Odabrane biljne vrste tradicionalne indijske medicine s adaptogenim svojstvima

Rađenović, Nebojša

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:076307

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nebojša Rađenović

ODABRANE BILJNE VRSTE TRADICIONALNE INDIJSKE MEDICINE S ADAPTOGENIM SVOJSTVIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nebojša Rađenović

ODABRANE BILJNE VRSTE TRADICIONALNE INDIJSKE MEDICINE S ADAPTOGENIM SVOJSTVIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentor rada: Prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

Specijalistički rad obranjen je dana 30. sječnja 2020. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
2. prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić
3. izv. prof. Antun Alegro

Rad ima 67 listova.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Marijani Zovko Končić na stručnom vodstvu, pomoći i savjetima pri izradi ovog rada, Veleposlanstvu Indije u Zagrebu i njegovoj ekscelenciji veleposlaniku Sandeepu Kumaru na podršci, kao i mojoj supruzi Ileani Cuccaro te djeci Jeleni Tari i Sari na ljubavi i razumijevanju.

Sažetak

Cilj istraživanja

Cilj je ove studije sustavan pregled pet najčešće korištenih biljaka u tradicionalnoj indijskoj medicini za koje postoje relevantne kliničke studije u kojima je ispitana njihova učinkovitost i sigurnost primjene. To su: *Asparagus racemosus* (sanskrtski, *shatavari*), *Ocimum tenuiflorum* (sanskrtski, *tulsi*), *Phyllanthus emblica* (sanskrtski, *amalaki*), *Tinospora cordifolia* (sanskrtski, *guduchi*) i *Withania somnifera* (sanskrtski, *ashwagandha*).

Materijali / Ispitanici i metode

U pretraživanju je korištena elektronička baza podataka PubMed. Pretraga je izvedena s ključnim riječima koje uključuju latinski, engleski i sanskrtski naziv biljke te poznate sinonime odabranih vrsta. Znanstveni radovi obrađeni su na temelju sažetaka i ograničeni su na kliničke studije objavljene na engleskom jeziku s odabranim biljnim vrstama. Radovi koji odgovaraju odabranim kriterijima uvršteni su neovisno o datumu njihove objave.

Rezultati

U sklopu ovog istraživanja adaptogena indijske tradicionalne medicine obrađeno je ukupno 76 studija, od čega za biljnu vrstu *Asparagus racemosus* šest studija, za vrstu *Ocimum tenuiflorum* 15 studija, 27 studija za vrstu *Phyllanthus emblica,* 10 studija za *Tinospora cordifolia* i ukupno 18 studija za biljnu vrstu *Withania somnifera*. Odabrane biljne vrste pokazale su značajnu učinkovitost i sigurnost primjene u kliničkim studijama koje su istraživane u ovom radu. Pripravci s biljnom vrstom *A. racemosus* bili su učinkoviti u liječenju probavnih tegoba. Vrsta *O. tenuiflorum* pokazala je značajnu antimikrobnu aktivnost. Biljna vrsta *P. emblica* također je pokazala antimikrobni učinak, ali se pokazala i učinkovitom u liječenju mnogih suvremenih bolesti, osobito šećerne bolesti tipa II, te kao protuupalni agens. Uočeno je da *T. cordifolia* modulira metabolizam lipida, smanjuje razinu glukoze u

krvi, jača imunološke procese u organizmu te djeluje kao imunomodulator. Možda najpopularnija biljna vrsta na zapadu, *W. somnifera* ili *ashwagandha*, u ovom je istraživanju pokazala pozitivne učinke na pojedina oboljenja živčanog sustava, a studije su ukazale i na to da poboljšava i kognitivne funkcije. Ispitivanja su pokazala da ova biljka smanjuje oksidacijski stres, što može biti jedan od razloga njezine učinkovitosti u normalizaciji rada štitnjače i smanjenju neplodnosti u žena i muškaraca.

Zaključak

Pregledom 76 kliničkih studija utvrđeno je da su odabrane biljne vrste pokazale učinkovitost i pozitivan utjecaj na organizam. Podržavaju obrambene mehanizme, povećavaju otpornost na stres i poboljšavaju fizičko i mentalno zdravlje, što djelomično opravdava njihovo svrstavanje u biljne adaptogene, međutim, potrebne su dodatne dobro dizajnirane kliničke studije sa standardiziranim biljnim pripravcima kako bi se detaljno ispitale njihova učinkovitost i sigurnost.

Summary

Objectives

The aim of this paper is a systematic review of the five widely used herbs from traditional Indian medicine. The herbs selected should have relevant clinical studies having in mind the actions and safety of their herbal preparations. The selected herbs are *Asparagus racemosus* (Sanskrit, *shatavari*), *Ocimum tenuiflorum* (Sanskrit, *tulsi*), *Phyllanthus emblica* (Sanskrit, *amalaki*), *Tinospora cordifolia* (Sanskrit, *guduchi*) and *Withania somnifera* (Sanskrit, *ashwagandha*).

Materials/Patients and Methods

For the search is used electronic database PubMed with the keywords that include Latin, English, and Sanskrit plant names and known synonym of the selected spices. Scientific papers have been studied based on their summary and are limited to clinical studies, published in English, of the selected plant species. Papers matching the selected criteria were to be included regardless of the date of their publication.

Results

This paper selected and researched a total of 76 clinical studies of the selected adaptogenic plants within traditional Indian medicine. The work includes 6 clinical studies for the species *Asparagus racemosus*, 15 studies for *Ocimum tenuiflorum*, 27 studies for *Phyllanthus emblica*, 10 studies for *Tinospora cordifolia* and 18 studies for species *Withania somnifera*.

The selected plant species showed significant efficacy and tolerance in the published and researched clinical studies analysed in this paper. The herbal species *A. racemosus* is effective in treating digestion problems. Spices *O. tenuiflorum* demonstrated significant antimicrobial activity. The plant *P. emblica* has also been shown to have antimicrobial activity but has also proven effective in treating many modern diseases, particularly diabetes type II, and as an anti-inflammatory agent. The studies showed that spices *T. cordifolia* modulates lipid metabolism, reduce blood glucose levels, enhance immune processes in the body and acts as an

immunomodulator. Perhaps the most popular plant species in the West, *W. somnifera* or *ashwagandha*, has shown positive effects on the neurological diseases, improving the cognitive function of the organism. Studies have also shown that it reduces oxidative stress, which may be one of the reasons for *W. somnifera's* effectiveness in normalizing thyroid function and reducing infertility in women and men.

Conclusion

A review of 76 clinical studies included in this paper revealed that the selected plant species showed the efficiency and a positive effect on the organism. They support defence mechanisms, increase resistance to stress and improve physical, and mental health. This partly justifies their classification as adaptogens, however, additional well-designed clinical studies with standardised herbal preparations are needed to thoroughly examine their efficacy and safety.

Sadržaj specijalističkog rada

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 7
3. MATERIJALI I METODE SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI..8
3.1 *Asparagus racemosus* (Willd.) 9
3.2 *Ocimum tenuiflorum* (L.) 12
3.3. *Phyllanthus emblica* (L.) 16
3.4 *Tinospora cordifolia* (Willd.) 26
3.5 *Withania somnifera* (L.) 32
4. REZULTATI I RASPRAVA 42
5. ZAKLJUČAK 47
6. LITERATURA.....48
7. ŽIVOTOPIS 57

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Tradicionalna indijska medicina naziva se i ajurveda (sanskrtski, *ayur* – život, *veda* – znanost, ayurveda – znanost o životu). Njezina uporaba je najraširenija na Indijskom poluotoku, ali danas je njena popularnost na Zapadu sve veća. To se može povezati s porastom popularnosti tradicionalnih vrsta liječenja,poput yoge kao načina rekreacije, ali i s objavom rezultata novijih znanstvenih istraživanja od kojih neka potvrđuju učinkovitost pojedinih ajurvedskih pripravaka.

Ajurveda je prema nekim izvorima stara i više od 5000 godina. Spominje se u najstarijim poznatim tekstovima, Vedama, koji su se tisućljećima prenosili usmeno, a u pisanom su obliku prvi put zabilježeni između 5. i 6. stoljeća prije Krista (1). Taj tradicionalni sustav liječenja privlači sve veću pozornost zapadnih znanstvenika, osobito otkad je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1978. godine u Alma Ati prepoznala i uvrstila tradicionalne medicinske sustave (TRM) u program *Zdravlje za sve* (*Health for all*), a 2013. godine SZO je usvojila i Strategiju za tradicionalnu medicinu (2014-2023) (2). Život je po ayurvedskom učenju kombinacija osjećaja, energija tijela, uma i duše. Ajurvedski liječnici i praktičari u liječenju fizičkog tijela uzimaju u obzir i mentalno, duhovno i socijalno zdravlje ili stanje čovjeka. Temelj njihovih liječenja i terapija je priroda. Biljka, kamen, metal, voda, vjetar, sunce ili svemir/prostor mogu služiti u liječenju. Prema ajurvedskom učenju, zdravlje je dar prirode i harmonična ravnoteža između prirode, prirodne inteligencije, okoline te pravilne prehrane i ponašanja, što je osnova dobrog zdravlja i dugovječnosti (3). Ajurveda se smatra i prvim medicinskim sustavom koji je usmjeren na individualni pristup pacijentu. Slično kao i današnja medicina, ayurveda od davnina, tj. najstarijih tekstova, prakticira osam specijaliziranih grana: internu medicinu (sanskrtski, *kayachgikitsa*), kirurgiju (sanskrtski, *salya*), oftalmologiju (sanskrtski, *salakya*), pedijatriju (sanskrtski, *kaumarbhritya*), toksikologiju (sanskrtski, *aganda tantra*), psihijatriju (sanskrtski, *bhuta vidya*), rejuvenaciju (sanskrtski, *rasayana*) i seksologiju (sanskrtski, *vajikarana)* (4).

Prema izvornim tekstovima, Vedama, ajurveda je proizvod prirode. Cjelokupni živi svijet po ayurvedi se razvija iz triju sila prirode, u sanskrtu se one nazivaju *gune*. To su *sattva* (čistoća, svjetlost, smirenost), *rajas* (stras, želja, poriv) i *tamas* (inertnost, tama, neznanje). Svatko u sebi posjeduje ove tri sile u različitim omjerima, a one svojim ispreplitanjem odražavaju ponašanje koje je u skladu s njihovim omjerima. Omjer guna u živom svijetu određuje i omjer pet prirodnih elemenata, to su zrak, prostor, vatra, voda i zemlja. Gune svojim djelovanjem svojim djelovanjem u svakom živom biću stvaraju tri energije koje kontroliraju procese u organizmu. Te se tri energije na sanskrtu nazivaju *vata*, *pitta* i *kapha* i kod svake su osobe u različitom odnosu, a njihova je idealna formula ravnoteže individualna te je upravo stoga ayurveda tradicionalna medicina s individualnim pristupom (1). Energija *vate* je kombinacija elemenata zraka i prostora, obilježavaju je čula dodira i sluha. U organizmu je zadužena za protok – npr., za cirkulaciju, limfu, tjelesne tekućine, informacije. *Pitta* je sinergija elemenata vatre i vode, njena su osjetila vid i okus te je zadužena za transformaciju, npr., za metabolizam, hormone, enzime. *Kapha* je spoj elemenata vode i zemlje, u kojem dominiraju osjetila okusa i mirisa i kaphu čine tjelesne tekućine i ona je stvaralac je čvrstih dijelova, npr., mišića, organa, kostiju. Sinergijsko i uravnoteženo djelovanje ovih triju energija u organizmu upravlja životnim procesima i preduvjet je za očuvanje zdravlja. Ajurvedska medicina promatra utjecaj ljekovitog bilja na živi organizam kroz vraćanje ravnoteže organizmu, prirodne homeostaze preko djelovanja biljke. U ayurvedi se mehanizam djelovanja biljaka objašnjava kroz okus i metabolički učinak energije (skr. *rasa* i *virya*), npr., okusi gorkog, slatkog, slanog, kiselog, ljutog i trpkog/oporog metabolički se mijenjaju u probavnom sustavu. Tada nastaje i konačno djelovanje biljke (skr. *vipaka*), a ono u svojoj osnovi predstavlja energetski učinak biljke, tj. grije, odnosno potiče zagrijavanje ili pak hladi organizam. Te dvije različite, vrlo pojednostavljeno opisane, energetske kvalitete ljekovitog bilja ili hrane osnova su ajurvedske medicine. Nešto slično javlja se i u drugim tradicionalnim sustavima, npr., u tradicionalnoj kineskoj medicini i njenom modelu *yin* i *yang* (5).

U brojnim tradicionalnim medicinskim sustavima, uključujući i aj{Citation}urvedu, tvari koje vraćaju energiju i pozitivno djeluju na organizam iznimno su cijenjene. Te tvari, vjeruje se, unapređuju i poboljšavaju fizičko i mentalno zdravlje, povećavaju otpornost na stres, podržavaju obrambene mehanizme organizma i produljuju životni vijek (6–8). Suvremena znanost te tvari naziva adaptogenima.

Adaptogeni su, prema nekim stajalištima, spojevi, biljke, dijelovi biljaka ili pojave, čija primjena rezultira stabilizacijom fizioloških procesa stanica i poticanjem homeostaze, kao što je smanjenje stanične osjetljivosti na stres (9). Ipak, važno je napomenuti da Europska agencija za lijekove u izvještaju iz 2008. navodi da taj koncept zahtijeva dodatna pretklinička i klinička istraživanja te stoga nije primijenjen u suvremenoj medicinskoj terminologiji (10). Termin *adaptogen* u znanstvenu je praksu prvi uveo ruski znanstvenik N. V. Lazarev još 1947. godine kako bi opisao svojstva 2-benzil-1-H-benzimidazola, koji stimulira nespecifičnu otpornost organizma na biološki stres (11). Poslije su adaptogeni primjenjivani u Izraelu, Kini i Koreji, često i kao doping u vrhunskom sportu. Koncept adaptogena danas je star više od 60 godina i mnoge studije ispituju njihove učinke i moguće mehanizme djelovanja, koji su usko povezani s hormonima stresa te su ključni medijatori u regulaciji homeostaze (8). Stres je faktor rizika za mnoge bolesti te važan čimbenik zdravlja. Hans Selye još je 1946. definirao stres (12) kao nespecifični odgovor organizma na izazove. Opisao je tri faze odgovora koje zajedno čine General Adaptation Syndrom (GAS) (13), a to su: alarmiranje, otpor/odgovor i iscrpljenost. Iz ove se podjele možemo zaključiti da je druga faza, pružanje otpora organizma različitim stresorima, vrlo važna u borbi protiv stresa (13). Moderna znanost i medicina prepoznaju stres, zajedno s današnjim brzim načinom života, kao jedan od uzroka bolesti modernoga doba. Tradicionalna medicina koristi adaptogene za regulaciju i poboljšanje odgovora organizma na stres pa danas postoje znanstveni dokazi koji podupiru tu teoriju (6, 14). Kava, cigarete, alkohol, energetski napitci, šećeri ili zdravi šećeri s malim glikemijskim indeksom predstavljaju brza rješenja i instant izvore energije, koji čovjeku olakšavaju nastaviti s modernim stilom života, istim ili bržim tempom dalje, brže i bolje u izazovima koji mu se nameću. Uz povećanu uporabu stimulansa, javljaju se i očigledni problemi, a riječ je o tome da ovi pripravci dugoročno ne rješavaju problem nedostatka energije te da imaju nuspojave. Što se više koriste stimulansi za punjenje „baterija“, one se brže prazne te se ulazi u začarani krug koji neminovno dovodi do iscrpljivanja, tj. treće faze po GAS nomenklaturi, stresa koji nastaje uslijed adrenalinske neravnoteže (13, 14). Zaštita bi u ljudskom organizmu trebala funkcionirati besprijekorno. Nadbubrežna žlijezda odgovorna je za ubrizgavanje adrenalina i kortizola u naš sustav. To funkcionira tako da mozak, kada se suoči sa stresom uzrokovanom opasnošću, signalizira hipotalamusu da luči kortikotropin, koji potiče hipofizu na lučenje adrenokortikotropina, a koji onda

cirkulacijom dolazi do nadbubrežne žlijezde koja luči adrenalin i kortizol (14). Ako je organizmu potrebno više energije, u krvotoku se poveća koncentracija glukoze koja daje snagu za pojačanu aktivnost. Srce ubrzano kuca, što povećava razinu kisika u organima, otvorene rane zacjeljuju procesom koagulacije krvi, imunitet djeluje supresivno na potencijalno prisutne patogene. Sve te procese tijelo regulira samo i oni ne ostavljaju posljedice na organizam (9). Stres je u malim količinama i potreban, jer u ograničenoj količini može davati poticaj za nove izazove i ciljeve. Problem nastaje kada je stres konstantan i kada su tijelo i organizam u permanentnom stanju opreza od opasnosti. Tada dolazi do adrenalinskog umora, tj. iscrpljenosti (15). Ovo su neki od simptoma stresa: problemi sa spavanjem, anksioznost, problemi s koncentracijom, probavni problemi, visoki tlak, kolesterol, povišen nivo šećera u krvi, hormonalna neravnoteža, fibromialgija, problemi sa zglobovima, žudnja za hranom i slatkim, depresija i pretilost(9).

Pristalice liječenja biljem tvrde da nam priroda pruža pregršt rješenja u vidu biljaka koje reguliraju i povećavaju staničnu osjetljivost na stres, najvjerojatnije pozitivnim djelovanjem na nadbubrežnu žlijezdu. Po njima, a i mnoga klinička istraživanja to potvrđuju, adaptogeni nisu stimulansi. Naprotiv, oni podržavaju stanje smirenosti. Termin adaptogen najčešće se odnosi na biljke, čak i kad ne postoje dokazi, koje podupiru kliničke studije, da biljka svojim djelovanjem ima utjecaj na staničnu osjetljivost (14). Prema Panossianu (8), klasični redukcijski model istraživanja djelovanja receptora za adaptogene nije prikladan s obzirom na to da adaptogeni pokazuju više ciljanih učinaka na različite receptore, uključujući receptore za kortikosteroide, progestin, estrogen, serotonin i mnoge druge, te su oni primjer farmaka širokog spektra. Molekularni ciljevi, putevi i spektar djelovanja adaptogena identificirani su i povezani s kroničnim upalnim procesima, aterosklerozom, neurodegenerativnim kognitivnim poremećajima, metaboličkim poremećajima i kancerogenim oboljenjima, što je sve povezano sa starenjem (8). Prema nekim znanstvenicima, adaptogeni u ajurvedi se nazivaju *rasayane* (13). *Rasayane* su u ajurvedi biljke i biljni pripravci za koje se tvrdi da potpomažu fizičko i mentalno zdravlje, podržavaju obrambeni mehanizam organizma i produljuju životni vijek. Sa stajališta ajurvede oni nisu toksični čak ni u velikim dozama. Neke od biljnih vrsta s tim značajkama koje se koriste u ajurvedskoj medicini uključuju *Asparagus racemosus*,

Ocimum tenuiflorum, Phyllanthus emblica, Tinospora cordifolia i *Withania somnifera* (7, 9, 13 ,16, 17).

Asparagus racemosus Willd., Asparagaceae (sanskrtski, *shatavari*) biljna je vrsta čiji se korijen u tradicionalnoj indijskoj medicini koristi kao tonik za ženske reproduktivne organe, za uspostavljanje ravnoteže hormona i alkalizaciju organizma, jer se tvrdi da djeluje protuupalno. Medicinska odnosno farmakološka svojstva vrste *A. racemosus* povezuju se s prisustvom steroidnih saponina, poznatih i kao Shatavarin I – IV, koji su prisutni u korijenu biljke; imunomodulirajuća svojstva povezuju se s frukto-oligosaharidima i drugim polisaharidima (18). Tradicionalno se ova biljna vrsta koristi i kao galaktogen, adaptogen, antitusik, antidijaroik i općenito kao tonik organizma (18).

Ocimum tenuiflorum L. (sin. *Ocimum sanctum* L.), Lamiaceae (sanskrtski, *tulsi*) biljna je vrsta koja raste u obliku grma visine 30-60 cm. U Indiji vrstu *O. tenuiflorum* nazivaju *tulsi* ili *tulasi,* a biljka je po okusu ljuta, gorka i grije. List se u tradicionalnoj indijskoj medicini najčešće koristi u liječenju respiratornih problema, infekcija, prehlada, zatim protiv parazita i bakterija, u liječenju kožnih bolesti te općenito za jačanje organizma i imuniteta. Istraživanja pokazuju da su za djelovanje biljke odgovorni orientin, vicenin i eugenol koji djeluju kao antioksidansi. Novije studije pokazuju pozitivne rezultate u oporavku pacijenata nakon zračenja i kemoterapije (19).

Phyllanthus emblica L. (sin. *Emblica officinalis* G.), Phyllanthaceae (sanskrtski, *amalaki*) je drvo koje naraste od 8 do 18 m visine, s kuglastim plodom, koji okusom i izgledom podsjeća na ogrozd. Okus ploda je predominantno kiseo, zatim gorak, trpak i hladi. Plod se u ajurvedi koristi za poboljšanje metabolizma, protiv upala i infekcija, u liječenju dijareje, hemoroida, povišenih masnoća u krvi, dijabetesa, visokog tlaka te kao podrška imunitetu i usporavanju starenja. Često se koristi za poticanje rasta i učvršćivanja kose. *P. emblica* je bogat izvor galne kiseline i mnogih drugih fitokemikalija poput flavonoida, trijeslovine i vitamina C čija koncentracija doseže skoro 500 mg / 100 mL (20). Novija istraživanja potvrđuju neke od ovih tvrdnji i demonstriraju da vrsta *P. emblica* ima antioksidacijska, antidijabetička i protuupalna svojstva te da pomaže pri DNA regeneraciji (21).

Tinospora cordifolia (Willd.) Miers, Menispermaceae (sanskrtski, *guduchi*) vrlo je cijenjena biljna vrsta u ajurvedskoj medicini. Najčešće se koristi u obliku

vodenog ili alkoholnog ekstrakta kore, lišća i korijena. Okus joj je gorak, trpak, sladak, kiseo i grije. *T. cordifolia* je biljka penjačica, stanište joj je u tropskim uvjetima Azije i Afrike do 300 m nadmorske visine. Tradicionalno se primjenjuje u terapiji velikog broja oboljenja, poput dijabetesa, alkoholizma, spolnih bolesti, anemije, reumatoidnog artritisa, bolesti jetre, žutice, kancerogenih oboljenja, raka debelog crijeva te drugih bolesti. Znanstvena istraživanja potvrđuju da fitokemikalije ove biljne vrste, flavonoidi, alkaloidi, saponini i dr., imaju antiradikalne i antiproliferativne učinke. Tvrdi se da *T. cordifolia* ima ulogu u povećanju broja limfocita te da pokazuje obećavajuće rezultate u terapiji nekih malignih bolesti (22).

Withania somnifera (L.) Dunal, Solanaceae (sanskrtski, *ashwagandha*) popularna je biljna vrsta tradicionalne indijske medicine. Po okusu je gorka, trpka, slatka i grije. Najčešće se koristi korijen u kojem se nalazi skupina steroidnih saponina poznatih pod nazivom vitanolidi, kojima se pripisuje većina bioloških značajki. Osim njih biljka sadrži i brojne druge saponine, alkaloide (izopeletierin, anferin) te druge biološki aktivne spojeve. Tradicionalno se korijen te biljne vrste koristi kao sredstvo za povećanje fizičke izdržljivosti. Primjenjuje se i u liječenju reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, erektilne disfunkcije te kao nervni tonik i dr. U novije vrijeme koristi se za prevenciju, kao podrška u terapiji i u tretmanima mnogih bolesti povezanih sa stresom, a posebno ateroskleroze, preranog starenja, degenerativnih bolesti, artritisa, dijabetesa, hipertenzije i malignih bolesti (9).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

S rastom popularnosti Ajurvedske medicine raste i broj znanstvenih studija koje proučavaju učinak biljaka karakterističnih za taj tradicionalni sustav liječenja. Zbog suvremenog načina života, učestalosti stresa i oboljenja povezanih s njim, adaptogeni pobuđuju posebnu pozornost. Cilj ovog specijalističkog rada je izraditi detaljan pregled objavljenih studija koje se odnose na znanstvene spoznaje o učinkovitosti i sigurnosti uporabe pet biljnih vrsta korištenih u ajurvedskoj medicini koje se potencijalno mogu svrstati u skupinu adaptogena: *Asparagus racemosus, Ocimum tenuiflorum, Phyllanthus emblica, Tinospora cordifolia* i *Withania somnifera*.

1. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Za potrebe pisanja ovog specijalističkog rada pretražena je elektronička baza podataka PubMed. U pretraživanju su korištene ključne riječi koje uključuju latinski, engleski, sanskrtski naziv biljke i sve poznate sinonime. Pretraga je bila i dodatno filtrirana te su korišteni samo znanstveni radovi koji su proizašli iz kliničkih studija. Znanstveni radovi, odabrani su na temelju sažetaka s osvrtom na analizu biološkog učinka odabranih vrsta. Uvršteni su radovi objavljeni na engleskom jeziku. Radovi koji odgovaraju odabranim kriterijima obrađeni su neovisno o datumu njihove objave.

3.1 *Asparagus racemosus* (Willd.)

Pretraživanje literature za biljnu vrstu *A. racemosus* provedeno je korištenjem fraza "Asparagus racemosus" OR "Asparagus rigidulus" OR "Protasparagus racemosus" OR "Satavar" OR "Shatavari" OR "Shatamull“. Dobivena su 162 rezultata. Nakon uključivanja filtera za kliničke studije preostalo je sedam studija. Šest se studija odnosilo na temu rada te su uključene u rad. Sve odabrane studije bile su na engleskom jeziku.

U prvoj se studiji (23) ispitivala ulogavrste *A. racemosus* u ubrzanju probave i dispepsije u osam pacijenata te je uočeno značajno ubrzanje probave tijekom tri dana terapije. Pacijentima su davana 2 g praha sušenog korijena sa 100 mL vode 30 min prije obroka. U zapadnoj/alopatskoj medicini za ove se simptome koristi lijek metoklopramid, u dozi od 10 mg. U studiji su se paralelno koristili vrsta *A. racemosus* i metoklopramid. Ispitanici su u skupine podijeljeni na osnovi slučajnog odabira, a rezultati su bili slični, s malim odstupanjima. Rezultati su pokazali da vrsta *A. racemosus* u liječenju dispepsije ima slično djelovanje kao i metoklopramid. Ubrzala je probavu i smanjila bol slično kao i metoklopramid, ali bez nuspojava koje taj lijek može izazvati (smanjenje psihofizičke sposobnosti, umor ili razdražljivost). Druga se studija bavila učinkovitošću vrste *A. racemosus* na povećanje seruma prolaktina u dojilja, povećanje tjelesne težine beba i smanjenje frekvencije dohranjivanja beba. Problemi s dojenjem tretiraju se nekim galaktogenima od kojih je poznatiji metoklopramid, koji povećava laktaciju povećanjem nivoa prolaktina. Ukupno 64 pacijentice bile su podijeljene u dvije jednake skupine. Prva je skupina primala galaktogeni pripravak, koji je sadržavao 15 g biljnog ekstrakta u 100 g pripravka, jednu čajnu žličicu od 5 mL dvaput dnevno tijekom četiri tjedna. Druga je skupina primala istu količinu placebo pripravka. Razina prolaktina mjerila se na početku i četiri tjedna nakon terapije. U objema skupinama smanjile su se vrijednosti prolaktina nakon terapije te je zaključeno da vrsta *A. racemosus* nema laktogeni učinak (24). Iako su povećana tjelesna težina u beba i smanjena frekventnost dojenja bile uočene, to se pripisuje poboljšanoj edukaciji dojilja. Treća je studija ispitivala utjecaj zelenih lisnatih biljaka na prehranu dijabetičara na Šri Lanci, gdje su riža i kaše od riže popularni obrok za doručak, ali zbog visokog glikemijskog indeksa nisu prikladne za prehranu dijabetičara. Dodavanjem vrste *A. racemosus* u kašu utvrđeno je da se glikemijski

indeks smanjio i do 25 %, čime je ta kaša s visokim udjelom nutrijenata postala prikladna opcija za obrok i smanjenje razine glukoze u krvi (25). U sljedećoj je studiji (26) odabrano 20 slučajeva čira na dvanaestercu dijagnosticiranog gastroskopijom, rendgenskim snimkama i pretragom barijem. Od 20 slučajeva, njih 15 imalo je povećanu kiselinu u želucu, a pet normalnu floru. Svim je pacijentima davana doza od 20 g praška korijena pomiješana s mlijekom tri puta dnevno tijekom mjesec dana, nakon čega su analizirani rezultati. Epigastrična bol smanjena je u 17 pacijenata, što je poboljšanje od 85 %. Što se tiče osjećaja peckanja u trbuhu, 15 od 16 pacijenata osjetilo je poboljšanje. Na gubitak apetita prije terapije žalilo se 10 pacijenata, a nakon terapije poboljšanje je osjetilo njih osam. Kod osjećaja mučnine svi su pacijenti osjetili poboljšanje. Na konstipaciju se prije terapije žalilo sedam pacijenata, a njih pet je nakon terapije osjetilo poboljšanje. Nadutost je prije terapije osjećalo šest pacijenata, a nakon terapije je svih šest osjetilo poboljšanje. Na učestalo povraćanje se prije terapije žalilo šest pacijenata, nakon terapije su svi osjetili poboljšanje. Krv u stolici su prije terapije imala četiri pacijenta, nakon terapije se na krv u stolici žalio jedan pacijent. Proljevastu stolicu su prije terapije imala dva pacijenta, a nakon terapije su oba osjetila poboljšanje. U 15 pacijenata značajno se smanjila povećana kiselost želučanog soka. Sedimentacija se također smanjila s 23,15 mm/h na 13,25 mm/h. Studija je potvrdila pozitivan utjecaj vrste *A. racemosus* na simptome u pacijenata s čirom na dvanaestercu. Jedna je studija (27) ispitivala antimikrobnu aktivnost deset biljaka koje se koriste u indijskoj tradicionalnoj medicini i njihov utjecaj na sprečavanje pojave sekundarnog karcinoma usne šupljine. Rezultati ove studije pokazuju da *A. racemosus*, kao jedna od ispitivanih biljaka, može biti vrlo učinkovita u sprečavanju pojave novih infekcija. U studiji rađenoj od rujna 2008. do rujna 2009. analizirani su krvni i oralni brisovi 40 pacijenata s oralnim karcinomom u regionalnom institutu za rak, Pt. B. D. S. University of Health, Rohtak, Haryana, Indija. U uzorke krvi i sline dodavane su izolirane kolonije bakterijskih patogena (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*) i gljivičnih patogena (*Candida albicans, Aspergillus fumigatus*), koje su najčešći uzrok sekundarnog karcinoma. Uzorci su zatim tretirani ekstraktom korijena, a rezultati su pokazali smanjivanje kolonija, tj. antimikrobnu aktivnost prema svim vrstama analiziranih bakterija i gljivica. Najbolji su rezultati postignuti korištenjem ekstrakta dobivenog organskim otapalom, dok su metanolni i etanolni

ekstrakti bili znatno manje učinkoviti. U studiji nije analizirana toksičnost ovih biljnih ekstrakata, što bi trebalo uključiti u buduće studije. U studiji iz 2018. godine (28) ispitivali su se utjecaj stresa na ženske reproduktivne zdravstvene tegobe te potencijalni pozitivni učinci vrste *A. racemosus*. Studija sugerira da ova biljna vrsta može pozitivno djelovati u slučaju poremećaja izazvanih stresom u funkciji ženskih reproduktivnih organa i to hormonalne neravnoteže, policističnih jajnika, pravilnog folikularnog rasta i kvalitetnog razvoja jajnih stanica.

3.2 *Ocimum tenuiflorum* (L.)

Za biljnu vrstu *O. tenuiflorum* pretraživanje baza podataka provedeno je 30. 11. 2018. U pretraživanju su korištene ključne riječi koje su se sastojale od latinskog, engleskog i sanskrtskog naziva biljne vrste, uključujući sve poznate sinonime. Pretraživanje literature provedeno je korištenjem fraza "Ocimum tenuiflorum" OR "Ocimum basilicum" OR “Ocimum sanctum” OR "Holly basil" OR "Tulsi" OR “Tulasi”. Dobiveno je 1288 rezultata. Nakon uključivanja filtera za kliničke studije preostalo je 19 studija. Među njima se četiri nisu odnosile na temu rada te su bile isključene. Odabrane su studije na engleskom jeziku.

U prvoj kliničkoj studiji (29) ispitivala se učinkovitost vrste *O. tenuiflorum* (OT), u usporedbi s trojnom antibiotskom pastom (TAP) u djece s mliječnim zubima. Ukupno je 40 djece izabrano za ispitivanje te podijeljeno u dvije skupine po 20, TAP i OT skupina. Od svakog se pacijenta uzimalo šest interkanalnih uzoraka prije, tijekom i nakon trodnevnog ispitivanja. Ispitivalo se djelovanje paste na mikrobiološku floru uzorka. OT je pokazao značajan učinak u smanjenju nastalih kolonija, ali je TAP ipak bio nešto učinkovitiji. Zaključeno je da je TAP pokazivao bolje rezultate od OT-a u smanjenju kolonija u mikrokanalima korijena mliječnih zuba, ali da prilikom dugotrajne uporabe i pojave rezistentnosti OT pasta može biti alternativa uporabi TAP-a. Još se jedna studija bavila uporabom vrste *O. tenuiflorum* u oralnoj higijeni (30) i usporedbom učinkovitosti 0,2 % klorheksidina, listerina i 4 % ekstrakta *O. tenuiflorum* u slučaju mutiranih streptokoka u ustima. Za ispitivanje je izabrano 45 školske djece u dobi 14-15 godina starosti koja su podijeljena u tri skupine, a brisovi su im uzimani tri puta tijekom ispitivanja. Pacijenti su ispirali zube otopinama dva puta dnevno po jednu minutu. Rezultati svih triju pripravaka su bili slični i uporedivi te je zaključeno da je vrsta *O. tenuiflorum* učinkovita kao klorheksadin i listerin. Sljedeća se studija (31) bavila ispitivanjem učinka kombinacije eteričnih ulja izoliranih iz vrsta *O. tenuiflorum, Zingiber officinale, Amomum uliginosuma* i *Cymbopogon citratus* (EOB) na bore lica. U ispitivanju je sudjelovalo 29 zdravih osoba, a koristio se dermatološki aparat za analizu Skin Visiometar (SV 600 FW, proizvođača CK Electronic Gmbh, Njemačka). Ispitivanje je pokazalo da aplikacija kreme EOB tijekom četiri tjedna smanjuje grubost i neravnine kože, u usporedbi s parametrima prije tretmana i sa skupinom koja je koristila placebo. Zaključak je studije da kreme s ispitivanim eteričnim uljima mogu

potencijalno imati uspjeha kao antioksidansi u spa i *wellness* tretmanima. Još se jedna studija (32) bavila ispitivanjem kombinacije eteričnih ulja *O. tenuiflorum* i *Citrus sinesis* kao antibakterijskog agensa na koži i keratolitičkih pripravaka za tretiranje akni lica. U ispitivanju je sudjelovalo 28 pacijenata, koji su podijeljeni u četiri skupine i to: a) antibakterijska (eterična ulja), b) keratolitički pripravak, c) eterična ulja pomiješana s octenom kiselinom, d) keratolitički losion s octenom kiselinom. Tretmani su rađeni svakodnevno tijekom osam tjedana. U svim četirima skupinama zabilježena su poboljšanja (43 % – 75 %) na području zahvaćenom aknama. Plinskom kromatografijom utvrđeno je da su i eterična ulja i kemijski pripravci bili stabilni tijekom ispitivanja. Posebno su dobri rezultati bili u kombinaciji s octenom kiselinom uz poboljšanja do 75 %. Nuspojave su bile male ili nikakve s crvenilom kože koje je nestalo nakon nekoliko minuta. U studiji (33) koja je ispitivala učinkovitost eteričnih ulja, aromaterapije, kao antistres terapije za mentalnu iscrpljenost sudjelovalo je 14 odraslih osoba, koje su inhalirale tri vrste eteričnih ulja: eterična ulja paprene metvice, bosiljka i smilja. Volonteri su bili podijeljeni u dvije skupine, jedni su koristili placebo, a drugi su inhalirali eterična ulja triput dnevno od ponedjeljka do petka, tijekom tri tjedna. Ispitivanje je provedeno kroz individualne upitnike i premda rezultati sugeriraju da obje skupine imaju percepciju poboljšanja stanja nakon terapije, skupina koja je koristila mješavinu eteričnih ulja prema parametrima upitnika osjeća znatno veće poboljšanje. Zaključak je studije da eterična ulja mogu smanjiti mentalnu iscrpljenost, ali potrebna su daljnja istraživanja. Većina ispitivanja učinka djelovanja ekstrakta *O. tenuiflorum* na neurozaštitne, kognitivne i antistres parametre rađena je na životinjama. U ispitivanju (34) su sudjelovali zdravi odrasli volonteri, koji su podijeljeni u dvije skupine, a prva je skupina uzimala 300 mg ekstrakta *O. tenuiflorum*, dok je druga uzimala placebo. Usporednim Sternbergovim i Stroopovim testom uočeno je da su se tijekom 30 dana terapije u volontera koji su primali ekstrakt *O. tenuiflorum* kognitivni parametri poboljšali u usporedbi s onima skupine koja je uzimala placebo i to: vrijeme reakcije i učestalost grešaka u Sternbergovom testu, vrijeme reakcije i učestalost greške u Stroopovom testu. Zaključak studije je da je *O. tenuiflorum* potencijalno učinkovito sredstvo za poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Studija (35) je ispitivala imunomodulirajući učinak ekstrakta *O. tenuiflorum* na 24 odrasla zdrava dobrovoljca koji su uzimali kapsule od 300 mg dnevno. Primarni cilj studije bio je ispitivanje nivoa Th1 i Th2 citokina u krvi, kao i drugih parametara, poput T-stanica, T-citotoksina, kao

i B-stanica koristeći protočne citometre. Rezultati su pokazali statističko povećanje Th1 i Th2 stanica, tj. interferona i interleukina 4, te povećan postotak pomagača T stanica. Studija ukazuje na potencijalnu imunomodulirajuću ulogu *O. tenuiflorum* u zdravih ljudi. Sljedeća je studija (36) ispitivala učinak jakog čaja od pet ajurvedskih biljaka (*W. somnifera, Glycyrrhiza glabra, Z. officinale, O. sanctum* i *Elettaria cardamomum*) na urođeni imunitet. Istraživanje je rađeno *ex vivo* na prirodnim stanicama ubojicama (NK) uspoređujući učinak ajurvedskog čaja i običnog crnog čaja u dvostruko slijepoj studij koja je u pilot-programu imala 32 volontera, a u drugoj studiji 110 volontera. Kriteriji za odabir volontera bile su godine (55 ili više), mala aktivnost NK stanica, učestalost prehlada i kašlja. U objema je studijama ajurvedski čaj značajno povećao aktivnost NK stanica u usporedbi s običnim čajem. Rezultati studije ukazuju na to da redovita uporaba ajurvedskog čaja može povećati aktivnost NK stanica i time povećati imunološku reakciju na infekcije. U bolnički kontroliranom ispitivanju učinka ekstrakta *O. tenuiflorum* na anksioznost, depresiju i stres (37) tijekom 60 dana 35 pacijenata (14 žena, 21 muškaraca, prosjek godina 38,1) uzimalo je dvaput dnevno jednu kapsulu od 500 mg ekstrakta *O. tenuiflorum* nakon jela. Ispitivanje je provedeno kroz standardizirani upitnik koji se ispunjavao prije terapije, zatim nakon 30 dana te nakon 60 dana terapije. Ispitivanja su utvrdila da je *O. tenuiflorum* značajno smanjio generalizirane anksiozne pojave te s njima povezani stres i depresiju. Studija pokazuje da *O. tenuiflorum* može biti koristan u tretmanu anksioznosti i s njom povezanih problema u ljudi. U sljedećoj se studiji ispitivala učinkovitost triju biljaka (*O. tenuiflorum, Carica papaya* i *Bryophyllum pinnatum*) na gljivične infekcije u djece (38). Lišće ovih triju biljaka oprano je i podijeljeno u dvije skupine, jedna je skupina osušena i samljevena u prah, a druga se koristila svježe samljevena. Za studiju je odabrano 52 djece od pet do osam godina, koja su bila podijeljena u pet skupina. Svakom se djetetu inficirano područje opralo i napravljen je lagani piling. Svako je područje tretirano specifičnom količinom pripravka. Pripravci priređeni od vrste *O. tenuiflorum* pokazali su se vrlo učinkovitim i u svježem i u sušenom obliku tijekom dvotjednog ispitivanja i aplikacije dvaput dnevno na zahvaćene dijelove tijela. Druge dvije ispitivane biljke nisu imale željeni učinak. Zaključak je studije da *O. tenuiflorum* može potencijalno biti dobra alternativa u tretmanu gljivičnih infekcija. Otvorena multicentrična klinička studija koja se bavila ispitivanjem kapi za oči Ophthacare, biljnog pripravka koji se koristi u liječenju očnih infekcija (39), rađena je na

pacijentima s različitim oftalmološkim poremećajima, konjunktivitisom, konjunktivnom kserozom (suhoćom oka), degenerativnim poremećajima te na postoperativnim bolesnicima s kataraktom. Pripravak Ophthacare sadrži *Carum copticum, Terminalia belirica, E. officinalis, Curcuma longa, O. sanctum, Cinnamomum camphora, Rosa damascena* i *meldespumapum*. Ove biljke navodno posjeduju antiinfekcijska i protuupalna svojstva. Istraživanje je poduzeto kako bi se razjasnila uloga ovog biljnog proizvoda u liječenju raznih oboljenja oka. U većini je slučajeva zapaženo poboljšanje tretmana oka kapima. Nije bilo nuspojava tijekom studije, a pacijenti su dobro podnosili kapi. Zaključak je studije da biljne kapi Ophthacare imaju dobru učinkovitost u infektivnim, upalnim i degenerativnim oftalmološkim poremećajima. Eksperimentalne studije na albino štakorima pokazale su da ekstrakt lišća *O. tenuiflorum* ima hipoglikemijski učinak (40). Klinička studija na tom tragu ispitivala je učinke terapije lišćem *O. tenuiflorum* na razinu glukoze u krvi i razinu kolesterola u serumu u ljudi u randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom (41). Rezultati su pokazali značajno smanjenje nivoa glukoze u krvi tijekom liječenja lišćem biljke *O. tenuiflorum* u usporedbi s placebom. Glukoza u krvi prije jela smanjila se za 21,0 mg/dL, interval pouzdanosti razlike iznosio je ($p < 0,001$), a postprandijalna (nakon jela) glukoza u krvi pala je za 15,8 mg/dL, interval pouzdanosti iznosio je ($p < 0,02$). Nivo glukoze pokazao je smanjenje od 17,6 % prije jela i 7,3 % nakon jela. Razine glukoze u urinu pokazale su sličan trend. Srednje vrijednosti ukupnog kolesterola pokazale su blagu redukciju tijekom perioda studije. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da lišće *O. tenuiflorum* može služiti kao dodatak prehrani i u liječenju blagih oblika dijabetesa tipa II.

3.3 *Phyllanthus emblica* (L.)

Pretraživanje baza podataka za biljnu vrstu *P. emblica* provedeno je 17. 12. 2018. U pretraživanju su korištene ključne riječi koje su se sastojale od latinskog, engleskog i sanskrtskog naziva biljne vrste, uključujući sve poznate sinonime. Pretraživanje literature provedeno je korištenjem fraza "Phyllanthus emblica" OR "Emblica officinalis" OR "Amalaki" OR "Amla" OR "Indian goosberry". Dobiven je 721 rezultat. Nakon uključivanja filtera za kliničke studije preostalo je 27 studija. Sve odabrane studije bile su na engleskom jeziku.

Nekoliko kliničkih studija ispitivalo je farmakološku aktivnost i djelovanje ekstrakta ploda *P. emblica* protiv bakterijskih, antioksidativnih, protuupalnih i antikancerogenih učinaka, kao i učinkovitost na poboljšanje oralne higijene koja može pridonijeti nizu oralnih bolesti (42–47). U prvoj se slijepoj randomiziranoj studiji ispitivala učinkovitost žvakaće gume bez šećera koja sadrži ekstrakt ploda *P. emblica* u promjeni oralnog mikrobioma. Dvadesetero zdravih mladih odraslih osoba nasumično je koristilo žvakaću gumu s ekstraktom *P. emblica* ili placebo žvakaću gumu. Uzorci sline sakupljeni su na početku i u razdobljima od 0. do 2. minute, 2. do 5. minuta, 5. do 10. minuta, 10. do 15. minuta i 75. do 80. minuta nakon svake konzumacije. Mjereni su sljedeći rezultati: a) brzina protoka sline i pH vrijednost; b) brojnost bakterija *Streptococcus mutans* i *Porphyromonas gingivalis* i c) koncentracija hlapljivih sumpornih spojeva (VSC). Rezultati su pokazali slične vrijednosti između skupina na početku i značajno veću brzinu protoka sline i razinu pH-a u skupini koja je koristila *P. emblica* gumu za žvakanje. Procjena ukupne količine bakterija, *S. mutans*, *P. gingivalis*, i VSC razine pokazala je značajne razlike između skupine koja je koristila *P. emblica* i skupine koja je koristila placebo. Nisu zabilježene nuspojave. Ovaj je nalaz pokazao da žvakaća guma koja sadrži *P. emblica* stimulira ubrzani protok sline i u kratkom roku značajno smanjuje količinu bakterija. Autori su zaključili da žvakanje guma s ekstraktom *P. emblica* može biti siguran način za poboljšanje oralne higijene (42). Sljedeća se studija bavila ispitivanjem utjecaja ekstrakta *P. emblica* na *C. albicans*, jedan od mikroorganizama koji se često nalazi u usnoj šupljini, osobito kod starijih osoba. Učestalost ovog problema naročito je izražena u pacijenata koji koriste mobilnu dentalnu protezu. Stoga je u studiji testirana antikandidalnu učinkovitost te učinkovitost cjenovno lako dostupnih proizvoda koji se mogu koristiti za čišćenje

proteza. Ciljevi studije su bili: a) procijeniti antifungalna svojstva *triphale*, pripravka koji se sastoji od jednakih dijelova triju biljaka: *P. emblica*, *Terminalia chebula* i *T. bellirica*, Combretaceae u prahu, b) procijeniti antifungalni učinak klorheksidin-glukonata na materijal, c) usporediti antifungalni učinak *triphale* u prahu i klorheksidin-glukonata, d) utvrditi koji pripravak ima bolji antifungalni učinak na osnovni materijal za protezu. Studijska se populacija sastojala od 60 nositelja proteza koji su bili pacijenti ambulantnog odjela za protetiku stomatološkog fakulteta, Instituta za medicinske znanosti Krishna, Deemed University, Karad, Indija. Brisevi su sakupljeni iz proteza prije i nakon uporabe *triphale* i klorheksidina. Uzeti brisovi su uzgojeni na Sabouraudovom glukoznom agaru i određen je ukupni broj kandide. Zaključak studije pokazao je da *triphala* kao antifungalni pripravak ima veću učinkovitost od konvencionalnih klorheksidinskih preparata (43). Sljedeća je studija usmjerena na istraživanje utjecaja subgingivne primjene industrijski pripremljenog gela od biljke *E. officinalis*, koji služi kao dodatak skaliranju i poliranju korijena u slučaju kroničnog parodontitisa. Ukupno je 46 pacijenata sudjelovalo u studiji, a bili su podijeljeni u dvije skupine – gel i placebo, s po 23 pacijenta u svakoj. Parodontalni parametri (indeks zubnog plaka, indeks gingive, dubina sondiranja džepova (PPD) i modificirani indeks krvarenja (mSBI)) procjenjivani su na početnoj, dvomjesečnoj i tromjesečnoj postterapiji. Ispitivanje je završilo 40 pacijenata. Kada su uspoređene testne i kontrolne točke, značajno veću redukcije u srednjim PPD i mSBI. Gel s 10 % *E. officinalis* s produženim otpuštanjem može biti učinkovit u smanjenju upale i parodontne razgradnje u bolesnika s kroničnim parodontitisom (44). Sljedeća je studija ispitivala učinak ekstrakta *triphale* i klorheksidina na zubni plak i gingivitis. U ovoj dvostruko slijepoj studiji 120 ispitanika u dobi od 13 do 16 godina podijeljeno je u tri skupine: a) skupina koja je uzimala vodenu otopinu s 10 % *triphale* u prahu; b) skupina koja je uzimala otopinu s 0,2 % klorheksidina; c) negativna kontrolna skupina. Istraživanje je provedeno u tri faze tijekom 30 dana s mjernim fazama od 15 dana. Tijekom eksperimentalnog razdoblja ispitanici su pod nadzorom ispirali usta jednom dnevno. Status plaka i gingive procijenjen je pomoću Quigley-Heinov indeksa (QHI) i indeksa gingive (Löe i Silness) na početku i na kraju svake faze. Rezultati su pokazali da *triphala* i klorheksidin značajno smanjuju vrijednosti plaka i indeksa gingive, u usporedbi s rezultatima negativne kontrolne skupine ($p < 0,001$). Nije pronađena značajna razlika između dobivenih rezultata za *triphalu* i klorheksidinsko sredstvo za

ispiranje usta (45). Slična je bila i sljedeća studija, kojoj je cilj bio procijeniti djelotvornost ispiranja usta vodenom otopinom *triphale* u prahu u redukciji plaka i gingivitisa u djece. Istraživanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano, s ukupno 60 školske djece (n = 30 u svakoj skupini, *triphala* i klorheksidin skupine). Ukupno 57 djece završilo je studiju. Obje skupine, i ona koja je uzimala klorheksidin i ona koja je uzimala *triphalu*, pokazale su znatno niže srednje vrijednosti gingive i indeksa plaka na praćenju od osnovne vrijednosti ($p < 0,001$). Nije bilo značajne razlike u postotku promjene u srednjem gingivalnom indeksu između dviju skupina ($p = 0,826$). Postotak promjene u prosječnom indeksu plaka bio je znatno veći u skupini koja je koristila klorheksidin u usporedbi sa skupinom koja je koristila *triphalu* ($p = 0,048$). Zaključak studije jest da je učinkovitost *triphale* u prahu u redukciji plaka i gingivitisa bila usporediva s učinkovitosti klorheksidina te da se prah može koristiti u kratkotrajne svrhe bez potencijalnih nuspojava. Autori su zaključili da *Triphala* može biti ekonomična alternativa komercijalnim pripravcima koji se koriste za smanjenje plaka i gingivitisa (46). Jedna studija je ispitivača učinak 6 %-tne *triphale* u obliku vodice za ispiranje usta na razinu streptokoka u slini tijekom 48 sati i sedam dana. Vodica se koristila dvaput dnevno i rezultati su uspoređivani s onima koje postiže 0,2-postotna otopina klorheksidina. Ukupno 60 studenata u dobi od 18 do 25 godina je podijeljeno u tri studijske skupine slučajnim odabirom: a) skupina koja je koristila 6-postotnu otopinu *triphale*, 15 mL dvaput dnevno; b) skupina koja je koristila 0,2-postotno klorheksidinsko sredstvo za ispiranje usta, 15 mL dva puta dnevno (aktivna kontrolna skupina); c) pasivna kontrolna skupina ispirala je usta običnom vodom dvaput dnevno. Organska jedinica za stvaranje kolonije streptokoka / mL (CFUs/mL) procijenjena je inokulacijom krvnog agara s uzorcima sline nakon 48 sati i sedam dana. Rezultati su pokazali da je skupina koja je koristila *triphalu* pokazala smanjenje od 17 % i 44 %, dok je skupina koja je koristila klorheksidin pokazala smanjenje od 16 % i 45 % nakon 48 sati i sedam dana ($P < 0,001$). Smanjenje CFU/mL vidljivo u *triphala* skupini bilo je usporedivo s klorheksidinskom skupinom. Zaključak je autora da *triphala* pokazuje obećavajuće rezultate te da bi se antimikrobni učinci na brojne oralne mikroorganizme trebali dodatno istražoiti (47). Cilj kliničke studije s Ohio State Universityja, Wesner Medical Center, SAD (48), bio je odrediti učinkovitost standardiziranog ekstrakta *P. emblica* nazvanog CAPROS u liječenju bolesti krvožilnog sustava u pretilih odraslih osoba (indeks tjelesne mase 25 – 35). Pacijenti su primali terapiju tijekom 12 tjedana i

to u obliku suplementa CAPROS, u dozi od 500 mg dvaput dnevno. Nivo lipida, kao i C reaktivnog proteina (CRP) u krvi nakon završetka studije bio je značajno smanjen. Rezultati su pokazali da oralna konzumacija suplementa CAPROS može imati pozitivan učinak u pretilih odraslih osoba smanjujući mnoge rizike od krvožilnih bolesti. Jedna je studija (49) evaluirala tolerabilnost kombinacije triptofana te ekstrakata biljnih vrsta, *Satureja montana* L., Lamiaceae, *Tribulus terrestris* L., Zygophyllaceae i *P. emblica* te njenu učinkovitost u poboljšanju seksualne kvalitete života u pacijenata dobi 18 – 64 godine, koji imaju problema s prijevremenom ejakulacijom (PE). Studija je provedena na 128 pacijenata, a svi su primali jednu tabletu dnevno tijekom tri mjeseca. Studija je demonstrirala da kombinacija triptofana, *S. montana, T. terrestris* i *P. emblica* poboljšava parametre IELT-a (*intravaginal ejaculatory latency time*) i PE-a te može pomoći u kontroli ejakulacije u pacijenata i u poboljšanju kvalitete života. Druga studija je (50) ispitiala pripravak napravljen od *P. emblica* poznat pod imenom Amalaki rasayana, koji se koristi kao preventivna pomoć starijoj populaciji u liječenju degenerativnih bolesti. Biološki učinci i njegovi mehanizmi nisu u potpunosti istraženi. Budući da je smanjenje dužine DNK-a odlika starenja, u ovoj je studiji ispitivan utjecaj Amalaki rasayane na prepoznate aktivnosti regeneracije DNK-a u zdravih starijih osoba. Amalaki rasayana je svježe pripremljena, prema tradicionalnom tekstu, a pacijenti, prethodno raspoređeni u skupine slučajnim odabirom, su tijekom 45 dana tretirani Amalaki rasayanom i placebom. Regeneracija DNK-a analizirana je u mononuklearnim stanicama periferne krvi prije i nakon primjene Amalaki rasayane te 45 dana nakon kraja liječenja. Analizirani su pripravci UVC induciranih lomova DNK-a (DSBR), temeljeni na opsegu DNK-a fluorometrijskom analizom, zatim nukleotidni ekscizijski popravci (NER) protočnom citometrijom i konstitutivnom baznom ekscizijskom (BER) metodom. Amalaki rasayana stabilno je održavala/pojačavala DSBR u starijih osoba bez toksičnih učinaka i nuspojava. Nadalje, ispitanici s različitim indeksom tjelesne mase pokazali su mogućnost oporavka lanca DNK-a. Nisu zabilježene promjene u neplaniranoj sintezi DNK-a tijekom NER i BER metoda. Ipak, nije uočena adekvatna promjena u aktivnosti oporavka nukleotida i baze. Rezultati zahtijevaju daljnje studije o učincima Amalaki rasayane na DSBR aktivnosti. Utjecaj učinka *P. emblica* na pacijente s dijabetesom tipa II i učinkom na povišenu razinu glukoze u krvi ispitivale su četiri kliničke studije. Prva je studija (51) ispitivala farmakodinamičke interakcije ekstrakta *P. emblica* s

klopidogrelom i ecosprinom na pacijentima s dijabetesom tipa II. Odabrani pacijenti podijeljeni su u pet skupina koje su uzimale doze od 500 mg ekstrakta *P. emblica* dvaput dnevno ili od 75 mg klopidogrela ili od 75 mg ecosprina ili kombinacije doze od 500 mg *P. emblica* + 75 mg klopidogrela ili od 500 mg *P. emblica* + 75 mg ecosprina tijekom deset dana. Agregacija trombocita izmjerena je na početku i četiri sata nakon terapije, nakon ispitivanja pojedinačnih i višestrukih doza uz bilježenje krvarenja i vremena zgrušavanja krvi. Nakon davanja jedne i više doza svih triju tretmana i kombinacija došlo je do statistički značajnog smanjenja agregacije trombocita u usporedbi s početnim stanjem. Nadalje, srednji postotak inhibicije agregacije trombocita bio je značajan, u usporedbi između pojedinačnih i višestrukih doza *P. emblica*. Krvarenje i vrijeme zgrušavanja bili su produljeni s pojedinačnom i višestrukom primjenom svih tretmana u usporedbi s početnim stanjem. Svi su se tretmani dobro podnosili bez nuspojava. Sljedeća je studija (52) ispitivala učinak *Emblica officinalis* Gaertn. u smanjivanju hiperglikemije i snižavanju lipida u krvi u normalnih zdravih pacijenata i u dijabetičara. Rezultati su pokazali značajno smanjenje razine glukoze u krvi ($p < 0,05$) mjerene prije jela i dva sata nakon jela, a terapija je trajala 21 dan. Pacijenti su primali 1, 2 ili 3 g *E. officinalis* u prahu dnevno. Značajno smanjenje ($p < 0,05$) opaženo je u ukupnoj količini kolesterola te triglicerida u zdravih volontera i u dijabetičara nakon 21 dan i to u pacijenata koji su koristili 2 ili 3 g *E. officinalis* u prahu dnevno. Pacijenti s dijabetesom koji su primali 3 g *E. officinalis* u prahu pokazali su značajno smanjenje ukupnih lipida ($p < 0,05$) nakon 21 dana. U zdravih i dijabetičkih pacijenata koji su primali 2 ili 3 g *E. officinalis* u prahu značajno se popravila razina HDL kolesterola te smanjila razina LDL kolesterola. Chyawanprash (CP) je drevni indijski pripravak dobiven iz *E. officinalis* koji sadrži 34 mg vitamina C u 100 g pripravka. Osim toga CP također sadrži nekoliko drugih biljnih proizvoda, kao što su med, crni i dugi papar. Ova je studija ispitivala učinke vitamina C i učinke CP-a na nivo glukoze i lipoproteina u krvi (53). Deset normalnih zdravih odraslih muških volontera (u dobi 20 – 32 godine) sudjelovalo je u 16-tjednom istraživanju. Nasumice su bili smješteni u skupinu koja je uzimala CP (n = 5) ili skupinu koja je uzimala vitamin C (n = 5). Prva je skupina dnevno uzimala 15 g CP-a, dok su oni u drugoj skupini primali 500 mg vitamina C dnevno, tijekom prvih osam tjedana istraživanja. Sljedećih osam tjedana nije bilo nikakvih dodatka. Za svakog je pojedinca napravljen oralni test tolerancije na glukozu i određen lipoproteinski profil u uzorcima perifernog seruma.

Kontrola je napravljena na početku terapije, te nakon 4. tjedna, 8. tjedna, 12. tjedna i 16. tjedna. U skupini koja je uzimala CP vrijednosti u 8. tjednu naspram vrijednosti u 0. tjednu (prosjek ± SD), za različite indekse koji su bili značajno drugačiji, bile su: glukoza u plazmi prije jela (100,2 ± 5,58 mg/dL vs. 116,2 ± 11,6 mg/dL), glukoza u plazmi dva sata nakon jela (245,9 ± 15,13 mg/dL vs. 280,8 ± 37,09 mg.dL), HDL kolesterol (53,2 ± 4,56 mg/dL vs. 42,7 ± 7,17 mg/dL), LDL kolesterol (82,4 ± 8,80 mg/dL vs. 98,26 ± 12,07 mg/dL), omjer LDL-a i HDL-a (1,56 ± 0,28 vs. 2,38 ± 0,63). U skupini koja je uzimala vitamin C samo je omjer LDL-a i HDL- bio značajno niži u 8. tjednu nego u 0. tjednu (1,99 ± 0,44 vs. 2,29 ± 0,43). Sve varijable koje su se značajno promijenile više se nisu puno razlikovale tijekom studije. Zaključak je studije da CP smanjuje glikemiju nakon obroka, provjereno u oralnom testu na glukozu, te da smanjuje razinu kolesterola u krvi u znatno većoj mjeri od vitamina C. U jednoj studiji (54) je ispitano može li uporaba ekstrakta *P. emblica* smanjiti oksidativni stres u bolesnika s uremijom. Rezultati su pokazali da je uporaba ekstrakta *P. emblica* tijekom četiri mjeseca smanjila oksidativni marker plazme, 8-iso prostaglandin, (M0 vs. M4 = 1415 ± 1234 pg/mL vs. 750 ± 496 pg/ml, $p < 0,05$) i povećala ukupni antioksidativni status plazme (TAS) (M0 vs. M4 = 2,32 ± 0,14 mM vs. 2,55 ± 0,24 mM, $p < 0,05$) u pacijenata s uremijom. S druge strane, nisu zabilježene značajne razlike u funkciji jetre (GOP i GPT), bubrežnoj funkciji (kreatinin, urea nitrat i mokraćna kiselina u krvi), dijabetičkom indeksu (glukoza u plazmi i adiponektin) i aterogenom indeksu (omjer LDL-a i HDL-a, ukupnog kolesterola i homocisteina) u bolesnika liječenih pomoću *P. emblica* tijekom četiri mjeseca. Podaci iz studije upućuju na to da *P. emblica* može povećati antioksidacijsku snagu plazme i smanjiti oksidativni stres u uremičnih pacijenata. Međutim, ekstrakt *P. emblica* nije utjecao na funkciju jetre niti bubrega, a niti na dijabetičke i aterogene indekse u pacijenata s uremijom. *P. emblica,* tvrdi se, pomaže u liječenju kožnih problema i kod degenerativnih promjena. Četiri studije ispitivale su učinak preparata s biljnom vrstom *P. emblica* na kožu. Studija (55) ispituje ulogu *P. emblica,* vitamina E i karotenoida, za koje se tvrdi da pokazuju antioksidativni, protuupalni i repigmentacijski učinak, a čija uloga u liječenju vitiliga do sada nije ocijenjena. Ukupno je 65 ispitanika (skupina a) triput dnevno uzimalo jednu tabletu oralnog dodatka, koji sadrži *P. emblica* (100 mg), vitamin E (10 mg) i karotenoide (4,7 mg), tijekom šest mjeseci te kontrolirano skupinom (skupina b, 65 pacijenata) koja je primala placebo. Obje su skupine istovremeno liječene usporedivom topikalnom

terapijom i/ili fototerapijom. Nakon šest mjeseci praćenja značajno je veći broj bolesnika u skupini a imao blagu repigmentaciju na području glave/vrata (p = 0,019) i na trupu (trend, p = 0,051) u odnosu na bolesnike iz skupine b. Broj pacijenata koji nisu pokazali repigmentaciju glave/vrata, trupa, gornjih i donjih ekstremiteta bio je značajno veći u skupini b (p = 0,009, p = 0,001, p = 0,001, p = 0,025). Štoviše, bolesnici iz skupine b više su pokazali znakove upale (p = 0,002), brži rast lezija (p = 0,039), veći postotak pogoršanja bolesti (p = 0,003) i više eritema (p = 0,059). Rezultati ove studije pokazuju da *P. emblica* u kombinaciji s vitaminom E i karotenoidima u bolesnika s vitiligom može predstavljati vrijedan instrument za povećanje učinkovitosti drugih tretmana vitiliga. Studija koja je ispitivala učinkovitost i sigurnost primjene 7-postotne kreme s kombinacijom tratinčice (*Bellis perennis* L., Compositae), *P. emblica* i sladića (*G. glabra* L, Leguminosae) (56) u usporedbi s 2-postotnom kremom s hidrokinonom, u liječenju melazme također je zabilježila pozitivne učinke. Hidrokinon je standardno sredstvo za liječenje hiperpigmentacije kože; međutim, njegova je uporaba kontroverzna. Hidrokinon je zabranjen u Europi i dijelovima Azije zbog mogućih dugoročnih posljedica, uključujući karcinogenezu. Ukupno 56 žena, od 18 do 60 godina, fototipa I do IV, s epidermalnom ili mješovitom melazmom, podijeljeno je u dvije različite skupine u slijepoj kliničkoj studiji: a) skupina koja je koristila kremu s kombinacijom *B. perennis, P. emblica* i *G. glabra*, dvaput dnevno; b) skupina koja je koristila 2-postotnu kremu s hidrokinonom, korištena noću. Pacijenti su ispitivani u 60-dnevnom istraživanju; svakih 15 dana podvrgnuti su medicinskoj procjeni, samoevaluaciji i fotografiranju. Studiju je ukupno završilo 50 pacijenata (89 %), 23 u skupini a i 27 u skupini b. Dva pacijenta u skupini a i sedam pacijenata u skupini b imalo je blage nuspojave na koži. Medicinska procjena depigmentacije: skupina a – 78,3 % / skupina b – 88,9 %; samo procjena volontera: skupina a – 91,3 % / skupina b – 92,6 %); ovi su rezultati bili statistički značajni (p < 0,001), bez razlika između skupina (p > 0,05). Ovaj uzorak rezultata uočen je pomoću analize Visia® u broju (p = 0,001) i veličini i tonu (p < 0,001) UV boja, za obje skupine, bez razlika među njima (p > 0,05). Zaključak studije jest da nije bilo statističkih razlika između skupina u poboljšanju melazme. Krema koju je koristila skupina a pokazala se manje štetnom za koži, te autori sugeriraju da je kombinacija *P. emblica, G. glabra* i *B. perennis* sigurna i učinkovita alternativa hidrokinonu za liječenje melazme. Sljedeća je dvostruko slijepa studija (57) ispitivala učinkovitost topikalne formulacije u izbjeljivanju kože, koja

sadrži kojičnu kiselinu, ekstrakt *P. emblica* i glikolnu kiselinu, u usporedbi s receptom za 4-postotnu kremu s generičkim hidrokininom. Odabrano je 80 pacijenata s blagom do umjerenom hiperpigmentacijom lica, a ispitanice su nasumičnim odabirom smještene u jednu od dvije skupine. Prva je skupina koristila ispitivani pripravak, a druga 4-postotni hidrokinon dvaput dnevno tijekom 12 tjedana. Sigurnost i podnošljivost proizvoda procijenila se pomoću procjene istraživača, procjene sudionika i spektrofotometrije. Rezultati ispitivanja pokazali su paritet učinkovitosti između ispitivanog produkta i 4.postotnom hidrokinonu te se ovaj preparat koji sadrži *P. emblica* preporučuje za tretmane kože kao alternativa 4-postotnom hidrokinonu za pacijente s blagom do umjerenom hiperpigmentacijom lica. Sljedeća je studija (58) ispitivala učinkovitost vaginalnih krema Basant i vaginalnih kapsula (koje sadrže ekstrakte kurkumina, *reethe* ili sapindusa – *Sapindus mukorossi* Gaertn. Sapindaceae – *P. emblica* i *Aloe vera* (L.) Burm., Xanthorrhoeaceae) kako bi se uklonila HPV infekcija iz vrata maternice. Žene su pregledane pomoću Papa testa i HPV DNA testa pomoću PCR-a. HPV pozitivne žene bez cervikalne neoplazije visokog stupnja (n = 287) slučajnim su odabirom podijeljene u četiri skupine, a liječile su se vaginalnom kremom Basant, vaginalnom placebo kremom, vaginalnim kapsulama i vaginalnim placebo kapsulama. Sve su pacijentice odabrani pripravak koristile jednom dnevno tijekom 30 dana, osim za vrijeme ciklusa. Nakon što je završila 30-dnevna terapija, unutar sedam dana ponovljeni su HPV test, citologija i kolposkopija. Stopa uklanjanja HPV-a u skupini koja je koristila vaginalnu kremu Basant bila je značajno viša (87,7 %) od stopa u objema placebo skupinama zajedno (73,3 %). Vaginalne kapsule koje sadrže ekstrakte kurkumina, *reethe* ili sapindusa (*Sapindus mukorossi* Gaertn. Sapindaceae) *P. emblica* i *Aloe vera* (L.) Burm., Xanthorrhoeaceae s potaknule su veću stopu čišćenja (81,3 %) od placebo kreme, iako razlika nije bila statistički značajna. Nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji. Dvije su studije ispitivale učinak *P. emblica* na dispepsiju, kroničnu bol i disfunkciju gornjeg probavnog sustava. U studiji (59) je odabrano 38 slučajeva dispepsije, koji su podijeljeni u dvije skupine (10 bolesnika s ulkusnom dispepsijom i 28 slučajeva dispepsije bez čira), a obje su skupine (s čirom i neulkusnom dispepsijom) pokazale gotovo jednako poboljšanje u subjektivnim i objektivnim parametrima uspoređujući učinak s konvencionalnim antacidima i učinak s *P. emblica*. Zaključak je studije da ajurvedski lijek pripremljen od plodova *P. emblica* može biti prikladna alternativa antacidima u liječenju čira i dispepsije bez čira. Cilj je druge studije (60)

bilo ispitivanje učinka konvencionalnog liječenja gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) i tradicionalne primjene *P. emblica* u tretmanu GERB-a, te procjena sigurnosti i djelotvornosti tableta s *P. emblica* za poboljšanje simptoma bolesnika. Studija je bila randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana placebom. Ukupno 68 bolesnika koji su imali klasične simptome GERB-a (žgaravica, regurgitacija i epigastralgija) najmanje su tri mjeseca prije početka ispitivanja razvrstani u dvije paralelne skupine. Pacijenti iz skupine koja je uzimala tablete s *P. emblica* primili su dvije tablete od 500 mg dvaput dnevno, nakon obroka tijekom četiri tjedna. U kontrolnoj su skupini pacijenti primali placebo tablete sličnog izgleda. Pacijenti su kontrolirani na početku i na kraju drugog i četvrtog tjedna od početka ispitivanja intervencije; njihovi su simptomi mjereni na skali učestalosti i težine za simptome NERD-a (ne-erozivna refluksna bolest), u skladu s kvalitetom života u upitniku za bolesti povezane s refluksom. Rezultati su pokazali da je učestalost žgaravice i regurgitacije u objema skupinama istraživanja značajno smanjena nakon početka terapije ($p < 0,001$). Logistička regresijska analiza s ponovljenim mjerenjima pokazala je da je u skupini koja je uzimala tablete s *P. emblica* značajnije smanjenje frekvencije regurgitacije, učestalosti žgaravice, ozbiljnosti regurgitacije i ozbiljnosti žgaravice tijekom razdoblja ispitivanja, u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo tablete ($p < 0,001$). Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano kliničko ispitivanje pokazalo je da *P. emblica* može smanjiti učestalost žgaravice i regurgitacije kod simptoma GERB-a. Sljedeća klinička studija (61) s *P. emblica* ispitivala je ekvivalenciju između dvaju standardiziranih ajurvedskih pripravaka, glukozamina i celekoksiba u liječenju osteoartritisa (OA) koljena. Ajurvedske formulacije (ekstrakti *T. cordifolia*, *Z. officinale* Roscoe, Zingiberaceae, *E. officinalis* i ista kombinacija uz dodatak *Boswellia serrata*, Roxb. ex Colerb., Burseraceae), glukozamin sulfat (2 g dnevno) i celekoksib (200 mg dnevno) ispitivani su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, paralelnoj studiji s četirima skupinama, tijekom 24 tjedna. Ukupno je 440 pacijenata koji pate od simptomatskog OA-a- koljena uključeno i praćeno prema protokolu. Primarne varijable djelotvornosti bile su aktivna bol (vizualna analogna skala) i modificirana bol prema Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) upitniku. Sljedeća varijabla je mjerila funkcionalne poteškoće preko Likertovog testa (za koljeno i kukove); odgovarajući rasponi ekvivalencije bili su ±1,5 cm, ±2,5 i ±8,5. Od 440 pacijenata koji su započeli studiju, njih je 26 (6 %) pokazalo asimptomatsko povećanje serumske glutaminsko-piruvične transaminaze

(SGPT) s inače normalnom funkcijom jetre. Sedam je bolesnika (skupina koja je koristila ajurvedske formulacije) povučeno s terapije i SGPT je normaliziran nakon zaustavljanja lijeka. Ostale štetne pojave bile su blage. Sveukupno, se 28 % bolesnika povuklo iz studije. U ovoj 6-mjesečnoj kontroliranoj studiji OA-a koljena ajurvedske su formulacije značajno smanjile bol u koljenu i poboljšale funkciju koljena te je njihov učinak bio usporediv s onima glukozamina i celekoksiba. Neočekivani porast nivoa SGPT-a zahtijeva daljnju procjenu sigurnosti ajurvedskih pripravaka. Klinička studija koja ispituje suhoću oka (39) obrađena je i u poglavlju s biljkom *O. tenuiflorum* i sugerira da kapi Ophthacare, koje sadrže i ekstrakt biljke *P. emblica*, imaju korisnu uloga u liječenju infektivnih, upalnih i degenerativnih oftalmoloških poremećaja.

3.4 *Tinospora cordifolia* (Willd.)

Pretraživanje baza podataka za vrstu *T. cordifolia* provedeno je 3. 1. 2019. U pretraživanju su korištene ključne riječi koje su se sastojale od latinskog, engleskog i sanskrtskog naziva biljne vrste, uključujući sve poznate sinonime. Pretraživanje literature provedeno je korištenjem fraza "Tinospora cordifolia" OR "Guduchi" OR "Amrta" OR "Giloy". Dobiveno je 365 rezultata. Nakon uključivanja filtera za kliničke studije preostalo je 11 studija od kojih je njih deset relevantno za ovaj rad. Sve odabrane studije bile su na engleskom jeziku.

Prva se klinička studija bavi učinkom *T. cordifolia* na sintezu kolesterola i steroidnih hormona u umjerenih alkoholičara (62). Kronična i teška konzumacija alkohola narušava metabolizam lipida i hormonsku ravnotežu, uključujući i razinu testosterona. Tvrdi se da postoji veza između umjerenog unosa alkohola i razine spolnih hormona. Stoga je cilj istraživanja bio utvrditi izravan utjecaj kroničnog i umjerenog unosa alkohola na homeostazu kolesterola i sintezu steroidnih hormona. Za studiju su odabrani asimptomatski kronični i umjereni alkoholičari (n = 12) bez kronične bolesti jetre te zdravi volonteri (n = 14). Ispitivao se učinak standardiziranog vodenog ekstrakta *T. cordifolia* (TC), tradicionalnog sredstva za liječenje alkoholizma, na urinarne steroide. Studija je imala četiri skupine ispitanika: a) zdrave; b) zdrave + koji su uzimali TC; c) alkoholičare; d) alkoholičare + koje su uzimali TC. Uzorci krvi i urina iz svake skupine prikupljeni su na početku i 14 dana nakon tretmana. Uzorci krvi alkoholičara u usporedbi s uzorcima krvi zdravih pacijenata pokazali su značajno veće vrijednosti tradicionalnih biomarkera γ-GT i MCV, kao i LDL kolesterola, triglicerida i etilglukonoroid u urinu. Kvalitativna analiza steroida pokazala je da umjereni unos alkohola u kroničnom obliku povećava sintezu kolesterola i usmjerava njegov protok prema C-21 steroidima; što dovodi do povećanih razina kortikosterona (2,456 puta) i kortizola (3,7 puta). Štoviše, unos alkohola također je povećao sintezu estradiola i brzinu klirensa drugih steroida kroz stvaranje glukuronida. Povećala se i brzina klirensa testosterona (T) i androstendiona (A). Kvantitativna analiza potvrdila je smanjenje omjera T/A od 2,31 do 1,59 u plazmi i od 2,47 do 1,51 u uzorcima urina alkoholičara. Uzimanje TC normalizirala je razine steroida i značajno poboljšala odnos T/A na 2,0 plazmi i 2,12 u urinu. Studija tvrdi da *T. cordifolia* modulira metabolizam lipida inhibiranjem sinteze kolesterola i glukuronida. I druga se studija bavila učinkom *T.*

cordifolia na urinarne markere kroničnih alkoholičara (63). Ispitivan je urinarni metabolički potpis kroničnog alkoholizma (CA) prije i nakon liječenja vodenim ekstraktom *T. cordifolia* (TCE). Metaboliti urina kroničnih alkoholičara i naizgled zdravih osoba analizirani su pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti. Metabolički sindromi u bolesnika s CA-om uključuju izmjenu triptofana, masnih kiselina i pirimidina. Prvi je put, pored prethodno prijavljenih biomarkera, u mokraći opaženo nekoliko novih biomarkera konzumiranja alkohola, koji uključuju 5-hidroksiindol, fenilacetatnu kiselinu, pikolinično kiselinu, histidin, cistationin, riboflavin, tetrahidrobiopterin. Tretman CA-a TCE-om vratio je razine većine biomarkera, osim razina tetrahidrobiopterina. Tretman je značajno promijenio zahvaćene puteve bez nuspojava. Ovi podaci upućuju na to da se *T. cordifolia* može upotrijebiti sama ili kao dodatak za smanjenje poremećaja izazvanih alkoholom. Dvije su se studije bavile učinkom *T. cordifolia* u pacijenata s dijabetesom. Prva je studija (64) ispitivala ajurvedski lijek G-400, koji se sastoji od pet biljaka: *Salacia oblonga* Wall., *T. cordifolia, E. officinalis, C. longa* L., Zingiberaceae i *Gymnema sylvestre* (Retz.) R. Br. ex Sm., Apocynaceae. Cilj je ovog istraživanja bio procijeniti utjecaj kombinacije poliherbalnog lijeka u bolesnika s dijabetesom tipa II. U studiji je sudjelovalo 89 bolesnika s dijagnozom dijabetesa melitusa tipa II i 50 zdravih dobrovoljaca slične dobne skupine. Pacijenti su tretirani poliherbalnim kombiniranim lijekom G-400, 1000 mg/dnevno tijekom osam tjedana s praćenjem intervala od dva tjedna. Razine glukoze u krvi prije i nakon obroka mjerene nakon osam tjedana liječenja lijekom G-400 bile su značajno niže. Nadalje, glikoziliranog hemoglobina, ukupnog kolesterola u serumu i lipoproteinskog kolesterola visoke i niske gustoće te triglicerida su bile poboljšane u bolesnika koji su primali G-400. Toksikološki profil lijeka procijenjen je analizom aktivnosti enzima alkalne fosfataze i alanin aminotransferaze, kao i analizom koncentracije uree u krvi i analizom kreatinina u krvi te je utvrđena neznatna promjena u usporedbi s kontrolnom skupinom. Zaključak je studije da kratkotrajna primjena lijeka G-400 smanjuje hiperglikemiju te da lijek djeluje kao hipolipidemijsko sredstvo u bolesnika s dijabetesom tipa II. Druga je studija ispitivala ulogu generalizirane imunomodulacije u liječenju dijabetičkih ulkusa stopala primjenom *T. cordifolia* u adjuvantnoj terapiji (65). Dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana studija trajala je 18 mjeseci i u njoj je sudjelovalo 50 bolesnika. Ulkus je klasificiran prema morfologiji i ozbiljnosti rane s ocjenom ozbiljnosti rane (Pecoraro-

Reiberov sustav). Izmjereni su srednja vrijednost površine ulkusa, dubina i opseg čireva te analizirani brisevi uzeti za kulturu. Prikupljena je krv za procjenu polimorfonuklearne (PMN) fagocitoze (funkcija PMN-a Lehrer-Cline C. albicans metodom). Optimizirane su medicinska terapija, kontrola glikemije, debridman rane, njega rana. Nakon četiri tjedna parametri su ponovno procijenjeni. Funkcija PMN-a analizirana je nakon tri mjeseca. Ispitivanje je završilo 45 pacijenata: ispitivana skupina n = 23, kontrolna skupina n = 22. Neto poboljšanje zabilježeno je u 17 bolesnika (73,9 %) u ispitivanoj skupini; a u kontrolnoj skupini u 13 bolesnika (59,1 %). Specifični parametri uključivali su promjenu površine ulkusa cm /dan (ispitivana skupina: 0,15; kontrolna skupina: 0,07; p = 0,145); stopu promjene perimetra ulkusa (ispitivana skupina: 0,09 mm/dan; kontrolna skupina: 0,07; p = 0,089); promjenu dubine (ispitivana skupina: 2,2 mm; kontrolna skupina: 1,4 mm; p = 0,096); promjenu rane (ispitivana skupina: 14,4; kontrolna skupina: 10,6; p = 0,149); ukupan broj debridmana rane (ispitivana skupina: 1,9; kontrolna skupina: 2,5; p = 0,03); promjenu postotka fagocitoze (ispitivana skupina: 3,9; kontrolna skupina: 2,3; p = 0,048). U bolesnika s dijabetesom s ulkusom stopala uz primjenu *T. cordifolia* u adjuvantnoj terapiji utvrđen je znatno bolji konačni ishod s poboljšanjem zacjeljivanja rana. Smanjene debridencije i poboljšana fagocitoza bile su statistički značajne, što ukazuje na blagotvorne učinke imunomodulacije na liječenje ulkusa. Dvije su studije ispitivale učinak terapije *T. cordifolia* u liječenju osteoartritisa i reumatoidnog artritisa. Studija koja je ispitivala učinak (61) ajurvedske formulacije koja osim *T. cordifolia* sadrži i *P. emblica* obrađena je u poglavlju o *P. emblica.* U ovoj 6-mjesečnoj kontroliranoj studiji OA-a koljena, ajurvedske su formulacije značajno smanjile bol u koljenu i poboljšale funkciju koljena te su bile ekvivalentne glukozaminu i celekoksibu. Slična je studija ispitivala učinak ajurvedske formulacije koja sadrži *T. cordifolia* u liječenju reumatoidnog artritisa (66). Hidroksiklorokin sulfat (HCQS) je popularni antireumatski lijek koji povoljno utječe na tijek bolesti unatoč skromnoj učinkovitosti i toksičnosti. Ajurvedski liječnici liječe reumatoidni artritis (RA) navodno sigurnijim biljnim formulacijama. U studiji koja je uspoređivala učinak standardiziranih ajurvedskih formulacija i HCQS-a u liječenju RA-a sudjelovao je 121 bolesnik s aktivnim umjereno teškim RA-om. Studija je trajala 24 tjedna te bila randomizirana, kontrolirana placebom, slijepa u odnosu na istraživača, multicentrična s trima skupinama: dvije skupine koje su uzimale ajurvedske formulacije (poliherbalni preparat (*T. cordifolia i Z. officinale*) i monopreparat (*Semecarpus*

anacardium L.) i skupina koja je uzimala HCQS. Ishodi studije uključivale su analizu zglobova (bol /osjetljivost i oticanje), vizualnu analognu skalu boli, globalne procjene bolesti i upitnik za procjenu zdravlja. Oralni lijek meloksikam (raspored fiksnih doza) propisan je svim pacijentima tijekom prvih 16 tjedana. Dozvoljeno je i nadzirano oralno uzimanje paracetamola. Sve njerene vrijednosti su se dobro podudarale na početku terapije. Analiza namjere liječenja (ANOVA, značajnost $p < 0,05$) nije pokazala značajne razlike u odnosu na tretirane skupine. I u skupini koja je uzimala poliherbalnu formulaciju, i onoj koja je uzimala monoherbalnu formulaciju, kao i u skupini koja je uzimala HCQS, u 44 %, 36 %, odnosno 51 % pacijenata, utvrđeno je poboljšanje indeksa ACR 20. Nekoliko varijabli učinkovitosti značajno je poboljšano u skupinama koje su uzimale HCQS i poliherbalnu formulaciju, bez razlike između skupina. Međutim, poliherbalna formulacija je bila superiornija od monopreparata. Prijavljene su samo blage nuspojave (crijeva i kože, a nijedna se nije povukla), bez razlika između skupina. Tijekom studije su 42 pacijenta odustala. Ovo je preliminarno ispitivanje pokazalo da je standardizirani ajurvedski poliherbalni lijek učinkovit i siguran u kontroli aktivnog RA-a. Studija (67) koja je tijekom četiri mjeseca ispitivala učinak kombinacije *C. longa* (CL) i *T. cordifolia* (TC) na sprečavanje hepatotoksičnosti uzrokovane liječenjem tuberkuloze (TB) uključivala je dvije skupine bolesnika: bolesnici s aktivnom dijagnozom TB-a slučajnim su odabirom podijeljenu u dvije skupine: a) skupina koja je uzimala lijekove i b) pokusna skupina koja je primala lijekove plus biljnu formulaciju. Korišteni lijekovi su bili izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol. Biljni adjuvant sastojao se od kurkumina (25 %), CL, i vodeno-etanolnog ekstrakta (50 %) TC, ukupna dnevna doza je bila 1 g, podijeljena u dvije jednake doze. Hemogram, bilirubin i enzimi jetre provjeravani su u početku i jednom mjesečno do kraja istraživanja kako bi se procijenio rezultat. Učestalost i ozbiljnost hepatotoksičnosti bila je značajno niža u pokusnoj skupini s dodanom biljnom formulacijom. Zaključak studije je bio da je biljna formulacija značajno spriječila hepatotoksičnost te poboljšala ishod bolesti pacijenata bez ikakve toksičnosti ili nuspojava. Studija koja je ispitivala utjecaj imunoterapije s *T. cordifolia* na imunosupresivne procese u tijelu (68) pokazala je da biljka jača imunološke procese u organizmu. U studiji se tvrdi da je imunosupresija povezana s poremećenom funkcijom jetre i sepsom te da može rezultirati u slabijim kirurškim rezultatima kod ekstrahepatičnoj opstruktivej žutice. Studija je procjenjivala učinak *T. cordifolia* (TC)

na kirurški ishod u bolesnika s malignom opstruktivnom žuticom. 30 bolesnika nasumično je podijeljeno u dvije skupine, usklađene s obzirom na kliničke značajke: oštećenje funkcije jetre (prema testovima funkcije jetre, uključujući eliminaciju antipirina) i imunosupresija (fagocitne i letalne sposobnosti neutrofila). Skupina a konvencionalno je liječena, tj. primila je vitamin K, antibiotike i bilijarnu drenažu; skupina b primila je i *T. cordifolia* (16 mg/kg na dan oralno) tijekom perioda bilijarne drenaže. Funkcija jetre ostala je u sličnim parametrima u objema skupinama nakon drenaže. Međutim, fagocitni i letalni kapaciteti neutrofila normalizirani su samo u bolesnika koji su primali *T. cordifolia* (28,2 ± 5,5 % i 29,47 ± 6,5 %). Baktobilija nakon drenaže primijećena je u osam bolesnika u skupini a i u sedam bolesnika u skupini b. Klinički dokaz septikemije uočen je u 50 % bolesnika u skupini a, ali ni u jednog bolesnika u skupini b. Učinkovitost ekstrakta *T. cordifolia* (TC) u bolesnika s alergijskim rinitisom procijenjena je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji kontroliranoj placebom (69). Ukupno 75 pacijenata je primalo ili TC ili placebo tijekom osam tjedana. Oni su klinički pregledani i učinjeni su nalazi za hemoglobin, zatim UBL, DKS te nazalni bris. Na kraju pokusa ponovljena su početna istraživanja, lijek je dekodiran i rezultati analizirani. U liječenju TC-om zabilježeno je 100-postotno olakšanje od kihanja kod 83 % pacijenata te je došlo do smanjenja nosnog iscijedka kod 69 % pacijenata, opstrukcije nosa kod 61 % pacijenata i nosnog pruritusa kod 71 % pacijenata. U skupini koja je primala placebo nije bilo olakšanja kod kihanja u 79 % pacijenata, nije došlo do smanjenja nosnog iscjetka u 84,8 % pacijenata, te opstrukcije nosa u 83 % pacijenata i nosnog pruritusa u 8 % pacijenata. Razlika između dviju skupina bila je vrlo značajna. UBL se povećao u 69 % bolesnika u skupini liječenoj lijekovima i samo u 11 % bolesnika u skupini liječenoj placebom. Nakon uzimanja TC-a broj eozinofila i neutrofila se smanjio, a vrčaste stanice nisu bile prisutne u brisu nosa. Nakon uzimanja placeba smanjenje broja eozinofila i neutrofila bilo je marginalno te su u brisu nosa bile prisutne vrčaste stanice. TC je značajno smanjio sve simptome alergijskog rinitisa. Citološka analiza nazalnog brisa i broj leukocita koreliraju s kliničkim nalazima. Zaključak je studije da TC potencijalno može biti učinkovit u liječenju alergijskog rinitisa i preporučuju se daljnja istraživanja. Još je jedna studija ispitivala učinak *T. Cordifolia,* i to u kombinaciji sa spirulinom, na alergijski rinitis, čiji simptomi globalno rastu zbog različitih uzroka (70). To utječe na kvalitetu života velikog broja ljudi diljem svijeta. Alergijski rinitis još uvijek ostaje neadekvatno

kontroliran postojećim medicinskim sredstvima. Potreba kontinuirane medicinske terapije čini pojedince zabrinutima zbog nuspojava lijekova. Dvostruko slijepa kontrolirana studija ispitivala je učinak spiruline, *T. cordifolia* i *Petasites hybridus* L., Compositae. Ova dvostruko slijepa, studija kontrolirana placebom, procijenila je učinkovitost i podnošljivost formulacije u liječenju bolesnika s alergijskim rinitisom. Uporaba ispitivanog preparata značajno je poboljšala fizičke nalaze i smanjila simptome u usporedbi s placebom ($p < 0,001$), uključujući iscjedak iz nosa, kihanje, kongestiju nosa i svrbež. Zaključak je studije da kombinacija spiruline, *T. cordifolia* i *P. hybridus* može biti učinkovita u liječenju alergijskog rinitisa, u usporedbi s placebom. Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se razjasnio mehanizam tog učinka.

3.5 *Withania somnifera* (L.)

Pretraživanje baza podataka za biljnu vrstu *W. somnifera* provedeno je 13. 1. 2019. U pretraživanju su korištene ključne riječi koje su se sastojale od latinskog, engleskog i sanskrtskog naziva biljne vrste, uključujući sve poznate sinonime. Za pretragu literature u bazi podataka PubMed korištene su fraze "Whitania somnifera" OR "Ashwagandha" OR "Indian ginseng" OR "Poison gooseberry" OR "Winter cherry". Dobiven je 1191 rezultat. Nakon uključivanja filtera za kliničke studije preostalo je 26 studija. Među tim studijama 18 ih se odnosilo na temu i one su uključene u ovaj rad.

Najveći broj kliničkih studija za vrstu *W. somnifera* odnosio se na bolesti mozga i živčanog sustava. Pad kognitivnih funkcija često je povezan s procesom starenja. Jedna je pilot-studija osmišljena kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost *W. somnifera* u poboljšanju pamćenja i kognitivnom funkcioniranju u odraslih s blagim kognitivnim oštećenjem (MCI) (71). Studija je bila randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana placebom, a uključivala je 50 odraslih osoba. Subjekti su liječeni ekstraktom korijena *W. Somnifera*, 300 mg dvaput dnevno ili placebom tijekom osam tjedana. Nakon osam tjedana studije skupina koja je koristila *W. somnifera* pokazala je značajna poboljšanja u usporedbi sa skupinom koja je koristila placebo, i to u neposrednoj i općoj memoriji, o čemu svjedoče rezultati subtesta Wechslerove ljestvice za ispitivanje pamćenja III za logičko pamćenje I (p = 0,007), verbalno upareni suradnici I (p = 0,042), lica I (p = 0,020), obiteljske slike I (p = 0,006), logičko pamćenje II (p = 0,006), verbalno upareni suradnici II (p = 0,031), lica II (p = 0,014), i obitelj slike II (p = 0,006). Tretirana skupina također je pokazala značajno veće poboljšanje u izvršnoj funkciji, kontinuiranoj pozornosti i brzini obrade informacija, što su pokazali rezultati Flankerova zadatka (Eriksen i Eriksen) (p = 0,002), Wisconsin test sortiranja karata (p = 0,014) i Mackworth Clock test (p = 0,009). Zaključak je studije da *W. somnifera* može biti učinkovita u poboljšanju neposredne i opće memorije u ljudi s MCI-jem, kao i u poboljšanju izvršne funkcije, pažnje i brzine obrade informacija. Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) kronični je psihijatrijski poremećaj koji je uzročno povezan s disregulacijom serotonergičkog sustava (72). Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontroliranom ispitivanje učinkovitosti ekstrakta *W. somnifera* kao dodatne terapije uz standardno liječenje OKP-a na 30 bolesnika s

potvrđenom dijagnozom OKP-a prema kriterijima dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-IV). Ispitanici su nasumično raspoređeni u dvije skupine: skupina koja je koristila ekstrakt *W. somnifera*, 120 mg/dan (n = 15) ili skupina koja je uzimala placebo (n = 15). Svi su pacijenti bili pod tretmanom selektivnim inhibitorima serotonina (SSRI) te im je naloženo da uzimaju četiri kapsule ekstrakta ili placeba dnevno, po mogućnosti nakon obroka, tijekom šest tjedana. Yale-Brownova opsesivno-kompulzivna ljestvica (Y-BOCS) korištena je kako bi se procijenila težina simptoma OKP-a na početku i na kraju ispitivanja. Statističke analize provedene su pomoću softvera SPSS, a vrijednosti Y-BOCS-a prikazane su kao medijan i raspon (minimum – maksimum). Usporedba promjene rezultata Y-BOCS-a tijekom pokusa otkrila je značajno veći učinak ekstrakta *W. somnifera* (26 (14 – 40) [predtretman] vs. 14 (4 – 40) [posttretman];promjena: -8 (-23 do 0)) u odnosu na učinak placebo (18 (11 – 33) [predtretman] vs. 16 (10-31) [posttretman]; promjena: -2 (-4 do 0)), < 0,001). Ekstrakt je bio siguran i nije zabilježen nikakav štetan događaj tijekom ispitivanja. Rezultati su ukazali na to da ekstrakt *W. somnifera* može biti koristan kao siguran i učinkovit dodatak SSRI-ima u liječenju OKP-a. Sljedeća je studija ispitivala kognitivne učinke standardiziranog ekstrakta *W. somnifera* u bipolarnom poremećaju (73). Ukupno 60 je ispitanika s bipolarnim poremećajem DSM-IV tijekom osam tjedana u dvostruko slijepoj, randomizoranoj studiji kontroliranoj placebom uzimalo *W. somnifera* (500 mg/d) kao prokognitivni agens uz lijekove koji se koriste kao redoviti tretman bipolarnog poremećaja. Analiza upisa u studiju i analize podataka dovršene su između prosinca 2008. i rujna 2012. Kognitivno testiranje na početku i nakon osam tjedana procijenilo je rezultate primarne učinkovitosti. Na terapijama su praćeni psihopatologija i nepovoljni događaji. Studiju su završila 53 bolesnika (*W. somnifera*: n = 24; placebo: n = 29), a dvije su skupine bile usklađene s obzirom na demografske pokazatelje, bolesti i karakteristike liječenja. U usporedbi s placebom, *W. somnifera* je pružio značajne prednosti u trima kognitivnim zadatcima: raspon znakova unatrag (p = 0,035), neutralno vrijeme reakcije (p = 0,033) i ocjenu društvenog kognitivnog odgovora preko Penn Emotional Acuity Test-a (p = 0,045). Razina učinka liječenja *W. somnifera* za raspon znakova unatrag bila je u srednjim granicama (Cohen d = 0,51; 95 % CI, 0,25 – 0,77). Nijedan od ostalih kognitivnih zadataka nije pokazao značajne razlike među skupinama. Ocjene skale raspoloženja i anksioznosti ostale su stabilne, a štetni događaji bili su neznatni. Iako su rezultati preliminarni, čini se da WSE

poboljšava slušno-verbalnu radnu memoriju (zaokretna znamenka unazad), vrijeme reakcije i socijalnu kogniciju u bipolarnom poremećaju. S obzirom na nedostatak adekvatnih terapija za poboljšanje kognitivnih sposobnosti u bipolarnom poremećaju, *W. somnifera* nudi nadu i čini se da ima benigni profil nuspojava te zaslužuje daljnja istraživanja. Sljedeća je studija ispitivala učinke standardiziranog ekstrakta *W. somnifera* na bolesnike kojima je dijagnosticirana shizofrenija (74). Pacijenti su tijekom šest mjeseci primali drugu generaciju lijekova antipsihotika, čija je nuspojava povećanje nivoa triglicerida na 150 mg/dL, HDL kolesterola na 40 mg/dL u muškaraca i 50 mg/dL u žena, nivoa glukoze u krvi prije jela 100 mg/dL. Kod velikog broja pacijenata koji primaju drugu generaciju antipsihotika uočena je pojava metaboličkog sindroma (MS). Pacijenti su slučajnim odabirom raspoređeni u dvije skupine od po 15, kako bi dobili ili ekstrakt *W. somnifera*, (Cap Strelaxin, proizvela tvrtka M/s Pharmanza Herbal Pvt. Ltd. Gujarat, Indija), koji sadrži 400 mg *W. somnifera* -a po kapsuli ili odgovarajući placebo u dozi od jedne kapsule triput dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca liječenja ponovljena su mjerenja FBG-a, serumskih triglicerida i HDL kolesterola. Usporedba polaznih vrijednosti i vrijednosti posttretmana provedena je uparenim testom i testom bez uparivanja. Rezultati studije su pokazali značajan hipoglikemijski i hipolipidemijski učinac WSE-a. Nisu zabilježene nuspojave koje se mogu pripisati *W. somnifera*. Sljedeća je studija ispitivala učinak patentiranog biljnog pripravka s *W. somnifera.* u poboljšanju kontrole pozornosti, kognitivnih parametara i impulsa u djece s ADHD-om (75). Dvostruko slijepa studija ispitivala njegovu učinkovitost na 120 djece s dijagnosticiranim ADHD poremećajem. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: skupinu koja je uzimala CHP (n = 80) i kontrolnu skupinu (placebo; n = 40). Istraživanje je trajalo 4 mjeseca, a završila suga 73 bolesnika u ispitivanoj skupini (91 %) i 19 u kontrolnoj skupini (48 %). Učinak je praćen testom varijabli pažnje (T.O.V.A.) koji je primijenjen prije i nakon liječenja i to kao ukupni rezultat i četiri podskale rezultata. Skupina tretirana pripravkom koji sadrži *W. somnifera* pokazala je statistički značajno poboljšanje u četiri podskale i ukupnim TOVA rezultatima, te je pokazala je poboljšanu kontrolu pozornosti, spoznaje i impulsa u intervencijskoj skupini, što ukazuje *W. somnifera* pripravak pokazuje dobre rezultate u liječenju ADHD-a u djece. Sljedeća je randomizirana studija nastojala istražiti učinak naturopatske skrbi na simptome anksioznosti (76). Pacijenti s umjerenom do teškom anksioznošću duljom od šest tjedana su odabrani na temelju dobi i spola za primanje

naturopatske skrbi NC (n = 41) ili standardizirane psihoterapijske terapije (PT) (n = 40) tijekom razdoblja od 12 tjedana. Sudionici u prvoj skupini (NC) dobili su dijetetsko savjetovanje, tehnike relaksacije dubokog disanja te standardni multivitaminski i biljni lijek *W. Somnifera*, 300 mg dvaput dnevno. Druga je skupina (PT) primila psihoterapiju i uskladila tehnike opuštanja dubokog disanja te je primila placebo. Primarna mjera učinkovitosti bila je Beckova anksiozna inventura (BAI), a sekundarne mjere uključivale su kratki obrazac 36 (SF-36), ispitivanje simptoma umora (FSI) i mjerenje profila medicinskih učinaka (MY-MOP) za mjerenje anksioznosti, mentalnog poremećaja zdravlja i kvalitete života. 75 sudionika (93 %) završilo je studiju. Konačni rezultati BAI-a smanjili su se za 56,5 % ($p < 0,0001$) u prvoj skupini (NC) i 30,5 % ($p < 0,0001$) u drugoj skupini (PT). Bodovi varijabli značajno su smanjeni u prvoj skupini (NC) u usporedbi s drugom skupinom (PT) ($p = 0,003$). Značajne razlike između skupina također su pronađene u mentalnom zdravlju, koncentraciji, umoru, socijalnom funkcioniranju, vitalnosti i ukupnoj kvaliteti života – prva skupin (NC) pokazuje veću kliničku korist. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave ni u jednoj skupini. I NC i PT doveli su do značajnog smanjenja anksioznosti u pacijenata. Skupna usporedba pokazala je značajno smanjenje razina anksioznosti u prvoj skupini u odnosu na drugu skupinu. Značajna poboljšanja u mjerama sekundarne kvalitete života zabilježena su u prvoj skupini u odnosu na drugu skupinu. Cilj je sljedeće studije bio odrediti promjenu indeksa ravnoteže dinamičkom posturografijom (Biodex Balance System, SAD) u progresivnoj cerebelarnoj ataksiji nakon ayurvedskog liječenja (77). Provedeno je preliminarno istraživanje otvorenog tipa u kojem je sudjelovalo deset pacijenata s dijagnozom progresivne cerebelarne ataksije. Pacijenti su liječeni u razdoblju od mjesec dana. Terapija se sastojala od *shirobasti* terapije (terapijsko zadržavanje i unos lijeka preko vlasišta) u muških bolesnika te *shirodhara* terapije (izlijevanje herbaliziranog ulja na čelo) u ženskih bolesnika s *dhanvantaram* uljem 45 minuta dnevno, nakon čega je slijedila *abhyanga* masaža *dhanvantaram* uljem te *sweda* (parna kupelj), tijekom 14 dana. Osim toga, liječenje se sastojalo od oralne terapije i to: *maharasnadi kashayam*, 15 ml triput dnevno, 101 tableta *dhanvantarama* triput dnevno i tablete ekstrakta *W. somnifera* jedna tableta od 500 mg triput dnevno, tijekom jednog mjeseca. Pacijenti su procijenjeni na Biodex Balance Systemu prije i nakon liječenja. Svi su bolesnici dobro podnosili liječenje bez ikakvih štetnih događaja i prijavili su subjektivno poboljšanje u hodanju. Postojalo je statistički značajno poboljšanje u

ukupnim i anteroposteriornim pokazateljima ravnoteže dinamičke stabilnosti. Tijekom kratkog razdoblja ove studije utvrđeno je da je ajurvedska terapija sigurna i pokazala je poboljšanje ravnoteže u bolesnika s progresivnom degenerativnom cerebelarnom ataksijom. Četiri su se kliničke studije bavile ispitivanjem učinkovitosti *W. somnifera* u hormonalnoj neravnoteži i poboljšanju seksualne funkcije u žena i u muškaraca. Cilj je prve studije bio utvrđivanje učinkovitosti i sigurnosti ekstrakta korijena *W. somnifera* u liječenju subklinički hipotireoidnih pacijenata (78). Prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa, studija kontrolirana placebom provedena je u bolnici Sudbhawana u Varanasi u Indiji između svibnja 2016. i rujna 2016. Pedeset ispitanika s povišenim razinama serumskog, stimulirajućeg hormona štitnjače (TSH) (4,5 – 10 μIU/L) u dobi između 18 i 50 godina raspoređeno je ili u skupinu tretmana s vrstom *W. somnifera* (n = 25) ili u skupinu tretmana s placebom (n = 25). Studija je trajala osam tjedana. Pacijenti su primali ekstrakt korijena (600 mg dnevno) ili škrob kao placebo. Kontrolirani su nivo serumskog TSH-a, serum trijodtironin (T3) i razine tiroksina (T4). Ukupno četiri ispitanika (po dva iz svake skupine) nisu završila studiju. Osam tjedana liječenja u skupini koja je primala ekstrakt korijena značajno je poboljšalo serumske razine TSH-a ($p < 0,001$), T3 ($p = 0,0031$) i T4 ($p = 0,0096$), u usporedbi s placebom. Tretman ekstraktom korijena učinkovito je normalizirao serumske indekse štitnjače tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja (vremenski učinci: TSH, T3 i T4; $p < 0,001$). Zaključak studije jest da liječenje ekstraktom korijena vrste *W. somnifera* može biti korisno za normalizaciju indeksa štitnjače u subkliničkih hipotireoidnih bolesnika. Sljedeća je studija ispitivala učinkovitost i sigurnost vrste *W. somnifera* u poboljšanju seksualne funkcije u žena (79). Svrha istraživanja bila je utvrditi djelotvornost i sigurnost ekstrakta visoke koncentracije za poboljšanje spolne funkcije u zdravih žena. U ovom pilot-istraživanju 50 je ispitanica nasumično raspoređeno ili u skupinu tretiranu biljnim ekstraktom ili u skupinu koja je dobivala placebo (škrob). Ispitanici su konzumirali kapsule od 300 mg dva puta dnevno tijekom osam tjedana. Seksualna funkcija procijenjena je pomoću dviju psihometrijskih skala: upitnik indeksa ženske seksualne funkcije (FSFI) i ženska spolna skala (FSDS) te brojem ukupnih i uspješnih seksualnih činova. Analiza pokazuje da liječenje ekstraktom vrste *W. somnifera* dovodi do značajnog poboljšanja, u odnosu na placebo, u ukupnom rezultatu FSFI-a ($p < 0,001$), ocjeni domena FSFI-a za „uzbuđenje“ ($p < 0,001$), „orošavanje“ ($p < 0,001$), „orgazam“ ($p = 0,004$) i „zadovoljstvo“ ($p < 0,001$), kao i u rezultatu FSDS-a ($p <$

0,001) te u broju uspješnih seksualnih činova ($p < 0,001$). Ova je studija pokazala da oralna primjena ove biljne vrste može poboljšati spolnu funkciju u zdravih žena. Cilj je sljedeće studije bio ispitivati učinak vrste *W. somnifera* prije i nakon tretmana na spermije neplodnih muškaraca koristeći spektroskopiju nuklearne magnetske rezonancije visoke rezolucije (NMR) (80). Ukupno je 180 neplodnih muških bolesnika koristilo prašak korijena u dozi od 5 g dnevno tijekom tri mjeseca. Studiji su pristupili zdravi muškarci kao kontrolna skupina dobi od 50 godina. Protonska NMR spektroskopija korištena je za mjerenje laktata, alanina, glutamata, glutamina, citrata, lizina, kolina, glicerofosfoholina (GPC), glicina, tirozina, histidina, fenilalanina i uridina u uzorcima sjemena. Kako bi procijenili razine neplodnosti, također su mjerene koncentracije sperme, pokretljivost spermija, lipidni peroksid i hormonalne perturbacije. Zaključak je studije da terapija praškom korijena popravlja poremećene koncentracije laktata, alanina, citrata, GPC-a, histidina i fenilalanina u sjemenoj plazmi i oporavlja kvalitetu sperme nakon tretmana u neplodnih muškarca. Biokemija seruma također je poboljšana tijekom postterapije u neplodnih muškaraca. Rezultati otkrivaju da vrsta *W. somnifera*, ne samo da ponovno pokreće enzimatsku aktivnost metaboličkih puteva i energetskog metabolizma, već potiče također harmoničnu ravnotežu metabolita u sjemenoj plazmi i reproduktivnih hormona u neplodnih muškaraca. Još se jedna studija bavila ispitivanjem učinkovitosti *W. somnifera* u poboljšanju kvalitete sjemena, oksidativnih biomarkera i razine reproduktivnih hormona u neplodnih muškaraca (81). Ukupno je 150 pacijenata uključeno u studiju, od čega 75 zdravih plodnih muškaraca (kontrolni ispitanici) i 75 neplodnih muškaraca koji su podvrgnuti tretmanu neplodnosti. Za analizu vitamina A i E u sjemenoj plazmi korištena je tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti. Biokemijski parametri u sjemenoj plazmi analizirani su standardnim spektrofotometrijskim postupcima. Prije i nakon tretmana izmjereni su biokemijski parametri sjemene plazme, antioksidativni vitamini i razine T-a, LH-a, FSH-a i PRL-a u serumu. *W. somnifera* inhibirala je lipidnu peroksidaciju i sadržaj proteinskih karbonila te poboljšala broj i pokretljivost spermija. Liječenje neplodnih muškaraca povratilo je razinu antioksidativnih enzima i vitamina A, C, i E sjemene plazme te normalne razine fruktoze. Liječenje je također značajno povećalo razinu T-a i LH-a u serumu te smanjilo razine FSH-a i PRL-a. Zaključak je studije da tretman s vrstom *W. somnifera* učinkovito smanjuje oksidativni stres, što je procijenjeno smanjenjem razine različitih oksidansa i povećanjem razine različitih

antioksidansa. Štoviše, razine T-a, LH-a, FSH-a i PRL-a, dobri pokazatelji kvalitete sjemena, također su se poboljšale u neplodnih muškaraca nakon tretmana biljnim pripravkom. Cilj je sljedeće kliničke studije bio procijeniti sigurnost i djelotvornost standardiziranog ekstrakta korijena *W. somnifera* u kontroli težine u odraslih osoba pod stresom (82). U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju ukupno je 52 ispitanika pod kroničnim stresom primalo *W. somnifera* (300 mg) ili placebo dvaput dnevno tijekom osam tjedana. Primarna mjera ispitivanja bio je upitnik o nivou stresa i žudnji za hranom. Sekundarne mjere ispitivanja bile su upitnik *Oxford Happiness Questionnaire*, upitnik za tri faktora, kortizol u serumu, tjelesna težina i indeks tjelesne mase. Svaki je subjekt procijenjen na početku i nakon 4. i 8. tjedna. Terapija standardiziranim ekstraktom korijena rezultirala je značajnim poboljšanjima primarnih i sekundarnih varijabli, te je utvrđeno da je ekstrakt siguran i podnošljiv. Ishod ove studije sugerira da se ekstrakt korijena vrste *W. somnifera* može koristiti za liječenje pretilosti u odraslih osoba pod kroničnim stresom. Druga je studija ispitivala hipoglikemijske, diuretičke i hipoholesterolemičke učinke korijena ove biljke na šest pacijenata s blagim i šest pacijenata s jačim oblikom šećerne bolesti tipa II tijekom 30 dana (83). Prikladni parametri proučavani su u uzorcima krvi i urina ispitanika, kao i u prehrambenim obrascima prije i na kraju razdoblja liječenja. Smanjenje glukoze u krvi bilo je usporedivo s onim prilikom primjene oralnog hipoglikemičnog lijeka. Opaženo je značajno povećanje natrija u urinu, volumena urina te značajno smanjenje kolesterola u serumu, triglicerida, LDL-a (lipoproteina niske gustoće) i VLDL-a (lipoproteina vrlo niske gustoće), što ukazuje na to da je korijen ove biljke potencijalni izvor hipoglikemijskih, diuretičkih i hipokolesterolemičkih svojstava. Klinička opažanja nisu pokazala štetne učinke. Cilj je sljedeće studije bio ispitivanje učinka ekstrakta korijena vrste *W. somnifera* na mišićnu masu i snagu u zdravih osoba za vrijeme treninga (84). U ovoj 8-tjednoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj kliničkoj studiji 57 je mladih muških ispitanika (18-50 godina starosti) s malim iskustvom u treningu otpora uključeno u ispitivanje. Podijeljeni su u dvije skupine: a) skupina koja je uzimala biljni ekstrakt (n = 29) i b) skupina koja je uzimala placebo (n = 28).). Ispitanici iz ispitivane skupine konzumirali su 300 mg ekstrakta korijena dva puta dnevno, dok je kontrolna skupina dobivala placebo. Nakon početnih mjerenja, obje su skupine ispitanika bile podvrgnute treningu tijekom osam tjedana, a mjerenja su ponovljena na kraju 8. tjedna. Primarna varijable

učinkovitosti bila je mišićna snaga. Sekundarna varijabla učinkovitosti bile su veličina mišića, sastav tijela, razina serumskog testosterona i oporavak mišića. Mišićna snaga je procijenjena korištenjem 1RM jedinica (maksimalna snaga koju možeš podići samo jednom) opterećenja za vježbe za mjerenje pritiska i vježbe za jačanje nogu. Oporavak mišića procijenjen je provjeravanjem razine kreatin kinaze u serumu kao markera ozljede mišića zbog učinaka vježbanja. U usporedbi sa subjektima koji su uzimali placebo, skupina tretirana biljnim ekstraktom imala je značajno veće povećanje mišićne snage u vježbi za mjerenje pritiska (placebo: 26,4 kg, 95 % CI, 19,5 i 33,3 vs. *W. somnifera*: 46,0 kg, 95 % CI 36,6 i 55,5; $p = 0,001$) i vježbi za jačanje nogu (placebo: 9,8 kg, 95 % CI, 7,2 i 12,3 vs. *W. somnifera*: 14,5 kg, 95 % CI, 10,8 i 18,2; $p = 0,04$) te značajno povećanje mišićne mase ruku (placebo: 5,3 cm (2), 95 % CI, 3,3 i 7,2 vs. *W. somnifera*: 8,6 cm (2), 95 % CI, 6,9 i 10,8; $p = 0,01$) i grudi (placebo: 1,4 cm, 95 % CI, 0,8 i 2,0 vs. *W. somnifera*: 3,3 cm, 95 % CI, 2,6 i 4,1; $p < 0,001$). U usporedbi s placebom, ispitanici koji su primali biljni ekstrakt imali su također značajno veće smanjenje oštećenja mišića uzrokovano vježbanjem, što je pokazano stabilizacijom kreatin kinaze u serumu (placebo: 1307,5 U/L, 95 % CI, 1202,8 i 1412,1 vs. *W. somnifera*: 1462,6 U/L, 95 % CI, 1366,2 i 1559,1; $p = 0,03$), zatim značajno veće povećanje razine testosterona (placebo: 18,0 ng/dL, 95 % CI, -15,8 i 51,8 vs. *W. somnifera*: 96,2 ng/dL, 95 % CI, 54,7 i 137,5; $p = 0,004$) te značajno veće smanjenje postotka tjelesne masti (placebo: 1,5 %, 95 % CI, 0,4 % i 2,6 % vs. *W. somnifera*: 3,5 %, 95 % CI, 2,0 % i 4,9 %; $p = 0,03$). Ova studija navodi na zaključak da je uporaba *W. somnifera* povezana sa značajnim povećanjem mišićne mase i snage. Sljedeća je studija ispitivala učinkovitost i sigurnost ajurvedskog tretmana u kojem se koristila vrsta *W. somnifera* u liječenju reumatoidnog artritisa (85). Ukupno je 125 pacijenata s bolovima u zglobovima pregledano u ajurvedskoj bolnici u New Delhiju u Indiji. Njih je 86 zadovoljilo kriterije uključivanja u studiju. Zabilježena je detaljna povijest bolesti i obavljen fizički pregled. Pacijenti su uzimali 5 g biljke u obliku praška s mlakom vodom ili mlijekom dva puta dnevno tijekom tri tjedna. Tijekom sljedeća četiri tjedna svakodnevno je primjenjivan Sidh Makardhwaj (ajurvedski preparat sa živom) u dozi od 100 mg s medom. Praćenje bolesnika provođeno je svaka dva tjedna. Primarna završna točka učinkovitosti temelji se na analizi kriterija Američkog reumatološkog društva (*American College of Rheumatology*, ACR) – odgovor ACR 20. Sekundarne krajnje točke bile su analize odgovora ACR50, ACR70, promjena u odnosu na ocjenu

aktivnosti bolesti 28 (DAS28) i ACR parametri. Procjene sigurnosti bile su funkcija jetre (alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (ALP), bilirubin i ß2-mikroglobulin), testovi bubrežne funkcije (urea i kreatinin i neutrofilna gelatinaza (NGAL)) i razina žive u urinu. Ispitivanje je završilo 90,7 % (78/86) bolesnika. Svi su bolesnici imali pozitivne rezultate na reumatoidni faktor i povećanu stopu sedimentacije eritrocita (ESR). Tretman vrstom *W. somnifera* i Sidh Makardhwajom smanjio je faktor RA-a. Uočena je značajna promjena u rezultatima nakon završetka liječenja, vezano uz osjetljive dijelove tijela, broj natečenih zglobova, opću ocjenu liječnika, ocjenu općeg ocjenjivanja bolesnika, ocjenu procjene boli, indeks samoprocjene invalidnosti bolesnika i razinu ESR-a u usporedbi s osnovnim rezultatima. Odgovor ACR20 zabilježen je u 56,4 % (44/78) pacijenata, a umjereni odgovor u 39,74 % (31/78) pacijenata (kriteriji Europske lige protiv reumatizma). Ajurvedski tretman tijekom sedam tjedana u pacijenata s reumatoidnim artritisom pokazao je normalne rezultate testova funkcije bubrega i jetre. No, nakon liječenja je zabilježena povećana razina žive u urinu. Nalazi istraživanja upućuju na to da ovaj ajurvedski tretman (*W. somnifera* u prahu i Sidh Makardhwaj) ima potencijal primjene u liječenjeu reumatoidnog artritisa, međutim, zbog male veličine uzorka, kratkog trajanja studije i nedostatka kontrolne skupine kao ograničenja studije, potrebno je provesti daljnje studije kako bi se potvrdili ovi nalazi. Sljedeća je studija ispitivala učinak vrste *W. somnifera* na poboljšanje kvalitete života nakon kemoterapije u pacijentica s dijagnosticiranim rakom dojke (86). Studija je bila komparativno ispitivanje u kojem je sudjelovalo 100 bolesnica s rakom dojke u svim fazama, koje su podvrgnute kombinaciji kemoterapije s oralnom primjenom biljnog uzorka ili samo kemoterapiji. Režimi kemoterapije sadržavali su taksoter ili adriamicin i ciklofosfamid ili 5-fluorouracil, epirubicin i ciklofosfamid. Ekstrakt korijena primijenjen je na u dozi od 2 g svakih osam sati, tijekom cijelog trajanja kemoterapije. Ocjene kvalitete života i umora procijenjene su prije, tijekom i nakon posljednjih ciklusa kemoterapije uporabom upitnika EORTC QLQ-C30 (verzija 3), *Piper Fatigue Scale* (PFS) i *Schwartz Cancer Fatigue Scale* (SCFS-6). Srednja dobna ispitivana skupina i kontrolnoj skupini iznosila je 51 godinu (raspon = 36 -70), odnosno 50,5 godina (raspon = 32-71). Većina (77 %) bolesnica imala je stadij II i stadij III bolesti. Pacijentice u kontrolnoj skupini imale su statistički značajno više procijenjene granične vrijednosti rezultata umora u usporedbi s ispitivanom skupinom ($p < 0,001$ PFS, $p < 0, 003$ SCFS-

6). Nadalje, različite skale simptoma upitnika EORTC QLQ-C30 bile su statistički značajno različite u sedam od 18 simptoma u usporedbi s kontrolnom skupinom (p < 0,001). Tijekom prosječno 26 mjeseci ukupno 24-mjesečno preživljavanje u svim stadijima pacijentica u ispitanivanoj skupini i kontrolnoj skupini iznosilo je 72 % u odnosu na 56 % u kontrolnoj skupini, međutim, rezultat nije bio značajno statistički različit (p = 0,176). Zaključak autora je da vrsta *W. somnifera* ima potencijal kod simptoma umora onkoloških bolesnika, uz poboljšanje kvalitete života. Još se jednom, kao i kod vrste *O. sanctum*, pojavljuje studija koja je ispitivala učinak jakog čaja od pet ajurvedskih biljaka (*W. somnifera, G. glabra, Z. officinale, O. sanctum* i *E. cardamomum*) na urođeni imunitet (36). Nakon prethodno provedenog *ex vivo* testiranja na prirodnim stanicama ubojicama (NK), provedeno je istraživanje s ciljem da se usporedi učinak ajurvedskog čaja i običnog crnog čaja. U dvostruko slijepoj studij koja je u pilot-programu imala 32 volontera, a u drugoj studiji 110 volontera. Kriteriji za odabir volontera bile su godine (55 ili više), mala aktivnost NK stanica, učestalost prehlada i kašlja. U objema je studijama ajurvedski čaj značajno povećao aktivnost NK stanica u usporedbi s običnim čajem. Rezultati studije ukazuju na to da redovita uporaba ajurvedskog čaja može povećati aktivnost NK stanica i time povećati imunološku reakciju na infekcije. Sljedeća odabrana studija ispitivala je učinke vrste *W. somnifera* na četiri tipa imunoloških stanica kako bi se odredio imunološki mehanizam (87). Ukupno pet sudionika konzumiralo je 6 mL biljnog ekstrakta dvaput dnevno tijekom 96 sati. Ekstrakt uziman je oralno s punomasnim mlijekom. Uzorci periferne krvi sakupljeni su nakon 0, 24 i 96 sati i protočnom su citometrijom uspoređene su razlike u izražaju CD4, CD8, CD19, CD56 i CD69 na površini stanica. Značajna povećanja opažena su u izražaju CD4 na CD3 + T-limfocitima nakon 96 sati. CD56 + NK stanice također su aktivirane nakon 96 sati, što je dokazano izražajem biljega CD69 receptora. U 96 sati uporabe srednje vrijednosti izražaja receptora za sve izmjerene tipove receptora povećane su iznad početne vrijednosti, što ukazuje na to da je došlo do velike promjene u aktivaciji imunoloških stanica u uzorku. Zaključak je studije da učinci na aktivaciju imunosnih stanica uz korištenje vrste *W. somnifera* zahtijevaju daljnje istraživanje.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Shatavari, sanskrtski naziv za vrstu *A. racemosus,* doslovno znači „ona koja ima stotine muževa“. To je biljka koja raste u podneblju indijskog potkontinenta, najsličnija je divljoj šparogi kod nas, tzv. sparožini (*Asparagus acutifolius*). Korijen biljke *A. racemosus* po okusu je gorak, sladak i hladi. Zbog njene višestruke uporabe, potražnja za njom je u stalnom porastu, a uslijed nekontroliranog branja, smatra se ugroženom u svom prirodnom staništu. U ajurvedskoj medicini korijen se upotrebljava za jačanje želuca, kao čistač krvi, imunomodulator, antitusik, antikancerogen, antioksidans, antidijaroik te za uspostavljanje ravnoteže hormona, osobito u premenopauzi i u menopauzi, za poboljšanu laktaciju, u trudnoći, za poticanje i reguliranje probave, posebno u osoba s povećanom kiselinom u želucu i općenito kao alkalizator s protuupalnim djelovanjem (88). *A. racemosus* je bogata polifenolima, flavonoidima, alkaloidima (racemasol) i vitaminima, a njena je medicinska uporaba zabilježena kako u indijskoj, tako i u britanskoj farmakopeji. U praksi se najčešće koristi korijen biljke i to u obliku tinkture, uvarka ili u kapsulama kao suha tvar ili ekstrakt.

Rezultati studija provedenih s vrstom *A. racemosus* djelomično su opravdali njezinu tradicionalnu primjenu. Tako je potvrđena djelotvornost kod nekih gastrointestinalnih indikacija. Pripravci su se pokazali učinkoviti u pacijenata sa simptomima čira na dvanaesniku (26), dispepsije i ubrzanja probave (23) te protiv mikroorganizama (27). Nadalje, pokazali su se korisni kod nepravilnosti u funkciji ženskih reproduktivnih organa izazvanih stresom (28). Ipak, valja napomenuti da ova biljka nije bila učinkovita u obliku laktacijskog pripravka (24). Iako jevrsta *A. racemosus* najmanje proučavana od odabranih biljaka obrađenih u ovom radu, važno je napomenuti da je svih šest znanstvenih studija obuhvaćenih ovim radom pokazalo su da se dobro tolerira te nisu primjećene nuspojave povezane s ispitivanim pripravcima.

O. tenuiflorum, ili sveti bosiljak, popularna je biljka u tradicionalnoj medicini. Koristili su je stari Grci, Rimljani, Egipćani i Perzijanci. Naziva se i „kraljicom biljaka“ te rabi u religioznim ritualima. Svaki hinduistički hram i gotovo svaki dom u Indiji okruženi su ovom biljkom koju smatraju svetom. Tradicionalno se primjenjuje u liječenju respiratornih i drugih problema izazvanih patogenima, u liječenju kožnih bolesti te općenito za jačanje organizma i imuniteta (90). Broj istraživanja provedenih

na ovoj biljnoj vrsti je u stalnom porastu. Znanstvene studije potvrdile su prisutnost protuupalnih, analgetičkih, antipiretičkih, hepatoprotektivnih, antidijabetičkih, antistresnih i imunomodulirajućih svojstva (91). Istraživanja pokazuju da su za njenu učinkovitost odgovorne različite fitokemikalije, osobito orientin, vicenin i eugenol, koji djeluju kao antioksidansi. Novije studije pokazuju pozitivne rezultate u oporavku pacijenata nakon zračenja i kemoterapije (19). Nekoliko se studija bavilo razinom toksičnosti alkoholnog i vodenog ekstrakta apliciranog intravenozno (92, 93). U *in vivo* modelima ustanovljene su letalne doze za neke životinje, primjerice, 3241 mg/kg etanolnog ekstrakta te 6200 mg/kg vodenog ekstrakta.

Rezultati kliničkih studija su u relativnom slaganju s tradicionalnim indikacijama. Tako je vrsta *O. tenuiflorum* djelotvoran kao antibakterijsko sredstvo kad se primjenjuje oralno (29, 30), lokalno na kožu (32, 38) ili u oko (39). Potvrđeno je i da biljka djeluje kao imunomodulator (35, 36). Zabilježen je i učinkak na simptome koji mogu biti uzrokovani stresom (33, 37) te u liječenju kognitivnih poremećaja (34), što opravdava njezinu uporabu kao adaptogena. Iako u provedenim studijama nisu zabilježeni toksični učinci, čak niti u visokim dozama, činjenica da postoje doze koje su letalne za životinje ukazuje na to da su potrebne dodatne kliničke studije da bi se točno utvrdila učinkovitost i standardizirala uporaba te biljne vrste.

P. emblica je biljka s najviše kliničkih studija u ovom istraživanju, ukupno 27. Rezultati potvrđuju njenu učinkovitost bez značajnih nuspojava. Studije koje su proučavale učinkovitosti u održavanju oralne flore (42-47) potvrdile su antimikrobni učinak. Pri tome pripravci ove biljke imaju istu ili veću učinkovitost od klorheksidnih preparata, bez štetnih nuspojava koje klorheksidin može izazvati. Tradicionalnu primjenu kod gastrointestinalnih tegoba opravdava nekoliko studija koje su proučavale učinak na bolesti želuca, čir, dispepsiju i refluks (59, 60) te potvrdile učinkovitost gotovo usporediv s konvencionalnim antacidima, ali bez nuspojava. *P. emblica* pokazuje učinak i na krvožilne bolesti. Primjerice utvrđeno je da smanjuje razinu lipida i C reaktivnog proteina u krvi te može imati pozitivan učinak na bolesti krvožilnog sustava u pretilih osoba (48). Studije na pacijentima sa šećernom bolešću tipa II (51-53) pokazale su da smanjuje glukozu u krvi, kolesterol i trigliceride. Može povećati antioksidacijsku snagu u plazmi i smanjiti oksidacijski stres u uremičnih pacijenata (54). Zanimljivo je da su čak četiri studije (55-58) proučavale učinak vrste *P. emblica*

u liječenju hiperpigmentacija i vitiliga. Krema Basant, u kojoj je ekstrakt ove biljke jedna od aktivnih komponenata, u kombinaciji s vaginalnim kapsulama s kurkuminom, pokazala je učinkovitost u liječenju HPV infekcija vrata maternice (58). Zanimljiva je i studija (61) koja potvrđuje da ajurvedske formulacije koje sadrže ovu biljku mogu značajno smanjiti bol u pacijenata s osteoartritisom koljena te da je učinak ekvivalentan glukozaminu i celekoksibu. Povišene koncentracije enzima jetre, SGPT, u nekih pacijenata zahtijevaju daljnja istraživanja ovih formulacija te procjenu njihove sigurnosti.

T. cordifolia, ili *guduchi*, vrlo je cijenjena biljka u ajurvedskoj medicini gdje pripada kategoriji *rasayana* biljaka, podmlađivača i tonika organizma s malom toksičnošću (95). U hindu mitologiji *guduchi* je naziv i za eliksir iz raja koji starijoj populaciji daje vječnu mladost (96). Tradicionalno se primjenjuje kao opći tonik organizma, u terapiji velikog broja oboljenja, poput dijabetesa, alkoholizma, spolnih bolesti, anemije te kao protuupalno sredstvo (97). Koristi se u liječenju reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, dijabetesa, bolesti jetre, žutice, krvožilnih oboljenja te pokazuje obećavajuće rezultate u terapiji nekih malignih bolesti, osobito raka debelog crijeva (98).

Studije koje su istraživale učinke biljne vrste *T. cordifolia* zabilježile su vrlo dibru podnošljovost, a nuspojave nisu prijavljene. Kliničke studije potvrđuju korist njezine primjene kod umjerenih i kroničnih alkoholičara (62, 63). Primjerice, uočeno je da smanjuje sintezu i povećava brzinu klirensa testosterona i androstendiona te normalizira razine steroida u urinu. Istraživanja ukazuju i na to da modulira metabolizam lipida inhibiranjem sinteze kolesterola i glukuronida te da se može potencijalno koristiti u liječenju poremećaja i nuspojava izazvanih alkoholom. Djelomično je potrvrđena i opravdanost tradicionalne uporabe u liječenju dijabetesa. U pacijenata sa šećernom bolešću tipa II (64, 65) razine glukoze, kolesterola i triglicerida u krvi značajno su se smanjile. U dijabetičara s ulkusom stopala (63) znatno se poboljšalo zarastanje rana. Provedene kliničke studije pokazale su i opravdanost primjene u liječenju osteoartritisa i reumatoidnog artritisa (61, 66). Naime, pokazano je da su ajurvedske formuacije koje sadrže vrstu *T. cordifolia* značajno smanjile bol u koljenu i bile ekvivalent glukozaminu i celekoksibu. U liječenju reumatoidnog artritisa (66) utvrđeno je da je poliherbalni lijek s ovom biljkom siguran u kontroli aktivnog

reumatoidnog artritisa. Obećavajući su rezultati postignuti i u studiji (67) za prevenciju hepatotoksičnosti u pacijenata liječenih od tuberkuloze. U studiji koja je ispitivala učinak imunoterapije na imunosupresivne procese u tijelu (68) utvrđeno je da biljka jača imunološke procese u organizmu. Dvije studije koje su se bavile učinkovitošću vrste *T. cordifolia* na alergijski rinitis (69, 70) pokazale su da biljka smanjuje sve simptome alergijskog rinitisa, što su potvrdile i citološke analize iscjetka i broja leukocita.

W. somnifera, ili *ashwagandha*, jedna je od najpopularnijih i najistraživanijih biljaka tradicionalne indijske medicine. Može se koristiti cijela biljka, ali najčešće se koristi korijen u kojem se nalazi skupina biološki aktivnih steroidnih saponina poznatih pod nazivom vitanolidi, među njima je vitaferin A. Osim njih, biljka sadržava i druge saponine te alkaloide (izopeletierin, anferin). Tradicionalno se koristi kao regenerativni tonik i sredstvo za povećanje fizičke izdržljivosti. Primjenjuje se i u liječenju reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, erektilne disfunkcije, kao nervni tonik. U novije vrijeme koristi se u terapiji mnogih bolesti povezanih sa stresom, a posebno ateroskleroze, preranog starenja, degenerativnih bolesti, artritisa, dijabetesa, hipertenzije i malignih bolesti (13).

Mogu se potvrditi pozitivni učinci ove biljke u većini od 18 kliničkih studija, a najviše ih se odnosilo na bolesti mozga i živčanog sustava (71-74, 76, 77, 99). Ove studije ukazuju na to da može biti učinkovita u poboljšanju opće i neposredne memorije u osoba s blagim kongitivnim oštećenjem (71) te u poboljšanju kognitivne funkcije u osoba s bipolarnim poremećajem (73). Studije su pokazale da je učinkovit i siguran dodatak terapiji serotoninom u pacijenata s opsesivno-kompulzivnim poremećajem (72) te da pomaže u regulaciji razine šećera i lipida kao posljedice metaboličkog sindroma koji se može razviti u osoba sa shizofrenijom na antipsihoticima (74). U studiji koja je proučavala djecu s ADHD sindromom (99) biljni pripravak koji sadrži vrstu *W. somnifera* pokazao je dobre učinke u liječenju bez nuspojava. Utvrđena su i značajna poboljšanja u sekundarnoj kvaliteti života, zdravlju, koncentraciji, umoru, socijalnom funkcioniranju, vitalnosti i ukupnoj kvaliteti života u anksioznih pacijenata (76). U liječenju cerebralne ataksije uporabom vrste *W. somnifera* utvrđeno je poboljšanje ravnoteže u bolesnika (77). Studije koje su se bavile povoljnim učinkom na hormonalnu ravnotežu u muškaraca i žena (78-81) ukazuju da može biti korisna za

normalizaciju indeksa štitnjače u subkliničkih hipotireoidnih bolesnika, za poboljšanje seksualne funkcije u zdravih žena te kvalitete sjemene plazme i sperme u neplodnih muškaraca. Nadalje, smatra se da učinkovito inhibira oksidacijski stres jer smanjuje razinu različitih oksidansa i povećava razine antioksidansa te doprinosi ukupnoj kvaliteti sperme neplodnih muškaraca (81). Studija (82) pokazuje da ekstrakt vrste *W. somnifera* može poslužiti u kontroli i liječenju tjelesne težine u osoba pod kroničnim stresom. U jednoj studiji (84) je ustanovljena povezanost njezine primjene sa značajnim povećanjem fizičke mase i snage. Da ova biljka u standardiziranim ajurvedskim tretmanima može značajno unaprijediti kvalitetu života u osoba s reumatoidnim artritisom rezultat je jedne studije (85) u kojoj je uočeno značajno smanjenje boli i otokom zahvaćenih zglobova te smanjenje faktora RA-a. Tijekom tretmana uočena je normalna funkcija jetre i bubrega, ali i povećana razina žive u urinu uslijed korištenja preparata Sidh Makardhwaj na bazi sumpora i žive, za koji se sugeriraju daljnja istraživanja. *W. somnifera* može biti učinkovita u osoba koje su na kemoterapiji jer poboljšava njihovu kvalitetu života i smanjuje neugodnosti uzrokovane terapijom u pacijenata s dijagnosticiranim rakom dojke (86). Provedena istraživanja ukazuju na to da može imati pozitivan učinak na aktivaciju imunoloških stanica i receptora (87).

Sve ispitivane biljne vrste iz tradicionalne indijske medicine pokazale su značajnu učinkovitost te potvrdile opravdanost uporabe za veliki broj tradicionalnih indikacija. Osim toga, u velikoj većini studija ispitivani preparati ili nisu pokazali nuspojave ili su one bile znatno slabije nego kod kontrolnog preparata. Ipak, kako bi se utvrdio optimalan režim doziranja te način primjene, odredile tvari odgovorne za učinak kao i doza tih sastavnica potrebna za optimalan učinak, uz zadržan dobar sigurnosni profil, potrebno je provesti daljnje dobro dizajnirane kliničke studije.

5. ZAKLJUČAK

Odabrane biljne vrste i biljni pripravci koji ih sadrže pokazali su veliku tolerantnost i sigurnost uporabe u 76 kliničkih studija analiziranih u ovom radu. Najmanje je istraživana biljna vrsta *A. racemosus*. Od šest kliničkih studija pet je imalo pozitivne rezultate vezane uz djelovanje ove biljke. Najviše je istraživana vrsta *P. emblica* s 27 kliničkih studija, od kojih je svih 27 utvrdilo da *P. emblica* može imati pozitivan utjecaj na istraživane simptome u analiziranim kliničkim studijama. Možda najzanimljivije pozitivne učinke pokazuje u slučaju tegoba želuca, probave i kože. *P. emblica* u sinergijskom djelovanju s biljnom vrstom *O. tenuiflorum* pokazuje obećavajuću primjenu kao antimikrobni agens, osobito u slučaju oralne higijene. Za tu je biljku pronađeno 15 kliničkih studija, a osim antimikrobnih učinaka i jačanja imunoloških procesa u tijelu, obećavaju i pozitivni rezultati u oporavku pacijenata nakon zračenja i kemoterapije. Za biljnu vrstu *T. cordifolia* istraživanjem je pronađeno 10 kliničkih studija, od kojih su osobito zanimljive one s potvrđenim pozitivnim učincima na simptome šećerne bolesti tipa II, kao i tvrdnje u nekim studijama da ima pozitivna imunomodulirajuća svojstva, koncept koji je nedovoljno istražen i zahtijeva daljnje kliničke studije. Kao najpopularnija vrsta na zapadu, *W. somnifera* obrađena je u 18 kliničkih studija i sve su studije ukazale na njezin pozitivan učinak. Osobito su zanimljive studije koje su se odnosile na bolesti mozga i živčanog sustava, a koje su dale pozitivne rezultate bez nuspojava karakterističnih za pojedine antipsihotike.

Treba biti oprezan s uporabom ajurvedske terapije s pripravcima koji sadržavaju teške metale, osobito živu, a koji se u nekim slučajevima koriste uz ove biljke. Biljni pripravci tradicionalne indijske medicine pokazali su izražene učinke te u kliničkim studijama pokazali određena adaptogena svojstva. No, potrebne su dodatne dobro dizajnirane studije da bi se sa sigurnošću ustanovila njihova učinkovitost i sigurnost primjene u određenim indikacijama.

6. LITERATURA

1. Svoboda DR. Ayurveda: Life, Health, and Longevity. 1st edition. Albuquerque, N.M: Ayurvedic Press; 2004. 258 p.

2. World Health Organization, editor. WHO traditional medicine strategy. 2014-2023. Geneva: World Health Organization; 2013. 76 p.

3. Ayurveda and the Mind: The Healing of Consciousness: David Dr. Frawley: 9780914955368: Amazon.com: Books [Internet]. [cited 2017 Feb 14]. Available from: https://www.amazon.com/Ayurveda-Mind-Consciousness-David-Frawley/dp/0914955365/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1487072823&sr=1-1&keywords=dr+david+frawley

4. M.D SDJ. Ayurveda and Panchakarma: The Science of Healing and Rejuvenation. 1st edition. Twin Lakes, WI: Lotus Press; 1997. 320 p.

5. Kumar S, Dobos GJ, Rampp T. The Significance of Ayurvedic Medicinal Plants. J Evid-Based Complement Altern Med [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Nov 17];22(3):494–501. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5871155/

6. Wiegant F a. C, Surinova S, Ytsma E, Langelaar-Makkinje M, Wikman G, Post JA. Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in C. elegans. Biogerontology. 2009 Feb;10(1):27–42.

7. DC DEG, NP, DACBN, DCBCN, 23 DP on F, 2016, et al. Adaptogenic Herbs: What Are Adaptogens? [Internet]. Dr. Group's Healthy Living Articles. 2016 [cited 2017 Feb 21]. Available from: http://www.globalhealingcenter.com/natural-health/what-are-adaptogens/

8. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. Ann N Y Acad Sci. 2017;1401(1):49–64.

9. Seely D, Singh R. Adaptogenic Potential of a Polyherbal Natural Health Product: Report on a Longitudinal Clinical Trial. Evid-Based Complement Altern Med ECAM [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 Feb 14];4(3):375–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978233/

10. reflection-paper-adaptogenic-concept_en.pdf [Internet]. [cited 2018 Nov 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-adaptogenic-concept_en.pdf

11. Lazarev NV. [General and specific effects of drugs]. Farmakol Toksikol. 1958 Jun;21(3):81–6.

12. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology. Ann N Y Acad Sci. 1998 Jun 30;851:3–12.

13. Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. Phytother Res [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2017 Feb 14];13(4):275–91. Available from:

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1099-1573(199906)13:4<275::AID-PTR510>3.0.CO;2-S/abstract

14. Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity. Pharmaceuticals [Internet]. 2010 Jan 19 [cited 2017 Feb 16];3(1):188–224. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991026/

15. Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. Phytomedicine [Internet]. 1999 Oct [cited 2017 Feb 14];6(4):287–300. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711399800233

16. Jawaid T, Tewari N, Verma L. ADAPTOGENIC AGENTS: A REVIEW. Int J Biomed Res [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2017 Sep 4];2(5):285–304. Available from: http://ssjournals.com/index.php/ijbr/article/view/663

17. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Chakrabarti A. Adaptogenic activity of Siotone, a polyherbal formulation of Ayurvedic rasayanas. Indian J Exp Biol. 2000 Feb;38(2):119–28.

18. Alok S, Jain SK, Verma A, Kumar M, Mahor A, Sabharwal M. Plant profile, phytochemistry and pharmacology of Asparagus racemosus (Shatavari): A review. Asian Pac J Trop Dis [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Aug 24];3(3):242–51. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4027291/

19. Ocimum sanctum Linn. (Holy Basil) Ethanolic Leaf Extract Protects Against 7,12-Dimethylbenz[a]Anthracene-Induced Genotoxicity, Oxidative Stress, and Imbalance in Xenobiotic-Metabolizing Enzymes. J Med Food [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2017 Feb 14];10(3):495–502. Available from: http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2006.125

20. Gaire BP, Subedi L. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of Phyllanthus emblica Linn. Chin J Integr Med. 2014 Dec 9;

21. Dwivedi V, Lakhotia SC. Ayurvedic Amalaki Rasayana promotes improved stress tolerance and thus has anti-aging effects in Drosophila melanogaster. J Biosci. 2016 Dec;41(4):697–711.

22. Saha S, Ghosh S. Tinospora cordifolia: One plant, many roles. Anc Sci Life [Internet]. 2012 [cited 2017 Dec 4];31(4):151–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644751/

23. Dalvi SS. Effect of Asparagus racemosus (Shatavari) on gastric emptying time in normal healthy volunteers. J Postgrad Med [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2017 Feb 14];36(2):91. Available from: http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=1990;volume=36;issue=2;spage=91;epage=4;aulast=Dalvi;type=0

24. Sharma S, Ramji S, Kumari S, Bapna JS. Randomized controlled trial of Asparagus racemosus (Shatavari) as a lactogogue in lactational inadequacy. Indian Pediatr. 1996 Aug;33(8):675–7.

25. Anuruddhika Subhashinie Senadheera SP, Ekanayake S. Green leafy porridges: how good are they in controlling glycaemic response? Int J Food Sci Nutr. 2013 Mar;64(2):169–74.

26. Bharti, Maheshwari CM, Tewari SK. A CLINICAL STUDY OF PARINAMASULA AND ITS TREATMENT WITH SATAVARI (ASPARAGUS RACEMOSUS WILLD.). Anc Sci Life [Internet]. 1996 [cited 2018 Aug 26];15(3):162–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3331215/

27. Panghal M, Kaushal V, Yadav JP. In vitro antimicrobial activity of ten medicinal plants against clinical isolates of oral cancer cases. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2011 May 20 [cited 2018 Aug 30];10:21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3121585/

28. Pandey AK, Gupta A, Tiwari M, Prasad S, Pandey AN, Yadav PK, et al. Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (Asparagus racemosus). Biomed Pharmacother [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2018 Aug 27];103:46–9. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218301665

29. Ahirwar P, Shashikiran ND, Sundarraj RK, Singhla S, Thakur RA, Maran S. A clinical trial comparing antimicrobial efficacy of "essential oil of Ocimum sanctum" with triple antibiotic paste as an intracanal medicament in primary molars. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2018 Jun;36(2):191–7.

30. Agarwal P, Nagesh L. Comparative evaluation of efficacy of 0.2% Chlorhexidine, Listerine and Tulsi extract mouth rinses on salivary Streptococcus mutans count of high school children--RCT. Contemp Clin Trials. 2011 Nov;32(6):802–8.

31. Leelapornpisid P, Wickett RR, Chansakaow S, Wongwattananukul N. Potential of native Thai aromatic plant extracts in antiwrinkle body creams. J Cosmet Sci. 2015 Aug;66(4):219–31.

32. Matiz G, Osorio MR, Camacho F, Atencia M, Herazo J. [Effectiveness of antimicrobial formulations for acne based on orange (Citrus sinensis) and sweet basil (Ocimum basilicum L) essential oils]. Biomed Rev Inst Nac Salud. 2012 Mar;32(1):125–33.

33. Varney E, Buckle J. Effect of inhaled essential oils on mental exhaustion and moderate burnout: a small pilot study. J Altern Complement Med N Y N. 2013 Jan;19(1):69–71.

34. Sampath S, Mahapatra SC, Padhi MM, Sharma R, Talwar A. Holy basil (Ocimum sanctum Linn.) leaf extract enhances specific cognitive parameters in healthy adult volunteers: A placebo controlled study. Indian J Physiol Pharmacol. 2015 Mar;59(1):69–77.

35. Mondal S, Varma S, Bamola VD, Naik SN, Mirdha BR, Padhi MM, et al. Double-blinded randomized controlled trial for immunomodulatory effects of Tulsi (Ocimum sanctum Linn.) leaf extract on healthy volunteers. J Ethnopharmacol. 2011 Jul 14;136(3):452–6.

36. Bhat J, Damle A, Vaishnav PP, Albers R, Joshi M, Banerjee G. In vivo enhancement of natural killer cell activity through tea fortified with Ayurvedic herbs. Phytother Res PTR. 2010 Jan;24(1):129–35.

37. Bhattacharyya D, Sur TK, Jana U, Debnath PK. Controlled programmed trial of Ocimum sanctum leaf on generalized anxiety disorders. Nepal Med Coll J NMCJ. 2008 Sep;10(3):176–9.

38. Obot MJ, Aluyi HSA. Treatment of superficial mycoses with Ocimum gratissimum. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2002 Jun;6(2):151.

39. Biswas NR, Gupta SK, Das GK, Kumar N, Mongre PK, Haldar D, et al. Evaluation of Ophthacare eye drops--a herbal formulation in the management of various ophthalmic disorders. Phytother Res PTR. 2001 Nov;15(7):618–20.

40. Sarup P, Jana A, Bhatia M. An Exhaustive Survey on Poly Herbal Treatments available for Curbing Diabetes Mellitus. 2016;(1):16.

41. Agrawal P, Rai V, Singh RB. Randomized placebo-controlled, single blind trial of holy basil leaves in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996 Sep;34(9):406–9.

42. Gao Q, Li X, Huang H, Guan Y, Mi Q, Yao J. The Efficacy of a Chewing Gum Containing Phyllanthus emblica Fruit Extract in Improving Oral Health. Curr Microbiol. 2018 May;75(5):604–10.

43. Sushma R, Sathe TT, Farias A, Sanyal PK, Kiran S. "Nature Cures:" An Alternative Herbal Formulation as a Denture Cleanser. Ann Afr Med [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 13];16(1):6–12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452698/

44. Grover S, Tewari S, Sharma RK, Singh G, Yadav A, Naula SC. Effect of Subgingivally Delivered 10% Emblica officinalis Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis - A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. Phytother Res PTR. 2016 Jun;30(6):956–62.

45. Chainani SH, Siddana S, Reddy C, Manjunathappa TH, Manjunath M, Rudraswamy S. Antiplaque and antigingivitis efficacy of triphala and chlorhexidine mouthrinse among schoolchildren - a cross-over, double-blind, randomised controlled trial. Oral Health Prev Dent. 2014;12(3):209–17.

46. Bhattacharjee R, Nekkanti S, Kumar NG, Kapuria K, Acharya S, Pentapati KC. Efficacy of triphala mouth rinse (aqueous extracts) on dental plaque and gingivitis in children. J Investig Clin Dent. 2015 Aug;6(3):206–10.

47. Srinagesh J, Krishnappa P, Somanna SN. Antibacterial efficacy of triphala against oral streptococci: an in vivo study. Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res. 2012 Oct;23(5):696.

48. Khanna S, Das A, Spieldenner J, Rink C, Roy S. Supplementation of a standardized extract from Phyllanthus emblica improves cardiovascular risk factors and platelet aggregation in overweight/class-1 obese adults. J Med Food. 2015 Apr;18(4):415–20.

49. Sansalone S, Russo GI, Mondaini N, Cantiello F, Antonini G, Cai T. A combination of tryptophan, Satureja montana, Tribulus terrestris, Phyllanthus emblica extracts is able to improve sexual quality of life in patient with premature ejaculation. Arch Ital Urol E Androl [Internet]. 2016 Oct 5 [cited 2018 Sep 15];88(3):171–6. Available from: https://www.pagepressjournals.org/index.php/aiua/article/view/aiua.2016.3.171

50. Vishwanatha U, Guruprasad KP, Gopinath PM, Acharya RV, Prasanna BV, Nayak J, et al. Effect of Amalaki rasayana on DNA damage and repair in randomized aged human individuals. J Ethnopharmacol. 2016 Sep 15;191:387–97.

51. Fatima N, Pingali U, Muralidhar N. Study of pharmacodynamic interaction of Phyllanthus emblica extract with clopidogrel and ecosprin in patients with type II diabetes mellitus. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 2014 Apr 15;21(5):579–85.

52. Akhtar MS, Ramzan A, Ali A, Ahmad M. Effect of Amla fruit (Emblica officinalis Gaertn.) on blood glucose and lipid profile of normal subjects and type 2 diabetic patients. Int J Food Sci Nutr [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2017 Oct 28];62(6):609–16. Available from: http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2011.560565

53. Manjunatha S, Jaryal AK, Bijlani RL, Sachdeva U, Gupta SK. Effect of Chyawanprash and vitamin C on glucose tolerance and lipoprotein profile. Indian J Physiol Pharmacol. 2001 Jan;45(1):71–9.

54. Chen T-S, Liou S-Y, Chang Y-L. Supplementation of Emblica officinalis (Amla) extract reduces oxidative stress in uremic patients. Am J Chin Med. 2009;37(1):19–25.

55. Colucci R, Dragoni F, Conti R, Pisaneschi L, Lazzeri L, Moretti S. Evaluation of an oral supplement containing Phyllanthus emblica fruit extracts, vitamin E, and carotenoids in vitiligo treatment. Dermatol Ther. 2015 Feb;28(1):17–21.

56. Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. An Bras Dermatol [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Sep 15];85(5):613–20. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0365-05962010000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

57. Draelos ZD, Yatskayer M, Bhushan P, Pillai S, Oresajo C. Evaluation of a kojic acid, emblica extract, and glycolic acid formulation compared with hydroquinone 4% for skin lightening. Cutis. 2010 Sep;86(3):153–8.

58. Basu P, Dutta S, Begum R, Mittal S, Dutta PD, Bharti AC, et al. Clearance of cervical human papillomavirus infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: a phase II randomized controlled study. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2013;14(10):5753–9.

59. Chawla YK, Dubey P, Singh R, Nundy S, Tandon BN. Treatment of dyspepsia with Amalaki (Emblica officinalis Linn.)--an Ayurvedic drug. Indian J Med Res. 1982 Dec;76 Suppl:95–8.

60. Karkon Varnosfaderani S, Hashem-Dabaghian F, Amin G, Bozorgi M, Heydarirad G, Nazem E, et al. Efficacy and safety of Amla (Phyllanthus emblica L.) in non-erosive reflux disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Integr Med. 2018;16(2):126–31.

61. Chopra A, Saluja M, Tillu G, Sarmukkaddam S, Venugopalan A, Narsimulu G, et al. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. Rheumatol Oxf Engl. 2013 Aug;52(8):1408–17.

62. Kumari S, Mittal A, Dabur R. Moderate alcohol consumption in chronic form enhances the synthesis of cholesterol and C-21 steroid hormones, while treatment with Tinospora cordifolia modulate these events in men. Steroids. 2016;114:68–77.

63. Mittal A, Dabur R. Detection of new human metabolic urinary markers in chronic alcoholism and their reversal by aqueous extract of Tinospora cordifolia stem. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 2015 May;50(3):271–81.

64. Kurian GA, Manjusha V, Nair SS, Varghese T, Padikkala J. Short-term effect of G-400, polyherbal formulation in the management of hyperglycemia and hyperlipidemia conditions in patients with type 2 diabetes mellitus. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2014 Oct;30(10):1158–64.

65. Purandare H, Supe A. Immunomodulatory role of Tinospora cordifolia as an adjuvant in surgical treatment of diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled study. Indian J Med Sci. 2007 Jun;61(6):347–55.

66. Chopra A, Saluja M, Tillu G, Venugopalan A, Narsimulu G, Handa R, et al. Comparable efficacy of standardized Ayurveda formulation and hydroxychloroquine sulfate (HCQS) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): a randomized investigator-blind controlled study. Clin Rheumatol. 2012 Feb;31(2):259–69.

67. Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. World J Gastroenterol. 2008 Aug 14;14(30):4753–62.

68. Rege N, Bapat RD, Koti R, Desai NK, Dahanukar S. Immunotherapy with Tinospora cordifolia: a new lead in the management of obstructive jaundice. Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol. 1993 Jan;12(1):5–8.

69. Badar VA, Thawani VR, Wakode PT, Shrivastava MP, Gharpure KJ, Hingorani LL, et al. Efficacy of Tinospora cordifolia in allergic rhinitis. J Ethnopharmacol. 2005 Jan 15;96(3):445–9.

70. Cingi C, Conk-Dalay M, Cakli H, Bal C. The effects of spirulina on allergic rhinitis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. 2008 Oct;265(10):1219–23.

71. Choudhary D, Bhattacharyya S, Bose S. Efficacy and Safety of Ashwagandha (Withania somnifera (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions. J Diet Suppl. 2017 Nov 2;14(6):599–612.

72. Jahanbakhsh SP, Manteghi AA, Emami SA, Mahyari S, Gholampour B, Mohammadpour AH, et al. Evaluation of the efficacy of Withania somnifera (Ashwagandha) root extract in patients with obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Complement Ther Med. 2016 Aug;27:25–9.

73. Chengappa KNR, Bowie CR, Schlicht PJ, Fleet D, Brar JS, Jindal R. Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of withania somnifera for cognitive dysfunction in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2013 Nov;74(11):1076–83.

74. Agnihotri AP, Sontakke SD, Thawani VR, Saoji A, Goswami VSS. Effects of Withania somnifera in patients of schizophrenia: A randomized, double blind, placebo controlled pilot trial study. Indian J Pharmacol [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 12];45(4):417–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757622/

75. Katz M, Levine AA, Kol-Degani H, Kav-Venaki L. A compound herbal preparation (CHP) in the treatment of children with ADHD: a randomized controlled trial. J Atten Disord. 2010 Nov;14(3):281–91.

76. Cooley K, Szczurko O, Perri D, Mills EJ, Bernhardt B, Zhou Q, et al. Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. PloS One. 2009 Aug 31;4(8):e6628.

77. Sriranjini SJ, Pal PK, Devidas KV, Ganpathy S. Improvement of balance in progressive degenerative cerebellar ataxias after Ayurvedic therapy: a preliminary report. Neurol India. 2009 Apr;57(2):166–71.

78. Sharma AK, Basu I, Singh S. Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. J Altern Complement Med N Y N. 2018 Mar;24(3):243–8.

79. Dongre S, Langade D, Bhattacharyya S. Efficacy and Safety of Ashwagandha (Withania somnifera) Root Extract in Improving Sexual Function in Women: A Pilot Study. BioMed Res Int. 2015;2015:284154.

80. Gupta A, Mahdi AA, Shukla KK, Ahmad MK, Bansal N, Sankhwar P, et al. Efficacy of Withania somnifera on seminal plasma metabolites of infertile males: a proton NMR study at 800 MHz. J Ethnopharmacol. 2013 Aug 26;149(1):208–14.

81. Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK, Islam N, Rajender S, Madhukar D, et al. Withania somnifera improves semen quality by regulating reproductive hormone levels and oxidative stress in seminal plasma of infertile males. Fertil Steril. 2010 Aug;94(3):989–96.

82. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Evid-Based Complement Altern Med. 2017 Jan;22(1):96–106.

83. Andallu B, Radhika B. Hypoglycemic, diuretic and hypocholesterolemic effect of Winter cherry (Withania somnifera, Dunal) root. :3.

84. Wankhede S, Langade D, Joshi K, Sinha SR, Bhattacharyya S. Examining the effect of Withania somnifera supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial. J Int Soc Sports Nutr. 2015;12:43.

85. Kumar G, Srivastava A, Sharma SK, Rao TD, Gupta YK. Efficacy & safety evaluation of Ayurvedic treatment (Ashwagandha powder & Sidh Makardhwaj) in rheumatoid arthritis patients: a pilot prospective study. Indian J Med Res. 2015 Jan;141(1):100–6.

86. Biswal BM, Sulaiman SA, Ismail HC, Zakaria H, Musa KI. Effect of Withania somnifera (Ashwagandha) on the development of chemotherapy-induced fatigue and quality of life in breast cancer patients. Integr Cancer Ther. 2013 Jul;12(4):312–22.

87. Mikolai J, Erlandsen A, Murison A, Brown KA, Gregory WL, Raman-Caplan P, et al. In vivo effects of Ashwagandha (Withania somnifera) extract on the activation of lymphocytes. J Altern Complement Med N Y N. 2009 Apr;15(4):423–30.

88. Bopana N, Saxena S. Asparagus racemosus--ethnopharmacological evaluation and conservation needs. J Ethnopharmacol. 2007 Mar 1;110(1):1–15.

89. Hayes PY, Jahidin AH, Lehmann R, Penman K, Kitching W, De Voss JJ. Asparinins, asparosides, curillins, curillosides and shavatarins: structural clarification with the isolation of shatavarin V, a new steroidal saponin from the root of Asparagus racemosus. Tetrahedron Lett [Internet]. 2006 Dec 4 [cited 2018 Aug 25];47(49):8683–7. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403906020223

90. Cohen MM. Tulsi - Ocimum sanctum: A herb for all reasons. J Ayurveda Integr Med [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 2];5(4):251–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296439/

91. Baliga MS, Jimmy R, Thilakchand KR, Sunitha V, Bhat NR, Saldanha E, et al. Ocimum sanctum L (Holy Basil or Tulsi) and its phytochemicals in the prevention and treatment of cancer. Nutr Cancer. 2013;65 Suppl 1:26–35.

92. Singh N, Kumar P, Ahmad S, Singh SP, Kohli RP, Bhargava KP. Antistress plant drugs. A new approach in the treatment of stress diseases. Planta Med. 1982 Jul;45(3):138.

93. Ganasoundari A, Devi PU, Rao BS. Enhancement of bone marrow radioprotection and reduction of WR-2721 toxicity by Ocimum sanctum. Mutat Res. 1998 Feb 2;397(2):303–12.

94. Khan KH. Roles of Emblica officinalis in Medicine - A Review. 2009;(1):11.

95. Choudhry N, Singh S, Siddiqui MB, Khatoon S. Impact of seasons and dioecy on therapeutic phytoconstituents of Tinospora cordifolia, a Rasayana drug. BioMed Res Int. 2014;2014:902138.

96. Upadhyay AK, Kumar K, Kumar A, Mishra HS. Tinospora cordifolia (Willd.) Hook. f. and Thoms. (Guduchi) – validation of the Ayurvedic pharmacology through experimental and clinical studies. Int J Ayurveda Res [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 5];1(2):112–21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924974/

97. Polu PR, Nayanbhirama U, Khan S, Maheswari R. Assessment of free radical scavenging and anti-proliferative activities of Tinospora cordifolia Miers (Willd). BMC Complement Altern Med [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2017 Nov 13];17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5594595/

98. Sharma N, Kumar A, Sharma PR, Qayum A, Singh SK, Dutt P, et al. A new clerodane furano diterpene glycoside from Tinospora cordifolia triggers autophagy and apoptosis in HCT-116 colon cancer cells. J Ethnopharmacol. 2018 Jan 30;211:295–310.

99. A Compound Herbal Preparation (CHP) in the Treatment of Children With ADHD: A Randomized Controlled Trial - Mar 12, 2010 [Internet]. [cited 2017 Feb 14]. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1087054709356388?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed