

# Fitoterapijski potencijal potočarke (*Nasturtium officinale* W. T. Aiton)

---

Marinić, Nikolina

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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:163:607186>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nikolina Marinić

**Fitoterapijski potencijal potočarke  
(*Nasturtium officinale* W. T. Aiton)**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: (Fitofarmacija s dijetoterapijom)

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

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u

sastavu:

1. prof.dr.sc. Dubravka Vitali Čepo \_\_\_\_\_

2. prof.dr.sc. Sanda Vladimir-Knežević \_\_\_\_\_

3. dr.sc. Irena Vedrina Dragojević, red.prof. u trajnom zvanju u mirovini

Rad ima \_\_\_\_\_ listova.

## SAŽETAK

Potočarka - *Nasturtium officinale* W. T. Aiton je višegodišnja vodena ili poluvodena biljka iz porodice Brassicaceae. Uzgoj ove biljke se temelji na njezinim dobrim nutritivnim svojstvima, pri čemu se u kulinarstvu koristi kao salata, svježe prešani sok ili dodatak drugim jelima. Iako je od davnina pronašla svoje mjesto u tradicionalnoj medicini, njezina biološka svojstva su još uvijek nepoznata i nedovoljno istražena. Fitoterapijski potencijal ove biljke temelji se na bogatstvu bioaktivnih sastavnica, među kojima su najvažniji izotiocijanati (hidrolitički produkti glukozinolata) i polifenoli. Do sada su istražena njihova antioksidacijska, antikancerogena, antibakterijska, protuupalna, antidijabetička, hipolipemična i kardioprotektivna svojstva. Brojna recentna biotehnološka istraživanja potočarke usmjerena su na dobivanje vrijedne biomase za prehrambenu, farmaceutsku i kozmetičku industriju. Temeljem dosadašnjih spoznaja, potočarka se može svrstati u biljke s velikim potencijalom primjene u suvremenoj fitoterapiji koje su vrijedne istraživanja.

**Ključne riječi:** potočarka, *Nasturtium officinale*, fitoterapijski potencijal, izotiocijanati, polifenoli

## SUMMARY

Watercress - *Nasturtium officinale* W. T. Aiton is a perennial aquatic or semi-aquatic plant from the *Brassicaceae* family. The cultivation of this plant is based on its good nutritional properties. It is used in cooking as a salad, freshly squeezed juice or as an addition to other dishes. Although it has been used in traditional medicine since ancient times, its biological properties are still unknown and insufficiently studied. The phytotherapeutic potential of this plant is based on its richness in bioactive constituents, the most important of which are isothiocyanates (hydrolytic products of glucosinolates) and polyphenols. To date, their antioxidant, anticancer, antibacterial, anti-inflammatory, antidiabetic, hypolipemic and, cardioprotective properties have been investigated. Numerous recent biotechnological studies on watercress are aimed at obtaining valuable biomass for the food, pharmaceutical, and cosmetic industries. According to the current knowledge, watercress can be classified as a plant with great potential for use in modern phytotherapy, which still needs to be explored.

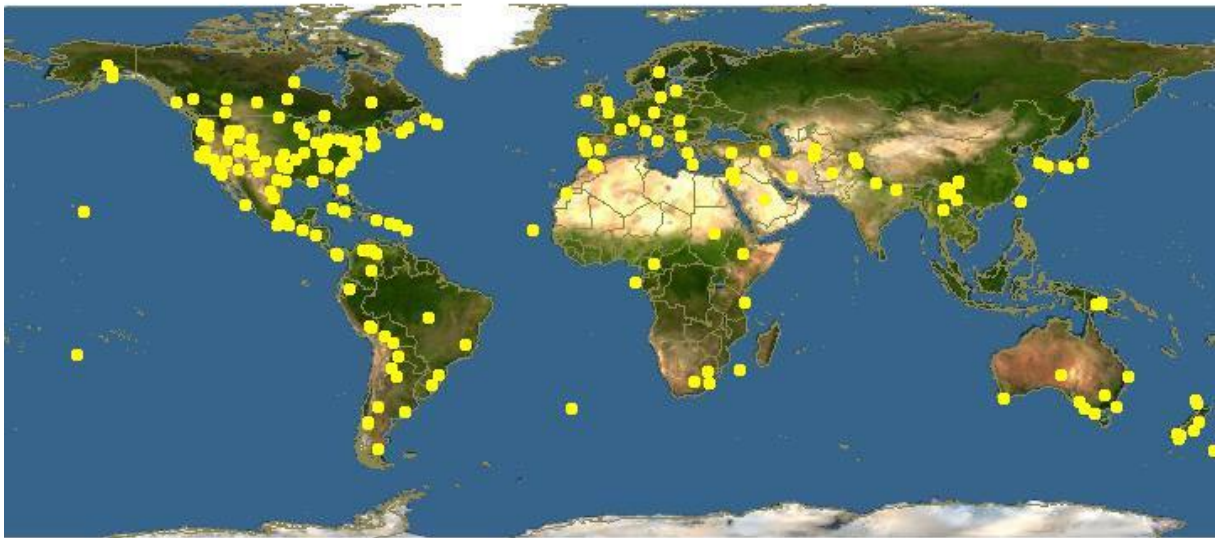
**Key words:** watercress, *Nasturtium officinale*, phytotherapeutic potential, isothiocyanates, polyphenols

## SADRŽAJ

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	7
3.	MATERIJAL I METODE .....	8
4.	REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	9
	<b>4.1.1. Antikancerogeno djelovanje .....</b>	9
	<b>4.1.2. Antioksidacijsko i protektivno djelovanje .....</b>	12
	<b>4.1.3. Protuupalno, imunomodulacijsko i antialergijsko djelovanje .....</b>	16
	<b>4.1.4. Utjecaj na razinu lipida i glukoze .....</b>	18
	<b>4.1.5. Antibakterijsko djelovanje .....</b>	19
	<b>4.1.6. Utjecaj na metabolizam lijekova .....</b>	19
5.	RASPRAVA.....	21
6.	ZAKLJUČAK .....	23
7.	LITERATURA.....	24
8.	ŽIVOTOPIS .....	32

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Potočarka - *Nasturtium officinale* W. T. Aiton je višegodišnja vodena ili poluvodena biljka iz porodice *Brassicaceae*. Iako se ne može egzaktno precizirati porijeklo biljke, smatra se da potječe s područja zapadne Azije, Indije, Europe i sa sjevera Afrike. Danas je rasprostranjena u čitavom svijetu, što je rezultat prijenosa u zemlje Sjeverne i Južne Amerike, Južne Afrike te u Australiju i Novi Zeland (slika 1) (1).



Slika 1. Prikaz globalne rasprostranjenosti vrste *Nasturtium officinale* W. T.

Aiton([https://www.discoverlife.org/nh/maps/Plantae/Dicotyledoneae/Brassicaceae/Nasturtium/map\\_of\\_Nasurtium\\_officinale.jpg](https://www.discoverlife.org/nh/maps/Plantae/Dicotyledoneae/Brassicaceae/Nasturtium/map_of_Nasurtium_officinale.jpg))

Riječ je o višegodišnjoj biljci za koju je karakterističan brz rast do visine od 1 m, s karakterističnim listovima duljine 4-12 centimetara, uz koje se javljaju bijeli cvjetovi dugi od 3 do 5 milimetara s po 4 latice (slika 2) (1).



Slika 2. Vrsta *Nasturtium officinale* W. T. Aiton u cvatu

(<https://www.monaconatureencyclopedia.com/nasturtium-officinale/?lang=en>)

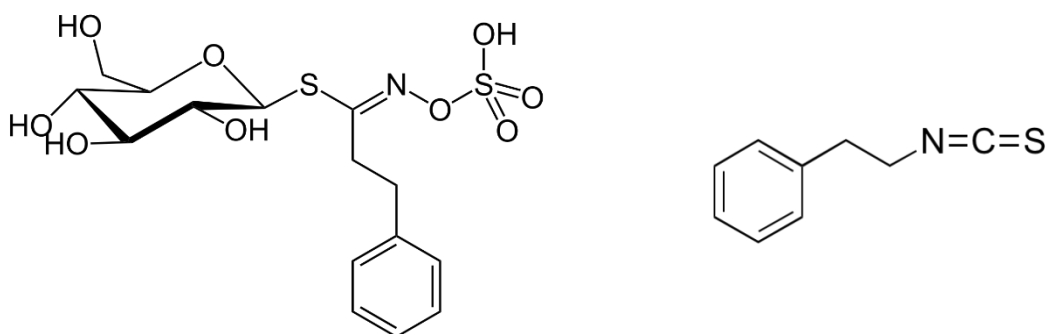
Potočarka se uzgaja se zbog dobrih nutritivnih svojstava te se koristi kao salata, svježe prešani sok ili dodatak drugim jelima (1). U zimskom razdoblju je vrlo korisna kao salata, kad osim matovilca i ne postoji alternativa. Prednost ove biljke je i u tome što se može uzgajati u zaštićenim prostorima, no nešto je sitnija. Biljka ima karakteristične listove pomalo gorkastog okusa koji su bogati vitaminima, kalcijem, željezom i jodom. Posebice je zanimljivo spomenuti da ova biljka sadrži veći udio željeza od špinata i više vitamina od agruma (limun i naranča). Listovi se široko koriste u kulinarstvu, od priprema salata pa do dodataka raznim juhama i umacima, sirevima i sendvičima ili pak kao dekoracija. Osim svježih listova, konzumiraju se ukiseljeni nedozreli plodovi, a osušeni listovi i sjemenke koriste kao začini. Važno je napomenuti da se termičkom obradom gube ljekovita svojstva. Jedna biljka rezidbom može ostvariti i do tri berbe



jer ponovo stvara izdanke. Berba kreće početkom prosinca, a dalje sve ovisi o temperaturama, jer ciklus završava s vrućinama kad biljka osjemenjuje (3).

Tradicionalna primjena ove biljke je usmjerena na snižavanje povišenog krvnog tlaka, lipida i šećera u krvi te liječenje astme i kašlja. Njemačka Komisija E ističe potočarku kao sredstvo za liječenje rinitisa, a spominje se i u sastavu homeopatskih pripravaka za urinarni trakt. Pored navedenog, potočarka se primjenjuje i u izradi kozmetičkih pripravaka (2, 4).

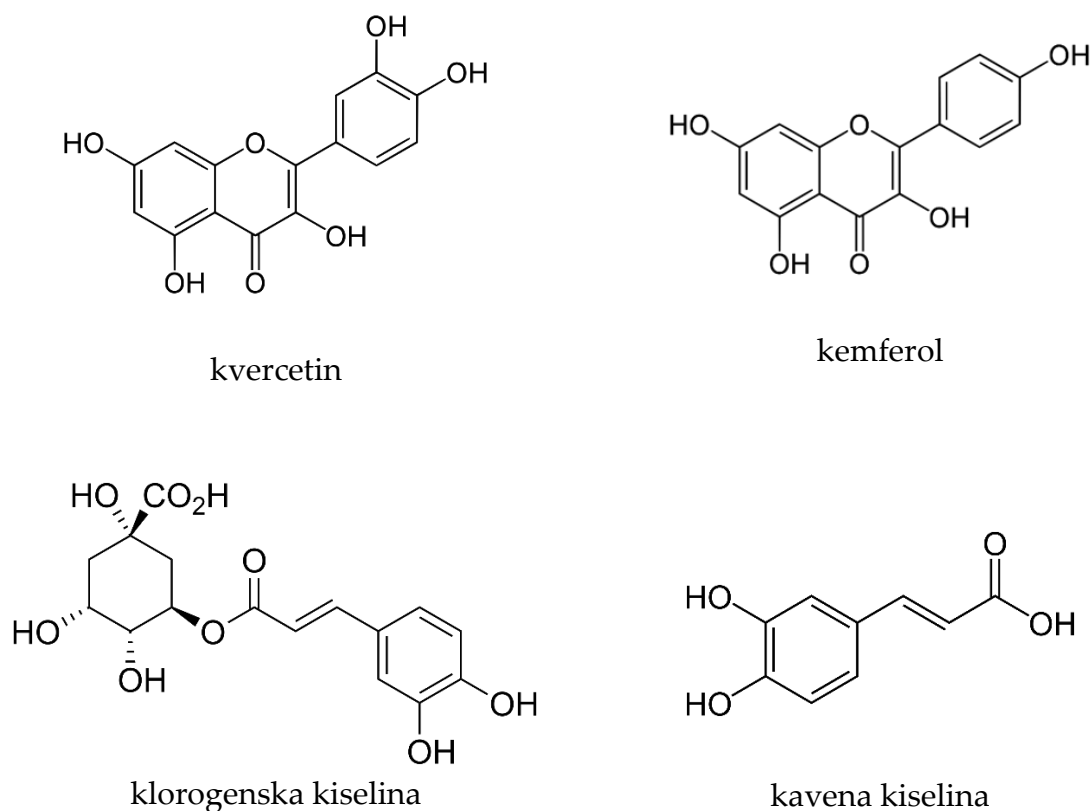
Fitoterapijski potencijal ove biljke temelji se na bogatstvu bioaktivnih sastavnica, među kojima su najvažniji izotiocijanati (hidrolitički produkti glukozinolata) i polifenoli (2, 5). Njihov najveći udio određen je u cvjetovima i sjemenkama. Najzastupljenije sastavnice su glukonasturtin i njegov hidrolitički produkt 2-feniletil-izotiocijanat (nasturtin) koji su prikazani na slici 3.



Slika 3. Kemijska struktura glukonasturtina i 2-feniletil-izotiocijanata

(<https://en.wikipedia.org/wiki/Gluconasturtiin>; <https://lktlabs.com/product/phenethyl-isothiocyanate/>)

Polifenoli su također vrlo zastupljeni sekundarni metaboliti u potočarki, a uključuju flavonoide (derivate kvercetina i kemferola), fenolne kiseline i proantocijanidine (slika 4) (2).



Slika 4. Polifenolne sastavnice vrste *Nasturtium officinale* W. T. Aiton

(<https://en.wikipedia.org/>)

U eteričnom ulju se ističe udio limonena,  $\alpha$ -terpinolena, pulegona, 1,8-cineola i  $\alpha$ -bisabolon oksida A (tablica 1) (2, 6). Među tetraterpenima se ističu  $\beta$ -karoten, lutein i zeaksantin (slika 5), a od ostalih sastavnica valja spomenuti vitamine, minerale i masne kiseline (2, 7).

Tablica 1. Terpenske sastavnice eteričnih ulja cvjetova, listova i stabljika potočarke (2)



Cvjetovi

- $\beta$ -cimen-8-ol
- limonen (43,6%)
- $\beta$ -mircen (0,9%)
- $\alpha$ -pinen (0,4%)
- $\beta$ -pinen (2,6%)
- $\alpha$ -terpineol (2,3%)
- $\alpha$ -terpinolen (19,7%)
- trans- $\beta$ -ociemen (0,7%)
- $\delta$ -kadinol (0,7%)
- $\beta$ -kariofilen (6,6%)
- kariofilen oksid (6,7%)
- $\alpha$ -kopaen (0,9%)
- $\alpha$ -humulen (0,4%)
- $\beta$ -seskvifelandren (0,8%)



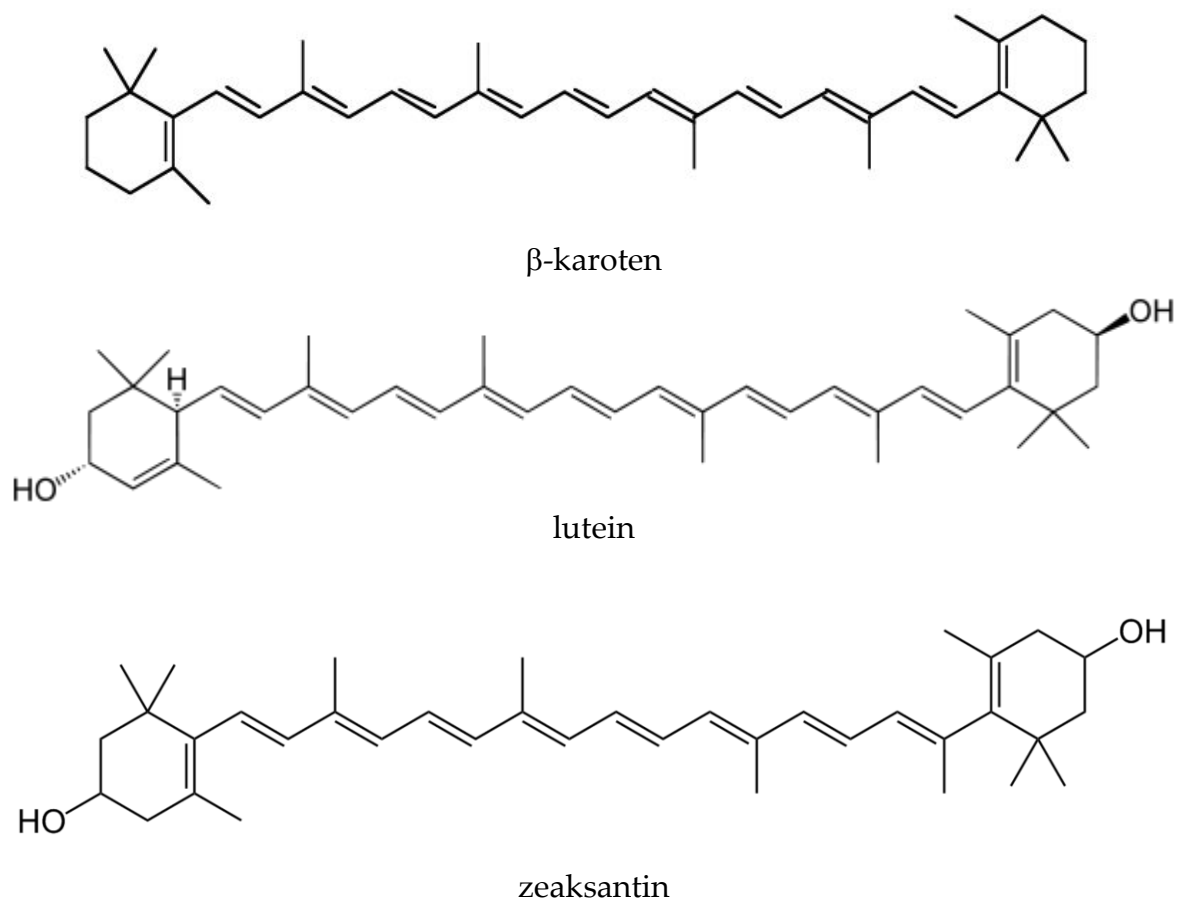
Listovi

- neophytadienen (0,8%)
- $\beta$ -cimen-8-ol
- limonen (16,7%)
- $\beta$ -mircen (0,4%)
- $\beta$ -pinen (0,3%)
- $\alpha$ -terpinolen (8,9%)
- derivat fenilpropana: miristicin (57,6%)



Stabljika

- $\beta$ -kariofilen (4,3%)
- kariofilen oksid (4,2%)
- neophytadienen (1,5%)
- $\beta$ -cimen-8-ol
- limonen (11,8%)
- $\alpha$ -terpinolen (15,2%)
- $\beta$ -kariofilen (13,1%)
- kariofilen oksid (37,2%)
- $\alpha$ -kopaen (2,2%)
- neophytadienen (1,6%)



Slika 5. Karotenoidi u vrsti *Nasturtium officinale* W. T. Aiton

(<https://en.wikipedia.org/>)

Provedene su mnoge studije u kojima su istražena i utvrđena antioksidacijska, antikancerogena, antibakterijska, protuupalna, antidijabetička, hipolipemična i kardioprotektivna svojstva potočarke (2, 8). Temeljem dosadašnjih spoznaja ova se vrsta može svrstati u biljke s velikim potencijalom primjene u suvremenoj fitoterapiji. Stoga je važno istaknuti da su recentna biotehnoška istraživanja potočarke usmjerena na dobivanje biomase, ne samo za prehrambene svrhe, već i za potrebe farmaceutske i kozmetičke industrije (9-11).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o bioaktivnim sastavnicama i djelovanju potočarke da bi se mogli donijeti relevantni zaključci o potencijalu njezine primjene u suvremenoj fitoterapiji.

Očekuje se da će predloženi rad pružiti znanstvenu osnovu za primjenu ekstrakata i izoliranih biljnih sastavnica potočarke u prevenciji i potpori liječenju kroničnih bolesti te da će potaknuti interes za uzgoj i nastavak istraživanja ove biljne vrste.

### **3. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje u okviru ovog specijalističkog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne stručne i znanstvene literature o predloženoj temi. Pretražene su dostupne elektronske baze podataka (PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane). Prikupljeni podaci su obuhvatili rezultate fitokemijskih, nekliničkih i kliničkih ispitivanja potočarke, koji su detaljno proučeni i sistematično prikazani.

#### 4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Istraživanjima koja su provedena u uvjetima *in vitro* i *in vivo* dokazana su antioksidacijska svojstva svježe prešanog soka i različitih ekstrakata potočarke (2, 6). Primjenom prikladnih animalnih modela ustanovljeno je da ekstrakti potočarke smanjuju upalu (12, 13), razinu lipida (2) i šećera u krvi (14) te da djeluju kardioprotektivno (11), antibakterijski, antifungalno i antivirusno (15). Epidemiološke studije su pokazale pozitivnu korelaciju između suplementacije potočarkom i smanjenim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i karcinoma (16).

##### 4.1.1. Antikancerogeno djelovanje

Rak je poznat kao jedan od glavnih uzroka smrti diljem svijeta. Više od jednog stoljeća, opsežna istraživanja o etiopatogenezi raka i studije o razvoju novih lijekova, navele su znanstvenike na potragu za novim antikancerogenim spojevima. Nažalost, zbog teških nuspojava i ciljanja jednog umjesto rješavanja mnogih čimbenika koji omogućuju razvoj raka, klasični kemoterapeutici nisu mogli postići željene stope uspješnosti. Teško je otkriti nove spojeve koji imaju sposobnost selektivne eliminacije tumorskih stanica ili pak koji imaju sposobnost inhibicije proliferacije tumorskih stanica bez toksičnosti. U današnjim istraživanjima raka stavlja se fokus na pronalazak novih aktivnijih i selektivnijih spojeva koji pokazuju manju toksičnost (17). U uvjetima *in vitro* utvrđeno je da ekstrakti biljke *Nasturtium officinale* inhibiraju aktivnost metaloproteinaze 9 i suzbijaju invazivni potencijal humanih MDA-MB-231 stanica

raka dojke. Ova antikancerogena aktivnost bila je povezana s prisutnošću 4-metilsulfinilbutila (sulforafana) i 7-metilsulfinilheptil izotiocijanata u ekstraktima (18).

U uvjetima *in vitro* dokazan je potencijalni kemoprotektivni učinak ekstrakta vrste *Nasturtium officinale* djelujući na inicijaciju, proliferaciju i metastaziranje (invaziju) HT29 stanica kolorektalnog karcinoma. Ekstrakti ove biljke su također inhibirali invaziju HT115 stanica raka debelog crijeva kroz matrigel. Navedeni učinak autori su povezali s prisutnošću glikozida kvercetina i derivata hidroksicimetne kiseline otkrivenih u ekstraktu (19). Jedna je animalna studija na eksperimentalnom Erlichovom modelu tumora potvrdila suprimirajući učinak vodenog ekstrakta listova potočarke (20).

Dokazano je antikancerogeno djelovanje 2-fenetil-izotiocijanata (nasturtina) u studiji na pušačima. Provedena je randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, križna studija koja je trajala pet tjedana. Ispitanici su pušili blage cigarete s karcinogenom 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanonom (NNAL), a bili su nasumično podijeljeni u ispitivanu skupinu koja je primila nasturtin te placebo skupinu. Za vrijeme uzimanja nasturtina smanjena je metabolička aktivacija karcinogena raka pluća (21). Slične rezultate za potočarku pokazala je studija koja je provedena dva desetljeća ranije kao prva studija o utjecaju konzumiranja povrća na metabolizam karcinogena raka pluća u ljudi. Riječ je o istraživanju koje je bilo provedeno na jedanaest pušača koji su uz svoje uobičajene pušačke navike konzumirali 56,8 g potočarke uz svaki obrok tijekom tri dana. Analizom metabolita u



urinu ustanovljeno je da uzimanje potočarke smanjuje oksidacijski metabolizam karcinogena pluća u ljudi (22).

Rezultati jedne kliničke studije podupiru teoriju da se konzumacija potočarke može povezati sa smanjenim rizikom od raka putem smanjenog oštećenja DNA i moguće modulacije statusa antioksidansa povećanjem koncentracije karotenoida. Provedena je jednostruko slijepa, randomizirana, križna studija na 30 muškaraca i 30 žena, s jednakim udjelom pušača i nepušača. Konzumacija 85 g potočarke dnevno tijekom osam tjedana, uz uobičajenu prehranu, uzrokovala je rast razine antioksidansa u plazmi (lutein i  $\beta$ -karoten) u usporedbi s kontrolnom skupinom, dok su razine detoksikacijskih enzima (glutation peroksidaza, superoksid dizmutaza) u eritrocitima i antioksidansa u plazmi (retinol, ascorbinska kiselina,  $\alpha$ -tokoferol, lutein,  $\beta$ -karoten)te ukupni antioksidacijski status plazme ostali nepromijenjeni. Uočene pozitivne promjene nakon intervencije s potočarkom bile su veće i značajnije u pušača nego u nepušača (23).

U uvjetima *in vitro*, istovremena primjenom 2-fenetil izotiocijanata i cisplatine smanjila je rezistenciju stanica vrlo malignog raka žučnih vodova na cisplatinu. Ujedno je po prvi put otkrivena djelomična povezanost proteina Mcl-1 u stanicama karcinoma s ovom rezistencijom. Djelovanjem 2-fenetil izotiocijanata povećala se apoptoza stanica raka i inhibirao rast stanica karcinoma, što je ukazalo na potencijal primjene ovog prirodnog spoja prisutnog u potočarki (24).

#### 4.1.2. Antioksidacijsko i protektivno djelovanje

Reaktivne kisikove vrste (engl. *reactive oxygen species*, ROS) uzrokuju destruktivna i nepovratna oštećenja staničnih komponenti uključujući proteine, lipide, lipoproteine i deoksiribonukleinske kiseline. Ovi događaji u stanici rezultiraju oštećenjima te staničnom smrti, što se u konačnici manifestira kroz pojavu niza različitih bolesti poput artritisa, upala, ateroskleroze, ciroze i raka. Sve je veći interes za prirodne antioksidanse prisutne u ljekovitim i jestivim biljkama koji imaju antioksidacijsko djelovanje. Tijekom posljednjih nekoliko godina, niz ljekovitih biljaka je istraživano u tom kontekstu. Između ostalih, vrsta *Nasturtium officinale* u uvjetima *in vitro* pokazala je vrlo visok stupanj antioksidacijskog djelovanja, te sposobnost neutralizacije slobodnih radikala (25, 26). Snažno antioksidacijsko djelovanje ekstrakta potočarke potvrđeno je različitim mehanizmima uključujući vezanje za ione prijelaznih metala, uklanjanje peroksida, uklanjanje ROS-ova i NO radikala te obnavljanje sadržaja glutaciona. Antimutageni učinak potočarke može se povezati s antioksidacijskim svojstvima ekstrakta jer listovi potočarke sadrže visoke udjele polifenola, karotenoida, glukozinolata i klorofila (4).

Protektivni učinak potočarke, odnosno utjecaj na biomarkere oksidacijskog stresa i upale, ispitan je u osoba s tjelesnim invaliditetom. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 65 ispitanika. Primjena 750 mg/kg/dan ekstrakta SENO (engl. *Standardized Extract of Nasturtium officinale*) uzrokovala je smanjenu razinu biomarkera oksidacijskog stresa kao što su:

peroksidacija lipida, rotein-karbonila, katalaze, superoksiddismutaze i C-reaktivnog proteina (27).

Provedena je još jedna randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija na 34 osobe s prekomjernom tjelesnom masom i invaliditetom s ciljem da se ispita utjecaj standardiziranog ekstrakta potočarke na razinu lipida i biomarkera oksidacijskog stresa. Uzimanje 750 mg/kg/dan ekstrakta potočarke SENO kroz pet tjedana pozitivno je utjecalo na razinu LDL kolesterola, kreatinina i peroksidacije lipida. No, statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine nije ustanovljena za ukupni i HDL kolesterol, katalazu, superoksid dismutazu, kreatinin alanin aminotransferazu, aspartat aminotransferazu i ureu (28).

Povećan oksidacijski stres ima važnu ulogu u riziku od kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti bolesnika na dijalizi. Stoga je 2019. godine u Iranu provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija s 46 pacijenata na hemodijalizi. Tijekom četiri tjedna pacijenti su primali 500 mg/kg/dan etanolnog ekstrakta potočarke EENO (engl. *Ethanollic Extract of Nasturtium officinale*). Značajno je smanjena razina malonil aldehida i urea nitrata u ispitivanoj skupini, dok se aktivnost superoksid dismutaze povećala. Iako bez statističke značajnosti, primjenom ekstrakta smanjila se razina ukupnog LDL kolesterola (29).

Potočarka sadrži niz nutritivnih spojeva poput  $\beta$ -karotena i  $\alpha$ -tokoferola koji mogu povećati zaštitu od oksidacijskog stresa izazvanog vježbanjem. Provedeno je randomizirano, placebo kontrolirano istraživanje s ciljem testiranja hipoteze da

dodaci prehrani na bazi potočarke mogu ublažiti akutni (konzumacija 2 sata prije vježbanja) i kronični (konzumacija tijekom 8 tjedana) oksidacijski stres nastao zbog tjelesne aktivnosti. Deset zdravih muškaraca odabrano je za osmotjedno razdoblje intervencije potočarkom. Uzorci krvi uzeti su na početku (prije suplementacije), u mirovanju (prije vježbanja) i nakon vježbanja. Glavni nalazi su pokazali povećanje oštećenja DNA i lipidne peroksidacije izazvane vježbanjem u kontrolnoj skupini, dok je potočarka u oba slučaja ublažila oštećenje DNA i lipidnu peroksidaciju te smanjila nakupljanje H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nakon iscrpljujućeg vježbanja. Značajno povećanje glavnih antioksidansa topljivih u lipidima ( $\alpha$ -tokoferola,  $\gamma$ -tokoferola i ksantofila) primijećeno je nakon dodavanja potočarke (u odnosu na kontrolu) u obje eksperimentalne faze. Rezultati upućuju da kratkoročno i dugoročno uzimanje potočarke polučuje antioksidacijske učinke protiv oštećenja DNA i peroksidacije lipida uzrokovanih vježbanjem (25).

Vodeno-etanolni ekstrakt potočarke ublažio je oksidacijska oštećenja u mišjim testisima izazvane oksimetolonom i poboljšao parametre u spermi nakon 40 dana primjene. Ekstrakt u dozi 100 mg/kg je reducirao serumske razine testosterona i značajno povećao serumske razine luteinskog i folikulostimulirajućeg hormona. Nadalje, ista je doza reducirala NO radikale u serumu te povećala sposobnost reduciranja željezovih iona u tkivu testisa (30).

Ustanovljeno je da etanolni ekstrakt potočarke, poput vitamina E, može ublažiti fibrozu pluća u štakora izazvanu bleomicinom te da je taj protektivni učinak rezultat

antioksidacijske aktivnosti. Mužjaci su dobivali ekstrakt u dozi 500 mg/kg jedan tjedan prije i dva tjedna nakon primjene bleomicina. Pozitivan učinak na nastanak fibroze u plućima procijenjen je prema normalizaciji plućne aktivnosti, ublaženim histološkim promjenama i inhibiciji taloženja kolagena. U odnosu na kontrolu, ekstrakt je smanjio razine serumskog malonil-aldehida i NO metabolita (31).

Jedna animalna studija pokazala je da vodeno-alkoholni ekstrakt potočarke posjeduje antihepatotoksična svojstva koja se velikim dijelom mogu pripisati prisutnom kvercetinu. Ekstrakt je primijenjen tijekom 10 dana u dozi 500 mg/kg, dok je doza kvercetina iznosila 75 mg/kg. Deseti dan je intraperitonealno primijenjen ciklofosamid koji djeluje hepatotoksično izazivajući oksidacijski stres. Ekstrakt je pokazao sposobnost redukcije razine malonil-aldehida, proteinskog karbonila i jetrenih enzima (katalaza, alanin transaminaza, aspartat transaminaza) te povećanje redukcijske sposobnosti. Kvercetin je također reducirao malonil-aldehid, proteinski karbonil i aspartat transaminazu (6).

Svježi sok potočarke u uvjetima *in vivo* je pokazao protektivno djelovanje kod oštećenja DNA induciranog ciklofosamidom. Miševi su dobivali 0,5 g/kg soka tijekom 15 dana, a zatim je ispitan učinak primjenom komet testa u stanicama periferne krvi te primjenom mikronukleus testa u koštanoj srži (32).

#### 4.1.3. Protuupalno, imunomodulacijsko i antialergijsko djelovanje

Oralna primjena vodeno-etanolnog ekstrakta potočarke u dozama 50, 500 and 750 mg/kg dovela je do smanjenja edema šape u štakora izazvanog karagenanom. U dozi 500 mg/kg ekstrakt je polučio učinak i u slučaju edema izazvanog formalinom. Topikalni protuupalni učinak vrste *Nasturtium officinale* (2 i 5 mg/uho) je također proučavan na edemu mišjeg uha izazvanom 12-O-tetra-dekanoilforbol-13-acetatom (TPA). Pokazano je da je vodeno-alkoholni ekstrakt ima značajan utjecaj u kontekstu smanjenja otoka i oštećenja tkiva (33). Štoviše, ustanovljeno je da primjena ekstrakta u dozi 50, 100 i 200 mg/kg na dan štiti od povećanog stvaranja NO radikala i čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) kod nefrotoksičnosti u štakora izazvanoj gentamicinom. Istraživanje je ukazalo na ulogu oksidacijskog stresa i upale u nefrotoksičnosti koju ekstrakt potočarke značajno ublažava (34).

Vodeno-alkoholni ekstrakt potočarke smanjio je upalu pluća i oksidacijski stres u štakora sa simptomima astme koji su potaknuti ovalbuminom. U tih je pokusnih životinja povećana ekspresija proupalnih gena citokina L-1B, transformirajućeg faktora rasta (TGF- $\beta$ ) i  $\alpha$ -aktina glatkih mišića (SMA- $\alpha$ ). Značajno je smanjena ekspresija gena SMA- $\alpha$  u „astma“ skupini, dok smanjenje ekspresije gena L-1B i TGF- $\beta$  nije bilo statistički značajno. Smanjena razina glutacion peroksidaze povećala se djelovanjem potočarke. Štoviše, ekstrakt potočarke je ublažio upalu i ozljedu alveola (35). Sljedeće istraživanje je dizajnirano da se procijeni uloga proupalnih citokina TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  pri lokalnoj i sistemske primjeni potočarke na modelima kronične upale.

Značajno je smanjen edem i razina IL-1 $\beta$  u šapama tretiranim karagenanom, ali ekstrakt nije utjecao na razine TNF- $\alpha$ . Oralna i lokalna primjena potočarke značajno je smanjila edem šape i uha. Ekstrakt je također ublažio ozljede tkiva uzrokovane formalinom i 12-O-tetradekanoil forbol-13-acetatom. Protuupalna svojstva su pripisana inhibiciji IL-1 $\beta$  i inhibiciji infiltracije leukocita (36).

Antialergijsko djelovanje 70%-tnog etanolnog ekstrakta potočarke istraženo je u uvjetima *in vitro*. Učinak je ispitan primjenom triju metoda koje se temelje na inhibiciji otpuštanja histamina iz peritonealnih mastocita štakora i stanica bazofilne leukemije štakora (RBL-2H3), te na inhibiciji aktivnosti hijaluronidaze. Etanolni ekstrakti su pokazali inhibiciju otpuštanja histamina iz peritonealnih mastocita i stanica bazofilne leukemije u štakora (37).

U križnoj intervencijskoj studiji sudjelovalo je 19 zdravih ispitanika u mlađoj dobi koji su uzeli 85 g svježe potočarke u jednoj dozi ili kontrolni obrok. Dva sata kasnije, proveden je 30-minutni trening visokog intenziteta da bi se pospješila upala izazvana vježbanjem. Uzorci krvi uzeti su prije vježbe, 5 minuta te 3 sata nakon vježbe. Upalni markeri u krvi analizirani su u kulturama pune krvi nakon *ex vivo* stimulacije imunskih stanica lipopolisaharidom. Uočena je blaga proupalna reakcija nakon konzumacije potočarke na koju ukazuje povećanje IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ , a imunski odgovor nakon vježbanja bio je izraženiji i za proupalne i za protuupalne markere (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) u usporedbi s kontrolom. Tijekom faze oporavka, u skupini koja je konzumirala potočarku zabilježena je bolja regulacija proupalnih citokina IL-6

i TNF- $\alpha$ . Zaključeno je da potočarka posjeduje imunomodulacijska svojstva povoljno djelujući na upalu izazvanu vježbanjem (38).

#### **4.1.4. Utjecaj na razinu lipida i glukoze**

Animalne studije su pokazale da potočarka pozitivno djeluje na snižene povišenih lipida. Primjena ekstrakta potočarke (500 mg/kg) u hipokolesterolemičnih štakora tijekom 10 i 30 dana reducirala je ukupni LDL kolesterol i ukupne trigliceride te povećao HDL kolesterol. Ujedno je značajno smanjio razinu malonildialdehida u jetri koji se povećao zbog hiperkolesterolemije (39, 40). Još je jedna animalna studija pokazala pozitivan učinak na lipide. Primjena 20 mg/kg vodenog-etanalnog ekstrakta listova potočarke tijekom četiri tjedna značajno je snizila razinu ukupnog i LDL kolesterola u dijabetičnih miševa, dok nije bilo učinka na ukupne trigliceride i HDL kolesterol (14).

Ispitano je djelovanje etilacetatnog (5-200 mg/kg), metanalnog i vodenog ekstrakta potočarke (10-1000 mg/kg) na razinu glukoze u dijabetičnih štakora tijekom kratkotrajne (7 dana) i dugotrajne primjene (56 dana). Učinak je postignut nakon jednog tjedna tretmana s 800 i 1000 mg/kg metanalnog ekstrakta te dva mjeseca primjene 100 mg/kg etilacetatnog ekstrakta (41). Vodeni ekstrakt potočarke snizio je razinu glukoze u hipoglikemičnih štakora te pokazao bolji učinak od inzulina (42), a kronična primjena istog ekstrakta je u razdoblju od 3-8 tjedana tretmana glukozu vratila na normalne vrijednosti (43).



#### 4.1.5. Antibakterijsko djelovanje

Antibakterijsko djelovanje metanolnih ekstrakata vrste *Nasturtium officinale* ispitano je na gram-negativnim bakterijama (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) i gram-pozitivnim bakterijama (*Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*). Ispitivanje je provedeno metodama difuzije i dilucije, a najbolji učinak je zabilježen pri djelovanju na vrste *Bacillus cereus* i *Escherichia coli*. Tri od 14 frakcija kloroformskog ekstrakta snažno su inhibirale rast bakterije *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Ustanovljeno je da su te frakcije bogate fitolima (E-fitol, Z-fitol, izofitolom) i kolestanima (kolesterol, sitosterol). E-fitol je bio najzastupljenija sastavnica kojoj se pripisao najveći doprinos antibakterijskom učinku ispitanih ekstrakata (2).

Nadalje, metodom mikrodilucije ispitano je antibakterijsko djelovanje eteričnog ulja potočarke na bakterije koje se prenose hranom *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* i *Salmonella enteric*. Eterično ulje bogato fitolom (30,20 %) inhibiralo je rast bakterije *Bacillus cereus* već u koncentraciji 3,12 %, dok je za antibakterijski učinak na vrste *Salmonella enteric* i *Escherichia coli* bila potrebna 50 %-tna koncentracija eteričnog ulja (15).

#### 4.1.6. Utjecaj na metabolizam lijekova

Za potrebe istraživanja učinaka konzumacije potočarke na metabolizam acetaminofena (paracetamola) provedena je studija na deset zdravih ispitanika koji su nepušači i koji rijetko ili uopće nisu konzumirali alkohol. Fokus je bio na

farmakokinetici acetaminofena i njegovih metabolita u unakrsnom ispitivanju na dobrovoljcima. Jedna oralna doza acetaminofena (1 g) dana je deset sati nakon konzumiranja 50 g homogenata potočarke. Rezultati su pokazali da bioaktivne sastavnice potočarke inhibiraju oksidacijski metabolizma acetaminofena, što je rezultiralo smanjenjem razine glutation-acetaminofena i njegovih katalitičkih produkata cistein-acetaminofena i merkapturat-aceaminofena. Osim navedenog, pretpostavljeni mehanizam hepatoprotektivnog djelovanja bioaktivnih sastavnica potočarke uključuje i smanjenje nakupljanja glavnog toksičnog metabolita acetaminofena, *N* acetil-*p*-benzokinon imina (NAPQI), koji uzrokuje hepatocelularnu nekrozu. Na taj se način čuvaju zalihe glutationa u jetri jer se smanjuje potreba za detoksifikacijom NAPQI-a. Istraživanje je pokazalo da potočarka ne utječe na stvaranje glukuronida i sulfata acetaminofena (44).

Učinak potočarke na metabolizam klorzoksazona istražen je na deset zdravih dobrovoljaca. Farmakokinetika klorzoksazona proučavana je prije i nakon jednokratne oralne primjene 50 g homogenata potočarke te nakon jednotjednog liječenja izoniazidom (300 mg/dan), snažnim inhibitorom enzima CYP2E1. Uzimanje potočarke ili izoniazida nije utjecalo na oralnu apsorpciju klorzoksazona. No, ova studija je pokazala da navedena primjena potočare i izoniazida inhibira metabolizam klorzoksazona u zdravih ljudi. Inhibicijski učinak na aktivnost CYP2E1 nastao jednokratnom konzumacijom potočarke bio je usporediv s polovicom inhibicijske aktivnosti zabilježene nakon uzimanja izoniazida kroz jedan tjedan (45).

## 5. RASPRAVA

Ovaj rad pokazuje da se biljka *Nasturtium officinale* W. T. Aiton (potočarka) od davnina koristi u kulinarstvu i tradicionalnoj medicini mnogih zemalja te da njezina ljekovita svojstva i danas pobuđuju interes znanstvenika.

Antikancerogeni potencijal potočarke ustanovljen je na stanicama karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma te na animalnom modelu Erlichovog tumora, a učinak se najvećim dijelom pripisao izotiocijanatima, flavonoidima i fenolnim kiselinama. Rezultati jedne kliničke studije pokazali su da konzumacija 85 g potočarke dnevno može smanjiti rizik od raka, posebice u pušača, reducirajući oštećenja DNA te pozitivnim djelovanjem na antioksidacijski status ispitanika. Nadalje, klinički su dokazana i antikancerogena svojstva izotiocijanata nasturtina koji smanjuje metaboličku aktivaciju karcinogena pluća u pušača. Uz navedeno, ustanovljena je sposobnost nasturtina da u uvjetima *in vitro* smanji rezistencija malignog karcinoma žučnih vodova na cisplatinu, što je sve ukazalo na njegov potencijal za daljnja istraživanja u onkologiji.

Dokazano je da se antioksidacijska svojstva potočarke temelje na sposobnosti hvatanja slobodnih radikala, vezanju iona prijelaznih metala, uklanjanju peroksida te obnavljanju sadržaja endogenih antioksidansa. Upravo antioksidacijska svojstva omogućuju protektivne učinke potočarke pri ublažavanju fibroze pluća te oštećenja jetre i molekula DNA. Kliničkim istraživanjem je ustanovljeno da 750 mg/kg/dan standardiziranog ekstrakta potočarke smanjuje razinu biomarkera oksidacijskog

stresa, LDL kolesterola i kreatinina u osoba s tjelesnim invaliditetom i prekomjernom tjelesnom masom. Povoljan učinak potočarke na razinu lipida i glukoze u krvi potvrdile su i animalne studije.

Rezultati ispitivanja na životinjskim modelima ukazali su na protuupalne, imunomodulacijske i antialergijske učinke potočarke te na mehanizme djelovanja koji uključuju inhibiciju stvaranja proupalnih citokina, suprimiranje ekspresije gena proupalnih citokina te smanjene otpuštanja histamina. Jedna je intervencijska studija pokazala da potočarka smanjuje upalu u ljudi izazvanu intenzivnim vježbanjem.

Ustanovljeno je antibakterijsko djelovanje metanolnog ekstrakta potočarke na vrste, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* i *Bacillus cereus* te kloroformskog ekstrakta bogatog fitolima na *Mycobacterium tuberculosis*. Eterično ulje potočarke, koje sadrži također visoke udjele fitola, inhibiralo je rast i razvoj vrsta *Bacillus cereus*, *Salmonella enteric* i *Escherichia coli*.

Neosporno je dokazano da potočarka ima blagotvorno djelovanje na zdravlje te je potvrđena opravdanost njezine tradicionalne primjene u prevenciji i liječenju različitih bolesti, među kojima se najviše spominju kardiovaskularne bolesti, dijabetes, bronhitis, tuberkuloza, gripa, astma i tretiranje rana (29).

## 6. ZAKLJUČAK

Biljna vrsta *Nasturtium officinale* W. T. Aiton (potočarka) je išegodišnja vodena ili poluvodena biljka iz porodice Brassicaceae koja se od davnina koristi u prehrani i tradicionalnoj medicini.

Dosadašnjim prekliničkim i kliničkim istraživanjima dokazano je njezino antikancerogeno, antioksidacijsko, protuupalno, imunomodulacijsko, antialergijsko, antibakterijsko, hipoglikemijsko i hipolipidemijsko djelovanje.

Odgovornost za biološke učinke potočarke pripisuju se prisutnim izotiocijanatima, polifenolima i eteričnom ulju. Među izotiocijanatima ističu se glukonasturtin i nasturtin, u skupini polifenola najzastupljeniji su flavonoidi (derivati kvercetina i kemferola) i fenolne kiseline (kavena i klorogenska kiselina), dok su monoterpeni i seskviterpeni ugljikovodici glavne sastavnice eteričnog ulja.

Iako dosadašnja istraživanja ukazuju na veliki fitoterapiski potencijal potočarke, potrebna su daljnja istraživanja koja će razjasniti mehanizme djelovanja te pružiti dostatnu razinu kliničkih dokaza za primjene ekstrakata i izoliranih sastavnica potočarke u suvremenoj medicini i farmaciji.

## 7. LITERATURA

1. Chaudhary S, Hisham H, Mohamed D. A review on phytochemical and pharmacological potential of watercress plant. *Asian J Pharm Clin Res* 2018;11(12):102-107.
2. Klimek-Szczykutowicz M, Szopa A, Ekiert H. Chemical composition, traditional and professional use in medicine, application in environmental protection, position in food and cosmetics industries, and biotechnological studies of *Nasturtium officinale* (watercress) – A review. *Fitoterapia* 2018;129:283-292.
3. Celing Celić M, Ljekovita salata potočarka: Sijte u rujnu, berite do proljeća. Dostupno na: <https://www.agroklub.com/povrcarstvo/ljekovita-salata-potocarka-sijte-u-rujnu-berite-do-proljeca/53983/>. Pristupljeno: 15. prosinca 2022.
4. Kokhdan EP, Khodabandehloo H, Ghahremani H, Doustimotlagh AH. A narrative review on therapeutic potentials of watercress in human disorders. *Evid Based Complem Altern Med* 2021; <https://doi.org/10.1155/2021/5516450>
5. Jeon J, Bong SJ, Park JS, Park Y-K, Arasu MV, Al-Dhabi NA, Park SU. De novo transcriptome analysis and glucosinolate profiling in watercress (*Nasturtium officinale* R. Br.). *BMC Genomics* 2017;18(1):401.
6. Amiri H. Volatile constituents and antioxidant activity of flowers, stems and leaves of *Nasturtium officinale* R. Br. *Nat Prod Res* 2012;26(2):109-115.

7. Kokhdan EP, Khodabandehloo H, Ghahremani H, Doustimotlagh AH. A narrative review on therapeutic potentials of watercress in human disorders. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021:5516450
8. Zeb A. Phenolic profile and antioxidant potential of wild watercress (*Nasturtium officinale* L.). *Springerplus* 2015;4:714.
9. Klimek-Szczykutowicz M, Dziurka M, Blažević I, Đulović A, Miazga-Karska M, Klimek K, Ekiert H, Szopa A. Precursor-boosted production of metabolites in *Nasturtium officinale* microshoots grown in plant form bioreactors, and antioxidant and antimicrobial activities of biomass extracts. *Bioorg Chem* 2019;86:501-506.
10. Pignata G, Ertani A, Casale M, Niñirola D, Egea-Gilabert C, Fernández JA, Nicola S. Understanding the postharvest phytochemical composition fates of packaged watercress (*Nasturtium officinale* R. Br.) grown in a floating system and treated with *Bacillus subtilis* as PGPR. *Plants (Basel)* 2022;11(5):589.
11. Klimek-Szczykutowicz M, Szopa A, Dziurka M, Komsta L, Tomczyk M, Ekiert H. The influence of *Nasturtium officinale* R. Br. agar and agitated microshoot culture media on glucosinolate and phenolic acid production, and antioxidant activity. *Biomolecules*. 2020; 10(9):1216.
12. Shahani S, Behzadfar F, Jahani D, Ghasemi M, Shaki F. Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Nasturtium officinale* involved in attenuation of gentamicin-induced nephrotoxicity. *ToxicolMechMethods* 2017; 27(2):107-114.
13. Camponogara C, Silva CR, Brusco I, Piana M, Faccin H, de Carvalho LM, Schuch A, Trevisan G, Oliveira SM. *Nasturtium officinale* R. Br. Effectively reduces the skin

- inflammation induced by crotonoil viagluocorticoid receptor-dependent and NF-Kb path ways without causing toxicological effects in mice. *J Ethnopharmacol* 201; 229:190-204.
14. Hadjzadeh MA, Rajaei Z, Moradi R, Ghorbani A. Effects of hydroalcoholic extract of watercress (*Nasturtium officinale*) leaves on serum glucose and lipid levels in diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015; 59(2):223-230.
  15. Mahdavi S, Kheyrollahi M, Sheikhlouei H, Isazadeh A. Antibacterial and antioxidant activities of *Nasturtium officinale* essential oil on food borne bacteria. *Open Microbiol J* 2019; 13:81-85.
  16. Kyriakou S, Tragkola V, Alghol H, Anestopoulos I, Amery T, Stewart K, Winyard PG, Trafalis DT, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Evaluation of bioactive properties of lipophilic fractions of edible and non-edible parts of *Nasturtium officinale* (watercress) in a model of human malignant melanoma cells. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(2):141.
  17. Yalçinkaya E, Özgüç S, Törer YO, Zeybek U. The importance of the medicinal plant *Nasturtium officinale* L. in the anticancer activity research. *J Sci Persp* 2019; 3(2):159-164.
  18. Rose P, Huang Q, Ong CN, Whiteman M. Broccoli and watercress suppress matrix metalloproteinase-9 activity and invasiveness of human MDA-MB-231 breast cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 209(2): 105-113.



19. Boyd LA, McCann MJ, Hashim Y, Bennett RN, Gill CIR, Rowland IR. Assessment of the anti-genotoxic, anti-proliferative, and anti-metastatic potential of crude watercress extract in human colon cancer cells. *Nutr Cancer* 2006; 55(2):232-241.
20. De Souza DA, Costa PM, Ribeiro RIMA, Vidigal PVT, Pinto FCH. Daily intake of watercress causes inhibition of experimental Ehrlich tumor growth. *J Bras Patol Med La* 2016;52:393-399.
21. Yuan JM, Stepanov I, urphy SE, Wang R, Allen S, Jensen J, Strayer L, Adams-Haduch J, Upadhyaya P, Le C, Kurzer MS, Nelson HH, Yu MC, Hatsukami D, Hecht SS. Clinical trial of 2-phenethyl isothiocyanate as an inhibitor of metabolic activation of a tobacco-specific lung carcinogen in cigarette smokers. *Cancer Prev Res* 2019;9:396-405.
22. Hecht SS, Chlung FL, Akerkar Ja. SA, Borukhova A, Skowronski L, Carmella SG. Effects of watercress consumption on metabolism of a tobacco-specific lung carcinogen in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4(8):877-884.
23. Gill CIR, Haldar S, Boyd LA, Bennett R, Whiteford J, Butler M, Pearson JR, Bradbury I, Rowland IR. Watercress supplementation in diet reduces lymphocyte DNA damage and alters blood antioxidant status in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2):504-510.
24. Li Q, ZhanM, Chen W, Zhao B, Yang K, Yang J, Yi J, Huang Q, Mohan M, Hou Z, Wang J. Phenylethyl isothiocyanate reverses cisplatin resistance in biliary tract cancer cells via glutathionylation-dependent degradation of Mcl-1. *Oncotarget* 2016;7:10271-10282.

25. Fogarti MC, Hughes CM, Burke G, Brown JC, Davison GW. Acute and chronic watercress supplementation attenuates exercise-induced peripheral mononuclear cell DNA damage and lipid peroxidation. *Br J Nutr* 2012; 109:293-301.
26. Bahramikia S, Yazdanparast R, Antioxidant Efficacy of *Nasturtium officinale* Extracts Using Various *In Vitro* Assay Systems. *J Acupunct Meridian Stud* 2010; 3(4):283–290.
27. Clemente M, Miguel MD, Felipe KB, Gribner C, Moura PF, Rigoni AAR, Parisotto EB, Piltz MT, Valdameri G, Henneberg R, Schonhofen CB, Carvalho JLS, Fernandes LC, Miguel OG. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in people with aphysical disability treated with a standardized extract of *Nasturtium officinale*: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2020;34(10):2756-2765.
28. Clemente M, Miguel MD, Felipe KB, Gribner C, Moura PF, Rigoni AAR, Parisotto EB, Henneberg R, de Fatima Gaspari Dias J, Piltz MT, Clemente EF, Schonhofen CB, Carvalho JLS, Fernandes LC, Miguel OG. Effect of watercress extract supplementation on lipid profile and oxidative stress markers in overweight people with physical disability: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2021; 35(4):2211-2219.
29. Sedaghattalab M, Razazan M, Sadeghi H, Doustimotlagh AH, Toori MA, Rozina Abbasi Larki RA, Azarmehr N, Asfaram A, Kokhdan EP, Taheri T, Pourshohod A. Effects of *Nasturtium officinale* extract on antioxidant and biochemical parameters

- in hemodialysis patients: A randomized double-blind clinical trial. *Evid Based Compl Altern Med* 2021; 2021: 1632957.
30. Bazm MA, Khazaei M, Khazaei F, Naseri L. *Nasturtium officinale* L. hydroalcoholic extract improved oxymetholone-induced oxidative injury in mouse testis and sperm parameters. *Andrologia* 2019;51(7):e13294.
  31. Ramezani S, Javadi I, Kokhdan EP, Omidifar N, Sadeghi H, Doustimotlagh AH, Danaei N, Abbasi R, SadeghH. Protective and therapeutic effects of ethanolic extract of *Nasturtium officinale* (watercress) and vitamin E against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Res Pharm Sci* 2021;16(1):94-102.
  32. Casanova NA, Ariagno JI, López Nigro MM, Mendeluk GR, de los A Gette M, Petenatti E, Palaoro LA, Carballo MA. *In vivo* antigenotoxic activity of watercress juice (*Nasturtium officinale*) against induced DNA damage. *J Appl Toxicol* 2013;33(9):880-885.
  33. Sadgehi H, Mostafazadeh M, Naderian M, M.J. Barmak MJ, Talebianpoor MS, Mehraban F. *In vivo* anti-inflammatory properties of aerial parts of *Nasturtiumofficinale*. *Pharm Biol* 2014;52.169-174.
  34. Shahani S, Behzadfar F, Jahani D, Ghasemi M, Shaki F. Antioxidant and antiinflammatory effects of *Nasturtium officinale* involved in attenuation of gentamicinin induced nephrotoxicity. *Toxicol Mech Methods* 2017;27:107-114.
  35. Shakerinasab N, Bejeshk MA, Pourghadamyari H, Najafipour H, Eftekhari M, Mottaghipisheh J, Omidifar N, Azizi M, Rajizadeh MA, Doustimotlagh AH. The hydroalcoholic extract of *Nasturtium officinale* reduces lung inflammation and

- oxidative stress in an ovalbumin-induced rat model of asthma. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 5319237.
36. Mostafazadeh M, Sadeghi H, Sadeghi H, Zarezade V, Hadinia A, Kokhdan EP. Further evidence to support acute and chronic anti-inflammatory effects of *Nasturtium officinale*. *Res Pharm Sci* 2022; 17(3):305-314.
37. Hoshino K, Akiyama K, Goda Y, Tanimura A, Toyoda M. Evaluation of antiallergic effects of extracts from ten kinds of vegetables using three *in vitro* assay systems. *J Food Hyg Soc Japan* 1998;39:72-77.
38. Schulze H, Hornbacher J, Wasserfurth P, Reichel T, Günther T, Krings U, Krüger K, Hahn A, Papenbrock J, Schuchardt JP. Immunomodulating effect of the consumption of watercress (*Nasturtium officinale*) on exercise-induced inflammation in humans. *Foods* 2021;10(8):1774.
39. Yazdanparast R, Bahramikia S, Ardestani A. *Nasturtium officinale* reduces oxidative stress and enhances antioxidant capacity in hypercholesterolaemic rats. *Chem Biol Interact* 2008;172:176-184.
40. Bahramikia S, Yazdanparast R. Effect of hydroalcoholic extracts of *Nasturtium officinale* leaves on lipid profile in high-fat diet rats. *J Ethnopharmacol* 2008;115:116-121.
41. Hoseini HF, Gohari AR, Saeidnia S, Majd NS, Hadjiakhoondi A. The effect of *Nasturtium officinale* on blood glucose level in diabetic rats. *Pharmacologyonline* 2009;3:866-871.

42. Fenton-Navarro B, Urquiza-Martinez M, Fiscal-Castro B, Nateras-Marin B, López-Rodríguez M, Vázquez-Hernández. Evaluation of the hypoglycemic and oxidative stress effect of watercress (*Nasturtium officinale*) on hyperglycemic rats. *Planta Med* 2016;81:S1-S381.
43. Fenton-Navarro B, Urquiza Martínez MB, Fiscal Castro BB, Medrano Castillo OL, López-Rodríguez M, Padilla Arellanes S, Vázquez Hernández. Antioxidant and hypoglycemic effects of watercress (*Nasturtium officinale*) extracts in diabetic rats.. *Afr J Trad Compl Altern Med* 2018;15(2):68-79.
44. Chen L, Mohr SN, Yang CS. Decrease of plasma and urinary oxidative metabolites of acetaminophen after consumption of watercress by human volunteers. *Clin Pharmacol Therap* 1996; 60(6):651–660.
45. Leclercq I, Desager JP, Horsmans Y. Inhibition of chlorzoxazone metabolism, a clinical probe for CYP2E1, by single ingestion of watercress. *Clin Pharmacol Therap* 1998; 64(2):144-149.