

Ivana Vlahušić

**Fitoterapijski potencijal matičnjaka**  
**(*Melissa officinalis* L.)**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Sande Vladimir-Knežević.

Srdačno se zahvaljujem prof.dr.sc. Sandi Vladimir - Knežević na stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju pri izradi diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, bratu, prijateljima i momku što ste bili uz mene tijekom cijelog studija.

Najveće hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci. Zahvaljujući vama sam danas tu gdje jesam.

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Botanički podaci o vrsti <i>Melissa officinalis</i> L. ....	1
1.2. Tradicionalna primjena matičnjaka .....	2
1.3. List matičnjaka u Europskoj farmakopeji.....	3
1.4. Bioaktivne sastavnice matičnjaka.....	4
1.4.1. Eterično ulje .....	4
1.4.2. Fenolne kiseline .....	4
1.4.3. Triterpeni.....	5
1.5.4. Flavonoidi .....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	7
3. MATERIJALI I METODE .....	8
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	9
4.1. Fitoterapijski potencijal matičnjaka.....	9
4.2.1. Antioksidacijska svojstva.....	9
4.2.2. Antidijabetički učinak .....	10
4.2.3. Učinak na povišene lipide .....	13
4.2.4. Anksiolitički učinak .....	13
4.2.5. Antidepresivni učinak .....	15
4.2.6. Učinak na Alzheimerovu bolest.....	16
4.2.7. Djelovanje na kardiovaskularni sustav .....	18
4.2.8. Antivirusni učinak.....	19
4.2.9. Spazmolitičko djelovanje.....	20
4.2.10. Dismenoreja i predmenstrualni sindrom .....	22
4.3. Sigurnost i neželjeni učinci.....	23
4.4. Matičnjak na hrvatskom tržištu .....	24
5. ZAKLJUČAK .....	27
6. LITERATURA.....	29
7. SAŽETAK / SUMMARY .....	36
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....	

## 1. UVOD

### 1.1. Botanički podaci o vrsti *Melissa officinalis* L.

Matičnjak se u narodu još naziva i melisa, pčelinja trava, pčelinja ljubica, čelinjak, medenka, limunka, rojevac i drugo. Etimološki naziv melisa dolazi od grčke riječi za pčelu medaricu. Stari Grci su vjerovali da će se pčele naseliti u praznu košnicu ako se u nju stavi grančica matičnjaka. Miris biljke jako privlači pčele matice odakle i potječe narodno ime (Grlić, 1990).

Matičnjak je višegodišnja biljka iz porodice Lamiaceae s razgranatom i četverokutastom stabljikom, visine 30 do 70 cm. Listovi su jajoliki, nasuprotni, s dugom peteljkom i nazubljenim rubovima. S gornje strane su dlakavi i tamnozeleni, a s donje se strane dlake nalaze na izraženim provodnim žilama. Ugodnog su mirisa slična limunu (slika 1). Cvjetovi su blijedoružičasti ili žućkasti, smješteni u pršjenastim cvatovima (slika 2). Korijski sustav s mnogo bočnih korijena čini biljku izrazito prilagodljivom različitim uvjetima okoliša.

Ova biljka potječe s istočnog Mediterana i zapadne Azije, a u Europi su je najprije kultivirali Arapi u Španjolskoj. Kasnije je putem samostana uvedena u srednju Europu. Danas je rasprostranjena po svijetu kao uzgojena, ali i samonikla biljka (Moradkhani i sur., 2010; Kuštrak, 2005).



Slika 1. List matičnjaka  
([http:// www.purenature.co.nz](http://www.purenature.co.nz))



Slika 2. Ilustracija morfoloških obilježja vrste *Melissa officinalis* (www.wikipedia.org)

## 1.2. Tradicionalna primjena matičnjaka

Već su stoljećima poznata ljekovita svojstva matičnjaka u Europi, Mediteranu i Bliskom istoku. Grčki liječnik Dioskorid je još u 1.stoljeću koristio matičnjak za liječenje gihta i zubobolje, poticanje menstruacije, te kod uboda škorpiona i ugriza pasa. Njegov suvremenik Plinije Stariji je smatrao da matičnjak sprječava "zamračenje" oka koje danas znamo kao kataraktu. Brojni liječnici i travari su hvalili njegov učinak u suzbijanju melankolije i depresije, kao što je arapski liječnik Avicenna iz 11. stoljeća i engleski botaničar i liječnik Nicholas Culpeper iz 14. stoljeća. Culpeper je smatrao da je matičnjak dobar za um, srce, jetru

i slezenu. Paracelsus, švicarski liječnik i alkemičar, matičnjak je smatrao najboljim lijekom iz prirode za srce i nazivao ga je "eliksirom života". Sveta Hildegarda iz Bingena je u 12. stoljeća u svome djelu "Physica – Zdravlje iz prirode" zapisala kako matičnjak djeluje kao petnaest biljaka zajedno. Preporučila ga je za jačanje srca i slezene, te unošenje vedrine i radosti u život. Zabilježeno je kako je francuski kralj Karlo V iz 14. stoljeća pio matičnjakov čaj svaki dan za održavanje zdravlja.

Poznata je Karmelićanska vodica ili Karmelićanski špirit koju su u 17. stoljeću u Francuskoj osmislile časne karmelićanke, točnije časna Marija Klementina Martin. Matičnjak se tada kao ljekovita i cijenjena biljka masovno uzgajao u samostanima. Uz matičnjak, tu se još nalaze korijen anđelike, korijander, cimet i muškatni oraščić. Receptura je bila tajna, ali se danas mogu naći razne izvedenice. Komercijalni oblik se zove *Eau de Carmes Boyer* i sadrži 14 biljaka i 9 mješavina začina. I danas se još uvijek koristi za liječenje depresije, napetosti, lupanja srca, migrene, noćnog gušenja, slabog pamćenja, zamora, straha i treme. Pripisivana su joj i čudotvorna svojstva pa postoje zapisi iz 17. stoljeća o ljudima koji su živjeli stotinu godina zahvaljujući redovnoj uporabi Karmelićanske vodice (Charles, 2013; [www.herbsociety.org](http://www.herbsociety.org)).

U suvremenoj medicini i farmaciji matičnjak se koristi za ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa i nesanicu te kod gastrointestinalnih tegoba poput nadutosti i vjetrova. Primjenjuje se u obliku biljnog čaja, praha i vodenih ili etanolnih ekstrakta (HMPC, 2012a).

### **1.3. List matičnjaka u Europskoj farmakopeji**

U 8. izdanju Europske farmakopeje nalaze se dvije monografije vezane uz list matičnjaka:

#### **a) *Melissae folium* – list matičnjaka**

Osušeni listovi vrste *Melissa officinalis* L.

Sadržaj: najmanje 1,0 % ružmarinske kiseline (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>; Mr 360.3) (suha droga)

#### **b) *Melissae folii extractum siccum* – suhi ekstrakt lista matičnjaka**

Suhi ekstrakt dobiven od *Lista matičnjaka* (1447)

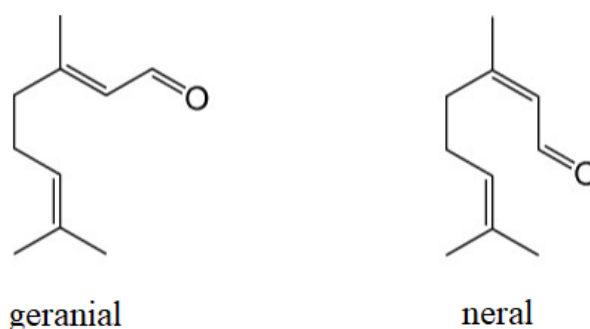
Sadržaj: najmanje 2,0 % ružmarinske kiseline (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>; Mr 360.3) (osušeni ekstrakt)

Ekstrakt se priprema iz biljne droge koristeći vruću vodu (ne manje od 70 °C) ili vodenoalkoholno otapalo koje je po snazi najbližije etanolu (70 % V/V) (EDQM, 2014).

## 1.4. Bioaktivne sastavnice matičnjaka

### 1.4.1. Eterično ulje

Eterično ulje matičnjaka se koristi u farmaceutskoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji. Dobiva se destilacijom svježih vršnih dijelova, no većina eteričnog ulja se nalazi u listovima i s udjelom 0,1- 0.3% (V/m), što je vrlo malo u usporedbi s ostalim aromatičnim biljkama porodice Lamiaceae (Moradkhani i sur., 2010). Zbog malog sadržaja je skupo i često se patvori uljima limunske trave i oštre vlaske. Bezbojna je, bistra ili žućkasta tekućina, mirisa koji podsjeća na limun. Glavne sastavnice ulja su geranial i neral (slika 3), čiji je odnos uglavnom stalan i iznosi 4:3 (Kuštrak, 2005). Uz njih, tu su još citronelal, alkoholi geraniol, nerol, linalol i drugi terpeni ketoni i esteri (Brezovec i sur., 2006). Prema jednom istraživanju glavne sastavnice ulja dobivene hidrodestilacijom listova matičnjaka porijeklom iz Irana su  $\beta$ -kariofilen oksid, geranial, neral,  $\beta$ -kariofilen i geranil acetat, dok eterično ulje cvjetova sadrži najviše geraniala i nerala, zatim seskviterpena  $\beta$ -kariofilen i  $\beta$ -kariofilen oksida (Afsharypuor i sur., 2015).

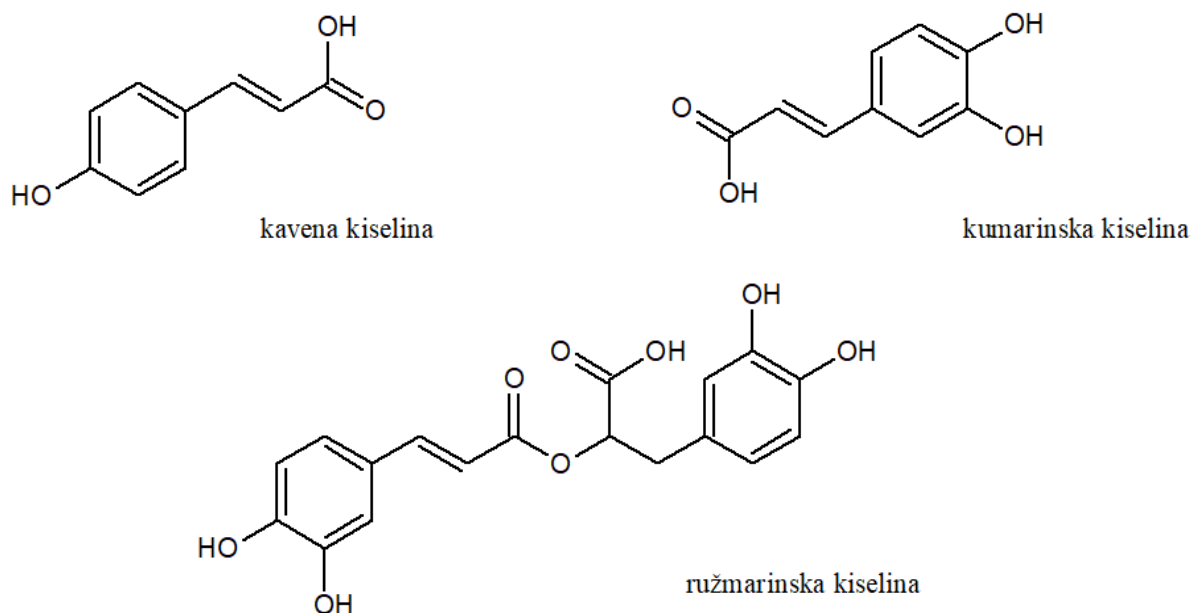


Slika 3. Strukture geraniala i nerala

### 1.4.2. Fenolne kiseline

Najzastupljenije fenolne kiseline u sastavu listova su ružmarinska, klorogenska, kavena i p-kumarinska (slika 4). Ružmarinska kiselina je ester kavene kiseline i 3,4-dihidroksifenilmlječne kiseline i karakteristična je za vrste porodice Lamiaceae (Kuštrak, 2005). Ružmarinskoj kiselini se pripisuje antioksidacijski učinak matičnjaka, čak jači od vitamina E. Mogući razlog je zbog četiri hidroksilne skupine u molekuli ružmarinske kiseline, dok ostale fenolne kiseline imaju samo jednu ili dvije te nisu zastupljene u dovoljnim količinama (Ibragić i sur., 2014). Osim ovih fenolnih kiselina u listu matičnjaka se nalaze galna i elaginska kiselina (Pereira i sur., 2014). Ovisno o različitim regijama svijeta varira i

sadržaj fenola u biljci. Primjerice, uzorci prikupljeni u Bosni i Hercegovini su imali veći sadržaj ružmarinske, klorogene i galne kiseline, a manji sadržaj kavene kiseline u usporedbi s uzorcima prikupljenim u Turskoj (Ibragić i sur., 2014).



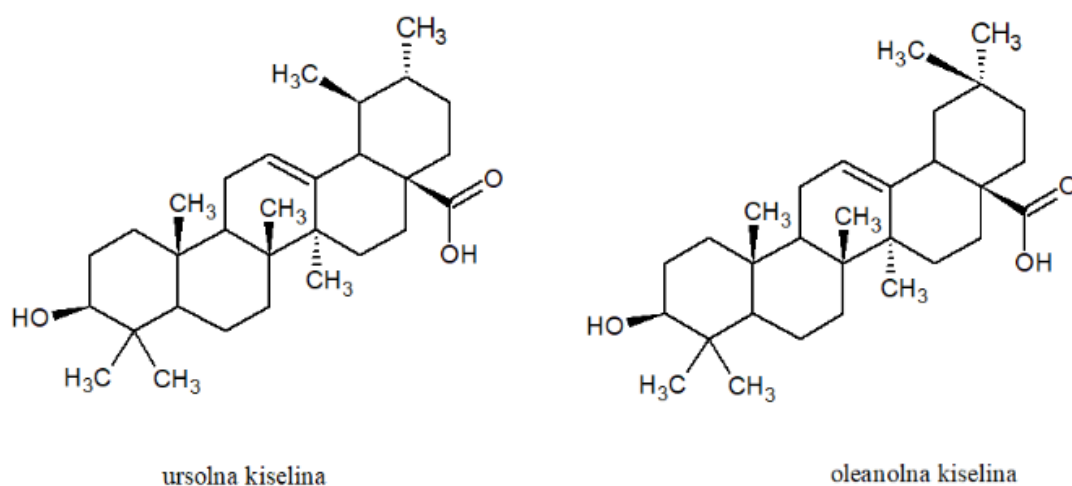
Slika 4. Strukture fenolnih kiselina

Usporedno su proučavani fenolni profili kultiviranih i *in vitro* uzgojenih i komercijalnih uzoraka matičnjaka. Svi su pokazali sličan fenolni profil, s ružmarinskom kiselinom kao glavnim spojem. Prvi put su identificirani i kvantificirani dimeri, trimeri i tetrameri kavene kiseline u matičnjaku, iako su oni pronađeni u drugim vrstama porodice Lamiaceae. Nedavna istraživanja pokazuju da svježiji biljni materijali sadrže manje količine antioksidansa u usporedbi s osušenim biljnim materijalom, što je proturječno uvriježenom mišljenju (Barros i sur., 2013).

### 1.4.3. Triterpeni

Ursolna i oleanolna kiselina (slika 5) su glavne triterpenske sastavnice matičnjaka. Uz ružmarinsku kiselinu dovode do inhibicije GABA transaminaze u mozgu štakora čime pridonose anksiolitičkom učinku (Awad i sur., 2009).

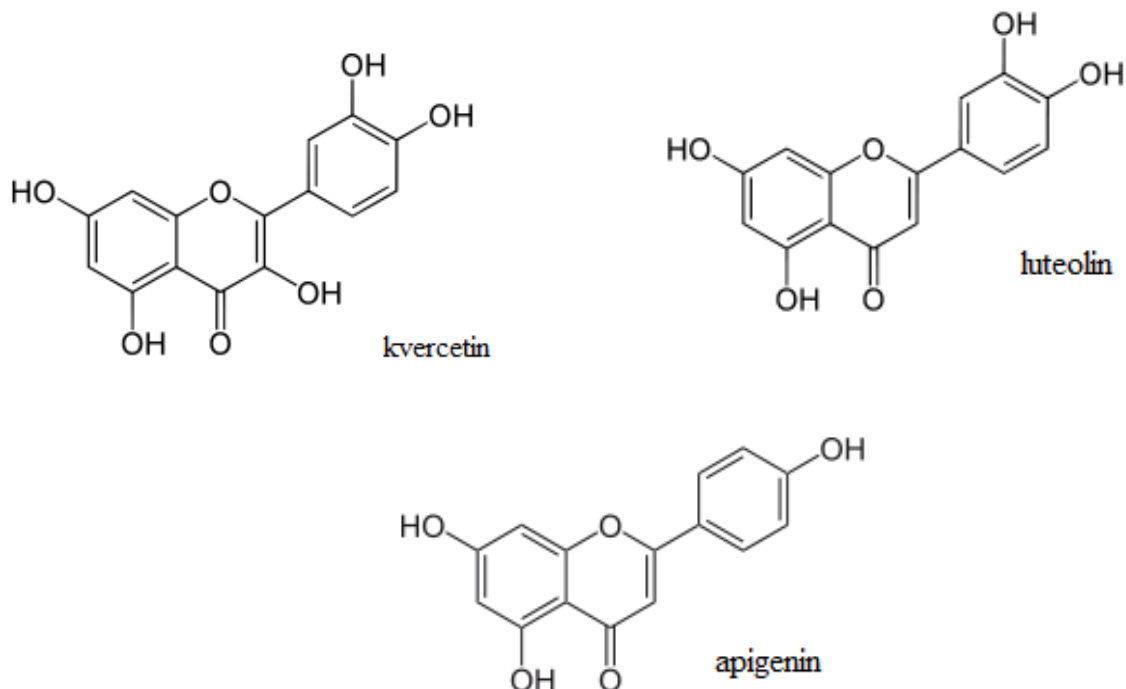




Slika 5. Strukture ursolne i oleanolne kiseline

#### 1.5.4. Flavonoidi

U matičnjaku su najzastupljeniji kvercetin te derivati apigenina i luteolina (slika 6) (Shakeri i sur., 2016). Izolirani su također rutin, katehin i epikatehin (Pereira i sur., 2014).



Slika 6. Strukture kvercetina, luteolina i apigenina

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Matičnjak (*Melissa officinalis* L.) je ljekovita biljka koja ima dugu tradiciju primjene, posebice u europskoj i bliskoistočnoj medicini. Koristi se u preventivi i liječenju bolesti vezanih za središnji živčani sustavi poput depresije, anksioznosti i Alzheimerove bolesti. Suvremena istraživanja pokazuju antioksidativna, hipoglikemijska, hipolipemijska, antivirusna i spazmolitička svojstva matičnjaka. Osim u medicinske svrhe, upotrebljava se kao začim i korigens u proizvodnji pića (Shakeri i sur., 2016, HMPC, 2012b). Matičnjak se može naći u raznim biljnim lijekovima i dodacima prehrani za ublažavanje anksioznosti, nesanicu, poboljšanje pamćenja i probave. Cilj ovog diplomskog rada je proučiti i sistematizirati najnoviju dostupnu znanstvenu literaturu i kliničke studije u svrhu procjene fitoterapijskog potencijala biljke.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U ovom diplomskom radu teorijskog karaktera korištena je stručna i znanstvena literatura koja se odnosi na biljnu vrstu *Melissa officinalis* L. Prikupljeni znanstveni članci rezultat su pretraživanja bibliografskih baza podataka kao što su *Pubmed*, *Scopus* i *ScienceDirect*. Kao izvor informaciju korištene su i internetske stranice Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*) i Američkog botaničkog društva (*American Botanical Council*). Nadalje, istražen je i obrazložen asortiman fitopreparata s matičnjakom u jednoj dubrovačkoj ljekarni.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Fitoterapijski potencijal matičnjaka

#### 4.2.1. Antioksidacijska svojstva

Primjenom spektrofotometrijskih metoda usporedno je procijenjena sposobnost inhibicije acetilkolinesteraze i antioksidacijsko djelovanje deset biljnih vrsta među kojima i matičnjaka. Najbolja inhibicijska svojstva zabilježena su za eterično ulje, dok su etanolni ekstrakt i dekokt bili slabije djelotvorni. Suprotno navedenom, polarnije frakcije matičnjaka pokazala su bolja antioksidacijska svojstva u odnosu na eterično ulje, što se pripisuje prisutnosti polifenolnih sastavnica (Ferreira i sur., 2006). Ispitana je sposobnost hvatanja slobodnih radikala za različite ekstrakte matičnjaka dobivene korištenjem etil-acetata, n-butanola, petroletera i kloroforma. Svi su testirani ekstrakti pokazali sposobnost hvatanja DPPH, hidroksilnog i lipidnog peroksidnog radikala. Najbolji učinak zabilježen je za butanolni ekstrakt koji je u potpunosti onemogućio stvaranje DPPH i hidroksilnog radikala u koncentracijama 0,4 mg/mL i 0,5 mg/mL, dok je za inhibiciju lipidne peroksidacije bila potrebna koncentracija 5 mg/mL. Učinak se mogao povezati s udjelom polifenola budući da je ih je upravo u butanolnom ekstraktu određeno najviše, dok je nepolarni petroleterni ekstrakt sadržavao najmanji udio polifenola (Canadanovic-Brunet i sur., 2008).

U *in vivo* istraživanju na miševima, vodeni ekstrakt matičnjaka je pokazao antioksidativna i neuroprotektivna svojstva smanjujući oksidacijski stres u mozgu izazvan manganom koji, iako esencijalan, kod pretjeranog produljenog izlaganja može dovest do neurodegenerativnih poremećaja sličnim Parkinsonovoj bolesti. Miševi (n=16) su podijeljeni u dvije skupine. Tijekom prva tri mjeseca jedna je skupina dobivala vodu, a druga manganov klorid u dozi 100 mg/kg. Nakon tri mjeseca, svaka je skupina nasumično podijeljena na dva dijela. Prva kontrolna skupina nastavila je u narednih 90 dana uzimati samo vodu, druga je dobivala 100 mg/kg ekstrakta matičnjaka dnevno, treća manganov klorid, a četvrta manganov klorid i ekstrakt matičnjaka. Miševi tretirani s manganom su imali povećane razine reaktivnih spojeva s tiobarbiturnom kiselinom (TBARS), što ukazuje na povećanu lipidnu peroksidaciju u mozgu i povećane aktivnosti antioksidacijskih enzima kao što su superoksid dismutaza i katalaza. Uzimanjem 100 mg/kg/dan ekstrakta matičnjaka kroz tri mjeseca značajno se smanjilo oksidacijsko oštećenje, ali i djelovanje antioksidacijskih enzima. Budući da su antioksidacijski enzimi važni u zaštiti od oksidacijskog stresa, autori pretpostavljaju da je

njihovo povećanje posljedica adaptivnog odgovora koji ublažava oksidacijsko oštećenje uzrokovano manganom (Martins i sur., 2012).

**Klinička studija.** Provedeno je istraživanje u kojem je sudjelovalo osoblje na odjelu radiologije s ciljem ispitivanja učinka infuza matičnjaka na smanjenje oksidacijskog stresa. Naime, zbog kronične izloženosti niskim dozama ionizirajućeg zračenja, zabilježena je visoka razina lipidne peroksidacije i oksidacijskog stresa kod radiološkog osoblja, što može djelovati mutageno i dovesti do oštećenja DNA. Djelatnici s najmanje dvije godine rada na radiologiji (n=55) su zamoljeni dva puta dnevno piti infuz matičnjakova lista pripremljen u čajnim vrećicama (1,5 g se prelije sa 100 mL kipuće vode) te da ne uzimaju vitamine i druge biljne pripravke. U plazmi se mjerila aktivnost katalaze, superoksid dismutaze, mijeloperoksidaze i glutation peroksidaze te lipidna peroksidacija i oštećenje DNA. Praćene su vrijednosti prije te 30 dana nakon uporabe matičnjaka, kada je zabilježeno povećanje razine katalaze, superoksid dismutaze i glutation peroksidaze i značajno smanjenje DNA oštećenja, mijeloperoksidaze i lipidne peroksidacije. Zaključeno je da uzimanje matičnjaka u obliku infuza može koristiti kao dodatak prehrani za zaštitu od zračenja. Nedostatak podataka o godišnjoj dozi zračenja predstavlja ograničenje istraživanja, kao i nemogućnost kontrole prehrane i fizičke aktivnosti, ali rezultati podržavaju uporabu matičnjaka kao izvor prirodnih antioksidansa (Zeraatpishe i sur., 2010).

#### **4.2.2. Antidiijabetički učinak**

Matičnjak je pokazao hipoglikemijsko i hipolipemijsko djelovanje u *in vivo* i *in vitro* uvjetima. Jedna od posljedica hiperglikemije je pojačano nakupljanje naprednih glikacijskih završnih produkata (AGE) koji povećavaju oksidacijski stres i time pridonose komplikacijama dijabetesa kao što su nefropatija i katarakta. Glikacija je neenzimska reakcija reducirajućih šećera i proteina koja uključuje korake nastajanja Schiffove baze, Amadorijevih produkata i naprednih glikacijskih završnih produkata. U dijabetičara s lošom kontrolom glikemije, uslijed produljenog izlaganja proteina plazme povišenoj glukozi u krvi, dolazi do glikacije hemoglobina, serumskog albumina i transferina. Testirana su antiglikacijska svojstva etanolnog ekstrakta matičnjaka na goveđem serumskom albuminu. Rezultati su pokazali inhibitorni učinak na kasni stadij glikacije i stvaranje AGE-a te smanjenje promjena u sekundarnoj strukturi albumina koje se događaju pri glikaciji. Molekule albumina u otopini glukoze uz prisutnost ekstrakta matičnjaka su također pokazale manji afinitet za imobilizirane

receptore (RAGE) od netretiranih uzoraka. Ružmarinska kiselina se smatra glavnom aktivnom sastavnicom ekstrakta s antidijabetičkim učinkom (Miroliaei i sur., 2011).

Provedeno je ispitivanje na modelu štakora s induciranim dijabetesom ubrizgavanjem aloksana koji razara beta stanice gušterače i time smanjuje izlučivanje inzulina. Štakori (n=25) su podijeljeni u pet skupina. Kontrolne skupine činili su zdravi i dijabetični štakori, dok su dijabetični štakori iz drugih skupina dobivali 20, 100 i 500 mg/kg vodenootanolnog ekstrakta matičnjaka. Nakon četiri tjedna rezultati su pokazali značajno smanjenje serumskih koncentracija glukoze, ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida, a povećanje HDL-a. Djelovanje matičnjaka na izazvanu hiperglikemiju nije bilo ovisno o dozi jer je najveće smanjenje koncentracije glukoze zabilježeno u skupini koja je primala 100 mg/kg ekstrakta matičnjaka. Jedan od simptoma dijabetesa je dislipidemija. Tako je aloksan doveo do povećanja razina kolesterola, triglicerida i LDL-a, a smanjio je razine HDL-a. I u slučaju povećane razine lipida, ekstrakt matičnjaka primijenjen u dozi 100 mg/kg pokazao je najbolje rezultate. Učinak matičnjaka se pripisuje antioksidacijskom djelovanju flavonoida prisutnih u ekstraktu koji pozitivno utječu na povećanje razine glutationa u jetri i krvi štakora, čime se smanjuju oštećenja uzrokovana oksidacijskim stresom (Khodsooz i sur., 2016).

Genetski dijabetični db/db miševi su oralno primali eterično ulje matičnjaka u dozi od 0,015 mg/dan tijekom šest tjedana i pokazali su značajno smanjenu koncentraciju glukoze u krvi (64,6%) i triglicerida (29,2%) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nadalje, povećana je serumska koncentracija inzulina i poboljšana tolerancija na glukozu. Hipoglikemijski mehanizam dodatno je istražen analizom ekspresije gena i proteina koji sudjeluju u metabolizmu glukoze. Povećane su razine glukokinaze, enzima koji sudjeluje u prvom koraku glikolize i glikogeneze katalizirajući nastajanje glukoza-6-fosfata iz glukoze. Smanjene su razine glukoza-6-fosfataze, enzima koji hidrolizira glukoza-6-fosfat u glukozu. Smanjene su razine i fosfoenolpiruvat-karboksikinaze, glukoneogeničkog enzima koji katalizira nastajanje fosfoenolpiruvata, a čije su povećane razine zabilježene kod dijabetesa. Eterično ulje matičnjaka je smanjilo koncentraciju glukoze povećanjem aktivnosti glikolitičkih, a smanjujući aktivnost glukoneogenih enzima u jetri. Smanjenje koncentracije triglicerida u plazmi se dovodi u vezu s povećanom ekspresijom SREBP-1c mRNA i ekspresije PPAR- $\gamma$  proteina u jetri i masnom tkivu. SREBP-1c je transkripcijski faktor koji potiče ekspresiju gena uključenih u sintezu masnih kiselina. Receptori aktivirani peroksisomskim proliferatorom (PPAR) su transkripcijski faktori aktivirani ligandom. Pripadaju superporodici nuklearnih receptora. Postoje tri podtipa, PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  i PPAR- $\beta/\delta$ , koji imaju veliku ulogu u

regulaciji glukoze i metabolizmu lipida. Aktivacija PPAR- $\gamma$  povećava ekspresiju i translokaciju GLUT1 i GLUT4 na površinu stanice, povećavajući tako unos glukoze u adipocite i mišićne stanice te smanjujući razine glukoze u plazmi. U adipocitima inducira i ekspresiju gena uključenih u kontrolu metabolizma masnih kiselina, što dovodi do lipolize triglicerida iz plazme, unosa i skladištenja masnih kiselina u adipocitima (Chung i sur., 2010).

Primjenom 200 mg/kg/dan etanolnog ekstrakta matičnjaka u pretilih miševa rezistentnih na inzulin C57BL/6 tijekom šest tjedana značajno se smanjila inzulinska rezistencija, hiperglikemija i hiperlipidemija. Smanjenje glukoze u krvi u miševa tretiranih ekstraktom matičnjaka je bilo jednako kao i u miševa koji su dobivali roziglitazon, oralni antidijabetik koji djeluje aktivirajući PPAR- $\gamma$ . Zaključeno je da bi se etanolni ekstrakt matičnjaka mogao primjenjivati u prevenciji i liječenju šećerne bolesti tipa 2 te dislipidemije i hiperkolesterolemije (Weidner i sur., 2014).

**Klinička studija.** Antidijabetički učinak matičnjaka je ispitivan na 62 pacijenta s dijabetesom tipa 2 tijekom 12 tjedana. Istraživanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano. Zabilježene su značajne razlike u vrijednosti šećera u krvi natašte, HbA1c i sistoličkog krvnog tlaka, što dokazuje da je 700 mg vodenoalkoholnog ekstrakta dnevno dovelo do poboljšanja glikemijskog statusa i hipertenzije. Ekstrakt je također poboljšao hiperlipidemiju smanjenjem triglicerida i porastom HDL-a. U ovoj dozi nisu pokazani nikakvi znakovi ozbiljnih nuspojava u pacijenata s dijabetesom tipa 2 (Asadi i sur., 2019).

Druga studija na pacijentima s dijabetesom tipa 2 (n=70) je ispitala učinak i sigurnost vodenoalkoholnog ekstrakta matičnjaka na apoprotein (Apo) B, Apo A1, međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (ICAM-1) i lipidni omjer. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji pacijenti su primali 700 mg ekstrakta dnevno kroz 12 tjedana. Rezultati su pokazali značajne razlike u serumskom Apo A1 te u lipidnim omjerima trigliceridi/HDL kolesterol i LDL/HDL između ispitivane i placebo grupe. Nisu zamijećene značajne razlike za ICAM-1 i jetrene enzime. Matičnjak se pokazao sigurnim i djelotvornim u poboljšanju omjera Apo A1, Apo B/Apo A1 i lipida kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 (Asadi i sur., 2018).

Randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana studija je provedena na 37 pacijenta s dijabetesom tipa 2 i dislipidemijom. Pacijenti su primali 350 mg vodenog ekstrakta matičnjaka u kapsulama dva puta dnevno tijekom tri mjeseca. Rezultati su pokazali smanjenje serumskih koncentracija triglicerida u odnosu na polazne vrijednosti, osobito u pacijenata s

višom razinom triglicerida ( $TG \geq 200$  mg/dl). Smanjen je i sistolički i dijastolički krvni tlak kod pacijenata s višim polaznim tlakom (sistolički  $> 130$  mmHg, dijastolički  $> 85$  mmHg). Ipak navedeni učinci nisu bili značajni u usporedbi s placebo skupinom. Iako rezultati ove studije nisu značajni kao prethodne kliničke studije na ljudima, ne proturječe rezultatima istraživanja na životinjama (Nayebi i sur., 2019).

#### **4.2.3. Učinak na povišene lipide**

Provedeno je istraživanje na štakorima s hiperkolesterolemijom gdje se uspoređivao učinak alkoholnog ekstrakta matičnjaka i atorvastatina na aktivnost jetrenih enzima i razinu kolesterola. Štakori su podijeljeni u skupine po 10 životinja koje su redom primale 25 mg/kg, 50 mg/kg i 75 mg/kg alkoholnog ekstrakta matičnjaka te 10 mg/kg atorvastatina. Istraživanje je trajalo 21 dan. Smanjene su vrijednosti ALT-a, AST-a, ALP-a i kolesterola u odnosu na kontrolnu skupinu, međutim, nije bilo značajne razlike među tretiranim skupinama. Alkoholni ekstrakt matičnjaka imao je učinak sličan atorvastatinu te je pozitivno djelovao na jetrene funkcije (Zarei i sur., 2014).

**Klinička studija.** Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo i placebom kontrolirano istraživanje na 58 pacijenata s hiperlipidemijom. Pokazalo se da primjena 1 g listova matičnjaka u prašku u kapsulama tri puta dnevno tijekom dva mjeseca značajno smanjuju vrijednosti LDL-a i AST-a. Matičnjak nije smanjio razine ukupnog kolesterola, HDL-a, triglicerida, kreatinina i ALT-a. Zaključeno je da suplementacija matičnjakom može biti učinkovita u pacijenata s granično povišenim lipidima u smislu smanjenja LDL-a i AST-a (Jandaghi i sur., 2016).

#### **4.2.4. Anksiolitički učinak**

*In vitro* istraživanja na uzorcima mozga štakora pokazali su da matičnjak povećava koncentracije neurotransmitera GABA inhibirajući enzim GABA transaminazu, čime dovodi do anksiolitičkog učinka. Ispitani su ekstrakti matičnjaka različite polarnosti, među kojima je metanolni bio najučinkovitiji. Ustanovljeno je da se smanjenjem polarnosti otapala, smanjuje i inhibicija GABA transaminaze. Ružmarinska, ursolna i oleanolna kiselina su izolirane i identificirane kao glavne aktivne sastavnice. Ružmarinska kiselina je pokazala 40 %-tnu inhibiciju pri najvećoj testiranoj dozi 100  $\mu$ g/mL. Sinergističko djelovanje također može doprinijeti zabilježenom inhibicijskom učinku (Awad i sur., 2009).



**Klinička studija.** Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija. Zdravi ispitanici (n=18) su podvrgnuti laboratorijski induciranom stresu, nakon čega su primili dvije pojedinačne doze od 300 mg i 600 mg metanolnog ekstrakta matičnjaka u razmaku od sedam dana. Veća doza je ublažila induciranu negativnu promjenu raspoloženja, smanjila budnost i povećala smirenosti u usporedbi s placebo. Nakon uzimanje doze od 300 mg, zabilježeno je značajno povećanje brzine matematičkog računanja, bez smanjenja točnosti. Raspoloženje je samoprocijenjeno prije i sat vremena nakon uzimanja svake doze stimulatora stresa definiranog intenziteta (*Defined Intensity Stressor Simulation*, DISS). Rezultati su ukazali na potencijal matičnjaka u ublažavanju stresa te se opravdava nastavak istraživanja (Kennedy i sur., 2004).

Randomizirana, trostruko slijepa, placebo kontrolirana studija je ispitala učinkovitost kombinacije matičnjaka i mačje metvice (*Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse) protiv nesanice. Ispitanici (n=74) su primali 1000 mg suhog praha matičnjaka i 400 mg vodenog ekstrakta *N. menthoides* svake noći tijekom četiri tjedna. Za procjenu nesanice upotrijebljeni su Pittsburghov indeks kvaliteta sna (PSQI), dnevnik spavanja i indeks ozbiljnosti nesanice (ISI). U usporedbi s placebo, pokazano je značajno smanjenje rezultata po indeksu ozbiljnosti nesanice i PSQI, a povećanje ukupnog vremena spavanja na temelju dnevnika spavanja. Navedeni rezultati ukazuju na djelotvornost matičnjaka i mačje metvice u liječenju nesanice (Ranjbar i sur., 2018).

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija na 80 pacijenata sa stabilnom kroničnom anginom pectoris pokazala je da primjena 3 g matičnjaka dnevno tijekom osam tjedana smanjuje stres, anksioznost, depresiju i poremećaj spavanja. Korištena je Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa DASS-21 i Pittsburgh indeks kvalitete spavanja (PSQI) (Haybar i sur., 2018).

Ublažavanje navedenih tegoba pokazalo je i randomizirano istraživanja na 36 pacijenata s opeklinama drugog i trećeg stupnja. Ispitivana skupina uzimala je čaj od matičnjaka (2,5 g u vrećici čaja) dva puta dnevno tijekom 20 dana, a kontrolna skupina crni čaj. Pacijenti nisu informirani o vrsti čaja koju piju, ali zbog razlike u boji, mirisu i okusu istraživanje nije bilo u potpunosti dvostruko slijepo. Za procjenu depresije, anksioznosti i nesanice su korišteni redom testovi: Beckov inventar depresije koji depresiju kategorizira u 4 skupine (bez depresije, blaga, umjerena i teška depresija), Kettlesov upitnik koji anksioznost svrstava u četiri skupine i Petersburg indeks kvalitete spavanja koji spavanje klasificira od lošeg do dobrog. Testiranja su provedena prije i 20 dana nakon uzimanja čaja. Rezultati su pokazali da

se kvaliteta sna značajno povećala u ispitivanoj skupini. Dobri rezultati su dobiveni i za liječenje anksioznosti i depresije u odnosu na kontrolu (Chehroudi i sur., 2016).

#### **4.2.5. Antidepresivni učinak**

Matičnjak sadrži flavonoide kao što su kvercetin, glikozidi apigenina i luteolina koji mogu inhibirati monoaminooksidazu A i tako dovesti do antidepresivnog učinka. Inhibiranjem MAO-A, enzima koji katalizira oksidaciju neurotransmitera monoamina, mogu se ublažiti simptomi depresije. To je pokazano u *in vitro* ispitivanjima vodenog i metanolnog ekstrakta matičnjaka gdje je metanolni ekstrakt pokazao bolju inhibiciju. Ovim istraživanjem nije ustanovljen učinak matičnjaka na GABA A receptore i na inhibiciju acetilkolinesteraze (Lopez i sur., 2009).

Ispitivanje na štakorima provedeno u dvije faze pokazalo je antidepresivno djelovanje vodenog ekstrakta matičnjaka, kao i ružmarinske kiseline, povezano sa serotoninim sustavom. U prvoj akutnoj fazi štakori su podijeljeni u četiri skupine i u jednom danu su primili tri oralne doze. Jedna skupina je dobivala 300 mg/kg vodenog ekstrakta matičnjaka, a druga 36 mg/kg ružmarinske kiseline (što odgovara sadržaju u vodenom ekstraktu). Kontrolna skupina je dobila vodu, a posljednja skupina 18 mg/kg fluoksetina. U drugoj subakutnoj fazi istraživanja štakori su podijeljeni u pet skupina po osam životinja. Osim kontrolne i skupine s fluoksetinom, tri skupine štakora su dobivale različite doze vodenog ekstrakta matičnjaka: niske (30 mg/kg), srednje (100 mg/kg) i visoke (300 mg/kg). Ova faza je trajala 10 dana, uz jednokratnu oralnu primjenu. Lokomotorna aktivnost i depresivno ponašanje su ispitivani testom otvorenog prostora i testom prisilnog plivanja. HPLC-om su analizirane razine neurotransmitora i njihovih metabolita u prednjem korteksu, amigdali, hipokampusu i striatumu. Rezultati testova i kromatografske analize pokazali su smanjenje depresivnog ponašanja povezano sa smanjenjem prometa serotonina (Lin i sur., 2015).

Cilj jedne *in vivo* studije bio je ispitati ima li kavena kiselina, kao glavni metabolit ružmarinske kiseline, također antidepresivno djelovanje te njihov mehanizam djelovanja. Ružmarinska (2 mg/kg, i.p.) i kavena kiselina (4 mg/kg, i.p.) značajno su smanjile vrijeme nepokretnosti miševa u testu prisilnog plivanja, ali nisu imale utjecaj na spontanu motoričku aktivnost. Neurofarmakološkim testovima ustanovljeno je da ove fenolne kiseline prisutne u matičnjaku antidepresivni učinak ostvaruju mehanizmom koji ne uključuje inhibiciju monoaminooksidaze i MAO transportera (Takeda i sur., 2002).

#### 4.2.6. Učinak na Alzheimerovu bolest

Alzheimerova bolest je najučestaliji oblik demencije. To je progresivna bolest kod koje je zabilježena smanjena koncentracija neurotransmitera acetilkolina. U liječenju se, između ostalog, koriste inhibitori acetilkolinesteraze donepezil, galantamin i rivastigmin (Waite, 2015). Matičnjak se tradicionalno koristi u liječenju kognitivnih poremećaja. *In vitro* istraživanja su pokazala da etanolni ekstrakt matičnjaka i njegova glavna sastavnica ružmarinska kiselina inhibiraju acetilkolinesterazu (Dastmalchi i sur., 2009; Ferreira i sur., 2006).

Kolinergički učinak etanolnog ekstrakta matičnjaka je istraživao na štakorima (n=32). Štakori su primali ekstrakt matičnjaka u različitim dozama (50-400 mg/kg) samostalno ili u kombinaciji sa skopolaminom (1 mg/kg). Skopolamin je neselektivni antagonist muskarinskih receptora i koristi se za izazivanje kognitivnog deficita u istraživanjima. Primjena matičnjaka u dozi 200 mg/kg je pokazala značajna poboljšanja u učenju i pamćenju štakora bez ili s tretmanom skopolaminom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Učinak nije bio ovisan o dozi jer doze veće od 200 mg/kg nisu dovele do poboljšanja. U obje skupine je zabilježena inhibicija aktivnosti acetilkolinesteraze. Rezultati pokazuju da kolinergička svojstva ekstrakta doprinose poboljšanju pamćenja i da matičnjak ima terapijski potencijal u liječenju Alzheimerove bolesti (Soodi i sur., 2014).

Na PC12 stanicama feokromocitoma štakora je ispitivan neuroprotektivni učinak etanolnog ekstrakta matičnjaka, kisele frakcije s polifenolima i frakcije bez polifenola koja nije kisela. PC12 stanice su inkubirane s ekstraktom i frakcijama prije izazivanja oksidacijskih promjena. Frakcija bogata polifenolima je pokazala bolji neuroprotektivni učinak od ukupnog ekstrakta matičnjaka, što se pripisuje antioksidacijskim svojstvima polifenola. Inhibicija acetilkolinesteraze nije bila značajna u koncentracijama koje su pokazale zaštitni učinak (Sepand i sur., 2013).

**Klinička studija.** Ispitivan je akutni učinak matičnjaka na raspoloženje i kognitivne sposobnosti zdravih dobrovoljaca. Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, križna studija. Dvadeset zdravih, mladih ispitanika je u intervalima od sedam dana primilo pojedinačne doze od 300, 600 i 900 mg standardiziranog ekstrakta matičnjaka. Kognitivne sposobnosti su procijenjene korištenjem računalnog sustava ocjenjivanja (*Cognitive Drug Research*, CDR) i dva serijska zadatka oduzimanja neposredno prije doziranja te jedan, dva i pol, četiri i šest sati nakon tretmana. Bond-Laderova vizualno-analoga ljestvica je korištena za samoprocjenu raspoloženja. Doza od 600 mg je pokazala poboljšanje kognitivnih funkcija, osobito pozornosti. Ispitanici su zabilježili povećanje

smirenosti nakon doza 300 i 900 mg sat vremena nakon primjene matičnjaka. Smanjenje budnosti je zabilježeno u svim vremenskim točkama nakon uzimanje 900 mg ekstrakta. Ekstrakt matičnjaka je istisnuo [<sup>3</sup>H]-(N)-nikotin i [<sup>3</sup>H]-(N)-skopolamin s nikotinskih i muskarinskih receptora u tkivu moždane kore s IC<sub>50</sub> vrijednostima od 11 mg/mL i 4 mg/mL. U usporedbi s drugim studijama, kolinergičko vezanje je nisko (Kennedy i sur., 2002).

Druga randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, križna studija istih autora se također bavila učinkom matičnjaka na raspoloženje i kognitivne sposobnosti. Prije samog ispitivanja je napravljen probir uzoraka matičnjaka s obzirom na inhibiciju acetilkolinesteraze i vezanje kolinergičkih receptora. U ispitivanju je sudjelovalo dvadeset zdravih, mladih ljudi koji su u intervalima od sedam dana primili pojedinačne doze od 600, 1000 i 1600 mg inkapsuliranog lista matičnjaka. Kognitivne sposobnosti i raspoloženje su procijenjeni prije doziranja te nakon jedan, tri i šest sati korištenjem računalnog sustava ocjenjivanja i Bond-Laderove vizualno-analogne ljestvice. Najznačajniji rezultati su zabilježeni u najvećoj dozi. Rezultati obju studija dokazuju blagotvorna svojstva matičnjaka na kognitivne funkcije i raspoloženja i stoga mogu doprinijeti liječenju Alzheimerove bolesti. Ova studija je također pokazala da različiti pripravci dobiveni od iste biljne vrste mogu pokazati različita svojstva ovisno o postupku pripreme uzorka (Kennedy i sur., 2003).

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano pilot istraživanje je ispitivalo učinak kadulje, ružmarina i matičnjaka na poboljšanje verbalne memorije. 44 zdrava ispitanika su tijekom dva tjedna primala 10 ml kombiniranog etanolnog ekstrakta. Za procjenu memorije je korišten test neposrednog i odgođenog prisjećanja riječi. Rezultati nisu pokazali značajne razlike u usporedbi s placebo. Provedena je i analiza ispitanika podijeljenih u mlađe ( $\leq 62$  godine) i starije podskupine ( $\geq 63$  godine) koja je pokazala značajna poboljšanja odgođenog prisjećanja riječi u mlađoj skupini. Izostanak učinka u starijoj skupini možda odražava potrebu za većom dozom i/ili dužim trajanjem liječenja (Perry i sur., 2017).

Provedeno je randomizirano placebo kontrolirano kliničko istraživanje na 42 pacijenta s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolesti. Ispitivana je učinkovitost i sigurnost 60 kapi etanolnog ekstrakta matičnjaka standardiziranih na 500  $\mu$ g citrala/mL. Za procjenu kognitivnih oštećenja u demenciji korištene su skala procjene Alzheimerove bolesti – kognitivna podskala (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*, ADAS-cog) i klinička skala za ocjenu demencije (*Clinical Dementia Rating scale* CDR). Pratili su se promjene rezultata na navedenim skalama u usporedbi s početnim vrijednostima. Rezultati su pokazali značajan utjecaj na kognitivne funkcije i smanjenje agitacije u usporedbi s placebo (Akhondzadeh i sur., 2003).

Randomizirana, placebo kontrolirana studija je istraživala učinak eteričnih ulja matičnjaka i lavande u liječenju agitacije kod starijih osoba. Studija je uključivala 49 osobe koje žive u staračkome domu s demencijom (n=39) i bez demencije (n=10). Ispitanicima su jednom dnevno stavljeni flasteri s dvije kapi ulja na ovratnik, koji bi se uklanjali nakon dva sata. Ciklusi liječenja su se sastojali od dvotjednog tretmana jednim uljem, nakon čega je slijedilo razdoblje ispiranja od dva tjedna prije početka sljedećeg tretmana. Svi sudionici su u razdoblju od 10 tjedana isprobali sva tri tretmana – matičnjakom, lavandom i suncokretovim uljem kao placebo. Medicinske sestre su izvještavale o opaženom ponašanju prije i nakon svakog ciklusa primjenom neuropsihijatrijskog inventara (NPI) i Cohen-Mansfield agitacijskog inventara (CMAI). Rezultati pokazuju suprotan učinak matičnjaka i lavande između skupina s i bez demencije. Matičnjak se pokazao učinkovitijim u smanjenju uznemirenosti i fizičkog neagresivnog ponašanja kod osoba bez demencije, dok lavanda smanjuje agitaciju kod osoba s demencijom. Nije pokazano smanjenje agitacije u usporedbi s placeboom neovisnim o kognitivnim skupinama (Watson i sur., 2019).

#### **4.2.7. Djelovanje na kardiovaskularni sustav**

Primjena vodenoalkoholnog ekstrakta matičnjaka u dozama od 100 i 200 mg/kg/dan djelovala je negativno kronotropno u štakora, smanjujući frekvenciju srca i antiaritmijski učinak smanjenjem pojave ventrikularne fibrilacije, tahikardije i preuranjenih otkucaja (Akhondali i sur., 2015). Drugo *in vivo* istraživanje se bavilo utjecajem vodenog ekstrakta matičnjaka na elektrokardiogram (EKG) štakora. Po prvi put je ustanovljeno da oralna primjena ekstrakta matičnjaka (50, 100 i 200 mg/kg/dan) kroz sedam dana dovodi do promjena EKG-a u štakora (Joukar i Asadipour, 2015). Dokazan je i vazorelaksacijski učinak vodenog ekstrakta matičnjaka i ružmarinske kiseline na izoliranoj torakalnoj aorti štakora putem stimulacije stvaranja endotelnog NO kao i mogućeg uključivanja prostaglandina i endotelnog hiperpolarizirajućeg faktora (Ersoy i sur., 2008).

**Klinička studija.** Dvostruko slijepo i placebo kontrolirano istraživanje na 80 pacijenta s kroničnom stabilnom anginom pectoris tijekom dva mjeseca uzimanja 3 g matičnjaka dnevno pokazalo je poboljšanja na ehokardiografskom testu i testu vježbanja. Srednje razine ejeckijske frakcije (EF) srca i maksimalno opterećenje su bile značajno veće u odnosu na placebo. Povećana je i srednja razina NO u serumu, a smanjeni su sistolički i dijastolički krvni tlak te serumske razine laktat dehidrogenaze (Javid i sur., 2018a).

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje se bavilo učinkom matičnjaka na biomarkere oksidativnog stresa, upale i lipidnog profila u pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti (n=80). Rezultati su pokazali da 3 g praha matičnjaka dnevno tijekom 8 tjedana poboljšava lipidni profil i smanjuje razine malondialdehida (MDA) i visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina (hs-CRP). Povećane koncentracije CRP-a u krvi su pokazatelj rizika od srčanih bolesti. Smanjene su srednje koncentracije triglicerida, ukupnog kolesterola i LDL-a, a povećane vrijednosti HDL-kolesterola u serumu u usporedbi s placebo skupinom. Povećane je i srednja serumska koncentracija paraksonaze 1 (PNO1), enzima povezanog s HDL-om, važnog za detoksikaciju posrednika oksidativnog stresa. Matičnjak se pokazao djelotvornim u poboljšanju lipidnog statusa i smanjenju sistemske upale kod koronarnih bolesnika (Javid i sur., 2018b).

Liofilizirani vodeni ekstrakt matičnjaka je smanjio učestalost epizoda palpitacije u bolesnika s benignim palpitacijama. Palpitacija se definira kao nenormalna, neugodna ili povišena svjesnost otkucaja srca. Benigne palpitacije podrazumijevaju palpitacije bez ozbiljnih osnovnih bolesti i farmakološka terapija najčešće uključuje blage anksiolitike. Dvostruko slijepo randomizirano placebo kontrolirano istraživanje je provedeno na 55 dobrovoljnih ispitanika tijekom 14 dana. Ispitanici su uzimali 500 mg ekstrakta dva puta dnevno ili placebo u obliku kapsula. Praćeni su primarni i sekundarni ishodi. Primarni ishodi uključuju učestalost epizoda palpitacija i njihov intenzitet, a dobiveni su iz pacijentovih dnevnika i pomoću vizualne analogne skale (VAS) u upitniku za samoizvještavanje. Psihijatrijski simptomi (somatizacija, anksioznost i nesanica, socijalna disfunkcija i depresija) kao sekundarni ishodi su ocijenjeni Općim zdravstvenim upitnikom 28 (GHQ-28) prije i nakon intervencije. Ustanovljeno je smanjenje učestalosti palpitacija od 36,8 % u ispitivanoj skupini. U istoj skupini koja je uzimala matičnjak rezultati GHQ-28 upitnika su pokazala smanjenje anksioznih pacijenata za 42,8 %. Osim za benigne palpitacije, rezultati ovog istraživanja podupiru uporabu matičnjaka i kao anksiolitika (Alijaniha i sur., 2015).

#### **4.2.8. Antivirusni učinak**

Ispitan je *in vitro* antivirusni učinak vodenog ekstrakta matičnjaka, kavene, p-kumarne i ružmarinske kiseline na herpes simplex tip 1 aciklovir osjetljive i aciklovir rezistentne sojeve virusa. Vodeni ekstrakt matičnjaka i etanolne otopine ispitivanih kiselina su serijski razrijeđene i ispitan je koncentracijski raspon od 1,43-150 µg/mL za ekstrakt matičnjaka, 0,01-100 µg/mL za kavenu i ružmarinsku kiselinu te 0,01-1000 µg/mL za p-kumarnu kiselinu.

Netretirane virusom zaražene stanice korištene su kao kontrola. Minimalna koncentracija lijeka potrebna za smanjenje plakova za 50 % ( $IC_{50}$ ) ekstrakta matičnjaka za aciklovir rezistentne HSV-1 sojeve iznosi niskih 0,13 i 0,23  $\mu\text{g/mL}$  te 0,4  $\mu\text{g/mL}$  za aciklovir osjetljivi soj.  $IC_{50}$  vrijednosti kavene, p-kumarne i ružmarinske kiseline određene za aciklovir rezistentni soj iznose redom 100, 7 i 10  $\mu\text{g/mL}$ . Oba soja rezistentna na aciklovir su bila podjednako inhibirana kao i soj osjetljiv na aciklovir, u ovisnosti o dozi. Dokazano je da ekstrakt matičnjaka značajno inhibira pričvršćivanje i prodiranje HSV-1 u stanice domaćina. Pričvršćivanje za viruse inhibira za više od 95 % za sve sojeve, a prodiranje HSV-1 KOS soja osjetljivog na aciklovir 96 %, ACV rezistentnog soja-1 78% i soja-2 96%. Među ispitivanim fenolnim spojevima samo je ružmarinska kiselina pokazala takvo djelovanje na pričvršćivanje (60-90 %). Nijedan ispitivani izolirani spoj nije pokazao učinkovitost u inhibiciji prodora virusa. Ekstrakt matičnjaka i fenolni spojevi su utjecali na infektivnost HSV-1 u ranoj fazi virusne infekcije budući da je umnažanje virusa smanjeno obradom HSV-1 sojeva s ispitivanim lijekovima prije inficiranja stanica. Antivirusni učinak je pripisan ružmarinskoj kiselini kao glavnoj fenolnoj sastavnici ekstrakta (Astani i sur., 2014).

Slično *in vitro* istraživanje provedeno je na bubrežnim stanicama majmuna. Testirano je djelovanje eteričnog ulja matičnjaka na HSV-1 i HSV-2 tip virusa primjenom testa za smanjivanje plaka. Dokazan je antivirusni učinak na oba tipa.  $IC_{50}$  vrijednost je određena pri visokim razrijeđenjima od 0,0004% za HSV-1 i 0,0008% za HSV-2. Pri netoksičnoj koncentraciji od 0,002% ulja matičnjaka, stvaranje plaka je smanjeno za 98,8 % za HSV-1 i 97,2 % za HSV-2. Veće koncentracije su gotovo potpuno uklonile virusnu infektivnost. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razriješen. Moguće je da se eterično ulje veže na virusne proteine uključene u adsorpciju i prodiranje u stanice domaćina ili da oštećuje omotače viriona, čime onemogućava zarazu stanica domaćina. Oba rada podupiru tradicionalnu primjenu matičnjaka za topikalno liječenje infekcija herpesom. Tome pridonosi i lipofilna priroda eteričnog ulja matičnjaka koja omogućuje prodiranje kroz kožu te visoki indeks selektivnosti (Schnitzler i sur., 2008).

#### **4.2.9. Spazmolitičko djelovanje**

Provedeno je istraživanje na izoliranom ileumu štakora s ciljem potvrde tradicionalne primjene matičnjaka kao spazmolitika. Ekstrakt matičnjaka doveo je do opuštanja glatkih mišića crijeva inhibirajući kontrakciju induciranu kalijevim kloridom i karbakolom. Koncentracije ekstrakta od 5,6 i 4  $\text{mg/mL}$  su smanjile kontraktilni učinak karbakola i

kalijevo klorida na 50 %, što je usporedivo učinku atropina i verapamila. Karbakol je parasimpatomimetik, jedan od derivata acetilkolina, koji djeluje na muskarinske receptore u glatkom mišiću crijevne stijenke uzrokujući njegovu kontrakciju. Atropin kao antagonist acetilkolina inhibira tu kontrakciju blokiranjem muskarinskih receptora. Ekstrakt matičnjaka inhibira kontrakcije izazvane karbakolom na način ovisan o dozi. U ovom istraživanju je pokazan sličan učinak 4 mg/mL ekstrakta matičnjaka i  $10^{-7}$  M verapamila, blokatora kalcijevih kanala, na kontrakcije ileuma izazvane kalijevim kloridom. Visoka koncentracija kalija otvara kalcijeve kanale ovisne o naponu i izaziva kontrakciju crijevnih glatkih mišića. Spazmolitički učinak matičnjaka uključuje djelovanje na kolinergičke muskarinske receptore i inhibiciju kalcijevih kanala (Khalaj i Khani, 2018).

Slično istraživanje je pokazalo relaksirajuće djelovanje eteričnog ulja matičnjaka i njegove glavne sastavnice citrala na izazvane kontrakcije ileuma štakora. Kao glavne sastavnice eteričnog ulja identificirani su geranial (35,3%), neral (24,5%) i citronelal (12,9%). Ispitane koncentracije eteričnog ulja su iznosile 2,5-75 ng/mL. U ovisnosti o koncentraciji, eterično ulje inhibiralo je kontrakcije ileuma izazvane kalijevim kloridom (80 mM), acetilkolinom (320 nM) i serotoninom (1,28 microM). Vrijednosti  $IC_{50}$  bile su oko 20 ng/mL. Rezultati za citral su odgovarali učincima eteričnog ulja (Sadraei i sur., 2003).

**Klinička studija.** Provedeno je višecentrično, randomizirano, komparativno istraživanje na novorođenčadi s kolikama (n=176). Ispitala se učinkovitost mješavine kamilice (*Matricariae chamomilla*), matičnjaka i tinaliziranog *Lactobacillus acidophilus* (HA122) u usporedbi s *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) i simetikonom tijekom 28 dana. Skupina A je dnevno primala 2 ml otopine koja sadrži 18 mg kamilice, 130 mg matičnjaka i  $2 \times 10^9$  tinaliziranih *L. acidophilus* stanica, skupina B suspenziju *L. reuteri* u dozi od 108 jedinica koje stvaraju koloniju, a skupina C 120 mg simetikona. Primarni ishod studije je srednji dnevni plač na kraju liječenja gdje se uspješnim liječenjem smatra smanjenje prosječnog dnevnog plača za 50% od polazne vrijednosti. Rezultati su pokazali da primjena kamilice, matičnjaka i tinaliziranih *L. acidophilus* značajno učinkovitija u poboljšanju simptoma kolika od simetikona, a jednako učinkovita primjeni *L. reuteri*. Učinak na pokretljivost probave se pripisuje spazmolitičkom djelovanju matičnjaka i kamilice (Martinelli i sur., 2017).



#### 4.2.10. Dismenoreja i predmenstrualni sindrom

**Klinička studija.** Matičnjak se tradicionalno koristi kod tegoba vezanih za menstrualni ciklus, kao što su primarna dismenoreja i predmenstrualni sindrom (PMS). Taj učinak je ispitan na 110 studentica s umjerenom do teškom dismenorejom koje su primale kapsule s 330 mg ekstrakta tri puta dnevno tijekom prva tri dana menstrualnog ciklusa. Težina dismenoreje je mjerena vizualnom analognom skalom. U ovom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju došlo je do smanjenja tegoba u obje skupine, ali značajno više u skupini koja je uzimala matičnjak, što se može povezati s njegovim spazmolitičkim djelovanjem (Mirabi i sur., 2017).

Drugo dvostruko slijepo randomizirano kliničko istraživanje istih autora na 90 studentica je imalo za cilj ispitati učinak matičnjaka na krvarenje i sistemske manifestacije menstruacije. Za ocjenjivanje su korišteni menstrualni piktogram i višedimenzionalna verbalna skala, prije i tijekom dva uzastopna menstrualna ciklusa. Ispitanice su uzimale kapsule s 330 mg ekstrakta matičnjaka prva tri dana menstruacije, tri puta dnevno tijekom dva ciklusa, a placebo grupa je istim protokolom uzimala kapsule s kukuruznim škrobom. Zabilježeno je smanjenje sistemskih simptoma kao što su srednja težina umora, letargija i živčane promjene. Nije pokazan utjecaj na krvarenje i trajanje menstruacije (Mirabi i sur., 2018).

PMS obuhvaća fizičke i psihološke simptome koji se ciklički javljaju tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Randomizirano kliničko istraživanje na 200 srednjoškolki s PMS-om je pokazalo djelovanje matičnjaka na smanjenje fizičkih i psiholoških simptoma u usporedbi s placebo. Djevojke su podijeljene u četiri skupine gdje je prva uzimala kapsule s 1200 mg matičnjaka sve dane krvarenja tijekom tri uzastopna ciklusa. Druga skupina je sudjelovala u edukacijskom programu o menstruaciji i PMS-u u trajanju od 12 sati tijekom tri tjedna. Treća skupina je primala placebo kapsule, a četvrta je bila kontrolna. Simptomi predmenstrualnog ciklusa su procijenjeni PSST upitnikom (*PMS screening tool*) prije intervencije i nakon tri uzastopna mjeseca. Upitnik se sastoji od dva dijela, prvi dio uključuje 14 stavki o fizičkim simptomima, raspoloženju i ponašanju, a drugi dio procjenjuje utjecaj navedenih simptoma na život ispitanika. Simptomi se dijele u blage, umjerene i teške po rezultatima bodova koji iznose od 0 do maksimalnih 57. Djevojke koje su imale više od 20 bodova (umjereni i teški simptomi) na prvom ispitivanju bile su uključene u kliničko istraživanje. Uspoređujući fizičke i psihološke simptome PMS-a u navedenim vremenskim intervalima utvrđen je opadajući trend tijekom vremena, najmanje u placebo i kontrolnoj skupini, što ukazuje na učinkovitost matičnjaka i edukacijskog programa (Akbarzadeh i sur., 2018). Drugo randomizirano

placebom kontrolirano kliničko istraživanje na 100 adolescentica je ispitivalo učinak 1200 mg matičnjaka na psihičko zdravlje tijekom tri uzastopna menstrualna ciklusa. Nakon završetka studije ispunjen je upitnik o demografskim podacima i Opći zdravstveni upitnik (GHQ). Rezultati su pokazali učinak matičnjaka na smanjenje psihosomatskih simptoma, anksioznosti i poremećaja spavanja te poremećaja socijalne funkcije u odnosu na placebo skupinu (Heydari i sur., 2018).

### 4.3. Sigurnost i neželjeni učinci

Matičnjak se nalazi na GRAS (*Generally Recognised As Safe*) listi kao općenito priznata sigurna tvar Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). U većini istraživanja nisu zabilježene značajne kliničke nuspojave, a prijavljene nuspojave uključuju povećan apetit (Alijaniha i sur., 2015), glavobolju, EEG promjene pri visokoj dozi od 1200 mg, povišen intraokularni tlak, mučninu i proljev, smanjenu budnost pri dozi od 900mg i inhibiciju hormona štitnjače. Kod topikalne primjene moguća su lokalna crvenila, kontaktni dermatitis, iritacija kože i pečenje (Ulbricht i sur., 2005).

*In vitro* istraživanje je pokazalo da je maksimalna netoksična koncentracija vodenog ekstrakta matičnjaka 150 µg/mL. Fenolne kiseline ružmarinska i kavena su netoksične do koncentracije 100 µg/mL, a kumarinska kiselina do 1000 µg/mL čime pokazuje najmanju citotoksičnost (Astani i sur., 2014).

U pacijenata s dijabetesom tipa 2 uporaba 700 mg/dne vodenoalkoholnog ekstrakta matičnjaka je sigurna i podnošljiva (Asadi i sur., 2019).

Ne preporučuje se uporaba u trudnoći i laktaciji, te kod djece mlađe od 12 godina, zbog nedovoljno podataka (HMPC, 2012a).

Zabilježen je slučaj sindroma ustezanja u 30-ogodišnjaka koji je zaprimljen je u bolnicu s pritužbama na nemir, tremor, smetenost i znojenje nakon prestanka korištenja čaja od matičnjaka. Prethodna dva mjeseca je povećao konzumaciju čaja s jedne šalice dnevno na četiri šalice dnevno. Simptomi su mu počeli 24 sata prije prijema u hitnu službu, a matičnjak nije pio dva dana prije. U ovom slučaju je postojala jasna veza između početka simptoma ustezanja i prekida konzumacije matičnjaka. Smatra se da je pacijentovo postupno povećanje unosa čaja razvilo toleranciju prema matičnjaku. Sindrom ustezanja može biti povezan s učinkom ovisnosti uzrokovanom dugotrajnom primjenom matičnjaka (Demirci i sur., 2015).

#### 4.4. Matičnjak na hrvatskom tržištu

Matičnjak se može pronaći na hrvatskom tržištu kao dodatak prehrani u preparatima različitih indikacija. Proizvođači u promet stavljaju list matičnjaka te čajnu mješavinu matičnjaka, mente i naranče za umirenje i brže uspjavanje. Na tržištu se nalazi i čaj za jačanje imuniteta, koji uz matičnjak sadrži cvijet nevena, plod šipka, list kadulje i zelen bijele imele. Brojni dodaci prehrani s matičnjakom se nalaze i u obliku kapsula. Za liječenje nesаницe i blagih simptoma psihičkog stresa najčešće dolazi u kombinaciji s odoljenom i drugim biljkama sedativnog djelovanja. Doze iznose od 15 mg do 90 mg suhog ekstrakta matičnjaka po kapsuli. Istražen je asortiman ljekarne Primapharme u Dubrovniku i u Tablici 1 su navedeni proizvodi koji sadržavaju matičnjak i koriste se za liječenje nesаницe i olakšavanje simptoma stresa i nemira.

Tablica 1. Fitopreparati s matičnjakom u RH s djelovanjem na središnji živčani sustav

Naziv proizvoda	Sastav	Doziranje i primjena
Persen (Sandoz)	<ul style="list-style-type: none"><li>- 35 mg vodenoalkoholnog ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz odoljenovog korijena</li><li>- 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz lista matičnjaka</li><li>- 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz lista paprene metvice</li></ul>	<p>Ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa: 3 Persen obložene tablete tri puta na dan (9 tableta na dan).</p> <p>Pomoć kod nesаницe: 3 Persen obložene tablete pola sata do sat vremena prije odlaska na spavanje.</p>
Persen forte (Sandoz)	<ul style="list-style-type: none"><li>- 87,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz odoljenovog korijena</li><li>- 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz lista matičnjaka</li><li>- 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz lista paprene metvice</li></ul>	Kod nesаницe se uzimaju 2 kapsule 1 sat prije odlaska na spavanja, kod psihičke napetosti, nemira i razdražljivosti uzimaju se 2 kapsule dva puta na dan.
Dormirin forte (PharmaS)	<ul style="list-style-type: none"><li>- 50 mg suhog ekstrakta lista matičnjaka (<i>Melissa officinalis</i>)</li><li>- 50 mg suhog ekstrakta korijena odoljena (<i>Valeriana officinalis</i>)</li><li>- 10 mg cinka kao cinkov glukonat</li><li>- 1 mg melatonina</li></ul>	Kod nesаницe 1 kapsula dnevno 30 min prije spavanja.
Dormirin (PharmaS)	<ul style="list-style-type: none"><li>- 15 mg suhog ekstrakta lista matičnjaka (<i>Melissa officinalis</i>)</li><li>- 10 mg suhog ekstrakt korijena odoljena (<i>Valeriana officinalis</i>)</li><li>- 1 mg melatonin</li></ul>	Kod nesаницe 1 kapsula dnevno 30 min prije spavanja.

Valeral Vitalia (JGL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 mg suhog ekstrakta odoljena s 0,8% valerenske kiseline 100 mg</li> <li>- 50 mg suhog ekstrakta hmelja s 0,1% flavonoida</li> <li>- 20 mg suhog ekstrakta matičnjaka s 2% ružmarinske kiseline</li> </ul>	<p>Kod nesanice uzeti 1-2 kapsule, jedan sat prije spavanja</p> <p>Kod nemira, napetosti, razdražljivosti ili stresa preporučuje se uzeti po 1 kapsulu 1-3 puta na dan.</p>
Biorelax (Aktival)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 125 mg suhog ekstrakta korijena odoljena (Valeriana officinalis)</li> <li>- 90 mg suhog ekstrakta lista matičnjaka (Melissa officinalis)</li> <li>- 35 mg suhog ekstrakta cvijeta hmelja (Humulus lupulus)</li> </ul>	<p>Kod nesanice 1-2 kapsule prije spavanja, a kod stresa i napetosti 1 kapsula jedan do tri puta na dan.</p>
<i>Memory ment (Darvitalis)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 mg ekstrakta ploda šipka (Rosa canina)</li> <li>- 100 mg ekstrakta lista matičnjaka (Melissa officinalis)</li> <li>- 80 mg ekstrakta cvijeta hibiskusa</li> <li>- 14 mg željeza u obliku željezo fosfata</li> </ul>	<p>1 kapsula dnevno doprinosi normalnom održavanju kognitivnih funkcija</p>

Matičnjak se nalazi u sirupima protiv kašlja gdje ima ulogu opuštanja i održavanja nesmetanog sna. Indicirani su za različite vrste kašlja kojemu je zajedničko da napreduju prema večeri i ometaju san, u čemu pomaže matičnjak. Postoji i sirup za kašalj koji razviju dugogodišnji pušači. Islandski lišaj, matičnjak i kadulja doprinose olakšanju kod nadraženog grla i ždrijela. Zbog svog spazmolitičkog učinka na grčeve u crijevima i želucu, matičnjak se našao zajedno s još 8 biljaka u pripravku za poboljšanje probave. Iberogast je prirodni preparat koji djeluje na bolove i grčeve u trbuhu, osjećaj punoće, nadutost, vjetrove i mučninu. Osim spazmolitičkog učinka, ekstrakt matičnjaka u formulaciji pospješuje probavu i smanjuje pojavu vjetrova i bol. U tablici 2 su navedeni proizvodi s djelovanjem na probavni i respiratorni sustav.

Tablica 2. Fitopreparati s matičnjakom u RH s djelovanjem na probavni i respiratorni sustav

Naziv proizvoda	Sastav	Doziranje i primjena
Imunoalfa (Orange&Green)	Sastojci u preporučenoj dnevnoj dozi (6 tbl.) - 2 800 mg kozjeg mlijeka u prahu - 80 mg kobiljeg mlijeka u prahu - 80 mg vitamina C - 48 mg praha lista matičnjaka ( <i>Melissa officinalis folium</i> ) - 48 mg praha sjemena korijandera ( <i>Coriandrum sativum semen</i> ) - 48 mg praha ljekovitog čistaca ( <i>Betonica herba flos</i> ) - 48 mg praha lista plave vodopije ( <i>Cichorium intybus folium</i> ) - 48 mg praha cvijeta majčine dušice ( <i>Thymus serpyllum flos</i> )	Dvije tablete popiti tri puta dnevno nakon obroka.
Mucoplant good night sirup (dr. Theiss)	- 4,5 % ekstrakta lista uskolisnog trputca ( <i>Plantago lanceolata</i> ) - 0,3 % ekstrakt cvijeta i lista timijana ( <i>Thymus vulgaris</i> ) - 0,3 % ekstrakta cvijeta kamilice ( <i>Chamomilla recutita</i> ) - 0,05 % ekstrakta biljke matičnjaka ( <i>Melissa officinalis</i> )	Djeca od 4 do 6 godina ½ čajne žlice (2,5 ml) tri puta dnevno. Školska djeca 1 čajnu žlicu (5 mL) tri puta dnevno. Odrasli 1 jušnu žlicu (15 mL) tri puta dnevno.
Smokers relief sirup (dr. Theiss)	- 2 % ekstrakta islandskog lišaja ( <i>Cetraria islandica</i> ) - 0,3 % ekstrakta cvijeta kamilice ( <i>Chamomilla recutita</i> ) - 0,3 % ekstrakta lista i biljke matičnjaka ( <i>Melissa officinalis</i> )	Odrasli uzimaju 1-2 puta dnevno po 10 mL
BronhoMax noć (Hamapharm)	30 ml sirupa sadrži: - 1,04 g tekućeg ekstrakta korijena jaglaca - 13,80 g ekstrakta korijena bijelog sljeza - 0,69 g ekstrakta lista timijana - 0,35 g ekstrakta lista matičnjaka - 0,17 g ekstrakta cvijeta kamilice	Djeca 5ml 2-4 puta dnevno nakon jela. Odrasli 10 ml 3 puta dnevno nakon jela.
Iberogast	100 ml oralnih kapi, otopine sadrži tekuće ekstrakte iz: - svježe biljke gorke ognjice ( <i>Iberis amara</i> ) 15 mL - cvijeta kamilice ( <i>M. recutita</i> ) 20 mL - lista matičnjaka ( <i>M. officinalis</i> ) 10 mL - korijena anđelika ( <i>A. archangelica</i> ) 10 ml - kimova ploda ( <i>Carum carvi</i> ) 10 mL - sikavičina ploda ( <i>S. marianum</i> ) 10 mL - zeleni običnog rosopasa ( <i>C. majus</i> ) 10 ml - korijena sladića ( <i>G. glabra</i> ) 10 mL - lista paprene metvice ( <i>M. x piperita</i> ) 5 mL	Kod probavnih smetnji kao što su bol i grčevi u trbuhu, osjećaj punoće, nadutost, vjetrovi i mučnina uzeti 20 kapi u jednom navratu za odrasle i adolescenta stariji od 12 godina Djeca u dobi od 6 do 12 godina trebaju uzeti 15 kapi u jednom navratu.

## 5. ZAKLJUČAK

U diplomskom radu je dan pregled bioloških učinaka biljne vrste *Melissa officinalis* L. kao i fitokemijski sastav koji čine hlapljivi spojevi, flavonoidi, fenolne kiseline i terpeni. Ekstrakti matičnjaka i izolirani spojevi ispitivani u kliničkim istraživanjima su pokazali antioksidacijsko, hipoglikemijsko, hipolipemijsko, anksiolitičko, antidepresivno, antivirusno i spazmolitičko djelovanje. Većina istraživanja učinak pripisuje flavonoidima i fenolnim kiselinama u sastavu, ali nije zanemariv i sinergistički učinak svih sastavnica.

Polarne frakcije matičnjaka bogate polifenolima pokazuju izrazita antioksidacijska svojstva što je potvrđeno istraživanjima na životinjama i kliničkom studijom na osoblju radiologije. Uzimanje matičnjaka u obliku infuza se može koristiti kao dodatak prehrani za zaštitu od zračenja.

Matičnjak je pokazao hipoglikemijsko i hipolipemijsko djelovanje u *in vivo* i *in vitro* uvjetima. Učinak se pripisuje antioksidacijskom djelovanju flavonoida prisutnih u ekstraktu koji pozitivno utječu na povećanje razine glutationa u jetri i krvi, čime se smanjuju oštećenja uzrokovana oksidacijskim stresom. Analizom ekspresije gena i proteina koji sudjeluju u metabolizmu glukoze ustanovljeno je da eterično ulje smanjuje koncentraciju glukoze povećanjem aktivnosti glikolitičkih, a smanjujući aktivnost glukoneogenih enzima u jetri. Kliničke studije na pacijentima s dijabetesom tipa 2 su dokazale učinkovitost 700 mg vodenoalkoholnog ekstrakta na poboljšanja glikemijskog statusa. Matičnjak je pokazao pozitivan učinak na dislipidemiju s oprečnim rezultatima. Jedna klinička studija dokazuje smanjenje TG i povećanje HDL-a primjenom 700 mg vodenoalkoholnog ekstrakta, druga primjenom 3 g praha nema učinak na TG i HDL, već smanjuje vrijednosti LDL-a i AST-a.

Pretpostavljeni mehanizmi neurološkog djelovanja uključuju inhibiciju GABA transaminaze, monoaminoooksidaze A i acetilkolinesteraze. Jedno istraživanje je pokazalo antidepresivni učinak ekstrakta matičnjaka zbog smanjenja stope prometa serotonina. Kliničkim studijama je dokazan učinak na smanjenje stresa, anksioznosti, depresije i poremećaja spavanja. Također dovodi do poboljšanje kognitivnih funkcija i smanjenja agitacija čime iskazuje terapijski potencijal u liječenju Alzheimerove bolesti.

Uočen je terapijski potencijal matičnjaka u kardiovaskularnih pacijenata. Istraživanja na životinjama pokazuju negativno kronotropno djelovanje i vazorelaksacijski učinak. Kliničke studije potvrđuju poboljšanja na ehokardiografskom testu i testu vježbanja. Zabilježeno je i smanjenje benignih palpitacija te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Matičnjak se

pokazao djelotvornim u poboljšanju lipidnog statusa i smanjenju sistemske upale kod koronarnih bolesnika.

Matičnjak se tradicionalno primjenjuje za topikalno liječenje infekcija herpesom što je znanstveno potvrđeno *in vitro* istraživanjima. Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja uključuje vezanje sastavnica matičnjaka na virusne proteine uključene u adsorpciju i prodiranje u stanice domaćina ili oštećenje omotače viriona, čime onemogućava zarazu stanica domaćina.

Spazmolitički učinak se pripisuje djelovanju na kolinergičke muskarinske receptore i inhibiciji kalcijevih kanala. Mješavina matičnjaka, kamilice i probiotika, tinaliziranog *Lactobacillus acidophilus*, se pokazala djelotvornijom na poboljšanje simptoma dojenačkih kolika od simetikona.

Primjena ekstrakta matičnjaka ublažava sistemske simptome primarne dismenoreje i predmenstrualnog sindroma kao što su srednja težina umora, letargija i živčane promjene. Učinak je povezan sa spazmolitičkim i anksiolitičkim djelovanjem matičnjaka.

Još su uvijek ograničeni podaci o mehanizmu djelovanja, kao i o farmakokinetici, neželjenim učincima te potencijalnim interakcijama s lijekovima pa je potrebno provesti dodatna istraživanja.

## 6. LITERATURA

Afsharypuor S, Alijaniha F, Mosaddegh M, Naseri M, Noorbala A, Fallahi F, Montazeri A. Essential oil constituents of leaf, flower and stem of *Melissa officinalis* L. grown in Gonbad-Kavus (Iran). *J Essent Oil Bear Plants*, 2015, 18, 460-463.

Akbarzadeh M, Moshfeghy Z, Dehghani M, Emamghoreishi M, Tavakoli P, Zare N. Comparison of the effect of *Melissa officinalis* capsule and care educational programs on the intensity of physical, mental and social symptoms of premenstrual syndrome in high school female students. *Int J Women's Health Reprod Sci*, 2018, 6, 18-26.

Akhondali Z, Dianat M, Radan M. Negative chronotropic and antidysrhythmic effects of hydroalcoholic extract of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) on CaCl<sub>2</sub>-Induced arrhythmias in rats. *Electron Physician*, 2015, 7, 971-976.

Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74, 863-866.

Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, Faghihzadeh S, Sadrai S. Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: Double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164, 378-384.

Asadi A, Shidfar F, Safari M, Malek M, Hosseini A, Rezazadeh S, Rajab A, Shidfar S, Hosseini S. Safety and efficacy of *Melissa officinalis* (lemon balm) on ApoA-I, Apo B, lipid ratio and ICAM-1 in type 2 diabetes patients: A randomized, double-blinded clinical trial. *Complement Ther Med*, 2018, 40, 83-88.

Asadi A, Shidfar F, Safari M, Hosseini A, Fallah Huseini H, Heidari I, Rajab A. Efficacy of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, clinical trial. *Phytoth Res*, 2019, 33, 651-659.

Astani A, Heidary Navid M, Schnitzler P. Attachment and penetration of acyclovir-resistant Herpes simplex virus are inhibited by *Melissa officinalis* extract. *Phytoth Res*, 2014, 28, 1547-1552.



Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau V, Arnason J. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytoth Res*, 2009, 23, 1075-1081.

Barros L, Duenas M, Dias MI, Sousa MJ, Santos-Buelga C, Ferreira ICFR. Phenolic profiles of cultivated, *in vitro* cultured and commercial samples of *Melissa officinalis* L. infusions. *Food Chem*, 2013, 136, 1-8.

Canadanovic-Brunet J, Cetkovic G, Djilas S, Tumbas V, Bogdanović G, Mandić A, Markov S, Cvetković D, Canadanović V. Radical scavenging, antibacterial, and antiproliferative activities of *Melissa officinalis* L. extracts. *J Med Food*, 2008, 11, 133-143.

Charles DJ. Lemon balm. U: *Antioxidant properties of spices, herbs and other sources*. New York, Springer-Verlag New York, 2013, str. 371-376.

Chehroudi S, Fatemi M, Saberi M, Salehi S, Akbari H, Samimi R. Effects of *Melissa officinalis* L. on reducing stress, alleviating anxiety disorders, depression, and insomnia, and increasing total antioxidants in burn patients. *Trauma Mon*, 2016, doi: 10.5812/traumamon.33630

Chinchansure A, Korwar A, Kulkarni M, Joshi S. Recent development of plant products with anti-glycation activity: a review. *RSC Advances*, 2015, 5, 31113-31138.

Chung MJ, Cho SY, Bhuiyan MJ, Kim KH, Lee SJ. Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice. *Brit J Nutr*, 2010, 104, 180-188.

Dastmalchi K, Ollilainen V, Lackman P, Gennäs G, Dorman H, Järvinen P, Yli-Kauhaluoma J, Hiltunen R. Acetylcholinesterase inhibitory guided fractionation of *Melissa officinalis* L. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17, 867-871.

Demirci K, Akgonul M, Demirdas A, Akpinar A. Does *Melissa officinalis* cause withdrawal or dependence? *Med Arch*, 2015, 69, 60.

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe, Strasbourg 2014.

Ersoy S, Orhan I, Turan N, Sahan G, Ark M, Tosun F. Endothelium-dependent induction of vasorelaxation by *Melissa officinalis* L. ssp. *officinalis* in rat isolated thoracic aorta. *Phytomedicine*, 2008, 15, 1087-1092.

Ferreira A, Proenca C, Serralheiro M, Araujo M. The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108, 31-37.

Grlić Lj. Enciklopedija samoniklog jestivog bilja (II. izdanje). Zagreb, August Cesarec Zagreb, 1990. str. 275.

Haybar H, Javid A, Haghhighizadeh M, Valizadeh E, Mohaghegh S, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 26, 47-52.

Heydari N, Dehghani M, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Effect of *Melissa officinalis* capsule on the mental health of female adolescents with premenstrual syndrome: a clinical trial study. *Int J Adolesc Med Health*, 2018, 0.

HMPC (Committee on herbal medicinal products). Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. European Medicines Agency. London, 2012a.

HMPC (Committee on herbal medicinal products). Assessment report on *Melissa officinalis* L., folium. European Medicines Agency. London, 2012b.

Ibragić S, Salihović M, Tahirović I, Toromanović J. Quantification of some phenolic acids in the leaves of *Melissa officinalis* L. from Turkey and Bosnia. *Bull Chem Technol Bosnia and Herzegovina*, 2014, 42, 47-50.

Jandaghi P, Noroozi M, Ardalani H, Alipour M. Lemon balm: A promising herbal therapy for patients with borderline hyperlipidemia - A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complem Ther Med*, 2016, 26, 136-140.

Javid A, Haybar H, Dehghan P, Haghhighizadeh M, Mohaghegh S, Ravanbakhsh M, Mohammadzadeh A, Bahrololumi S. The effects of *Melissa officinalis* on echocardiography, exercise test, serum biomarkers, and blood pressure in patients with chronic stable angina. *J Herbal Med*, 2018a, 11, 24-29.

Javid A, Haybar H, Dehghan P, Haghhighizadeh M, Mohaghegh S, Ravanbakhsh M, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) in chronic stable angina on serum biomarkers of oxidative stress, inflammation and lipid profile. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018b, 27, 785-791.

Joukar S, Asadipour H, Evaluation of *Melissa officinalis* (lemon balm) effects on heart electrical system. *Res Cardiovasc Med*, 2015, 4, 27013.

Khalaj A, Khani S. Spasmolytic effects of hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* on isolated rat ileum. *J Rep Pharm Sci*, 2018, 7, 260-269.

Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med*, 2004, 66, 607-613.

Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 72, 953-964.

Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley N, Perry E, Wesnes K, Scholey A. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacol*, 2003, 28, 1871-1881.

Khodsooz S, Moshtaghian J, Eivani M. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* (Lemon Balm) in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 20, 4-30.

Kuštrak D. Farmakognozija Fitofarmacija. Zagreb, Golden marketing-Tehnička knjiga, 2005, str. 234-237.

Lemon Balm: An Herb Society of America Guide, <https://www.herbsociety.org>, pristupljeno 22.09.2019.

Lin S, Chou M, Chen W, Lai Y, Lu K, Hao C, Sheen L. A medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175, 266-272.

Lopez V, Martin S, Gomez-Serranillos M, Carretero M, Jager A, Calvo M. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem Res*, 2009, 34, 1955-1961.

Martinelli M, Ummarino D, Giugliano F, Sciorio E, Tortora C, Bruzzese D, De Giovanni D, Rutigliano I, Valenti S, Romano C, Campanozzi A, Miele E, Staiano A. Efficacy of a standardized extract of *Matricariae chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndallized

Lactobacillus acidophilus (HA122) in infantile colic: An open randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29, 13145.

Martins EN, Pessano NT, Leal L, Roos D, Folmer V, Puntel G, Rocha J, Aschner M, Avila D, Puntel R. Protective effect of *Melissa officinalis* aqueous extract against Mn-induced oxidative stress in chronically exposed mice. *Brain Res Bull*, 2012, 87, 74-79.

Mirabi P, Namdari M, Alamolhoda SH, Mojab F. The effect of *Melissa officinalis* extract on the severity of primary dysmenorrhea. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16, 171-177.

Mirabi P, Alamolhoda SH, Yazdkhasti M, Mojab F. The effects of lemon balm on menstrual bleeding and the systemic manifestation of dysmenorrhea. *Iran J Pharm Res*, 2018, 17, 214-223.

Miroliaei M, Khazaei S, Moshkelgosha S, Shirvani M. Inhibitory effects of Lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract on the formation of advanced glycation end products. *Food Chem*, 2011, 129, 267-271.

Moradkhani H, Sargsyan E, Bibak H, Naseri B, Sadat Hosseini Grouh M, Fayazi-Barjin A, Meftahizade H. *Melissa officinalis* L., a valuable medicine plant: A review. *J Med Plant Res*, 2010, 4, 2753-2759.

Nayebi N, Esteghamati A, Meysamie A, Khalili N, Kamalinejad M, Emtiazy M, Hashempur M. The effects of a *Melissa officinalis* L. based product on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blinded controlled clinical trial. *J Complem Integr Med*, 2019, 16, 3, 1-16

Pereira RP, Boligon AA, Appel AS, Fachineto R, Ceron CS, Tanus-Santos JE, Athayde ML, Rocha JBT. Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activity of *Melissa officinalis*. *Ind Crops Prod*, 2014, 53, 34-45.

Perry NSL, Menzies R, Hodgson F, Wedgewood P, Howes MR, Brooker HJ, Wesnes KA, Perry EK. A randomised double-blind placebo-controlled pilot trial of a combined extract of sage, rosemary and melissa, traditional herbal medicines, on the enhancement of memory in normal healthy subjects, including influence of age. *Phytomed*, 2017, 39, 42-48.

Ranjbar M, Salehi A, Rezaeizadeh H, Zarshenas MM, Sadeghniaat-Haghighi K, Mirabzadeh M, Firoozabadi A. Efficacy of a Combination of *Melissa officinalis* L. and *Nepeta*

Menthoides Boiss. & Buhse on Insomnia: A Triple-Blind, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Altern Complement Med*, 2018, 24, 1197-1203.

Sadraei H, Ghannadi A, Malekshahi K. Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions. *Fitoterapia*, 2003, 74, 445-452.

Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine*, 2008, 15, 734-740.

Sepand MR, Soodi M, Hajimehdipoor H, Soleimani M, Sahraei E. Comparison of neuroprotective effects of *Melissa officinalis* total extract and its acidic and non-acidic fractions against a beta-induced toxicity. *Iran J Pharm Res*, 2013, 12, 415-423.

Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188, 204-228.

Soodi M., Naghdi N., Hajimehdipoor H., Choopani S., Sahraei E. Memory-improving activity of *Melissa officinalis* extract in naive and scopolamine-treated rats. *Res Pharm Sci*, 2014, 9, 107-114.

Takeda H, Tsuji M, Inazu M, Egashira T, Matsumiya T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. *Eur J Pharmacol*, 2002, 449, 261-267.

Ulbricht C, Brendler T, Gruenwald J, et al. Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother*, 2005, 5, 71-114.

Waite L. Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Austral Prescr*, 2015, 38, 60-63.

Watson K, Hatcher D, Good A. A randomised controlled trial of Lavender (*Lavandula angustifolia*) and Lemon Balm (*Melissa officinalis*) essential oils for the treatment of agitated behaviour in older people with and without dementia. *Complement Ther Med*, 2019, 42, 366-373.

Weidner C, Wowro S, Freiwald A, Kodelja V, Abdel-Aziz H, Kelber O, Sauer S. Lemon balm extract causes potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects in insulin-resistant obese mice. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58, 903-907.

Zarei A, Ashtiyani SC, Taheri S, Rasekh F. Comparison between effects of different doses of *Melissa officinalis* and atorvastatin on the activity of liver enzymes in hypercholesterolemia rats. *Avicenna J Phytomed*, 2014, 4, 15-23.

Zeraatpishe A, Oryan S, Bagheri MH, Pilevarian AA, Malekirad AA, Baeeri M, Abdollahi M. Effects of *Melissa officinalis* L. on oxidative status and DNA damage in subjects exposed to long-term low-dose ionizing radiation. *Toxicol Ind Health*, 2010, 27, 205-212.

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

Matičnjak (*Melissa officinalis* L.) ima dugo i široku tradicionalnu uporabu u Europi, Bliskom Istoku i na Mediteranu. Provedena znanstvena istraživanja ukazuju na njegov terapijski potencijal u smanjenju simptoma i liječenju šećerne bolesti tipa 2, dislipidemije, anksioznosti, depresije i poremećaja spavanja, primarne dismenoreje i predmenstrualnog sindroma. Matičnjak pokazuje izrazita antioksidacijska svojstva koja se pripisuju polifenolima u biljci. Dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija zbog čega se danas sve više istražuje njegov učinak kod pacijenata oboljelih od Alzheimerove bolesti. Tradicionalno se koristi i za topikalno liječenje infekcija herpesom, a suvremena istraživanja su potvrdila antivirusnu aktivnost biljne vrste. Zbog još uvijek ograničenih podataka, i dalje se istražuje djelovanje matičnjaka na zdravlje čovjeka te mehanizmi njegovog djelovanja i potencijalne nuspojave. Danas se preparati od matičnjaka mogu naći u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama kao biljni lijekovi te dodaci prehrani.

Lemon balm (*Melissa officinalis* L.) has a long and widespread traditional use in Europe, the Middle East and the Mediterranean. Conducted research showed its therapeutic potential in reducing symptoms and treating type 2 diabetes, dyslipidemia, anxiety, depression and sleep disorders, primary dysmenorrhea and premenstrual syndrome. Lemon balm shows a pronounced antioxidant property attributed to polyphenols in plants. It also improves cognitive function. It's traditionally used for topical treatment of herpes infection, and modern research has confirmed the antiviral activity of plant species. Due to the still limited data, more research is being done to investigate the effects of lemon balm on human health as well as its mechanisms of action and potential side effects. Today, lemon balm can be found in pharmacies and special dispensaries as a herbal drug and dietary supplement.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakognoziju  
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb,  
Hrvatska

Diplomski rad

### Fitoterapijski potencijal matičnjaka – *Melissa officinalis* L.

Ivana Vlahušić

#### SAŽETAK

Matičnjak (*Melissa officinalis* L.) ima dugo i široku tradicionalnu uporabu u Europi, Bliskom Istoku i na Mediteranu. Provedena znanstvena istraživanja ukazuju na njegov terapijski potencijal u smanjenju simptoma i liječenju šećerne bolesti tipa 2, dislipidemije, anksioznosti, depresije i poremećaja spavanja, primarne dismenoreje i predmenstrualnog sindroma. Matičnjak pokazuje izrazita antioksidacijska svojstva koja se pripisuju polifenolima u biljci. Dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija zbog čega se danas sve više istražuje njegov učinak kod pacijenata oboljelih od Alzheimerove bolesti. Tradicionalno se koristi i za topikalno liječenje infekcija herpesom, a suvremena istraživanja su potvrdila antivirusnu aktivnost biljne vrste. Zbog još uvijek ograničenih podataka, i dalje se istražuje djelovanje matičnjaka na zdravlje čovjeka te mehanizmi njegovog djelovanja i potencijalne nuspojave. Danas se preparati od matičnjaka mogu naći u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama kao biljni lijekovi te dodaci prehrani.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 38 stranica, 6 slika, 2 tablice i 61 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Matičnjak, *Melissa officinalis*, fitoterapija

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Biljana Blažeković**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Bival Štefan**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacognosy  
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Phytotherapeutic potential of lemon balm – *Melissa officinalis* L.

Ivana Vlahušić

#### SUMMARY

Lemon balm (*Melissa officinalis* L.) has a long and widespread traditional use in Europe, the Middle East and the Mediterranean. Conducted research showed its therapeutic potential in reducing symptoms and treating type 2 diabetes, dyslipidemia, anxiety, depression and sleep disorders, primary dysmenorrhea and premenstrual syndrome. Lemon balm shows a pronounced antioxidant property attributed to polyphenols in plants. It also improves cognitive function. It's traditionally used for topical treatment of herpes infection, and modern research has confirmed the antiviral activity of plant species. Due to the still limited data, more research is being done to investigate the effects of lemon balm on human health as well as its mechanisms of action and potential side effects. Today, lemon balm can be found in pharmacies and special dispensaries as a herbal drug and dietary supplement.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 38 pages, 6 figures, 2 tables and 62 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Lemon balm, *Melissa officinalis*, phytotherapy

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Biljana Blažeković, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Bival Štefan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: rujan 2019.