

Boswellia Serrata'nın Osteoartritteki Etkisine Klinik Bir Yaklaşım

A Clinical Approach to The Effect of Boswellia Serrata in Osteoarthritis

 Burçin ÖZÜPEK^a,  Sultan PEKACAR^a,  Didem DELİORMAN ORHAN^a

^aGazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Osteoartrit, yaşam kalitesini düşüren kas-iskelet sisteminin en sık görülen hastalıklarından birisidir. Tedavide kullanılan nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların yanı sıra doğal kaynaklardan izole edilen moleküller ve standardize bitki ekstraktları de inflammatuar hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler olarak değerlendirilmektedir. Bu derlemede, antiinflammatuar, antiartrit ve analjezik etkileri nedeniyle eklem sağlığı için kullanılan *Boswellia serrata*'nın gummirezini ve bu reçineden elde edilen aktif bileşikler üzerinde klinik çalışmaların sunulması amaçlanmıştır. *B. serrata* gummirezinde pentasiklik triterpenik asit yapısındaki boswellik asit, proinflammatuar enzim olan 5-lipoksijenaz ve ürünlerinin sentezini, pro-inflamatuar sitokin ve mediyatörleri (tümör nekroz faktör α , interlökin-1 Beta (IL-1 β) ve interlökin-6) inhibe etmektedir. Ayrıca T-lenfosit aktivatörlerinden interferon gama (IFN- γ)'nın belirgin down-regülasyonunu sağladığı da tespit edilmiştir. Yapılan klinik çalışmalar, standardize edilmiş *B. serrata* ekstraktlarının veya aktif bileşiklerle zenginleştirilmiş müstahzarlarının osteoartritte ağrı, inflamasyon ve yaşam kalitesi parametrelerinde iyileştirici etkiler gösterdiğini ama daha kapsamlı klinik çalışmaların da yapılması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Artrit; inflamasyon; *Boswellia serrata*

ABSTRACT Osteoarthritis is one of the most common diseases of the musculoskeletal system that reduces the quality of life. In addition to the non-steroidal anti-inflammatory drugs used in the treatment, molecules isolated from natural sources and standardized plant extracts are also considered as new options in the treatment of inflammatory diseases. In this review, it is aimed to present clinical studies on the gumresin of *Boswellia serrata*, which is used for joint health due to its anti-inflammatory, antiarthritic and analgesic effects, and the active compounds obtained from this resin. In *B. serrata* gumresin, boswellic acid in pentacyclic triterpenic acid structure inhibits the pro-inflammatory enzyme 5-lipoxygenase and the synthesis of its products, pro-inflammatory cytokines and mediators (tumor necrosis factor α , interleukin-1 Beta (IL-1 β) and interleukin-6). It has also been found that it provides significant down-regulation of interferon gamma (IFN- γ), one of the T-lymphocyte activators. Clinical studies have shown that standardized *B. serrata* extracts or preparations enriched with active compounds have curative effects on pain, inflammation and quality of life parameters in osteoarthritis, but more comprehensive clinical studies are needed.

Keywords: arthritis; inflammation; *Boswellia serrata*

Osteoartrit, diz eklemine etkileyen, yaygın, kronik, ilerleyici, iskeletsel, dejeneratif bir hastalıktır.¹ Osteoartrit en sık görülen eklem hastalığı olup, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde sıklıkla görülen, semptomatik sağlık sorunları arasındadır. Hastalık eklem ağrısı ve işlev bozukluğu ile karakterize olup, Osteoartritin ileri evrelerinde eklem kontraktürleri, kas atrofisi ve uzuv deformitesi görülebilmektedir.² Osteoartritin sınıflandırılması etiyojisine, tutulan eklem göre ya

da spesifik bir özelliğin varlığına dayanarak yapılabilmektedir. Osteoartrit sıklıkla yaşlı populasyonda görülen, eklem kıkırdağında erozyon, osteofit oluşumlar ve subkondral skleroza yol açan bir hastalıktır.³ Artrit en sık olarak yaşlıları etkileyen hastalık olmakla beraber, çocukların da hastalıktan etkilenebileceği ifade edilmektedir. Herhangi bir yaşta ise kadınların artrit geliştirme olasılığının erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmektedir.⁴ Dünyanın farklı böl-

Correspondence: Sultan PEKACAR

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Ankara, Türkiye
E-mail: sultanpkcr94@gmail.com



Peer review under responsibility of Academic Journal of Homeopathy and Integrative Medicine.

Received: 29 Apr 2022 **Received in revised form:** 13 Jun 2022 **Accepted:** 28 Jun 2022 **Available online:** 01 Sep 2022

2980-082X / Copyright © 2023 Society of Homeopathy and Integrative Medicine. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise 65 yaş üzerindeki kişilerin %10-30' unda semptomatik diz osteoartritinin görüldüğü bildirilmektedir.³ Osteoartritin kesin etiyojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Yaş, osteoartrit gelişiminin en güçlü belirleyicisi olmakla beraber; obezite, travma ve fiziksel güç gerektiren meslekler de el, diz ve kalçada osteoartrit riskini arttıran faktörler olarak bilinmektedir.⁵

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir proses olup, sadece eklem kartilajını değil aynı zamanda subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyum ve çevre kas dokularını da etkilemektedir. Hastalığın patogenezinde sitokinler, mekanik travma ve değişen genetik yapının etkisinin olduğu ve bu faktörlerin kartilajda osteoartrite özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı belirtilmektedir. Diz, osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklem olarak belirtilmektedir. Diz osteoartrit tedavisindeki amaç ise ağrıyı azaltmak, mevcut eklem hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve sekonder fonksiyonel yetmezliği azaltmaktır. Bu amaç doğrultusunda analjezikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), fizik tedavi ve intraartiküler enjeksiyonlar kullanılmakta olup bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır.³ Tedaviye yanıt, bu ilaçların uzun süreli kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Ancak bu ilaçların, gastrointestinal, hematolojik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde birtakım yan etkileri bulunmaktadır. Bu ilaçların yan etki profilleri nedeniyle hastaların yaşam kalitesini arttıran ve enflamasyon parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösteren hem doğal hem de sentetik kökenli yeni ilaç moleküllerinin keşfi ilaç araştırmalarının önemli hedeflerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.⁶⁻⁷

Şifalı bitkiler yüzyıllardır birçok hastalığın tedavisinde kullanılmış ve etnofarmakolojik kullanımları üzerine yapılan izolasyon çalışmaları sonucunda birçok aktif doğal molekül tanımlanmıştır. Bu doğal moleküllerin yapıları temel alınarak yeni kimyasal bileşikler sentezlenmiştir. Geleneksel halk hekimliğinde analjezik olarak ve romatizmal hastalıkların tedavisinde *Boswellia serrata* Roxb'nın da olduğu birçok şifalı bitki yer almaktadır.^{4,8-9} *Boswellia* türle-

rinin reçinesi çok eski zamanlardan beri dini ve kültürel törenlerde ve ilaçlarda tütsü olarak kullanılmıştır.¹⁰ *B. serrata*'nın gummirezinin, Hindistan'daki geleneksel Ayurveda tıbbında iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanım bilgisi kayıtlı iken halk hekimliğinde farklı coğrafyalarda da yüzyıllardır çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.^{1,10} *B. serrata* gummirezinin ekstresi, antiinflamatuvar, antiartrit ve analjezik aktiviteye sahiptir, eklem sıvısındaki toplam lökosit sayısını önemli ölçüde azaltıp, spazm veya iç hasar nedeniyle bozulan kan damarlarının bütünlüğünü geri kazandırdığı bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir.¹ *B. serrata* ayrıca siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü görevi görmekle beraber mide mukozasını etkilemeksizin ağrı ve iltihabı azaltmaktadır. Eklemleri rahatlatarak, tüm yapının hareket ettirilmesini kolaylaştıran sinoviyal sıvı seviyelerini iyileştirmeye yardımcı olmaktadır. Bitkinin kabuk kısmından gummirezinin elde edilmektedir. Elde edilen bu gummirezinin, dahili veya harici olarak kullanımda antiinflamatuvar özelliği mevcuttur. Gummirezinin ana bileşenlerinden biri, antiinflamatuvar aktivite sergileyen bosvellik asittir.⁴ Tüm bu bilgiler dahilinde bu çalışmada, *B. serrata*'nın osteoartritteki klinik etkinliği değerlendirilecektir.

B. SERRATA VE REÇİNESİNİN FİTOKİMYASAL İÇERİĞİ

B. serrata, Burseraceae familyasına ait Hindistan, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'nun kuru dağlık bölgelerinde yetişen orta ya da uzun dallara sahip ağaç formunda bir türdür. Burseraceae, tüm tropik bölgelere yayılmış 17 cins ve 600 tür ile bitkiler aleminde temsil edilmektedir. *Boswellia* cinsine ait bilinen yaklaşık 25 tür vardır, bunların birçoğu Arabistan'da, Afrika'nın kuzeydoğu kıyılarında ve Hindistan'da bulunmaktadır.¹⁰ *B. serrata* türünden elde edilen "Salai guggal" uçucu yağ, zamk (gum) ve reçine karışımı olup "Frankincense, Olibanum" isimleriyle, ülkemizde ise "Hint günlük ağacı, akgünlük" isimleriyle bilinmektedir.^{11,12} Geleneksel olarak halk hekimliğinde yüzyıllardır çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için kullanılmakta olan Salai guggal ismindeki organik çözücülerde çözünen bu gummirezinin; %30-60'ı reçine, %5-10'u uçucu yağ

olup geri kalan kısmı ise polisakkaritlerden oluşmaktadır.¹⁰ Uçucu yağ monoterenler, diterpenler ve seskiterpenleri ihtiva etmektedir. Ayrıca uçucu yağın içerisinde fenolik bileşikler ve diterpen alkol olan serratorol da bulunmaktadır. Droğun zambak kısmı, pentoz ve heksoz şekerlerinden oluşmakta olup, bazı oksitleyici ve sindirim enzimlerini içermektedir.¹³ *B. serrata*'nın reçineli kısmı monoterenler, diterpenler, triterpenler, tetrasiklik triterpenik asitler ve proinflatuar enzimlerin inhibisyonundan sorumlu olan dört ana pentasiklik triterpenik asiti; β -bosvellik asit, asetil- β -bosvellik asit, 11-keto- β -bosvellik asit (KBA) ve asetil-11-keto- β -bosvellik asidi (AKBA) içermektedir.¹¹

B. SERRATA GUMMİREZİNİN ANTIARTRİTİK ETKİ MEKANİZMASI

Salai guggal'ın antiinflatuar, antiartritik, antiromatizmal, kabız, antihiperlipidemik, antiastım, antikanser, antimikrobiyal ve analjezik aktivitelerinden uçucu yağ ve reçine kısmının sorumlu olduğu rapor edilmektedir. Ayrıca hepatoprotektif ve immünomodülatör aktiviteleri de bulunmaktadır. Droğun Crohn hastalığı, otoimmün-ensefalit ve peritümöral ödem tedavisinde kortikosteroidlere alternatif olarak etkili olabileceği bilimsel çalışmalarda bildirilmektedir. Reçinenin fenolik olmayan fraksiyonu, sıçanlarda sedasyona, motor aktivitede azalmaya ve pitozise neden olmaktadır.¹¹ *In vitro* çalışmalar ve hayvan modelleri ile bosvellik asidin, bronkokonstriksiyon, kemotaksi ve damar geçirgenliğindeki artış ile ilişkili, 5-hidroksieikosatetraenoik asit (5-HETE) ve lökotrien B4 (LTB-4) dahil olmak üzere proinflatuar enzim olan 5-lipoksijenaz (5-LOX) sentezini inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Kersetin gibi diğer antiinflatuar özellikteki bileşiklerin de bu enzimi inhibe ettiği, ancak bosvellik asidin 5-LOX'ın spesifik inhibitörü olabileceği ifade edilmektedir.¹⁰ Bosvellik asitin 5-LOX'u inhibe edebilmesi için C-4'teki hidrofilik grubun gerekli olduğu görülmüştür.¹¹ Ayrıca bosvellik asitin pro-inflatuar sitokinleri ve mediyatörleri inhibe ettiği (TNF- α , IL-1b ve IL-6), T-lenfosit aktivatörlerinden interferon g'nin belirgin down-regülasyonunu sağladığı da tespit edilmiştir.¹⁴

NSAID'ler, artritte eklem hasarını hızlandırarak glikozaminoglikan sentezinin bozulmasına neden

olabilirler. Yapılan *in vivo* çalışmalarda, *Boswellia* ekstresi ve ketoprofenin glikozaminoglikan metabolizması üzerindeki etkileri incelenmiştir. *Boswellia* ekstresi, kontrole kıyasla glikozaminoglikanların bozunmasını önemli ölçüde azaltırken, ketoprofen toplam doku glikozaminoglikan içeriğinde azalmaya neden olmuştur.¹⁵

STANDARDİZASYON

Avrupa Farmakopesi: Havada kurutulmuş gummirezinde KBA minimum %1 ve AKBA'nın da %1 oranında olmasını ister.¹⁶ Bitkinin gummirezini %30 bosvellik asit içerirken etanolü ekstreleri %43 oranında bosvellik asit içermektedir. Bazı ticari ürünler ise %65'e kadar bosvellik asit içermektedir. %37.5 bosvellik asit içerecek şekilde standardize edilmiş gummirezinin ekstreleri oral olarak, günlük 200-400 mg dozda tüketilmelidir.¹⁷

B. SERRATA ÜZERİNDE YAPILMIŞ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kimmatkar ve ark.nın yaptığı randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 30 adet osteoartritli hasta seçilmiştir. Peptik ülseri olan, NSAID'lere aşırı duyarlılığı olan, hamile, emziren, organ hasarı olan, 4 hafta içinde kortikosteroid kullanan kişiler çalışma dışı tutulmuştur. 8 hafta boyunca günde 3 kere, 333 mg *B. serrata* gummirezinin ekstresi deney grubuna verilirken plasebo grubuna ise aynı miktarda nişasta verilmiştir. Tedavi sonrasında hastaların plasebo grubuna göre ağrı, eklemlerdeki şişkinlik şikayetlerinde azalma ve hareket kabiliyetlerinde anlamlı bir artış oluştuğu tespit edilmiştir.¹

Chopra ve ark. Ayurvedik bir ilaç olan RA-11'in 90 osteoartrit hastasındaki etkinliğini plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışma ile incelemişlerdir. RA-11, *Withania somnifera*, *B. serrata*, *Zingiber officinale* ve *Curcuma longa* bitkilerini içermektedir. Romatoid artrit (RA) hastaları, aktif gut hastaları, yakın zamanda eklem travması (hedef eklem) veya eklem enfeksiyonu geçirenler; RA-11 veya herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalar, 3 ay içinde diz eklemine intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılan hastalar, uyuşturucu veya alkol kullanım öyküsü, aktif peptik ülser hastalığı, koroner arter hastalığı veya şiddetli şeker hastalığı, önemli öl-

çüde anormal böbrek ve karaciğer işlevine sahip olanlar, hamile veya emziren kadınlar çalışma dışında tutulmuşlardır. Günde 2 kapsül RA-11 kullanmışlardır ve bu tedavi 32 hafta boyunca devam etmiştir. 16. hafta ve 32. haftalarda ölçümler yapılmıştır. 16. haftanın sonunda plaseboya göre belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür. Bu iyileşmeler 32. haftanın sonunda da artmıştır. Bu çalışma, osteoartritin semptomatik tedavisinde RA-11'in potansiyel bir etkiye sahip olduğunu ve güvenilir olduğunu göstermiştir.¹⁸

Sontakke ve ark.nın yaptığı randomize bir klinik çalışmada, *B. serrata* gummirezinin ekstresi ile NSAID olan valdekoksisib'in etkinliği karşılaştırılmıştır. Peptik ülser öyküsü, asit peptik hastalığı, eşzamanlı hastalık, eşzamanlı ilaç tedavisi alan, herhangi bir ilaç alerjisi öyküsü olan, kayıttan üç gün öncesine kadar dört hafta boyunca kortikosteroid veya herhangi bir antiinflamatuvar, analjezik ilaç kullanan hastalar, hamile/emziren kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır. 66 hasta 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruba 333 mg *B. serrata* gummirezinin ekstresi verilirken diğer gruba 10 mg valdekoksisib uygulanmış ve tedavi 6 ay boyunca devam etmiştir. Tedavi sonrası kontroller 7. ayda da yapılmıştır. Ağrı, tutukluk, günlük aktiviteleri gerçekleştirmedeki zorluklarda tedavi durdurulduktan sonra da istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Valdekoksisib grubunda, bir aylık tedaviden sonra tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme rapor edilirken, etki yalnızca ilaç tedavisi devam ettiği sürece görülmüştür. *B. serrata* ekstresi kullanılan hastaların iyileşme süreci daha yavaş olmuştur, ancak etki tedavi durdurulduktan sonra bile devam etmiştir, valdekoksisib'in etkisi daha hızlı ortaya çıkmıştır ancak tedavi durdurulduktan sonra hızla azalmıştır.¹⁹

Sengupta ve ark.nın yaptığı çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 5-Loxin® preparatının etkisi incelenmiştir. *B. serrata*'dan elde edilen gummirezinin ekstresi antiartritlik olarak kullanılmaktadır. En etkili madde ise AKBA'dır ve 5-LOX inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır. 5-Loxin®, %30 AKBA ile zenginleştirilmiş *B. serrata* ekstresidir. Şiddetli RA öyküsü olanlar, hiperürisemi veya geçmişte gut öyküsü olanlar, dizin osteoartritten etkilenen bölgesinde yakın zamanda yaralanma (son 4 ay) ve 4 ay içinde ameliyat beklentisi olanlar, deneyden önceki

3 ay içinde eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları yaptıranlar, anormal karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerine sahip olanlar, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, hiperkalemisi bulunanlar, çalışma sırasında hamile, emziren veya hamile kalmayı planlayanlar ve obez kişiler çalışma dışı tutularak 75 hasta seçilmiştir. Bu 75 hasta 3 gruba ayrılmıştır. 25 kişi düşük doz 5-Loxin® (100 mg) grubu olarak seçilmiştir. Hastalar günde 2 kez 50 mg'lık kapsülleri kullanmışlardır. Diğer 25 kişi yüksek doz 5-Loxin® (250 mg) grubuna seçilmiştir. Hastalar günde 2 kez 125 mg'lık kapsül kullanmışlardır ve son 25 kişi plasebo grubuna seçilmiştir. Plasebo grubu hastaları diğer preparatlarla aynı boyut ve renkteki pirinç kepeği ile doldurulmuş kapsülleri almışlardır. 90 gün boyunca bu tedavi devam etmiştir. 7., 30., 60. ve 90. günlerde değerlendirme ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grupta da klinik iyileşmeler plasebo grubuna göre anlamlı olmuştur. 250 mg 5-Loxin® kullanan hastalar da tedavinin başlamasından 7 gün sonra ağrı skorunda ve fonksiyonel yeteneğinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir.²⁰

Sengupta ve ark. 5-Loxin® ve Aflapin®'in diz osteoartriti üzerindeki etkisini çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir klinik çalışma ile karşılaştırmışlardır. 5-Loxin® preparatı %30 AKBA ile zenginleştirilmiş standardize *B. serrata* ekstresi içerirken, Aflapin®'in AKBA içeriği %20 olacak şekilde standardize edilmiş *B. serrata* gummirezinin ekstresidir. 60 hasta bu deney için seçilmiştir ve randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 100 mg 5-Loxin®, ikinci grup Aflapin® üçüncü grup ise plasebo grubu olarak seçilmiştir. Tedavi 90 gün devam etmiştir ve 7, 30, 60 ve 90. günlerde yapılan değerlendirmelerde hareket yeteneği kabiliyeti ve ağrı skorları ölçümleri yapılmıştır. İki grupta da 7. günden sonra iyileşmeler gözlenmeye başlamıştır. Elde edilen sonuçlar plaseboya göre anlamlı bulunmuştur. İki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.²¹

Gupta ve ark.nın yaptığı randomize, tek kör klinik çalışmada, *B. serrata* gummirezinin ekstresinin oral ve hem oral hem lokal merhem kombinasyon tedavisi ile etkinlikleri karşılaştırılmıştır. 40 yaş altı, 70 yaş üstü kişiler, kontrolsüz diyabeti olanlar, osteoartrit dışında bir eklem rahatsızlığı olanlar ve ciddi sis-

temik bozuklukları olan kişiler çalışma dışı tutulmuştur. Bu çalışma için 56 kişi seçilmiştir ve iki gruba ayrılmıştır. İlk gruba *B. serrata* gummirezin ekstresi (Shallaki kapsül, 500 mg) yemeklerden sonra günde 3 kere her defasında 2 g olacak şekilde verilmiştir. İkinci gruba ise aynı şekilde ve aynı miktarda oral ekstrenin yanısıra bu ekstreten elde edilen merhem de uygulanmıştır. Hasta hareketliliği her iki grupta da önemli ölçüde iyileşmiştir. Oral uygulamada eklemlerdeki ağrı ve sertliğin, radyolojik iyileşmenin daha belirgin olduğu görülmüştür. Hem oral hem de topikal olarak tedavi edilen gruptaki hastaların eklemlerdeki şişkinliklerin maksimum düzeyde iyileştiği görülmüştür. Her iki grupta da dizlerdeki hassasiyetteki düzelmenin eşit seviyede olduğu rapor edilmiştir.²²

Vishal ve ark. çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 60 diz osteoartrit hastasında Aflapin®'in erken etkinliğini değerlendirmişlerdir. Deney grubuna 100 mg Aflapin® (%20 AKBA içeren standardize *B. serrata* gummirezin ekstresi) verilmiştir. Tedavi 30 gün boyunca devam ettirilmiştir. Aflapin® 5 gün gibi kısa bir sürede ağrı skorunda ve fonksiyonel yetenekleri gerçekleştirilmesi sırasındaki oluşan ağrı ve benzeri sıkıntılar gidermede önemli gelişmeler sağlamıştır.²³

30 osteoartrit hastasında *C. longa* ve *B. serrata* ekstrelerinin kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirildiği pozitif kontrollü, iki kollu bir klinik çalışmada selekoksib referans ilaç olarak kullanılmıştır. *C. longa* ve *B. serrata* kombinasyonu; %70 kurkumin, %17 demetoksikurkumin, %3.5 bis-demetoksikurkumin ve %7.5 zerdeçal uçucu yağı içeren 350 mg'lık Zerdeçal ekstresi (BCM 95®) ve %75 bosvelik asit ve %10 AKBA içeren 150 mg *B. serrata* ekstresi (BosPure®) içermektedir ve 500 mg'lık sert jelatin kapsül içinde hastalara sunulmuştur (CB). Hastalar eşit sayıda iki gruba ayrılmış ve tedavi 12 hafta sürmüştür. Birinci gruba, CB formülasyonu günde iki kez oral yoldan uygulanmıştır. İkinci gruba ise selekoksib 100 mg kapsülü (günde iki kez) oral yoldan uygulanmıştır. Çalışmada ilacın güvenliği başlangıçta, 6 hafta sonra ve çalışmanın sonunda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, günde iki kez uygulanan 500 mg CB formülasyonu; ağrı, yürüme

mesafesi ve eklem hassasiyeti skorlarında selekoksib verilen hastalara göre daha belirgin bir iyileşmeye neden olmuştur. Mevcut çalışmada kullanılan CB formülasyonunun etkinliği ve tolere edilebilirliğinin, aktif osteoartrit tedavisi için selekoksib'inkinden daha üstün olduğu gözlenmiştir.⁵

Majeed ve ark.nın yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada 48 Japon yetişkinde Boswellin® Super preparatının diz ağrısı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Tümör, kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü öyküsü olanlar, kardiyak aritmi, karaciğer, böbrek ve serebrovasküler sıkıntıları olanlar, romatizma, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon veya diğer kronik hastalıklar için tedavi görenler, test bileşiği ile ilgili ilaçlara veya gıdalara alerjisi olanlar, deneme süresi boyunca hamile olanlar, emziren anneler veya hamilelik planı olan kişiler çalışma dışı tutulmuştur. Boswellin® Super kapsül (100 mg), standardize *B. serrata* gummirezin içermektedir ve hastalara günde bir kapsül verilmiştir. Tedavi 8 hafta uygulanmış olup 0., 4., ve 8. haftalarda ölçümler yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, preparatın hyaluronik asit seviyesini düşürdüğü ve ağrı puanlarında azalmalar oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle Boswellin® Super preparatının, diz ağrısı hastalarını rahatlatmak ve ilgili inflamatuvar durumları yönetmek için kullanılabileceği ön görülmüştür.²⁴

Notarnicola ve ark. prospektif, randomize kontrollü bir klinik çalışma ile diz artritinde Metilsülfonilmetan (MSM) ve bosvellik asitlerin (BA), Glukozamin sülfat (GS) ile karşılaştırmalı olarak etkinliğini test etmişlerdir. 120 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba Lignisul® (5 g MSM) ve Triterpenol® (7.2 mg BA) günde iki kez uygulanmıştır. İkinci grup hastaları ise günde bir kez 1500 mg GS almıştır. Çalışmanın sonuçları, bu yeni kombinasyonun (MSM ve BA) şimdiye kadar osteoartrit tedavisinde en çok kullanılan GS ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında diz osteoartriti hastalarında MSM ve BA'nın ağrı yönetimi, fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkilerinin umut verici olduğu ve hastalarda antiinflamatuvar ilaç alımını azaltacak bir etki profiline sahip olduğunu göstermiştir.²⁵

Haroyan ve ark. osteoartritte kurkumin ve bosvellik asit ile kombinasyonunun etkinliğini randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma ile araştırmışlardır. 201 hastada 12 hafta boyunca, günde üç kez CuraMed® 500 mg kapsül (333 mg kurkuminoitler) ve Curamin® 500 mg kapsülün (350 mg kurkuminoitler ve 150 mg bosvellik asit) etkileri değerlendirilmiştir. Birincil sonuç etkililik ölçütleri arasında osteoartrit fiziksel fonksiyon performansına dayalı testler, eklem ağrısı indeksi, sabah tutukluğu, fiziksel fonksiyon sınırlamaları ve hastaların hastalık şiddetine ilişkin genel değerlendirmeleri yer almıştır. Plaseboya kıyasla 3 aylık sürekli tedaviden sonra Curamin® grubu hastalarında CuraMed® grubu hastalarına göre daha iyi gelişmeler gözlenmiştir.²⁶

Majeed ve ark. diz osteoartritin tedavisinde *B. serrata* ekstresinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için pilot, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapmışlardır. Her bir tablet (Boswellin® tablet) 87.3 mg β -bosvellik asit (AKBA 53.27 mg, KBA 7.11 mg, 3-asetil- β -bosvellik asit (ABA) 6.06 mg ve β -bosvellik asit (BA) 20.83 mg) üzerinden standardize edilmiş ve toplamda da 169.33 mg *B. serrata* ekstresi içermektedir. Tedavi günde iki kez olacak şekilde 120 gün uygulanmıştır. 30, 60, 90 ve 120. günlerde ölçümler yapılmıştır. Bu çalışma, *B. serrata* ekstresinin aktif bileşenlerinin (özellikle AKBA ve BA) eklem ağrısını azaltmada ve fiziksel işlevsel yeteneği geliştirmede sinerjistik olarak etkili bir şekilde antiinflatuar/antiartrit aktive gösterdiğine dair kanıtlar sağlamıştır.²⁷

Italiano ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, osteoartritli hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik olarak *B. serrata* ve bromelain kombinasyonunu içeren gıda takviyesi kullanılmıştır. 6 erkek 43 kadın olmak üzere 49 kişi bu çalışmaya dahil olmuştur. Bu pilot çalışma Haziran 2015'ten Ekim 2016'ya kadar sürmüştür. Daha önce osteoartrit tedavisine başlamış olan hastalar, araştırma ürününe alerjisi olanlar, deneyden 3 ay öncesine kadar eklem içi hyaluronik asit kullananlar, eklem ağrısına ilişkin yapılan testlerde şiddetli ağrısı olanlar, hamile ve emziren kadınlar çalışma dışında tutulmuştur. Hastalar 6 ay günde 2 tablet (her tablet 750 mg *B. serrata* etil asetat ekstresi ve ananas köklerinden elde edilmiş 80 mg bromelain içermektedir) kullanmışlar ve bu hastala-

rın dizde, kalçada ve tüm vücutta genel olarak görülen osteoartrit şikayetlerinde düzelmeler görülmüştür.²⁸

Kulkarni ve ark.nın semptomatik diz osteoartrisinde katı lipit *B. serrata* parçacıklarının (SLBSP, her kapsül %40 toplam BA'ya sahip 100 mg BSE'ye eşdeğer 333 mg SLBSP formülü içerir) ve standardize *B. serrata* gummirezin ekstresinin (BSE, her tablet %40 BA'ya sahip 333 mg standart BSE içermektedir) etkinliğinin değerlendirildiği prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çift maskeli klinik çalışmada 45 hasta 2 ay boyunca SLBSP kapsül+BSE plasebo veya BSE tablet+SLBSP plasebo kullanmıştır. Hastalardan her ziyarette boş blister ambalajları getirmeleri istenmiş ve tüketilen ilaç sayısı belirlenmiştir. Vücut kütle indeksi (VKİ) ≥ 35 kg/m² olan kişiler, inflamatuvar artrit, gut, psödogut veya Paget hastalığı, fibromiyalji veya refleks sempatik distrofi gibi kronik ağrı sendromlarının varlığı ile etkileşime girebilecek hastalar, 30 gün içinde akut eklem travması öyküsü olanlar, 30 gün içinde intraartiküler/intramusküler kortikosteroid kullananlar, 2 mg/dL'den yüksek serum kreatinin seviyesine ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip olanlar, hamile ve emziren kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların analjezik (Aselofenak 100 mg) almasına izin verilmiştir. Ağrı ve fonksiyondaki iyileşme Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve Görsel Analog ölçek (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir. IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α ve IFN-g dahil olmak üzere enflamatuvar sitokinlerin idrar ve serum seviyelerindeki CTX-II düzeyi, tedavinin başında ve sonunda ölçülmüştür. Ölçek puanı, SLBSP'de ve ayrıca BSE kolunda belirgin şekilde düzelmiştir (p <0.05). İki kol arasındaki VAS ve WOMAC skorlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. En önemli etki, analjezik ihtiyacında gözlenmiştir. SLBSP, proenflamatuvar sitokin seviyelerinde belirgin bir düşüşe neden olurken, BSE kolunda birkaç kat artış kaydedilmiştir (p <0.05). Her iki grupta da ağrıda belirgin bir iyileşme görülmüş; SLBSP, inflamatuvar sitokinleri modüle etmenin yanı sıra analjeziklere olan ihtiyacı azaltma açısından BSE'den üstün bulunmuştur.²⁹

Karlapudi ve ark. %20 AKBA içeren standardize edilmiş *B. serrata* gummirezin ekstresinin (Aflapin®)

osteoartrit üzerindeki etkisini çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir klinik çalışma ile araştırmışlardır. Şiddetli RA öyküsü olanlar veya Sistemik Lupus eritematozus hastaları, hiperüresimisi, peptik ülseri olanlar, hamileler, emzirenler, çalışmadan bir ay önce ve çalışma sırasında glukozamin ve kondroitin dahil olmak üzere diğer doğal ürünleri kullananlar çalışma dışı tutulmuştur. 70 kişi randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Bir grup günde 100 mg Aflapin® kullanırken diğer grup plasebo grubu olarak değerlendirilmiştir. Tedavi 30 gün sürmüş ve 5. ve 30. günlerde ölçümler yapılmıştır. Aflapin® grubunda 5 gün gibi kısa bir sürede ağrı skorlarını azaltmıştır. Bu araştırma, Aflapin®'in klinik olarak hızlı etkili ve güvenli olduğunu doğrulamıştır.³⁰

TOKSİKOLOJİ

Bosvellik asidin letal dozlarının (LD₅₀) sıçanlarda ve farelerde 2 g/kg'dan fazla olduğu belirtilmiştir. Farelerde, sıçanlarda ve maymunlarda 2 g/kg'lık dozlar ölüme neden olmamıştır. Yüksek dozların davranış veya klinik, hematolojik, biyokimyasal ve patolojik veriler üzerinde önemli etkiler oluşturmadığı bildirilmiştir.¹⁷

ÖNLEMLER/UYARILAR/KONTRENDİKASYONLAR

Reflü ve epigastrik ağrı *Boswellia* kullanımı ile ilişkilendirildiğinden, önceden gastrit veya gastroözofageal reflü hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir. Lipofilik karakterdeki molekülleri içeren ilaçları kullanan hastaların dikkatli takibi gerekmektedir. Çünkü bitkinin gummirezini kolesterolü ve trigliserit düzeylerini düşürdüğü için bu ilaçların emilimlerinin bozulabileceği belirtilmiştir.¹⁷

GÜVENLİLİKLE İLGİLİ UYARILAR

Droğun bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık görülebileceği belirtilmiştir. Otoimmün hastalığı (Multipl skleroz, lupus eritematozus, RA, sedef gibi) olan bireylerde dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Yağda çözünen ilaçlarla beraber alındıklarında ilaçların absorpsiyonlarını azaltabileceği için kullanımda dikkatli olunması gerektiği ifade edilmiştir. Gastrointestinal rahatsızlıklara ve irritasyonlara neden olduğu için yüksek dozda kullanımlarında dikkatli edilmesi gerektiği belirtilmektedir. 2

yaş altı çocuklarda yeterli veri mevcut olmadığı için kullanımı önerilmemektedir. Bitkisel ürünlerle tedavi konusunda eğitim görmüş hekim ve eczacı kontrolünde kullanılması gerektiği ifade edilmiştir.¹²

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER

Sitokrom P450 enzim sistemleri ile metabolize olan ilaçlar (lökotrien inhibitörleri, antineoplastik ilaçlar, yağda çözünen ilaçlar, lipit seviyesini düşürücü ilaçlar, NSAID ilaçlar, antifungal ilaçlar ve glikozaminoglikan, kondroitin sülfat, glikozamin) ile etkileşim gösterebileceği ifade edilmiştir.¹²

HAMİLELİK VE EMZİRME

Literatürlerde, *Boswellia*'dan elde edilen reçinenin emenagog ve düşüğe neden olabileceği belirtilmiştir. *Boswellia*'nın hamilelik sırasındaki güvenliği sistematik olarak araştırılmamıştır ve bu nedenle tavsiye edilemeyeceği ifade edilmiştir.¹⁷

KULLANIM SÜRESİ

Herhangi bir kayıt olmamakla beraber 2 aydan daha uzun bir kullanım süresinin uygun olmadığı ifade edilmiştir.³¹

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kas-iskelet sistemi hastalıkları, sakatlık nedenleri arasında önemli bir yere sahip olup hastalığa sahip bireylerin yaşam kalitelerini ve yaşam alanlarını ciddi şekilde etkilemektedir. Ayrıca bu hastalıkların tedavisi için önemli sağlık harcamaları da yapılmaktadır. Bu hastalıkların erken teşhis ve tedavisi hastaların daha iyi bir yaşam sürmesini mümkün kılabilir. Osteoartrit, RA, ailesel akdeniz ateşi, behçet hastalığı, ankilozan spondilit ve bel ağrısı bu grupta en sık görülen hastalıklar arasındadır. OA, en sık görülen eklem hastalığı olup, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde sıklıkla görülen sağlık sorunları arasındadır. Bu hastalıklarda kemik ve kas sağlığını korumak veya tedaviye destek olmak amacıyla birçok bitkisel tıbbi ürün ve gıda takviyesi kullanılmaktadır. Bu tip ürünlerin içerisinde yer alan geleneksel olarak halk hekimliğinde yüzyıllardır çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan *B. serrata* üzerinde yapılan klinik çalışmalara ait bulgular, bu bitkiden elde edilen standardize gummirezinin NSA-

ID'lere umut verici bir alternatif kaynak olabileceği ve mide mukozasını etkilemeksizin ağrı ve iltihabı azaltılabileceğine işaret etmektedir. *B. serrata*'da bulunan pentasiklik triterpenik asit bosvellik asidin, pro-inflamatuar enzim olan 5-LOX ürünlerinin sentezini ve 5-LOX'ı spesifik olarak ayrıca pro-inflamatuar sitokinleri ve mediyatörleri inhibe ettiği (TNF- α , IL-1b ve IL-6), T-lenfosit aktivatörlerinden interferon g'nın belirgin down-regülasyonunu sağladığı da tespit edilmiştir. Standardize edilmiş *B. serrata* ekstraktlarının veya aktif bileşiklerle zenginleştirilmiş müstahzarların, osteoartrit yapılmış klinik çalışmalarda etkinlikleri yönünden cesaret verici olduğu fakat bu ürünler üzerinde daha detaylı klinik araştırmaların da yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee-a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(1):3-7. [Crossref] [PubMed]
2. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427 Suppl):6-15. [Crossref] [PubMed]
3. Bilge A, Ulusoy RG, Üstebay S, Öztürk Ö Osteoartrit. *Kafkas J. Med. Sci.*, 2018;8(1):133-142. [Crossref]
4. Choubey J, Patel A, Verma MK Phytotherapy in the treatment of arthritis: a review. *Int. J. Pharm. Sci*. 2013;4(8):2853- 2853-2865
5. Kizhakkedath R Clinical evaluation of a formulation containing Curcuma longa and Boswellia serrata extracts in the management of knee osteoarthritis. *Mol Med Rep*. 2013;8(5):1542-1548. [Crossref] [PubMed]
6. Kharazmi A, Winther K Rose hip inhibits chemotaxis and chemiluminescence of human peripheral blood neutrophils in vitro and reduces certain inflammatory parameters in vivo. *Inflammopharmacology*. 1999;7(4):377-386. [Crossref] [PubMed]
7. Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. *Adv Pharmacol Sci*. 2016;2016:9130979. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Beg S, Swain S, Hasan H, Barkat MA, Hussain MS Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents: Recent advances, current clinical status and future perspectives. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(10):120-137. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Pekacar S, Bulut S, Özüpek B, Orhan DD Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Rosehip in Inflammatory Musculoskeletal Disorders and Its Active Molecules. *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14(5):731-745. [Crossref] [PubMed]
10. Siddiqui MZ Boswellia serrata, a potential antiinflammatory agent: An overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(3):255-261.
11. Sharma A, Mann AS, Gajbhiye V, Kharya MD *Phcog Rev.: Plant Review* Phytochemical Profile of Boswellia serrata: An overview. *Pharmacogn Rev*. 2007;1(1):131-142.
12. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Tıbbi Bitki Monografileri; Boswellia serrata*. p.1-2.
13. Sharma A, Chhikara S, Ghodekar SN, Bhatia S, Kharya MD, Gajbhiye V et al. Phytochemical and pharmacological investigations on Boswellia serrata. *Pharmacogn Rev*. 2009;3(5):206-215.
14. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M Boswellia serrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(6):349-69. [Crossref] [PubMed]
15. Monograph. *Boswellia serrata*. *Alternative medicine review: A journal of clinical therapeutic*, 2008;13(2):165-167.
16. European Pharmacopoeia Commission. [Indian Frankincense]. In: *European Pharmacopoeia*, 7th edition (PhEur 7.0). Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM); 2010. p. 1152-1153.
17. Basch E, Boon H, Davies-Heerema T, Foppo I, Hashmi S, Hasskarl J, et al. Boswellia: An evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *J Herb Pharmacother*. 2004;4(3):63-83. [Crossref]
18. Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D A 32-week randomized, placebo-controlled clinical evaluation of RA-11, an Ayurvedic drug, on osteoarthritis of the knees. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(5):236-245. [Crossref] [PubMed]
19. Sontakke S, Thawani V, Pimpalkhute S, Kabra P, Babhulkar S, Hingorani L Open, randomized, controlled clinical trial of Boswellia serrata extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee. *Indian J. Pharmacol*. 2007;39(1):27-29. [Crossref]
20. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):1-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]

21. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, Mishra A, Trimurtulu G, Sarma KV et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci.* 2010;7(6):366-377. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Gupta PK, Samarakoon SM, Chandola HM, Ravishankar B Clinical evaluation of *Boswellia serrata* (Shallaki) resin in the management of Sandhivata (osteoarthritis). *Ayu.* 2011;32(4):478-482. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci.* 2011;8(7):615-622. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Majeed M, Vaidyanathan P, Natarajan S, Majeed S, Vuppala KK Effect of Boswellin® Super on knee pain in Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Biomed.* 2016;3: 293-298.
25. Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, Pesce V, Tafuri S, Fiore A et al. Methylsulfonylmethane and boswellic acids versus glucosamine sulfate in the treatment of knee arthritis: Randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(1):140-146. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtychyan 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):7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother Res.* 2019;33(5):1457-1468. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Italiano G, Raimondo M, Giannetti G, Gargiulo A Benefits of a Food Supplement Containing *Boswellia serrata* and Bromelain for Improving the Quality of Life in Patients with Osteoarthritis: A Pilot Study. *J Altern Complement Med.* 2020;26(2):123-129. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Kulkarni PD, Damle ND, Singh S, Yadav KS, Ghante MR, Bhaskar VH et al. Double-blind trial of solid lipid *Boswellia serrata* particles (SLBSP) vs. standardized *Boswellia serrata* gum extract (BSE) for osteoarthritis of knee. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(2). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Karlapudi V, Sunkara KB, Konda PR, Sarma KV, Rokkal MP Efficacy and Safety of Aflapin®, a Novel *Boswellia serrata* extract, in the treatment of osteoarthritis of the knee: a short-term 30-day randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Am Coll Nutr J Am Coll Nutr.* 2021:1-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Doğan Z, Saraçoğlu İ. [FFD Monografıları Bitkiler ve Etkileri: *Boswellia serrata*] Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2017. p. 171-183.