

The Role of *Benjakul* in Knee Osteoarthritis Treatment: A Perspective through the Influence of Innate Body Elements

Chitrada Kongkham^{*}, Piya Pinsornsak[†], Puritat Kanokkangsadal^{‡,§}, Nichamon Mukkasombut^{‡,§}, Sunita Makchuchit[§], Pranporn Kuropakornpong[§], Parita Thongya[¶], Kanjana Keadtup[#], Sittichoke Prasarn^{**}, Adisorn Kongkham^{††}, Somsak kreechai^{‡‡}, Neal M. Davies^{§§}, Arunporn Itharat^{‡,§,¶}

^{*} Program in Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani Province 12120, Thailand

[†] Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani Province 12120, Thailand

[‡] Department of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani Province 12120, Thailand

[§] Center of Excellence in Applied Thai Traditional Medicine Research (CEATMR), Faculty of Medicine, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani Province 12120, Thailand

[¶] Dan Sai Crown Prince Hospital, Dan Sai Subdistrict, Dan Sai District, Loei 42120, Thailand

[#] Ban Sai Dong Yang Subdistrict Health Promoting Hospital, Ban Sai Dong Yang Subdistrict, Thap Khlo District, Phichit 66150, Thailand

^{**} Phonthong Hospital, Sanokkhae Subdistrict, Phonthong District, Roi Et 45110, Thailand

^{††} Department of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Mahasarakham 44000, Thailand

^{‡‡} Thai Traditional and Complimentary Medicine Hospital, Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry Public Health, Klong Mahanak, Pomprapsatruphai, Bangkok 10100, Thailand

^{§§} Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

^{¶¶} Corresponding author: iarunporn@yahoo.com

Abstract

Introduction and Objective: *Benjakul* (BJK), a traditional Thai remedy, shows potential in treating knee osteoarthritis particularly in the elderly due to its anti-inflammatory, analgesic, and circulation-boosting properties. In Thai traditional medicine, disease is caused by imbalances among the four Innate Body Elements (IBE): earth, water, wind, and fire, which influence both presentation of diseases and treatment response. However, limited research has explored the association between IBE types and treatment outcomes in osteoarthritis. This study aims to compare the efficacy of BJK in relieving knee pain among osteoarthritis patients, grouped according to their dominant IBE type.

Methods: A multicenter clinical trial was conducted at four Thai hospitals, 170 participants aged 50–80 years diagnosed with knee osteoarthritis (Kellgren and Lawrence grade 1–3) by orthopedists, with pain score ≥ 3 and BMI ≤ 32 kg/m². Participants received 100 mg BJK extract capsules three times daily after meals for 28 days, along with omeprazole for gastric protection. The extract was prepared according to the Thai Herbal Pharmacopoeia and contained equal parts *Piper retrofractum*, *Piper sarmentosum*, *Piper interruptum*, *Plumbago indica*, and *Zingiber officinale*, extracted with 95% ethanol and encapsulated under quality control. The 500 mg capsules each contain

100 mg of the BJK extract. The results were assessed using the Visual Analogue Scale (VAS), the 40 m Fast-Paced Walk Test (40 mFPWT), the Timed Up and Go Test (TUG), the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) and the assessment of global improvement in efficacy. Liver and kidney function tests were also performed for safety testing. Participants were categorized into four IBE types based on their date of birth, according to the principles of the birth elemental in *Prathom-Jinda* scripture. Descriptive statistics summarized the characteristics of the sample, while chi-square tests analyzed categorical data. One-way analysis of variance (ANOVA) for normally distributed data was used for between-group comparisons, and paired-samples *t*-tests were used for within-group comparisons. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results: Of the 151 participants who completed the study, 23.8% were assigned to the fire IBE, 33.8% to the wind IBE, and 21.2% each to the water IBE and earth IBE. After taking BJK extract capsules for 28 days together with omeprazole, all groups showed a significant reduction in VAS pain scores ($p < 0.001$). The 40m Fast-Paced Walk Test showed a slight improvement, with significance only in the earth group ($p < 0.001$). TUG times improved significantly in the fire, wind and earth groups ($p < 0.001$) and moderately in the water group ($p < 0.05$). KOOS scores improved in several dimensions: The fire, wind and water groups improved in all domains ($p < 0.05$), while the earth group improved in daily activities, sports/recreation, and quality of life ($p < 0.05$). The overall efficacy was 87.5% in the fire, wind and water group and 75% in the earth group, with the wind group showing the highest efficacy. The earth element group showed a lower response to treatment, possibly due to a higher BMI, which is consistent with the traditional theory that earth element individuals tend to have a larger physique and higher weight factors that contribute to osteoarthritis. At the end of the study, 43% of participants rated their condition as moderately better, with the water group having the highest mean score (2.69/4), followed by the wind group (2.31/4). No adverse changes in liver or kidney function were observed.

Discussion: The highest number of participants were classified as wind element, followed by fire element. This is consistent with Thai traditional medicine's view that knee osteoarthritis (*Lom-Chap-Pong-Haeng-Khou*) is caused by an imbalance of wind (*Lom*). The warming properties of BJK help to dispel wind, stimulate fire, improve circulation and restore element balance, resulting in reduced pain, inflammation and improved joint function. The biological mechanism, supported by previous studies, involves the activation of heat-sensitive receptors that desensitize pain pathways while modulating inflammatory responses – particularly effective in people suffering from wind elements. Post-treatment results showed significant improvements in pain, mobility and balance (as indicated by the TUG test and KOOS scores) attributable to BJK's anti-inflammatory agents, including piperine, 6-gingerol, 6-shogaol and plumbagin. The warming properties of the BJK extract effectively relieved blockage of wind movement in knee osteoarthritis, resulting in pain relief and improved joint function. BJK was well tolerated and had no adverse effects on liver or kidney function.

Conclusions and Recommendation: BJK extract (100 mg, three times daily with omeprazole) is effective in relieving the pain of knee osteoarthritis and is safe to use. Although the differences between the IBE groups were minimal, the wind and water groups showed slightly better results than the earth group. The improved efficacy of treatment outcomes may be important information for considering the use of hot herbal medicine formulas for pain relief based on the theory of wind element disease in traditional Thai medicine. Controlling weight and incorporating knee exercises, which are part of the treatment for knee osteoarthritis, may improve treatment efficacy and adherence. Further studies with larger samples and standard drug comparisons are recommended.

Key words: *Benjakul*, knee osteoarthritis treatment, Innate Body Elements (IBE), Thai herbal medicine, analgesic herbal recipe

บทบาทของเบญจกูลในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม: มุมมองอิทธิพลจากธาตุเจ้าเรือน

จิตรลดา คงคำ*, ปิยะ ปันศรีศักดิ์†, ภูริทัต กนกกังสดาล‡§, นิขมน मुखสมบัติ‡§, สุนิตา มากชูชิต§, ปรานพร คุโรปกรณ์พงษ์§, ภริตา ทองยา¶, กาญจนา เกิดรูป#, สิทธิโชค ปรามสาร**, อติสรณ์ คงคำ††, สมศักดิ์ กรีชัย‡‡, นีล เอ็ม เดวีส์§§, อรุณพร อิฐรัตน์‡‡§¶

* หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

† ภาควิชาศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

‡ สถานการณ์แพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

§ ศูนย์แห่งความเป็นเลิศทางวิชาการด้านการแพทย์แผนไทยประยุกต์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

¶ โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชด่านซ้าย ตำบลด่านซ้าย อำเภอด่านซ้าย จังหวัดเลย 42120

โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านสายดงยาง ตำบลบ้านสายดงยาง อำเภอทับคล้อ จังหวัดพิจิตร 66150

** โรงพยาบาลโพหนอง ตำบลสระนกแก้ว อำเภอโพหนอง จังหวัดร้อยเอ็ด 45110

†† สาขาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44000

‡‡ ศูนย์การแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข แขวงคลองมอหานา เขตป้อมปราบศัตรูพ่าย กรุงเทพมหานคร 10100

§§ คณะเภสัชศาสตร์และวิทยาศาสตร์เภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอัลเบอร์ตา เอ็ดมันตัน อัลเบอร์ตา ประเทศแคนาดา

¶¶ ผู้รับผิดชอบบทความ: iarunporn@yahoo.com

บทคัดย่อ

บทนำและวัตถุประสงค์: เบญจกูลเป็นตำรับยาสมุนไพรไทยที่มีผลการศึกษาศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลที่ดีในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อย โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ เนื่องจากเบญจกูลได้รับการศึกษาว่ามีฤทธิ์ด้านการอักเสบ แก้ปวด และกระตุ้นระบบหมุนเวียนภายในร่างกายได้เป็นอย่างดี การแพทย์แผนไทยมีแนวคิดว่าโรคภัยไข้เจ็บมักเกี่ยวข้องกับความไม่สมดุลของธาตุเจ้าเรือนทั้งสี่ ได้แก่ ธาตุดิน ธาตุน้ำ ธาตุลม และธาตุไฟ ซึ่งมีอิทธิพลอย่างมากต่อการแสดงออกของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังขาดข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของธาตุเจ้าเรือนกับผลลัพธ์การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมของเบญจกูล การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของสารสกัดตำรับยาเบญจกูลในการบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีธาตุเจ้าเรือนต่างกัน

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการวิจัยทางคลินิกแบบพหุสถาบัน ดำเนินการในโรงพยาบาล 4 แห่งในประเทศไทย ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 170 คน มีอายุ 50–80 ปี ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ว่าเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมระดับ 1–3 ตามเกณฑ์ของโรคข้อเข่าเสื่อม (Kellgren and Lawrence) มีคะแนนความเจ็บปวด ≥ 3 และค่าดัชนีมวลกาย $\leq 32 \text{ kg/m}^2$ ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับแคลซูลสารสกัดเบญจกูลขนาด 100 mg วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เป็นระยะเวลา 28 วัน ร่วมกับยา omeprazole เพื่อป้องกันผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร สารสกัดเบญจกูลเตรียมโดยอ้างอิงตำรับยาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร ประกอบด้วย ดีปลี ข่าพลู สะค้าน เจตมูลเพลิงแดง และจิงในสัดส่วนที่เท่ากัน สกัดด้วยเอทานอล 95% และผ่านการควบคุมคุณภาพของยาแคลซูลตามเกณฑ์มาตรฐานในรูปแบบแคลซูลขนาด 500 mg มีสารสกัดเบญจกูล 100 mg/capsule ประเมินผลของสารสกัดโดยใช้ Visual Analogue Scale (VAS), the 40 m Fast-Paced Walk Test (40 mFPWT), the Timed Up and Go Test (TUG), แบบประเมิน the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) และมีการประเมินผลภาพรวม รวมถึงการติดตามความปลอดภัยจากการทำงานของตับ และไต ในการวิเคราะห์ผลการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่มธาตุเจ้าเรือนตามวันเกิดตามหลักการธาตุกำเนิดของกัมภีร์ประถมจินดา ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ใช้การทดสอบไคสแควร์วิเคราะห์ข้อมูลนามบัญญัติ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ one-way ANOVA สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงปกติ และการเปรียบเทียบภายในกลุ่มใช้สถิติ paired samples *t*-tests คำนัยสำคัญทางสถิติกำหนดที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา: จากผู้เข้าร่วมวิจัย 151 คนที่เข้าร่วมจนเสร็จสิ้นการศึกษา พบว่า 23.8% อยู่ในกลุ่มธาตุไฟ, 33.8% ในกลุ่มธาตุลม, และ 21.2% ในกลุ่มธาตุน้ำและธาตุดินตามลำดับ หลังจากได้รับแคลซูลสารสกัดเบญจกูล 28 วัน ร่วมกับยา omeprazole พบว่าคะแนน VAS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทุกกลุ่ม ($p < 0.001$) ผลทดสอบ 40mFPWT พบมีค่าดีขึ้นเล็กน้อย และมีเพียงธาตุดินพบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เวลาในการทดสอบ TUG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มธาตุไฟ ธาตุลม และธาตุดิน ($p < 0.001$) และกลุ่มธาตุน้ำ ($p < 0.05$) คะแนน KOOS แสดงผลที่ดีขึ้นในหลายมิติ โดยกลุ่มธาตุไฟ ธาตุลม และธาตุน้ำ พบมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในทุกพารามิเตอร์ ($p < 0.05$) ในขณะที่กลุ่มธาตุดินแสดงผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกิจกรรมชีวิตประจำวัน กีฬานันทนาการ และคุณภาพชีวิต ($p < 0.05$) ประสิทธิภาพโดยรวมเมื่อพิจารณาจากทุกพารามิเตอร์ที่พบว่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ คือ 87.5% ในกลุ่มธาตุไฟ ธาตุลม และธาตุน้ำ และ 75% ในกลุ่มธาตุดิน โดยธาตุลมแสดงประสิทธิภาพสูงที่สุด ในขณะที่กลุ่มธาตุดินแสดงการตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่าธาตุอื่น อาจเนื่องมาจากมีดัชนีมวลกายสูงกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งสอดคล้องกับทฤษฎีแพทย์แผนไทยที่ระบุว่าผู้มีธาตุเจ้าเรือนดินมักมีร่างกายสูงใหญ่ กระดูกใหญ่ และน้ำหนักมาก ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งของโรคข้อเข่าเสื่อม เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ประเมินว่าการรักษาดีขึ้นปานกลาง 43.0% โดยกลุ่มธาตุน้ำมีคะแนนเฉลี่ยสูงสุด (2.69/4) ตามด้วยกลุ่มธาตุลม (2.31/4) รวมทั้งการใช้เบญจกูลไม่พบผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับหรือไตในทุกกลุ่มธาตุเจ้าเรือน

อภิปรายผล: ผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในกลุ่มธาตุลมมากที่สุด ตามด้วยธาตุไฟ ซึ่งสอดคล้องกับมุมมองการแพทย์แผนไทยที่เชื่อมโยงโรคข้อเข่าเสื่อม (ลมจับโป่งแห้งเข่า) กับความไม่สมดุลของธาตุลม ฤทธิ์ร้อนของเบญจกูลช่วยขับลมกระตุ้นธาตุไฟ ปรับปรุงการไหลเวียนโลหิต และฟื้นฟูสมดุลของธาตุ ส่งผลให้ลดอาการปวด การอักเสบ และปรับปรุงการทำงานของข้อ กลไกดังกล่าวได้รับการยืนยันจากงานวิจัยที่ผ่านมา โดยเกี่ยวข้องกับกลไกกระตุ้นตัวรับความร้อนซึ่งช่วยลดความไวของเส้นทางการเจ็บปวด พร้อมกับตอบสนองต่อการอักเสบ ซึ่งแสดงประสิทธิภาพที่ดีโดยเฉพาะในผู้ที่อยู่ในกลุ่มธาตุลม ผลการศึกษาแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรค ทำให้อาการปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงช่วยเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหว และลดการอักเสบ ทำให้ข้อเข่ามีความมั่นคงขึ้นจากผลการทดสอบ TUG ซึ่งเป็นการทดสอบการทรงตัวและความเสี่ยงต่อการล้ม และคะแนน KOOS ซึ่งเกิดจากสารต้านการอักเสบในเบญจกูล ได้แก่ piperine, 6-gingerol, 6-shogaol และ plumbagin ฤทธิ์ร้อนของสารสกัดเบญจกูลช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของธาตุลมในโรคข้อเข่าเสื่อม ช่วยลดความเจ็บปวดและเพิ่มการทำงานของข้อเข่า จากการศึกษาครั้งนี้แคลซูลสารสกัดเบญจกูลมีผลต่อการรักษาได้ดี มีความปลอดภัย ไม่มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับหรือไต

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ: แคลซูลสารสกัดเบญจกูล (100 mg วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร ร่วมกับยา omeprazole) สามารถลดอาการปวด และมีความปลอดภัยในการใช้เป็นทางเลือกในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม แม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมากระหว่างกลุ่มธาตุเจ้าเรือนทั้ง 4 กลุ่ม แต่กลุ่มธาตุลมและธาตุน้ำก็แสดงแนวโน้มที่ดีกว่ากลุ่มธาตุดิน ประสิทธิภาพที่ดีขึ้นของผลการรักษาอาจเป็นข้อมูลประกอบในการพิจารณาใช้ตัวรับยาสมุนไพรฤทธิ์ร้อนในการลดอาการปวดที่มีทฤษฎีของการเกิดโรคจากธาตุลมทางการแพทย์แผนไทยได้ การควบคุมน้ำหนักและการทำกายบริหารซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น และมีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นยามาตรฐาน

คำสำคัญ: เบญจกูล, การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม, ธาตุเจ้าเรือน, ยาสมุนไพรไทย, ตัวรับยาแก้ปวด

Introduction

Osteoarthritis is common among older adults, affecting around 2.2 million people, or one in every four individuals. The knee joint is particularly vulnerable to injuries, infections, and degenerative changes, making knee osteoarthritis a significant health issue^[1]. This condition is especially concerning in aging societies, such as Thailand, which is transitioning into a super-aging society^[2-4]. Treatment strategies for osteoarthritis usually start with non-pharmacological approaches such as exercise, rest and weight control to relieve symptoms and improve joint function. If lifestyle changes are not sufficient, pharmacologic interventions may be considered^[5]. Integrating herbal medicine into patient care is an attractive option if it is shown to be effective and safe for the individual.

Benjakul (BJK), a traditional Thai remedy, has been included in Thailand's National List of Essential Medicines (NLEM). It consists of five herbs: *Piper retrofractum* Vahl (*Dee-Plee*), *Piper sarmentosum* Roxb. (*Chaa-Ploo*), *Piper interruptum* Opiz (*Sa-Kaan*), *Plumbago indica* L. (*Jayt-Ta-Moon-Plerng-Daeng*), and *Zingiber officinale* Roscoe. (*Khing*)^[6]. Each herb represents certain elemental properties. More specifically, each herb represents an element:

earth, water, wind, fire and ether, in that order. BJK has hot properties, which are described in traditional Thai medicine as the ability to rebalance the elements of the body^[7]. In addition, it has been used as an adaptogenic agent to treat cancer patients of individuals with cell lung cancer^[8]. Studies have also confirmed the effectiveness of BJK in relieving pain and treating inflammation, highlighting its potential therapeutic benefits. BJK extract has been shown to possess robust anti-inflammatory properties, inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6, and suppressing PGE₂ production in vivo. In addition, BJK exhibit high anti-inflammatory activity without causing toxicity to skin cells^[9-11]. In patients with osteoarthritis, oral administration of BJK extract at a daily dosage of 300 mg showed clinical efficacy comparable to diclofenac. In particular, the extract relieved pain, improved walking ability and overall alleviated the same symptoms as diclofenac, without significant adverse effects on kidney and liver function^[12-13].

Overall, these results indicate that BJK has considerable potential as a therapeutic herbal medicine for managing pain and inflammation in knee osteoarthritis^[13]. Thai traditional medicine focuses on balancing the

four elements: earth, water, wind, and fire, to maintain optimal health. Imbalances in one element affect the others, leading to abnormal symptoms or disease. Restoring balance among the elements and returning them to their normal function facilitates disease treatment. Furthermore, everyone is born with a unique set of Innate Body Elements (IBE), known as *Dhatu-Chao-Ruean* in Thai. The IBE can be identified through a retroactive calculation based on the lunar day-month, and year of birth^[14]. The IBE influences unique personalities, physical traits, and mental states based on elemental factors. This categorization provides a framework for promoting optimal health and addressing health issues caused by elemental imbalances. However, determining the IBE can be limiting for premature births, late births, or cesarean deliveries where the natural birth date is altered, so the calculation may not be feasible.

There are only a few studies on Thai traditional medicine, and limited research on specific IBE groups. This study aimed to compare BJK's efficacy in treating osteoarthritis across different IBEs, contributing to a deeper understanding of traditional medicine practices and personalized healthcare.

Methodology

1. Material

1.1 Patients

A total of 170 participants aged between 50 and 80 years were included in the study. Eligible individuals experienced knee pain lasting less than 30 minutes in the morning or exhibited crepitating sounds during movement. Participants were evaluated based on x-ray findings according to Kellgren and Lawrence's classification criteria (KL grade), ranging from grades 1 to 3. Additionally, participants reported a knee pain score of 3 or higher on the Visual Analogue Scale (VAS), had a BMI of no more than 32 kg/m², and had no significant underlying medical conditions, such as uncontrolled diabetes, cardiovascular disease, or kidney dysfunction. Finally, it can provide information for classifying IBE.

1.2 Preparation of *Benjakul* capsules

The study evaluated the efficacy of BJK extract capsule in four IBE groups. BJK comprises equal ratios of the fruit of *P. retrofractum*, the root of *P. sarmentosum*, the stem of *P. interruptum*, the root of *P. indica*, and the rhizome of *Z. officinale* and extracted with 95% ethanol. The extract was prepared as 500 mg

capsules, with each capsule containing 100 mg of BJK extract, under strict quality control and in accordance with the standards of the Thai Herbal Preparation Pharmacopeia^[15].

2. Method The study

2.1 Study Design

This study is multicenter clinical research conducted in four specific hospitals: Thammasat University Hospital in Pathumthani province, Dansai Crown Prince Hospital in Loei province, Thapkhlo Hospital in Phichit province and Phonthong Hospital in Roi-et province. The study will be conducted between May 2020 and June 2022. The ethics approval was obtained from the human ethics committee of Thammasat University (No. MTU-EC-TM-4-057/62), and the study was registered with the Thai Clinical Trials Registry (TCTR 20200827001).

2.2 Clinical trial and assessments

All participants who expressed interest in the project through advertising and met the eligibility criteria received the same treatment. They were instructed to take one capsule of BJK extract three times daily after meals, along with one omeprazole capsule each morning to protect against gastrointestinal side effects, for 28 days. Data collection included a general

information questionnaire, physical function assessment using the Visual Analog Scale (VAS) for pain, the 40 m Fast-Paced Walk Test (40 mFPWT), the Time Up and Go Test (TUG), and the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS; 5 dimensions)^[16]. The outcome measures were selected for their effectiveness in assessing pain, mobility, and knee function in osteoarthritis patients. All assessments were conducted by blinded assessors to ensure reliability and eliminate bias. Overall, a global assessment was conducted to provide participants with information about their general perception of improvement in their knee osteoarthritis with a score of 4 indicating excellent and 0 indicating no change. Blood tests were conducted before and after participation to monitor liver and kidney function.

2.3 Statistical analysis

For data analysis, participants were categorized into four element groups based on their date of birth, as described in the method above. Statistical analysis was performed using IBM SPSS. Descriptive statistics, including frequency, percentage, mean, and standard deviation (S.D.), were used to analyze sample characteristics. Categorical data were analyzed using the chi-square test, while

parametric statistics were applied to normally distributed data. Between-group comparisons were conducted using one-way ANOVA, and within-group comparisons were assessed using paired-samples *t*-tests. Differences were considered statistically significant at a *p*-value of less than 0.05.

Results

The study initially enrolled 170 participants, but 19 were missing essential data for the Innate Body Element (IBE) analysis, leaving 151 subjects who met the selection criteria and completed the study (referred to as the per protocol analysis; PP – which focuses on the data of participants who completed the study according to the protocol).

1. Baseline demographic data

Among the participants, the distribution of IBE was as follows: fire element (36 individuals, 23.8%), wind element (51 individuals, 33.8%), water element (32 individuals, 21.2%),

and earth element (32 individuals, 21.2%). The demographic distribution included 26 men and 125 women, with an average age of 61.22 years and an average body mass index (BMI) of 25.21 kg/m². The participants with the fire element had a BMI that was categorized as overweight, while those with wind, water, and earth elements had a BMI exceeding the Asian threshold for obesity.

Osteoarthritis grade was assessed using the Kellgren-Lawrence criteria, with 25 people classified as grade 1, 59 as grade 2, and 67 as grade 3. Among the top three methods used to alleviate knee pain, 88 participants (54.6%) primarily used massage, 74 (49.0%) used medication, and 47 (31.1%) used exercises. Most participants reported a duration of knee pain between 1 and 5 years (84 individuals, 55.6%), followed by more than 5 years (35 participants, 23.2%). There were no statistically significant differences in baseline characteristics among the IBE groups prior to treatment. (Table 1)

Table 1 Baseline personal characteristics

Personal characteristics	Fire (N = 36)	Wind (N = 51)	Water (N = 32)	Earth (N = 32)	Total (N = 151)	p-value
Sex^c, n (%)						
Male	5 (13.9)	12 (23.5)	5 (15.6)	4 (12.5)	26 (17.2)	0.520
Female	31 (86.1)	39 (76.5)	27 (84.4)	28 (87.5)	125 (82.8)	
Age^a (year), mean ± S.D.	60.58 ± 6.41	61.78 ± 6.66	61.56 ± 5.88	60.69 ± 6.80	61.22 ± .43	0.791
BMI^a (kg/m ²), mean ± S.D.	24.12 ± 3.74	25.18 ± 3.61	25.31 ± 3.02	26.37 ± 4.17	25.21 ± 3.70	0.096
Duration of pain^c, n (%)						
less than 3 months	2 (5.6)	2 (3.9)	3 (9.4)	1 (3.1)	8 (5.3)	0.199
3 months to 11 months	3 (8.3)	9 (17.6)	9 (28.1)	3 (9.4)	24 (15.9)	
1 year to 5 years	18 (50.0)	30 (58.8)	14 (43.8)	22 (68.8)	84 (55.6)	
more than 5 years	13 (36.1)	10 (19.6)	6 (18.8)	6 (18.8)	35 (23.2)	
K-L grade^c, n (%)						
Grade 1	3 (8.3)	8 (15.7)	7 (21.9)	7 (21.9)	25 (16.6)	0.623
Grade 2	14 (38.9)	22 (43.1)	13 (40.6)	10 (31.3)	59 (39.1)	
Grade 3	19 (52.8)	21 (41.2)	12 (37.5)	15 (46.9)	67 (44.4)	
Pain relief activities^c, n (%)						
Hot compresses	5 (13.9)	4 (7.8)	4 (12.5)	4 (12.5)	17 (11.3)	0.815
Cold compresses	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0.112
Massage	18 (50.0)	29 (56.9)	18 (56.3)	19 (59.4)	84 (55.6)	0.878
Joint rest	12 (33.3)	15 (29.4)	9 (28.1)	6 (18.8)	42 (27.8)	0.589
Herbal compresses	6 (16.7)	4 (7.8)	5 (15.6)	6 (18.8)	21 (13.9)	0.475
Exercise	13 (36.1)	14 (27.5)	9 (28.1)	11 (34.4)	47 (31.1)	0.794
Injection therapy	7 (19.4)	6 (11.8)	4 (12.5)	5 (15.6)	22 (14.6)	0.765
Oral medication	16 (44.4)	22 (43.1)	18 (56.3)	18 (56.3)	74 (49.0)	0.504

* c = Analyzed by Chi-square test, a = Analyzed by one-way ANOVA

2. Efficacy

The following results are available from the participants who engaged in the project for 28 days: No significant differences were found between the IBE groups in the results of the physical function tests. (Table 2) The results of the KOOS assessment indicated significant improvements in various dimensions. Participants belonging to the fire, wind, and water elements demonstrated significant

improvement in all evaluated parameters ($p < 0.05$). Conversely, the earth element group exhibited significant enhancements in the activities of daily living index, sports and recreation function index, and knee-related quality of life index ($p < 0.05$). (Table 3) However, the evaluation of the three physical function tests and the five KOOS dimensions revealed that the IBEs of fire, wind and water had a significant percentage effectiveness of 87.5%,

while the element earth accounted for 75% of the total evaluation with the wind element demonstrated the highest general statistical efficacy ($p < 0.001$).

At the study's conclusion, most participants (65 individuals, 43.0%) rated the treatment as moderately better. Notably, patients

in the water element group had the highest overall global assessment score of 2.69 (out of 4), followed closely by the wind element group with a comparable mean score of 2.31. Each elementary group showed a significantly improved level of BJK treatment. (Table 4)

Table 2 Comparison of the physical function tests between IBE groups

Physical function tests	Fire (N = 36)	Wind (N = 51)	Water (N = 32)	Earth (N = 32)	p-value
Visual Analog Scales: VAS (mm), mean \pm S.D.					
Day 0	57.78 \pm 14.17	60.20 \pm 18.49	62.81 \pm 17.27	64.69 \pm 15.24	0.335 ^a
Day 28	35 \pm 25.80 ^{††}	34.71 \pm 22.92 ^{††}	28.13 \pm 24.16 ^{††}	33.75 \pm 23.25 ^{††}	0.604 ^a
40 m Fast-Paced Walk Test: 40mFPWT (m/sec), mean \pm S.D.					
Day 0	1.04 \pm 0.32	1.05 \pm 0.63	1.05 \pm 0.24	0.96 \pm 0.22	0.786 ^a
Day 28	1.06 \pm 0.31	1.04 \pm 0.21	1.11 \pm 0.18	1.09 \pm 0.19 ^{††}	0.577 ^a
Time up and go test: TUG (sec), mean \pm S.D.					
Day 0	13.00 \pm 4.42	12.88 \pm 4.19	12.64 \pm 3.91	12.67 \pm 2.94	0.977 ^a
Day 28	10.83 \pm 2.71 ^{††}	10.73 \pm 3.21 ^{††}	10.07 \pm 1.90 [†]	10.42 \pm 2.50 ^{††}	0.638 ^a

^a = Analyzed by one-way ANOVA (p -value \leq 0.05), [†] = Analyzed by t -test (p -value \leq 0.05), ^{††} = Analyzed by t -test (p -value $<$ 0.001)

Table 3 Comparison of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) between IBE groups

KOOS scores	Fire (N = 36)	Wind (N = 51)	Water (N = 32)	Earth (N = 32)	p-value
Symptoms index (%), mean \pm S.D.					
Day 0	33.23 \pm 15.90	33.96 \pm 20.76	34.49 \pm 16.64	36.94 \pm 16.91	0.847 ^a
Day 28	27.58 \pm 17.15 [†]	25.14 \pm 18.03 [†]	26.34 \pm 16.94 [†]	31.81 \pm 15.05	0.368 ^a
Pain index (%), mean \pm S.D.					
Day 0	40.43 \pm 19.84	41.83 \pm 19.68	38.63 \pm 18.48	38.72 \pm 15.03	0.842 ^a
Day 28	31.02 \pm 20.54 [†]	25.65 \pm 18.26 ^{††}	27.87 \pm 15.32 [†]	32.38 \pm 18.49	0.346 ^a
Activities of daily living index (%), mean \pm S.D.					
Day 0	36.31 \pm 19.35	38.84 \pm 21.45	35.75 \pm 20.79	36.91 \pm 17.00	0.898 ^a
Day 28	30.52 \pm 20.37 [†]	24.16 \pm 19.07 ^{††}	24.13 \pm 15.12 [†]	29.50 \pm 16.11 [†]	0.261 ^a
Sport and recreation function index (%), mean \pm S.D.					
Day 0	63.06 \pm 20.29	70.69 \pm 20.86	62.50 \pm 23.83	74.84 \pm 21.46	0.049 ^a
Day 28	50.72 \pm 27.73 [†]	52.06 \pm 30.09 ^{††}	44.22 \pm 21.67 ^{††}	60.63 \pm 23.48 [†]	0.107 ^a
Knee-related quality of life index (%), mean \pm S.D.					
Day 0	60.24 \pm 14.50	61.27 \pm 19.04	56.84 \pm 19.98	61.13 \pm 18.63	0.718 ^a
Day 28	47.78 \pm 23.11 [†]	48.65 \pm 21.66 ^{††}	46.88 \pm 17.61 [†]	53.71 \pm 19.24 [†]	0.550 ^a

^a = Analyzed by one-way ANOVA (p -value \leq 0.05), [†] = Analyzed by t -test (p -value \leq 0.05), ^{††} = Analyzed by t -test (p -value $<$ 0.001)

Table 4 Comparison of the Global Assessment Between Innate Body Elemental Groups

Global Assessment	Fire N = 36, n (%)	Wind N = 51, n (%)	Water N = 32, n (%)	Earth N = 32, n (%)	Total N = 151, n (%)	p-value
0: None	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.057 ^c
1: Mildly better	6 (16.7)	11 (21.6.)	1 (3.1)	4 (12.5)	22 (14.6)	
2: Moderately better	17 (47.2)	16 (31.4)	12 (37.5)	20 (62.5)	65 (43.0)	
3: Much better	9 (25.0)	21 (41.2)	15 (46.9)	8 (25.0)	53 (35.1)	
4: Excellent	3 (8.3)	3 (5.69)	4 (12.5)	0 (0.0)	10 (6.6)	
Mean±SD	2.19 ± 0.92	2.31 ± 0.88	2.69 ± 0.74	2.13 ± 0.61	2.32 ± 0.83	

^c c = Analyzed by Chi-square test

3. Safety

Benjakul's safety profile was assessed through liver and kidney function tests, revealing no statistically significant differences in liver function values (AST, ALT, and ALP) across the four IBE groups. Regarding renal function, BUN levels decreased in the wind and earth element groups, while creatinine

levels increased in the water and earth element groups ($p < 0.05$). Moreover, eGFR levels decreased in the wind, water, and earth element groups ($p < 0.05$). However, all these changes remained within the normal range for all participants. Notably, participants with the fire element exhibited no alterations in liver and kidney function. (Table 5)

Table 5 Comparison of the Liver and Renal Function Tests Between Innate Body Elemental Groups

Safety profiles	Fire (N = 36)	Wind (N = 51)	Water (N = 32)	Earth (N = 32)	p-value
Liver function tests					
Aspartate transaminase (AST) (U/L), mean ± SD (Normal range = 15–37 U/L)					
Day 0	23.99 ± 6.87	25.72 ± 13.14	27.67 ± 9.05	26.19 ± 7.86	0.506
Day 28	24.46 ± 8.11	26.23 ± 11.78	25.33 ± 7.25	27.30 ± 9.88	0.657
Alanine transaminase (ALT) (U/L), mean ± SD (Normal range = 16–63 U/L)					
Day 0	24.13 ± 11.56	26.68 ± 16.26	29.59 ± 17.30	26.96 ± 13.43	0.520
Day 28	25.52 ± 14.56	28.11 ± 15.94	25.03 ± 8.92	39.71 ± 67.54	0.250
Alkaline phosphatase (ALP) (U/L), mean ± SD (Normal range = 46–116 U/L)					
Day 0	80.74 ± 21.85	81.27 ± 19.20	74.95 ± 20.76	79.46 ± 21.08	0.560
Day 28	79.91 ± 21.05	83.51 ± 19.59	75.23 ± 19.15	81.52 ± 21.33	0.336
Renal function tests					
Blood Urea Nitrogen (BUN) (mg/dL), mean ± SD (Normal range = 7–18 mg/dL)					
Day 0	14.24 ± 3.84	14.30 ± 3.25	14.08 ± 3.80	14.64 ± 4.52	0.946
Day 28	13.84 ± 4.28	12.65 ± 4.34 [†]	14.42 ± 4.94	12.76 ± 4.49 [†]	0.263
Creatinine (mg/dL), mean ± SD (Normal range = 0.67–1.17 mg/dL)					
Day 0	0.80 ± 0.17	0.80 ± 0.19	0.80 ± 0.16	0.75 ± 0.17	0.573
Day 28	0.82 ± 0.15	0.81 ± 0.19	0.84 ± 0.17 [†]	0.81 ± 0.15 [†]	0.875
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (ml/min/1.73 m²), mean ± SD (Normal range > 60 ml/min/1.73 m²)					
Day 0	83.86 ± 13.07	84.66 ± 13.73	84.40 ± 14.57	88.05 ± 13.94	0.597
Day 28	81.46 ± 13.04	82.03 ± 13.71 [†]	81.22 ± 16.73 [†]	82.78 ± 12.72 [†]	0.971

* a = Analyzed by one-way ANOVA (p -value ≤ 0.05), † = Analyzed by t-test (p -value ≤ 0.05), †† = Analyzed by t-test (p -value < 0.001)

Discussion

The study showed that the wind element group constituted the majority of participants, closely followed by the fire element group. According to traditional Thai medicine, knee osteoarthritis, referred to as “*Lom-Chap-Pong-Haeng-Khou*” (“*Lom*” means wind), is primar-

ily associated with an imbalance of the wind element. This imbalance is often exacerbated by the synergistic relationship between the elements of wind and fire, with fire generating wind, which in turn contributes to the pathology of the disease^[17]. (Figure 1)

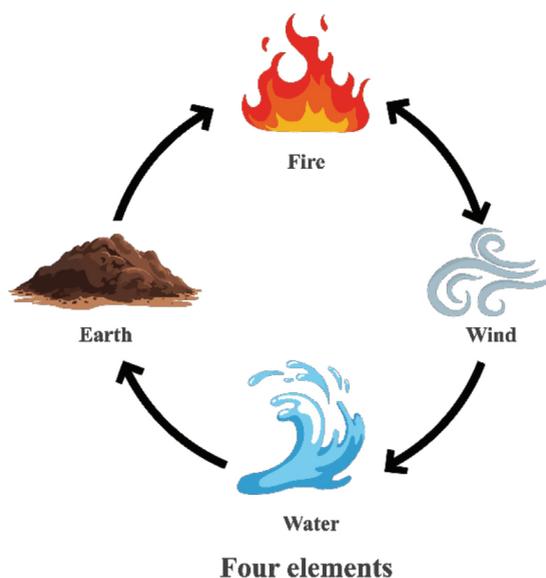


Figure 1 The relationship functions of the four elements of Thai traditional medicine.

BJK, which consists of five hot herbs, is traditionally used to treat imbalances of the wind element by dispersing wind and stimulating fire. This dual action targets the main pathological mechanisms in knee osteoarthritis: the disruption of movement by the wind element and the contribution of the fire element to inflammation. The warming properties of *Benjakul* show particular efficacy in patients with wind elements and significantly improve joint health by balancing the imbalances of the elements. Research on herbs with warming properties has found that their molecular mechanisms involve the activation of heat-sensitive TRP channels (particularly TRPV1), which can desensitize pain receptors

through sustained stimulation. These herbs also modulate inflammatory pathways by suppressing pro-inflammatory cytokines while enhancing anti-inflammatory responses. This mechanism is effective against both pain and inflammation in osteoarthritis patients and is particularly beneficial for those where the wind element is prevalent,^[18] as stagnation of blood circulation is a fundamental pathological factor in Thai traditional medicine theory^[19].

The demographics of the participants are consistent with the results of the study, as the study participants were on average older and a mean weight in the obese category, both of which are risk factors for osteoarthritis^[20]. In addition, the frequent use of massage therapy,

a common practice in traditional Thai medicine to regulate the wind element, underscores its complementary role in the treatment of osteoarthritis^[21-22].

Post-intervention assessments showed significant improvements in knee pain, mobility, and shorter TUG test, reflecting enhanced functional outcomes, walking efficiency, and balance. These improvements are attributed to the anti-inflammatory and pain-relieving properties of BJK, supported by the active ingredients piperine, 6-gingerol, 6-shogaol and plumbagin, which suppress key inflammatory mediators such as NO, COX-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6, and PGE₂^[9,11,23-24]. The KOOS also confirmed a significant reduction in symptoms in all elemental groups, reflecting improved joint function and overall quality of life.

While the earth element group showed statistically better performance on the 40-meter Fast-Paced Walking Test (40 mFPWT), the improvement did not exceed the Minimal Detectable Change (MDC) threshold, indicating relatively minor differences between the groups^[25-26]. Participants in the earth element group also showed slower recovery rates, possibly due to their higher body mass, and lower sensitivity to the heat effects of BJK^[18,27-29]. Factors such as obesity, chronic diseases,

lifestyle habits and statistical limitations may have influenced these results.

The wind element group responded best overall to the BJK treatment, likely due to their strong focus on the formula's warming properties. These properties promote circulation, restore the balance of the elements and accelerate recovery, resulting in effective pain relief and improved function. The results confirm the use of BJK within the theoretical framework of traditional Thai medicine emphasizing its potential as a therapeutic option for the treatment of knee osteoarthritis.

Despite these therapeutic benefits, BJK administration did not result in liver or kidney damage. However, notable changes in Blood Urea Nitrogen (BUN), creatinine, and estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) were observed. These changes were clinically insignificant, consistent with previous safety profiles of BJK^[13].

Integrating Thai traditional medicine into osteoarthritis management shows promise as a complementary approach. Considering IBE provides guidelines for personalized care and tailored recommendations for each group. Further research with larger and more diverse populations is needed to validate these findings and support broader clinical application.

Conclusion

The study found that BJK extract capsules (100 mg three times daily after meals with omeprazole) significantly improved the symptoms of knee osteoarthritis, which relieve pain and improve joint function. Although the treatment was effective in all element groups, it showed slightly less efficacy in the earth element group than in the other groups, with the wind element group experiencing the most notable benefits. The treatment was clinically safe, emphasizing its potential as an alternative therapy for osteoarthritis. In addition, weight control and knee exercises improved treatment outcomes and adherence. These results support personalized treatment approaches based on individual element profiles. Further studies should be conducted with larger sample sizes and comparisons with standard medications are warranted.

The study found that BJK significantly improved the symptoms of knee osteoarthritis, particularly through its warming properties, which relieved pain and improved joint function, especially in the wind element group. These results support the research objectives by emphasizing the influence of different elements on disease progression and recovery. BJK was clinically safe, suggesting that it could be integrated into the treatment of osteoarthritis with personalized treatment based on individual element profiles.

Recommendations

1. General recommendations:

Incorporate Thai traditional medicine into osteoarthritis management for a holistic approach.

2. Recommendations for future research:

1. Conduct studies with larger, diverse populations to validate these findings and include comparison with control groups.

2. Investigate the long-term effects of Benjakul on knee osteoarthritis.

3. Study the combined effects of Benjakul with therapies like massage or exercise.

Acknowledgments

The authors would like to thank the faculty of medicine, Thammasat University, and the Center of Excellence in Applied Thai Traditional Medicine Research (CEATMR) for laboratory assistance and provision of facilities, and the Thai Traditional Medical Knowledge Fund for financial support. Dr. Davies acknowledges the financial support the Bualuang ASEAN Chair Professorship at Thammasat University. Financial support: The Thai Traditional Medical Knowledge Fund

Conflict of interest The authors have declared no conflicts of interest.

References

- Ekphalakon W, editors. The report explores public health through Thai physical examination, 5th edition, 2014. Nonthaburi: Health Systems Research Institute; 2016.
- Karimi SB, Awalkhail F, Walizada S. Knee osteoarthritis: assessment of quality of life in these patients. *Sci Educ*. 2024;5(3):105-10.
- Atukorala I, Hunter DJ. A review of quality-of-life in elderly osteoarthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2023;23(4):365-81.
- Nathalang O, Intharanut K, Apipongrat D, Suttanon P. Association between HLA class II polymorphism and knee osteoarthritis in a Thai population. *Clin Lab*. 2023;69(5):673-80.
- Kýýkdeveci AA. Rehabilitation interventions in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(2):101846.
- Thai Food & Drug Administration. Ministry of Public Health. Thailand. National list of essential medicines 2019 [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 19]; [123 screens]. Available from: <https://herbal.fda.moph.go.th/media.php?id=565337537405657088&name=2023-11-15%20ebook%20D3.pdf> (in Thai)
- Temrangsee P, Itharat A, Sattaponpan C, Pipatrattanaseree W. Inhibitory effect on alpha-glucosidase activity of Benjakul, Soros Benjakul, and their plant components. *TMJ*. 2019;19(4):645-53.
- Chantor P, Rattanabanjerdkul H, Itharat A. Case studies of Benjakul recipes in treating stage 4 non-small cell lung cancer. *TMJ*. 2017;17(2):172-81. (in Thai)
- Kuropakornpong P, Itharat A, Panthong S, Sireeratawong S, Ooraikul B. In vitro and in vivo anti-inflammatory activities of Benjakul: a potential medicinal product from Thai traditional medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:9760948. doi:10.1155/2020/9760948
- Kuropakornpong P, Itharat A, Ooraikul B, Loebenberg R, Davies NM. Development and optimization of Benjakul microemulsion formulations for enhancing topical anti-inflammatory effect and delivery. *Res Pharm Sci*. 2022;17(2):111-22. doi:10.22124/rps.2022.26804.14228.
- Makchuchit S, Rattarom R, Itharat A. The anti-allergic and anti-inflammatory effects of Benjakul extract (a Thai traditional medicine), its constituent plants, and some pure constituents using in vitro experiments. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:1018-26.
- Jumpa-Ngern P, Kietinun S, Sakpakdeejaroen I, Cheomung A, Na-Bangchang K. Pharmacokinetics of piperine following single dose administration of Benjakul formulation in healthy Thai subjects. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*. 2013;7(10):560-6.
- Rachawat P, Pinsornsak P, Kanokkangsadal P, Itharat A. Clinical efficacy and safety of Benjakul remedy extract for treating primary osteoarthritis of knee compared with diclofenac: double-blind, randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:9593580. doi:10.1155/2017/9593580.
- Foundation of Applied Thai Traditional Medicine, Ayurveda School, Center of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University. The textbook of Thai traditional medicine (Padthayasard Songkroh). Bangkok: Supavanich; 2007. (in Thai)
- The Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand. Health services clinical guideline: osteoarthritis disease. 2011.
- Thai Herbal Preparation Pharmacopoeia Committee. Thai Herbal Preparation Pharmacopoeia 2020. Nonthaburi, Thailand: Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health; 2020. (in Thai)
- Akkharasut P, Limsuwan S, Jetwana KW. Comparison of a polyherbal mixture "Chappong-Haeng-Khao" and "Topical Capsaicin" add-on treatment for patients with knee osteoarthritis in Khaopanom Hospital, Krabi Province. *J Health Sci*. 2020;29(2):270-80. (in Thai)
- Park SM, Baek SJ, Ban HJ, Jin HJ, Cha S. Systematic analysis of the molecular mechanisms of cold and hot properties of herbal medicines. *Plants*. 2022;11(7):997. doi:10.3390/plants11070997
- Nualkaew S. Applied Thai Traditional Pharmacy. Khonkaen, Thailand; 2020. (in Thai)
- Tinnakorn Na Ayuthaya K. Lom Vata Wayo in Thai traditional medicine. In: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, editors. Thai traditional medicine practice manual. Nonthaburi: The agricultural coopera-

- tives federation of Thailand limited; 2015. (in Thai)
21. Shumnalieva R, Kotov G, Monov S. Obesity-related knee osteoarthritis—current concepts. *Life*. 2023;13(8):1650. doi:10.3390/life13081650.
 22. Khunboonchan T, Jongjirasiri Y, Kotsook K, Pornbunditpattama N, Swangareerux J, Juntaramano S, Aratrakorn S. Effectiveness and safety of knee massage and herbal poultice for patients with Lom Jab Pong Haeng Khao (osteoarthritis of the knee). *J Thai Trad Alt Med*. 2024;22(1):7-18. (in Thai)
 23. Yamprasert R, Chanvimalueng W, Pattanacharoenchai N, Pipatrattanaseree W, Mukkasombut N, Itharat A. Accelerated stability study on anti-allergic, anti-inflammatory activities, and phytochemical contents of the ethanolic extract of *Zingiber officinale* Roscoe. *Sci Technol Asia*. 2020;25(2):86-96.
 24. Chewchinda S, Lomarat P, Sithisarn P. Validated thin-layer chromatography-densitometric method for simultaneous determination of piperine and plumbagin in “Benjakul” Thai polyherbal formulation and its antioxidant activities. *Thai J Pharm Sci*. 2018;42(1):45-50.
 25. Master H, Coleman G, Dobson F, Bennell K, Hinman RS, Jakiela JT, White DK. A narrative review on measurement properties of fixed-distance walk tests up to 40 meters for adults with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2021;48:638-47.
 26. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997;26(1):15-9.
 27. Liang F, Zhan J, Zheng G, Jiang M, Lu C, Lu A. Exploring associated networks of cold herb and hot herb within the framework of traditional Chinese medicine through text mining. *Proceedings of the 6th International Conference on New Trends in Information Science, Service Science and Data Mining*; Taipei, Taiwan; 2012:344-7.
 28. Rachawat P, Pinsornsak P, Itharat A. The relation between major elements in the human body with using Benjakul remedy extract for treating primary osteoarthritis of the knee. *TMJ*. 2016;16(4):578-88. (in Thai)
 29. Prachakit S, Onsa-ard A, Chaowpeerapong T, Vannabhum M, Suwannatrai S, Harnphadungkit K, Akarasereenont P. The effect of innate body elements (Innate Dhātu Chao Ruean, IDCR) with Lom Chappong Haeng Khao disease. *Siriraj Medical Bulletin*. 2023;16(2):131-7. (in Thai)