

مقاله مروری

مروری بر گیاه اکیناسه

میترا تقی‌زاده^{۱*}، صغری جاروندی^۲، نرگس یاسا^۳

۱- کارشناس گیاهشناسی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۲- مربی پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۳- استادیار فارماکولوژی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*آدرس مکاتبه: پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران، خیابان انقلاب، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، شماره

۹۷، صندوق پستی ۱۴۴۶-۱۳۱۴۵، تلفن: ۶۹۵۰۴۴۷، ۶۴۶۲۱۷۹، نمابر: ۶۴۶۵۵۵۴

پست الکترونیک: Mitra_taghizadeh@yahoo.com

چکیده

اکیناسه (*Echinacea*) یکی از گیاهان دارویی پر مصرف است که بومی آمریکای شمالی می‌باشد. جنس اکیناسه شامل نه گونه است که سه گونه آن شامل: *E. pallida* و *E. purpurea*، *E. angustifolia* خواص درمانی دارند. این گیاه قرن‌ها است که به طور سنتی برای درمان سرماخوردگی، سرفه، برونشیت، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و بعضی التهابات به کار می‌رود اگر چه تعداد زیادی از ترکیبات فعال اکیناسه شناسایی شدند ولی مکانیسم عمل آن ناشناخته است مطالعات نشان می‌دهد که اکیناسه و ترکیبات فعال آن روی سیستم ایمنی فاگوسیتی اثر دارد ولی روی سیستم ایمنی اختصاصی اثر ندارد امروزه اکیناسه برای عفونت‌های باکتریایی، ویروسی، پروتوزوایی و قارچی به کار می‌رود. همچنین به عنوان ماده ضد التهاب و احتمالاً پیشگیری کننده مصرف می‌شود.

گل واژگان: اکیناسه، سیستم ایمنی، سرماخوردگی



تاریخچه

بومیان آمریکا از اوایل قرن ۱۷ اکیناسه را برای درمان مارگزیدگی، بیماری‌های لثه و دهان، سرماخوردگی، سرفه، مسمومیت‌های خونی، گلودرد، درد معده و روده استفاده می‌نمودند. این گیاه همچنین از دیر باز برای درمان مضمک، سیفلیس، مالاریا و دیفتری به کار می‌رفت. در طول دهه‌های ۱۸۰۰، گیاه مزبور پرستفاده‌ترین گیاه دارویی در ایالات متحده بود که توسط پزشکان سنتی و پزشکان تجربی تجویز می‌شد. خواص بهبود زخم و ضد عفونی کنندگی اکیناسه در دهه ۱۹۲۰ مطرح و تایید شد و این گیاه در لیست کتاب National Formulary قرار گرفت. گیاه فوق تا دهه ۱۹۴۰ در فهرست ملی داروهای گیاهی ایالات متحده قرار داشت اما احتمالاً به دلیل جایگزینی انواع آنتی‌بیوتیک‌ها از فهرست مزبور، حذف شد. با این وجود در سال‌های اخیر مجدداً مورد توجه قرار گرفته است به طوری که در آمریکا سالانه بیش از ۳۰۰ میلیون دلار به فروش می‌رسد [۱، ۲]. تحقیقات به عمل آمده در دهه ۱۹۸۰ نشان داد که این گیاه هنوز هم دارای کاربردهای درمانی است. امروزه از این گیاه برای درمان سرماخوردگی یا آنفلوانزا و بیماری‌های برونشیتی و سینوزیت استفاده می‌شود. همچنین پمادهای تهیه شده از آن می‌توانند سرعت بهبود زخم‌هایی را که به کندی ترمیم می‌یابند، افزایش دهند [۳].

بیشتر تحقیقات بر روی گیاه اکیناسه در آلمان انجام شده و سازمان سلامت آلمان، مصرف اکیناسه را به عنوان درمان کمکی برای عفونت مجاری تنفسی، ادراری و زخم‌ها تایید کرده است. در کشور آمریکا نیز اکیناسه معمولاً به تنهایی یا به همراه سایر گیاهان برای تقویت سیستم ایمنی به خصوص

پیشگیری یا درمان سرماخوردگی به بازار عرضه می‌شود [۲]. به طور کلی این گیاه برای درمان سرماخوردگی، سرفه، برونشیت و التهاب دهان و فارنکس به کار می‌رود [۴].

اقتصادات گیاه شناسی

اکیناسه در شرق و مرکز ایالات متحده به صورت خودرو می‌روید و در اروپا نیز کاشته می‌شود [۴]. این گیاه تا ارتفاع ۴۰ تا ۶۰ سانتی‌متر رشد می‌کند و دارای ساقه راست، برگ‌های متقابل تخم‌مرغی شکل و یا در انتها نوک تیز با دندان‌های متفاوت در لبه‌های آن است. گل‌ها به صورت منفرد و در انتهای ساقه رشد می‌کنند. غنچه‌ها بزرگ و گل‌ها به هر دو صورت شعاعی و صفحه‌ای قرار می‌گیرند. ریشه‌ها نیز عمودی یا افقی رشد می‌نمایند [۵].

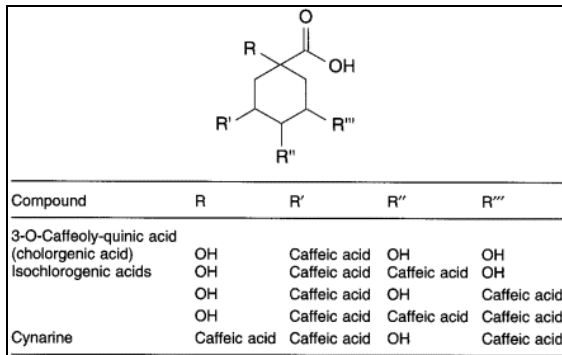
مخروط گل این گیاه نیزه‌ای شکل است و به شانه‌سفت یا جوجه تیغی عصبانی شباهت دارد. واژه یونانی echinose معادل جوجه تیغی است. جنس اکیناسه شامل ۹ گونه است که ۳ گونه آن یعنی *E. angustifolia*، *E. pallida* و *E. purpurea* کاربرد درمانی دارند. با این وجود در متون، اغلب توجهی به گونه مورد مصرف نمی‌شود. ظاهر این سه گونه از شدت و غلظت رنگ گلبرگ‌ها تا سفتی یا افتادگی گلبرگ‌های اطراف رأس دانه با هم تفاوت دارند [۱].

تلاش برای پرورش دو گونه اول در اروپا ناموفق بود، لذا گونه *E. purpurea* به جای آنها کاشته و برای محصولات دارویی به کار گرفته شد [۵].

ترکیبات موجود در گیاه

اجزای شیمیایی گونه‌های اکیناسه شامل بخش‌های لیپوفیلیک (مثل آلکامیدها و پلی‌استیلین‌ها)،

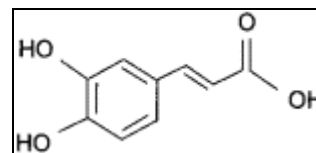
ریشه *E. pallida* دارای ترکیبات مشخصی مانند اکیناسئین، *echinolone* و *echinacoside* است. شیره *E. purpurea* از گیاه گلدار تازه استخراج می‌شود.



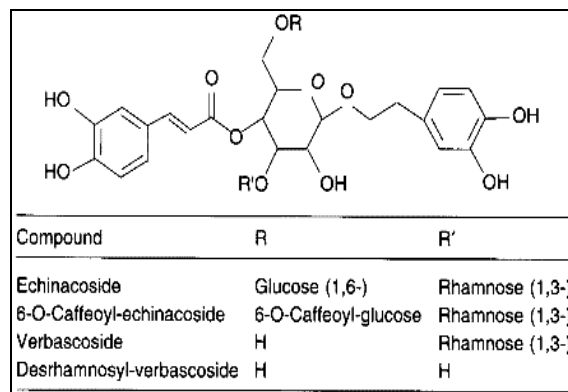
شکل شماره ۳- سایر مشتقات اسید کافئیک

ترکیبات شیمیایی شیره به طور دقیق شناخته شده نیستند و شامل پلی‌ساکاریدهای محلول در آب و آلکامیدها و فاقد اسید شیکوریک است [۵]. جالب توجه است که اکیناکوزید که اغلب برای استاندارد کردن عصاره‌های *E. pallida* و *E. angustifolia* به کار می‌رود در *E. purpurea* وجود ندارد [۱۲]. ترکیب شیمیایی و فعالیت بیولوژیک اکیناسه نه تنها به گونه بلکه به قسمت مورد مصرف گیاه (ریشه و قسمت‌های هوایی)، روش عصاره‌گیری [۹، ۱۰]، موقعیت جغرافیایی، مرحله تکامل، زمان برداشت و شرایط رشد بستگی دارد [۱۱]. به طور مثال پلی‌ساکاریدهای موجود در عصاره آبی که موجب تحریک سیستم ایمنی غیراختصاصی می‌شوند، در عصاره الکلی وجود ندارند [۱۲]. همچنین ترکیبات ریشه گیاه درمقایسه با قسمت‌های هوایی آن بسیار متفاوت است. به طوری که ریشه دارای روغن‌های فرار و آلکالوئیدهای پیرولیزیدین (مانند *tussilagine* و *isotussilagine*) بیشتری نسبت به قسمت‌های هوایی گیاه است. اجزای فعال قسمت‌های هوایی شامل

پلی‌ساکاریدهای محلول در آب، مشتقات اسید کافئیک (مثل اکیناکوزید، اسید شیکوریک و اسید کافئیک) و فلاونوئیدها است [۶]. اسید کافئیک ترکیب اصلی تعداد زیادی از گیاهان دارویی از جمله اکیناسه است (شکل شماره ۱). اولین ترکیب منحصر به فرد این گیاه اکیناکوزید است که شامل اسید کافئیک، مشتقی از اسید کافئیک، گلوکز و رامنوز است که همه این ترکیبات به مولکول گلوکز مرکزی متصل می‌باشند (اشکال شماره ۲ و ۳). اکیناکوزید در ریشه تجمع می‌یابد ولی با غلظت‌های کمتری در گل‌ها نیز وجود دارد. سایر مشتقات اسید کافئیک با اثرات فارماکولوژیک شامل اسید شیکوریک (*cichoric acid*), اسید کلوروژنیک و سینارین هستند [۷].



شکل شماره ۱- اسید کافئیک



شکل شماره ۲- اکیناکوزید و ترکیبات مشابه

آلکامیدها، پلی‌ساکاریدها و اسید شیکوریک اثرات تحریک ایمنی دارند [۸].

کلاژن را از آسیب ناشی از رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل که در یک سیستم گزانتین/گزانتین اکسیداز ایجاد می‌شود، محافظت می‌نماید [۱۴]. در جانوران جونده مثل موش، اکیناسه موجب کاهش التهاب و نیز محافظت در مقابل آسیب پوستی ناشی از اشعه می‌شود و بهبود زخم را تسریع می‌کند [۲].

آلکامیدهای چندغیراشباع (polyunsaturated) موجود در *E. angustifolia* باعث مهار فعالیت سیکلواکسیژناز میکروزومی و فعالیت ۵- لپوآکسیژناز لکوسیتی شده‌اند که بیانگر اثر ضدالتهابی گیاه می‌باشد [۱۵]. مطالعات حیوانی در اواخر دهه ۱۹۸۰ اثر ضدالتهابی مصرف موضعی پلی‌ساکاریدهای مشتق از ریشه *E. angustifolia* را نشان داده‌اند [۱۶-۱۸]. مصرف موضعی اکیناسه از طریق مکانیسم‌های متعددی که عبارتند از: فعالیت ضدعفونی کننده، تحریک فیبروبلاست‌ها و مهار التهاب (متابولیسم آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها) موجب بهبود زخم می‌شود [۲].

اکیناسه بیش از همه به عنوان محرک ایمنی شناخته شده است. در مطالعات بر روی موش پلی‌ساکاریدهای خالص شده ناشی از کشت سلولی گیاه اکیناسه که به سلول‌های ایمنی در محیط کشت اضافه شدند و یا به طور صفاقی به موش تزریق شدند اثرات تحریک سیستم ایمنی را نشان دادند. این اثرات شامل افزایش فاگوسیتوز، کموتاکسی و انفجار اکسیداتیو (oxidative burst) نوتروفیلها [۲۰] و ماکروفاژها [۲۱، ۲۲] است. ماکروفاژهای صفاقی TNF، IL-1، IL-6 و IL-10 بیشتری تولید کرده [۲۳] و توانایی کشتن سلول‌های توموری (سلول‌های WEHI 164) و سلول‌های آلوده با لشمانیا انرایتی (*L. enriettii*) و کاندیدا آلبیکنس را داشتند [۲۴، ۲۵].

مشتقات اسید کافئیک و فرولیک (مثل اسید شیکوریک و اکیناکوزید) و پلی - ساکاریدهای پیچیده (مثل rhamnoarabinogalactans، acidic arabinogalactan و 4-O-methylglucuronyl-arabinoxylans) است. علاوه بر این‌ها اجزا فعال دیگری نیز در اکیناسه شناسایی شده‌اند [۱۱].

مطالعات در زمینه کارایی در میوان و محیط برون‌تنی (In vitro)

در مطالعات نشان داده شد که اکیناسه محرک سیستم ایمنی با اثرات ضدالتهابی، ضدویروس و ضدباکتری است. این اثرات عمدتاً به علت تحریک سیستم ایمنی غیراختصاصی می‌باشند. آزمون‌های کلیرانس کربن به طور معنی‌داری فعالیت ماکروفاژی اکیناسه را اندازه‌گیری کرده است.

پلی‌ساکاریدهای اکیناسه خاصیت محرک سیستم ایمنی و پلی‌استیلین‌های آن دارای اثر ضدالتهابی می‌باشند [۱]. اجزای اکیناسه تعداد سلول‌های سفید در گردش را زیاد، لنفوسیت‌های T را فعال، فاگوسیتوز را افزایش، تولید سیتوکین‌ها (اینترفرون، فاکتور نکروز تومور (TNF)، اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶) را تحریک، هیالورونیداز را مهار و کورتکس آدرنال و مسیر آلترناتیو کمپلمان را تحریک می‌کنند [۱، ۲].

در مطالعات حیوانی به صورت تزریقی پلی‌ساکاریدهای اکیناسه بازسازی بافت را القا می‌کنند و پلی‌استیلین‌ها دارای اثر ضدالتهابی می‌باشند. اکیناسه همچنین دارای اثرات اسپاسمولیتیک بر روی اسپاسم ناشی از استیل‌کولین است [۱].

در محیط برون‌تنی اجزای فعال اکیناسه اثرات محافظت‌کنندگی بر روی بافت پیوندی پوست نشان داده‌اند. مشتقات caffeoyl (ترکیبات تیپیک اکیناسه)



فرد، گلبول‌های سفید برای اندازه‌گیری عملکرد به‌خصوصی استخراج می‌شوند [۱۱]. روزلر و همکاران [۲۶] با استفاده از هر دو روش فوق اثر اکیناسه را در انسان مطالعه کردند. در روش *ex vivo* عصاره اکیناسه موجب افزایش کموتاکسی و فعالیت باکتری‌سیدال نوتروفیل‌ها بر علیه استافیلوکوک شد. همچنین تولید TNF، IL-6 و IL-1 توسط منوسیت‌ها افزایش یافت که این امر در مورد سیتوکین‌های TH₂ صادق نبوده است. در تزریق وریدی اکیناسه نوتروفیل‌های خون کاهش می‌یابد که این امر به افزایش چسبندگی این سلول‌ها به آندوتلیوم نسبت داده می‌شود. همچنین پیدایش اشکال نابالغ سلولی در خون محیطی، افزایش پروتئین واکنشی C و افزایش در سرعت رسوب گلبول‌های قرمز مشاهده شد. این مشاهدات بیانگر این هستند که اکیناسه پاسخ فاز حاد را تحریک می‌کند. در مطالعه *ex vivo* دیگری ماکروفاژهای خون محیطی افراد سالم با شیره تازه اکیناسه گرمخانه‌گذاری شدند [۲۳]. در این فرآورده از قسمت‌های هوایی گیاه که بلافاصله پس از برداشت با اتانل ۲۰ درصد تحت فشار قرار گرفتند، استفاده شده است. ماکروفاژها تولید TNF، IL-1، IL-6 و IL-10 را افزایش دادند.

در مطالعه دیگری سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی از بزرگسالان سالم و بزرگسالان مبتلا به سندرم خستگی مزمن یا ایدز جدا شدند [۲۷]. *E. purpurea* با سلول‌های تک هسته‌ای فوق گرمخانه‌گذاری شد. قابلیت کشتن سلول‌های لوسمیک انسانی K562 توسط سلول‌های کشته شده طبیعی افزایش یافت. همچنین افزایش سیتوتوکسیسیته وابسته به آنتی‌بادی بر علیه سلول‌های H9 که به ویروس هرپس ۶ آلوده شده بودند نیز مشاهده شد.

در موش‌هایی که به علت درمان با سیکلوفسفامید یا سیکلوسپورین دچار سرکوب ایمنی شدند، مصرف پلی‌ساکاریدهای خالص‌شده اکیناسه باعث افزایش عملکرد سیستم ایمنی شده است [۲۵]. این مطالعات بیانگر این نکته هستند که اکیناسه فعالیت‌های ایمنی را در حیوانات سالم یا دچار ضعف ایمنی تحریک می‌کند. لازم به ذکر است که پلی‌ساکاریدهای خالص شده فوق همه سلول‌های ایمنی را تحریک نمی‌نمایند به این ترتیب که سلول‌های B فعال نمی‌شوند و آنتی‌بادی بیشتری برای گلبول‌های قرمز خون گوسفند تولید نمی‌کنند [۲۱]. اگر چه در یک مطالعه مشاهده شد که تزاید سلول T به آرامی افزایش می‌یابد ولی سلول‌های T، IFN-B2، IL2 یا IFN- γ بیشتری تولید نکردند. پاسخ معمول سلول T یعنی افزایش حساسیت تأخیری، تحت تأثیر درمان با اکیناسه قرار نگرفت [۲۴]. واضح است که پلی‌ساکاریدهای خالص *E. purpurea* تنها روی سلول‌های فاگوسیتیک (ایمنی غیراختصاصی) عمل می‌کنند [۱۱].

مطالعات در زمینه کارآیی و بی‌فطری در انسان

اگر چه مطالعات حیوانی می‌تواند ایده کلی در زمینه اثربخشی گیاه و احتمالاً عملکرد آن به دست دهد ولی فقط کارآزمایی‌های بالینی انسانی می‌تواند اطلاعات ضروری در زمینه اثربخشی، میزان مصرف و طول زمان مورد نیاز برای نتیجه را نشان دهد. کارآزمایی‌های انسانی معمولاً به دو روش انجام می‌شوند: ۱- گلبول‌های سفید از خون استخراج شده و در *ex vivo* تحت تأثیر عصاره اکیناسه قرار می‌گیرند ۲- پس از مصرف خوراکی عصاره توسط



- اولین مطالعه یک کارآزمایی یک سو کور با کنترل دارونما بود که از *E. angustifolia* در یک فرآورده مرکب (به همراه دو گیاه دیگر) استفاده شد. این مطالعه به صورت تزریقی به مدت ۵ روز انجام گرفت.
 - مطالعه دوم یک کارآزمایی بالینی دوسو کور با کنترل دارونما بود که عصاره اتانولی ریشه *E. purpurea* به مدت ۵ روز به صورت خوراکی مصرف شد.
 - در مطالعه سوم عصاره اتانولی ریشه‌های *E. purpurea* و *E. pallida* به صورت کپسول‌های مقاوم به اسید مصرف شد.
 - در مطالعه چهارم عصاره اتانولی گیاه و ریشه *E. purpurea* برای مصرف خوراکی به کار رفت.
 - در مطالعه آخر *E. angustifolia* در یک فرآورده مرکب برای تزریق به کار رفت.
- در دو مطالعه اول فاگوسیتوز به روش آزمون Brandt که در آن سلول‌ها با باکتری گرمخانه‌گذاری شده و سپس زیر میکروسکوپ نوری شمارش می‌شوند، اندازه‌گیری شد. در سه مطالعه آخر فاگوسیتوز به وسیله فلوسیتومتری اندازه‌گیری گردید. فقط در دو مطالعه اول، افزایش در فعالیت فاگوسیتیک نوتروفیل‌های خون محیطی مشاهده شده است. هر یک از مطالعات فوق با مقادیر متفاوتی از اکیناسه و از قسمت‌های مختلف گیاه انجام شده است. ملچارت در مقاله خود بیان می‌کند که اگر چه این مطالعات دارای نقاط ضعفی بوده است، اما اکیناسه احتمالاً در فرد داوطلب سالم و جوان هیچ اثری ندارد. وی پیشنهاد می‌کند که مطالعات بعدی باید اساساً روی بیمارانی که اختلالات ایمنی دارند انجام شود.

در حالی که این مطالعات نشان می‌دهد که اکیناسه می‌تواند سلول‌های ایمنی انسان را فعال کند، ولی این نکته را که اگر عصاره به صورت خوراکی مصرف شود می‌تواند موثر باشد، را تأیید نمی‌کند. تعداد زیادی از مواد فیتوشیمیایی به سختی جذب می‌شوند و بنابراین ممکن است که برای تحریک مستقیم سلول‌های ایمنی در دسترس قرار نگیرند. از طرف دیگر، ارتباط بافت لنفویید وابسته به روده با سایر سیستم‌های ایمنی به خوبی اثبات شده است. مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد که آرابینوگالاکتان [۲۸] و فوکوگالاکتوکسیلوگلوکان [۲۹] جذب می‌شوند و قادر به تحریک عملکرد ایمنی می‌باشند.

در اوایل ۱۹۹۰ عصاره *E. purpurea* به بیماران بدحال مبتلا به سرطان پیشرفته و متاستاتیک کولورکتال [۳۰] یا سرطان سلول کبدی غیر قابل جراحی [۳۱] داده شد. رژیم درمانی آنها علاوه بر اکیناسه با سیکلوفسفامید و تیموستیمولین نیز ترکیب شد و بیماران آن را به خوبی تحمل نمودند. این مطالعه به صورت کوهورت آینده نگر و بدون کنترل انجام شده است، لذا ارزیابی نتیجه آن مشکل است. در یک بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، پسرفت نسبی تومور و در ۶ بیمار دیگر ثابت ماندن علائم بیماری مشاهده شد. میزان بقا متوسط ۴ ماه بود. بیشترین فراوانی بقا در بیماران مبتلا به سرطان سلول کبدی ۲/۵ ماه بود.

ملچارت و همکاران چند کارآزمایی انسانی بر روی اکیناسه انجام داده‌اند. در اینجا ۵ مطالعه تصادفی با کنترل دارونما در ۱۳۴ فرد مورد مطالعه به طور خلاصه آمده است [۳۲]. در این مطالعات فعالیت فاگوسیتیک نوتروفیل‌های محیطی اندازه‌گیری شده است.



دست آمد. از ۲۶ مطالعه فوق در ۶ مطالعه، که همگی تصادفی و با کنترل دارونما بودند، بهبود معنی‌داری در نشانه‌های بالینی مشاهده و در یک مطالعه کوتاه شدن طول بیماری نشان داده شد. این مطالعات از نظر طراحی و طول درمان مشابه بودند و در اینجا یک مورد از آنها به طور خلاصه آورده شده است:

در این مطالعه دوسوکور، به ۱۰۰ بیمار با عفونت شبه آنفلوانزایی حاد، ۳۰ میلی‌لیتر فرآورده اکیناسه یا دارونما در روزهای اول و دوم درمان داده شد. سپس بین روزهای سوم تا ششم میزان دارو به ۱۵ میلی‌لیتر در روز کاهش داده شد. بیماران در زمان بستری (زمان ۱)، روزهای ۴-۲ درمان (زمان ۲) و روزهای ۸-۶ (زمان ۳) معاینه شدند. ۷ نشانه سرماخوردگی (خواب‌آلودگی، درداندام، سردرد، رینیت، سرفه، گلورد و قرمزی حنجره) با استفاده از یک سیستم امتیازبندی نیمه کمی (Semiquantitative scoring system) از نظر شدت رده‌بندی شدند [۵]. در طی بررسی ۸ روزه در هر دو گروه درمان با اکیناسه و دارونما امتیازها به سرعت کاهش یافتند. اختلاف امتیازها مربوط به سومین و آخرین معاینه برای تمامی نشانه‌ها در گروه اکیناسه معنی‌دار بود ولی در گروه دارونما فقط ۳ نشانه معنی‌دار وجود داشت ($P < 0.01$). نتایج حاکی از این است زمانی که اولین نشانه بیماری ظاهر شود، فرآورده مناسب اکیناسه طول دوره سرماخوردگی را تقریباً یک چهارم تا یک سوم کاهش می‌دهد (به طور مثال از حدود ۱۰ روز به ۷ روز کاهش می‌یابد) [۵].

در مطالعه دیگری به صورت دوسو کور کنترلی با دارونما اثرات محصول تجاری شیره استخراج شده *E. purpurea* (به نام اکیناسین) بر روی ۱۲۰ بیمار با عفونت دستگاه تنفسی فوقانی

بسیاری مطالعات دیگر بر روی اکیناسه انجام شده است ولی عمدتاً به زبان آلمانی به چاپ رسیده‌اند. خوشبختانه بارت و همکاران [۱۹] اخیراً ۷ مطالعه آلمانی را که بین سال‌های ۱۹۸۴ و ۱۹۹۷ به چاپ رسیده‌اند مرور کرده‌اند. همه مطالعات به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور طبقه‌بندی شدند و شامل ۹۱۰ نفر بودند. در دو مطالعه از هفت مطالعه فوق نشانه‌های شبه آنفلوانزایی و در ۵ مطالعه دیگر نشانه‌های عفونت تنفسی فوقانی (URI) اندازه‌گیری شد. در هفت مطالعه فوق اکیناسه به طور معنی‌داری موثر بوده است. بارت متذکر می‌شود هر چند کیفیت این کارآزمایی‌ها در حد متوسط است ولی در مجموع از مصرف اکیناسه برای تغییر شدت و طول نشانه‌های سرماخوردگی حمایت می‌کنند.

ملچارت و همکاران در سال ۱۹۹۴ متاآنالیزی از ۲۶ کارآزمایی بالینی کنترل شده (۱۸ مورد تصادفی، ۱۱ مورد دوسو کور) بر روی اثرات محرک ایمنی اکیناسه منتشر کردند. در ۶ مورد از این مطالعات مجموعه‌ای از عصاره‌های تهیه شده از ۳ گیاه منفرد و در ۲۰ مورد دیگر مجموعه‌ای از ۴ فرآورده مرکب مصرف شده بود. در تمامی چهار فرآورده مرکب فوق، عصاره *E. angustifolia* یا *E. pallida* جز کمی اصلی و اساسی‌ترین جز فعال بودند. این مطالعات از طریق امتیاز دادن بر اساس ۱۶ معیار تشخیصی و جمع امتیاز نهایی ارزیابی شدند. فقط هشت مطالعه بیش از ۵۰ درصد حداکثر جمع امتیاز را کسب کردند. در بهترین مطالعه که ۷۰ درصد حداکثر جمع امتیاز را کسب نمود، از فرآورده مرکب با نام تجاری Resistan استفاده شده بود [۲۴]. این مطالعات بیشتر بر روی عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی انجام شدند و بهترین نتایج نیز برای این مورد مصرف به



با وجود این که نتایج هر دو کارآزمایی قابل بحث است ولی تفسیر آنها به علت عدم به کارگیری یا تعریف کافی معیارهای زیر محدود شده است: معیارهای تشخیصی، روند تصادفی کردن مداخلات درمانی، روش‌های ارزیابی نتیجه، اعتماد به کور بودن، جزئیات نتایج و کیفیت تجزیه و تحلیل آماری [۲]. در یک مطالعه بزرگ توسط ملچارت توانایی

اکیناسه برای پیشگیری از URI (عفونت دستگاه تنفسی فوقانی) با استفاده از ریشه *E. purpurea* و ریشه *E. angustifolia* که به صورت عصاره اتانولی بودند بررسی شد [۳۳]. در ۳۰۲ نفری که در ابتدای مطالعه سالم بودند، زمان بروز بیماری اندازه‌گیری شد. ۱۲ هفته مصرف خوراکی فرآورده گیاه یا دارونما موجب پیشگیری معنی‌دار URI نشد.

گریم و مولر بر روی ۱۰۹ فرد سالم مطالعه‌ای با استفاده از شیره تازه *E. purpurea* و دارونما انجام دادند. در این مطالعه تعداد افرادی که مبتلا به عفونت دستگاه تنفسی فوقانی شدند، فراوانی عفونت فوق به ازای هر نفر و طول مدت سرماخوردگی اندازه‌گیری شد. اختلاف معنی‌داری در این اندازه‌گیری بین گروه اکیناسه و دارونما وجود نداشت [۳۵]. در یک مطالعه که در اینترنت گزارش شده است و هنوز در مجله علمی به چاپ نرسیده، بیان شده است افرادی که مکمل اکیناسه مصرف می‌کنند نشانه‌های شدیدتری نسبت به آنهایی که دارونما می‌خورند داشتند [۳۶].

در مطالعه دیگری اثرات پیشگیری کننده فرآورده‌های اکیناسه مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه دوسوکور کنترل‌ی با دارونما، ۶۴۸ دانشجوی در دانشگاه Cologne در طی ترم زمستانی ۱۹۹۰-۱۹۸۹ برای حداقل ۸ هفته روی درمان پیشگیرانه گذاشته شدند، بدین طریق اثر احتمالی

بررسی شده است. طول مدت درمان ده روز بود. در بیمارانی که فرآورده اکیناسه مصرف کردند میزان بهبودی بر اساس نشانه‌ها و طول بیماری به طور معنی‌داری بیش از گروه دارونما بود [۵].

مطالعه دیگری کارآیی سه نوع متفاوت عصاره *E. purpurea* را در ۵۹ بیمار با عفونت دستگاه تنفسی فوقانی ارزیابی نمود. این بیماران روزانه ۴۰ و ۲۸۰ میلی‌گرم عصاره کل گیاه و ۱۸۰ میلی‌گرم عصاره ریشه را به مدت یک هفته دریافت کردند و کارآیی سه فرآورده بر اساس مجموع امتیاز شکایت بیمار (۱۲ نشانه) رده‌بندی شد و با دارونما مقایسه گردید. امتیاز در گروه دارونما ۲۹ درصد، در گروه عصاره ریشه ۴۵ درصد، در گروهی که ۴۰ میلی‌گرم و ۲۸۰ میلی‌گرم از عصاره کل گیاه را مصرف کردند به ترتیب ۶۳ و ۶۴ درصد کاهش نشان دادند [۵]. نتایج با عصاره کل گیاه به طور معنی‌داری نسبت به درمان با دارونما بهتر بود در صورتی‌که فرآورده ریشه چنین اثری نشان نداد. این یافته‌ها مطابق با توصیه‌های کمیسیون E آلمان است.

همچنین در دو کارآزمایی تصادفی دو سو کور کنترل‌ی با دارونما اثر *E. purpurea* روی عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی ارزیابی شد. در کارآزمایی اول ۱۸۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه تاثیر عصاره گیاه *E. purpurea* با مقدار ۴۵۰ میلی‌گرم در بهبود آنفلوانزا همانند دارونما بود. ولی با مقدار ۹۰۰ میلی‌گرم موجب بهبود معنی‌دار آنفلوانزا نسبت به دارونما شد. در کارآزمایی دوم اثر پروفیلاکسی اکیناسه روی ۱۰۸ بیمار مستعد سرماخوردگی نشان داده شد. در این بیماران که ۴ میلی‌لیتر فرآورده اکیناسه دریافت کردند عود یا بازگشت سرماخوردگی به صورت معنی‌داری کاهش نشان داد [۱].



در یک مطالعه غیر کنترل‌ی ۱۵ قطره از *E. purpurea* سه بار در روز التهاب روماتوئیک را تا حدود ۲۱/۸ درصد کاهش داده است، این اثر تقریباً نصف اثر کورتیزون و پردنیزولون است اما سبب عوارض جانبی اضافی نمی‌شود [۱].

احتمالاً *E. purpurea* دارای کاربردهایی بر علیه ویروس‌های هرپس سیمپلکس مقاوم به آسیکلویر و حساس به آسیکلویر است [۱].

اخیراً در یک آزمایش متقاطع (Cross-over) دو سوکور با کنترل دارونما، نشان داده شده است که علیه سلول‌های منتقل‌کننده HIV (ایدز) را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد [۱].

با توجه به این‌که اکیناسه تولید سیتوکین‌ها را تحریک می‌کند، این گیاه به عنوان یک ترکیب احتمالی ضدنئوپلازی در کارآزمایی‌های انسانی به صورت مقدماتی در دست تحقیق و بررسی است [۲].

با وجود این‌که مدارک موجود برای پتانسیل درمانی اکیناسه کامل نمی‌باشد اما نقش حمایتی آن در درمان عفونت‌ها و زخم را بیان می‌کند. به هر حال برای اثبات کارآیی، بی‌خطری و تعیین مقدار مناسب اکیناسه به کارآزمایی‌های بالینی به خوبی طراحی شده، نیاز است [۲].

موارد مصرف

در سال ۱۹۹۲، تک نگاره‌های فرآورده‌های اکیناسه توسط کمیسیون E مورد بازنگری قرار گرفت و تنها عصاره الکلی ریشه *E. pallida* و شیره استخراج شده از قسمت‌های هوایی *E. purpurea* را مورد تایید قرار داد [۴]. این کمیسیون مصرف خوراکی قسمت‌های هوایی گیاه *E. purpurea* را برای سرماخوردگی، عفونت‌های دستگاه تنفسی و عفونت

فرآورده بر روی فراوانی سرماخوردگی مطالعه شد (از تعداد کل دانشجویان فوق ۶۰۹ نفر به ترتیب ۳۰۳ نفر در گروه اکیناسه و ۳۰۶ نفر در گروه دارونما مطالعه را به پایان رساندند).

در مجموع ۳۶۳ نفر در طی ۱۲ ماه گذشته بیش از ۳ عفونت شبه آنفلوآنزایی داشتند و در زیرگروه «مستعد عفونت» قرار گرفتند.

افراد گروه اکیناسه در مقایسه با گروه دارونما ۱۵ درصد عفونت اولیه کمتر و ۲۷ درصد عفونت راجعه کمتر را نشان دادند. در زیرگروه مستعد عفونت در مقایسه با گروه دارونما فراوانی سرماخوردگی ۲۰ درصد کاهش داشت. کاهش فراوانی بیماری در زیرگروه مستعد عفونت علی‌رغم کل جمعیت مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$) [۵].

از دهه ۱۹۵۰، مطالعاتی در زمینه اثرات فرآورده اکیناسه در بیمارانی با عفونت‌های دستگاه تناسلی زنان و دستگاه ادراری انجام شده است. اگر چه روش ارزیابی کارایی دارو در برخی از این مطالعات همراه با نقص‌های جدی بود، ولی حجم نمونه نسبتاً زیاد در این مطالعات ارزیابی ایمنی دارو را با ارزش ساخت. یک متآنالیز از این مطالعات نشان داد که فرآورده‌های حاصل از شیربه استخراج شده *E. purpurea* به صورت خوراکی، توسط همه گروه‌های سنی به خوبی تحمل می‌شود. در یک مطالعه چند مرکزی (multicenter) که در مجموع ۱۲۳۱ بیمار را پوشش داد، فقط ۵ درصد از شرکت‌کنندگان در طی ۴ تا ۶ هفته درمان عوارض جانبی غیر اختصاصی و نسبتاً خفیفی مانند طعم ناخوشایند، تهوع گهگاهی یا درد شکمی را ابراز نمودند [۵].



های دستگاه ادراری و مصرف موضعی آن را برای زخم‌هایی که به سختی بهبود می‌یابند، تایید کرده است. همچنین مصرف ریشه *E. pallida* (تازه یا خشک) را برای درمان عفونت‌های شبه آنفلوآنزایی تایید کرده است [۳۷]. چهار فرآورده اکیناسه متشکل از گونه‌های *E. pallida* و *E. angustifolia* و ریشه‌های *E. purpurea* و *E. angustifolia* توسط کمیسیون E تایید نشده‌اند. علل عدم تایید این فرآورده‌ها به یکی از دو دلیل زیر بوده است: ۱- به علت فقدان اطلاعات، مطالعات انجام‌شده غیر قابل استناد هستند ۲- مطالعات با فرآورده‌هایی انجام شده است که به طور مناسب شناسایی نشده‌اند. در بعضی از مطالعات فارماکولوژیک اولیه که ادعا بر اساس مطالعه بر روی *E. angustifolia* بوده است در صورتی که در حقیقت مطالعه با *E. pallida* صورت گرفته است. البته این نکته که فرآورده‌های فوق تایید نشده‌اند به این معنی نیست که آنها موثر نیستند. از آنجایی که احتمالاً اکیناسه در سطح دهانی حلقی عمل کند (تحریک ایمنی بافت لنفوییدی لوزه)، اشکال مایبی یا قرص بهترین شکل فرآورده برای تجویز می‌باشند [۴]. به طور کلی موارد مصرف بالینی اکیناسه عبارتند از: فرونکل (کفگیرک) و جوش، سپتی‌سمی، التهاب نازوفارنژیال، پیوره، التهاب لوزه، کربونکل، آبسه، بیماری‌های ویروسی، قارچی و باکتریال، عفونت مزمن دستگاه تنفسی، سرماخوردگی و آنفلوآنزا. به صورت موضعی نیز برای زخم‌ها و اولسراسیون پوستی به کار می‌رود [۱].

ب- در خارج از کشور
به صورت‌های عصاره، تنتور از ریشه گیاه تازه، کپسول، قرص و پماد در دسترس هستند. در اروپا گاهی به شکل تزریق وریدی و درون صفاقی مصرف می‌شود [۱].

میزان مصرف و طول درمان

در عفونت‌های ویروسی یا باکتریال برای تحریک سیستم ایمنی می‌توان یکی از اشکال زیر را روزانه سه بار مصرف نمود:

- ۱-۲ گرم ریشه خشک شده به صورت چای
- ۲-۳ میلی‌لیتر عصاره استاندارد اتانولی (۲۲ درصد) حاوی ۲/۴ درصد beta-1,2-fructo-furanosides
- ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره پودر شده حاوی ۱/۶:۵ یا ۳/۵ درصد اکیناکوزید
- عصاره مایع (۱:۱): ۰/۵ تا ۱ میلی‌لیتر سه بار در روز
- تنتور (۱:۵): ۱ تا ۳ میلی‌لیتر سه بار در روز
- عصاره تازه تثبیت شده: ۰/۷۵ میلی‌لیتر سه بار در روز کمیسیون E توصیه نموده است که مصرف خوراکی *E. pallida* و *E. purpurea* بیش از ۸ هفته و مصرف غیرخوراکی (پارنترال) *E. purpurea* بیش از ۳ هفته ادامه نیابد [۱].

امتیازات، عوارض جانبی، سمیت و منع مصرف

انجمن فرآورده‌های گیاهی آمریکا اکیناسه را در کلاس یک ایمنی (بدون خطر در صورت مناسب) طبقه‌بندی نمود. اکیناسه مانند سایر اعضا خانواده کاسنی به ندرت باعث واکنش‌های آلرژیک می‌شود

فرآورده‌های تجاری

الف- در کشور ایران
به صورت قرص روکش‌دار [۱۳].



گرفت. بازبینی گزارش فوق نشان داد که آزمایش‌های موتاژنیسیته به خصوص برای فرآورده‌های *E. purpurea* کافی بوده است. همچنین در محیط برون تنی، نتیجه منفی که بیانگر احتمال بروز تومور باشد، یافت نشد. در حال حاضر به علت کمبود تحقیقات برون تنی نمی‌توان احتمال خطر اثرات پیشرفت تومور را ارزیابی کرد [۴].

زمانی که عصاره ریشه و یا گیاه بر روی زبان قرار گیرند، احساس سوزش و کرحی ویژه‌ای در اثر ایزوبوتیل‌آمیدهای موجود در ریشه *E. angustifolia* و دانه *E. purpurea* ایجاد می‌شود. این احساس به سرعت از بین می‌رود. درماتیت به ندرت گزارش شده است.

مصرف اکیناسه در بیماری‌های سیستمیک (مانند سل، لکوز، دیابت، مولتیپل اسکلروزیس، اختلالات کلاژن، ایدز، عفونت HIV و سایر بیماری‌های خودایمنی) یا در طی درمان سرکوب ایمنی توصیه نمی‌شود. ایمنی در زمان بارداری مطالعه نشده است [۱].

تداخلات

با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مانند کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، آمیودارون، متوتروکسات و کتوکونازول نباید مصرف شود [۳۸].

[۱]، به همین دلیل در آلرژی آتوپیک باید با احتیاط مصرف شود [۳۸].

با وجود این‌که مقدار مصرف آن استاندارد نشده است و غالباً فرآورده‌ها تقلبی هستند، ولی هیچ عارضه جانبی جدی در بیش از ۲/۵ میلیون نسخه در سال در آلمان و بیش از یک قرن مصرف آن در ایالات متحده گزارش نشده است.

در مطالعات سم‌شناسی هیچ اثر موتاسیون‌زایی در کشت بافت یافت نشد. همچنین عوارض جانبی کلینیکی یا بافت‌شناسی در موش‌هایی که با مقادیر زیاد اکیناسه (۵g/kg داخل وریدی، یا ۸g/kg خوراکی به مدت یک ماه) درمان شدند مشاهده نشد. به کارگیری اکیناسه به جای آنتی‌بیوتیک یا مصرف بیش از ۸ هفته، در راهنماهای آلمانی منع شده است و در یک مطالعه نشان داده شده است که مصرف طولانی مدت آن موجب سرکوب ایمنی می‌شود [۲].

تاکنون، هیچ مطالعه‌ای بر روی اثرات سمی حاد و مزمن اکیناسه گزارش نشده است. دوز کشنده (LD₅₀) پلی‌ساکاریدهای جدا شده از اکیناسه به طور صفاقی در موش بیش از ۲۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم است که نشان‌دهنده سمیت خیلی کم آن می‌باشد. مطالعات ژنوتوکسیسیته فرآورده‌های اکیناسه بر روی دو محصول تجاری، که یکی از آنها محصول مرکب اکیناسه با سایر عصاره‌های گیاهی محرک سیستم ایمنی می‌باشد، انجام شده است. در سال ۱۹۹۲ نتایج مطالعه فوق در چکیده‌ای به سازمان سلامت آلمان ارایه و مورد ارزیابی قرار

منابع

1. American Society of Health-system Pharmacists. *Herbal companion to AHFS DI.*, Bethesda, Maryland, USA, 2001; pp: 31-2.
2. O' Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 Commonly used medicinal herbs. *Arch. Fam. Med.* 1998; 7: 523-35.



۳. دکتر حسین خدمت. راهنمای بیماری‌های شایع گیاه درمانی، هومیوپاتی، رژیم‌های غذایی و مکمل‌ها. انتشارات تیمورزاده، ۱۳۷۹، ص: ۲۴۴.
4. Gruenwald J, Brendler T and Jaenicke C (Eds.), *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Co., Montvale, NJ, 1998.
5. Schulz V, Hausel R, Tylev VE. *Rational Phytotherapy*, Springer. Germany, 2001; pp: 342-47.
6. Bone K. Echinacea: what makes it work? *Alt. Med. Rev.* 1997; 2:87-93.
7. Murray MT, Pizzorno Jr JE. *Textbook of Natural Medicine*, 2nd ed., Churchill Livingstone, Inc. 1999; pp:704.
8. Wagner H. Herbal immunostimulants for the prophylaxis and therapy of colds and influenza. *Eur. J. Herb. Med.* 1997; 3:22-30.
9. Bauer R. Chemistry, analysis and immunological investigations of Echinacea phytopharmaceuticals, In: Wagner H (ed.), *Immunomodulatory agents from plants*. Birkhauser Venag, Basel, Switzerland. 1999; pp: 41-88.
10. Bauer R, Khan IA and Wagner H. TLC and HPLC analysis of *Echinacea pallida* and *Echinacea angustifolia* roots. *Planta Med.* 1988; 54: 426-30.
11. Percival S. Use of echinacea in medicine. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 50:155-8.
12. Borchers AT, Keen CL, Stern and Gershwin EM. Inflammation and native American medicine: the role of botanicals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 339-47.
۱۳. اداره کل نظارت بر امور دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. اطلاعات و کاربرد داروهای گیاهی رسمی ایران. داروگستر رازی، ۱۳۸۰، ص: ۱۱۵.
14. Facino RM, Carini M, Aldini G, Saibene L, Pietta P and Mauri P. Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: A potential use of Echinacea extracts in the prevention of skin photodamage. *Planta Med.* 1994; 61: 510-14.
15. Muller-Jakic B, Breu W, Prohstle A, Redl K, Greger H and Bauer R. In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from Echinacea and Achillea species. *Planta Med.* 1994; 60: 37-40.
16. Tragni E, Tubaro A, Melis S and Galli CL, Evidence from two classic irritation tests for an anti inflammatory action of a natural extract, Echinacina B. *Food Chem. Toxicol.* 1985; 23: 317-9.
17. Tubaro A, Tragni E, Del Negro P, Galli CL and Della Loggia R. Anti-inflammatory activity of a polysaccharide fraction of *Echinacea angustifolia*. *J. Pharm. Pharmacol.* 1987; 39: 567-9.
18. Tragni F, Galli CL, Tuharo A, Del Negro P and Della Loggia R. Anti-inflammatory activity of *Echinacea angustifolia* fractions separated on the basis of molecular weight. *Pharmacol. Res. Commun.* 1988; 20 (Suppl V): 87-90.
19. Barrett B, Kiefer D and Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine: An overview of scientific evidence. *Altern. Ther.* 1999; 5: 40-9.
20. Wagner H, Stuppner H, Schafer W and Zenk M. Immunologically active polysaccharides of *Echinacea purpurea* cell cultures. *Phytochemistry* 1988; 27: 119-26.
21. Luettig B, Steinmuller C, Gifford GE, Wagner H and Lohmann-Matthes M-L. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echiimacea purpurea*. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81: 669-75.
22. Stimpel M, Proksch A, Wagner H and Lohmann-Matthes M-L. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infect. Immun.* 1984; 46: 845-9.
23. Burger RA, Torres AR, Warren RP,

- Caldwell VD and Hughes BG. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Intl. Immunopharmacol.* 1997; 19: 371-9.
- 24.** Roesler J, Steinmüller C, Kiderlen A, Emmendorffer A, Wagner H and Lohmann-Matthes M-L. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to mice mediates protection against systemic infections with *Listeria monocytogenes* and *Candida albicans*. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13: 27-37.
- 25.** Steinmüller C, Roesler J, Grottrup E, Franke C, Wagner H and Lohmann-Matthes M-L. Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*. *Int. J. Immunopharmacol.* 1993; 15: 605-14.
- 26.** Roesler J, Emmendorffer A, Steinmüller C, Luettig B, Wagner H and Lohmann-Matthes M-L. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to test subjects mediates activation of the phagocyte system. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13: 931-41.
- 27.** See DM, Broumand N, Sahl Land Tilles JG. *In vitro* effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacol.* 1997; 35: 229-35.
- 28.** Groman EV, Gou D. Development of an immunoassay for larch arabinogalactan and its use in the detection of larch arabinogalactan in rat blood. *Carbohydr. Res.* 1997; 301: 69-76.
- 29.** Puhlman J, Zenk MH, Wagner H. Immunologically active polysaccharides of *Arnica montana* cell cultures. *Phytochemistry* 1991; 30: 1141-5.
- 30.** Lersch C, Zeuner M, Bauer A, Siemens M, Hart R, Drescher M, Fink U, Dancygier H and Classen M. Nonspecific immunostimulation with low doses of cyclophosphamide (LDCY), thymostimulin and *Echinacea purpurea* extracts (Echinacin) in patients with far advanced colorectal cancers: Preliminary results. *Cancer Invest.* 1992; 10: 343-8.
- 31.** Lersch C, Zeuner M, Bauer A, Siebenrock K, Hart R, Wagner F, Fink U, Dancygier H, Classen M. Stimulation of the immune response in outpatients with hepatocellular carcinomas by low doses of cyclophosphamide (LDCY), *echinacea purpurea* extracts (Echinacin) and thymostimulin. *Arch. Geschwulstforsch.* 1990; 60: 379-83.
- 32.** Melchart D, Linde K, Worku F, Sarkady L, Holzmtmnn M, Jurcic K and Wagner H. Results of five randomized studies on the immunomodulatory activity of preparations of Echinacea. *J. Alt. Comp. Med.* 1995; 1:145-60.
- 33.** Melchart D, Walther E, Linde K, Brandm:mier R and Lersch C. Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: A double-blind, placebo controlled randomized trial. *Arch. Fam. Med.* 1998; 7:541-5.
- 34.** Melchart D, Linde K, Worku F, Bauer R and Wagner H. Immunomodula With Echinacea: A systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine* 1: 245-54.
- 35.** Grimm W and Muller H-FI. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *Am. J. Med.* 1999; 106:138-43.
- 36.** Chamberlain C. Take Echinacea? Bless you, Popular herb may make colds worse. <http://abcnews.go.com/scctions/living/DailyNews/echinacea990427.html>.
- 37.** Blumenthal M (Ed.). *The complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. American Botanical Council, Austin, 1998.

38. Monograph of Echinacea. *Alter. Med. Rev.* 2001 (Aug.); 6.