

## **Case Report**

# **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>، محمد رضا شریف<sup>۲</sup>، راضیه رستگار<sup>۳</sup>، منصوره مومن هروی<sup>\*</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: پای دیابتی یکی از مشکلات عمدۀ 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 معروفی یک مورد نادر بازسازی کامل استخوان دژنه شده به علت استئومیلیت در یک زخم پای دیابتی با داروی آنژیوپارس می‌پردازیم.

معروفی 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 مروپن، وانکومایسین و سپروفلوکسازین برای بیمار تجویز شد. پس از گذشت یک‌ماه، بیمار با آنتی‌بیوتیک خوارکی و نیز داروی آنژیوپارس موضعی و خوارکی مخصوص شد. در پیگیری بیمار بعد از دو ماه استئوژنزیس کامل در گرافی‌های سریال به عمل آمده از استخوان انگشت پای بیمار مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: آنژیوپارس علاوه بر بهبودی زخم پای دیابتی قدرت ترمیم استخوان تخریب شده را نیز دارد و از ناتوانی بیماران بهدلیل 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:** آنژیوپارس، 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 غیرتروماتیک را این عارضه به‌خود اختصاص می‌دهد [۶]. براساس مطالعات همه‌گیرشناختی، 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، دربید-مان نسوج نکروزه، شستشو و پاپسمان مرتب و کاهش فشار مکانیکی در صورت امکان، و اصلاح وضعیت جریان خون می‌باشد [۸-۱۱]. از مشکلات عمدۀ درمان زخم پای دیابتی باوجود 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 عمیق 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 معروفی شده است و تحت مطالعه قرار گرفته‌اند که از آنها می‌توان به ژل فاکتور رشد، تری‌تینون، و آنژیوپارس اشاره کرد. آنژیوپارس (Angipars) که به تازگی توسط پژوهشگران کشور معرفی شده است یک داروی گیاهی بوده و حاوی عصاره گیاه 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 بهسرعت 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 بررسد [۲]. دیابت ششمین علت مرگ‌ومیر در دنیاست 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 عدم معلولیت و کاهش شدید کیفیت زندگی به دنبال قطع عضو می‌شود [۵].

دانشیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲ دانشیار، مرکز تحقیقات ترومای، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳ دستیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۴ دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

\***نشان نویسنده مسئله:**

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

دوزنیوس؛ ۰۳۱ ۵۵۵۴۸۹۰۰

تلفن: ۰۹۱۳ ۳۶۱۱۰۱۷

پست الکترونیک: mansoreheravi@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۲/۱۶

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۲۴

## بحث

آنژیپارس (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 موثره اصلی آن کاملاً مشخص نیست. مهمترین خواص درمانی که برای داروی آنژیپارس ارائه شده عبارتند از: خاصیت آنتیاکسیدان، افزایش تولید انژی سلولی، آنتیوژن، افزایش سیلان خون در گردش و دارابودن املاح نادر موثر در ترمیم بافت. داروی آنژیپارس برای درمان درصدی از خضم‌های پای دیابتی که هیچ درمانی ندارند، برای نخستین بار از سوی محققان کشور با ترکیبی گیاهی تولید شده است و زخم پای ۷۰ درصد بیمارانی 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. آنژیپارس 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 آنژیپارس عارضه جانی ندارد، درمان آن در تمام انواع دیابتی‌ها ممکن است و موجب کاهش میزان بستره شدن، کاهش هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم و کاهش قطع عضو می‌شود [۱۷]. بهرامی و همکاران به مقایسه اثر داروی گیاهی آنژیپارس 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 رونیدن 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 مبتلا 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 معنی‌دار بین دو گروه، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران در گروه مداخله تحت درمان با  $100$  میلی‌گرم آنژیپارس 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 معنی‌داری در سطح پیریدینولین، استوکلسلین، کلسیم ادرار، آکالین فسفاتاز استخوانی

ژنر 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 کوتاه‌ترین 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 آنژیپارس 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 جزء زخم  $3 \times 2$  در  $2$  سانتی‌متر 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 بدء بستری

برای بیمار آنتی بیوتیک وسیع الطیف (مروپن، سپروفلوکساسین و وانکومایسین) شروع شد و بعد از کنترل نسبی عفونت، آنژیپارس به عنوان درمان کمکی تجویز شد و با توصیه به پیگیری سرپایی ترخیص شد. بیمار به مدت  $2/5$  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 گستردگری 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.

### 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] Mayfield 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, RanjbarOmran 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 lowerextremity diabetic ulcers.
- Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21(1): 71-8.
- [11] Farazmfar B, Abdollahi M, Ka'abinejad S, Heshmat R, Shahosseiny MH, Novitsky YA, et al. Sub-chronicotoxicity 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, ScoreSL. Growth factors in the treatment of Diabetic footulcers. *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 KhorshidHR, 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.

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

### نتیجه‌گیری

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