

Fenolik Fitofarmasötikler ve AntiAging

Phenolic Phytopharmaceuticals and AntiAging

Dr. İlkay ORHAN^a

^aFarmakognozi AD,
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İlkay ORHAN
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi AD,
06330 ANKARA
iorhan@gazi.edu.tr

ÖZET Yaşlanma, vücut fonksiyonlarının yavaşlaması ve azalması sonucu meydana gelen kaçınılmaz bir süreçtir. Yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla öncelikle doğru bir yaşam şekline sahip olmak ve zararlı çevresel faktörlerden uzak durmak gerekir. Yaşlanma esnasında, bireylerin karşılaşılabilecekleri çeşitli hastalıklardan korunmak amacıyla antiaging uygulamalarına erken dönemde başlamak faydalı olacaktır. Son zamanlarda, dünyada fitoterapi oldukça popüler hale gelmiş ve doğala dönüş eğilimi başlamıştır. Rasyonel fitoterapiye uygun olarak, çağdaş ilaç formuna sahip standardize edilmiş bitki ekstratlarını taşıyan fitofarmasötikler, fenolik bileşikler nedeniyle güçlü antioksidan özellikler göstermekte ve organizmayı zararlı serbest radikallerden korumaktadırlar. Bu sunumda, fenolikler açısından zengin olan üzüm çekirdeği, yeşil çay, alıç, Echinacea ve Ginkgo biloba ekstratlarının etkileri, kullanılışları ve preparatları hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Fitoterapi; bitkisel ilaçlar

ABSTRACT Aging is an inevitable procedure occurring as a result of decreasing and slowing down of body functions. In order to diminish the negative effects of aging, initially it is necessary to have a precise life style and to keep away from harmful environmental factors. During aging, it would be beneficial to begin antiaging applications in an early period in order to be protected from various diseases that individuals may encounter. Recently, phytotherapy has become quite popular and the trend of "return to natural" has started. In accordance with rational phytotherapy, the phytopharmaceuticals having a modern drug figure containing standardized herbal extracts show a strong antioxidant property because of their phenolic substances and protect the organism from detrimental free radicals. In this presentation, information will be given about effects, uses, and preparations of grape seed, green tea, hawthorn, Echinacea and Ginkgo biloba extracts.

Key Words: Phytotherapy; herbals

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S155-S159

G ünümüzde hızlı iş temposu, ağırlaşan hayat koşulları, zaman darlığı ve stres gibi nedenlerle, kişiden kişiye değişmekle birlikte, insanlar normal seyri-nden daha önce ve sağlıklı bir şekilde yaşlanmaya başlamışlardır. Dolayısıyla, belirtilerin erken yaşlarda ortaya çıkmasında kalıtımın rolü olduğu kadar yaşam biçiminin de önemli bir rolü olduğu aşikârdır. Yaşlanma, kısaca organizmadaki hücresel aktivitelerin azalmasına bağlı olarak organ fonksiyonlarının da azalması ve gerilemesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Yaşlanma sürecinde kalıtım dışındaki çevresel faktörlerin kontrol edilmesi çoğu zaman mümkündür. Aslında vücudumuzdaki hücreler (beyin ve sinir hücreleri hariç) kendilerini yenileyebil-

me yeteneğine sahiptir. Ancak uzun yıllar sonunda azalan hücre fonksiyonları organizmayı yaşlanma sürecine sokar. Yaşlanmanın en önemli sebeplerinden biri de çeşitli şekillerde vücutta oluşan serbest radikallerin yol açtığı oksidasyondur. Besinlerin oksijen mevcudiyetinde enerjiye dönüşümleri esnasında ortaya çıkan “reaktif oksijen molekülleri” olarak tanımlanabilen serbest radikaller, hücrenin temelini oluşturan DNA’da hasara yol açabilmekte, hatta oksidatif stresle bağlantılı olarak kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve demans gibi pek çok hastalığın da oluşumunda rol oynayabilmektedirler.^{1,2}

İnsanoğlu yıllardır, yaşlanmayı durdurmak için uğraşmasına rağmen, bu durumu önleyecek veya durduracak bir çözüm henüz bulunmuş değildir. Son yıllarda popüler hale gelen “antiaging” kavramı da, yaşlanmayı durdurmayı değil, bir bütün halinde bedensel ve zihinsel olarak sağlıklı bir yaşlanma sürecinin oluşumunu amaçlamaktadır. Oldukça geniş bir kavram olan antiaging, tıp dallarından kozmetik ve spora kadar pek çok disiplin ve uygulamayı kapsamaktadır. Yaşlanma sürecinde sigara, alkol, yanlış beslenme, uykusuzluk, güneş ışınları gibi çevresel faktörlerin etkisini azaltmak da antiaging’in en önemli uygulamalarından biridir.

Antiaging’in yanı sıra, son zamanlarda “doğala dönüş veya yeşil akım” şeklinde ifade edilen eğilim doğrultusunda, bitkisel ilaçlar da fitoterapi alanında yerlerini almış ve oldukça popüler hale gelmiştir. “Fitofarmasötikler”, ham veya işlenmiş halde bitkinin çeşitli kısımlarını, standardize edilmiş bitki ekstresini taşıyan, etki şekli açıklanmış, kabul edilebilir güvenilirlik sınırları, yan etkileri, kontrendikasyonları, stabilitesi ve toksisitesi belirlenmiş, tekrarlanabilir fizyolojik etkiye sahip ve çağdaş ilaç tanımına uygun GMP kuralları ile üretilmiş ve farmasötik formda hazırlanmış ürünlerdir. Fenolik bileşikler ise, aromatik halkaya bağlı en az bir ve daha fazla sayıda hidroksil (-OH) grubu taşıyan bileşiklerdir. Sayısının 8000’in üzerinde olduğu tahmin edilen fenolik bileşiklerin, 4000 kadarını flavonoidler teşkil etmektedir.^{3,4} Fenolik bileşikler başlıca polifenolikler ve basit fenoller olmak üzere 2 gruba ayrılır. Polifenolikleri de tanenler ve flavonoidler olmak üzere 2 ana gruba ayırmak mümkündür. Basit fenoller ise fenolik asitler, kumarinler, stilbenler ve lignanlar olarak alt sınıflara ayrılabilir.

Üzerinde en çok araştırma yapılan bileşiklerden olan fenoliklerin çoğu kuvvetli antioksidan etkili olup, bitkisel ekstraktların antioksidan etkileri ile fenol içerikleri arasında güçlü bir korelasyon vardır. Son yıllarda, fenolikler ve kronik hastalıklardaki koruyucu rollerine ilişkin de sayısız araştırmalar yapılmaktadır.⁵ Bitkisel kökenli biyoaktif fenoliklerin en başında kersetin ile “*Citrus* flavonoidleri” olarak bilinen acı lezzetli hesperidin ve naringenin sayılabilir. Bunun dışında kateşol türevi epigallokateşin ve oligomerik proantosiyanidinler, antosiyaninler ile elajik asit, kafeik asit gibi fenolik asit türevleri de fitofarmasötiklerin bileşiminde yer almaktadırlar. Ancak “rasyonel fitoterapi” kavramına göre, bitkisel kökenli olsa bile tek bir maddeden oluşan bir preparat, fitofarmasötik olarak kabul edilmemekte, sadece bu bileşikleri taşıyan veya bunların biri/birkaçı üzerinden standardize edilmiş ekstraktları içeren herhangi bir farmasötik formdaki preparatlar “fitofarmasötik/bitkisel ilaç” olarak kabul edilmektedirler. Dolayısıyla, sunumdaki fenolik fitofarmasötikler ifadesi fenolik bileşikler içeren ekstraktları taşıyan preparatları kapsayacaktır. Bu ekstraktlardan en çok kullanılanlar arasında ise üzüm çekirdeği ekstresi (grape seed extract), yeşil çay ekstresi (green tea extract), alıç ekstresi (hawtorn extract), *Echinacea* ekstresi (*Echinacea*/coneflower extract) ve *Ginkgo biloba* ekstresi sayılabilir.

Pek çok meyve ve sebze hâlihazırda mevcut olan flavonoidlerden kersetin, bir flavonol türevidir. Kersetin üzerinde en çok çalışma yapılmış flavonoid olup, sadece PubMed’de 3000’den fazla atıf almıştır.⁶ Yapılan araştırmalar, mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bileşiğin antioksidan, antikarsinojenik, anti-enflamatuar, anti-agregatik ve vazodilatör etkilere sahip olduğunu göstermiştir.⁷⁻¹⁴ Kersetin aynı zamanda proteinkinaz ve topomeraz enzim inhibitörü edici etkiye sahiptir.¹⁵⁻¹⁷ Narenciye meyvelerinin en çok kabuk kısmında bulunan naringin, hesperidin, naringenin, neohesperidin ve neohesperidin gibi *Citrus* flavonoidlerinin de güçlü antioksidan etkisi kanıtlanmıştır.¹⁸⁻²⁰

Son zamanların en çok rağbet gören bitkisel ürünlerinden olan üzüm çekirdeği ekstresinin (grape seed extract) bileşiminde monomerik flavanoller (kateşin ve epigallokateşin), polifenolik proantosiyanidinler ile gallik ve elajik asit gibi bazı fenolik asitler bulunmaktadır. Kırmızı şarapta da bol miktarda bulunan üzüm polifenollerini, çekirdeğin yanı sıra üzüm kabuğunda da mevcuttur. Güçlü antioksidan etkisi pek çok çalışmada kanıtlanan üzüm polifenollerinin etkisini süperoksit, peroksil ile hidroksil radikallerini süpürme ve lipid peroksidasyonunu önleme yoluyla gösterdiği bulunmuştur.²¹⁻²⁴ Son zamanlarda sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, proantosiyanince zengin üzüm çekirdeği ekstresinin oksidatif DNA hasarı üzerinde koruyucu etkisi olduğu or-

taya çıkarılmıştır.²⁵ Aynı ekstrenin Alzheimer hastalığına karşı önleyici etkisi de çalışılmıştır.²⁶ Ekstrenin gerbil hippokampusunda nöroprotektif etkisi de incelenmiş, sonuçlar geçici önbeyin iskemisinden sonra ortaya çıkan DNA hasarını inhibe etme yoluyla iskemik nöronal hasara karşı koruyucu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.²⁷

Diğer yandan, başta epigallokateşin gallat olmak üzere diğer kateşin türevleri ile teaflavinler yönünden oldukça zengin olan yeşil çay ekstresinin (green tea extract) de güçlü antioksidan etkisi iyi bilinmektedir.²⁸⁻³⁰ Yeşil çayın epigallokateşin gallat üzerinden %25 kateşin taşıyacak şekilde standardize edilmiş %80 etanolü ekstresini taşıyan Exolise® adlı preparatı, gastrik ve pankreatik lipazın direkt inhibisyonuna sebep olması, adipogenesizi inhibe etmesi ve termogenesizi stimüle etmesi yoluyla obezite tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.³¹⁻³³ Hafıza üzerinde de bu ekstrenin olumlu etkileri tespit edilmiştir.^{34,35}

Türkçe’de “alç” olarak bilinen *Crataegus* türlerinin (hawtorn) yaprak, çiçek ve meyveleri, Orta Çağ’dan bu yana özellikle kalp destekleyici ve kalp-damar sistemi fonksiyonlarını normalize etmek için kullanılmaktadır. Bitki güçlü antioksidan özellik göstermesini sağlayan flavonoit ve oligomerik proantosiyanidin tipi bileşikler açısından oldukça zengindir.³⁶⁻³⁹ Günümüze kadar yapılan pek çok araştırma, alç bitkisinin antioksidan etkisini, serbest radikal oluşumunu inhibe ederek kalbin tümünü olumlu yönde etkilemek suretiyle gösterdiği sonucuna varmıştır.⁴⁰⁻⁴² Ayrıca araştırmalar, bitkinin kalp ve beyne olan kan akışını ve kalbin kasılma gücünü artırdığını, kalbi ritm bozukluklarına karşı koruduğunu ve kan basıncını dengelediğini de göstermiştir.^{43,44}

Echinacea ise alkamitler, ekinakozitler, poliasetilenler ile kaftarik, kafeik, şikorik ve klorojenik asit gibi fenolik asitler açısından zengin olup, preparatların hazırlanmasında kullanılan türlerin (*E. angustifolia*-kök, *E. pallida*-kök, *E. purpurea*-kök ve topraküstü kısımlar) ekstreleri kafeik asit üzerinden standardize edilmektedir.⁴⁵ İmmünostimülan özelliğinin olması nedeniyle,⁴⁶ üst solunum yolları enfeksiyonu ve grip tedavisinde kullanılmaktadır.^{47,48}

Dünyanın yaşayan en eski ağacı olan *Ginkgo biloba*, aynı zamanda üzerinde en fazla sayıda araştırma yapılmış bitkidir. Yapraklarından hazırlanan ekstre “EGb761” olarak kodlanmış olup, iskemi ve demans gibi merkezi sinir sistemi hastalıkları ile dolaşım sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.⁴⁹⁻⁵² Ekstre, %24 flavonoit glikozitleri (kersetin, izoramnetin, kemferol, vs) ve %6 terpen laktonları (gingkolitler ve bilobalitler) taşıyacak şekilde standardize edilmesine rağmen, bitkide ayrıca biflavonoitler, ginkgolik asitler ile fenolik asitler de mevcuttur.⁵³ Son zamanlarda tinnitus tedavisi için de *G. biloba* preparatları reçete edilmektedir.⁵⁴

Sonuç olarak, antiaging kavramı, yaşlanmamayı değil, sağlıklı yaşlanmayı hedefleyen bir uygulamalar bütünüdür. Bu uygulamaların bir ayağını oluşturan bitkisel kökenli farmasötiklerden, özellikle fenolik bileşikler açısından zengin olanları başta antioksidan özellikleri olmak üzere çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak fitofarmasötikleri de kullanırken doğru ve bilinçli şekilde kullanılmalı, doktora danışılmalı ve ilaç etkileşimleri de göz ardı edilmemelidir. Doğru kullanım sonucunda, fenolik fitofarmasötiklerin de bireylerin yaşlanma sürecinde karşılaşılabileceği hastalıklara karşı koruyucu ve hatta tedavi edici etkisi olacağı ve antiaging uygulaması içinde yerini alacağı muhakkaktır.

KAYNAKLAR

- Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr* 1998;80 Suppl 1:S77-112.
- Mojzis J, Varinska L, Mojziso G, Kostova I, Mirossay L. Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacol Res* 2008;57:259-65.
- Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 2000;55:481-504.
- Boudet AM. Evolution and current status of research in phenolic compounds. *Phytochemistry* 2007;68:2722-35.
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189:41-54.
- Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res* 2004;24:851-74.
- Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, Rosenblat M, Belinky P, Coleman R, et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2744-52.
- Chopra M, Fitzsimons PE, Strain JJ, Thurnham DI, Howard AN. Nonalcoholic red wine extract and quercetin inhibit LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamin and carotenoid concentrations. *Clin Chem* 2000;46:1162-70.
- Verma AK, Johnson JA, Gould MN, Tanner MA. Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene- and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Res* 1988;48:5754-8.

10. Deschner EE, Ruperto J, Wong G, Newmark HL. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 1991;12:1193-6.
11. Pereira MA, Grubbs CJ, Barnes LH, Li H, Olson GR, Eto I, et al. Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1996;17:1305-11.
12. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J, Fyfe DW, de-Takats PG, Anderson D, et al. Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. *Clin Cancer Res* 1996;2:659-68.
13. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Celestini A, Lenti L, Ghiselli A, Gazzaniga PP, et al. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1150-5.
14. Pérez-Vizcaino F, Ibarra M, Cogolludo AL, Duarte J, Zaragoza-Arnáez F, Moreno L, et al. Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:66-72.
15. Walker EH, Pacold ME, Perisic O, Stephens L, Hawkins PT, Wymann MP, et al. Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell* 2000;6:909-19.
16. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 2000;130(8S Suppl):2073S-85S.
17. Constantinou A, Mehta R, Runyan C, Rao K, Vaughan A, Moon R. Flavonoids as DNA topoisomerase antagonists and poisons: structure-activity relationships. *J Nat Prod* 1995;58:217-25.
18. Darmon N, Ferrandiz V, Canal MT, Mitjavilla S. Activite antiradicallaire de flavonoides vis-a-vis de l'anion superoxide et du radical hydroxyle. *Liaison-Grupe Polyphenols Bull* 1990;15: 158-62.
19. Bocco A, Cuvelier ME, Richard H, Berset C. Antioxidant activity and phenolic composition of Citrus peel and seed extracts. *J Agric Food Chem* 1998;46:2123-9.
20. Tripoli E, La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Giammanco M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chem* 2007;104:466-79.
21. Ricardo da Silva JM, Darmon N, Fernandez Y, Mitjavilla S. Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different pro-cyanidins from grape seeds. *J Agric Food Chem* 1991;39:1549-52.
22. Liu Z, Ma LP, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Antioxidative effects of green tea polyphenols on free radical initiated and photosensitized peroxidation of human low density lipoprotein. *Chem Phys Lipids* 2000;106:53-63.
23. Cuendet M, Potterat O, Salvi A, Testa B, Hostettmann K. A stilbene and dihydrochalcones with radical scavenging activities from *Loiseleuria procumbens*. *Phytochemistry* 2000;54:871-4.
24. Çölkesen A, Aydın A, İşimer A, Orhan İ, Şener B. Free radical scavenging activities of *Vitis vinifera* L. cultivated in Turkey. *Turk J Pharm Sci* 2006;3:177-85.
25. Morin B, Narbonne JF, Ribera D, Badouard C, Ravanat JL. Effect of dietary fat-soluble vitamins A and E and proanthocyanidin-rich extract from grape seeds on oxidative DNA damage in rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:787-96.
26. Kim H, Deshane J, Wilson L, Kirk M, Barnes S, Meleth S. Consideration of grape seed extract as a preventive against Alzheimer disease. *Alzheimer's Dem* 2005;1:S100-S101.
27. Hwang IK, Yoo KY, Kim DS, Jeong YK, Kim JD, Shin HK, et al. Neuroprotective effects of grape seed extract on neuronal injury by inhibiting DNA damage in the gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Life Sci* 2004;75:1989-2001.
28. Nakagawa T, Yokozawa T. Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1745-50.
29. Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry* 2006;67:1849-55.
30. Rusak G, Komes D, Likic S, Horzic D, Kovac M. Phenolic content and antioxidative capacity of green and white tea extracts depending on extraction conditions and the solvent used. *Food Chem* 2008;110:852-8.
31. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermander J, Lairon D. Green tea extract (AR25) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J Nutr Biochem* 2000;11:45-51.
32. Chantre P, Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine* 2002;9:3-8.
33. Moon HS, Lee HG, Choi YJ, Kim TG, Cho CS. Proposed mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity. *Chem Biol Interact* 2007;167:85-98.
34. Reed A, Raudenbush B. Effects of green tea on cognition, perceived workload, mood, and endurance. *Appetite* 2007;49:322.
35. Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL. Effects of green tea extract on learning, memory, behavior and acetylcholinesterase activity in young and old male rats. *Brain Cogn* 2008;67:25-30.
36. El-Mousallamy AMD. Chemical investigation of the constitutive flavonoid glycosides of the leaves of *Crataegus sinaica*. *Nat Prod Sci* 1998;4:53-7.
37. Si J, Gao G, Chen D. [Chemical constituents of the leaves of *Crataegus scabrifolia* (Franch.) Rehd] *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 1998;23:422-3, 448.
38. Melikoğlu G, Bitiş L, Meriçli AH. Flavonoids of *Crataegus microphylla*. *Nat Prod Res* 2004;18:211-3.
39. Orhan İ, Özçelik B, Kartal M, Özdeveci B, Duman H. HPLC quantification of vitexine-2"-O-rhamnoside and hyperoside in three *Crataegus* species and their antimicrobial and antiviral activities. *Chromatographia* 2007;66:S153-S157.
40. Wang W, Chen WW. [Antioxidative activity studies on the meaning of same original of herbal drug and food] *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1991;11:159-61, 134.
41. Periera da Silva A, Rocha R, Silva CM, Mira L, Duarte MF, Florêncio MH. Antioxidants in medicinal plant extracts. A research study of the antioxidant capacity of *Crataegus*, *Hamamelis* and *Hydrastis*. *Phytother Res* 2000;14:612-6.
42. Liu RH, Yu BY, Qiu SX, Bai GC. Study on scavenging activities for superoxide anion radicals (O₂⁻) and structure-activity relationship of polyphenolic compounds from leaves of *Crataegus*. *Chin Pharm J* 2005;40:1066-9.
43. Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung* 1995;45:842-5.
44. Schüssler M, Hölzl J, Rump AF, Fricke U. Functional and antischaemic effects of Monoacetyl-vitexinrhamnoside in different in vitro models. *Gen Pharmacol* 1995;26:1565-70.
45. Pellati F, Benvenuti S, Magro L, Melegari M, Soragni F. Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of *Echinacea* spp. *J Pharm Biomed Anal* 2004;35:289-301.
46. Bauer VR, Jurcic K, Puhlmann J, Wagner H. [Immunologic in vivo and in vitro studies on *Echinacea* extracts] *Arzneimittelforschung* 1988;38:276-81.
47. Arroll B. Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med* 2005;99:1477-84.

48. Naser B, Lund B, Henneicke-von Zepelin HH, Köhler G, Lehmacher W, Scaglione F. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose-response trial of an extract of Baptisia, Echinacea and Thuja for the treatment of patients with common cold. *Phytotherapy* 2005;12:715-22.
49. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for peripheral arterial disease: systematic review. *Atherosclerosis* 2005;181:1-7.
50. He W, Qian Zhong M, Zhu L, Christopher Q, Du F, Yung WH, Ke Y. Ginkgolides mimic the effects of hypoxic preconditioning to protect C6 cells against ischemic injury by up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 alpha and erythropoietin. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:651-62.
51. Cieza A, Maier P, Pöppel E. Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers. *Arch Med Res* 2003;34:373-81.
52. Sasaki K, Wada K, Haga M. Chemistry and biological activities of Ginkgo biloba. *Stud Nat Prod Chem* 2003;28:165-98.
53. Singh B, Kaur P, Gopichand , Singh RD, Ahuja PS. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. *Fitoterapia* 2008;79:401-18.
54. Enrico P, Sirca D, Mereu M. Antioxidants, minerals, vitamins, and herbal remedies in tinnitus therapy. *Prog Brain Res* 2007;166:323-30.