

Investigating the Clinical Effect of Arthrohil Lipogel on Osteoarthritis Patients: A Double-Blind Randomized Clinical Trial Study

Mahnaz Shiri¹
 Mohammad Azadbakht^{2,3}
 Maryam Mobini⁴
 Hosein Asgari Rad⁵
 Shervin Amir Khanloo⁶
 Moloud Fakhri⁷
 Fateme Alizade⁸

¹ Pharmacist, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

² Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

³ The Health of Plant and Livestock Products Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

⁶ PhD Candidate of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

⁷ Assistant Professor, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁸ PhD Candidate of Traditional Pharmacy, Medicinal Plant Research Center, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

(Received November 14, 2023; Accepted June 16, 2024)

Abstract

Background and purpose: Osteoarthritis is the most common joint disease in humans, the main symptoms of which are joint pain and dryness. On the other hand, the knee is the most common joint affected by osteoarthritis. The main goals in the treatment of this disease are to reduce pain restore function and improve the patient's quality of life. In many parts of the world, non-steroidal anti-inflammatory drugs are used as the first-line treatment for osteoarthritis. However, researchers are still investigating herbal and alternative treatments. Therefore, this research aimed to make a local herbal lipogel that can be effective in improving the symptoms of osteoarthritis.

Materials and methods: This study was a double-blind randomized clinical trial study. Seventy patients were randomly selected from those who were referred to the rheumatologist's office and were diagnosed with osteoarthritis and ruled out systemic rheumatism diseases by observing the entry and exit criteria. The patients had been referred to the doctor for the treatment of 1st and 2nd-degree osteoarthritis and after explaining to them the objectives of the study, after obtaining written consent, they entered the study and were divided into two groups receiving lipogel Arthrohil (35 people) and receiving lipogel placebo (35 people) were divided. To prepare plastic base gel, first, 5% low-density polyethylene (LDPE) was added in 95% liquid paraffin and it was indirectly heated at 130°C for three hours. Then we cooled it very quickly to form a plastic base gel. The gel obtained from Plastibase was investigated in terms of physical stability in ambient and refrigerator temperatures, in terms of occurrence of turbidity, syneresis phenomenon, appearance change of consistency, and pH. The extracts of each of the plants Turmeric (2%), Betula (4%), and Marmaki (4%) were added separately to the gel base and mixed until the gel reached the appropriate consistency. Lipogel was used topically for two months twice a day each time in the amount of two knuckles on each joint. The results of the WOMAC and VAS questionnaires were collected before the treatment, at the end of the first month, and the end of the second month after the treatment. The significance level of the tests was considered $P < 0.05$.

Results: The studied patients were in the age range of 40 to 73 years. The prepared herbal lipogel can be used for clinical tests in terms of microbial control and it contained 0.03% of total flavonoid and 0.1027% of total phenol. The stability of herbal lipogel was more than 94%. According to the WOMAC questionnaire, compared to placebo, herbal lipogel significantly reduced pain, joint stiffness, and movement disorder in osteoarthritis patients ($P < 0.05$). The results of the Friedman test, to compare the scores of the VAS questionnaire before the start of the treatment, at the end of the first month, and at the end of the second month showed that after the treatment with herbal lipogel, the amount of pain felt by the patients decreased significantly ($P < 0.05$).

Conclusion: By comparing the scores obtained from the WOMAC and VAS questionnaires in the placebo and herbal lipogel groups, we found that the topical use of herbal lipogel has been effective in increasing the performance and pain control of patients with osteoarthritis, which is due to the antioxidant and anti-inflammatory properties of the compounds. In this lipogel, it seems obvious.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT201609143014N14)

Keywords: Osteoarthritis, Pain, Dry joint, Knee, Betula pendula, Turmeric, Marmaki

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (234): 1-12 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Azadbakht- Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran (Email: azadbakht110@gmail.com) and Moloud Fakhri- Traditional and Complementary Medicine Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (Email: mmfir@yahoo.com)

بررسی تاثیر بالینی لیپوژل آرتروهيل بر بیماران استئوآرتریت: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور

مهناز شیري^۱
محمد آزادبخت^{۳،*}
مریم مبینی^۴
حسین عسگری راد^۵
شروین امیرخوانلو^۶
مولود فخری^۷
فاطمه علیزاده^۸

چکیده

سابقه و هدف: استئوآرتریت شایع ترین بیماری مفصلی در انسان است که علائم اصلی آن درد و خشکی مفاصل است. از طرفی زنان، شایع ترین مفصلی است که گرفتار استئوآرتریت می شود. اهداف اصلی در درمان این بیماری کاهش درد و بازگرداندن عملکرد و بهبود کیفیت زندگی بیمار است. در بسیاری از مناطق دنیا از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، به عنوان درمان خط اول بیماری استئوآرتریت استفاده می شود. اما هم چنان محققان به بررسی درمان های گیاهی و جایگزین می پردازند. لذا این مطالعه با هدف، ساختن یک لیپوژل گیاهی موضعی، انجام پذیرفت که بتواند در بهبود علائم استئوآرتریت موثر باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور می باشد. هفتاد بیمار به صورت تصادفی از بین مراجعه کنندگان به مطب پزشک روماتولوژیست وبا تشخیص استئوآرتریت و رد بیماری های سیستمیک روماتیسم مفصلی با رعایت معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. بیماران جهت درمان استئوآرتریت درجه ۱ و ۲ به پزشک مراجعه نموده بودند و پس از توجیه آن ها در مورد اهداف مطالعه، با اخذ رضایت نامه کتبی، وارد مطالعه شدند و به دو گروه دریافت کننده لیپوژل آرتروهيل (۳۵ نفر) و دریافت کننده لیپوژل پلاسبو (۳۵ نفر) تقسیم شدند. جهت تهیه ژل پلاستی بیس، ابتدا ۵ درصد پلی اتیلن با دانسته کم (LDPE) در ۹۵ درصد پارافین مایع اضافه شد و به مدت سه ساعت با دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد به طور غیرمستقیم حرارت داده شد. سپس آن را خیلی سریع سرد کرده تا ژل پلاستی بیس شکل بگیرد. ژل حاصل از پلاستی بیس از نظر پایداری فیزیکی در دمای محیط و یخچال، از نظر بروز کدورت، پدیده سینرزیس، تغییر ظاهری قوام و pH بررسی شد. عصاره هر یک از گیاهان زردچوبه (۲ درصد)، بتولا (۴ درصد) و مرمکی (۴ درصد) به طور جداگانه به پایه ژل افزوده شد و تا رسیدن ژل به قوام مناسب، مخلوط شد. لیپوژل به مدت دو ماه به صورت موضعی روزی دو بار و هر بار به مقدار دو بند انگشت بر روی هر مفصل استفاده شد. نتایج حاصل از پرسشنامه های WOMAC و VAS در مراحل قبل از درمان، پایان ماه اول و پایان ماه دوم بعد از درمان، جمع آوری شدند. سطح معناداری آزمون ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: بیماران مورد بررسی، در محدوده سنی ۴۰ تا ۷۳ سال بودند. لیپوژل گیاهی تهیه شده از نظر کنترل میکروبی برای تست های بالینی قابل استفاده است و حاوی ۰/۰۳ درصد فلاونوئید تام و ۰/۱۰۲۷ درصد فنل تام بود. میزان پایداری لیپوژل گیاهی بیش از ۹۴ درصد بود. براساس پرسشنامه WOMAC، لیپوژل گیاهی نسبت به پلاسبو، به طور معناداری باعث کاهش درد، خشکی مفاصل و اختلال حرکتی بیماران استئوآرتریت شد ($P < 0.05$). نتایج تست فریدمن، برای مقایسه نمرات پرسشنامه VAS قبل از شروع درمان، در پایان ماه اول و در پایان ماه دوم نشان داد که پس از درمان با لیپوژل گیاهی، میزان درد احساس شده توسط بیماران به طور معناداری کاهش یافت ($P < 0.05$).

استنتاج: با مقایسه نمرات حاصل از پرسش نامه های WOMAC و VAS در گروه های پلاسبو و لیپوژل گیاهی، دریافت شد که استفاده موضعی از لیپوژل گیاهی در افزایش عملکرد و کنترل درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت موثر بوده است که با توجه به خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی ترکیبات موجود در این لیپوژل، بدیهی به نظر می رسد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۶۰۹۱۴۳۰۱۴N۱۴

واژه های کلیدی: استئوآرتریت، درد، خشکی مفصل، زنان، بتولا پندولا، زردچوبه، مرمکی

E-mail: azadbakht110@gmail.com

E-mail: mmfir@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمد آزادبخت - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

و مولود فخری - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، پژوهشکده ترک اعتیاد

۱. داروساز، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. استاد، گروه فارماکوتکونی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. مرکز تحقیقات سلامت فراورده های گیاهی و دامی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. استاد، گروه بیماری های داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۵. دانشیار، گروه فارماسیوتکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۶. دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۷. استادیار، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، پژوهشکده ترک اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۸. دانشجوی دکتری داروسازی سنتی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۰/۲۴ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۳/۲۷

مقدمه

استئوآرتریت (Osteoarthritis) پنجمین علت سال‌های از دست رفته به علت ناتوانی در کشورهای با درآمد بالا و نهمین علت در کشورهای کم درآمد و با درآمد متوسط است (۱). زانو با شیوع ۳۳ درصد، شایع‌ترین مفصلی است که گرفتار می‌شود (۲). استئوآرتریت مفصل زانو به دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود (۳-۹). استئوآرتریت زانو می‌تواند باعث درد، سفتی، تورم، بی‌ثباتی مفصلی و ضعف عضلانی شود (۱۰). اهداف اصلی در درمان این بیماری کاهش درد و بازگرداندن عملکرد و بهبود کیفیت زندگی بیمار است (۱۱). در بسیاری از مناطق دنیا از NSAIDs (داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی) به عنوان درمان خط اول بیماری استئوآرتریت استفاده می‌شود. اما در سال‌های اخیر داروهایی به شکل ژل و کرم حاوی NSAIDs به عنوان جایگزین داروی سیستمیک معرفی شده‌اند (۱۲). داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که تجویز می‌شوند، سبب مهار سنتز ماتریکس غضروف در انسان می‌شوند که به نوبه‌ی خود باعث افزایش تخریب غضروف مفاصل در استئوآرتریت می‌شوند (۱۳). بنابراین محققان به درمان‌های گیاهی روی آورده‌اند. زردچوبه با اثر آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی که به علت وجود کورکومین است، می‌تواند در کاهش درد مفاصل موثر باشد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، گروه مداخله پماد کورکومین ۵ درصد را دو بار در روز به مدت ۶ هفته استفاده نمودند. نتایج نشان داد که تجویز موضعی پماد کورکومین ۵ درصد می‌تواند به‌طور قابل توجهی درد زانو را در افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت زانو کاهش دهد (۱۴). در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۲۰، عصاره هیدروالکلی زردچوبه (۲/۵ و ۵ درصد) با لسیتین (۵ و ۱۵ درصد) یا بدون لسیتین به پایه پماد/ضافه شد. پمادها روزانه به مدت ۲۰ روز روی مفاصل ملتهب استفاده شد. در نهایت نتایج نشان داد که شاخص آرتریت در همه گروه‌ها کاهش یافته است، اما در گروه‌های زردچوبه ۲/۵ درصد و زردچوبه ۵ درصد با لسیتین ۱۵

درصد معنی‌دار بود (۱۵).

یکی دیگر از این درمان‌های سنتی، داروهای گیاهی خانواده Betulaceae است. مطالعه Ostapituk در سال ۲۰۲۱ نشان داد که توس سیاه منبع ارزشمندی از مواد فعال بیولوژیکی متعدد است و توس نقره‌ای یک منبع آنتی‌اکسیدانی قوی است (۱۶). یافته‌های یک تحقیق دیگر در سال ۲۰۲۳ نشان داد که تجویز عصاره *Betula pendula leaf* ممکن است گزینه خوبی در اختلالات نورودژنراتیو باشد که با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و مقابله با التهاب عصبی، اثرات مفیدی را اعمال می‌کند (۱۷).

مر تولید شده توسط پوست گیاهان متعلق به خانواده Burseraceae است که شامل بیش از ۱۵۰ گونه است که عمدتاً از مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری منشأ می‌گیرند. رزین‌های گونه *Commiphora* به عنوان منبع خوبی از داروهای سنتی برای درمان التهاب، آرتریت، چاقی، عفونت میکروبی، زخم، درد، شکستگی، تومور و بیماری‌های گوارشی ظهور کرده‌اند (۱۸، ۱۹). به علاوه مطالعات گذشته نشان داده‌اند که ترکیبات فلاونوئیدی در برگ بتولا (هیپروزید، کوئرستین، ...) و ترکیبات فلاونوئیدی و سزکویی‌ترپن (furanodiene) موجود در مرمکی اثرات ضد التهاب چشمگیری دارند (۲۰، ۲۱) و خواص آنتی‌اکسیدانی و دفاعی *Myrrh C. molmol* به دلیل وجود ترکیبات فعال آنتی‌اکسیدانی مانند sesquiterpenes eugenol و زیره آلدئید است (۲۲). لذا هدف از انجام این مطالعه، ساختن یک لیوژل گیاهی بود که از ترکیب زردچوبه، مرمکی و بتولا ساخته شده بود و بعد از استفاده موضعی از آن، علائم بیماران استئوآرتریت بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور است. پروتکل این مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) با کد IRCT201609143014N14 ثبت

شد. اصول اخلاقی در این مقاله رعایت شده است و این مقاله با کد IR.MAZUMS.REC.1398.2788 در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران تایید و تصویب شد.

در این پژوهش حجم نمونه اولیه براساس مطالعه جمالی و همکاران، ۸۵ نفر در نظر گرفته شد (۱۴). ۷۰ بیمار به صورت تصادفی از بین مراجعه کنندگان به مطب پزشک روماتولوژیست و با تشخیص استئوآرتریت و رد بیماری‌های سیستمیک روماتیسم مفصلی با رعایت معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. بیماران جهت درمان استئوآرتریت درجه ۱ و ۲ به پزشک مراجعه نموده بودند و پس از توجیه آن‌ها در مورد اهداف مطالعه، با اخذ رضایت‌نامه کتبی، وارد مطالعه شدند و به دو گروه ۳۵ نفره تقسیم شدند. برای تصادفی‌سازی به روش بلوک‌های تصادفی (Random Block)، هر ۱۰ نفر که به‌طور متوالی وارد مطالعه می‌شدند، قبل از ورود به مطالعه به دو گروه آزمون و دارونما تقسیم شدند و همین‌طور ادامه یافت تا به تعداد مورد نیاز در هر دو گروه برسد. کدگذاری بسته‌های حاوی ژل، توسط فردی غیر از پژوهشگران به صورت A و B انجام گرفت و افراد داوطلب به صورت تصادفی در گروه‌های مداخله و دارونما قرار گرفتند. پژوهشگران و افراد شرکت‌کننده نسبت به گروه‌های مطالعه کور بودند. برای این منظور ظاهر، شکل و رنگ ظرف‌های حاوی لیپوژل دارونما و لیپوژل آرتروهيل کاملاً مشابه بودند. معیارهای ورود به مطالعه، مردان و زنان با سن بالای چهل سال مبتلا به استئوآرتریت درجه ۱ و ۲ در ناحیه زانو براساس گرافی، عدم سابقه جراحی استئوآرتریت (OA)، عدم تزریق داخل مفصلی در حین مطالعه، فاصله حداقل یک ماهه با آخرین تزریق داخل مفصلی و معیارهای خروج از مطالعه شامل، سن کم‌تر از چهل سال، تشخیص آرتریت روماتوئید، اختلال نورولوژیک کمر، نوروپاتی محیطی، ابتلا به نارسایی قلبی درجه ۳ و ۴، بیمار دیابتی تحت دیالیز، بیمار بدخیمی، تزریق داخل مفصلی با فاصله

کم‌تر از یک ماه و یا در حین مطالعه، حساسیت پوستی، بوده است. برای جمع‌آوری گیاهان، در این مرحله اولئوگم رزین‌های گیاه مر مکیو ریزوم زردچوبه از عطاری‌های معتبر تهیه شد و برگ گیاه توس از منطقه هزار جریب نکا جمع‌آوری شد. هم‌چنین، براساس خصوصیات میکروسکوپی و ماکروسکوپی نام علمی آن‌ها مشخص شد.

حلال مورد استفاده برای عصاره‌گیری، هیدروالکلی (۷۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد آب) بود که به کمک روش پركولاسیون عصاره‌گیری انجام شد. تعیین ترکیب و دوز فرآورده، در این فرمول از ژل پلاستی بیس به عنوان پایه استفاده گردید، براساس متن مقالات درصد قابل قبول برای اثر بخشی عصاره‌های گیاهی به صورت موضعی بین ۲ تا ۵ درصد است (۲۴، ۲۳). سه گیاه انتخاب شده در این مطالعه حاوی ترکیباتی هستند که اثر آن‌ها در کاهش التهاب و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به استئوآرتریت مشاهده شده است و در منابع معتبری مانند کتاب PDR for herbal medicine به آن‌ها اشاره شده است، پس ترکیب این سه گیاه می‌تواند باعث افزایش اثربخشی شود. در مورد سه گیاه مورد استفاده در این مطالعه ترکیبات موجود در آن‌ها برای درمان بیماری‌های التهابی مفصل از جمله استئوآرتریت و روماتیسم، بیش‌تر به صورت خوراکی بوده، اما در طب بومی این گیاهان به صورت جداگانه و به روش پاشویه یا عصاره رقیق موضعی استفاده شدند (۲۷-۲۵). باتوجه به مطالعات فرمولاسیون و بالینی انجام شده بر روی زردچوبه، توس نقره‌ای و مر مکی، استفاده ترکیب این سه گیاه برای اثر بخشی به صورت موضعی و با نسبت ۲ درصد زرد چوبه، ۴ درصد بتولا و ۴ درصد مر مکی برای این مطالعه انتخاب گردید. روش مصرف فرآورده نیز برای استفاده موضعی به مدت دو ماه روزی دو بار و هر بار به مقدار دو بند انگشت بر روی هر مفصل بود. در روش تهیه فرمولاسیون، ذرات مر مکی تا سر حد امکان Fine شدند تا جایی که فرمولاسیون مناسبی جهت استفاده بیمار

پرسشنامه عملکردی (WOMAC) Western Ontario and McMaster Universities Index، ۲۴ سوال دارد که ۵ سوال در رابطه با درد، ۲ سوال در رابطه با سفتی مفصل و ۱۷ سوال در رابطه با عملکرد فیزیکی بیماران مبتلا به استئوآرتریت است (۳۰). برای توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. با استفاده از آزمون‌های آماری مربع کای و T، مشخصات جمعیت شناختی و مداخله‌گر در دو گروه مقایسه شدند. برای مقایسه گروه در سه دوره مورد مطالعه، از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری استفاده شد. آنالیزها در نرم‌افزار SPSS 19 انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول شماره ۱، نشان‌دهنده خصوصیات دموگرافیک بیماران وارد شده به مطالعه است. هم‌چنین نحوه ورود بیماران به مطالعه و تقسیم آن‌ها به دو گروه ۳۵ نفره در فلوجارت شماره ۱، آمده است. اجزای فرمولاسیون‌های تهیه شده و ویژگی‌های ظاهری آن‌ها در جدول شماره ۲ و جدول شماره ۳، آمده است.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران وارد شده به مطالعه

متغیرها	پلاسیو	دارو	سطح معنی‌داری
میانگین سنی بر حسب سال	۶۴/۱۶	۶۲/۷۰	۰/۷۱۵
جنسیت (تعداد)			
زن	۲۳	۲۳	۰/۷۵۲
مرد	۱۳	۱۳	
نوع شغل			
خانه دار	۱۳	۱۶	۰/۷۷۷
شغل با تحرک بالا	۴	۳	
شغل با تحرک پایین	۱۱	۶	
بازنشسته	۸	۹	

جدول شماره ۲: انواع فرمولاسیون‌های تهیه شده و اجزای آن‌ها

ترکیبات	فرمولاسیون	F1 (درصد)	F2 (درصد)	F3 (درصد)
میزان پارافین	۷۵	۷۵	۷۵	۸۵
میزان پلی اتیلن	۴	۴	۴	۶۵/۴
میزان گلیسرین	۸	۸	۸	۰

F1: تهیه شده با روش صمغ مرطوب،

F2: تهیه شده با روش صمغ خشک،

F3: تهیه شده با اختلاط تدریجی ترکیبات فرمولاسیون با پایه

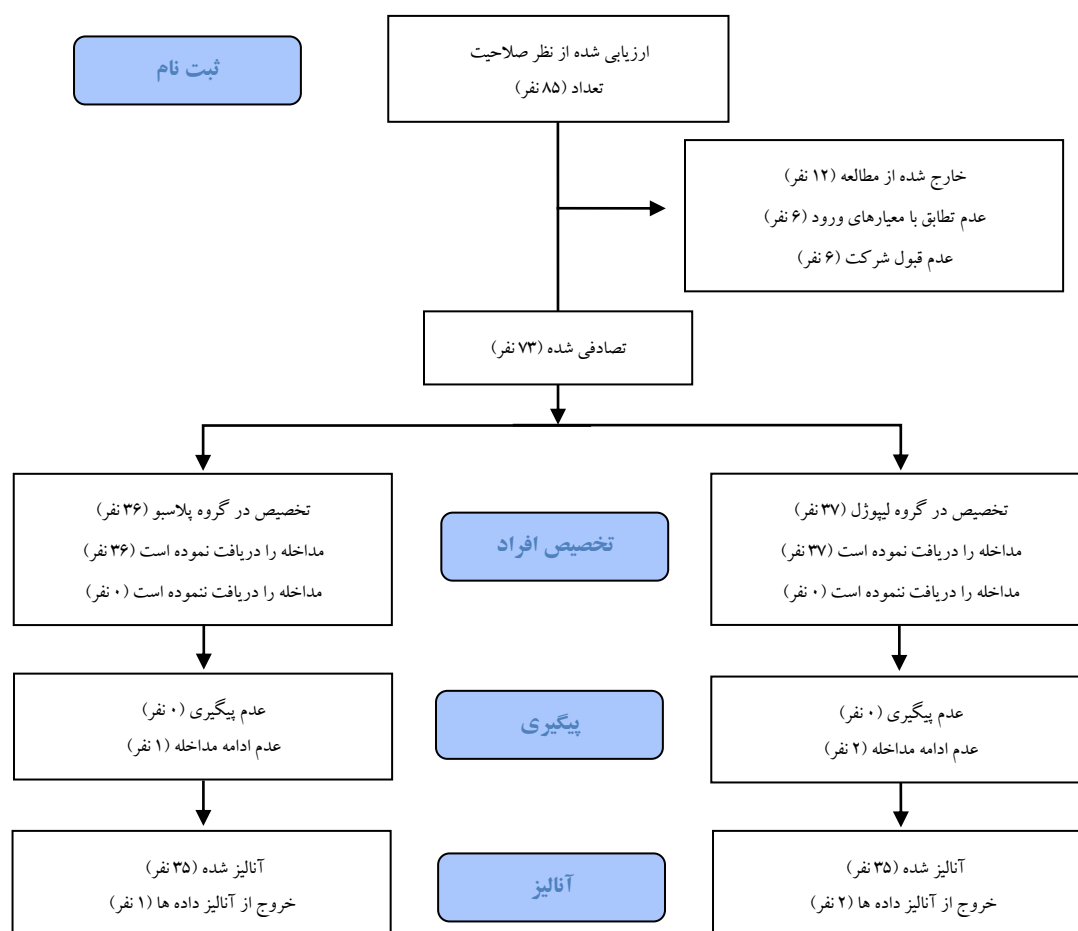
فراهم شد. برای کنترل پایداری فرآورده، نمونه ای از فرمولاسیون‌های تهیه شده به مدت ۶ ماه در سه دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و در پایان ماه اول، سوم و ششم از نظر مقدار ترکیبات موثره، ارزیابی شدند. برای تعیین مقدار فلاونوئید و فنل تام، ابتدا به منظور جداسازی عصاره از پایه، ۱۰ گرم لیپوزل برداشته شد و به ۲۰ میلی‌لیتر متانول اضافه شد و ۲ ساعت به کمک heater، حرارت داده شد. بعد از جداسازی پایه، عصاره در متانول حل شد و بعد از حذف الکل، میزان فلاونوئید اندازه‌گیری شد. مقادیر فلاونوئیدها در نمونه عصاره گیاهی به روش گزارش شده توسط پورمراد و همکاران اندازه‌گیری شد و جهت اندازه‌گیری میزان فنل تام به روش گزارش شده در مطالعه پورمراد و همکاران نیز از معرف فولین سیو کالتو (مرک) استفاده گردید (۲۸). در روش ساخت دارو، جهت تهیه ژل پلاستی بیس، ابتدا ۵ درصد پلی اتیلن با دانسیته کم (LDPE) در ۹۵ درصد پارافین مایع اضافه شد و به مدت سه ساعت با دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد به‌طور غیر مستقیم حرارت داده شد. سپس آن را خیلی سریع سرد نمودیم تا ژل پلاستی بیس شکل بگیرد. روش بسته‌بندی فرآورده به این صورت بود که بسته‌بندی درون تیوب‌های ۱۰۰ گرمی انجام شد. ابتدا تیوب‌ها با آب شهری و سپس آب مقطر و در نهایت الکل ۷۰ درجه شست‌وشو شدند. پس از خشک شدن کامل، ۱۰۰ گرم از فرآورده در داخل تیوب‌ها پر شد و در پایان روی تیوب‌ها برچسب زده شد.

ابزار جمع‌آوری داده‌ها، مقیاس دیداری درد Visual analogue scale (VAS) و پرسشنامه عملکردی Western Ontario and McMaster Universities Index بوده است. مقیاس دیداری درد Visual analogue scale (VAS) به صورت یک خط ۱۰ سانتی‌متری رسم می‌شود و میزان درد بین ۰ تا ۱۰ درجه‌بندی می‌گردد. عدد ۰ یعنی درد ندارد، ۱ تا ۳ نشان‌دهنده درد خفیف، ۴ تا ۶ درد متوسط و ۷ تا ۱۰ درد شدید است (۲۹).

جدول شماره ۳: ویژگی‌های ظاهری فرمولاسیون‌های تهیه شده

شماره فرمولاسیون	ماه	خواص ارگاتوپیک	جدا شدن مایع از پایه	پخش پذیری روی پوست
F1	اول	رنگ و بو بدون تغییر، ظاهر شفاف	مشاهده نشد	پخش پذیری عالی، بدون ذره
	دوم	رنگ و بو بدون تغییر، ظاهر شفاف	مشاهده نشد	پخش پذیری عالی، بدون ذره
	سوم	رنگ و بو بدون تغییر، ظاهر شفاف	مقدار جزئی از قطرات مایع در سطح نمونه ی نگهداری شده در دمای ۴۰° مشاهده شد.	پخش پذیری عالی، بدون ذره
F2	اول	رنگ و بو بدون تغییر، ظاهر شفاف	مشاهده نشد	پخش پذیری خوب، بدون ذره
	دوم	رنگ و بو بدون تغییر، ظاهر شفاف	مشاهده نشد	پخش پذیری خوب بدون ذره
	سوم	رنگ و بو بدون تغییر	مقدار قابل توجهی از قطرات مایع در سطح نمونه ی نگهداری شده در دمای ۴۰° مشاهده شد.	پخش پذیری خوب بدون ذره
F3	اول	رنگ و بو بدون تغییر	اول مایع کمی از پایه جدا شده و در سطح قرار داشت	فرآورده دارای ذره با پخش پذیری نامناسب
	دوم	رنگ و بو بدون تغییر	ظاهر گلوله شده و مقداری مایع از پایه جدا شده بود	-
	سوم	رنگ و بو بدون تغییر		-

F1: تهیه شده با روش صمغ مرطوب، F2: تهیه شده با روش صمغ خشک، F3: تهیه شده با اختلاط تدریجی ترکیبات فرمولاسیون با پایه



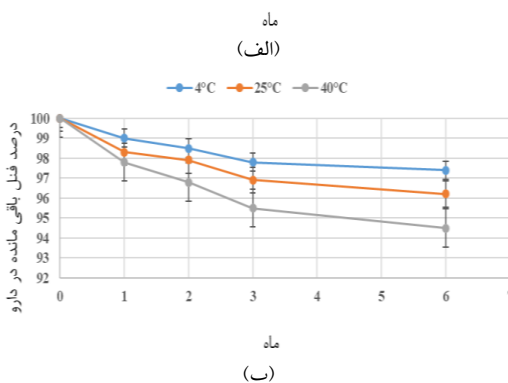
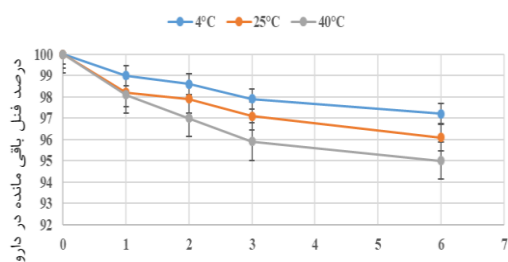
فلوچارت شماره ۱: فلوچارت کانسورت سال ۲۰۱۰

متوسط ۱۱ کلونی در هر میلی لیتر از عصاره است. با توجه به این که در ابتدای تست ۱ گرم عصاره در ۱۰ میلی لیتر محیط کشت رقیق و از آن نمونه برداری شد،

نتایج تست کنترل میکروبی در محیط کشت مایع soyabean casein digest broth نشان داد که تعداد کل باکتری‌های رشد کرده طی ۲۴ ساعت به‌طور

در تست پایداری، مقدار مشخصی از فراورده‌های فرمولاسیون ۱ و ۲ در دماهای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه‌ی سانتی گراد نگهداری شدند. فرمولاسیون شماره ۳ به دلیل عدم حفظ مشخصات ظاهری و اورگانولپتیک از مطالعات پایداری حذف شد. پس از ۱، ۲، ۳ و ۶ ماه از شروع آزمایش از فرمولاسیون‌ها نمونه‌برداری شد و محتوای فلنل تام تعیین شد. با توجه به تصویر شماره ۴، پایداری تمام فرمولاسیون‌ها در شرایط مختلف بالای ۹۴ درصد بود و در هر دو فرمولاسیون با افزایش دما محتوای فلنل تام کاهش اندکی داشت اما از ۹۰ درصد کم‌تر نبود (نمودار شماره ۳).

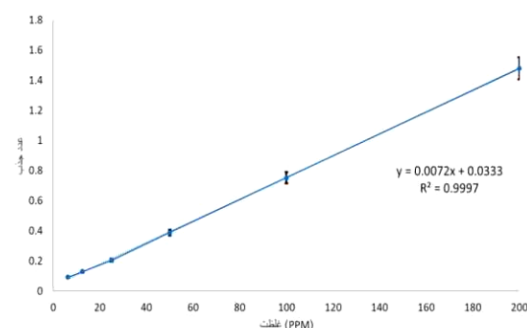
نتایج تست WOMAC، مقایسه هر یک از فاکتورهای تست WOMAC (میزان درد، خشکی مفاصل و اختلال در حرکات فیزیکی) قبل از شروع درمان، در پایان ماه اول و پایان ماه دوم از شروع درمان با تست فریدمن انجام گرفت و نتایج نشان داد که تجویز لیپوزل گیاهی به‌طور معنی‌داری باعث کاهش درد، خشکی مفاصل و اختلال حرکتی شد ($P < 0.05$) (تصویر شماره ۵ و تصویر شماره ۶).



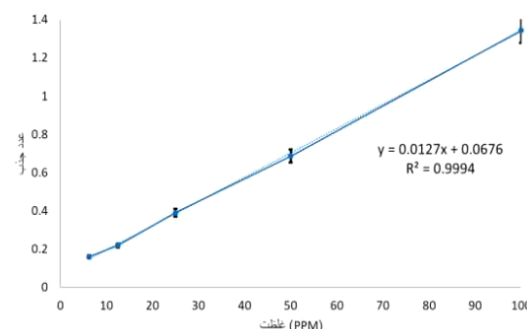
نمودار شماره ۳: منحنی پایداری فرمولاسیون‌های ۱ (الف)، ۲ (ب) در دماهای مختلف

در هر گرم از عصاره حدود ۱۱۰ کلونی وجود دارد. این مقدار برای فراورده نهایی ۷/۴ محاسبه شد که معادل ۷۴ کلونی در هر میلی‌لیتر از فرمولاسیون لیپوزل می‌باشد. با توجه به عدم حضور استافیلوکوکوس ارئوس در کشت محیط اختصاصی مانیتول سالت آگار و محدود بودن رشد باکتری‌های دیگر، فراورده‌ی حاوی این عصاره برای تست‌های بالینی قابل استفاده است. در تعیین مقدار فلاونوئید در فرمولاسیون، پس از رسم نمودار استاندارد جذب کوئرستین در طول موج ۴۱۵ نانومتر (نمودار شماره ۱) و تعیین معادله خط، مقدار فلاونوئید موجود در ۱۰۰ گرم لیپوزل تهیه شده معادل ۳۵/۳ میلی‌گرم کوئرستین است.

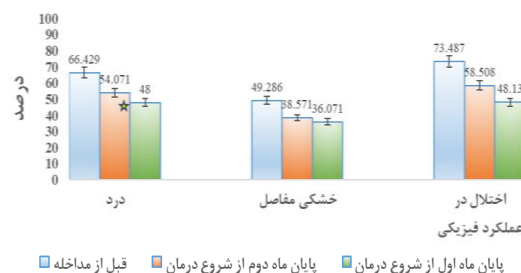
برای تعیین مقدار فنل در فرمولاسیون، پس از رسم نمودار استاندارد جذب گالیک اسید در طول موج ۷۲۵ نانومتر (نمودار شماره ۲) و تعیین معادله خط، مقدار فنل موجود در ۱۰۰ گرم لیپوزل تهیه شده معادل ۱۰۲/۷ میلی‌گرم گالیک اسید است.



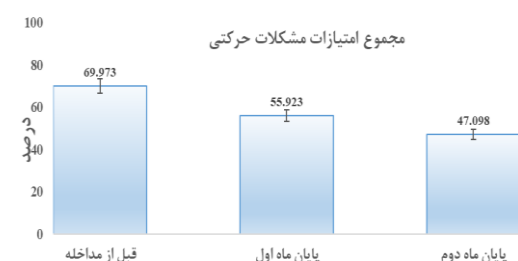
نمودار شماره ۱: منحنی استاندارد کوئرستین در غلظت‌های مختلف



نمودار شماره ۲: منحنی استاندارد جذب گالیک اسید در غلظت‌های مختلف

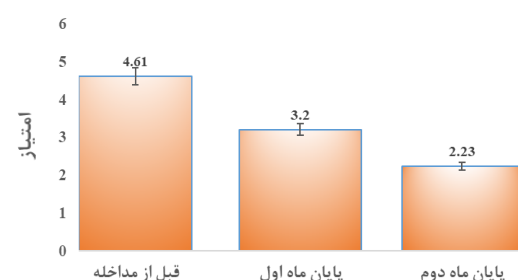


نمودار شماره ۴: مقایسه هر یک از فاکتورهای درد، خشکی مفاصل و اختلال در حرکات فیزیکی قبل و بعد از درمان



نمودار شماره ۵: مقایسه مجموع فاکتورهای تست WOMAC

نتایج تست VAS، نتایج تست فریدمن، برای مقایسه نمرات پرسشنامه VAS قبل از شروع درمان، در پایان ماه اول و در پایان ماه دوم نشان داد که پس از درمان با لیپوژل گیاهی، میزان درد احساس شده توسط بیماران به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0.05$) (نمودار شماره ۷). نتایج مشاهده شده در این تست همسو با نتایج تست WOMAC بودند.



نمودار شماره ۷: مقایسه مجموع فاکتورهای تست VAS

بحث

این مطالعه با مقایسه نمرات حاصل از پرسش نامه های WOMAC و VAS در گروه های پلاسبو و لیپوژل گیاهی

(ترکیب عصاره های زردچوبه، مرمرکی و بتولا پندولا)، نشان داد که استفاده موضعی از لیپوژل گیاهی در افزایش عملکرد و کنترل درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت موثر بوده است که با توجه به خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی ترکیبات موجود در این لیپوژل، بدیهی به نظر می رسد. محققان در مطالعات پیشین به بررسی تاثیر داروهای گیاهی بر بیماری های مختلف پرداخته اند.

در مقاله ای که توسط Vissiennon و همکاران در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، در این مقاله مشخص شد تغییرات القا شده در پیام رسانی کیمو کین / سیتو کین با مصرف داروی گیاهی (Chamomile flower, myrrh and coffee charcoal) می تواند منجر به تأثیر مثبت بر روی هومئوستازی ایمنولوژیک شود که در بیماران مبتلا به التهاب روده مزمن مضر است (۳۱).

یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی توسط Bahadori و همکاران در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، آن ها از مخلوطی از روغن زیتون و میوه های زیتون و انجیر یک فرمولاسیون خوراکی تهیه نموده بودند که بر روی ۵۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید به مدت ۱۶ هفته استفاده شد. تفاوت های بین شاخص های بهبودی در دو گروه مورد بررسی، از نظر آماری معنی دار نبود (۳۲). نتایج این مطالعات با نتیجه ی حاصل از مطالعه حاضر همخوانی ندارد، چرا که به بی تاثیر بودن داروهای گیاهی در بهبود علائم بیماری های التهابی اشاره دارند. البته باید در نظر داشت که علاوه بر ترکیبات یک داروی گیاهی، نحوه ساخت دارو و فرمولاسیون آن نیز حائز اهمیت است. در مطالعه حاضر لیپوژلی تهیه گردید که بر کاهش درد و علائم بیماران استئوآرتریت موثر بود.

در سال ۲۰۱۷ توسط Akuri و همکاران بیان نمودند که کورکومینوید زردچوبه در پاتوژنز OA نقش مهمی در روند کاهش التهاب به عنوان ضد التهاب، تنظیم آنزیم فسفولیپاز A2، سیکلواکسیژناز-۲، و آنزیم لیپواکسیژناز، و کاهش فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترلوکین ها مانند اینترلوکین-۱ (β IL-1), IL-6 و IL-8 و همچنین

به عنوان القاکننده آپوپتوز در سینوویوسیت‌ها بازی می‌کند (۳۳). در یک کارآزمایی بالینی که توسط Haroyan و همکاران در سال ۲۰۱۸ منتشر شد، ۲۰۱ بیمار مبتلا به استئوآرتریت ارزیابی شدند. بیماران به مدت ۱۲ هفته از CuraMed® 500-mg (333 mg curcuminoids) با ترکیب آن با boswellic acid استفاده نمودند و در نهایت بر اساس مقیاس WOMAC، علائم مرتبط با درد در آن‌ها کاهش یافت (۳۴). نتایج این مطالعات با نتیجه حاصل از تحقیق فعلی مطابقت دارد و خاصیت ضد درد و ضد التهاب زردچوبه را تایید می‌کند.

یک کارآزمایی بالینی تصادفی توسط Jiang و همکاران در سال ۲۰۱۷ انجام شد. در آن مطالعه اثر یک ژل گیاهی تهیه شده از ۵ گیاه دارویی (Tripterygium wilfordii Hook F)، Mangxiao (Mirabilite)، Chuanxiong (Rhizoma Ligustici) و Ruling (Olibanum)، Moyao (M yrrh) در مقایسه با پلاسبو روی ۱۶۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید به مدت ۸ هفته بررسی گردید. ژل ترکیبی موضعی Tripterygium wilfordii Hook F در کنترل تظاهرات بالینی بیماران آرتریت روماتوئید موثر می‌باشد (۳۵). در تحقیق Shalaby و همکاران (۲۰۱۴)، ۲۵ موش صحرایی به طور تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند و به مدت ۶ هفته تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که عصاره myrrh دارای اثرات ضد درد، ضد التهابی و ضد چربی خون قابل توجهی است (۳۶). در مقاله‌ای که توسط Manjhi در سال ۲۰۱۶ منتشر شد اثر ضد درد و استخوان ساز عصاره Balsamodendron mukul (BDM) که گیاهی هم خانواده مر مکی بوده و دارای ترکیبات مشابه آن است در موش‌های صحرایی دیده شد (۳۷). در مطالعات حیوانی و انسانی فوق، همانند مطالعه‌ی کنونی به اثرات ضد التهابی گیاه myrrh اشاره شده است.

در یک مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز، محققان به معرفی گیاهانی پرداختند که خاصیت ضدالتهابی داشتند. از جمله این گیاهان که در طب سنتی صربستان برای

درمان التهاب‌های مختلف، مورد استفاده قرار می‌گیرند، بومادران، زرشک معمولی، پیاز، سیر، گل ختمی، توس معمولی، گل همیشه بهار، شیرین بیان، گردو، بابونه، نعناع فلفلی، ید سفید، مریم گلی و ... هستند (۳۸). در یک پژوهش *in vitro* که توسط Gründemann و همکاران در سال ۲۰۱۱ منتشر شد، ظرفیت anti-proliferative عصاره آبی برگ Betula pendula را اندازه‌گیری نمود. نتایج نشان داد استفاده از عصاره برگ Betula pendula برای درمان اختلالات ایمنی، مانند آرتریت روماتوئید مفید و موثر است و باعث کاهش نفوسیت‌های التهابی در حال تکثیر می‌شود (۳۹). همان‌طور که می‌بینید نتایج مطالعات پیشین در مورد تاثیر Betula pendula بر درد و التهاب، مشابه مطالعه‌ی فعلی بود. در مقالات فوق، اثرات مطلوبی از گیاهان بتولا پندولا، زردچوبه، مر مکی یا گیاهانی که ترکیباتی مشابه با آن‌ها دارند به صورت سیستمیک و یا به صورت موضعی دیده شد، اما در تحقیق فعلی ما به ساخت یک فرمولاسیون جدید و موثر در زمینه‌ی بهبود علائم بیماران استئوآرتریت پرداخته شد.

در این پژوهش عصاره هیدروالکلی اولئو گم رزین‌های گیاه مر مکی، ریزوم زردچوبه و برگ‌های بتولا پندولا تهیه شد. پس از کنترل بار میکروبی عصاره‌ها، مخلوط آن‌ها به پایه پلاستی بیس اضافه شد و فرمولاسیون‌های لیپوزل برای ارائه به بیمار تهیه شد. تست‌های کنترل فیزیکو شیمیایی و پایداری حرارتی فرآورده انجام شد و نتایج نشان داد فرمولاسیون‌های حاوی عصاره‌ی گیاهی قابلیت استفاده در بالین را دارند. با مقایسه نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌های WOMAC و VAS در گروه‌های پلاسبو و لیپوزل گیاهی، نشان داده شد که استفاده موضعی از لیپوزل گیاهی در افزایش عملکرد و کنترل درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت موثر بوده است.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده اثربخشی فرمولاسیون‌های خوراکی حاوی عصاره‌های گیاهی با

سپاسگزاری

پژوهش حاضر، از پایان نامه رشته داروسازی مقطع دکترای عمومی خانم مهناز شیرین استخراج شده است. از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بابت تصویب و تامین مالی این طرح و همچنین کلیه بیماران شرکت کننده در این طرح، تشکر و قدردانی می گردد.

فرمولاسیون های موضعی حاوی همان ترکیبات، مقایسه شود. همچنین پیشنهاد می شود در مطالعات آینده علاوه بر پرسشنامه های فوق از فاکتورهای بیوشیمیایی مانند ESR، CRP جهت بررسی میزان التهاب در بیماران استفاده شود.

References

1. Chaisson C, Gale D, Gale E, Kazis L, Skinner K, Felson D. Detecting radiographic knee osteoarthritis: what combination of views is optimal? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(11): 1218-1221.
2. DeChellis D, Cortazzo M. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—Theory and evidence. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2011; 15(2): 74-80.
3. White A, Foster N, Cummings M, Barlas P. Acupuncture treatment for chronic knee pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(3): 384-390.
4. Sousanabadi A, Rahimi Z, Talebi H, Yazdi B. The analgesic efficacy of low power laser in osteoarthritis patients under treatment with periarticular steroid injection. *JAP* 2012; 3(2): 186-193 (Persian).
5. Cao L, Zhang X, Gao Y, Jiang Y. Needle acupuncture for osteoarthritis of the knee. A systematic review and updated meta-analysis. *Saudi Med J*. 2012; 33(5): 526-532.
6. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD001977.
7. Tukmachi E, Jubb R, Dempsey E, Jones P. The effect of acupuncture on the symptoms of knee osteoarthritis-an open randomised controlled study. *Acupunct Med* 2004; 22(1): 14-22.
8. Zahmatkesh M. Aggravating factors for osteoporosis; a brief overview of the current findings. *J Parathyr Dis* 2023; 11: e11214.
9. Beiki H, Ghorbani R, Moghimi J. Comparison of intraarticular platelet-rich plasma injection versus placebo for clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis; a double-blind, randomized trial. *J Prev Epidemiol* 2024; 9(2): e35218.
10. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(9): 152-162.
11. Lee Y, Shmerling R. The benefit of nonpharmacologic therapy to treat symptomatic osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(1): 5-10.
12. Klippel J, Dieppe P. *Rheumatology*. 2nd ed. Mosby: 1998. p. 5-12.
13. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999; 58(3): 125-129.
14. Jamali N, Adib-Hajbaghery M, Soleimani A. The effect of curcumin ointment on knee pain in older adults with osteoarthritis: a randomized placebo trial. *BMC Complement*

- Med Ther 2020; 20(1): 305.
15. Esmaili S, Omid-Malayeri S, Hajimehdipoor H, Rasekh HR, Moghimi HR, Omid-Malayeri S, et al. The role of lecithin on topical anti-inflammatory activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) ointment. *J Med Plants* 2020; 19(76): 89-98.
 16. Ostapiuk A, Kurach L, Strzemiński M, Kurzepa J, Hordyjewska A. Evaluation of Antioxidative Mechanisms In Vitro and Triterpenes Composition of Extracts from Silver Birch (*Betula pendula* Roth) and Black Birch (*Betula obscura* Kotula) Barks by FT-IR and HPLC-PDA. *Molecules* 2021; 26(15): 4633.
 17. Sevastre-Berghian A-C, Ielciu I, Bab T, Olah N-K, Neculicioiu VS, Toma VA, et al. *Betula pendula* Leaf Extract Targets the Interplay between Brain Oxidative Stress, Inflammation, and NFκB Pathways in Amyloid Aβ1-42-Treated Rats. *Antioxidants* 2023; 12(12): 2110.
 18. Shen T, Li GH, Wang XN, Lou HX. The genus *Commiphora*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2012; 142(2): 319-330.
 19. Dinku W, Park SB, Jeong JB, Jung C, Dekebo A. Chemical composition and anti-inflammatory activity of essential oils from resin of *Commiphora* species. *BCSE* 2022; 36(2): 399-415.
 20. Germano A, Occhipinti A, Barbero F, Maffei ME. A pilot study on bioactive constituents and analgesic effects of MyrLiq®, a *Commiphora myrrha* extract with a high furanodiene content. *Biomed Res Int* 2017; 3804356.
 21. Bljajić K, Šoštarić N, Petlevski R, Vujić L, Brajković A, Fumić B, et al. Effect of *Betula pendula* Leaf Extract on α-Glucosidase and Glutathione Level in Glucose-Induced Oxidative Stress. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 8429398.
 22. Daradka H, Aljohani H, Alotaibi M, Khabour O, Eskandrani A, Alsharif S, et al. Evaluating the effects of *commiphora molmol* (myrrh) against oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Inter J Pharma Sci Res (IJPSR)* 2021; 12(6): 3143-3149.
 23. Sharififar F, Khazaeli P, Alli N. In vivo evaluation of anti-inflammatory activity of topical preparations from Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seeds in a cream base. *IJPS* 2009; 5(3): 157-162.
 24. Karimabad SM, Azadbakht M, Asgarirad H, Vahedi L, Davoudi A, Gholami S, et al. Healing Effect of *Trigonella foenum-graecum* L. and *Convolvulus arvensis* L. Ointments on Rat Model of Burn Wounds. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 33(222): 146-153 (Persian).
 25. Kulac M, Aktas C, Tulubas F, Uygur R, Kanter M, Erboğa M, et al. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *J Mol Histol* 2013; 44(1): 83-90.
 26. Ghorbani Z, Khadem E. Therapeutic Applications of Turmeric and Its Principle Constituent Curcumin in Wound Healing and Skin Regeneration from the Perspective of Conventional Medicine and Iranian Traditional Medicine (ITM). *J Med Plants* 2018; 16(64): 12-21 (Persian).
 27. Rastogi S, Pandey MM, Rawat AKS. Medicinal plants of the genus *Betula*—Traditional uses and a phytochemical-pharmacological review. *J Ethnopharmacol* 2015; 159: 62-83.
 28. Pourmorad FS, Hosseini Mehr SJ, Shahabimajd N. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. *Afr J Biotechnology* 2005; 5(11): 1142-1145.

29. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27(1): 117-126.
30. Lawrence R, Hochberg M, Kelsey J, McDuffie F, Medsger T, Felts WR, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16(4): 427-441.
31. Vissiennon C, Hammoud D, Jente R, Goos KH, Nieber K, Arnhold J. Chamomile flower, myrrh and coffee charcoal, components of a traditional herbal medicinal product, diminish pro-inflammatory activation in human macrophages. *Planta Med* 2017; 83(10): 846-854.
32. Bahadori S, Salamzadeh J, Kamalinejad M, Shams Ardekani M, Keshavarz M, Ahmadzadeh A. Study of the Effect of an Oral Formulation of Fig and Olive on Rheumatoid Arthritis (RA) Remission Indicators: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Pharm Res* 2016; 15(3): 537-545.
33. Akuri MC, Barbalho SM, Val RM, Guiguer EL. Reflections about Osteoarthritis and Curcuma longa. *Pharmacogn Rev* 2017; 11(21): 8-12.
34. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18(1): 1-16.
35. Jiang Q, Tang XP, Chen XC, Xiao H, Liu P, Jiao J. Will Chinese external therapy with compound Tripterygium wilfordii hook F gel safely control disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Design of a double-blinded randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine* 2017; 17(1): 444.
36. Shalaby MA, Hammouda AA. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic activities of Commiphora molmol extract (Myrrh). *J Intercult Ethnopharmacol* 2014; 3(2): 56-62.
37. Manjhi J, Gupta M, Sinha A, Rawat B, Rai DV. Effects of Balsamodendron mukul gum resin extract on articular cartilage in papain-induced osteoarthritis. *Altern Ther Health Med* 2016; 22(4): 50-58.
38. Radovanović K, Gavarić N, Aćimović M. Anti-Inflammatory Properties of Plants from Serbian Traditional Medicine. *Life* 2023; 13(4): 847.
39. Gründemann C, Gruber C, Hertrampf A, Zehl M, Kopp B, Huber R. An aqueous birch leaf extract of Betula pendula inhibits the growth and cell division of inflammatory lymphocytes. *J Ethnopharmacol* 2011; 136(3): 444-451.