



## **HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS VE FİTOTERAPİDE KULLANIMI**

### **HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS AND USE IN PHYTOTHERAPY**

**Zeynep AÇIKGÖZ<sup>1</sup>, Semih BULUT<sup>1</sup>, Didem DELİORMAN ORHAN<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06330, Ankara, Türkiye

#### **ÖZ**

**Amaç:** Bu derlemede, *Harpagophytum procumbens* ile ilgili genel bilgi verilip analjezik ve antiinflamatuar aktiviteleri üzerinde yapılmış *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışma bulguları sunulacaktır.

**Sonuç ve Tartışma:** *H. procumbens* kökleri Güney Afrika'da geleneksel halk tıbbında, romatizma ve ağrı tedavisinde uzun yıllardan beridir kullanılmaktadır. Günümüzde, standardize edilmiş kök ekstraterinin (%1 harpagozit içerir) antiinflamatuar etkilere sahip olmasından dolayı osteoartrit hastalarında akılcı fitoterapi uygulamaları kapsamında kullanılmaktadır. Harpagozitin, nükleer faktör-kappa B'yi inhibe ederek lipopolisakkarit kaynaklı indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz-2 ekspresyonu üzerinde inhibisyon sağlayarak antiinflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca standardize ekstrater, kırıldak degridasyonunda anahtar rol oynayan matriks metalloproteinaz ve elastaz enzimlerini inhibe ederek kondroprotektif etkiler göstermektedir. Osteoartrit hastalarında minimum 2-3 ay kullanılması gerektiği önerilen ekstrenin, herhangi bir ciddi ilaç etkileşmesi oluşturmadığı da belirtilmektedir. Kanıta dayalı fitoterapi uygulamaları açısından; standardize *H. procumbens* kök ekstraterinin osteoartritli hastalarda kullanımı ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar mevcuttur ve çalışmalar devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fitoterapi, *Harpagophytum procumbens*, osteoartrit, şeytan pençesi

#### **ABSTRACT**

**Objective:** In this review, general information about *Harpagophytum procumbens* will be given and findings of *in vitro*, *in vivo* and clinical studies on analgesic and anti-inflammatory activities will be presented.

**Result and Discussion:** For many years, *H. procumbens* roots have been used to treat rheumatism and pain in traditional folk medicine in South Africa. Today, it is used within the scope of rational phytotherapy applications in osteoarthritis patients, since its standardized root extracts (containing 1% harpagozite) have anti-inflammatory effects. It has been found that harpagozite has an anti-inflammatory effect by inhibiting nuclear factor-kappa B, providing inhibition on the expression of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide

\* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Didem Deliorman Orhan  
**e-posta / e-mail:** didemdeliorman@gmail.com, **Tel. / Phone:** +90 312 202 3173

*synthase and cyclooxygenase-2. In addition, standardized extracts show chondroprotective effects by inhibiting matrix metalloproteinase and elastase enzymes, which play a key role in cartilage degradation. It is also stated that the extract, which should be used for a minimum of 2-3 months in patients with osteoarthritis, does not cause any serious drug interaction. In terms of evidence-based phytotherapy applications; there are clinical studies on the use of standardized H. procumbens root extracts in patients with osteoarthritis, and studies are ongoing.*

**Keywords:** Phytotherapy, *Harpagophytum procumbens*, osteoarthritis, devil's claw

## GİRİŞ

*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn. (Pedaliaceae), Güney Afrika'nın Kalahari Çölü bölgesinde yetişen, yaygın tıbbi kullanımı olan bir bitkidir [1]. Meyvesinin görünüşü nedeniyle şeytan pençesi olarak adlandırılan *H. procumbens* geleneksel tıpta, artrit ve romatizmal hastalıklarda antienflamatuvar özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır [2]. Günümüzde *H. procumbens*'in en sık kullanım alanı osteoartrittir [3].

Kronik hastalıklar arasında yer alan ve dejeneratif eklem hastalığı olarak tanımlanan osteoartrit, sinovyal eklem kıkırdaklarında bozulma, eklem yüzeyleri ve kenarlarında yeni kemik oluşumu ile karakterize kronik, non-enflamatuvar bir eklem hastalığıdır [4]. Radyolojik tanı ile erişkinlerin %33'üne, yaşlıların ise %90'ına osteoartrit teşhisi konulmaktadır [5]. Ağrı bu rahatsızlığın en yaygın semptomudur. Genel olarak; analjezikler, merkezi sinir sistemine veya periferik ağrı mekanizmalarına etki ederek, bilinci önemli ölçüde değiştirmeden ağrıyı hafifletir. Ağrının tedavisi için terapötik ilaçların etkinliği ve güvenliği sınırlıdır. Non-steroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) sıklıkla kullanılması; gastrointestinal lezyonlar, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi olumsuz etkilere neden olabilmektedir [1]. NSAİİ'lerin advers etkilerinin sıklıkla görülmesi nedeniyle alternatif arayışlara ilgi büyüktür [6]. *H. procumbens* ekstreleri, hem antienflamatuvar hem de analjezik etkileri sebebiyle bu arayışta ilgi odağı olmuştur. Bu derlemede, *H. procumbens* kök ekstrelerinin osteoartrit tedavisini desteklemek üzere analjezik ve antienflamatuvar aktiviteleri ile ilgili yapılmış *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar rapor edilecektir.

### Botanik özellikleri

Bitki Türkiye'de yetişmemektedir. En çok Güney yarımkürede Namibya, Botswana, Güney Afrika, Angola'da 15° ile 30° enlemler arasında ve daha az oranda Zambiya, Zimbabve ve Mozambik'te yetişmektedir. Genellikle, Kalahari Çölü'nün kırmızı kumlu toprakları gibi yıllık yağış miktarı düşük olan (150-500 mm/yıl) bölgelerde yetişmektedir [7].

*Harpagophytum procumbens* çok yıllık, yabani bir otsu bir bitkidir. Birçok içi boş dallara sahiptir ve sümüksü, yapışkan bir özsu yayan salgı tüyleri ile kaplıdır. Etli bir anaç kökten yayılan

sürünen bir gövdeye sahiptir. Yanal köklerinin üzerinden oluşan yumruları olan etli bir kazık köke sahiptir. Yumrular, 2 m derinliğe kadar inebilen kalıcı primer kökten filizlenir. Sekonder yumrular, 6 cm çapında ve 25 cm uzunluğunda olabilir. Yapraklar büyük ve kalp şeklindedir. Alternan dizilişli yapraklar mavi-grimsi yeşildir ve düzensiz olarak 3-5 loba ayrılmıştır. Çiçekler tüp şeklinde, sarı ve beyaz boğazı olan soluk pembe, kırmızı, mor renklidir. Korolla 25-40 mm çapındadır. Meyve etli bir tabaka ile çevrili odunsu bir iç kısma sahip olan sert bir kapsüldür, 7-20 cm. uzunluğunda, 6 cm. çapındadır. Meyveler, karakteristik olarak uzun, keskin, kısaç benzeri kancaları olan çıkıntılara ve ayrıca üst yüzeyde iki düz dikene sahiptir. Yaklaşık 50 adet siyah tohum içerir [8-11].

*H. procumbens*, Devil's Claw (şeytan pençesi) ismi ile bilinmektedir. Ayrıca bitkiye “Grapple plant, Harpago” isimleri de verilmiştir [12]. Bitkinin drog olarak kullanılan kısımları yumrulu sekonder kökleridir ve bu kısmı Avrupa Farmakopesi’nde “Harpagophyti radix” olarak bilinir [13].

#### **Kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar [13-16]**

- African Herbal Pharmacopoeia
- British Herbal Pharmacopoeia
- European Medicines Agency (EMA) Monografları
- European Pharmacopoeia
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) Monografları
- German Comission E
- State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) 2.0
- World Health Organization (WHO)

#### **Geleneksel Kullanımı**

Güney Afrika'daki yerli San ve Khoi halkı, *Harpagophytum procumbens* yumrularını yüzyıllardır ilaç olarak kullanmıştır. Ayrıca Bantu halkının geleneksel bilgi sistemlerinde de kullanımları kayıtlıdır. Watt ve Breyer-Brandwijk (1962) ve Van den Eynden ve arkadaşları (1992), San, Khoi, Bantu Halkı gibi, Afrika’da karışık kökenli topluluklarda bitkinin sekonder yumrularının kaynatılarak veya tentür, toz, özüt şeklinde çok çeşitli sağlık problemleri için kullanıldığını rapor etmiştir. *H. procumbens* Avrupalı bilim insanları tarafından, 1820'de toplanmış ve tanımlanmıştır. Ancak, daha sonra 1900'lerin başlarında G.H. Mehnert, Namibya'daki San ve Nama halklarından bitkinin geleneksel tıbbi kullanımını öğrenmiştir [8,17]. Daha sonra yumrular Almanya'ya götürülerek incelenmiştir. Yumrular 1962 yılından itibaren ihraç edilmeye başlanmış ve Almanya bu yumruları ithal etmiştir [17]. Artrit ve ağrı tedavisinde oral ve topikal kullanımlarına ek olarak, diğer

geleneksel kullanımları arasında; dispepsi, ateş, kan hastalıkları, idrar yolu enfeksiyonu, doğum sonrası ağrı, yara, ülser, çıban sayılabilir. Kuru, toz haline getirilmiş sekonder yumru, doğrudan bir yara sargısı olarak kullanılır; yara ve yanık iyileştirici merhem yapmak için hayvansal yağ veya vazelinlerle de karıştırılabilir [7].

### **Kimyasal Bileşimi**

Köklerde bulunan ana kimyasal bileşikler; iridoid glikozitleri, şekerler (özellikle tetrasakkarit, stakioz), triterpenoitler (oleanolik ve ursolik asit), fitosteroller (beta-sitosterol), aromatik asitler (kafeik, sinnamik ve klorojenik asitler) ve flavonoidlerdir (luteolin ve kemferol) [14].

Başlıca aktif bileşenleri iridoit glikozitleridir. Bunlar; harpagozit ve daha az miktarlarda harpagit ve prokumbittir. *Harpagophytum procumbens* %0.5-3.3 oranında total iridoit glikoziti içerir. Avrupa'daki standart ürünlerde minimum %1.2 harpagozit bulunması istenir [18]. 2002 yılında Boje ve 2003 yılında Munkombwe tarafından yapılan çalışmalarla yeni koaktif bileşenler tanımlanmıştır [19]. Sekonder yumru kökleri, primer yumru köklerden yaklaşık iki misli oranda harpagozit içermektedir [20].

*H. procumbens* kök ekstresinin antienflamatuvar etkisinden harpagozit sorumlu tutulsa da yapılan çalışmalar etkiyi açıklamak için harpagozitin tek başına yeterli olmadığını, etkinin diğer bileşiklerle harpagozitin sinerjistik etkileşiminden kaynaklandığını düşündürmektedir [18].

### **Standardizasyon**

ESCOP, köklerin yumruların en az %1.2 oranında harpagozit içermesi gerektiğini bildirir. Standardize ekstreler en az %2.2 total iridoit glikoziti veya %1 harpagozit içermelidir. Sulu ekstre veya çay genellikle %1.1 ila %3.6 arasında harpagozit içerir [20-22].

### **Antienflamatuvar ve Analjezik Aktivite Çalışmaları**

#### ***In vitro* çalışmalar**

İlk *in vitro* çalışma, *H. procumbens*'in belirgin antienflamatuvar/analjezik etkilerinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik bir araştırmadır. Whitehouse ve arkadaşları (1983) bu çalışmada, *H. procumbens*'in proenflamatuvar enzim olan siklooksijenazı (COX) inhibe etme özelliğini değerlendirmiştir. Bitkinin prostaglandin sentetaz aktivitesi üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur [23].

*H. procumbens* %80'lik etanolla hazırlanmış kök ekstresinin kalsiyum iyon kanallarını (A23187) uyardığında sisteinil lökotrien (Cys-LT), lökotrien (LTC4, LTD4, LTE4) ve tromboksan B2 (TXB2) sentezlerini baskıladığı kanıtlanmıştır. Çalışmalarda eikozanoid inhibisyonunun,

%80'lik etanollü ekstrenin harpagozit konsantrasyonuna bağlı olduğu ancak ekstre halinde kullanımının tek başına harpagozit kullanımından daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Artritte; bağ dokunun nötrofil elastaz tarafından bozulduğu görülmüştür [24]. 2003 yılında Boje ve arkadaşları tarafından yapılan *in vitro* çalışmada, *H. procumbens*'in doz bağımlı olarak insan lökosit elastazını inhibe ettiği gösterilmiştir [25].

Inaba ve arkadaşlarının 2010 yılında farelerin makrofaj RAW 264.7 hücreleri üzerinde yaptıkları *in vitro* çalışmada bitkinin yumru ekstresi, lipopolisakkarit (LPS) nedenli interlökin (IL-1 $\beta$ , IL-6) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. *H. procumbens*'in inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır [26].

Mevcut *in vitro* çalışma bulguları göz önüne alındığında, *H. procumbens*'in birçok proenflamatuvar bileşik üzerinde önemli etkileri olduğu açıktır. Bununla birlikte, *H. procumbens* için gözlenen antienflamatuvar/analjezik etkilerden sorumlu mekanizmalarının tam olarak açıklanmasına yardımcı olmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [27].

### ***In vivo ve ex vivo çalışmalar***

1992 yılında Lanhers ve arkadaşları, %1.8 harpagozit ihtiva eden standardize kuru *H. procumbens* ekstresinin (50, 100, 200 ve 400 mg/kg) ve harpagozitin (5 ve 10 mg/kg) analjezik aktivitesini fareler üzerinde yaptıkları bir çalışma ile test etmişlerdir. Asetil salisilik asit (68 mg/kg) ve morfin sülfat (1, 15 mg/kg) referans bileşik olarak kullanılmıştır. Hayvanlarda görülen kıvranma ve gerilme reflekslerine karşı en yüksek korumayı; ekstre 400 mg/kg (%78 koruma) dozda; harpagozit ise ağrı uyarımına karşı koruyucu etkiyi 10 mg/kg dozda (400 mg ekstredeki harpagozit miktarının iki misline eşdeğerdir) göstermiştir. Ayrıca intraperitoneal (i.p) yoldan uygulanan %1.5 harpagozit içeren %60'lık *H. procumbens* kuru etanol ekstresinin antinörojenik etkileri, sıcak plaka testi kullanılarak sıçanlarda incelenmiştir. Akut ve kronik tedavi sonrasında pençe çekme zamanındaki gecikmede artışlar görülmüştür. Yine farelerde zimosan nedenli artirit modelinde, 10 gün boyunca periton içine verilen 20 mg/kg dozda harpagozit; kıkırdak kaybı, kemik rezorpsiyonu ve sinovyal kavite içindeki hücre infiltrasyonunda histolojik skorlarda azalma oluşturmuştur [28].

Üçüncü ve arkadaşları (2015) deneysel romatoid artrit hayvan modelinde, hayvanlara oral olarak 30 gün boyunca *H. procumbens* ekstresi ile kombine bromelain ekstresi, glukozamin hidroklorür, kondroitin sülfat ve metilsülfonilmetan birlikte vermişlerdir. %3 harpagozit içeren ekstre, bu kombinasyonla kıkırdak yıkımını önlemiştir. Bu ajanların farmakolojik etki ilişkisi incelendiğinde, malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), 8-hidroksiguanin seviyelerini ve proenflamatuvar sitokin gen seviyelerini düşürerek ortaya çıkan oksidatif stres ve enflamasyonu baskıladıkları tespit edilmiştir [29].

Sağlıklı gönüllüler üzerinde 21 gün süren bir *ex vivo* deneme yapılmıştır. %3 iridoglukozit içeren *H. procumbens* ekstre kapsüllerinin (2000 mg/gün) kullanılmasından önce ve sonra eikosanoid üretimi ölçülmüştür. Ölçülen parametrelerin hiçbiri (Prostaglandin E2 (PGE2), TXB2, 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  ve lökotrien B4), *H. procumbens* tedavisinden sonra önemli ölçüde değişmemiştir. Bu bulgular, sağlıklı bireylerde tedavinin, COX veya 5-lipoksijenaz (5-LOX) yoluyla eikosanoid üretimini değiştiremediğini göstermiştir. %9 harpagozit içeren *H. procumbens* ekstresinin eikozanoidlerin sentezi üzerine olan etkisini incelemek amacıyla yapılan *ex vivo* başka bir çalışmada, 14 gün boyunca 600, 1200 ve 1800 mg/kg dozlarda *H. procumbens* ekstresi içeren tabletleri kullanan sağlıklı erkek hastalarda gün içerisinde çeşitli zamanlarda alınan kan örneklerinde bazal ve uyarılmış Cys-LT düzeyinde, 4. saatte %28 ve 8. saatte %58 azalma olduğu görülmüştür. Farmakokinetik araştırmalar, maksimum harpagozit seviyesinin 1.3 ile 2.5 saat sonra elde edildiğini ve serum harpagozit seviyeleri ile LT inhibisyonu arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sağlıklı erkeklerde bazal Cys-LT'deki bifazik azalma ile eikosanoid sentezinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca sıçanların mezengial hücrelerinde yapılan çalışmada, harpagozit konsantrasyonuna bağlı olarak nitrit ve indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) salınımının inhibe edilerek antienflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, *H. procumbens*'in proenflamatuvar sitokinleri ve COX-2 enzimini doğrudan inhibe ettiğini göstermiştir [30].

Bitkinin analjezik aktivitesini değerlendirmek için de çeşitli *in vivo* çalışmalar yapılmıştır. Mahomed ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada, *H. procumbens* kökünün sulu ekstresini 50-800 mg/kg dozlarda farelere intraperitoneal uygulandıktan sonra termal ve kimyasal nedenli ağrıya karşı belirgin bir analjezik etki gösterdiğini bildirmiştir [22]. *H. procumbens*'in sekonder yumrularından hazırlanmış olan sulu ekstre (50-800 mg/kg), farelerde termal olarak sıcak plaka yöntemi ve kimyasal olarak da asetik asit yöntemiyle nosiseptif ağrı uyarıcılarına karşı önemli analjezik etkiler üretmiştir. Ahmed ve arkadaşları tarafından (2005) yapılan çalışmada, farelere 400 mg/kg dozda sulu *H. procumbens* ekstresi intraperitoneal olarak verilmiş ve ağrı nedenli kıvrınma sayısının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [31]. Başka bir çalışmada *H. procumbens* ekstresinin, farelerde formalin testinde önemli antinosiseptif etkiler gösterdiği bildirilmiştir. 30-300 mg/kg'lık dozlarda tatbik edilen ekstre, farelerde formalin enjeksiyonu nedenli ağrıya; ağrı sürelerini doza bağlı bir şekilde azaltmıştır. Formalin enjeksiyonunun neden olduğu fare omuriliğindeki nitrit/nitrat içeriğindeki önemli artış *H. procumbens* ekstresi tarafından belirgin ölçüde azaltılmıştır [32]. Lim ve arkadaşları (2014), siyatik sinir ağrı modelinde sıçanlarda nöropatik ağrı, plantar insizyon modeli ile postoperatif ağrı oluşturmuştur. Daha sonra 300 mg/kg dozda *H. procumbens* etanol ekstresi 21 gün boyunca oral olarak verilmiştir, referans olarak intraperitoneal uygulama ile 30 mg/kg naproksen kullanılmıştır. Uygulamadan sonra elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde,

*H. procumbens* ekstrelerinin, sıçanlarda akut postoperatif ağrı ve kronik nöropatik ağrı durumunda potansiyel analjezik etki oluşturduğu görülmüştür [1]. Parenti ve arkadaşları (2015) 800 mg/kg dozda *H. procumbens* ekstresinin intraperitoneal uygulama ile sıçanlarda karragen nedenli ağrıyı önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir [33]. Yine aynı grup 2016 yılında sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan nöropatik ağrıda, *H. procumbens* ekstresi ve morfin kombinasyonunun oluşan şiddetli ağrıya karşı sinerjistik bir şekilde analjezi oluşturduğunu belirlemişlerdir [34].

### ***Klinik çalışmalar***

Kas-iskelet sistemi ağrılarının tedavisinde *H. procumbens* preparatlarının etkinliğini ve güvenliğini belirlemek amacıyla yapılan klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Çalışmaların tasarımı, kullanılan tedavi dozu ve kullanılan ekstraksiyon yöntemi açısından çeşitliliği, izlenen klinik koşullara ek olarak, doğrudan karşılaştırmaların yapılmasını zorlaştırmakta ve sonuç ölçümlerinin nicel değerlendirmesini engellemektedir. Bu faktörlere rağmen, klinik denemeler, bir tedavinin etkinliğini göstermenin en ikna edici aracı olarak kabul edilmektedir. *H. procumbens* denemelerinin birçoğunun farklı olmasına rağmen, bulguları tartışılabilir. Kalça ve dizlerinde osteoartrit, romatoid artikülasyon, bel ağrısı veya çeşitli kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastalar klinik çalışmalar için bitkinin etkisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [35].

Chrubasik ve arkadaşları (2003) yapmış oldukları derlemede, 20 klinik çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu 20 çalışmadan yalnızca 10 tanesi çift kör, randomize ve kontrollü çalışmadır. Kontrol grubu olarak 8 tanesinde plasebo ve 2 tanesinde NSAİİ (rofecoxib ve diacerein®) kullanılmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalardan biri *H. procumbens* preparatı olarak Doloteffin® ve NSAİİ olarak rofecoxib kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kişi sayısının azlığından kesin sonuçlara varılamamıştır. Diğer bir çalışma ise diacerein® kullanılarak yapılmıştır. *H. procumbens* ekstresi en az NSAİİ ilaç olan diacerein® kadar etkili olduğuna dair kanıt bulunmuştur. Günlük dozda en az 50 mg harpagozit içeren ürünlerin daha az miktarda harpagozit içeren ürünlere kıyasla daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır [36]. Gagnier ve arkadaşları (2004) 12 kişiden oluşan klinik çalışmada, diz ve kalça osteoartritinin tedavisinde günde 30 mg harpagozitten az harpagozit içeren *H. procumbens*'in etanollü kuru ekstresi için kanıtların sınırlığı olduğu sonucuna varmıştır. 60 mg harpagozit içeren *H. procumbens* tozu kullanımının omurga, kalça ve diz osteoartrinde iyileştirici etkisi oluşturduğu; günlük 100 mg harpagozit içeren *H. procumbens* sulu kuru ekstresinin kronik nonspesifik bel ağrısının akut alevlenmelerinin tedavisinde iyileştirici etkisinin olduğu; 60 mg harpagozit içeren *H. procumbens*'in sulu kuru ekstresinin kısa bir süre içinde kronik nonspesifik bel ağrısı tedavisinde 12.5 mg rofecoxib'e denk etki gösterdiği görülmüştür [37]. Brendler ve

arkadaşları (2006) yaptıkları derlemede *H. procumbens*'in dejeneratif eklem hastalığında, osteoartritte, bel ağrısında etkisinin kanıtlandığını; iştah açıcı ve sindirime yardımcı olma etkisinde ise kanıt olarak gösterilebilecek yeterli veri elde edilemediğini rapor etmiştir. Dejeneratif eklem hastalığı veya osteoartritle ilişkili kısa süreli ağrı yönetiminde kullanım ile ilgili olarak yazarlar *H. procumbens*'in ilaç tedavileri olan NSAİİ'ler kadar etkili olabileceğini beyan etmiştir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların birçoğu metodolojik olarak sınırlı olduğunu ve *H. procumbens*'in etkinliğini ve uzun vadeli güvenliğini belirlemek için 8-12 haftadan uzun süren ek araştırmalar yapılması gerektiğini belirtmek gerekir [38]. Gagnier ve arkadaşları (2007) yaptıkları çalışmada, günde 50 mg veya 100 mg standardize harpagozit içeren *H. procumbens* ekstresi kullanan hastalarda, ağrı tedavisinde günde 12.5 mg rofecoxib kullanan hasta grubunda görülen iyileşme parametrelerini gözlemlemişlerdir [39]. Gagnier'in 2010 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ise günde 50 mg ve 100 mg harpagozit içeren *H. procumbens* sulu kuru ekstresinin ağrıyı plasebodan daha fazla azalttığına dair güçlü kanıtlar bulunmuştur [40].

Tablo 1 ve 2'de *H. procumbens* üzerinde yapılan klinik çalışmalar ve sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *H. procumbens*'in sırt ağrısı üzerine etkisini göstermek için yapılan çalışmalar

Çalışma özellikleri	Katılımcı Sayısı (n)	Teşhis	Doz ve Süre	Sonuç	Kaynak
Randomize Çift kör Plasebo kontrollü	HP: n=54 Plasebo: n=55	Bel ağrısı (en az 6 ay süre ile)	50 mg harpagozit içeren 800 mg kurutulmuş sulu ekstre <i>tid</i> , 4 hafta	İki grup arasında fark yoktur	[41]
Açık prospektif çalışma	Grup J: n=51 Grup K: n=51	Bel ağrısı (en az 6 ay süre ile)	Grup J: 30 mg harpagozit içeren 600 mg sulu kuru ekstre, <i>tid</i> Grup K: Konvansiyonel tedavi, 6 hafta	İki grup arasında fark yoktur	[42]
Randomize Çift kör Plasebo kontrollü	HP 600 mg: n=65 HP 1200 mg: n=66 Plasebo: n=66	Bel ağrısı (en az 6 ay süre ile)	50 mg ya da 100 mg harpagozit içeren 600 mg ya da 1200 mg kurutulmuş sulu ekstre, 4 hafta	Her iki kontrol grubu da plasebo grubuna göre daha iyi yanıt vermiştir	[43]
Randomize Çift kör Plasebo kontrollü çalışma	HP: n=31 Plasebo: n=32	Kas gerginliği, bel ağrısı, omuz/boyun ağrısı	480 mg etanolü kuru HP ekstresi <i>bid</i> , 4 hafta	HP'nin etkisi plasebodan daha fazla gözlenmiştir	[44]
Açık Postmarketing çalışma	614 hasta	Dejeneratif kas iskelet sistemi semptomları	480 mg etanolü kuru ekstre, <i>bid</i> , 8 hafta	Hastaların %82.7'sinde iyileşme bildirilmiştir	[45]
Randomize Çift kör Pozitif kontrollü	HP: n=44 NSAİİ: n=44	Bel ağrısı (en az 6 ay süre ile)	2400 mg kurutulmuş sulu ekstre (60 mg harpagozit) Kontrol: 12.5 mg/gün Rofecoxib, 6 hafta	İki grup arasında fark yoktur	[46]
1 yıllık takip çalışması	HP: n=38 Rofecoxib: n=35	-	60 mg harpagozit içeren 2400 mg kurutulmuş sulu ekstre, 54 hafta	İki grup arasında fark yoktur	[47]
Randomize Aktif kontrollü tek merkezli çalışma	97 hasta	Spesifik olmayan bel ağrısı	Grup 1: 240 mg etanolü HP ekstresi <i>bid</i> Grup 2: 75 mg, <i>tid</i> , Diklofenak Grup 3: Günde 1 kere 12.5 mg Rofecoxib, 6 hafta	3 tedavide eşdeğer etkinlik görülmüştür	[48]

HP: *H. procumbens*, bid: günde 2 kere, tid: günde 3 kere



**Tablo 2.** Dejeneratif eklem hastalığı, osteoartrit ile ilgili ağrının semptomatik tedavisi

Çalışma özellikleri	Katılımcı Sayısı (n)	Teşhis	Doz ve Süre	Sonuç	Kaynak
Açık çalışma	43 hasta	Dejeneratif romatizma	250 mg HP kök tozları içeren kapsül 2 kapsül, tid, 60 gün	Ağrı şiddetinde belirgin bir düşüş ve eklem hareketliliğinde belirgin bir artış	[49]
Açık çalışma	553 hasta	Kronik kas-iskelet sistemi hastalığı	400 mg sulu kuru HP ekstresi kapsülü, tid, 4 hafta	Destekleyici olduğu görülmüştür	[50]
Açık çalışma	1026 hasta	Kas-iskelet sisteminin dejeneratif hastalığı	480 mg HP etanollü kuru ekstresi (%60 h/h) bid, 6 hafta	Destekleyici olduğu görülmüştür	[51]
Çift kör Randomize Çok merkezli çalışma	HP: n=62 Diacerein®: n=60	Osteoartrit	435 mg HP tozu içeren kapsül 2 kapsül, tid (57 mg harpagozit) Diacerein®: Günde 100 mg, 4 ay	HP'nin Diacerein®'den daha az etkili olduğu görülmüştür	[52]
Açık çalışma	675 hasta	Osteoartrit	480 mg HP etanollü kuru ekstre (%60 h/h), bid, 8 hafta	Destekleyici olduğu görülmüştür	[53]
Gözlemsel çalışma	583 hasta	Diz veya kalça artrozu	HP: 480 mg etanollü kuru ekstre (%60 h/h) bid, 6 hafta	Destekleyici olduğu görülmüştür	[54]
Çift kör Plasebo kontrollü çalışma	HP: n=24 Plasebo: n=22	Kalça osteoartriti	HP: 480 mg etanollü kuru ekstre (%60 h/h) içeren tablet, bid, 20 hafta	HP tedavisi, ibuprofen kullanım dozunu azaltmıştır	[55]
Açık çalışma, Çok merkezli gözlem çalışması	75 hasta	Kalça ve/veya diz osteoartriti	HP: Günde 50 mg harpagozite eşdeğer 2400 mg sulu kuru ekstre, 12 hafta	Tipik klinik bulgularda iyileşme gözlenmiştir	[56]
Açık çalışma	259 hasta	Artrit ve diğer romatizmal durumlar	HP: 480 mg etanollü kuru ekstre (%60 h/h) bid, 8 hafta	Destekleyici olduğu görülmüştür	[57]
Açık çalışma	114 hasta	Spesifik olmayan bel ağrısı veya diz/kalçada osteoartrit ağrısı	400 mg sulu kuru HP ekstresi, Günde 6 tablet (günlük doz 60 mg harpagozit), 54 hafta	Destekleyici olduğu görülmüştür	[58]

HP: *H. procumbens*, h/h: Hacim/hacim, bid: günde iki kere, tid: günde 3 kere

### Antienflamatuvar ve Kondroprotektif Etki Mekanizması

Harpagozit, nükleer faktör-kappa B'yi inhibe ederek LPS kaynaklı iNOS ve COX-2 ekspresyonunun da inhibisyonunu sağlayarak antienflamatuvar etki gösterir [59,60]. Bu mekanizmanın, COX-2, lökotrienler, TNF- $\alpha$  ve interlökin-1 (IL-1) gibi enflamatuvar mediatörlerin inhibisyonu yoluyla *H. procumbens*'in analjezik ve kıkırdak koruyucu etkisinden kısmen sorumlu olduğuna inanılmaktadır [61]. En iyi sonuçları veren araştırmalarda, günde 50-100 mg harpagozit içeren standardize *H. procumbens* sulu-alkollü ekstralarının kullanıldığı tespit edilmiştir [3].

Kondroprotektif etki için; COX-2, NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi enflamasyon mediyatörlerini inhibe etmektedir. Ayrıca kıkırdak degradasyonunda anahtar rol oynayan matriks metalloproteinaz (MMP) ve elastaz enzimlerini inhibe eder [52, 62].

Harpagozit, IL-1 $\beta$ 'ye cevap olarak aktivatör protein-1 aktivasyonunu inhibe eder. Böylece, IL-6 ve MMP-13 üretimleri inhibe olur. IL-1 $\beta$ 'nin uyardığı osteoartrit kondrositlerinde diğer sitokin/kemokinlerin ekspresyonunu da inhibe eder [63].

### **Endikasyonları ve Günlük Kullanım Dozları**

ESCOP, ağrılı osteoartrit tedavisinde her gün 2-5 g ham drog veya eşdeğer miktar ekstreyi önerir. Bel ağrısı için 4.5-9 g ham drog önerilir. 4.5-9 g ham drogdan hazırlanan ekstre günlük doz olarak kullanıldığında bel ağrısının alevlendiği zamanlarda doz bağımlı olarak etki gösterdiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle genel olarak osteoartrit ağrılarında ham ekstre dozunu 2-5 g ile sınırlamak için belirgin bir neden görünmemektedir [21].

EMA verilerine göre *H. procumbens*, eklem ağrılarının ve hafif sindirim bozukluklarının giderilmesi ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır. Osteoartrit hastalarında tavsiye edilen dozlarda 4 aya kadar kullanılır [20].

### **Gebelik ve Laktasyon Döneminde Kullanımı**

Yeterli veri olmadığından ve uterusu kasılmaya neden olabileceğinden gebelerin kullanması tavsiye edilmez. Ayrıca yeterli veri bulunmadığından laktasyon döneminde de kullanılması tavsiye edilmemektedir [20].

### **Çocuklarda ve Ergenlerde Kullanımı**

Yeterli veri yoktur.

### **Advers Etkileri**

Klinik çalışmalarda hafif ve seyrek olarak gastrointestinal belirtiler rapor edilmiştir [64]. Bu advers etkilerin ne kadar sıklıkla görülebileceği bilinmemektedir. Bildirilen yan etkiler, bugüne kadar çalışılmış olan doz aralığında, doza bağımlı olmaktan ziyade alerjiktir [19].

### **İlaç Etkileşimleri**

Bu zamana kadar *H. procumbens* için ciddi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir [20]. Ancak, *H. procumbens*'in farmakolojisi ve etki mekanizması nedeniyle bazı ilaçlarla etkileşimleri olabilir [3]. Kanıtlar *H. procumbens*'in bir COX-2 inhibitörü olduğunu göstermektedir. Bu inhibisyon, NSAİİ'ler veya antikoagülanlar gibi kanama riskini artıran ilaçlarla birlikte alındığında kanama riskini daha da artırabileceği şeklinde olabilir [59]. *H. procumbens* kan şekeri seviyesini düşürebilir bu sebeple bitkinin diğer hipoglisemik ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunması önerilmektedir [22].

*H. procumbens* mide asitliğini artırabilir ve bu nedenle mide asit salgısını azaltmak için kullanılan ilaçları etkileyebilir. *H. procumbens* kalp ritmini ve kasılma gücünü etkileyebilir, antiaritmik ilaç veya digoksin kullanan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir [38].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Romatizmal hastalıklar, insan hayatını zorlaştıran, hayat kalitesini düşüren rahatsızlıklardır. Bu hastalıkların en önemli bulgularından olan ağrı özellikle de kronik ağrı deneyimlerinin sık yaşanması kişilerin fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak iyi olma halini olumsuz yönde etkilemekte, işlevselliğinin bozulmasına, işgücünün düşmesine yol açmaktadır. Ağrıyı tedavi edebilmek için sağlık harcamalarında da ciddi artışlar olmaktadır. Ağrıyı dindirme insanların integratif tıbbi yönelim sebeplerinden biridir. Tıbbi bitkisel ürünlerin, koruyucu, günlük rahatsızlıkları iyileştirici, tedaviyi tamamlayıcı ve destekleyici olarak kullanılan en yaygın endikasyonları; eklem, iskelet, kas rahatsızlıklarıdır.

1800'lerden beri geleneksel kullanımı olan *H. procumbens*'in, NSAİİ'lere kıyasla azımsanamayacak derecede etkili olduğu görülmüştür. Advers etkilerinin görülme ihtimali ve şiddeti, NSAİİ'lere göre daha az olması ve uzun yıllardır kullanılıyor olması *H. procumbens*'i osteoartrit nedenli enflamasyon ve ağrı olgularında iyi bir alternatif olarak öne çıkarmaktadır.

Bu derlemede kullanılan literatürlerde sunulan bilimsel verilerden yola çıkılarak;

- ESCOP, *H. procumbens* köklerinin en az %1.2 oranında harpagozit içermesi gerektiğini bildirirken; standardize ekstreler en az %2.2 total iridoit glikoziti veya %1 harpagozit içermelidir. [20, 22]
- Antienflamatuvar etkiyi; harpagozitin nükleer faktör-kappa B'yi inhibe ederek LPS kaynaklı iNOS ve COX-2 ekspresyonu üzerinde inhibisyon oluşturarak gösterdiği tespit edilmiştir [59,60]
- Bu mekanizmanın, COX-2, lökotrienler, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi enflamatuvar mediatörlerinde inhibe edilmesini sağlayarak kök ekstrelerinin analjezik ve kıkırdak koruyucu etki göstermesine katkı verdiğine inanılmaktadır [61].
- Yine osteoartritte kıkırdak koruyucu etkileri için kıkırdak degradasyonunda anahtar rol oynayan MMP ve elastaz enzimlerini inhibe ettiği *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir [52, 62].

- Bu etkileri gösterebilmesi için standardize ekstrelerin 4 ay süre ile kullanılması gerekmektedir. Bu süre sonunda ara verilip 2 ay sonra tekrar kür uygulamasına devam edilmesi akılcı fitoterapi uygulamalarında önerilmektedir [20].

*H. procumbens* gibi geleneksel tıpta kullanılan bitkilere; osteoartrit hastalarında düşük yan etki oluşturmaları, klinik ve biyokimyasal fayda göstermeleri sebebiyle yönelim gün geçtikçe artmaktadır. Bu yönelim, histolojik değerlendirme de dahil olmak üzere daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Dejeneratif artropatilerin tamamlayıcı tedavisi olarak etkili bitkisel takviyelerin araştırılması karmaşık bir konudur ve çalışmanın düzeni ve protokollerin zorluğu nedeniyle günümüzde yeterli miktarda kaliteli çalışma yoktur. Mevcut araştırmalar bitki ekstrelerinin, hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisini veya artropatilerin ağırlaşmasını durdurup durdurmadığını tam anlamıyla değerlendirememiştir. Bu amaçla, daha uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır. Mevcut çalışmaların çoğu, sadece bitkisel tedavi nedenli semptomatik rahatlamanın değerlendirilmesine odaklanmıştır.

Avantajlarına rağmen, bitkisel tedavilerin ilaçlarla olan etkileşimleri, formülasyon sıkıntıları sebebiyle düşük biyoyararlanımları, standardizasyon eksikliği, ulusal ve uluslararası farklı yasal düzenlemeler nedeniyle dikkatle kullanılmaları gerekmektedir. Bitkisel tedavinin; osteoartrit ve romatoid artritin tedavi rehberlerinde yer alabilmesi için tıbbi bitki etkinliği, güvenliği ve etki mekanizmalarına ilişkin daha fazla kanıt gereklidir.

Günümüzde oldukça sık rastlanan osteoartrit semptomlarının rahatlatılmasında, bel ve eklem ağrılarında kanıta dayalı sonuçları sunabilmek için, *H. procumbens* preparatları üzerinde daha uzun süreli, yüksek dozlarda, daha fazla katılımcı ile kontrollü, randomize ve çift körlü tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Lim, D.W., Kim, J.G., Han, D., Kim Y.T. (2014). Analgesic effect of *Harpagophytum procumbens* on postoperative and neuropathic pain in rats. *Molecules*, 19(1), 1060-1068.
2. Serrano, A., Ros, G., Nieto, G. (2018). Bioactive compounds and extracts from traditional herbs and their potential anti-inflammatory health effects. *Medicines*, 5(3), 76.
3. Sanders, M., Grundmann, O. (2011). The use of glucosamine, devil's claw (*Harpagophytum procumbens*), and acupuncture as complementary and alternative treatments for osteoarthritis. *Alternative Medicine Review*, 16(3), 228.

4. Gümüő, K., Ünsal, A. (2014). Osteoartritli bireylerin günlük yaşam aktivitelerinin deęerlendirilmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20(3), 117-124.
5. Altındağ, Ö., Sırmatel, Ö., Tabur, H. (2006). Diz osteoartriti olan hastalarda Demografik özellikler ve klinik parametrelerle ilişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2), 62-66.
6. Moura, M.D.G., Lopes, L.C., Biavatti, M.W., Busse, J.W., Wang, L., Kennedy, S.A., Bhatnaga, N., Bergamaschi, C. (2016). Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: A systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 5(1), 86.
7. Stewart, K.M., Cole, D. (2005). The commercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum* spp.) in southern Africa: The devil's in the details. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(3), 225-236.
8. Mncwangi, N., Chen, W., Vermaak, I., Viljoen, A.M., Gericke, N. (2012). Devil's Claw- A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(3), 755-771.
9. Street, R.A., Prinsloo, G. (2012). Commercially important medicinal plants of South Africa: A review. Plant Production. Medicinal plants of South Africa. *Journal of Chemistry*, 2013, Article ID 205048, 16 pages.
10. Kemper, K.J. (2008). Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*). *The Longwood Herbal Task Force and The Center for Holistic Pediatric Education and Research*, 1-11.
11. Devil's claw production guideline. (2015). Directorate: plant production, Department of Agriculture, Forestry and Fisheries Republic of South Africa, November 2015, p. 2-3.
12. Rahimi, A., Razmkhah, K., Mehrnia, M., Mohamadnia, A., Sahebamee, H., Salehi, S., Akbari Asl, E., Tahmasebi, H., Shandiz, S.A.S., Davoudbeglou, F., Ghasemi, S., Ardalan, N., Ghanbari Kordkandi, Z. (2016). Molecular docking and binding study of harpagoside and harpagide as novel anti-inflammatory and antianalgesic compound from *Harpagophytum procumbens* based on their interactions with COX-2 enzyme. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(3), 227-231.
13. Monograph. (2002). In *Harpagophyti radix* of the European Pharmacopoeia, 4th ed., supplement 4.3, Stuttgart, 2002.
14. Foundational Medicine Review site. Retrieved March 26, 2019, from <https://www.foundationalmedicinereview.com/blog/resource/harpagophytum-procumbens-devils-claw/>
15. Kriukova, A.I., Vladymyrova, I.M., Gubar, S.M., Kotov, A.G., Kotova, E.E. (2018). Question introduction to the State Pharmacopoeia of Ukraine monograph «Devil's claw root». *Upravlinná, Ekonomika ta Zabezpečenná Akosti v Farmacii*, 1(53), 6-12.
16. Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (2009). *Stockley's herbal medicines interactions*, Pharmaceutical Press, London, p. 165.

17. Raimondo, D., Newton, D., Fell, C., Donaldson, J.S., Dickson, B. (2005). Devil's claw, *Harpagophytum* spp. in South Africa: Conservation and livelihoods issues. *Traffic Bulletin*, 20(3), 98-112.
18. Anauate, M.C., Torres, L.M., de Mello, S.B.V. (2010). Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* DC (Devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. *Phytotherapy Research*, 24(9), 1365-1369.
19. Chrubasik, S. (2004). Addendum to the Escop monograph on *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine*, 11(7-8), 691-695.
20. European Medicines Agency site. (1995). Retrieved March 26, 2019, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf)
21. Anonymous. (2003). *Harpagophyti radix*. In ESCOP monographs. Thieme Press Stuttgart, New York, pp. 233-240.
22. Mahomed, I.M., Ojewole, J.A. (2004). Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytotherapy Research*, 18(12), 982-989.
23. Whitehouse, L.W., Znamirowska, M., Paul, C.J. (1983). Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. *Canadian Medical Association Journal*, 129(3), 249-251.
24. Loew, D., Möllerfeld, J., Schrödter, A., Puttkammer, S., Kaszkin, M. (2001). Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis *in vitro* and *ex vivo*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(5), 356-364.
25. Boje, K., Lechtenberg, M., Nahrstedt, A. (2003). New and known iridoid-and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their *in vitro* inhibition of human leukocyte elastase. *Planta Medica*, 69(9), 820-825.
26. Inaba, K., Murata, K., Naruto, S., Matsuda, H. (2010). Inhibitory effects of Devil's claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *Journal of Natural Medicines*, 64(2), 219-222.
27. McGregor, G., Fiebich, B., Wartenberg, A., Brien, S., Lewith, G., Wegener, T. (2005). Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): An anti-inflammatory herb with therapeutic potential. *Phytochemistry Reviews*, 4(1), 47-53.
28. Lanhers, M. C., Fleurentin, J., Mortier, F., Vinche, A., Younos, C. (1992). Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Medica*, 58(2), 117-123.
29. Ucuncu, Y., Celik, N., Ozturk, C., Turkoglu, M., Cetin, N., Kockara, N., Sener, E., Dundar, C., Arslan, A., Dogan, H., Kurt, N., Suleyman, H. (2015). Chondroprotective effects of a new glucosamine combination in rats: gene expression, biochemical and histopathological evaluation. *Life Sciences*, 130, 31-37.

30. Moussard, C., Alber, D., Toubin, M.M., Thevenon, N., Henry, J.C. (1992). A drug used in traditional medicine, *Harpagophytum procumbens*: no evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 46(4), 283-286.
31. Ahmed, M.I., Afifi, M.I., Younos, I.H. (2005). *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw): A possible natural anti-inflammatory agent (An experimental study). *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 4(1), 54-63.
32. Uchida, S., Hirai, K., Hatanaka, J., Hanato, J., Umegaki, K., Yamada, S. (2008). Antinociceptive effects of St. John's Wort, *Harpagophytum procumbens* extract and grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 31(2), 240-245.
33. Parenti, C., Aricò, G., Chiechio, S., Di Benedetto, G., Parenti, R., Scoto, G. (2015). Involvement of the heme-oxygenase pathway in the antiallodynic and antihyperalgesic activity of *Harpagophytum procumbens* in rats. *Molecules*, 20(9), 16758-16769.
34. Parenti, C., Aricò, G., Pennisi, M., Venditti, A., Scoto, G.M. (2016). *Harpagophytum procumbens* extract potentiates morphine antinociception in neuropathic rats. *Natural Product Research*, 30(11), 1248-1255.
35. Grant, L., McBean, D.E., Fyfe, L., Warnock, A.M. (2007). A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytotherapy Research*, 21(3), 199-209.
36. Chrubasik, S., Conradt, C., Black, A. (2003). The quality of clinical trials with *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine*, 10(6-7), 613-623.
37. Gagnier, J.J., Chrubasik, S., Manheimer, E. (2004). *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4(1), 13.
38. Brendler, T., Gruenwald, J., Ulbricht, C., Basch, E. (2006). Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC) an evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 6(1), 89-126.
39. Gagnier, J.J., van Tulder, M.W., Berman, B., Bombardier, C. (2007). Herbal medicine for low back pain: A cochrane review. *Spine*, 32(1), 82-92.
40. Gagnier, J.J. (2010). Evidence based review of natural health products for non-specific low back pain. *The Open Pain Journal*, 3(1), 52-59.
41. Chrubasik, S., Zimpfer, C.H., Schütt, U., Ziegler, R. (1996). Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine*, 3(1), 1-10.
42. Chrubasik, S. (1997). Teufelskrallenwurzelextrakt, klinisch geprüfte wirksamkeit bei akuten rüschmerzen. *Der Allgemeinarzt*, 19, 564-568.

43. Chrubasik, S., Junck, H., Breitschwerdt, H., Conradt, C., Zappe, H. (1999). Effectiveness of *Harpagophytum* extract ws 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *European Journal of Anaesthesiology*, 16(2), 118-129.
44. Göbel, H., Heinze, A., Ingwersen, M., Niederberger, U., Gerber, D. (2001). Harpagophytum-extrakt Li 174 (teufelskralle) bei der behandlung unspezifischer rüchenschmerzen. *Schmerz*, 15(1), 10-18.
45. Kloker, B., Flammersfeld, L., (2003). Rheumatherapie mit teufelskrallenwurzel-trockenextrakt-eine multizentrische studie. *Ärztzeitsch Naturheilverfahren*, 44(2), 108-111.
46. Chrubasik, S., Model, A., Black, A., Pollak, S. (2003). A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin® and Vioxx® in the treatment of low back pain. *Rheumatology*, 42(1), 141-148.
47. Chrubasik, S., Kunzel, O., Thanner, J., Conradt, C., Black, A. (2005). A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. *Phytomedicine*, 12(1-2), 1-9.
48. Lienert, A., Ruetten, S., Kuhn, M., Wartenberg-Demand, A. (2005). A randomised, active-controlled, monocentric study of the herbal drug, Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) (ALLYA® tablets), Voltaren® and Vioxx® indicates equal efficacy in the treatment of patients with unspecific lumbar pain. Meeting abstract. 54. Jahrestagung der Norddeutschen Orthopädenvereinigung e.v. Hamburg 2005, 616-618.
49. Pinget, M., Lecomte, A. (1997). Die wirkung der ‘*Harpagophytum arkocaps*‘ bei degenerativem rheuma. *Naturheilpraxis*, 50, 267-269.
50. Müller, B., Deitelhoff, P., Petrowicz, O. (2000). *Harpagophytum procumbens* ist effizient bei degenerativen erkrankungen des bewegungsapparates. *Natura Medicine*, 8, 21-29.
51. Engel S. (2000). Rivoltan (Li 174) zur behandlung von patienten mit degenerativen erkrankungen des bewegungsapparates. *Deutsche Apothekar Zeitung*, 140, 1369.
52. Chantre, P., Cappelaere, A., Leblan, D., Guedon, D., Vandermander, J., Fournie, B. (2000). Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*, 7(3), 177-183.
53. Ribbat, J.M., Schakau, D. (2001). Behandlung chronisch aktivierter Schmerzen am Bewegungsapparat. *Natura Medicine*, 16, 23-30.
54. Schendel, U.M. (2001). Arthrose-Therapie: verträglich geht es auch. *Der Kassenarzt*, 29/30, 36-39.
55. Frerick, H., Biller, A., Schmidt, U. (2001). A treatment schedule for coxarthrosis: A double-blind study with Devil's claw. *Der Kassenarzt*, 5, 34-41.



56. Wegener, T., Lüpke, N.P. (2003). Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytotherapy Research*, 17(10), 1165-1172.
57. Warnock, M., McBean, D., Suter, A., Tan, J., Whittaker, P. (2007). Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytotherapy Research*, 21(12), 1228-1233.
58. Chrubasik, S., Chrubasik, C., Künzel, O., Black, A. (2007). Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin®. *Phytomedicine*, 14(6), 371-376.
59. Huang, T.H.W., Tran, V.H., Duke, R.K., Tan, S., Chrubasik, S., Roufogalis, B.D., Duke, C.C. (2006). Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2), 149-155.
60. Kaszkin, M., Beck, K.F., Koch, E., Erdelmeier, C., Kusch, S., Pfeilschifter, J., Loew, D. (2004). Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine*, 11(7-8), 585-595.
61. Chrubasik, J.E., Lindhorst, E., Neumann, E., Gerlach, U., Faller-Marquardt, M., Torda, T., Müller-Ladner, U., Chrubasik, S. (2006). Potential molecular basis of the chondroprotective effect of *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine*, 13(8), 598-600.
62. Chrubasik, S., Thanner, J., Künzel, O., Conradt, C., Black, A., Pollak, S. (2002). Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract Doloteffin® in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine*, 9(3), 181-194.
63. Haseeb, A., Ansari, M.Y., Haqqi, T.M. (2017). Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*, 35(2), 311-320.
64. Brien, S., Lewith, G.T., McGregor, G. (2006). Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 12(10), 981-993.