su dugotrajnije upalne promjene na rukama. U dva slučaja reakcije su se proširile na kožu lica i vrata. Dermatitis se povlačio kad bi osobe izbivale s posla. Epikutano testiranje na pojedina eterična ulja i smjesu mirisa pokazalo je brojne pozitivne reakcije i višestruku senzibilizaciju u pacijenata. U jednom slučaju zabilježene su pozitivne *patch*-test reakcije na eterična ulja koje osoba nije prethodno koristila (126). Opisan je slučaj alergija na veliki broj ulja u dvojice profesionalnih aromaterapeuta. GC/MS analiza ukazala je na α- i β-pinen kao najčešće sastavnice, da bi se naknadnim epikutanim testom α-pinen potvrdio kao alergen (129). Zabilježen je kontaktni ekcem u pet aromaterapeuta na rukama, ali i na drugim dijelovima tijela poput lica i ekstremiteta, te diseminirana erupcija. Dijagnoza je potvrđena epikutanim testom, a osim na FM I, testirani su i na eterična ulja koja su upotrebljavali. Osobe su dobile uputu da izbjegavaju rad s eteričnim uljima, a nakon tri mjeseca utvrđena je potpuna remisija. Najmanje je bilo reakcija na licu, a najviše na šakama, što odgovara prirodi posla kojim se bave (130). Dermatitis koji se najprije pojavio na prstima, a tijekom dvije godine proširio na obje ruke, podlaktice, vrat i lice opisan je u aromaterapeutkinje. Pozitivan epikutani test na eterična ulja ylang-ylang i kanangu autori smatraju relevantnim za dermatitis ruku, s obzirom na to da ih je koristila u radu. Drugi slučaj dermatitisa prisutnog godinu dana, najprije na rukama a kasnije na nogama, također je opisan kod jedne aromaterapeutkinje. Pozitivan epikutani test zabilježen je na eterična ulja bugarske ruže, apsolut jasmina (eugenol), geranij Bourbon (geraniol) te na neka „osobna“ ulja s kojima je dolazila u dodir: lavandu, lemongras, klasastu metvicu i dvije mješavine (131).

Iako su većinom opisani pojedinačni slučajevi ili malobrojne skupine, autori jednog upitnika upućenog članovima nacionalne udruge masera u Filadelfiji (SAD) smatraju da je prevalencija dermatitisa na rukama visoka. To su zaključili u istraživanju čiji je cilj bio odrediti prevalenciju dermatitisa na rukama masera, istražiti vezu između dermatitisa na rukama i aromaterapijskih pripravaka te moguću povezanost s drugim poznatim rizicima za razvoj dermatitisa. Tijekom 12 mjeseci u istraživanju je sudjelovalo 350 članova nacionalne udruge masera (57 %). Prevalencija dermatitisa ruku je po osobnim kriterijima ispitanika bila 15 %, a temeljem simptoma 23 %. Dva statistički značajna čimbenika rizika su aromaterapijski proizvodi i prisutnost atopijskog dermatitisa. Maseri su izloženi i dodatnim čimbenicima koji povećavaju rizik razvoja kontaktnog dermatitisa kao što je rad u vlažnim uvjetima, često pranje ruku, te mirisi, boje i drugi iritansi prisutni u pripravcima za masiranje. Budući da je rizik od razvoja kontaktnog alergijskog dermatitisa kod određenih zanimanja pojačan, maseri, fizioterapeuti i drugi profesionalci trebali bi biti upoznati s mogućnošću senzibilizacije, kako osobne tako i svojih klijenata, te nastanka kožnih nuspojava (132).

Kontaktni alergijski dermatitis u pravilu ne izaziva kritična zdravstvena stanja, ali može značiti dijagnozu koja onemogućuje nastavak odabranog zanimanja. Profesionalno ili neprofesionalno stečene alergije predstavljaju nezanemarivu ekonomsku stavku. Na osnovu rezultata studije provedene u Njemačkoj, autori procjenjuju da se za profesionalno izazvan ekcem na rukama izdvajaju znatna financijska sredstva (133). U pravilu, jednom stečena kontaktna alergija nastavlja se cijeli život i do danas nema načina izlječenja te kao jedina učinkovita mjera ostaje prevencija. To može biti primarna prevencija u smislu sprječavanja nastanka novih kontaktnih alergija ili sekundarna prevencija kojom se izbjegava kontakt s alergenima u slučaju već postojećih alergija. Općenito, prevencija profesionalnog kontaktnog dermatitisa uključuje: identifikaciju alergena i iritansa, zamjenu proizvoda s manje iritativnim ili alergenim sastavnicama, uspostavljanje tehnike kontrole za smanjivanje izlaganja,

organiziranje posla na način da su svi zaposlenici izloženi u istom stupnju, korištenje osobnih zaštitnih mjera (rukavice, zaštitne kreme) te edukaciju (33b). Prevencija značajno ovisi o poslu koji se obavlja. S obzirom na lošu prognozu kroničnog dermatitisa, osobe koje često primjenjuju eterična ulja prioritet trebaju dati smanjenom izlaganju. Edukacija je od velike važnosti jer se već prilikom osposobljavanja za zanimanje mogu dati ključne informacije o kontaktnom alergijskom dermatitisu i njegovoj prevenciji.

4.1.3. Fototoksične i fotoalergijske reakcije na eterična ulja

Prije više od stotinu godina zabilježeno je da dermalno nanešeno bergamotovo eterično ulje može izazvati crvenilo pri izlaganju UV svjetlu, nakon čega se javlja tamna pigmentacija koja se može zadržati godinama. Prvi slučaj je opisan 1916. godine i nazvan „Berloque“ dermatitis, a naknadne studije su pokazale da reakcije na koži nastaju u prisutnosti furanokumarina i UV zraka (134). Furanokumarini su molekule s bicikličnom kumarinskom strukturom i furanskim prstenom (psoralen, angelicin). Rizik od fototoksičnih reakcija ovisi o prisutnim spojevima. Furanokumarini pokazuju različit stupanj fototoksičnosti. Psoralen je najpotentniji, zatim slijedi metoksalen pa bergapten. Neki furanokumarini, kao što je bergamotin, bergaptol, izobergapten i izopimpinelin, nisu fototoksični. Furanokumarini stvaraju komplekse s DNA. Nakon izlaganja UV spektru, ti se kompleksi aktiviraju i stvaraju kovalentne veze sa susjednim pirimidinskim bazama. Nastale unakrsne veze dovode do stvaranja upalnih medijatora koji uzrokuju eritem. Reakcije osim o strukturi, ovise o koncentraciji i vremenu izlaganja UV zrakama. Tako veće koncentracije furanokumarina i/ili duže izlaganje pogoršavaju reakciju. Opsežne opekline mogu nastati i prilikom oralnog unošenja u kombinaciji s izlaganjem UV zrakama. Mnoga fototoksična eterična ulja stvaraju vrste iz porodica Rutaceae i Apiaceae. Prisutna su još u nekim vrstama porodica Asteraceae (*Tagetes minuta* L.) i Moraceae (*Ficus carica* L.). IFRA ograničava uporabu kadifičinog eteričnog ulja i apsoluta te zabranjuje korištenje apsoluta lista smokve (41). Furanokumarini

se primarno nalaze u eteričnim uljima vrsta roda *Citrus*. To su relativno male količine, manje od 3 %. No, iako se koristi jednopostotno eterično ulje, što znači da su furanokumarini prisutni u koncentraciji 0,03 % ili manje, može se pojaviti fototoksična reakcija. Bergapten se u fototoksičnim uljima nalazi u količini od 100 do 3000 ppm (tablica 9) (43e). IFRA ograničava ukupnu razinu bergaptena u proizvodima koji ostaju na koži na 15 ppm (0,0015 %). U slučajevima da se koristi više fototoksičnih ulja, treba uzeti u obzir ukupnu količinu bergaptena i po potrebi smanjiti udio ulja. Zbog rizika od fototoksičnosti, IFRA ograničava koncentraciju eteričnih ulja u gotovim *leave on* proizvodima. To se odnosi na eterična ulja anđelike (iz korijena), kima, rutvice te vrsta roda *Citrus* koja se dobivaju mehaničkim putem (bergamot, gorka naranča, grejp, limun, limeta) (tablica 9). Eterična ulja koja sadrže male količine fototoksičnih kumarina, primjerice ona dobivena tiještenjem tangerine (50 ppm) ili mandarine (250 ppm), ne zahtijevaju restrikcije ako se upotrebljavaju zasebno. Ukoliko se koriste u kombinaciji s drugim fototoksičnim eteričnim uljima, treba voditi računa da ukupna razina bergaptena u formuliranom proizvodu ne prelazi 15 ppm (41). Ograničenje se ne odnosi na proizvode koji se ispiru s kože (sapuni, dodaci za kupanje) već na proizvode koji ostaju na koži, a izlažu se UV zračenju (41).

Molekule furanokumarina su veće od većine spojeva prisutnih u eteričnim uljima i uglavnom su prisutne u onima koja se dobivaju tiještenjem citrusnih plodova. Male količine izolirane su destilacijom korijena anđelike, limete, lista mandarine, lista peršina, rutvice i kadife. Furanokumarini iz biljnog materijala prelaze u apsolute i CO_2 ekstrakte jer se primijenjenim postupcima mogu ekstrahirati veće molekule, za razliku od destilacije. Fototoksičnost je dokazana za rutvičin apsolut, a odgovornost se pripisuje metoksalenu, bergaptenu i psoralenu. Smatra se da eterična ulja dobivena tiještenjem *Citrus unshiu* Marc. (unšiu mandarina) i *Citrus junos* (japanski citrus) nisu fototoksična jer sadrže bergapten ispod granice detekcije od 0,1 ppm. Nema informacija o fototoksičnosti eteričnog ulja kombave i klementine. Iako

kelino eterično ulje (*Amni visnaga* (L.) Lam) sadrži furanokumarine 8-hidroksibergapten i marmesin, nema podataka o fototoksičnosti (43c).

Furanokumarini se nalaze u pojedinim biljkama koje koristimo u prehrani, ali obično količine nisu dovoljne za fototoksičnu reakciju ili se fototoksične tvari razgrade kuhanjem. Prisutni su u listu i korijenu celera i ljupčaca, sjemenkama i korijenu pastrnka te u mrkvi. Smatra se da povećan unos celera ili grejpa stvara rizik od fototoksičnosti (43a).

Slučaj iz vlastite ljekarničke prakse

Tijekom sunčanog ljetnog vremena pacijent dolazi u ljekarnu po eterično ulje bergamota kako bi ga stavljao u čaj.

Furanokumarini nisu jedine fototoksične tvari u eteričnim uljima. Zelen i korijen kadife (*Tagetes minuta* L.) sadrže α-tertienil koji je jako fototoksičan. Nadalje, fototoksičan je i metil N-metilantranilat kojeg IFRA ograničava na 0,1 % u kozmetičkim proizvodima koji se ne ispiru. U velikom udjelu prisutan je u eteričnom ulju lista mandarine *(petitgrain mandarin),* dok je u niskim koncentracijama prisutan u eteričnom ulju mandarine dobivenom tiještenjem ploda. Osim zbog rizika nastanka alergijskih reakcija, IFRA je eteričnom ulju citronovca (*Lippia citriodora* Kunth) dala status zabranjenog ulja i zbog rizika od fototoksičnosti (41).

Istraživanja su potvrdila fototoksičnost dermalno primijenjenog bergamotovog eteričnog ulja u ljudi i miševa, a u literaturi je opisano više slučajeva fototoksičnih reakcija. Izlaganje UVA zrakama u solariju nakon primjene eteričnih ulja bergamota i limuna bili su uzrokom fototoksičnih reakcija (43a). Rizika od fototoksičnih reakcija ne bi trebalo biti ako se eterična ulja koriste u proizvodima koji se ispiru kao što su šamponi, kupke ili sapuni. No, moguće je da eterično ulje ipak adherira na kožu, primjerice primjenom u sauni ili tijekom inhaliranja (135). S druge strane, rizik je zanemariv ako je koža na koju je nanešeno eterično ulje

zaštićena od UV zračenja odjećom, dok zaštitni faktor u potencijalno fototoksičnim preparatima ograničeno smanjuje rizik. Osjetljivost kože na fototoksične kemijske sastavnice povećana je tijekom prvog sata nakon nanošenja proizvoda, zadržava „pik“ u sljedećem satu, a zatim se smanjuje u sljedećih osam sati. Poželjno je da se koža tretirana fototoksičnim uljima u količinama koje su veće od preporučenih ne izlaže UV svjetlu 12 – 18 sati nakon aplikacije. Tako 15 – 20-postotno bergamotovo eterično ulje može izazvati reakciju i 12 sati nakon nanošenja, a nerazrijeđeno nakon 18 sati ili duže. Furanokumarini se mogu odstraniti iz bergamota frakcioniranom destilacijom, a na tržištu su takva eterična ulja označena kao „bergaptenless bergamot“, odnosno bergamot FCF (*furanocoumarin-free*) (43b).

Tablica 9. Udjeli bergaptena u eteričnim uljima (43e), IFRA granične vrijednosti eteričnih ulja u kozmetičkom proizvodu koji se ne ispire (*leave on*) (41)

BILJNA VRSTA	**UDIO BERGAPTENA (%)**	**LIMITI ETERIČNOG ULJA U *LEAVE ON* PROIZVODU (%)**
Citrus aurantifolia Christm. (tiješteno)	0,17 – 0,33	0,7
Citrus bergamia Risso & Poit. (tiješteno)	0,11 – 0,33	0,4
Citrus aurantium L. subsp. *amara* L. (tiješteno)	0,035 – 0,073	1,25
Citrus limon L. (tiješteno)	0,0001 – 0,035	2
Citrus x paradisi Macfady (tiješteno)	0,012 – 0,019	4
Ruta graveolens L.	0,018	0,15
Citrus bergamia Risso & Poit. (FCF)	0 – 0,0091	
Angelica archangelica L., korijen	0,0078	0,8
Citrus reticulata Blanco, listovi	0,005	-
Citrus reticulata Blanco (tiješteno)	0 – 0,0003	-
Citrus tangerine Hort. ex Tanaka	0 – 0,005	-
Petroselinum crispum Mill., listovi	0,002	-
Cuminum cyminum L.	-	0,4
Tagetes minuta L.	-	0,01

Neki autori smatraju da ne postoje eterična ulja s fotoalergijskim svojstvima, iako je objavljen slučaj fotoalergije na sandalovinu, lavandu i dialilne disulfide (češnjak). Smatra se da eugenol i cimetni aldehid mogu biti fotoalergeni u osoba osjetljivih na sunce (74, 43a,). Test za fotoalergiju je *photopatch*-test. Eterično ulje sandalovine sastavni je dio *North American Photopatch Series* (32). Zbog potencijalnog rizika alergijskih i fotoalergijskih reakcija, IFRA određuje limit za 7-metoksi-kumarin na 100 ppm u konačnom proizvodu. Potencijalni prirodni izvori ovog spoja su: kamiličino eterično ulje (najviše 0,1 %) i apsolut (najviše 5 % u hlapljivoj frakciji); lavandinov apsolut (najviše 5 %); eterično ulje lavande i lavandina (najviše 0,02 %); eterično ulje limete dobiveno tiještenjem (najviše 0,1 %); estragonov apsolut (najviše 5 % u hlapljivoj frakciji) i eterično ulje (< 0,5 %) (41).

4.2. SUSTAVNA TOKSIČNOST KAO POSLJEDICA PERKUTANE APSORPCIJE ETERIČNIH ULJA I NJIHOVIH SASTAVNICA

4.2.1. Eterična ulja lavande, eukaliptusa i bora

Često se zanemaruje činjenica da topikalnom primjenom sastavnice eteričnih ulja dospijevaju u krvotok i ostvaruju sustavni učinak. Perkutana apsorpcija eteričnih ulja predmetom je brojnih istraživanja u kojima se ispituje njihov učinak na povećanje apsorpcije topikalno primijenjenih lijekova. Istraživanje lavandinog eteričnog ulja u kikirikijevom ulju (2 %, w/w) provedeno je nakon masiranja ispitanika. Praćenjem dominantnih sastavnica linalola i linalil-acetata, ustanovljeno je da ulje prodire u kožu, a pet minuta nakon masaže tragovi linalola i linalil-acetata su detektirani u krvi ispitanika. Nakon 20 minuta, vrijednosti su dostigle najvišu razinu, a najveći dio ispitivanih sastavnica je eliminiran iz krvotoka nakon 90 minuta. Autori su zaključili da se sedativni i opuštajući učinak lavandinog ulja primijenjenog masažom može temeljiti na dva različita puta primjene: inhalacijom hlapivih spojeva i prodiranjem kroz kožu (136). Kupke s eteričnim uljem eukaliptusa, bora i timijana primjenjivane tijekom četiri dana, bile su uzrokom toksičnosti u jednogodišnjeg djeteta. Nastupile su toničke konvulzije karakterizirane nepravilnim disanjem, cijanozom, fleksijom ruku, ekstenzijom nogu te nenormalnim pokretima jezika uz slinjenje. Napadi su se pojavili nakon zadnje kupke, što se nastavilo u narednim danima. Liječenje antiepilepticima je smanjilo učestalost napada, iako su se opet dogodili u dobi od 21, 28, i 32 mjeseca te u petoj godini života (137). Pripravci s eteričnim uljima izrađeni u kućnoj radinosti nisu rijetkost. Jedan takav pripravak s eteričnim uljem eukaliptusa primijenjen je na šestogodišnjem djetetu za ublažavanje urtikarije. Nerazgovijetan govor, ataksija, slabost mišića, nesvjestica, simptomi su nastalog trovanja. Nakon odstranjivanja topikalnog pripravka nastupio je oporavak (138).

Eterična ulja vrsta roda *Pinus* i *Eucalyptus* često se koriste pri simptomatskom tretiranju prehlade, kašlja, infekcija gornjih dišnih puteva praćenih povećanim stvaranjem sluzi, a u

djece su primjenjivana i sistemski u obliku čepića. Osim neuroloških nuspojava (konvulzije, halucinacije, pospanost), u šest slučajeva zabilježen je lokalni iritativni dermatitis, jedan slučaj rektoragije i dvanaest kožnih nuspojava. Na temelju prijavljenih nuspojava, *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) donosi zaključak da su derivati terpena u čepićima kontraindicirani za djecu ispod 30 mjeseci, u djece koja u anamnezi imaju febrilne konvulzije ili epilepsiju te anorektalne lezije. To sa odnosi na kamfor, cineol, terpineol, terpin, citral, mentol, ekstrakt majčine dušice te eterična ulja niaulija, iglica bora i eukaliptusa. CHMP također navodi da su i drugi načini primjene derivata terpena, kao što je dermalna ili inhalatorna primjena, povezani s rizikom neurološke, kožne i lokalne toksičnosti (139).

4.2.2. Zimzelenovo eterično ulje

Metil-salicilat je dominantna sastavnica eteričnog ulja zimzelena (*Gaultheria procumbens* L., *G. fragrantissima* Wall.), čiji sadržaj u ulju može iznositi do 99 %. Zabilježeni su brojni slučajevi toksičnih reakcija s metil-salicilatom, od kojih su neki bili fatalni zbog peroralnog uzimanja zimzelenovog eteričnog ulja. Opći znakovi trovanja su ekscitacija središnjeg živčanog sustava, brzo disanje, povišena temperatura, visok krvni tlak, konvulzije i koma (140-142). Metil-salicilat je sastavnica brojnih OTC pripravaka za topikalnu primjenu namijenjenih tretiranju bolova koje pogađaju koštano-mišićni sustav. U literaturi su objavljeni slučajevi intoksikacije takvim pripravcima nakon njihovog peroralnog, ali i dermalnog nanošenja. Metil-salicilat je jedan od spojeva koji se nakon dermalne aplikacije može u dovoljnoj mjeri apsorbirati i izazvati toksične učinke u ljudi (salicilizam). U uvjetima *in vivo*, metil-salicilat hidrolizira u salicilatnu kiselinu. Određivanjem razine salicilata u krvi, promatrana je apsorpcija metil-salicilata nakon primjene topikalnog pripravka. Velike količine nanešenog pripravka mogu uzrokovati nepredvidljivu apsorpciju metil-salicilata. Na transport i metabolizam utječe i prisutnost drugih sastavnica u pripravku (mentol, kamfor) kao i stanje kože (140, 141). Opisan je slučaj salicilizma nakon primjene pripravka s 30 % metil-

salicilata na područje skrotuma koji može imati do 40 puta veću apsorpciju od kože na drugim dijelovima tijela (142). Prekomjerna primjena topikalnog pripravka s metil-salicilatom uzrokovala je smrt sportašice (143). Tjelesna aktivnost i izlaganje toplini povećava temperaturu kože i krvni protok, što pojačava perkutanu apsorpciju metil-salicilata (142).

Treba uzeti u obzir da se zimzelenovo eterično ulje koristi u pripravcima za ublažavanje bolova lokomotornog sustava koje pacijenti koriste duže vrijeme, mogu ih nanositi na veće površine kože, pa u tom slučaju perkutana apsorpcija nije zanemariva. Posebice može biti rizična populacija starije životne dobi kod kojih su učestaliji bolovi koštano-mišićnog sustava i slabija pokretljivost, a posljedično i češća primjena OTC pripravaka. Iz ljekarničke prakse je vidljivo da pri tome radije odabiru pripravke za lokalnu primjenu budući da nerijetko peroralno uzimaju više lijekova, zanemarujući sustavno djelovanje eteričnog ulja.

Pet mL zimzelenovog eteričnog ulja ekvivalentno je sedam grama salicilata (144). Važno je napomenuti da topički aplicirano zimzelenovo eterično ulje, odnosno metil-salicilat, može povećati učinak oralnih antikoagulansa (145). U literaturi je zabilježeno više slučajeva interakcija dermalnih pripravaka s metil-salicilatom u pacijenata na terapiji varfarinom (146). Osim u OTC pripravcima, metil-salicilat je prisutan u kozmetičkim proizvodima (140). Europska komisija određuje uporabu metil-salicilata u kozmetičkim proizvodima (*denaturant, parfuming, soothing*) (147). U Kanadi je dozvoljeno najviše 1% metil-salicilata u kozmetičkim proizvodima (148). Tisserand navodi najviše 2,4 % eteričnog ulja zimzelena u pripravcima za dermalnu primjenu te kontraindikaciju (svi putevi primjene) za osobe koje su na antikoagulantnoj terapiji, s hemofilijom ili nekim drugim poremećajima krvarenja. Također se primjena ne preporučuje u trudnica, dojilja i djece (43d).

Primjer iz vlastite ljekarničke prakse:

Neugodne simptome koji su se očitovali u crvenim i nadraženim očima, osjetljivosti šaka, bolovima u području rebara i trodnevnom proljevu opisao je maser koji je primjenjivao eterično ulje zimzelena za olakšavanje bolova u zglobovima ili nakon sportskih povreda. Unutar jednog tjedna imao je oko osam sati efektivnog rada sa mješavinama eteričnog ulja zimzelena u koncentraciji 5 – 7 %, uz ružmarin i eukaliptus. Tada to nije povezivao sa zimzelenom, no nakon četiri tjedna ponovno je koristio sličnu mješavinu (5 – 7 % mješavina zimzelena uz eterična ulja lavande i metvice „u tragovima"), da bi se nakon nekoliko dana isti simptomi ponovili. Od tada koristi eterično ulje zimzelena u koncentracijama ispod 2 %. Jednom je pokušao sebi smanjiti bolove u kralježnici nakon upale nervusa ischiadicusa. Prvo je na kožu aplicirano nerazrijeđeno eterično ulje zimzelena, a nakon toga mješavina eteričnih ulja u biljnom ulju. Ubrzo nakon nanošenja osjetio je snažno pečenje kože i vrlo neugodnu „dubinsku" bol. Osjećaj „pojačane cirkulacije" na tom mjestu bio je vrlo intenzivan i gotovo neizdrživ, pa su otklanjali ostatke ulja nanošenjem ulja suncokreta (nakon kojeg je bilo malo lakše). Opeklina i vrlo osjetljivo šire područje oko mjesta nanošenja zadržali su se mjesec dana.

4.2.3. Ketoni u eteričnim uljima

Eterična ulja bogata ketonima zahtijevaju poseban oprez pri uporabi. Iako je najrizičnija peroralna primjena, i perkutana apsorpcija pojedinih spojeva može izazvati toksične učinke. Eterična ulja koja sadržavaju artemizija keton, izoartemizija keton, pinokamfon, izopinokamfon ili tujon poželjno je izbjegavati (43d).

4.2.3.1. Tujon

Tujon je prisutan u različitim eteričnim uljima, a javlja se kao smjesa izomera α- i β-tujona. To su dominantne sastavnice eteričnog ulja kadulje (*Salvia officinalis* L.) koje može sadržavati 13,1 – 48,5 % α-tujona te 3,9 – 19,1 % β-tujona. Visoki udjeli tujona prisutni su i u tujinom eteričnom ulju (*Thuja occidentalis* L.) s 48,7 – 51,5 % α-tujona i 7,9 – 9,9 % β-tujona (43d). Neurotoksični učinci opisani u ljudi istraživani su u studijama na životinjama. Rezultati istraživanja ukazuju na djelovanje putem GABA receptora (antagonist $GABA_A$). Na mišjem

modelu α-tujon se pokazao toksičnijim od β-tujona (149). Toksičnost kaduljinog eteričnog ulja temelji se na prisutnosti spojeva tujona i kamfora. Tisserand preporučuje najveću koncentraciju od 0,4 % za dermalnu primjenu kaduljinog eteričnog ulja s iznimkom trudnica i dojilja kod kojih se ne preporučuje primjena (43d).

4.2.3.2. Izopinokamfon i pinokamfon

Izopinokamfon i pinokamfon su biciklički monoterpenski ketoni, dominantni u eteričnom ulju miloduha (*Hyssopus officinalis* L.). Ulje sadrži 31,2 – 42,7 % pinokamfona i 30,9 – 39,2 % izopinokamfona, zbog čega je neurotoksično (43c). Smatra se da su izopinokamfon i pinokamfon nekompetitivni antagonisti $GABA_A$ receptora. U eksperimentalnim istraživanjima na životinjama uzrokovane su epileptiformne konvulzije (43e). U literaturi je zabilježeno nekoliko slučajeva neurotoksičnog učinka miloduhovog eteričnog ulja. Zbog rizika od neurotoksičnosti ne preporučuje se njegova primjena u trudnica, dojilja i male djece (43c).

4.2.3.3. Kamfor

Kamfor je monoterpenski keton, prisutan u više različitih eteričnih ulja (tablica 10), a u prirodi se češće pojavljuje kao D-kamfor. U literaturi su opisani slučajevi trovanja u ljudi kao posljedica učinka na središnji živčani sustav. Nakon početne eksitacijske faze, nastupa depresija. Javljaju se simptomi kao što su glavobolja, vrtoglavica, konvulzije, depresija disanja i koma. Djelovanje na gastrointestinalni sustav manifestira se kao mučnina i povraćanje. Zabilježena je retencija urina. U visokim dozama može biti fatalan. Nakon lokalnog nanošenja, može iritirati kožu i sluznice očiju i dišnog sustava (150). Točan mehanizam toksičnosti nije poznat. Kamfor je lipofilna molekula s velikim volumenom distribucije, a mogući afinitet za mijelinizirane aksone objasnio bi neurološke nuspojave (151). Zabilježen je slučaj sustavne toksičnosti nakon apliciranja balzama s kamforom na

područje oštećene kože u jednom tradicionalnom tretmanu poznatom zemljama jugoistočne Azije (152). Opisano je više slučajeva sustavnih toksičnih reakcija u djece koji su posljedica peroralnog unosa kamfora te perkutane apsorpcije prilikom nanošenja na kožu pripravaka koji su sadržavali kamfor (153-155). Osim slučajnih, nenamjernih izlaganja (155), zabilježena je intoksikacija s razvojem konvulzija nakon primjene obloga s kamforom koje su aplicirane na opekline II stupnja (150). Prilikom akutnih infekcija dišnih puteva, pacijenti vrlo često nanose eterična ulja (čista ili u obliku pripravaka) na područje ispod nosa, u nos te na područje leđa i prsnog koša. Opisan je slučaj hepatotoksičnosti u dvomjesečnog djeteta nakon dermalno apliciranog pripavka s kamforom (156). Mala djeca posebno su izložena zbog nedostatka enzima za hidroksilaciju i konjugaciju kamfora, što vodi prema njegovoj kumulaciji (153). Europska komisija je preporučila ograničavanje koncentracije kamfora u kozmetičkim proizvodima i zabranila ga u kozmetičkim proizvodima za djecu ispod treće godine (144). Kamfor može iritirati kožu ukoliko se primijeni u prekomjernim količinama ili energičnim nanošenjem (150).

Tablica 10. Udjeli kamfora u eteričnim uljima (43e)

BILJNA VRSTA	**UDIO (%)**
Cnnamomum camphora L., kamfor kt.	42,0 – 84,1
Lavandula stoechas L. ssp. *stoechas*	16,4 – 56,2
Salvia officinalis L.	7,3 – 50,2
Rosmarinum officinalis L., kamfor kt.	17,0 – 27,3
Lavandula latifolia Medic.	10,8 – 23,2

4.2.4. Metoksifenoli u eteričnim uljima

4.2.4.1. Safrol, izosafrol i dihidrosafrol

Na temelju podataka o kancerogenosti u istraživanjima na laboratorijskim životinjama, *National Toxicology Program - Department of Health and Human Services* klasificira safrol u

tvari za koje se „opravdano očekuje da su kancerogeni za ljude“ (157). Metaboliti safrola, osobito safrol-2′,3′-oksid, koji nastaju u jetri, vežu se na DNA i na taj način djeluju genotoksično. IFRA zabranjuje uporabu safrola u kozmetičkim proizvodima i limitira njegovu koncentraciju u eteričnim uljima koji ga prirodno sadrže. Konačan proizvod ne smije sadržavati više od 0,01 % safrola, izosafrola i dihidrosafrola (41). Koncentracija safrola normalno prisutnog u prirodnim ekstraktima definirana je i Uredbom o kozmetičkim proizvodima: ne smije prelaziti 100 ppm u gotovom proizvodu i 50 ppm u proizvodima za higijenu zuba i usne šupljine (pod uvjetom da safrol nije prisutan u zubnim pastama koje su namijenjene isključivo djeci) (38).

4.2.4.2. Estragol i metileugenol

Na temelju dostupnih podataka o toksičnosti, *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) upućuje na genotoksičnost estragola. Smatra se da je za to odgovoran metabolit 1-hidroksi-estragol, odnosno njegov konjugat sa sulfatnom skupinom koji se naknadno veže za DNA te iskazuje genotoksične i kancerogene učinke. Iako ti metaboliti nastaju u ljudi, slabije su izraženi i ne povećavaju se s dozom. Obzirom da nedostaju podaci o perkutanoj apsorpciji, potrebna su daljnja istraživanja za procjenu toksičnosti kod pripravaka za nanošenje na kožu i sluznicu (158). Iste se preporuke odnose na metileugenol (159). HMPC preporučuje smanjeno izlaganje estragolu i metileugenolu posebno osjetljivih skupina kao što su mala djeca, trudnice i dojilje (158, 159). Metileugenol je prisutan u nekim eteričnim uljima (lovor, ruža i citronela) koji se naširoko primjenjuju u aromaterapiji i kozmetičkim pripravcima, dok je estragol prisutan u bosiljku i estragonu. Udjeli metileugenola, estragola i safrola u pojedinim eteričnim uljima navedeni su u tablici 11.

Tablica 11. Udjeli metileugenola, estragola i safrola u eteričnim uljima (43e)

SASTAVNICA	BILJNA VRSTA	UDIO (%)
metileugenol	*Melaleuca bracteata* F. von Muller	97,7
	Dacrydium franklinii J. D. Hook.	95 – 97
	Ocimum basilicum L., estragol kt	0 – 4,2
	Laurus nobilis L., list	1,4 – 3,8
	Rosa x *damascena* Mill.	0,5 – 3,3
estragol	*Ravensara aromatica* Sonnerat, kora	90 – 95
	Artemisia dracunculus L.	73,3 – 87,3
	Ocimum basilicum L., estragol kt.	73,4 – 87,4
	Pinus ponderosa Douglas ex P. Lawson & C. Lawson	22,0
safrol	*Ocotea odorifera* (Vell.) Rohwer	71,2 – 92,9
	Cinnamomum porrectum (Roxb.) Kosterm	80,0 – 90,0
	Sassafras albidum (Nutt.) Nees	82,8 – 88,8
	Cinnamomum camphora L., drvo i grane	50 – 60
	Myristica fragrans Houtt.	0,3 – 3,3

Genotoksična svojstva navedenih spojeva zahtjevaju razborito korištenje, pa autori poput Tisseranda pozivaju na oprez u primjeni eteričnih ulja i sugeriraju maksimalne dermalne koncentracije (43e). IFRA ograničava njihovu koncentraciju u kozmetičkim proizvodima s obzirom na kategoriju proizvoda (tablica 12), a postavlja i najviše koncentracije metileugenola i estragola u eteričnim uljima. Metileugenol je limitiran u eteričnom ulju ruže, bosiljka (estragol i linalol kt.), elemija, miloduha, lovora, muškatnog oraščića, tršlje, mirte, timijana, estragona, kanange, dok je udio estragola limitiran u ulju aniša, bosiljka (estragol i linalol kt.), pimenta, komorača, miloduha, zvjezdastog aniša i estragona (41).

Tablica 12. Dozvoljene koncentracije metileugenola i estragola u kozmetičkim proizvodima

KATEGORIJA KOZMETIČKOG PROIZVODA	KONCENTRACIJA METILEUGENOLA (%)	KONCENTRACIJA ESTRAGOLA (%)
4B - *Fine fragrance*	0,02	0,2
4A - *Eau de toilette*	0,008	0,2
4D - *Fragrancing cream*	0,004	0,01
ostali *leave-on* kozmetički proizvodi	0,0004	0,01
rinse-off kozmetički proizvodi	0,001	0,01
proizvodi koji slučajno dolaze u dodir s kožom	0,001	0,2

4.2.5. Aromatski ugljikovodici

Zbog aromatskih ugljikovodika i rizika od genotoksičnosti i kancerogenosti IFRA limitira eterična ulja smriče (*Juniperus oxycedrus*) i vrsta roda *Betula*. Dozvoljena je uporaba pročišćenih ulja koja zadovoljavaju zahtjevima za udjele polinukleinskih aromatskih ugljikovodika. Kao markeri služe spojevi benzopiren i 1,2-benzantracen, čija ukupna koncentracija u konačnom proizvodu ne smije prijeći 1 ppb (0,001 ppm) (41). Eterično ulje smriče se u tradicionalnoj medicini (Maroko) koristi za tretiranje kroničnih oboljenja kože kao što su ekcemi i psorijaza. Djeluje kao keratolitik i antipruritik, dok je antimikrobni učinak potvrđen u uvjetima i*n vitro*. U literaturi je opisan slučaj trovanja s eteričnim uljem smriče. Fenoli su najtoksičniji spojevi ovog eteričnog ulja i odgovorni za toksični učinak nakon što je obilno aplicirano na lice, nabore vrata i podlaktice jednomjesečnoj bebi s dermatitisom. Nakon 90 minuta novorođenče je pokazivalo simptome trovanja: konvulzije, akutni pulmonarni edem, hepatotoksičnost i renalnu insuficijenciju (160).

4.2.6. Askaridol

Eterično ulje lobode (*Chenopodium ambrosioides* L., *Chenopodium ambrosioides* L. var. *anthelminticum* L, sin. *Teloxys ambrosioides*) sadrži askaridol u visokom udjelu, što ga čini neurotoksičnim. Smatra se jednim od najtoksičnijih eteričnih ulja, pa ga ne bi trebalo

koristiti, kako ni za unutranju tako ni za vanjsku uporabu (43d). Zabranjena je njegova primjena u kozmetičkim proizvodima (38). Pored askaridola (21,3 %), eterično ulje bolda (*Boldea fragrans* Juss, sin. *Peumus boldus* Molina) sadrži α-tujon (14,3 %) i β-tujon (7,2 %). Smatra se vrlo toksičnim te nepogodnim za primjenu (43b). IFRA ne dozvoljava uporabu ta dva eterična ulja u kozmetičkim proizvodima (41).

4.2.7. Sustavne reakcije preosjetljivosti nakon dermalne primjene eteričnih ulja

Reakcija preosjetljivosti na cimetni aldehid zabilježena je u pacijentice prilikom epikutanog testiranja na smjesu mirisa. Dvadeset minuta nakon nanošenja, zamijećena je jaka reakcija na cimetni aldehid i slaba reakcija na cimetni alkohol. Četrdeset minuta nakon testiranja, u pacijentice se razvio svrbež i eritem, da bi nakon pet minuta izgubila svijest, a krvni tlak nije bio mjerljiv. Autori su zaključili da se najvjerojatnije radi o reakciji preosjetljivosti na cimetni aldehid. Pravovremena intervencija klorfenaminom i adrenalinom dovela je do oporavka (161). Zabilježen je i slučaj anafilaksije nakon sprejanja parfema na lice (162). Sistemska reakcija preosjetljivosti zabilježena je prilikom dermalne aplikacije eteričnog ulja čajevca. Pojava crvenila, svrbeža, stezanje u grlu, omaglice nastupilo je ubrzo nakon nanošenja eteričnog ulja (163).

4.3. SIGURNOSNI ASPEKTI PRIMJENE ETERIČNIH ULJA NA KOŽU I SLUZNICU KROZ ODABRANE PRIMJERE IZ PRAKSE

4.3.1. Preciziranje biljne vrste prilikom odabira eteričnog ulja za dermalnu primjenu

4.3.1.1. Lavandino eterično ulje

Eterična ulja dobivena iz vrsta roda *Lavandula* razlikuju se po sastavu. Pojedine sastavnice prisutne su u različitim udjelima, o čemu ovisi fiziološki učinak, a posljedično i sigurnost primjene. U eteričnom ulju prave lavande (*Lavandula angustifolia* Mill.) prevladava linalil-acetat, od drugih sastavnica sadrži visoki udio linalola, ali male količine kamfora. Europska farmakopeja propisuje sadržaj linalil-acetata 25 – 47 %, linalola 20 – 45 % te kamfora najviše 1,2 % (7c). IFRA limitira 1-okten-3-il-acetat i geraniol te sadržaj peroksida (41). Za razliku od prave lavande, eterično ulje širokolisne lavande (*Lavandula latifolia* Medic.) sadrži veći udio kamfora (10,8 – 23,2 %) koji treba uzeti u obzir prilikom određivanja koncentracije u nekom pripravku (43c). U eteričnom ulje španjolske lavande (*Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas*) dominantne sastavnice su ketoni kamfor (16,4 – 56,2 %) i D-fenhon (14,9 – 49,1 %), pa je određivanje koncentracije vrlo značajno za sigurnost pripravka. Stoga ga ne bi trebalo koristiti u trudnica i dojilja (43c). Lavandin (*Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel.) je križanac, a ovisno o uzgoju, eterična ulja se razlikuju udjelom pojedinih sastavnica (43c). IFRA standardi navode limitirajući spoj okten-3-il-acetat za eterično ulje lavandina „Groso“, a kumarin i geraniol za lavandin „Abrial“ i „Super“ (41). Europska agencija za lijekove donosi monografiju lavandinog eteričnog ulja koje se može registrirati kao tradicionalni biljni lijek za ublažavanje simptoma stresa i nesanice temeljem tradicionalne uporabe. Osim oralne primjene, može se koristiti kao dodatak kupkama: 1 – 3 g, jednom dnevno, tijekom 10 – 20 minuta. Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od 12 godina, trudnica i dojilja (164).

4.3.1.2. Eukaliptusovo eterično ulje

Europska farmakopeja donosi monografiju *Eucalypti aetheroleum* za ulje dobiveno destilacijom svježih listova različitih vrsta *Eucalyptus* bogatih cineolom: *Eucalyptus globulus* Labill., *E. polybractea* R.T.Baker, *E. smithi* R.T.Baker. Za 1,8- cineol propisano je najmanji udio 70 %, dok je sadržaj kamfora limitiran na najviše 0,1 %. Sadržaj limonena može varirati od 0,05 % do 15,0 % (7b). Temeljem tradicionalne uporabe, Europska agencija za lijekove donosi monografiju eukaliptusovog eteričnog ulja za olakšavanje kašlja i prehlade te bolova u mišićima. Dermalna primjena se ne preporučuje u djece u dobi od 2,5 do 4 godine zbog nedostatka podataka. Kontraindicirana je primjena u djece mlađe od 30 mjeseci zbog 1,8-cineola koji može izazvati laringospazam i djece koja u anamnezi imaju napade. Eterično ulje ne treba primjenjivati na oštećenu ili iritiranu kožu (165). Iste mjere opreza odnose se i na primjenu u kupkama te inhalacijama. Za eterična ulja eukaliptusa bogata cineolom Tisserand navodi maksimalnu koncentraciju za dermalnu primjenu od 20 % i preporuku da se ne nanosi na i/ ili u blizini lica u djece mlađe od 10 godina (43b). Eterična ulja dobivena iz drugih vrsta roda *Eucalyptus* imaju različite glavne sastavnice. Primjerice u eteričnom ulju vrste *E. dives* dominira piperiton (54,5 %), dok eterično ulje vrste *E. polybractea* kt. kripton sadrži *p*-cimen (18,3 %), 1,8-cineol (16,1 %), kripton (6,3 %). U eteričnim uljima vrste *E. citriodora* dominira citronelal kojeg, ovisno o geografskom porijeklu, može sadržavati 66,9 – 86,2 % (43c).

4.3.2. Preciziranje dijela biljke

4.3.2.1. Eterično ulje gorke naranče

Gorka naranča (*Citrus aurantium* L. subsp *amara* L.) jedan je od primjera kako se iz jedne biljke može dobiti više različitih eteričnih ulja. Tiještenjem usplođa dobiva se eterično ulje u kojem dominira limonen (89,7 – 94,7 %). Postupkom tiještenja u eterično ulje prelaze i nehlapljivi spojevi kao što je bergapten kojeg u eteričnom ulju ima 0,035 – 0,073 % (43c). Da

bi se izbjegao fototoksični učinak, potrebno je koncentraciju eteričnog ulja prilagoditi u proizvodima koji se nanose na kožu, a koja se izlaže UV zrakama. IFRA ograničava njegovu koncentraciju u *leave on* kozmetičkim proizvodima na 1,25 %, dok za proizvode koji se ispiru nema ograničenja (41). *Petitgrain* je eterično ulje dobiveno destilacijom listova gorke naranče. Sadrži linalil-acetat (51,0 – 71,0 %), linalol (12,3 – 24,2 %) i limonen (do 8 %) (43c). Destilacijom cvjetova dobiva se neroli, eterično ulje vrlo ugodnog mirisa koje se često patvori zbog visoke cijene. Sastav eteričnog ulja ovisi o uvjetima uzgoja. Uz prevladavajući linalol, prisutni su monoterpenski ugljikovodici (limonen, β-pinen) i esteri (linalil-acetat, geranil-acetat) (43c). Sva tri eterična ulja podložna su oksidaciji zbog visokog sadržaja limonena i linalola. IFRA ograničava razinu peroksida na 20 mmol/L (41).

4.3.3. Preciziranje kemotipa

4.3.3.1. Timijanovo eterično ulje

Na tržištu su dostupna eterična ulja različitih vrsta roda *Thymus*. Obični timijan (*Thymus vulgaris* L.) može dati eterična ulja različitog sastava, odnosno stvarati kemotipove (kt.). U praksi susrećemo kt. linalol (do 79 % linalola), kt. geraniol (geranil-acetat 36,5 %, geraniol 24,9 %), kt. tujanol u kojem je (*E*)-4-tujanol (39,8 %) glavna sastavnica (43d). Europska farmakopeja donosi monografiju timijanovog eteričnog ulja kt. timol dobiveno destilacijom svježih, cvatućih nadzemnih dijelova vrsta *Thymus vulgaris* L., *T. zygis* L. ili njihove smjese. Zahtjev za sadržaj timola je 37,0 – 55,0 % (7d). Koncentraciju timijanovog eteričnog ulja kt. timol u dermalnim prozvodima potrebno je temeljiti na ukupnom sadržaju timola i karvakrola kako bi se izbjegle iritacije kože (43d). Kod kemotipova bogatih limonenom i/ili linalolom treba izbjegavati oksidirana ulja (41, 43d).

4.3.4. Označavanje eteričnih ulja

S obzirom na to da su eterična ulja smjese organskih spojeva, tretiraju se kao kemikalije pa podliježu odredbama Europske uredbe o razvrstavanju, obilježavanju i pakiranju kemikalija (CLP Uredba) (166) i moraju imati ispunjen sigurnosno-tehnički list (STL). Također je propisana njihova uporaba u hrani i kozmetici te ostalim proizvodima široke potrošnje. Čista eterična ulja moraju biti označena na način da se mogu točno identificirati. Oznake bi trebale sadržavati (7a):

- latinski naziv biljke iz koje je proizvedeno (navođenje vrste, podvrste, varijeteta ili forme)
- biljni organ iz kojeg je proizvedeno
- glavne sastavnice (kemotip)
- način dobivanja (destilacija, tiještenje)
- način uzgoja (konvencionalni, organski) i zemlju porijekla
- dodatni koraci u obradi koji nisu precizirani u definiciji eteričnog ulja
- antioksidant (i koncentracija ukoliko je dodan)
- oznaka serije i rok trajanja
- alergeni među sastavnicama
- toksikološku oznaku (166)
- druge navode obvezne kod označavanja hrane (167) i predmeta široke potrošnje (168).

Slučaj iz vlastite ljekarničke prakse

Osoba traži netoksično eterično ulje čajevca. Ne želi Dietpharm čajevac „jer sadrži oznake opasne tvari“.

4.3.4.1. Eterično ulje kamforovca

Kamforovac (*Cinnamomum camphora* L.) daje nekoliko različitih eteričnih ulja, od kojih u praksi susrećemo kemotipove: kamfor, cineol i linalol. Kamfor kt. dobiva se destilacijom listova i dominantno sadrži kamfor (42,0 – 84,1 %) (43c). Cineol kt. se također dobiva iz listova, a ovisno o mjestu uzgoja, može sadržavati različit udio 1,8 cineola. Kineski ga sadrži 50 %, a madagaskarski 56,7 – 63,7 %. Eterično ulje iz madagaskarskog uzgoja ne sadrži

safrol i metoksifenol koji mogu biti prisutni u kineskom (safrol 0,2 %, metil-eugenol 0,1 %) (43c). Cineol kt. je poznat i po nazivu „ravintsara“, što može dovesti do zabune ukoliko se zamijeni sa *ravensara oil*, eteričnim uljem vrste *Ravensara aromatica* Sonnerat. U nas se naziv „ravensara“ koristi za kamforovac kt. cineol porijeklom s Madagaskara. Kamforovac kt. linalol se dobiva destilacijom listova vrste *Cinnamomum camphora* Sieb. var. *glavescens* Hayata. Eterično ulje sadrži visoki udio linalola (66,7 – 90,6 %), a može sadržavati safrol (0,01 – 0,9 %) i metileugenol (0,1 – 0,4 %) (43c). Na engleskom govornom području eterična ulja dobivena destilacijom listova nazivaju se *Ho leaf* (s naznakom kemotipa), dok je *Camphor essential oil* dobiveno destilacijom drva i grana kamforovca (43b).

4.3.5. Utjecaj formulacije proizvoda na sigurnost primjene

Slučajevi iz vlastite ljekarničke prakse

1) *Pokušaj liječenja grlobolje na način da se pregrize kapsula s eteričnim uljem mravinca izazvao je vrlo neugodan osjećaj pečenja.*

Uzrok je iritirajući učinak eteričnog ulja. Savjetovati korištenje pripravka s razrijeđenim eteričnim uljima u obliku spreja za grlo, uz izbor eteričnih ulja koja ne iritiraju sluznicu.

2) *Nanošenje eteričnih ulja eukaliptusa i čajevca na kožu ispod nosa rezultiralo je nadraženom kožom i ljuštenjem uz osjećaj pečenja. Pacijentica opisuje krvarenje iz nosa nakon primjene eteričnih ulja u nebulizatoru.*

Uzrok je iritirajući učinak eteričnog ulja. Savjetovati korištenje gotovih formulacija koji sadrže niske koncentracije eteričnih ulja u obliku spreja za nos. Inhalirati primjenom predviđenih posuda koje štite oči i lice.

3) *Tretiranje gljivica na noktima čistim eteričnim uljem australskog čajevca izazvalo je crvenilo i „mjehuriće“na okolnoj koži.*

Uzrok je iritirajući učinak ili senzibilizacija na eterično ulje. Savjetovati prekid korištenja pripravka, korištenje razrijeđenih pripravaka, a nanošenje ograničiti na nokte.

4) *Pacijentica je koristila čisto eterično ulje australskog čajevca za tretiranje virusnih bradavica. Tretman je izazvao iritaciju kože, bez učinka na tretirane bradavice.*

Uzrok je iritirajući učinak eteričnog ulja. Naknadnim korištenjem pripravka s mješavinom razrijeđenih eteričnih ulja bradavice su učinkovito uklonjene, bez neželjenih učinaka.

5) *Nanošenje nerazrijeđenog eteričnog ulja australskog čajevca na akne lica izazvalo je jako crvenilo sa svrbežom i pečenjem.*

Uzrok je iritirajući učinak eteričnog ulja. Eterično ulje australskog čajevca lokalno se nanosi razrijeđeno na izolirane upale.

6) *Nanošenje čistih eteričnih ulja (najčešće australskog čajevca) na uloške izaziva pečenje.*

Kod vaginitisa preporučiti korištenje vaginaleta s eteričnim uljem australskog čajevca.

7) *Pacijentica se žali na neugodan osjećaj i pečenje prilikom uporabe vaginaleta s eteričnim uljima. Inače ih je dugotrajno koristila zbog HPV infekcije (višegodišnja uporaba!).*

Uzrok je iritirajući učinak eteričnog ulja ili senzibilizacija na eterična ulja. Savjetovati ograničena razdoblja primjene i prekid u slučaju neželjene reakcije.

8) *„Home made" pripravak za svakodnevnu njegu kože s eteričnim uljem palmarose izaziva crvenilo. Povuklo bi se nakon prestanka primjene, ponovo pojavilo prilikom nove primjene.*

Uzrok je moguća senzibilizacija na eterično ulje. Savjetovati izbjegavanje eteričnog ulja i njegovih sastavnica.

9) *Osobe traže eterična ulja mente i ružmarina za poticanje rasta kose.*

Savjetovati izbor vrste metvice, odnosno izbor kemotipa ružmarina i primjenu razrijeđenih ulja (primjerice u šamponu).

10) *Osoba traži eterično ulje australskog čajevca za tretiranje peruti u djeteta.*

Savjetovati primjenu šampona s eteričnim uljem australskog čajevca.

11) *Pacijentica želi 10-postotnu otopinu smilja za keratoze koju bi koristila za svakodnevnu njegu kože lica.*

Podaci u literaturi upućuju na niže koncentracije za uporabu u kozmetici (41, 43c).

12) *Nanošenje mješavine eteričnih ulja dovela je do „jakog pečenja“ i upale kože na potkoljenicama u pacijentice s kroničnom venskom bolesti. Promjene na koži su se zadržale više dana nakon primjene.*

Eterična ulja nije poželjno primjenjivati ukoliko su vidljive promjene na koži zbog venske staze.

13) *Osoba nanosi „home made“ kremu za lice s eteričnim uljem naranče na područje ruku zahvaćeno psorijatičkim promjenama. Proizvod izaziva neugodne simptome, a crvenilo na koži je prisutno i sljedećih dana.*

Za njegu i olakšavanje tegoba kožnih bolesti koje su praćene upalom kao što su atopijski dermatitis, psorijaza, ili rozacea savjetovati primjenu hipoalergenih proizvoda s malim brojem sastavnica te izbjegavati primjenu eteričnih ulja.

14) *Pacijent je tretirao bradavice na spolovilu mješavinom eteričnih ulja. Nakon mjesec dana mazanja pojavio se jak svrbež na tretiranom području.*

Uzrok je moguća iritacija i/ili senzibilizacija na eterično ulje. Savjetovati prekid korištenja pripravka i oprez prilikom korištenja eteričnih ulja.

15) *Za liječenje gljivične infekcije stopala pacijentica dodaje nepoznatu količinu eteričnog ulja australskog čajevca u kupku. Liječenje bez uspjeha.*

Neučinkovitost eteričnog ulja u liječenju može biti posljedica premale koncentracije na mjestu djelovanja. Osim toga, eterična ulja ne miješaju se s vodom bez dodatka disperzijskog sredstva, pa postoji mogućnost da u direktnom dodiru s kožom izazovu iritaciju. Savjetovati dodatak emulgatora prilikom primjene eteričnih ulja u kupkama. Miješanje s biljnim uljem, punomasnim mlijekom ili vrhnjem također može pomoći, iako ne osigurava potpuno dispergiranje.

16) *Liječnik je preporučio djetetu uzimanje „ulja mravinca“ 4 – 5 kapi per os. Zbog neugode koje je izazivala primjena nerazrijeđenog eteričnog ulja, roditelji su se javili u ljekarnu.*

Ukoliko je potrebna sistemska primjena, eterično ulje u kapsulama je sigurniji i jednostavniji način uzimanja. Kasnije se ispostavilo da liječnik ne razlikuje komercijalno prisutan macerat origana u maslinovom ulju i eterično ulje mravinca.

17) *Pacijentica je zbog stafilokokne infekcije tretirala kožu (uške i ušne školjke te vrat) eteričnim uljem mravinca nepoznate koncentracije. Javila se intenzivna neugoda sa osjećajem pečenja, iako navodi da je eterično ulje koristila u „vrlo razrijeđenom" obliku. Peroralna primjena eteričnog ulje mravinca (2 kapi u žlici biljnog ulja) je također izazvala neugodni osjećaj pečenja.*

Uzrok je iritirajući učinak eteričnog ulja. Prisutna kožna bolest dodatno je povećala osjetljivost. Za lokalnu primjenu savjetovati korištenje eteričnih ulja s manjim iritacijskim potencijalom i optimalne koncentracije, a za peroralnu primjenu eteričnog ulja mravinca pripravak u obliku kapsula.

18) *Majka se javlja nakon dvomjesečne primjene eteričnog ulja kajeputa u bademovom ulju (nepoznate koncentracije). Po uputi aromaterapeuta, svakodnevno je nanosila pripravak na područje nosa i prsnog koša 16-mjesečnom djetetu „za imunitet".*

Eterično ulje kajeputa (*Melaleuca cajuputi* Powell) dominantno sadrži 1,8-cineol (41,1 – 70,8%) (43b). EMA ograničava primjenu eteričnih ulja kod djece mlađe od 30 mjeseci zbog 1,8-cineola (165).

19) *Osoba želi kupiti eterično ulje australskog čajevca za njegu kože, po preporuci prijateljice. Ima problema s kroničnim dermatitisom na području šaka.*

Eterična ulja, osobito nerazrijeđena, mogu pogoršati upalno stanje kože. Savjetovati namjenski, neutralan pripravak za njegu oštećene kože.

Korištenje nerazrijeđenih ulja nerijetko izazove iritativni dermatitis praćen neugodnim reakcijama na sluznici i koži. Navedeni slučajevi ukazuju da su se mogli izbjeći primjenom eteričnih ulja u manjim koncentracijama. Razrijeđivanjem se smanjuje njihov iritacijski potencijal. Ukoliko su na koži vidljive promjene koje ukazuju na već prisutnu bolest, eterična ulja je bolje izbjegavati.

4.3.6. Opće preporuke za sigurno korištenje

Izbjegavati nanošenje nerazrijeđenih eteričnih ulja na kožu. Eterična ulja s izraženim iritacijskim potencijalom odgovarajuće razrijediti.

Izbjegavati nanošenje eteričnih ulja na oštećenu kožu i kod prisutnih bolesti kože. U osoba s atopijskim dermatitisom, kontaktnim alergijskim dermatitisom, alergijom na mirise i sl. veći je rizik nastanka nuspojava.

Ne preporučuje se stavljanje nerazrijeđenih eteričnih ulja u vodu za kupanje, osobito onih s izraženim iritacijskim potencijalom.

Prije izlaganja suncu ili odlasku u solarij ne nanositi fototoksična eterična ulja.

U aromaterapijskoj masaži preporučuje se da koncentracija eteričnih ulja ne prelazi 3 % u odraslih, dok bi za mlađe od 15 godina koncentracija pripravka trebala biti još manja.

Kod djece se ne savjetuje nanošenje eteričnih ulja na (ili u blizini) lica.

Kod osoba koje boluju od astme ili reagiraju na udahnute mirise, za masiranje se preporučuje koncentracija eteričnih ulja od 1%.

Izbjegavati dugoročnu, kontinuiranu uporabu.

Izbjegavati uporabu u trudnica.

Ne upotrebljavati u blizini očiju.

Eterična ulja su zapaljiva, čuvati udaljeno od plamena.

Eterična ulja koristiti u dobro prozračivanim prostorima.

Osobe koje primjenjuju eterična ulja trebaju biti upoznata s kontraindikacijama, sigurnom uporabom kod posebno osjetljivih skupina kao što su djeca i trudnice (43f).

4.3.7. Prva pomoć u slučaju nuspojava nakon dermalnog korištenja eteričnih ulja

Odstraniti zahvaćenu odjeću.

Nježno ispirati kožu s blagim sapunom i vodom tijekom najmanje 10 min.

Kožu izložiti zraku da bi se potaknulo hlapljenje preostalog eteričnog ulja.

Mlaka kupka od zobi može ublažiti reakcije na velikim površinama.

Nanijeti neutralnu zaštitnu kremu, a liječnik može prepisati blagi kortikosteroid.

Oralni antihistaminik može smanjiti svrbež.

Potražiti liječničku pomoć ukoliko se simptomi ne povuku.

U slučaju gutanja, ne izazivati povraćanje (43f).

5. ZAKLJUČCI

Eterična ulja su hlapljivi i mirisni biljni sekundarni metaboliti. Dobivaju se destilacijom, ekstrakcijom ili mehaničkim putem iz različitih dijelova aromatičnih biljnih vrsta. Smjese su velikog broja kemijskih spojeva od kojih su najzastupljeniji terpeni (90 %). Ostale sastavnice pripadaju fenilpropanskim derivatima, lančanim ugljikovodicima te spojevima s dušikom i sumporom. Pokazuju širok spektar bioloških učinaka i značajan terapijski potencijal. Pripravci s eteričnim uljima najviše se primjenjuju na kožu i sluznicu, a pritom mogu uzrokovati brojne neželjene učinke. Osim u farmaciji, opsežno se koriste u parfemskoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji.

Određene sastavnice eteričnih ulja i njihovi produkti nastali oksidacijom ili metaboličkim procesima u koži su odgovorni za neželjene i toksične učinke kod topikalne primjene eteričnih ulja. U tu se skupinu ubrajaju eterična ulja koja sadrže timol, karvakrol, eugenol, α-terpinen, cimetni aldehid i alkohol, linalol, geraniol, citronelol, mentol, metil-salicilat, alilizotiocijanat, askaridol te kumarine, ketone, metoksifenole, dialilsulfide i aromatske ugljikovodike.

Dostupni znanstveni i stručni podaci te slučajevi iz ljekarničke prakse ukazuju na potrebu njihovog opreznijeg korištenja u parfemima, farmaceutskim, kozmetičkim i prehrambenim proizvodima. U svrhu prevencije neophodno je provođenje probira i uključivanja izrazito jakih iritansa i alergena u epikutane testove. Nadalje, važno je razvijati analitičke metode plinske i tekućinske kromatografije spregnute sa spektrometrijom masa za kontrolu kakvoće eteričnih ulja i detekcije njihovih oksidacijskih produkata.

Važno je istaknuti značajnu uloga ljekarnika u provođenju učinkovite i sigurne primjene eteričnih ulja u prevenciji i liječenju. Njegove bi kompetencije trebale obuhvaćati prepoznavanje i izbjegavanje neželjenih učinaka te razvijanje svijesti o odgovornom samoliječenju kod primjene eteričnih ulja.

6. LITERATURA

1. Sell C. Chemistry of essential oils. U: Baser KHC i Buchbauer G. Handbook of essential oil: science, technology and application. CRC Press; 2010, str. 121-150.
2. Dhifi W, Bellili S, Jazi S, Bahloul N, Mnif W. Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. Medicines (Basel). 2016; doi: 10.3390/medicines3040025
3. Rau JS, Karuppayil SM. A status review on the medicinal properties of essential oils. Ind Crops Prod 2014;62;250-264.
4. Saad NY, Muller CD, Lobstein A. Major bioactivities and mechanism of action of essential oils and their components. Flavour Frag J 2013;28: 269-279.
5. Association Française de Normalisation (AFNOR): Normalisation. *Dostupno na: https://norminfo.afnor.org/search?term=Huiles+essentielles. Pristupljeno 28. svibnja 2018.*
6. International Organization for Standardization (ISO): Standards catalogue. Essential oils. *Dostupno na: www.iso.org. Pristupljeno 28. svibnja 2018.*
7. Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. European Pharmacopoeia 8th ed., Council of Europe; 2013, a) str. 743-744. b) str. 1239-1240. c) str. 1291-1292. d) str. 1405-1406.
8. Turek C, Stintzing FC. Stability of esential oils: A review. Comp Rev Food Sci Food Saf 2013;12:40-53.
9. World Health Organisation (WHO): Dermal absorption. *Dostupno na: http://www.who.int/ipcs/features/2006/ehc235/en/. Pristupljeno 26. svibnja 2018.*
10. Šitum M, Duvančić T. Temeljni podatci o razvoju, građi i funkciji kože, usnica i sluznice usne šupljine. U: Šitum M. ur. Dermatovenerologija. Medicinska naklada; 2018, str. 9-13.
11. Cal K, Sznitowska M. Cutaneous absorption and elimination of three acyclic terpenes - *in vitro* studies. J Control Release 2003;93:369-376.
12. Cal K, Sopala M. *Ex vivo* skin absorption of terpenes from Vicks VapoRub ointment. Med Sci Monit 2008;14:19-23.
13. Inoue S, Ishihara H, Uchida K, Yamaguchi H. Preferential percutaneous absorption of monoterpene hydrocarbons and ester of essential oils in mice placed in aroma bath and alteration of compositions of essential oils. J Aroma Res 2000;1:75-83.
14. Cal K. Skin penetration of terpenes from essential oils and topical vehicles. Planta Med 2006;72:311-316.
15. Cal K. How does the type of vehicle influence the *in vitro* skin absorption and elimination kinetics of terpenes? Arch Dermatol Res 2006;297:311-315.

16. Boudoux D. Aromaterapijske recepture za farmaceute. Kemig, str. 51-66.

17. Baudoux D, Zhiri A. Les cahiers pratiques d'Aromathérapie selon l'école française. Volume 2: Dermatologie. Amyris; 2006, a) str.87-88. b) str.79. c) str.162

18. Gao S, Singh J. *In vitro* percutaneous absorption enhancement of a lipophilic drug tamoxifen by terpenes. J Control Release 1998;51:193-199.

19. Herman A, Herman AP. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review. J Pharm Pharmacol 2015; 67:473-485.

20. Chen J, Jiang QD, Chai YP, Zhang H, Peng P, Yang XX. Natural terpenes as penetration enhancers for transdermal drug delivery. Molecules 2016; doi: 10.3390/molecules21121709

21. Rajan R, Vasudevan DT. Effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transfersomal gel of ketoconazole. J Adv Pharm Technol Res 2012;3:112-116.

22. Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid–protein–partitioning theory of skin penetration enhancement. Pharm Res 1991;8:17-24.

23. Nielsen JB. Natural oils affect the human skin integrity and the percutaneous penetration of benzoic acid dose-dependently. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006;98:575-581.

24. Nokhodchi A, Sharabiani K, Rashidi MR, Ghafourian T. The effect of terpene concentrations on the skin penetration of diclofenac sodium. Int J Pharm 2007;335:97-105.

25. Amin S, Kohli K, Khar RK, Mir SR, Pillai KK. Mechanism of *in vitro* percutaneous absorption enhancement of carvedilol by penetration enhancers. Pharm Dev Technol 2008;13:533-539.

26. Karpanen TJ, Conway BR, Worthington T, Hilton AC, Elliott TS, Lambert PA. Enhanced chlorhexidine skin penetration with eucalyptus oil. BMC Infect Dis 2010; doi: 10.1186/1471-2334-10-278.

27. Akbari J, Saeedi M, Farzin D, Morteza-Semnani K, Esmaili Z. Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel. Pharm Biol 2015;53:1442-1447.

28. Takayama K, Nagai T. Limonene and related compounds as potential skin penetration promoters. Drug Dev Ind Pharm 1994;20:677-684.

29. Lipozenčić J. Kontaktni dermatitisi. U: Basta-Juzbašić A. ur. Dermatovenerologija. Medicinska naklada; 2014, str. 275-297.

30. Elberling J, Linneberg A, Mosbech H, i sur. A link between skin and airways regarding sensitivity to fragrance products? Br J Dermatol 2004;151:1197-1203.

31. Milavec-Puretić V, Lipozenčić J. Alergološka dijagnostika u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb. Medix 2007;13:144-148.

32. Chemotehnique: Products.
Dostupno na https://www.chemotechnique.se. Pristupljeno 26. svibnja 2018.

33. Bogadi Šare A, Macan J. ur. Pristup profesionalnim bolestima kože u medicini rada. HZZRS, HDMR-HLZ, IMI; 2014, a) str.16. b) str.47-50.

34. Ledić Drvar D, Lipozenčić J. Prevencija alergijskih bolesti. U: Lipozenčić J. ur. Alergijske i imunosne bolesti. Medicinska naklada; 2011, str. 115.

35. Turčić P, Marinović Kulišić S. Kontaktni alergijski dermatitis. U: Lipozenčić J. ur. Alergijske i imunosne bolesti. Medicinska naklada; 2011, str. 252.

36. Sigma-Aldrich: Products.
Dostupno na https://www.sigmaaldrich.com . Pristupljeno 28. svibnja 2018.

37. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M i sur. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. Br J Dermatol 2016;174:319-329.

38. Official Journal of the European union (EUR-lex): Regulation (EC) No 1223/2009 OF the European parliament and the council of 30 November 2009 on cosmetic products.
Dostupno na https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&rid=2. Pristupljeno 31. svibnja 2018.

39. European medical agency (EMA): Annex to the European Commission guideline on „Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use“ (SANTE-2017-11668).
Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema . Pristupljeno 31. svibnja 2018.

40. Čeović R. Fotoalergijske reakcije na koži. U: Lipozenčić J. ur. Alergijske i imunosne bolesti. Medicinska naklada; 2011, str. 301-311.

41. International Fragrance Association (IFRA): Standards.
Dostupno na https://www.ifraorg.org. Pristupljeno 20. siječnja 2018.

42. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of aromatherapy: a systematic review of case reports and case series. Int J Risk Saf Med 2012;24:147-161.

43. Tisserand R, Young R. Essential oil safety. Elsevier; 2014, a) str. 77-88. b) str. 213-291. c) 303-376. d) 413-470. e) 507-627. f) 641-660.

44. Demirci F, Paper DH, Franz G, Başer KH. Investigation of the *Origanum onites* L. essential oil using the chorioallantoic membrane (CAM) assay. J Agric Food Chem 2004;52:251-254.

45. Cosmetic Ingredient Review. Ingredients.
Dostupno na: https://www.cir-safety.org/ingredients. Pristupljeno 11.veljače 2018.

46. Sparks T. Cinnamon oil burn. West J Med 1985;142:835

47. Bråred Christensson J, Forsström P, Wennberg AM, Karlberg AT, Matura M. Air oxidation increases skin irritation from fragrance terpenes. Cont Derm 2009;60:32-40.

48. Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparison of two topical preparation for the treatment of onyhomicosis Melalleuca alternifolia oil and clotrimazol. J Fam Pract 1994;38:601-605.

49. Satchell AC, Saurajen A, Bell C, Barnetson RS. Treatment of interdigital tinea pedis with 25% and 50% tea tree oil solution: a randomized, placebo-controlled, blinded study. Australas J Dermatol 2002;43:175-178.

50. Uter W, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: I. Fragrances. Cont Derm 2013;69:335-341.

51. Buckley DA. Fragrance ingredient labelling in product on sale in the U.K. Br J Dermatol 2007;157:295-300.

52. Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. Cont Derm 2001;45:221-225.

53. Heisterberg MV, Menné T, Johansen JD. Contact allergy to the 26 specific fragrance ingredients to be declared on cosmetic products in accordance with the EU cosmetics directive. Cont Derm 2011;65:266-275.

54. Nardelli A, Drieghe J, Claes L, Boey L, Goossens A. Fragrance allergens in 'specific' cosmetic products. Cont Derm 2011;64:212-219.

55. Heisterberg MV, Menné T, Andersen KE i sur. Deodorants are the leading cause of allergic contact dermatitis to fragrance ingredients. Cont Derm 2011;64:258-264.

56. Bergström MA, Ott H, Carlsson A i sur. A skin-like cytochrome P450 coctail activates prohaptens to contact allergenic metabolites. J Invest Dermatol 2007;127:1145-1153.

57. Bråred Christensson J, Hagvall L, Karlberg AT. Fragrance allergens, overview with a focus on recent developments and understanding of abiotic and biotic activation. Cosmetics 2016; doi:10.3390/cosmetics3020019

58. Niklasson IB, Ponting DJ, Luthman K, Karlberg AT. Bioactivation of cinnamic alcohol forms several strong skin sensitizers. Chem Res Toxicol 2014;27:568-575.

59. Smith CK, Moore CA, Elahi EN, Smart AT, Hotchkiss SA. Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde, and cinnamic alcohol. Toxicol Appl Pharmacol 2000;168:189-199.

60. Parkinson E, Aleksic M, Cubberley R, Kaur-Atwal G, Vissers JPC, Skipp P. Determination of Protein Haptenation by Chemical Sensitizers Within the Complexity of the Human Skin Proteome. Toxicol Sci. 2018;162:429-438.

61. Cheung C, Hotchkiss SA, Pease CK. Cinnamic compound metabolism in human skin and the role metabolism may play in determining relative sensitisation potency. J Dermatol Sci 2003;31:9-19.

62. Isaac-Renton M, Li MK, Parsons LM. Cinnamon spice and everything not nice: many features of intraoral allergy to cinnamic aldehyde. Dermatitis 2015;26:116-121.

63. Drake TE, Maibach HI. Allergic contact dermatitis and stomatitis caused by a cinnamic aldehyde-flavored toothpaste. Arch Dermatol 1976;112:202-203.

64. Manzur F, el Sayed F, Bazex J. Contact allergy to cinnamic aldehyde and cinnamic alcohol in Oléophytal®. Cont Derm 1995;32:55.

65. García-Abujeta JL, de Larramendi CH, Berna JP, Palomino EM. Mud bath dermatitis due to cinnamon oil. Contact Dermatitis 2005;52:234.

66. Calnan CD. Cinnamon dermatitis from an ointment. Cont Derm 1976;2:167-170.

67. Guarneri F. Occupational allergy to cinnamal in a baker. Cont Derm 2010;63:294.

68. Lauriola MM, De Bitonto A, Sena P. Allergic contact dermatitis due to cinnamon oil in galenic vaginal suppositories. Acta Derm Venereol 2010;90:187-188.

69. Gerberick GF, Troutman JA, Foertsch LM i sur. Investigation of peptide reactivity of pro-hapten skin sensitizers using a peroxidase-peroxide oxidation system. Toxicol Sci 2009;112:164-174.

70. Melles D, Vielhaber T, Baumann A, Zazzeroni R, Karst U. In chemico evaluation of skin metabolism: Investigation of eugenol and isoeugenol by electrochemistry coupled to liquid chromatography and mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2013;15:106-112.

71. López-Sáez MP, Carrillo P, Huertas AJ, Fernández-Nieto M, López J D. Occupational asthma and dermatitis induced by eugenol in a cleaner. J Investig Allergol Clin Immunol 2015;25:64-65.

72. Silvestre JF, Albares MP, Blanes M, Pascual JC, Pastor N. Allergic contact gingivitis due to eugenol present in a restorative dental material. Cont Derm 2005;52:341.

73. Desphande A, Verma S, Macwan C. Allergic reaction associated with the use of eugenol containing dental cement in a young child. Austin J Dent 2014;1:1007.

74. European Scientific Cooperative On Phytoterapy (ESCOP): Caryophylli Aetheroleum Clove oil. *Dostupno na http://escop.com/clove-oil-2014/. Pristupljeno 16. travnja 2018.*

75. Christenson JB, Matura M, Gruvberger B, Bruze M, Karlberg AT. Linalool-a significant contact sensitizer after air exposure. Cont Derm 2010;62:32-41.

76. Sköld M, Börje A, Matura M, Karlberg AT. Studies on the autoxidation and sensitizing capacity of the fragrance chemical linalool, identifying a linalool hydroperoxide. Cont Derm 2002;46:267-272.

77. Sköld M, Börje A, Harambasic E, Karlberg AT. Contact allergens formed on air exposure of linalool. Identification and quantification of primary and secondary oxidation products and the effect on skin sensitization. Chem Res Toxicol 2004;17:1697-1705.

78. Bråred Christensson J, Andersen KE, Bruze M i sur. Air-oxidized linalool: a frequent cause of fragrance contact allergy. Cont Derm 2012;67:247-259.

79. Andersch Björkman Y, Hagvall L, Siwmark C, Niklasson B, Karlberg AT, Bråred Christensson J. Air-oxidized linalool elicits eczema in allergic patients - a repeated open application test study. Cont Derm 2014;70:129-138.

80. Matura M, Sköld M, Börje A i sur. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. Cont Derm 2005;52:320-328.

81. Goosens A. Cosmetic Contact Allergens. Cosmetics 2016; doi:10.3390/cosmetics3010005

82. Bruze M, Svedman C, Andersen KE. Patch test concentrations (doses in mg/cm2) for the 12 non-mix fragrance substances regulated by European legislation. Cont Derm 2012;66:131-136.

83. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current european regulation. Results of the IVDK and review of the literature. Cont Derm 2007;57:1-10.

84. Matura M, Sköld M, Börje A i sur. Not only oxidized R-(+)- but also S-(-)-limonene is a common cause of contact allergy in dermatitis patients in Europe. Cont Derm 2006;55:274-279.

85. Bråred Christensson J, Andersen KE, Bruze M i sur. Positive patch test reactions to oxidized limonene: exposure and relevance. Cont Derm 2014;71:264-272.

86. Karlberg AT, Shao LP, Nilsson U, Gäfvert E, Nilsson JL. Hydroperoxides in oxidized D-limonene identified as potent contact allergens. Arch Dermatol Res 1994;286:97-103.

87. Karlberg AT, Magnusson K, Nilsson U. Air oxidation of D-limonene (the citrus solvent) creates potent allergens. Cont Derm 1992;26:332-340.

88. Bråred Christensson J, Andersen KE, Bruze M i sur. An international multicentre study on the allergenic activity of air-oxidized R-limonene. Cont Derm 2013;68:214-223.

89. Audrain H, Kenward C, Lovell CR i sur. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the UK. Br J Dermatol 2014;171:292-297.

90. Deza G, García-Bravo B, Silvestre JF i sur. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC* prospective study. Cont Derm 2017;76:74-80.

91. Rudbäck J, Ramzy A, Karlberg AT, Nilsson U. Determination of allergenic hydroperoxides in essential oils using gas chromatography with electron ionization mass spectrometry. J Sep Sci 2014;37:982-989.

92. Bråred Christensson J, Karlberg AT, Andersen KE i sur. Oxidized limonene and oxidized linalool - concomitant contact allergy to common fragrance terpenes. Cont Derm 2016;74:273-280.

93. Sköld M, Hagvall L, Karlberg AT. Autoxidation of linalyl acetate, the main component of lavender oil, creates potent contact allergens. Cont Derm 2008;58:9-14.

94. Hagvall L, Sköld M, Bråred-Christensson J, Börje A, Karlberg AT. Lavender oil lacks natural protection against autoxidation, forming strong contact allergens on air exposure. Cont Derm 2008;59:143-150.

95. Hagvall L, Christensson JB. Patch-testing with main sensitizers does not detect all cases of contact allergy to oxidized lavender oil. Acta Derm Venereol 2016;96:679-683.

96. Hagvall L, Bäcktorp C, Svensson S, Nyman G, Börje A, Karlberg AT. Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. Identification and quantification of oxidation products and effect on skin sensitization. Chem Res Toxicol 2007;20:807-814.

97. Hagvall L, Karlberg AT, Christensson JB. Finding the optimal patch test material and test concentration to detect contact allergy to geraniol. Cont Derm 2013;68:224-231.

98. Hagvall L, Bråred Christensson J. Cross-reactivity between citral and geraniol - Can it be attributed to oxidized geraniol? Cont Derm 2014;71:280-288.

99. Rudbäck J, Hagvall L, Börje A, Nilsson U, Karlberg AT. Characterization of skin sensitizers from autoxidized citronellol - impact of the terpene structure on the autoxidation process. Cont Derm 2014;70:329-339.

100. De Groot AC, Schmidt E. Tea tree oil: contact allergy and chemical composition. Cont Derm 2016;5:129-143.

101. Kim HJ, Chen F, Wu C, Wang X, Chung HY, Jin Z. Evaluation of antioxidant activity of Australian tea tree (Melaleuca alternifolia) oil and its components. J Agric Food Chem 2004;52:2849-2854.

102. Rudbäck J, Bergström MA, Börje A, Nilsson U, Karlberg AT. α-Terpinene, an Antioxidant in Tea Tree Oil, Autoxidizes Rapidly to Skin Allergens on Air Exposure. Chem Res Toxicol 2012;25:713-721.

103. De Mozzi P, Johnston GA. An outbreak of allergic contact dermatitis caused by citral in beauticians working in a health spa. Cont Derm 2014;70:377-379.

104. Ramzi A, Ahmadi H, Sadiktsis I, Nilsson U. A two-dimensional non-comprehensive reversed/normal phase high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry system for determination of limonene and linalool hydroperoxides. J Chromatogr A. 2018;1566:102-110.

105. Rudbäck J, Islam N, Nilsson U, Karlberg AT. A sensitive method for determination of allergenic fragrance terpene hydroperoxides using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. J Sep Sci 2013;36:1370-1378.

106. Bonefeld CM, Geisler C, Gimenéz-Arnau E, Lepoittevin JP, Uter W, Johansen JD. Immunological, chemical and clinical aspects of exposure to mixtures of contact allergens. Cont Derm 2017;77:133-142.

107. Heydorn S, Andersen KE, Johansen JD, Menné T. A stronger patch test elicitation reaction to the allergen hydroxycitronellal plus the irritant sodium lauryl sulfate. Cont Derm 2003;49:133-139.

108. Uter W, Schmidt E, Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Frosch P. Contact allergy to essential oils: current patch test results (2000-2008) from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Cont Derm 2010;63:277-283.

109. Christoffers WA, Blömeke B, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. The optimal patch test concentration for ascaridole as a sensitizing component of tea tree oil. Cont Derm 2014;71:129-137.

110. Hausen BM, Reichling J, Harkenthal M. Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. Am J Contact Dermat 1999;10:68-77.

111. Rutherford T, Nixon R, Tam M, Tate B. Allergy to tea tree oil: Retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. Australas J Dermatol 2007;48:83-87.

112. Tran A, Pratt M, DeKoven J. Acute allergic contact dermatitis of the lips from peppermint oil in a lip balm. Dermatitis 2010;21:111-115.

113. Herro E, Jacob SE. Mentha piperita (peppermint). Dermatitis. 2010;21:327-329.

114. Bourgeois P, Goossens A. Allergic contact cheilitis caused by menthol in toothpaste and throat medication: a case report. Cont Derm 2016;75:113-115.

115. Kalavala M, Hughes TM, Goodwin RG, Anstey AV, Stone NM. Allergic contact dermatitis to peppermint foot spray. Cont Derm 2007;57:57-58.

116. Adişen E, Onder M. Allergic contact dermatitis from *Laurus nobilis* oil induced by massage. Cont Derm 2007;56:360-361.

117. Sawamura M, Son US. Ageing of essential oils. U: Sawamura M. Citrus essential oils. John Wiley & Sons, Inc.; 2010, str. 315-337.

118. Sabroe RA, Holden CR, Gawkrodger DJ. Contact allergy to essential oils cannot always be predicted from allergy to fragrance markers in the baseline series. Cont Derm 2016;74:236-241.

119. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T i sur. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. II. Reactivity to essential oils. Cont Derm 2002;47:279-287.

120. Larsen W, Nakayama H, Fischer T i sur. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part II). Cont Derm 2001;44:344-346.

121. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R. Results of patch testing with lavender oil in Japan. Cont Derm 2000;43:157-160.

122. De Groot AC, Schmidt E. Eucalyptus oil and tea tree oil. Cont Derm 2015;73:381-386.

123. Lappere H, Boone B, Verhaeghe E, Ongenae K, Lambert J. Contact dermatitis caused by lovage (*Levisticum officinalis*) essential oil. Cont Derm 2013;69:181-182.

124. Weiss RR, James WD. Allergic contact dermatitis from aromatherapy. Am J Contact Dermat 1997;8:250-251.

125. Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. Clin Exp Dermatol 1995;20:143-145.

126. Bleasel N, Tate B, Rademaker M. Allergic contact dermatitis following exposure to essential oils. Australas J Dermatol 2002;43:211-213.

127. Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Occupational allergic contact dermatitis from eugenol, oil of cinnamom and oil of cloves in a physiotherapist. Cont Derm 1999;41:346-347.

128. Cockayne SE, Gawkrodger DJ. Occupational contact dermatitis in an aromatherapist. Cont Derm 1997;37:306-307.

129. Dharmagunawardena B, Takwale A, Sanders KJ, Cannan S, Rodger A, Ilchyshyn A. Gas chromatography: an investigative tool in multiple allergies to essential oils. Cont Derm 2002;47:288-292.

130. Trattner A, David M, Lazarov A. Occupational contact dermatitis due to essential oils. Cont Derm 2008;58:282-284.

131. Boonchai W, Iamtharachai P, Sunthonpalin P. Occupational allergic contact dermatitis from essential oils in aromatherapists. Cont Derm 2007;56:181-182.

132. Crawford GH, Katz KA, Ellis E, James WD. Use of aromatherapy products and increased risk of hand dermatitis in massage therapists. Arch Dermatol 2004;140:991-996.

133. Diepgen TL, Scheidt R, Weisshaar E, John SM, Hieke K. Cost of illness from occupational hand eczema in Germany. Cont Derm 2013;69:99-106.

134. Navarra M, Mannucci C, Delbò M, Calapai G. Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application. Front Pharmacol 2015;6:36.

135. Kaddu S, Kerl H, Wolf P. Accidental bullous phototoxic reactions to bergamot aromatherapy oil. J Am Acad Dermatol. 2001;45:458-461.

136. Jager W, Buchbauer G, Jirovetz L, Fritzer M. Percutaneous asbsorption of lavender oil from a massage oil. J Soc Cosmet Chem 1992;43:49-54.

137. Burkhard PR, Burkhardt K, Haenggeli CA, Landis T. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. J Neurol 1999;246:667-670.

138. Darben T, Cominos B, Lee CT. Topical eucalyptus oil poisoning. Australas J Dermatol 1998;39:265-267.

139. European medical agency (EMA): Assessment report for suppositories containing terpenic derivatives.
Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema . Pristupljeno 19.veljače 2018.

140. Anderson A, McConville A, Fanthorpe L, Davis J. Salicylate poisoning potential of topical pain relief agents: from age old remedies to engineered smart patches. Medicines 2017;4:48.

141. Yip WL, Ng HW, Chan YC, Tse ML, Lau FL. A volunteer study on the blood salicylate level of excessive use of topical methylsalicylate. Hong Kong J E Med 2010;17:54-57.

142. Thompson TM, Toerne T, Erickson TB. Salicylate Toxicity from Genital Exposure to a Methylsalicylate-Containing Rubefacient. West J Emerg Med 2016;17:181-183.

143. New York Times. Muscle-Pain Reliever Is Blamed for Staten Island Runner's Death. 10 June 2007.
Dostupno na http://www.nytimes.com/2007/06/10/nyregion/10cream.html?_r=1&ref . Pristupljeno 10. srpnja 2018.

144. European Commision Scientific Comittee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on the potential health risks posed by chemical consumer product resembling food and/or having child-appealing proprties.
Dostupno na http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/products-resembling-food/en/l-3/4-products-dangerous-swallow.htm. Pristupljeno 11.veljače 2018.

145. Drugs. Drug Interaction Report.
Dostupno na https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2311-0,1601-9099&professional=1. Pristupljeno 25.siječnja 2018.

146. Joss JD, LeBlond RF. Potentiation of warfarin anticoagulation associated with topical methyl salicylate. Ann Pharmacother 2000;34:729-733.

147. European Commission CosIng. Ingredient: methyl salicylate.
Dostupno na http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=35325. Pristupljeno 11. veljače 2018.

148. Government of Canada. List of Ingredients that are Restricted for Use in Cosmetic Products.
Dostupno na http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/hot-list-critique/hotlist-liste-eng.php#m2. Pristupljeno 11.veljače 2018.

149. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone.
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/ . Pristupljeno 15.veljače 2018.

150. International Programme of Chemical Safety (IPCS). INCHEM. Camphor.
Dostupno na: http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid19.htm.
Pristupljeno 15.veljače 2018.

151. European medicines agency (EMA): Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) July 2010. EMA/455361/2010. Camphor for external or inhaled use – Risk of toxic effects after accidental oral intake.
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/ . Pristupljeno 15.veljače 2018.

152. Rampini SK, Schneemann M, Rentsch K, Bächli EB. Camphor intoxication after cao gío (coin rubbing). JAMA 2002;288:45.

153. Guilbert J, Flamant C, Hallalel F, Doummar D, Frata A, Renolleau S. Anti-flatulence treatment and status epilepticus: a case of camphor intoxication. Emerg Med J. 2007;24:859-860.

154. Patra C, Sarkar S, Dasgupta MK, Das A. Camphor poisoning: An unusual cause of seizure in children. J Pediatr Neurosci 2015;10:78-79.

155. Flaman Z, Pellechia-Clarke S, Bailey B, McGuigan M. Unintentional exposure of young children to camphor and eucalyptus oils. Paediatr Child Health 2001;6:80-83.

156. Uc A, Bishop WP, Sanders KD. Camphor hepatotoxicity. South Med J. 2000;93:596-8.

157. National Toxicology Program, U.S.Department of Health and Human Services. Safrol. *Dostupno na: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/safrole.pdf . Pristupljeno 18.veljače 2018.*

158. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole.
Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema/. Pristupljeno 18. veljače 2018.

159. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Public statement on the use of herbal medicinal products containing methyleugenol.
Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema/. Pristupljeno 18. veljače 2018.

160. Achour S, Abourazzak S, Mokhtari A, Soulaymani A, Soulaymani R, Hida M. Juniper tar (cade oil) poisoning in new born after a cutaneous application. BMJ Case Rep 2011;28:2011.

161. Diba VC, Statham BN. Contact urticaria from cinnamal leading to anaphylaxis. Cont Derm 2003;48:119.

162. Lessenger JE. Occupational acute anaphylactic reaction to assault by perfume spray in the face. J Am Board Fam Pract 2001;14:137-140.

163. Mozelsio NB, Harris KE, McGrath KG, Grammer LC. Immediate systemic hypersensitivity reaction associated with topical application of Australian tea tree oil. Allergy Asthma Proc 2003;24:73-75.

164. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum.
Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema/. Pristupljeno 15. svibnja 2018.

165. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum.
Dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema/. Pristupljeno 8. svibnja 2018.

166. Hrvatski zavod ta toksikologiju i antidoping (HZTA): Propisi. CLP.
Dostupno na http://www.hzt.hr/index.php. Pristupljeno 25. srpnja 2018.

167. Narodne novine: Pravilnik o aromama.
Dostupno na https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2010_07_86_2431.html . Pristupljeno 25. srpnja 2018.

168. Narodne novine: Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje.
Dostupno na https://narodne-novine.nn.hr/search.aspx. Pristupljeno 26. srpnja 2018.