

## **Complete reconstruction of osteomyelitis-induced bone degeneration using ANGIPARS in diabetic foot ulcer**

**Sharif AR<sup>1</sup>, Sharif MR<sup>2</sup>, Rastegar R<sup>3</sup>, Momen–Heravi M<sup>4\*</sup>**

1- Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Trauma Research Center, Shahid-Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

4- Social Determinants of Health (SDH) Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received November 8, 2014; Accepted March 11, 2015

### **Abstract:**

**Background:** Diabetic foot ulcers are one of the main health problems in diabetic patients. Nowadays, there are several ways for the treatment of diabetic foot ulcers, but some patients with bone destruction are still forced to amputation. Here, we report a rare case of complete reconstruction of osteomyelitis-induced bone degeneration using ANGIPARS in diabetic foot ulcer.

**Case Report:** A 59-year-old man with a history of type 2 diabetes mellitus presents to Kashan Shahid-Beheshti hospital, Iran, with a diabetic foot ulcer (3cm × 2cm) in his right thumb. Foot X-ray revealed complete resorption of the distal phalanx. The patient received parenteral broad-spectrum antibiotics including meropenem, vancomycin and ciprofloxacin, with a diagnosis of osteomyelitis. He was discharged after one month with oral antibiotics and topical and oral ANGIPARS. After 2 months follow-up, complete osteogenesis was seen in serial radiographs.

**Conclusion:** In addition to healing the diabetic foot ulcer, ANGIPARS can also cause to reconstruct the degenerated bone and prevent debility due to limb amputation. Thus, the oral and topical application of ANGIPARS in the treatment of diabetic foot ulcer is recommended and more research is needed to reveal the benefits of ANGIPARS.

**Keywords:** ANGIPARS, Diabetic foot ulcer, Bone reconstruction

\* **Corresponding Author.**

**Email:** momenheravi\_m@kaums.ac.ir,

**Tel:** 0098 913 361 1017

**Fax:** 0098 31 555 484 900

**Conflict of Interests:** *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2015; Vol. 19, No 2, Pages 177-180*

*Please cite this article as:* Sharif AR, Sharif MR, Rastegar R, Momen–Heravi M. Complete reconstruction of osteomyelitis-induced bone degeneration using ANGIPARS in diabetic foot ulcer. *Feyz* 2015; 19(2): 177-80.

# بازسازی کامل استخوان تخریب شده به علت استئومیلیت در زخم پای دیابتی با آنژیوپارس

علیرضا شریف<sup>۱</sup>، محمدرضا شریف<sup>۲</sup>، راضیه رستگار<sup>۳</sup>، منصوره مومن هروی<sup>۴\*</sup>

خلاصه:

**سابقه و هدف:** پای دیابتی یکی از مشکلات عمده سلامت در بیماران دیابتی است. امروزه چندین راه برای درمان زخم پای دیابتی وجود دارد، اما در برخی بیماران با درگیری استخوانی بر آمپوتاسیون تاکید می‌شود. در اینجا ما به معرفی یک مورد نادر بازسازی کامل استخوان دژنره شده به علت استئومیلیت در یک زخم پای دیابتی با داروی آنژی پارس می‌پردازیم.

**معرفی بیمار:** یک مرد ۵۹ ساله، مورد شناخته شده دیابت تیپ ۲ با زخم پای دیابتی به اندازه ۳ در ۲ سانتی‌متر در انگشت شست پای راست در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری شد. با توجه به از بین رفتن بند نهایی انگشت در گرافی ساده پا با تشخیص استئومیلیت آنتی‌بیوتیک تزریقی وسیع‌الطیف شامل مروپنم، وانکومایسین و سیپروفلوکساسین برای بیمار تجویز شد. پس از گذشت یک‌ماه، بیمار با آنتی‌بیوتیک خوراکی و نیز داروی آنژی پارس موضعی و خوراکی مرخص شد. در پیگیری بیمار بعد از دو ماه استئوژنزیس کامل در گرافی‌های سریال به عمل آمده از استخوان انگشت پای بیمار مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** آنژی پارس علاوه بر بهبودی زخم پای دیابتی قدرت ترمیم استخوان تخریب شده را نیز دارد و از ناتوانی بیماران به دلیل قطع عضو جلوگیری می‌کند. استفاده از داروی مذکور در استئومیلیت همراه با زخم پای دیابتی و انجام مطالعات بیشتر بر روی بیماران با مشکل مشابه برای تایید این مطلب توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** آنژی پارس، زخم پای دیابتی، بازسازی استخوان

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۴، صفحات ۱۸۰-۱۷۷

## مقدمه

در حدود ۵۰ تا ۵۸ درصد از تمام موارد آمپوتاسیون غیر تروماتیک را این عارضه به خود اختصاص می‌دهد [۶]. براساس مطالعات همه‌گیرشناسی، سالیانه ۲/۵ درصد افراد دیابتی مبتلا به زخم پا شده و ۱۵ درصد کل افراد دیابتی حداقل یک‌بار در طول زندگی- شان مبتلا به زخم پا می‌شوند [۷]. درمان‌های رایج زخم پای دیابتی شامل کنترل مناسب قند خون، درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب، دربرید- مان نسوج نکروزه، شستشو و پانسمان مرتب و کاهش فشار مکانیکی در صورت امکان، و اصلاح وضعیت جریان خون می‌باشد [۸-۱۱]. از مشکلات عمده در درمان زخم پای دیابتی با وجود انجام اقدامات درمانی رایج، اختلال در ترمیم زخم است که گاه ممکن است تا چند ماه و حتی سال به طول انجامد. این زخم‌های مزمن ضمن ایجاد ناتوانی، مستعد عفونت، به‌ویژه عفونت‌های عمقی از جمله استئومیلیت هستند که ممکن است منجر به آمپوتاسیون شوند [۱۲]. درمان زخم‌های مزمن پای افراد دیابتی، یکی از مشکلات طبی است. روش‌های درمانی مختلفی برای درمان این زخم‌ها پیشنهاد شده است [۱۳، ۱۴]. تا به امروز چندین داروی موضعی برای بهبود زخم دیابتی معرفی شده است و تحت مطالعه قرار گرفته‌اند که از آنها می‌توان به ژل فاکتور رشد، تری‌تینون، و آنژی پارس اشاره کرد. آنژی پارس (Angipars) که به‌تازگی توسط پژوهشگران کشور معرفی شده است یک داروی گیاهی بوده و حاوی عصاره گیاه *Melilotus officinalis* است که دارای اثر پیشگیری از پیری پوست، بهبود میکروسیرکولاسیون، احتمالاً از طریق تحریک آنژیو-

دیابت بیماری مزمنی است که به علت اختلال در تولید و تاثیر انسولین در بدن ایجاد می‌شود. دیابت و عوارض ناشی از آن جمعیت زیادی را در سراسر دنیا مبتلا کرده است و به سرعت در حال گسترش می‌باشد [۱]؛ به طوری که تخمین زده می‌شود شیوع آن در تمامی گروه‌های سنی در سراسر دنیا از ۲/۸ درصد در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴ درصد در سال ۲۰۳۰ برسد [۲]. دیابت ششمین علت مرگومیر در دنیا است و در کشورهای در حال توسعه شیوع بیشتری داشته و چهارمین علت مرگومیر است [۳]. براساس پیش- بینی سازمان بهداشت جهانی انتظار می‌رود جمعیت بیماران دیابتی از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد [۴]. پای دیابتی یکی از جدی‌ترین عوارض مزمن این بیماری است که در صورت عدم کنترل موجب معلولیت و کاهش شدید کیفیت زندگی به دنبال قطع عضو می‌شود [۵].

<sup>۱</sup>دانشیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup>دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup>دستیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup>دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب روانی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت

تلفن: ۰۹۱۳ ۳۶۱۱۰۱۷ | دورنویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۸۹۰۰

پست الکترونیک: mansoreheravi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۴/۲۴ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۲/۱۶

## بحث

آنژی پارس (Angipars) نخستین داروی گیاهی درمان زخم پای دیابتی در جهان است. تعدادی از ترکیبات اصلی این دارو از گیاه *Melilotus officinalis* تهیه می‌شود؛ این دارو از گروهی مواد تشکیل شده است و هنوز ماده مؤثره اصلی آن کاملاً مشخص نیست. مهمترین خواص درمانی که برای داروی آنژی-پارس ارائه شده عبارتند از: خاصیت آنتی‌اکسیدان، افزایش تولید انرژی سلولی، آنژیوژنز، افزایش سیلان خون در گردش و دارابودن املاح نادر مؤثر در ترمیم بافت. داروی آنژی پارس برای درمان درصدی از زخم‌های پای دیابتی که هیچ درمانی ندارند، برای نخستین بار از سوی محققان کشور با ترکیبی گیاهی تولید شده است و زخم پای ۷۰ درصد بیماران که این دارو بر روی آنها آزمایش شده است، بهبود کامل یافته است و ۲۵ درصد بیماران کاهش اندازه زخم در حد چشمگیری داشته‌اند و در کل ۹۵ درصد بیماران از مصرف این دارو نفع برده‌اند. آنژی پارس هیچ عارضه‌ای ایجاد نمی‌کند و اختلالات سلولی، مسمومیت تحت حاد، اثرات هماتولوژیک و منفی ندارد، تنها محدودیت این دارو منع مصرف آن در هنگام بارداری است که البته اثرات مصرف نیز چندان حاد نبوده و فقط در حد توصیه است. در مجموع آنژی پارس عارضه جانبی ندارد، درمان آن در تمام انواع دیابتی‌ها ممکن است و موجب کاهش میزان بستری شدن، کاهش هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم و کاهش قطع عضو می‌شود [۱۷]. بهرامی و همکاران به مقایسه اثر داروی گیاهی آنژی پارس در فرم خوراکی و فرم خوراکی به همراه فرم موضعی آن پرداختند. در این مطالعه ۲۱ بیمار به ۳ گروه دریافت کننده فرم خوراکی، دریافت کننده فرم خوراکی و موضعی، و گروه شاهد تقسیم بندی شده بودند. این مطالعه در طول ۶ هفته باعث روئیدن گوشت و پوست جدید و تغییراتی در سطح زخم گردید [۱۸]. در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور دیگر، ۳۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در گروه مداخله و ۳۰ بیمار مبتلای دیگر در گروه کنترل با متوسط سن  $51.8 \pm 6.2$  سال و طول مدت بیماری  $4.7 \pm 7.5$  سال بدون هیچ گونه تفاوت معنی دار بین دو گروه، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران در گروه مداخله تحت درمان با ۱۰۰ میلی گرم آنژی پارس ۲ بار در روز قرار گرفتند. در گروه کنترل بیماران دارونما (یک پلیمر غیرقابل جذب) با همان دوز دریافت نمودند. بررسی‌های آزمایشگاهی پایه و ۳ ماه پس از درمان شامل مارکرهای جذب و ساخت استخوان انجام شد. در پایان ۳ ماه درمان بین دو گروه هیچ تفاوت معنی داری در سطح پیریدینولین، استوکلکسین، کلسیم ادرار، آلکالین فسفاتاز استخوانی

ژنز و اثرات ضد التهابی است [۱۶، ۱۵]. تمام درمان‌هایی که برای درمان زخم پا به کار برده می‌شوند، دارای اثرات نسبی در درمان زخم یا جلوگیری از قطع عضو می‌باشند، بنابراین، لازم است که داروهای جدید غیرتهاجمی که دارای بیشترین اثر درمانی در کوتاه-ترین مدت باشند، مورد تحقیق و ارزیابی قرار گیرند [۱۷]. در درمان زخم پای دیابتی استفاده از مواد مؤثر باعث صرف هزینه کمتر و کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در افراد دیابتی می‌گردد که در صورت به اثبات رسیدن این درمان‌ها یک راه حل مؤثر در درمان زخم پای دیابتی پیشنهاد می‌شود. این مقاله به معرفی یک مورد بازسازی کامل استخوان تخریب شده در اثر زخم پای دیابتی با استفاده از آنژی پارس می‌پردازد.

## معرفی بیمار

آقای ۵۹ ساله‌ای با سابقه ۱۰ ساله دیابت و تحت درمان انسولین بود که با شکایت زخم روی انگشت اول پای راست در بخش عفونی بستری گردید. شکایت اصلی بیمار زخم پا همراه ترشح چرکی بود. سابقه بیماری زمینه‌ای دیگری نداشت و سیگاری بود. در معاینه به جز زخم ۳ در ۲ در ۲ سانتی متر شست پای راست نکته غیر طبیعی دیگری یافت نشد. با تشخیص احتمالی استئومیلیت بستری شده و در گرافی پای بیمار بند دیستال انگشت شست کاملاً تخریب شده بود (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- گرافی از پای بیمار در بدو بستری

برای بیمار آنتی بیوتیک وسیع‌الطیف (مروپنم، سیپروفلوکساسین و وانکومایسین) شروع شد و بعد از کنترل نسبی عفونت، آنژی پارس به عنوان درمان کمکی تجویز شد و با توصیه به پیگیری سرپایی ترخیص شد. بیمار به مدت ۲/۵ ماه تحت درمان بود و ماهانه گرافی پا انجام می‌شد؛ در گرافی مشاهده شد که بند دیستال انگشت شست به طور کامل بازسازی شده است (شکل شماره ۲).

پارس باعث بازسازی کامل استخوان شد، ولی برای تایید اثر قطعی این دارو در ترمیم استخوان باید مطالعه گسترده‌تری روی تعداد بیشتری بیمار با درگیری استخوانی انجام شود.

#### تشکر و قدردانی

از بیمار محترم که ما را در انجام این مقاله یاری نموده است تشکر و قدردانی می‌نماییم.

و  $TNF-\alpha$  مشاهده نشد و یافته‌های این مطالعه نشان داد که آنژی‌پارس اثر مفید و یا مضر بر روی استخوان ندارد [۱۹].

#### نتیجه‌گیری

در زخم پای دیابتی که منجر به استیومیلیت شده بود، بعد از کنترل عفونت، داروی آنژی‌پارس توانست به ترمیم استخوان و نسج نرم کمک کند. اگرچه در مورد بیمار مذکور درمان با آنژی-

#### References:

- [1] Esteghamati A, Gouya M, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in the Adult Population of Iran. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 96-8.
- [2] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
- [3] Bahrami A, Asgarzadeh AA, Sarabchian MA, Mobseri M, Heshmat R, Gojazadeh M. Efficacy of oral ANGIPARS in chronic diabetic foot ulcer: A double blind placebo controlled study. *Iran J Endocrinol Metab* 2010; 11(6): 647-55. [in Persian]
- [4] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
- [5] Dalla Paola L, Faglia E. Treatment of diabetic footulcer: an overview strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(4): 431-47.
- [6] Mayfeild JA, Vela SA, Lavery LA. Preventive Foot care in people with Diabetes; Review article. *Diabetic Care* 1988; 21(12): 2161-77.
- [7] Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg* 2010; 51(2): 476-86.
- [8] Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, RanjbarOmrani G, Mohammad K, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on diabetic foot ulcers healing: A multicenter clinical trial. *DARU* 2008; 16(1): 35-40.
- [9] Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, Hosseini P, Heshmat R, Khorram HR, et al. Clinical application of oral form of ANGIPARS™ and combination with topical form as a new treatments for diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *DARU* 2008; 16: 41-8.
- [10] Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21(1): 71-8.
- [11] Farazmfar B, Abdollahi M, Ka'abinejadian S, Heshmat R, Shahosseiny MH, Novitsky YA, et al. Sub-chronic toxicity study of a novel herbal-based formulation (Semelil) on dogs. *DARU* 2008; 16 Suppl 1, S1: 15-9.
- [12] Falanga V. Wound healing and its Impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366(9498): 1736-4.
- [13] Bennett SP, Griffiths AD, Score AM, Lease QP, Score SL. Growth factors in the treatment of Diabetic foot ulcers. *Br J Surg* 2003; 90(2): 133-46.
- [14] Edmonds M, Bates M, Oxford M, Gough A, Foster A. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 Suppl 1: S51-4.
- [15] Abdollahi M, Farzamfar B, Salari P, Khorram Khorshid HR, Larijani B, Farhadi M, et al. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of Semelil (Angiparstm), a new phytotherapeutic drug for wound healing in rodents. *DARU* 2008; 16 (Suppl 1): 7-14.
- [16] Khorram Khorshid HR, Sadeghi B, Heshmat R, Abdollahi M, Salari P, Farzamfar B, et al. In vivo and invitro genotoxicity studies of Semelil (Angiparstm). *DARU* 2008; 16 (Suppl 1): 20-24.
- [17] Shojaie Fard M, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. *Int J Clin Practice* 2007; 61(11): 1931-8.
- [18] Rose Pharmed Co. editors. ANGIPARS™ A Cure for Diabetic Foot Ulcers. Tehran: Rose Pharmed Co; 2013.
- [19] Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Qorbani M, Hemmatabadi M, Larijani B. The effect of semelil (angipars®) on bone resorption and bone formation markers in type 2 diabetic patients. *Daru* 2012; 20(1): 84.