

## اثر آلودگی خاک‌ها به فلزات سنگین بر تولید گیاهان دارویی

حمایت عسگری لجایر<sup>۱</sup>، نصرت اله نجفی و ابراهیم مقیسه

دانشجوی دکتری گروه علوم و مهندسی خاک دانشگاه تبریز.

[h-asgari@tabrizu.ac.ir](mailto:h-asgari@tabrizu.ac.ir)

دانشیار گروه علوم و مهندسی خاک دانشگاه تبریز.

[n-najafi@tabrizu.ac.ir](mailto:n-najafi@tabrizu.ac.ir)

استادیار پژوهشکده کشاورزی هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای.

[emoghiseh@nrcam.org](mailto:emoghiseh@nrcam.org)

\*دریافت: تیر ۱۳۹۳ و پذیرش: اسفند ۱۳۹۳

### چکیده

بررسی‌های سازمان بهداشت جهانی نشان داده‌است، در سال‌های اخیر استفاده از داروهای گیاهی به‌طور چشمگیری در سراسر جهان افزایش یافته‌است. با گسترش محبوبیت و تجارت گیاهان دارویی، سلامت، امنیت و کیفیت مواد خام گیاهان دارویی و محصولات فرآوری‌شده آنها به یک نگرانی عمده سازمان‌های جهانی تبدیل شده‌است. آلودگی‌های زیست محیطی، از جمله فلزات سنگین یکی از معیارهای کنترل کیفیت گیاهان دارویی و محصولات فرآوری‌شده آنها می‌باشند. تحقیقات مختلف نشان داده‌است، غلظت فلزات سنگین در گیاهان دارویی به محیط رشد آنها، نوع گونه گیاهی، شرایط خشک کردن، ذخیره‌سازی، حمل و نقل و فرآوری آنها بستگی دارد. آلودگی محیط رشد گیاهان دارویی به فلزات سنگین ممکن است با تحت تاثیر قرار دادن مسیر زیست‌ساختی متابولیت‌های ثانویه، باعث تغییرات قابل توجه در کمیت و کیفیت این متابولیت‌ها شوند. سازمان بهداشت جهانی حداکثر مقدار مجاز کادمیوم، آرسنیک و سرب برای گیاهان دارویی را به ترتیب ۰/۳، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم اعلام کرده‌است. حتی برخی عناصر دیگر مانند مس، روی، منگنز، مولیبدن و نیکل در سطوح بالا می‌توانند سمی باشند ولی سازمان بهداشت جهانی تا به امروز محدودیت خاصی برای این عناصر اعمال نکرده است. با توجه به افزایش استفاده از کودهای شیمیایی، سموم و آفت‌کش‌های مختلف برای افزایش عملکرد محصولات کشاورزی از یک طرف و توسعه شهرنشینی و فعالیت‌های صنعتی و همچنین مکان برداشت نامعلوم گیاهان دارویی در ایران، عدم نظارت و نبود مقررات ملی برای جمع‌آوری گیاهان وحشی (طبیعی) و احتمال جمع‌آوری از مکان‌های آلوده به فلزات سنگین، ممکن است در مواردی این عناصر در گیاهان دارویی انباشته شوند. اقدامات نظارتی کافی و کنترل کیفیت گیاهان دارویی و محصولات فرآوری شده آنها در کشور باید انجام شود. مقاله حاضر به بررسی اثر آلودگی فلزات سنگین بر تولید گیاهان دارویی و فرآورده‌های آنها می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: آلودگی خاک، فلزات سنگین، گیاهان دارویی، کنترل کیفیت.

## مقدمه

محصولات، افزایش غلظت آنها در تولیدات کشاورزی و آسیب به سلامت انسان از طریق ورود به زنجیره غذایی شود (کانتی و همکاران، ۲۰۰۶؛ لی و همکاران، ۲۰۰۶) موارد گوناگونی از آلودگی به فلزات سنگین در گیاهان دارویی و پتانسیل بالای این گیاهان در جذب و انتقال فلزات سنگین به بخش‌های قابل استفاده به‌وسیله محققان مختلف گزارش شده است (زلج‌ازکوف و همکاران، ۲۰۰۶؛ زلج‌ازکوف و همکاران، ۲۰۰۸؛ پای و هیمت، ۲۰۱۰؛ جی جورجوا و همکاران، ۲۰۱۰؛ چایارات و همکاران، ۲۰۱۱؛ پراساد و همکاران، ۲۰۱۱؛ ابراهیم و همکاران، ۲۰۱۲).

همچنین مشخص شده است که آلودگی گیاهان دارویی و فرآورده‌های آنها با فلزات سنگین ممکن است در طول کشت (آب، خاک و هوای آلوده)، فرآوری (آلودگی ناخواسته یا غیرعمدی به هنگام خشک کردن، ذخیره‌سازی، حمل و نقل، نگهداری و تولید محصولات فرآوری شده)، یا افزودن عمدی به فرآورده‌های گیاهی در طب سنتی هند و چین با ادعای خواص درمانی آنها انجام شود (دنهولم، ۲۰۱۰). با توجه به افزایش روزافزون استفاده از فرآورده‌های گیاهی در کشور، تحقیقات کافی در مورد آلودگی‌های شیمیایی از جمله فلزات سنگین در این گیاهان و فرآورده‌های آنها انجام نشده است (صدیق‌آرا و همکاران، ۱۳۸۹).

به‌طور مکرر عوارض جانبی جدی برای بیمارانی که از داروهای گیاهی استفاده کرده‌اند گزارش شده است که عمده این عوارض مربوط به وجود فلزات سنگین در این داروها بوده است (اصغری و همکاران، ۱۳۸۶). لذا، باید مراقب بود که گیاهان دارویی آلوده، به زنجیره غذایی انسان وارد نشوند. به‌طور کلی در ایران با توجه به افزایش روند توسعه صنعتی در برنامه‌های ساخت، احداث صنایع و کارخانه‌های مختلف و مسئله ترافیک از سویی و فعالیت‌های کشاورزی از قبیل قارچ‌کش‌های حاوی جیوه، حشره‌کش‌های آرسنیک و سرب و کودهای حاوی کادمیوم و نیز قابلیت بالقوه

امروزه یکی از مسائل زیست‌محیطی آلوده شدن خاک زیرکشت گیاهان مختلف به فلزات سنگین می‌باشد. فلزات سنگین به‌عنوان فلزاتی با عدد اتمی بالاتر از ۲۰ و چگالی بالاتر از پنج گرم بر سانتی‌متر مکعب تعریف شده‌اند (آلوی، ۲۰۱۰). تعدادی از آنها (مس، روی، نیکل، مولیبدن، منگنز و آهن) عناصر کم‌مصرف ضروری هستند که در رشد طبیعی، واکنش‌های اکسایش-کاهش، انتقال الکترون و بسیاری از فرآیندهای متابولیکی دیگر شرکت می‌کنند، ولی مقدار اضافی آن‌ها در خاک‌ها موجب اختلالات متابولیکی و بازدارندگی رشد در بیشتر گونه‌های گیاهی می‌شود. تعدادی دیگر از آنها مانند سرب، کادمیوم، کروم و جیوه غیرضروری بوده و حتی در غلظت‌های کم نیز برای گیاهان سمی هستند (سباستیانی و همکاران، ۲۰۰۴؛ رویو و همکاران، ۲۰۱۲). تغییرات مکانی فلزات سنگین در خاک‌های سطحی کشاورزی ممکن است تحت تأثیر مواد مادری خاک و فعالیت‌های انسانی باشد. به عبارت دیگر، این فلزات به‌طور طبیعی و از منابع غیرانسانی مانند هوازدگی سنگ مادر در خاک وجود دارند (غیائی و همکاران، ۲۰۱۰)، اما بر اثر فعالیت‌های انسانی نیز به خاک افزوده می‌شوند (سرما و همکاران، ۲۰۱۱).

درحقیقت فعالیت‌های انسانی مانند توسعه صنایع، ذوب فلزات، استخراج معادن، مصرف کودهای شیمیایی حاوی فلزات سنگین ممکن است منجر به تجمع بیشتر فلزات سنگین در خاک شود (مگاتلی و همکاران، ۲۰۰۹). یون‌های فلزات سنگین زمانی که در مقادیر زیاد در محیط وجود داشته باشند به‌وسیله ریشه گیاهان جذب و به اندام‌های هوایی منتقل شده و موجب اختلال در سوخت‌وساز گیاه و کاهش رشد می‌شوند (لی و همکاران، ۲۰۱۰). علاوه بر این، وجود مقادیر زیاد فلزات سنگین در خاک یک تهدید جدی می‌باشد زیرا ممکن است سبب تخریب ساختمان خاک، کاهش فعالیت‌های زیستی و حاصلخیزی خاک، کاهش عملکرد، افت کیفیت

گیاهان دارویی و محصولات فرآوری شده آنها بود (دیدریچز، ۲۰۰۶). بنابراین، به دلیل سهم بزرگ گیاهان دارویی و محصولات آنها در بازارهای دارویی جهان باید توجه ویژه‌ای به کیفیت، سلامت و کارایی آنها داشت. در- حال حاضر در سراسر جهان چندین دارونامه در رابطه با گیاهان دارویی و محصولات گیاهی مرتبط با آنها مانند دارونامه آمریکا، اروپا، انگلستان و ایتالیا وجود دارد. همچنین چارچوب‌های قانونی در سطح ملی و منطقه‌ای در کشورهای مختلف تهیه و تنظیم شده‌است (سرما و همکاران، ۲۰۱۱).

با این حال، به دلیل نبود استاندارد جهانی و وجود چارچوب‌های قانونی ملی، اختلاف بسیار زیادی بین کشورها از نظر تعهد به رعایت ایمنی و کیفیت محصولات گیاهان دارویی وجود دارد (دیدریچز، ۲۰۰۶). قبل از سال ۱۹۹۸ تنها ۱۴ کشور عضو سازمان بهداشت جهانی (WHO) مقررات مربوط به محصولات گیاهان دارویی داشتند ولی این تعداد در سال ۲۰۰۳ به ۵۳ کشور عضو افزایش یافت و ۴۹ درصد کشورهای بدون مقررات در این زمینه اعلام کردند که مقررات در حال تدوین و نگارش هستند (سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۰۵).

کشورهای مختلف از جمله کانادا، چین، مالزی، سنگاپور و تایلند دستورالعمل‌های خود را برای اطمینان از سطوح کم فلزات سنگین در مواد گیاهان دارویی<sup>۲</sup> و محصولات گیاهی تکمیل شده<sup>۳</sup> گسترش داده‌اند (جدول ۱) (سازمان بهداشت جهانی، ۱۹۹۶؛ سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۰۵؛ کوسالک و همکاران، ۲۰۰۹). لازم به ذکر است منظور از مواد گیاهی در مورد گیاهان دارویی علاوه بر مواد گیاهی خام<sup>۴</sup> شامل عصاره‌های تازه گیاهی، روغن‌ها، اسانس‌ها، رزین‌ها، صمغ‌ها و پودرهای خشک این گیاهان می‌باشند، و منظور از مواد گیاهی تکمیل شده به فرآوری ساخته شده گیاهی از یک یا چند گیاه گفته می‌شود (سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۰۰). در حال حاضر ایران

مناسب در زمینه توسعه کشاورزی در اکثر مناطق و خصوصاً در استان‌های شمالی و شمال غربی کشور، آلودگی عمومی محیط زیست و خاک‌های مناطق مزبور به انواع آلاینده‌ها از جمله فلزات سنگین افزایش یافته‌است (اصغری و همکاران، ۱۳۸۶؛ عموشی و همکاران، ۱۳۹۱؛ قادریان و همکاران، ۲۰۱۲؛ کرباسی و همکاران، ۲۰۱۴). در ایران گیاهان دارویی اغلب از بین گیاهان خودرو (طبیعی) و مکان‌های معمولاً نامعلوم از طبیعت جمع‌آوری شده، و به دلیل امکان برداشت از مکان‌های آلوده احتمال به خطر افتادن سلامت و ایمنی مصرف کنندگان وجود- دارد. بنابراین، ارزیابی دوره‌ای از گیاهان مورد استفاده برای طب سنتی باید ترویج شود تا از کیفیت گیاهان و امنیت استفاده از آنها اطمینان حاصل شود. لذا، در این بررسی سعی شد منابع مختلف آلودگی فلزات سنگین در گیاهان دارویی، اثر این فلزات بر کیفیت گیاهان دارویی و استانداردهای بین‌المللی موجود در زمینه مقدار فلزات سنگین در این گیاهان بحث و بررسی شود.

## استانداردهای بین‌المللی فلزات سنگین در گیاهان دارویی و محصولات آنها

در سال‌های اخیر استفاده از طب سنتی به‌ویژه گیاه‌درمانی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه افزایش قابل توجهی داشته که از جمله علل آن می‌توان تبلیغات، طبیعی و بی‌ضرر بودن و عوارض جانبی کم آنها اشاره نمود. متأسفانه همزمان با گرایش به سمت طب سنتی و گیاه‌درمانی، گزارش‌های مربوط به اثرات منفی استفاده از طب گیاهی نیز افزایش یافته‌است که یکی از مهمترین دلایل این امر، کیفیت پایین مواد اولیه گیاهی می‌باشد. تاکنون توجه کمی به کیفیت و سلامت مواد اولیه گیاهان دارویی می‌شد ولی با گسترش محبوبیت و تجارت گیاهان دارویی، امنیت محصولات گیاهان دارویی و مخصوصاً کیفیت زیست‌محیطی آنها به یک نگرانی عمده سازمان‌های جهانی تبدیل شده است (سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۰۵)؛ به طوری که سلامت، امنیت و کیفیت، ویژگی اصلی بیانیه سازمان بهداشت جهانی در رابطه با

<sup>2</sup>- Herbal material

<sup>3</sup>- Finishedherbal products

<sup>4</sup>-Herbs

گیاهان دارویی در ایران معمولاً از بین گیاهان خودرو جمع‌آوری و به صورت دم‌کرده و یا جوشانده استفاده می‌شود. مقدار گیاهان دارویی استفاده شده برای تهیه دم‌کرده‌ها و جوشانده‌ها حتی در صورت چندین بار مصرف در روز از چند گرم تجاوز نخواهد کرد. لذا به دلیل مصرف اندک، خطر زیادی مصرف کنندگان این گیاهان به صورت دم‌کرده و جوشانده را تهدید نمی‌کند. علاوه بر مصرف دم‌کرده‌ها و جوشانده‌ها، برخی گیاهان دارویی مصرف تازه‌خوری دارند و در این روش، مقدار گیاهان دارویی مصرف شده به مراتب بیشتر از دم‌کرده و جوشانده می‌باشد. به همین دلیل، احتمال به خطر افتادن سلامت و ایمنی مصرف کنندگان وجود دارد و به علت جمع‌آوری گیاهان دارویی از مکان‌های نامعلوم از طبیعت و امکان برداشت از مکان‌های آلوده و نبود استاندارد ملی برای فلزات سنگین در این گیاهان، حتی الامکان باید از مکان‌های عاری از فلزات سنگین برداشت شوند.

#### اثر فلزات سنگین بر متابولیت‌های ثانویه

گیاهان دارویی به دلیل وجود ترکیباتی به نام متابولیت‌های ثانویه در برخی از گونه‌ها و خانواده‌های خاص، از گیاهان غیردارویی متمایز شده‌اند. این گیاهان ترکیبات آلی زیاد با آرایش متنوعی تولید می‌کنند که به نظر می‌رسد هیچ کارکرد مستقیمی در رشد و نمو گیاهان ندارند و برای تداوم حیات چندان یا به‌طور مطلق ضروری نیستند.

به این مواد در اصطلاح متابولیت‌های ثانویه یا تولیدات ثانویه گفته می‌شود (امیدبیگی، ۱۳۸۸؛ کافی و همکاران، ۱۳۸۸). میزان این ترکیبات ثانویه اغلب کم (کمتر از یک درصد وزن ماده خشک)، وزن مولکولی آنها معمولاً پایین (کمتر از ۱۵۰ کیلودالتون) بوده و تاکنون حدود ۱۰۰ هزار متابولیت ثانویه شناسایی شده‌اند و هنوز هم تعداد بیشتری در حال اضافه شدن و بررسی هستند.

هیچ دستورالعمل ملی برای فلزات سنگین در گیاهان دارویی ندارد (سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۰۵). با این توضیحات تنظیم مقررات مربوط به کیفیت بالای گیاهان دارویی و محصولات مرتبط با آنها در سطح جهانی مورد نیاز می‌باشد تا در دارونامه‌ها به اشتراک گذاشته شود (کوسالک و همکاران، ۲۰۰۹). سازمان بهداشت جهانی (۱۹۹۸ و ۲۰۰۵) حداکثر مقدار مجاز کادمیوم، آرسنیک و سرب برای گیاهان دارویی را به ترتیب ۰/۳، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم اعلام کرده‌است. حتی برخی عناصر مانند مس، روی، منگنز، مولیبدن و نیکل در سطوح بالا می‌توانند سمی باشند ولی سازمان بهداشت جهانی تا به امروز محدودیت خاصی برای این عناصر در گیاهان دارویی اعمال نکرده‌است.

حداکثر مقدار فلزات در گیاهان دارویی همچنین می‌تواند بر اساس مصرف موقتی قابل تحمل<sup>۵</sup> (PTI) که مقادیر آن توسط سازمان بهداشت جهانی و یا سازمان خواروبار و کشاورزی (FAO) تعیین شده‌است، استفاده شود. این دو سازمان به‌طور مشترک سطوح مجاز از فلزات سمی که می‌تواند در یک هفته استفاده شود را به‌عنوان مصرف موقت قابل تحمل هفتگی<sup>۶</sup> (PTWI) ارائه داده‌اند.

طبق گزارش این سازمان‌ها لفظ هفتگی برای تاکید بر اهمیت محدود کردن مصرف بیش از یک دوره برای چنین موادی استفاده می‌شود. مصرف موقت قابل تحمل هفتگی برای جیوه، آرسنیک، سرب و کادمیوم به ترتیب برابر با ۵، ۱۵، ۲۵ و ۷ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. همچنین به گزارش این سازمان حداقل و حداکثر مقدار مورد نیاز در رژیم غذایی روزانه برای مس ۰/۰۵ تا ۰/۰۵ و روی ۰/۳ تا ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد (کوسالک و همکاران، ۲۰۰۹).

با استناد به مطالب ذکر شده، می‌توان بیان نمود که استانداردهای سازمان بهداشت جهانی و یا کشورهای مختلف براساس مقدار فلزات سنگین بر واحد جرم (کیلوگرم) وزن ماده خشک گیاهان دارویی می‌باشد.

<sup>۵</sup>- Provisional tolerable intake

<sup>۶</sup>- Provisional tolerable weekly intake

به‌عنوان دارو، علف‌کش‌های زیستی، عوامل طعم دهنده، و تجمع متابولیت‌های ثانویه در گیاهان می‌تواند بسیار مفید باشد. به هر حال، مطالعات اندکی درباره اثر فلزات سنگین بر کمیت و کیفیت متابولیت‌های ثانویه و ترکیبات فعال گیاهان دارویی انجام شده‌است (نسیم و همکاران، ۲۰۱۰). نمونه‌هایی از تحقیقات انجام یافته در جدول (۲) آورده شده‌است. تنش کروم باعث افزایش تولید اژونول، ترکیب غالب اسانس ریحان (افزایش ۱۵، ۲۵، ۱۷ و ۴ درصد اژونول به‌ترتیب در تیمار ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار کروم) می‌شود. به‌طور مشابه ترکیبات فعال دارویی فیلانتین و هیپوفیلانتین در سطح خاصی از تنش کادمیوم در گیاه دارویی فیلانتوساماروس (*Phyllanthus amarus* Schum & Thonn) و ترکیب دایازجین در حضور مس در گیاه *Dioscorea bulbifera* L افزایش یافت. در تضاد با این گزارشات، آلودگی فلزات سنگین در هوا و خاک در فاصله ۴۰۰ متری از منبع آلودگی (کارخانه ذوب فلزات غیر آهنی) عملکرد اسانس گیاهان دارویی نعناع فلفلی (*Mentha piperita* L.) و نعناع صحرایی (*Mentha arvensis* L.) بیشتر از ۱۴ درصد نسبت به شاهد کاهش داشت، در مقابل در همان فاصله از منبع آلودگی هیچ کاهش عملکردی در اسطوخودوس ثبت نشد. همچنین در این فاصله مقدار اسانس و کیفیت آن کاهش نیافت (زلجاکوف و همکاران، ۱۹۹۶). با توجه به مطالب ارائه شده مشاهده می‌شود که تولید برخی متابولیت‌های ثانویه در شرایط تنش فلزات سنگین افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر، تنش فلزات سنگین از طریق القای پاسخ‌های دفاعی موجب تحریک مسیر بیوستنز (الیستور) و انباشت متابولیت‌های ثانوی می‌شود.

به‌طور کلی، الیستورهای مورد استفاده برای تحریک تولید متابولیت‌های ثانویه شامل الیستورهای زیستی مانند پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، قطعات دیواره سلول قارچ‌ها (مانند کیتین، کیتوزان)، گیاهان (سلولز و پکتین) و ریزجانداران (کتین و گلوکان) (واسکانسلو و بلوند، ۲۰۰۷) و الیستورهای غیرزیستی

(اکسامان-کالدنتری و اینزه، ۲۰۰۴). متابولیت‌های ثانویه رنگ‌های طبیعی، سم‌ها، مواد توهم‌زا (مانند کوکائین، هروئین و مورفین) و عطرها مورد استفاده قرار گرفته‌اند (مزید و همکاران، ۲۰۱۱). مسیر زیست‌ساختی متابولیت‌های ثانویه با متابولیت‌های اولیه مرتبط می‌باشد. متابولیت‌های ثانویه معمولاً بر اساس منشأ زیست‌ساختی به سه گروه مهم شامل ترپن‌ها، فنول‌ها و ترکیبات نیتروژن‌دار تقسیم می‌شوند (بورگارد و همکاران، ۲۰۰۱). ترپن‌ها یا ترپنوئیدها بزرگترین گروه متابولیت‌های ثانویه به‌شمار می‌روند که عموماً غیرقابل‌حل در آب هستند. نکته مشترک موجود در ساختار کلیه ترپن‌ها وجود واحدهای پنج کربنی مشابه در تمام آنهاست که به واحد-های ایزوپرن مشهورند (سیلواستره و گندینی، ۲۰۰۸). از متابولیت‌های ثانویه نیتروژن‌دار می‌توان به آلکالوئیدها و گلیکوزیدهای سیانوژنی و از ترکیبات فنولی می‌توان اسیدهای فنولی، آنتوسیانین‌ها، آنتوسیانیدین‌ها و لیگنین‌ها را نام برد (اسماعیل زاده و شریفی، ۱۳۹۲).

تمام متابولیت‌های ثانویه گیاهی اگرچه اساساً با هدایت فرایندهای ژنتیکی ساخته می‌شوند، اما ساخت آن به‌طور آشکاری تحت تأثیر عوامل مختلف محیطی قرار می‌گیرد (نقدی بادی و همکاران، ۱۳۹۰). از مهم‌ترین عوامل محیطی که تأثیر بسیار عمده‌ای بر رشد گیاهان دارویی و کمیت و کیفیت متابولیت‌های ثانویه آنها می‌گذارد، می‌توان به شرایط رشدی، اقلیم، عناصر غذایی و فلزات سنگین اشاره نمود (هیوود، ۲۰۰۲؛ فیگارودو و همکاران، ۲۰۰۸). مطالعات نشان می‌دهد که در شرایط تنش فلزات سنگین برخی از این متابولیت‌های ثانویه به میزان قابل‌توجهی در گیاه افزایش می‌یابد (رای و همکاران، ۲۰۰۵؛ علی و همکاران، ۲۰۰۶؛ سینها و همکاران، ۲۰۰۶؛ ترلیینی و همکاران، ۲۰۰۶). با توجه به اهمیت این ترکیب‌ها و کاربرد فراوانی که در زندگی بشر دارند و از طرفی شرایط تنش فلزات سنگینی که در کشور به‌دلیل توسعه صنعتی، ترافیک و سایر منابع وجود دارد، بررسی وجود ارتباط بین تنش‌های فلزات سنگین با تولید

بود که با وجود تمام مشکلات و محدودیت‌ها و شرایط سخت و شکننده اکولوژیکی مناطق آلوده به فلزات سنگین، برخی گیاهان دارویی به‌عنوان یک جایگزین مناسب برای تولید، کشت و کار و تولید عملکردهای بالاتر متابولیت‌های ثانویه در این اراضی مطرح شوند.

مانند عوامل تنش‌ی شامل فلزات سنگین، اشعه ماوراء بنفش، برخی از ترکیبات شیمیایی مانند جاسمونیک اسید، سالیسیلیک اسید و غیره می‌باشد (ماتکووسکی، ۲۰۰۸). با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات متعددی که در دنیا در مورد اثر فلزات سنگین بر تحریک تولید متابولیت‌های ثانویه گیاهان دارویی مختلف انجام شده می‌توان امیدوار

جدول ۱- نمونه‌هایی از محدودیت‌های ملی و سازمان بهداشت جهانی برای فلزات سنگین در تولیدات گیاهان دارویی

نام کشور	مواد گیاهی (خام یا فرآوری)	آرسنیک (As)	سرب (Pb)	کادمیوم (Cd)	کروم (Cr)	جیوه (Hg)	مس (Cu)
کانادا	مواد گیاهی	۵	۱۰	۰/۳	۲	۰/۲	
	محصولات گیاهی تکمیل شده	۰/۰۱	۰/۰۲	۰/۰۰۶	۰/۰۲	۰/۰۲	
آلمان	مواد گیاهی	۵	۵	۰/۲		۰/۱	
چین	مواد گیاهی	۲	۱۰	۱		۰/۵	
مالزی	محصولات گیاهی تکمیل شده	۵	۱۰			۰/۵	
سنگاپور	محصولات گیاهی تکمیل شده	۵	۲۰			۰/۵	۱۵۰
تایلند	مواد گیاهی	۴	۱۰	۰/۳			
	محصولات گیاهی تکمیل شده						
دارونامه ایتالیا	مواد گیاهی		۵	۰/۵		۰/۳	
دارونامه اروپا	مواد گیاهی		۵	۰/۵		۰/۱	
سازمان بهداشت جهانی	مواد گیاهی	۱	۱۰	۰/۳			

تمامی اعداد بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم به استثناء محصولات گیاهی تکمیل شده کانادا بر حسب میلی‌گرم بر روز می‌باشد

جدول ۲- نمونه‌هایی از اثر تنش فلزات سنگین بر تولید متابولیت‌های ثانویه

مرجع	یافته‌های اصلی مربوط به متابولیت‌های ثانویه	گونه گیاهی
مورچ و همکاران، ۲۰۰۳	در حضور نیکل، از دست رفتن کامل توانایی تولید و تجمع هایپرفورین و کاهش ۲۰-۱۵ برابر در غلظت هایپرسین و پسودوهایپرسین	<i>Hypericum perforatum</i> L.
تریلینی و همکاران، ۲۰۰۶	در حضور کروم، افزایش میزان هایپرسین کل	<i>Hypericum perforatum</i> L.
رای و همکاران، ۲۰۰۴	تنش کروم، افزایش تولید آژونول	<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.
پراساد و همکاران، ۲۰۱۱	افزایش کادمیوم، کروم و سرب، کاهش میزان لینالول و افزایش میزان متیل چاویکول	<i>Ocimum basilicum</i> L.
سینها و ساکسنا، ۲۰۰۶	افزایش آهن در محیط رشد، افزایش میزان باکوسید A	<i>Bacopa monnieri</i> L.
علی و همکاران، ۲۰۰۶	تنش مس، افزایش ترکیبات فنولی و لیگنین	Panax ginseng
دی و دی، ۲۰۱۱	کادمیوم و کبالت باعث افزایش تولید دایازجین ولی کروم و نیکل بازدارنده تولید آن	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.
نارولا و همکاران، ۲۰۰۵	حضور مس باعث تحریک تولید دایازجین	<i>Dioscorea bulbifera</i> L.
رای و همکاران، ۲۰۰۵	تنش کادمیوم باعث افزایش تولید فیلاتنتین و هیپوفیلاتنتین	Phyllanthus amarus Schum&Thonn

### فلزات سنگین در گیاهان دارویی و محصولات آن‌ها

آلودگی در محصولات گیاهان دارویی می‌تواند ناشی از افزودن عمدی این فلزات به داروهای گیاهی در طب سنتی چین و هند با ادعای خواص درمانی آنها انجام شود (ارنست و کن، ۲۰۰۱؛ گوگتای و همکاران، ۲۰۰۲). به‌عنوان مثال در طب سنتی چین، در یک آماده

مطالعات فراوانی برای تعیین مقدار فلزات سنگین در گیاهان دارویی و محصولات آن‌ها انجام شده- است (استریت و همکاران، ۲۰۰۸؛ بای و هیمت، ۲۰۱۰؛ عنان و همکاران، ۲۰۱۰؛ ابراهیم و همکاران، ۲۰۱۲).

علاوه بر این گزارش شده است که آلودگی فرآورده‌های گیاهی می‌تواند ناشی از آلودگی مواد خام گیاهی به فلزات سنگین به دلیل رشد در خاک‌های آلوده، آلودگی در مرحله ساخت این ترکیبات (به‌عنوان مثال استفاده از ظروف فلزی مانند سرب و آزاد شدن سرب به داخل ترکیبات) صورت گیرد (گوکتای و همکاران، ۲۰۰۲؛ چان، ۲۰۰۳). در ایران با توجه به افزایش روزافزون استفاده از گیاهان دارویی و فرآورده‌های آنها، متأسفانه تحقیقات کافی در مورد آلودگی این فرآورده‌ها صورت نگرفته است. جز در یک مورد اصغری و همکاران (۱۳۸۶) آلودگی جیوه، سرب و کادمیوم را در داروهای گیاهی (۱۰ قطره خوراکی گیاهی خریداری شده از بازار) مورد بررسی قرار دادند. آنان گزارش دادند که مقادیر سرب، جیوه و کادمیوم موجود در قطره‌های خوراکی مورد مطالعه متفاوت بود. وجود کادمیوم و سرب در اکثر نمونه‌ها و وجود جیوه در سه نمونه از ۱۰ نمونه مورد تأیید قرار گرفت، اما هیچ‌یک از نمونه‌های تجزیه شده دارای مقادیر غیرمجاز از این فلزات نبودند.

با توجه به مطالب ذکر شده می‌توان بیان نمود که اولاً گزارشی در ایران در زمینه آلودگی داروهای طب سنتی به فلزات سنگین وجود ندارد، شاید یکی از دلایل این امر عدم استفاده از فلزات سنگین در طب سنتی ایران برخلاف طب سنتی چین و هند با ادعای خواص درمانی آنها است. لذا، لازم است بازرسی و تحقیقات علمی درباره استفاده و عدم استفاده از این فلزات در طب سنتی ایران انجام شود. ثانیاً هیچ گونه بازرسی و تحقیقی در مورد آلودگی مواد خام گیاهان دارویی موجود در بازار و مورد استفاده عموم مردم نیز انجام نشده است. بنابراین، در صورت استفاده از فلزات سنگین در طب سنتی ایران با ادعای خواص درمانی (که البته گزارشی در این خصوص وجود ندارد)، آلودگی گیاهان دارویی موجود در بازار به فلزات سنگین و دیگر آلاینده‌ها، ممکن است سلامت و بهداشت عمومی مردم را در معرض خطر قرار دارد.

سازی گیاهی مخصوص به نام سیناباریس (Cinnabaris)، کالوملاس (Calomelas)، هایدرارجرای اکسیدوم روبروم (*hydrargyri oxydum rubrum*) به ترتیب از سولفید جیوه، کلرید جیوه و اکسید جیوه استفاده می‌شود (ارنست و کن، ۲۰۰۱). همچنین در طب سنتی هند که با نام آیورودا شناخته می‌شود؛ بهاسما (Bhasma) دارای فرمول گیاه - مواد معدنی یا گیاه - فلز می‌باشد. در فرمول بهاسما عمدتاً از فلزات سرب، جیوه، آرسنیک، کادمیوم، آهن، طلا، نقره، منگنز، مس و روی استفاده می‌شود (سنتیل کومار، ۲۰۱۱). گزارشات فراوانی در رابطه با آلودگی فرآورده‌های گیاهی چینی و هندی با فلزات سنگین سرب، جیوه، کادمیوم، آرسنیک و مسمومیت با این فلزات منتشر شده است (که و وو، ۲۰۰۰؛ ارنست، ۲۰۰۲؛ دارگان و همکاران، ۲۰۰۸؛ زو و همکاران، ۲۰۰۸؛ ساپر و همکاران، ۲۰۰۸).

در یک مطالعه، ۱۸ نمونه از فرآورده‌های گیاهی ترکیبی هند برای سرب و شش نمونه برای جیوه مورد آزمایش قرار گرفت، نتایج نشان داد که غلظت سرب در همه نمونه‌ها بین ۱۵۰۰-۱۲ میلی‌گرم در کیلوگرم و غلظت جیوه بین ۱ تا ۷/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم بودند (گوکتای و همکاران، ۲۰۰۲). در سنگاپور بین سال ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۷، ۲۰۸۰ داروی ترکیبی چینی برای بررسی وجود فلزات آزمایش شد؛ نتایج نشان داد که ۴۲ نمونه (۲/۱ درصد) دارای فلزات سنگین بیش از مقدار مقدار مجاز توصیه شده بود و در ۲۰ نمونه از این ۴۲ نمونه جیوه به‌عنوان فلز آلاینده بود (که و وو، ۲۰۰۰). همچنین در محصولات گیاهی به غیر از آسیا، نظیر آفریقا (اوبی و همکاران، ۲۰۰۶؛ ایکیو و اوکویو، ۲۰۱۰)، اروپا (کالنی و همکاران، ۲۰۰۷؛ پیتلوسکا و همکاران، ۲۰۱۲)، آمریکای جنوبی (کالداس و ماچادو، ۲۰۰۴) و مکزیک (گارسیا-ریکو و همکاران، ۲۰۰۷) وجود غلظت بالای از فلزات سمی به‌عنوان خطر جدی برای سلامتی انسان مطرح شده است.

## نتیجه‌گیری

فرآورده‌های گیاهان دارویی ممکن است به‌صورت عمدی یا غیرعمدی با فلزات سنگین آلوده شوند. کاشت یا جمع‌آوری این گیاهان در مکان‌های عاری از فلزات سنگین همراه با مدیریت مناسب خاک می‌تواند جذب فلزات سنگین به‌وسیله گیاهان دارویی را کاهش دهد. برای اطمینان از کیفیت و امنیت استفاده از این گیاهان نباید وضعیت ظاهری ملاک ارزیابی آلودگی به فلزات سنگین قرار گیرد، به‌ویژه هنگامی که فعالیت‌های کشاورزی یا جمع‌آوری گیاهان دارویی خودور در اطراف مناطق آلوده صورت می‌گیرد. تنش فلزات سنگین به عنوان یکی از تنش‌های محیطی ممکن است نقش البیسیتور را در تولید متابولیت‌های ثانویه گیاهان دارویی داشته باشد و از این طریق باعث تغییراتی در کمیت و کیفیت این متابولیت‌ها گردند.

## رهیافت ترویجی

با توجه به مطالب ارائه شده پیشنهادهای زیر قابل توصیه خواهد بود:

ضروری است قوانین و ضوابط لازم برای جمع‌آوری از طبیعت، کشت و کار، تولید، بسته‌بندی و فرآوری گیاهان دارویی تدوین و اجرا شود.

استانداردهای ملی برای گیاهان دارویی و فرآورده‌های آنها تهیه و استانداردهای جهانی در مورد تولید، فرآوری و بسته‌بندی گیاهان دارویی رعایت شود. برای تولید مواد اولیه گیاهی دارویی و فرآورده‌های با کیفیت بالا کشاورزان، تولیدکنندگان و فرآوری‌کنندگان بایستی به رعایت استانداردهای عملیات کشاورزی و جمع‌آوری مطلوب<sup>۷</sup> (GACP) و عملیات بهینه تولید<sup>۸</sup> (GMP) سازمان بهداشت جهانی ملزم شوند. طبق اصل GACP بایستی کلیه عوامل دخیل در تولید بذور، ازدیاد، کشت (مثل عملیات زراعی، زمان کاشت، شرایط محیطی

مساعد برای کشت، زمان و دوره‌های آبیاری، مبارزه با آفات و بیماری‌ها)، برداشت، فرآوری اولیه، بسته‌بندی، انبارداری و انتقال، پرسنل‌ها و تسهیلات، سنددهی و ضمانت کیفی کنترل شود. همچنین طبق اصل GMP نیز، مراحل پس از برداشت گیاه دارویی (بریدن، خشک کردن، انبارداری، بسته‌بندی و غیره) پوشش داده می‌شوند و استفاده از این مواد برای تولید داروی گیاهی می‌باشد.

پیشنهاد می‌شود که ارزیابی دوره‌ای از گیاهان دارویی مورد استفاده در طب سنتی برای اطمینان از کیفیت و امنیت استفاده از این گیاهان انجام شود.

ورود فلزات سنگین به داخل متابولیت‌های ثانویه و اثر این فلزات بر کیفیت محصول نهایی تولیدی به بررسی‌های دقیق نیاز دارد؛ لذا، تحقیقات کافی در مورد ورود فلزات به داخل متابولیت‌های ثانویه انجام و در صورت اخذ نتیجه مطلوب، به‌عنوان گیاهان با قابلیت تولید محصول نهایی (متابولیت‌های ثانویه) عاری از فلزات ترویج شود.

در نهایت پیشنهاد می‌شود مطالعات و آزمایش‌های تکمیلی بر روی آلودگی مواد خام گیاهان دارویی و فرآورده‌های آنها به فلزات سنگین (در صورت استفاده از کودهای شیمیایی و کودهای آلی از قبیل کمپوست، لجن فاضلاب و غیره) انجام گرفته و امکان جبران خطرات احتمالی حاصل از مصرف گیاهان دارویی و فرآورده‌های آلوده در انسان مورد بررسی دقیق قرار گیرد.

با توجه به پتانسیل بالای کشور در تولید گیاهان دارویی، تولید و فرآوری آنها با هدف صادرات این محصولات و کسب سهم مورد انتظار در تجارت جهانی آنها، مورد توجه قرارگیرد.

<sup>7</sup>- Good Agriculture and Collection Practice

<sup>8</sup>- Good Manufacture Practice



## فهرست منابع

۱. اسماعیل‌زاده بهابادی ص و شریفی م (۱۳۹۲) افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه زیستی با استفاده از الیستورهای زیستی. مجله سلول و بافت. جلد ۴، شماره ۲: ۱۲۸-۱۱۹.
۲. اصغری غ، پالیزبان ع، طلوع قمری ز و عادل‌ف (۱۳۸۶) آلودگی سرب، جیوه و کادمیوم در داروهای گیاهی ایران. فصلنامه علوم دارویی، شماره بهار: ۸-۱.
۳. امیدگیی ر (۱۳۸۸) تولید و فرآوری گیاهان دارویی. جلد ۱، چاپ پنجم، انتشارات آستان قدس رضوی، ۳۴۷ صفحه.
۴. صدیق آرا پ، علی اصفهانی ط، جعفری م، ضیائی آ و فرخنده ط (۱۳۸۹) ارزیابی میزان سمیت سه گیاه تاج خروس، بندواش و بابا ادم با استفاده از آزمون ارتمیا سالینا. فصلنامه دانش و تندرستی، دوره ۵، شماره ۲ و ۳: ۴-۱.
۵. عموشی ع، محوی ا ح، ندافی ک، فهیمی ح، مصداقی نیاع و ناصری س (۱۳۹۱) بررسی شرایط بهینه عملیاتی در گیاه پالایی خاکهای الوده به سرب و کادمیوم توسط گیاهان بومی ایران. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان. دوره ۱۷: ۱۰۲-۹۴.
۶. کافی م، زند ا، کامکار ب، مهدوی دامغانی ع، عباسی ف و شریفی ح (۱۳۸۸) فیزیولوژی گیاهی (ترجمه). جلد اول، چاپ اول. انتشارات جهاد دانشگاهی مشهد. ۷۳۲ صفحه.
۷. نقدی بادی ح، زینلی مبارکه ز، امیدی ح و رضازاده ش (۱۳۹۰) تغییرات مورفولوژیک، زراعی و فیتوشیمیایی گاوزبان (*Borago officinalis* L) تحت تاثیر کودهای زیستی و شیمیایی. فصلنامه گیاهان دارویی. سال یازدهم، دوره دوم، ویژه نامه شماره ۹: ۱۵۶-۱۴۵.
8. Ali, MB, Singh N, Shohael AM, Hahn EJ (2006) Phenolics metabolism and lignin synthesis in root suspension cultures of *Panax ginseng* in response to copper stress. Plant science. 171(1): 147-154.
9. Alloway, B,J. 2010. Heavy metals in soil (Third edition), John Wiley and Sons, Inc, New Yurk, USA.
10. Annan K, Kojo A I, Cindy A, Samuel A N, Tunkumngnen B M (2010) Profile of heavy metals in some medicinal plants from Ghana commonly used as components of herbal formulations. Pharmacognosy research.2(1): 41.
11. Baye H,Hymete A (2010)Lead and cadmium accumulation in medicinal plants collected from environmentally different sites.Bulletin of environmental contamination and toxicology.84(2): 197-201.
12. Bourgaud F, Gravot A, Milesi S, Gontier E (2001) Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. Plant science.161(5): 839-851.
13. Caldas E,MachadoL (2004) Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil.Food and chemical toxicology.42(4): 599-603.
14. Chaiyarat R, Suebsima R, Putwattana N, Kruatrachue M, Pokethitiyook P (2011) Effects of soil amendmets on growth and metal uptake by *Ocimum gratissimum* grown in Cd/Zn-contaminated soil. Water, Air, & Soil Pollution. 214(1-4): 383-392.
15. Chan K (2003) some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. Chemosphere.52 (9): 1361-1371.

16. County N (2006) Influence of cadmium on growth of root vegetable and accumulation of cadmium in the edible root. *International Journal of Applied Science and Engineering*.3: 243-252.
17. Dargan PI, Gawarammana IB, Archer JR, House IM, Shaw D, Wood D (2008) Heavy metal poisoning from Ayurveda traditional medicines: an emerging problem? *International Journal of Environment and Health*.2 (3): 463-474.
18. Denholm J (2010) Complementary medicine and heavy metal toxicity in Australia.
19. Dietrich's N, Feiter U, Wynberg R (2006) Production of traditional medicines: technologies, standards and regulatory issues. *Commercializing Medicinal Plants: A southern African Guide*. Sun Press, Stellenbosch.
20. Ebrahim AM, Eltayeb MH, Khalid H, Mohamed H, Abdalla W, Grill P, Michalke B (2012) Study on selected trace elements and heavy metals in some popular medicinal plants from Sudan. *Journal of natural medicines*.66 (4): 671-679.
21. Ernst E (2002) Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. *Trends in pharmacological sciences*.23 (3): 136-139.
22. Ernst E, Coon JT (2001) Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 70(6): 497-504.
23. Figueiredo AC, Barroso JG, Pedro LG, Scheffer JC (2008) Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. *Flavor and fragrance journal*.23 (4): 213-226.
24. Garcia-Rico L, Leyva-Perez J, Jara-Marini ME (2007) Content and daily intake of copper, zinc, lead, cadmium, and mercury from dietary supplements in Mexico. *Food and chemical toxicology*.45 (9): 1599-1605.
25. Ghaderian S M, Ghotbi Ravandi AA (2012) Accumulation of copper and other heavy metals by plants growing on Sarcheshmeh copper mining area, Iran. *Journal of Geochemical Exploration*.123: 25-32.
26. Ghiyasi S, Karbassi A, Moattar F, Modabberi S, Sadough M B (2010) Origin and concentrations of heavy metals in agricultural land around aluminum industrial complex. *Journal of Food, Agriculture & Environment*.8 (3-4): 1237.
27. Gjorgieva D, Kadifkova-Panovska T, Bačeva K, Stafilov T (2010) Content of toxic and essential metals in medicinal herbs growing in polluted and unpolluted areas of Macedonia. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*.61 (3): 297-303.
28. Gogtay N, Bhatt HA, Dalvi SS, Kshirsagar NA (2002) the use and safety of non-allopathic Indian medicines. *Drug safety*.25 (14): 1005-1019.
29. Heywood VH (2002) the conservation of genetic and chemical diversity in medicinal and aromatic plants. *Biodiversity*. Springer: 13-22.
30. Ibcio C, Okoye C (2010) High levels of heavy metals in blood of the urban population in Nigeria.
31. Kalny P, Fijałek Z, Daszczyk A, Ostapczuk P (2007) Determination of selected microelements in polish herbs and their infusions. *Science of the Total Environment*.381 (1): 99-104.
32. Karbassi A, Nasrabadi T, Rezai M, Modabberi S (2014) Pollution with metals (As, Sb, Hg, and Zn) in agricultural soil located close to zarshuran gold mine, Iran. *Environmental Engineering & Management Journal*. 13(1).
33. Koh HL, Woo S (2000) Chinese proprietary medicine in Singapore: regulatory control of toxic heavy metals and undeclared drugs. *Drug safety*.23 (5): 351-362.
34. Kosalec I, Cvek J, Tomić S (2009) Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 60(4): 485-501.

35. Lee CSI, Li X, Shi W, Cheung SCN, Thornton I (2006) Metal contamination in urban, suburban, and country park soils of Hong Kong: A study based on GIS and multivariate statistics. *Science of the Total Environment*. 356(1): 45-61.
36. Li Q, Cai S, Mo C, Chu B, Peng L, Yang F (2010) Toxic effects of heavy metals and their accumulation in vegetables grown in a saline soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 73 (1): 84-88.
37. Matkowski A (2008) Plant in vitro culture for the production of antioxidants. A review. *Biotechnology Advances*. 26: 548–560.
38. Mazid M, Khan TA, Mohammad F (2011) Role of secondary metabolites in defense mechanisms of plants. *Biology and Medicine*. 3(2): 232-249.
39. Mazzanti G, Battinelli L, Daniele C, Costantini S, Ciaralli L, Evandri MG (2008) Purity control of some Chinese crude herbal drugs marketed in Italy. *Food. Chem. Toxicol*. 46 (9): 3043-3047.
40. Megateli S, Semsari S, Couderchet M (2009) Toxicity and removal of heavy metals (cadmium, copper, and zinc) by *Lemna gibba*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 72 (6): 1774-1780.
41. Murch SJ, Haq K, Rupasinghe HQ, Saxena PK (2003) Nickel contamination affects growth and secondary metabolite composition of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Environmental and Experimental Botany*. 49 (3): 251-257.
42. Nasim SA, Dhir B (2010) Heavy metals alter the potency of medicinal plants. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Springer: 139-149.
43. Obi E, Akunyili DN, Ekpo B, Orisakwe OE (2006) Heavy metal hazards of Nigerian herbal remedies. *Science of the Total Environment*. 369(1): 35-41.
44. Oksman-Caldentey KM, Inzé D (2004) Plant cell factories in the post-genomic era: new ways to produce designer secondary metabolites. *Trends in plant science*. 9 (9): 433-440.
45. Prasad A, Kumar S, Khaliq A, Pandey A (2011) Heavy metals and arbuscular mycorrhizal (AM) fungi can alter the yield and chemical composition of volatile oil of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.). *Biology and Fertility of Soils*. 47 (8): 853-861.
46. Pytlakowska K, Kita A, Janoska P, Połowniak M, Kozik V (2012) Multi-element analysis of mineral and trace elements in medicinal herbs and their infusions. *Food chemistry*. 135(2): 494-501.
47. Rai V, Khatoon S, Bisht S, Mehrotra, S (2005) Effect of cadmium on growth, ultra-morphology of leaf and secondary metabolites of *Phyllanthus amarus* Schum. *And Thonn. Chemosphere*. 61 (11): 1644-1650.
48. Rai V, Vajpayee P, Singh SN, Mehrotra S (2004) Effect of chromium accumulation on photosynthetic pigments, oxidative stress defense system, nitrate reduction, proline level and eugenol content of *Ocimum tenuiflorum* L. *Plant Science*. 167(5): 1159-1169.
49. Rubio C, Lucas JRD, Gutiérrez AJ, Glez-Weller D, Pérez Marrero B, Caballero JM, Revert C, Hardisson A (2012) Evaluation of metal concentrations in mentha herbal teas (*Mentha piperita* L. *Mentha pulegium* L and *Mentha* species) by inductively coupled plasma spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 71: 11-17.
50. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, Thuppil V, Kales S (2008) Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. *Jama* 300 (8): 915-923.

51. Sarma H, Deka S, Deka H, Saikia RR (2011) Accumulation of heavy metals in selected medicinal plants. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Springer: 63-86.
52. Sebastiani L, Scebba F, Tognetti R (2004) Heavy metal accumulation and growth responses in poplar clones Eridano (*Populus deltoides maximowiczii*) and I-214 (*P. euramericana*) exposed to industrial waste. *Environmental and Experimental Botany*.52 (1): 79-88.
53. Senthil Kumar C, Moorthi C, Prabhu PC, Benoto Jonson B, Venkatnarayan R(2011) Standardization of anti-arthritic herbo-mineral preparation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.2: 679-684.
54. Silvestre AJ, Gandini A (2008) Terpenes: major sources, properties and applications. *Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources*: 17.
55. Sinha S, Saxena R (2006) Effect of iron on lipid peroxidation, and enzymatic and non-enzymatic antioxidants and bacoside-A content in medicinal plant *Bacopa monnieri* L. *Chemosphere*.62 (8): 1340-1350.
56. Street R, Kulkarni MG, Stirk WA, Southway C, Van Staden J (2008) Variation in heavy metals and microelements in South African medicinal plants obtained from street markets. *Food additives and contaminants*.25 (8): 953-960.
57. Tirillini B, Ricci A, Pintore G, Chessa M, Sighinolfi S (2006) Induction of hypericins in *Hypericum perforatum* L. in response to chromium. *Fitoterapia*. 77(3): 164-170.
58. Vasconsuelo A, Boland, R (2007) Molecular aspects of the early stages of elicitation of secondary metabolites in plants. *Plant Science*.172: 861-875.
59. WHO (1998) Quality control methods for medicinal plant materials, Geneva.
60. WHO (2000) General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva.
61. WHO (2005) National policy on traditional medicine and regulations of herbal medicines. Geneva.
62. WHO (2007) Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues, Geneva.
63. Xue J, Liu D, Chen S, Liao Y, Zou Z (2008). Overview on external contamination sources in traditional Chinese medicines. *World Science and Technology*.10 (1): 91-96.
64. Zheljazkov VD, Nielsen NE (1996). Effect of heavy metals on peppermint and cornmint. *Plant and Soil*.178 (1): 59-66.
65. Zheljazkov VD, Craker LE, Xing B (2006). Effects of Cd, Pb, and Cu on growth and essential oil contents in dill, peppermint, and basil. *Environmental and Experimental Botany*.58 (1): 9-16.
66. Zheljazkov VD, Craker LE, Xing B, Nielsen NE, Wilcox A (2008) Aromatic plant production on metal contaminated soils. *Science of the Total Environment*.395 (2): 51-62.