

Salicilna kiselina - lijek s različitim ljekovitim svojstvima



I. Varga*, Đ. Božić Luburić, B. Solomun Kolanović, I. Varenina i N. Bilandžić

Uvod

Postoje povijesni zapisi o podrijetlu salicilata. Ti zapisi upućuju na biljne materijale koje su tisućama godina koristili drevni Egipćani, Grci i američki Indijanci u medicinske svrhe (Janda i sur., 2017.) U vrijeme Sumerana, prije otprilike 4000 godina, zabilježena je prva uporaba salicilata (Goldberg, 2009.). Otac medicine Hipokrat navodno je, još u petom tisućljeću prije Krista, propisao koru vrbe za reduciranje groznice i porođajne boli. Osim u vrbi visoke razine salicilata otkrivene su u još nekoliko biljnih vrsta (Klessig i sur., 2016.). Vrba pripada porodici *Salicaceae* koja uključuje tri vrste: *Salix alba* L., *Salix pentandra* L. i *Salix purpurea* L. Farmakološki, vrba ima protuupalno, antireumatsko, antipiretsko, antidotsko, analgetsko i antiseptičko svojstvo (Mahdi, 2010.). Njezin aktivni ekstrakt zove se salicin od latinskog imena vrbe *Salix* (Janda i sur., 2017.), a sastavljen je od salicilnog alkohola vezanog na β -D-glukozu (Bettelheim i sur., 2012.).

Johann Buchner 1828. godine prvi je izolirao, odnosno ekstrahirao i pročistio salicin iz kore vrbe (Mahdi, 2010., Malakar i sur., 2017.). Francuski

kemičari otkrili su kako prevesti salicin u salicilnu kiselinu. Međutim, salicilna je kiselina bila kod oralne primjene previše nadražujuća za želudac (Wynn i Fougère, 2007.). Salicilnu kiselinu prvi je pripremio talijanski kemičar Raffaele Piria 1838. godine iz salicilaldehida (Brown, 2016.). Salicilna kiselina se dobiva sintezom iz fenola i ugljikovog dioksida, a prvi put su je sintetizirali njemački kemičari Hermann Kolbe i Eduard Lautemann 1860. godine (Race, 2012., Brown, 2016.). Danas se priprema iz suhog natrijevog fenoksida (natrijev fenolat) i ugljikovog dioksida, nakon čega slijedi tretman kiselinom (Brown, 2016.).

Najpoznatiji oblik umjetnog salicilata je acetilsalicilna kiselina ili AspirinTM (Race, 2012.). Charles Gerhardt je prvi sintetizirao acetilsalicilnu kiselinu, no Felix Hoffman iz Bayera (Njemačka) navodno ju je testirao na sebi i svom ocu (Wynn i Fougère, 2007.). Komercijalna proizvodnja započela je 1874. godine u Njemačkoj (Janda i sur., 2017.). Godine 1899. Bayer kreće s reklamiranjem acetilsalicilne kiseline pod zaštitnim imenom AspirinTM. Lijek je dobio ime po njemačkoj riječi „spirsäure“ za salicilnu

Ines VARGA*, (dopisni autor, e-mail: varga@veinst.hr), mag. primj. kem., Đurđica BOŽIĆ LUBURIĆ, dipl. ing. biotehnol., dr. sc. Božica SOLOMUN KOLANOVIĆ, dipl. ing. preh. tehnol., dr. sc. Ivana VARENINA, dipl. ing. biotehnol., dr. sc. Nina BILANDŽIĆ, dipl. ing. biotehnol., znanstvena savjetnica, Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

kiselinu koja je prvo bila izolirana iz prave končare (*Filipendula ulmaria* ili *Spirea ulamria*). Spirea nije komercijalni izvor lijeka, acetylsalicilna kiselina je sintetizirana. Hoffman je taj proces razvio za Bayer (Wynn i Fougère, 2007.).

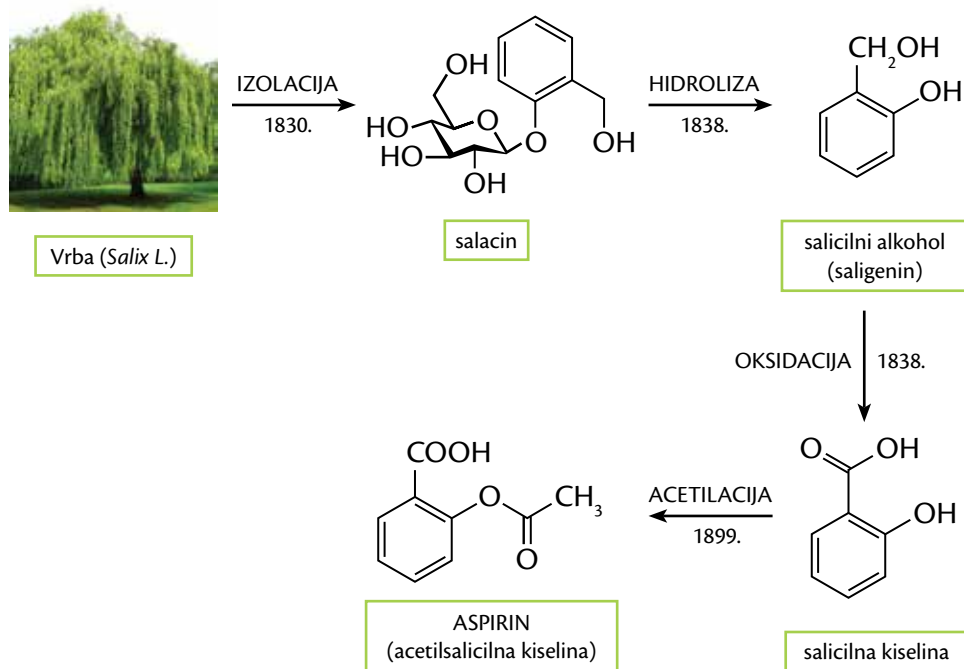
Prije nego što je krenula prodaja aspirina u tabletama, lijek se prodavao u obliku praha (Rainsford, 2016.). Prva se tableta aspirina pojavila 1900. godine (Goldberg, 2009.). Ovaj je proizvod jedan od najčešće korištenih analgetika diljem svijeta. Nedavna medicinska istraživanja pokazala su i njegova antikancerogena svojstva (Janda i sur., 2017.). Godine 1950. aspirin je ušao u Guinnessovu knjigu rekorda kao najprodavaniji lijek protiv bolova na svijetu (Vladimir-Knežević i Blažeković, 2016.). Acetilni ester salicilaldehida i salicilamida, salicilurna kiselina, salol (salicilfenil ester) i salofen (salicil paracetamol ester) bili su poznati i

prije nego je Bayer proizveo aspirin te su neki od njih korišteni i u kliničke svrhe (Rainsford, 2016.). Povijest salicilata prikazana je na slici 1.

Prva se objavljena procjena sadržaja salicilne kiseline u hrani pojavila u časopisu Lancet 1903. godine (Duthie i Wood, 2011.). Salicilna kiselina prisutna je u voću, povrću, bilju i začinima od kojih začini imaju uvijek najviše koncentracije salicilne kiseline (Paterson i Lawrence, 2001., Duthie i Wood, 2011.).

Svojstva i uloga salicilne kiseline

Salicilna kiselina (2-hidroksibenzojeva ili orto-hidroksibenzojeva kiselina) je bijela, kristalična supstanca kemijske formule $C_7H_6O_3$ (Duthie i Wood, 2011., Brown, 2016.). Osnovna je supstanca salicilata, a pripada skupini nesteroidnih



Slika 1. Povijest salicilata (prilagođeno prema Malakar (2017.))

protuupalnih lijekova (EMA, 1999.). Glavni je biljni hormon - fenolna kiselina definirana kao ne flavonoidni polifenolni spoj. U biljkama se pojavljuje u dva glavna oblika: slobodna salicilna kiselina i vezani oblik (karboksilirani ester (metil salicilat) i fenolni glikozid (salicin)) (Malakar, 2017.). Različiti oblici salicilne kiseline u biljkama prikazani su na slici 2.

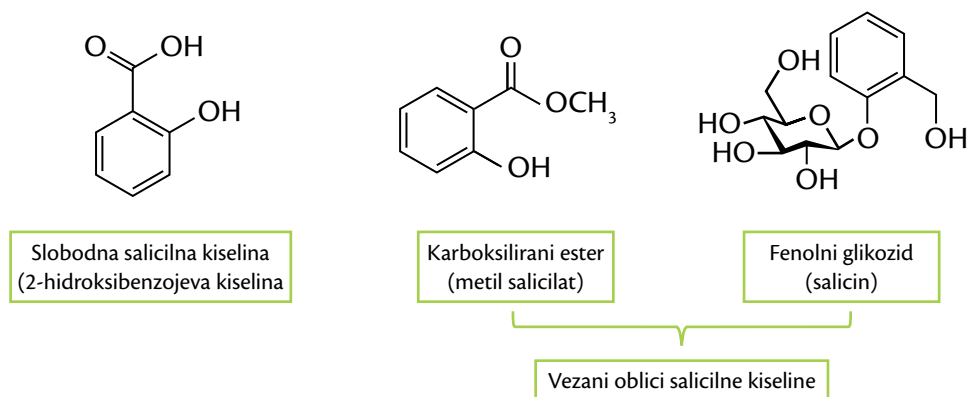
Slobodna se salicilna kiselina prirodno pojavljuje u malim količinama u mnogim biljkama, posebno u različitim vrstama končara (*Spiraea*) (Brown, 2016.). Cvjetovi prave končare imaju puno flavonoida, ali su primarni sastojci salicinati, uključujući salicin, salicilaldehid i metil salicilat. U probavnom sustavu ove komponente oksidiraju u salicilnu kiselinu (Wynn i Fougère, 2007.). Međutim, biljke ne sintetiziraju salicilnu kiselinu ili njezine kemijski srodne spojeve u medicinske svrhe. Njezina je uloga prepoznata tek u nekoliko posljednjih desetljeća, a točan način djelovanja još uvijek nije potpuno razumljiv (Janda i sur., 2017.). Zbog svoje fenolne naravi ima potencijalnu ulogu kao ne-enzimatski antioksidans (Handa i sur., 2017.).

U biljkama salicilna kiselina ima ulogu signalne molekule tijekom biljne obrane (Verma i Agrawal, 2017.) i ima važnu ulogu u regulaciji različitih

fizioloških procesa kao što je: klijanje, vegetativni rast, fotosinteza, respiracija, termogeneza, cvjetanje, proizvodnja sjemena i senescencija (starenje). Učinak salicilne kiseline na ove procese može biti direktan ili indirektan, jer je salicilna kiselina uključena u sintezu i/ili signalizaciju regulacije drugih biljnih hormona. Nedavni radovi ističu važnu ulogu salicilne kiseline u reakciji abiotskog stresa poput suše, hladnoće ili fizikalnog stresa. Međutim, uloga salicilne kiseline u abiotičkim situacijama je vrlo slabo otkrivena (Hernández i sur., 2017.), a ima obrambenu ulogu kod visokih ili niskih temperatura, soli ili oksidacijskih uvjeta (Kęszycka i sur., 2017.). Salicilna kiselina kao važan regulator fotosinteze utječe na strukturu listova i kloroplasta, zatvaranje stoma (pora), sadržaj klorofila i karotenoida te aktivnost enzima i ugljičnu anhidrazu (Rivas-San Vicente i Plasencia, 2011.).

Primjena salicilne kiseline

Dvije glavne supstance iz grupe salicilata koriste se u terapijske svrhe, a to su: salicilna kiselina i metil salicilat (EMA, 1999.). Salicilna se kiselina koristi prvenstveno za pripremu aspirina i drugih farmaceutskih proizvoda



Slika 2. Slobodni i vezani oblik salicilne kiseline (prilagođeno prema Malakar, 2017.)

(Brown, 2016.). U humanoj medicini koristi se oralno i lokalno (EMA, 1999.). Salicilna kiselina je jaki antiseptik zbog karboksilirane fenolne baze (Wynn i Fougère, 2007.). Sastavni je dio pripravaka koji se koriste za suzbijanje bradavica, žuljeva i raznih kožnih bolesti (Brown, 2016.). Poznati je keratolitik te je uvrštena na popis službenih lijekova za liječenje virusnih bradavica (maseni udio otopine salicilne kiseline je 17%) (Maleš i sur., 2016.). Salicilna kiselina i drugi salicilati koriste se u proizvodnji različitih proizvoda uključujući: fungicide, smolu, adhezive, boje i lijekove (Race, 2012.).

Metilsalicilna kiselina je široko korištena kao prirodna aroma u pićima, hrani poput kruha i slastica, želatini i pudingu, smrznutim mliječnim desertima, slatkišima, žvakaća gumama, bezalkoholnim pićima i likerima. Salicilna kiselina, njezina natrijeva i aluminijska sol i metil salicilat koriste se u goveda, konja, ovaca, koza i peradi u obliku krema, masti ili otopina za čišćenje rana. Metil salicilat se koristi u obliku emulzije u liječenju mišićne i articularne boli (EMA, 1999.). Natrijeva se sol koristi za proizvodnju određenih vrsta boja (Brown, 2016.).

Postoje tvari koje nisu salicilati, međutim njihove kemijske strukture su jako slične te mogu prouzročiti probleme u osoba osjetljivih na salicilate. Tu spadaju različiti aditivi koji se dodaju u hranu, poput antioksidansa BHA, BHT, TBHQ i boja poput tartrazina (Race, 2012.).

Mehanizam djelovanja

Enzim ciklooksigenaza (COX) je glikoprotein kojeg nalazimo u membranama stanica (osim eritrocita), a postoje dvije njene izoforme (COX-1 i COX-2) iako je izolirana i treća izoforma (COX-3) (Božić Luburić i sur., 2016.). COX-1 je prisutna u normalnim fiziološkim uvjetima dok je COX-2 inducirana kod upala (INCHEM). Enzim COX sudjeluje

u sintezi prostanoida iz arahidonske kiseline. Mehanizam djelovanja salicilata kao i svih derivata salicilne kiseline temelji se na inhibiciji COX enzima. Oni inhibiraju oslobađanje prostaglandina F₂alfa (PGF_{2α}) i prostaglandina E₂ (PGE₂) od trombocita koji stimuliraju trombin, inhibiraju sintezu tromboksana te pogoduju proizvodnji prostaciklina PGI₂ (EMA, 1999.). Ovaj je mehanizam otkrio britanski farmakolog John Robert Vane 1971. godine, a 1982. godine je nagrađen Nobelovom nagradom (Mimica Matanović, 2014.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju ili obje izoforme (COX-1 i COX-2) ili samo COX-2. Prema tome razlikujemo neselektivne (reverzibilne i ireverzibilne) i selektivne COX inhibitore. Primjer jedinog poznatog ireverzibilnog inhibitora je acetilsalicilna kiselina koja inhibira COX-1 dok je inhibicija COX-2 slabijeg učinka (Božić Luburić i sur., 2016.), a razlog je nejasan (Calatayud i Esplugues, 2016.).

Uzimajući u obzir farmakokinetičke podatke, studije su pokazale različite mehanizme djelovanja između acetiliranih i neacetiliranih salicilata. Acetilsalicilna kiselina inhibira sintezu prostaglandina ireverzibilnom acetilacijom ciklooksigenaze, dok je interakcija salicilne kiseline s ciklooksigenazom trenutna i reverzibilna što ukazuje na minimalnu inhibicijsku aktivnost (SCCNFP, 2002.). Drugi salicilati također inhibiraju sintezu prostaglandina i sprječavaju stvaranje tromboksana A₂, no učinci su reverzibilni i traju samo dok je lijek prisutan u sustavu (Perry i sur., 1996.). Paterson i Lawrence (2001.) u svom radu govore o korisnim svojstvima dijetetskih salicilata zbog njihovog utjecaja na upalni proces. Većina ljudskih kolorektalnih karcinoma pokazuje visoke razine COX-2, ključnog enzima koji katalizira konverziju arahidonske kiseline u prostaglandin što pridonosi upalnom odgovoru. Vjeruje se kako aspirin i drugi

nesteroidni protuupalni lijekovi smanjuju rizik od raka debelog crijeva, barem djelomično, inhibicijom aktivnosti COX-2. Aspirin ima protuupalno djelovanje zahvaljujući svom glavnom metabolitu salicilnoj kiselini. Salicilna kiselina je neaktivna za COX kod oštećenih stanica ili pročišćenih enzimskih pripravaka, a i slab je inhibitor obje COX izoforme u intaktnim stanicama. Postavlja se pitanje kako onda salicilna kiselina djeluje protuupalno? Salicilna kiselina navodno inhibira transkripciju gena COX-2 pri uzimaju niskih doza aspirina (Paterson i Lawrence, 2001.). Smatra se kako je niska učestalost raka debelog crijeva u indijanskoj populaciji vezana uz visoku količinu salicilata u curryju (Scotter i sur., 2007.) koja se kreće i do 2 mg na 1 g curryja (Baenkler, 2008.).

Metabolizam, eliminacija i učinci salicilata

Salicilna kiselina i njezini derivati predstavljaju slabe kiseline. Nakon oralne primjene nalaze se u neioniziranom obliku u želudcu. Dobro se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, brzo distribuiraju kroz izvanstaničnu tekućinu i većinu tkiva. Visoke koncentracije nalazimo u jetri i bubrezima (organi biotransformacije i izlučivanja), a 50-80% salicilne kiseline u plazmi je vezan za albumin i druge proteine (SCCNFP, 2002.). Salicilna kiselina se lako apsorbira nakon primjene na kožu i može izazvati toksičnost (salicilizam) osobito u djece i novorođenčadi. Vrijeme poluživota salicilata u plazmi nakon terapijskih doza iznosi 2-4,5 sati, ali se kod predoziranja povećava na 18 do 36 sati. Kod niske doze, oko 80 % salicilne kiseline metabolizira se u jetri (INCHEM). Salicilna kiselina u reakciji konjugacije s glicinom (70-75 %) formira glavni metabolit salicilurnu kiselinu dok s glukuronskom kiselinom (15 %) stvara salicilfenilglukuronid i

salicilacilglukuronid te u manjoj mjeri gentizinsku i gentizuričnu kiselinu (INCHEM, Kuzma, 2016., Halmed, 2017.).

Izlučivanje acetilsalicilne kiseline u urinu je > 98% i to u obliku salicilne kiseline i njezinih metabolita. Kod jedne doze od 0,5 do 1 g udio salicilata i njegovih metabolita u urinu kreće se sljedećim redom: 70-75% salicilurna kiselina uključujući glukoron-konjugirane produkte, 10% salicilna kiselina, 1-2% gentizinska i < 1% gentizurična kiselina (Schrör i Voelker, 2016.).

Što se tiče ljudske sigurnosti, oralna letalna doza za natrijev salicilat je između 20 i 30 g u odraslih osoba. Toksični učinci su zabilježeni kada je 10 g ili više salicilata dano oralno u jednoj dozi ili podijeljenim dozama unutar razdoblja od 12 do 24 sata. Djeca mlađa od 3 godine su osjetljivija u odnosu na odrasle osobe (Singh i Gandhi, 2015.). U ljudi, najniža terapijska oralna doza acetilsalicilne kiseline iznosi 50 mg po osobi (EMEA, 1999.). Terapeutska koncentracija salicilne kiseline u krvi iznosi 20-250 µg/mL, toksična koncentracija 150-500 µg/mL i fatalna koncentracija ne niža od 500 µg/mL (Tanaki, 2006.). Međutim, prema drugim izvorima, na temelju teških intoksikacijskih koncentracija salicilata u plazmi 6 sati nakon predoziranja moglo bi se podijeliti u tri skupine (INCHEM): blaga toksičnost 300-500 mg/L, umjerena toksičnost 500-800 mg/L i teška toksičnost > 800 mg/L. Uporaba visokih doza acetilsalicilne kiseline može dovesti do salicilizma. Karakteristike salicilizma su: mučnina, povraćanje, smetnje sluha, tinitus (šum u ušima) i omaglica. Hemodijalizom možemo ukloniti salicilate iz krvi (Mimica Matanović, 2014.).

Ne postoje podatci o karcinogenosti i mutagenosti salicilne kiseline u ljudi. Međutim, djeca trudnica koje su konzumirale salicilate duže vrijeme pri

rođenju mogu imati znatno smanjenu masu. Pored toga, dolazi do povećanja prenatalne smrtnosti, anemije, krvarenja tijekom i nakon trudnoće, produljenja trudnoće i drugih komplikacija. Ovi se učinci javljaju kod primjene salicilata tijekom trećeg tromjesečja, stoga se njegova uporaba tijekom tog razdoblja trudnoće treba izbjegavati (INCHEM).

Učinak salicina, saligenina i salicilne kiseline uspoređena je u farmakokinetičkoj i farmakološkoj studiji provedenoj na štakorima. Salicilna kiselina se pojavljuje vrlo brzo u plazmi nakon primjene natrij salicilata i saligenina, no ne i nakon salicina. Salicin nije izazvao želudčane lezije u dozi od 5 mmol/kg, ali natrij salicilat i saligenin su inducirale teške želudčane lezije, ovisno o dozi. Ova studija sugerira da se salicin prolijeke postupno transportira na donji dio crijeva, hidrolizira u saligenin djelovanjem crijevnih bakterija, nakon aspiracije prelazi u salicilnu kiselinu i pruža antipiretsko djelovanje bez da prouzroči želudčane ulceracije (Wynn i Fougère, 2007.).

Prisutnost salicilne kiseline u mlijeku i mliječnim proizvodima

Salicilna, benzojeva i borova kiselina koriste se kao konzervansi u mlijeku i mliječnim proizvodima s ciljem produžetka roka trajanja, uglavnom tijekom ljetne sezone zbog visokih temperatura (Debnath i sur., 2015., Singh i Gandhi, 2015.). Dodavanje salicilne kiseline mlijeku, u maloj količini, služi poboljšavanju kvalitete čuvanja ili u svrhu odgađanja njezinog kvarenja kroz određen vremenski period. Djelotvornija je u gljivica i kvasca nego u bakterija. Međutim, antibakterijsko djelovanje salicilne kiseline bolje je od benzojeve kiseline (Singh i Gandhi, 2015.). U nedavnom istraživanju salicilna kiselina

nije bila prisutna u svježem mlijeku, ali 58,82% pastereziranog mlijeka bilo je tretirano kemijski (Debnath i sur., 2015.). Rezultati drugog istraživanja pokazali su da je 56% uzoraka mlijeka bilo pozitivno na salicilnu kiselinu koja povećava kiselost mlijeka (Jaiswal i Goyal, 2016.).

Salicilna kiselina se često određuje multirezidualnom metodom za određivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ona je signalizirajuća molekula u biljkama, a oslobađa se kao odgovor na napadaje patogena. Dakle, može se uvesti u hranidbeni lanac životinja i male količine ($\mu\text{g kg}^{-1}$) se mogu naći u mlijeku, no više koncentracije ukazuju na adulteraciju (Nascimento i sur., 2017.). Količine salicilata u kravljem mlijeku trebale bi biti zanemarive ili uopće ne bi trebale biti prisutne. Problem može predstavljati kontaminacija tijekom termičke obrade, transporta, skladištenja i pakiranja. Različiti aditivi koriste se u samom procesu proizvodnje. Postoji mogućnost da rezidue, primjerice, hormona rasta ili antibiotika koji se koriste u liječenju stoke prežive termičku obradu te tako budu i dalje prisutni u mlijeku. Alternativa mlijeku poput zobenog, sojinog i rižinog mlijeka može predstavljati potencijalni problem ovisno o načinu proizvodnje. Komercijalni brendovi često sadrže dodatke poput soka jabuke, ulja i aroma. Osim toga sama pakiranja mogu biti tretirana aditivima (Race, 2012.). Zbog mogućih alergija trebalo bi izbjegavati, odnosno eliminirati određenu hranu. Iz niza različitog pića, hrane i drugih dodataka istaknuto je mlijeko i mliječni proizvodi. Dopušteno je korištenje prirodnog, neprerađenog sira, „Blue Vein“, tj. sira s plemenitom plijesni, cheddar sira, mozzarelle, svježeg sira, vrhnja i mlijeka. Sir s dodatkom oraha, badema ili jalapeno papričica te prerađeni sir treba izbjegavati, jer može biti umjetno obojen aditivom tartrazinom (FD&C Yellow No. 5) (Perry i sur., 1996.).

Istraživanje prisutnosti salicilne kiseline u hrani

Nedavna istraživanja u Poljskoj provedena su sa ciljem utvrđivanja slobodne i ukupne salicilne kiseline u namirnicama koje su prisutne na europskom tržištu (Kęszycka i sur., 2017.). Istraživanje je uključivalo ukupno 112 proizvoda: 30 voća (svježe i procesirano), 38 povrća (svježe i procesirano), 14 različitih žitarica, 12 vrsta mesa, mlijeko i mliječni proizvodi, 10 pića te 8 proizvoda klasificiranih kao ostali. Količina salicilata u povrću kretala se u rasponu od ispod LOQ (šampinjoni) do preko 1600 µg/100 g u leći. Većina povrća (76%) sadržavala je manje od 100 µg/100 g salicilata. Otkrivene su male količine salicilata u tikvicama, patlidanima, zelenoj salati i luku, kao i u bijelom kupusu, maslinama i crvenom papru. Iznenađujuće, sirova cvjetača imala je vrlo visok sadržaj salicilata 544,16 µg/100 g proizvoda. Mahunarke i ukiseljeni proizvodi (kupus i krastavci) sadržavali su relativno velike količine salicilata. Ukiseljeno i marinirano povrće sadržavalo je više salicilata od njihovih svježih homologa. Od svog analiziranog voća najveći sadržaj salicilata pronađen je u lubenici, jagodama i šljivama. Nisu pronađeni salicilati u tri vrste poljske jabuke, dvije vrste slatkih jabuka i jedna sorta kiselih jabuka. Poljske kruške nisu sadržavale salicilate. Među mliječnim i mesnim proizvodima, samo svježi sir

i mlijeko u prahu sadržavalo je znatne količine salicilata (Tabela 1.) (Kęszycka i sur., 2017.).

Sirovo meso imalo je vrlo nisku razinu salicilata. U jajima nisu pronađeni salicilati. Većina žitarica sadržavala je znatne količine salicilata. Najviša razina salicilata među svim žitaricama pronađena je u heljdi (brašno i prekrupa). Male količine salicilata otkrivene su u pšenici, dok u prosu nisu pronađeni salicilati. Neka pića (osobito crni i zeleni čaj te pripravnici žitarica kao zamjena za kavu) sadržavala su vrlo velike količine salicilata. U maslinovom ulju i uljanoj repici nisu pronađeni salicilati koji se najčešće koriste u Poljskoj. Vrlo visok sadržaj salicilata pronađen je u kvascu. Uočeno je da se sadržaj salicilata promijenio kada je proizvod bio podvrgnut metodama obrade. Oguljeno povrće i voće sadržavalo je manje salicilata od neoguljenih proizvoda (rajčica, krastavac, patlidžan, nektarine) što ukazuje na više koncentracije salicilata u kori. Slično tome, kuhanje je imalo znatan utjecaj na sadržaj salicilata u prehrambenim proizvodima. Povrće koje je prokuhano u vodi sadržavalo je mnogo manje salicilata nego sirovo povrće (grah, brokula, cvjetača). Nasuprot tome, ukiseljeni i marinirani proizvodi sadržavali su veće količine salicilata u odnosu na svježe povrće (fermentirani kupus i krastavac) (Kęszycka i sur., 2017.).

Malakar i sur. (2017.) proveli su istraživanje radi utvrđivanja koncentracija

Tabela 1. Prisutnost salicilne kiseline u mlijeku i mliječnim proizvodima (Kęszycka i sur., 2017.).

Proizvod	Slobodna salicilna kiselina (na 100 g ili 100 mL)	Ukupna salicilna kiselina (na 100 g ili 100 mL)
Mlijeko	< LOQ	< LOQ
Kefir (2% masnoće)	5,45 µg	7,47 µg
Mlijeko u prahu	19,15 µg	19,73 µg
Običan jogurt	3,97 µg	5,70 µg
Svježi sir	18,70 µg	23,07 µg

slobodne i vezane salicilne kiseline u hrani na australskom tržištu te dobivene rezultate usporedili koristeći prethodna istraživanja. Zaključili su kako je većina njihovih rezultata izrazito različita od prijašnjih objavljenih u radovima. Salicilna kiselina nije detektirana u uljima, šećerima i žitaricama. Ukupni se sadržaj salicilne kiseline u povrću kretao od 1,29 mg/kg (komorač) do 86,18 mg/kg (muškatna bundeva), u voću od 2,13 mg/kg (naranče) do 36,9 mg/kg (suhe datulje), u bilju i začинима od 3,24 mg/kg (bosiljak) do 604,97 mg/kg (mljeveni kumin) te u pićima od 2,04 mg/kg (instant kava) do 51,48 mg/kg (čokoladni napitak). U suncokretovom i maslinovom ulju nije detektirana salicilna kiselina. To podupire i činjenica da sjeme ulja, poput suncokretovog ulja, ne sadrži fenole, a maslinovo ulje iako sadrži jednostavne fenolene sadrži salicilnu. Salicilna kiselina nije otkrivena ni u jednom analiziranom šećeru. Ovo je u skladu s prethodnim istraživanjima pri čemu su bila izolirana 23 fenola u kanadskom javorovom sirupu, ali ne i salicilna kiselina. Sadržaj salicilne kiseline u sirovoj hrani ovisi o načinu konzumacije. Postoje dokazi koji sugeriraju da sadržaj polifenola u kori voća može biti znatno veći nego u pulpi. Razlika u podrijetlu hrane može imati važnu ulogu u sadržaju salicilne kiseline. Prethodna literatura bilježi razliku od 649 mg za kumin iz dva različita mjesta. S druge strane sadržaj salicilne kiseline u pićima poput čaja može utjecati ovisno o metodi pripreme. U prethodnoj studiji zabilježeno je kako duže vrijeme stajanja vrećice čaja u vodi zagrijava na 100 °C ima viši postotak polifenola. To može biti primjenjivo i na sadržaj salicilne kiseline (Malakar i sur., 2017.).

Sažetak

Salicilati predstavljaju skupinu najčešće korištenih lijekova za ublažavanje boli, snižavanje temperature te smanjenje upale.

Najvažniji predstavnik ove skupine je proizvedeni salicilat acetilsalicilna kiselina poznatiji pod nazivom Aspirin™, jedan od najprodavanijih lijekova na tržištu. Osnovna supstanca salicilata je salicilna kiselina koja je pronađena u kori vrbe, ali i u drugim biljkama poput prave končare te u voću, povrću, začинима i slično. Salicilna kiselina je biljni hormon i nalazi se u biljci u dva različita oblika: slobodni i vezani. Sudjeluje u različitim procesima (fotosinteza, klijanje, cvjetanje, respiracija, starenje, obrana biljke i slično). Koristi se u farmaceutskoj industriji u pripremi acetilsalicilne kiseline i kozmetičkoj industriji u kremama za liječenje bradavica, žuljeva, akni i različitih drugih kožnih promjena. Uvelike se primjenjuje kao antiseptik i keratolitik. Zajedno s ostalim salicilatima može se naći u različitim prehrambenim proizvodima. Salicilna kiselina se često može naći u mlijeku i mliječnim proizvodima gdje se koristi kao konzervans. Sirovo meso ima vrlo nisku razinu salicilata dok u jajima nisu pronađeni salicilati. Međutim, većina žitarica sadržava znatne količine salicilata. Ustvrdeno je da kuhanje ima znatan utjecaj na sadržaj salicilata u prehrambenim proizvodima. Kuhanjem graha, brokule ili cvjetače utvrđen je znatno manji sadržaj salicilata nego u sirovom povrću.

Ključne riječi: salicilna kiselina, kora vrbe, biljni hormon, aditiv, hrana, mlijeko i mliječni proizvodi

Literatura

1. BAENKLER, H.-W. (2008): Salicylate Intolerance: Pathophysiology, Clinical Spectrum, Diagnosis and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 105, 137-142.
2. BETTELHEIM, F. A., W. H. BROWN, M. K. CAMPBELL, S. O. FARRELL and O. TORRES (2012): Introduction to Organic and Biochemistry, 8th edition. Belmont, California, USA: Brooks/Cole, Cengage Learning.
3. BOŽIĆ LUBURIĆ, Đ., N. BILANDŽIĆ, I. RADOJČIĆ REDOVNIKVIĆ, I. VARENINA, I. VARGA i B. SOLOMUN KOLANOVIĆ (2016): Nesteroidni protuupalni lijekovi svojstva, mehanizam djelovanja, primjena i kontrola. *Vet. stn.* 47, 523-532.
4. BROWN, W. H. (2016): Salicylic acid, *Encyclopædia Britannica*, inc. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/salicylic-acid>. Pristupljeno 4.9.2018.

5. CALATAYUD, S. and J. V. ESPLUGUES (2016): Chemistry, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of NSAIDs, Part I. In: Lanas, A. (ed.): NSAIDs and Aspirin: Recent Advances and Implications for Clinical Management. Springer, Cham (3–16).
6. DEBNATH, A., S. BANERJEE, C. RAI and A. ROY (2015): Qualitative Detection of Adulterants in Milk Samples from Kolkata and its Suburban Areas. *Int. J. Res. Appl. Soc. Sci.* 3, 81-88.
7. DUTHIE, G. G. and A. D. WOOD (2011): Natural salicylates: foods, functions and disease prevention. *Food Funct.* 2, 515-520.
8. EMEA (1999): Salicylic acid, sodium salicylate, aluminium salicylate, basic, and methyl salicylate. EMEA/MRL/696/99-FINAL.
9. GOLDBERG, D. R. (2009): Aspirin: Turn of the Century Miracle Drug. Dostupno na: <https://www.sciencehistory.org/distillations/magazine/aspirin-turn-of-the-century-miracle-drug>. Pristupljeno 18.9.2018.
10. HALMED (2017): Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-12-02-98.pdf. Pristupljeno 4.9.2018.
11. HANDA, N., S. KAUR KOHLI, R. KAUR, K. KHANNA, P. BAKSHI, A. KUMAR THUKRAL, S. ARORA, P. OHRI, B. AHMED MIR and R. BHARDWAJ (2017): Emerging Trends in Physiological and Biochemical Responses of Salicylic Acid. In: Nazar, R., N. Iqbal and N. A. Khan (eds.): *Salicylic Acid: A Multifaceted Hormone*. Springer Singapore (47-76).
12. HERNÁNDEZ, J. A., P. DIAZ-VIVANCOS, G. BARBA-ESPÍN and M. J. CLEMENTE-MORENO (2017): On the Role of Salicylic Acid in Plant Responses to Environmental Stresses. In: Nazar, R., N. Iqbal and N. A. Khan (eds.): *Salicylic Acid: A Multifaceted Hormone*. Springer Singapore (17-34).
13. INCHEM: Dostupno na: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim642.htm#PartTitle:4.%20%20USE>. Pristupljeno 4.9.2018.
14. JAISWAL, P. and S. K. GOYAL (2016): Identification of common milk adulterants using in Mirzapur city. *South Asian J. Food Technol. Environ.* 2, 313-320.
15. JANDA, T., M. PÁL, É. DARKÓ and G. SZALAI (2017): Use of Salicylic Acid and Related Compounds to Improve the Abiotic Stress Tolerance of Plants: Practical Aspects. In: Nazar, R., N. Iqbal and N. A. Khan (eds.): *Salicylic Acid: A Multifaceted Hormone*. Springer Singapore (35-46).
16. KĘSZYCKA, P. K., M. SZKOP and D. GAJEWSKA (2017): Overall Content of Salicylic Acid and Salicylates in Food Available on the European Market. *J. Agric. Food Chem.* 65, 11085-11091.
17. KLESSIG, D. F., M. TIAN and H. W. CHOI (2016): Multiple Targets of Salicylic Acid and Its Derivatives in Plants and Animals. *Front. Immunol.* 7, 206.
18. KUZMA, M. (2016): *In vitro* and *in vivo* examinations of metabolic transformation of capsaicinoids and salicylates. PhD thesis. University of Pécs, Medical school. Dostupno na: http://aok.pte.hu/docs/phd/file/dolgozatok/2016/Kuzma_Monika_angol_tezisfuzet.pdf. Pristupljeno 11.9.2018.
19. MAHDI, J. G. (2010): Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. *J. Saudi Chem. Soc.* 14, 317-322.
20. MALAKAR, S. (2017): Bioactive food chemicals and gastrointestinal symptoms: a focus of salicylates. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32, 73-77.
21. MALAKAR, S., P. R. GIBSON, J. S. BARRETT and J. G. MUIR (2017): Naturally occurring dietary salicylates: A closer look at common Australian foods. *J. Food Compos. Anal.* 57, 31-39.
22. MALEŠ, Ž., P. TURČIĆ, M. TUŠINEC i D. ŠOIC (2016): Biljni pripravci u samoliječenju virusnih bradavica. *Farmaceutski glasnik* 72, 671-686.
23. MIMICA MATANOVIĆ, S. (2014): Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus* 23, 31-46.
24. NASCIMENTO, C. F., P. M. SANTOS, E. RODRIGUES PEREIRA-FILHO and F. R. P. ROCHA (2017): Recent advances on determination of milk adulterants. *Food Chem.* 221, 1232-1244.
25. PATERSON, J. R. and J. R. LAWRENCE (2001): Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJM: Int. J. Med.* 94, 445-448.
26. PERRY, C. A., J. DWYER, J. A. GELFAND, R. R. COURIS and W. W. McCLOSKEY (1996): Health effects of salicylates in foods and drugs. *Nutr. Rev.* 54, 225-240.
27. RACE, S. (2012): *The Salicylate Handbook: Your Guide to Understanding Salicylate Sensitivity*. Saltburn by the Sea, UK: Tigmor Books.
28. RAINSFORD, K. D. (2016): History and development of the salicylates. In: RAINSFORD, K. D. (ed.): *Aspirin and Related Drugs*, 1st edition, eBook. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press (1-23).
29. RIVAS-SAN VICENTE, M. and J. PLASENCIA (2011): Salicylic acid beyond defence: its role in plant growth and development. *J. Exp. Bot.* 62, 3321-3338.
30. SCCNFP (2002): Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers: Salicylic acid. SCCNFP/0522/01, final.
31. SCHRÖR, K. and M. VOELKER (2016): NSAIDs and Aspirin: Recent advances and implications for clinical management, Part III. In: Lanas, A. (ed.): NSAIDs and Aspirin: Recent Advances and Implications for Clinical Management. Springer, Cham (107-122).
32. SCOTTER, M. J., D. P. T. ROBERTS, L. A. WILSON, F. A. C. HOWARD, J. DAVIS and N. MANSELL (2007): Free salicylic acid and acetyl salicylic acid content of foods using gas chromatography-mass spectrometry. *Food Chem.* 105, 273-279.
33. SINGH, P. and N. GANDHI (2015): Milk Preservatives and Adulterants: Processing, Regulatory and Safety Issues. *Food Rev. Int.* 31, 236-261.
34. TANAKI, E. (2006): Salicylic acid. In: Suzuki, O. and K. Watanabe (eds.): *Drugs and Poisons in Humans*:

- A Handbook of Practical Analysis. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (391-394).
35. VERMA, K. and S. B. AGRAWAL (2017): Salicylic Acid-Mediated Defence Signalling in Respecto Its Perception, Alteration and Transduction. In: Nazar, R., N. Iqbal and N. A. Khan (eds.): Salicylic Acid: A Multifaceted Hormone. Springer Singapore (97-122).
36. VLADIMIR-KNEŽEVIĆ, S. i B. BLAŽEKOVIĆ (2016): Biljni lijekovi koji su promijenili svijet. Dostupno na: <https://www.farmaceut.org/novosti/znanost/biljni-lijekovi-koji-su-spasili-svijet-povodom-120-obljetnice-zavoda-za-farmakognoziju-fbf-a>. Pristupljeno 13.9.2018.
37. WYNN, S. G. and B. FOUGERE (2007): Veterinary Herbal Medicine. Chapter 24 - Materia Medica. St. Louis, Missouri, USA: Mosby Elsevier (459-672).

Salicylic acid - a medicine with various healing properties

Ines VARGA, Mag. Appl. Chem., Đurđica BOŽIĆ LUBURIĆ, Grad. Biotechnology Eng., Božica SOLOMUN KOLANOVIĆ, PhD, Grad. Food Technology Eng., Ivana VARENINA, PhD, Grad. Biotechnology Eng., Nina BILANDŽIĆ, PhD, Grad. Biotechnology Eng., Scientific Advisor, Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia

Salicylates are among the most commonly used drugs for pain relief, lowering fever and reducing inflammation. The most important representative of this group is the salicylate acetylsalicylic acid, also known as Aspirin™, one of the best-selling drugs on the market. The basic substance of salicylate is salicylic acid, which is found in the *willow bark* and other plants such as meadowsweet, and in fruits, vegetables, spices, etc. Salicylic acid is a plant hormone that is present in the plant in two different forms: free and bound. It participates in various processes (photosynthesis, germination, flowering, respiration, aging, plant protection, etc.). It is used in the pharmaceutical industry in the preparation of acetylsalicylic acid and also

in the cosmetic industry in creams for the treatment of warts, thumps, acne and various other skin changes. It is widely used as an antiseptic and keratolytic. Along with other salicylates, it can be found in various food products, such as milk and dairy products where it is used as a preservative. Raw meat has a very low salicylate level while no salicylates have been detected in eggs. Most cereals contain substantial contents of salicylates. Cooking has a significant effect on salicylates content in food products, i.e. substantially lower salicylic levels were found in cooked beans, broccoli or cauliflowers than in raw vegetables.

Key words: *salicylic acid, willow bark, plant hormone, additive, food, milk and dairy products*