

## *The Effect of *Aleo vera* and Honey Gel in Healing Diabetic Foot Ulcers*

Adele Bahar<sup>1</sup>,  
Majid Saedi<sup>2</sup>,  
Zahra Kashi<sup>1</sup>,  
Ozra Akha<sup>1</sup>,  
Khadijeh Rabiei<sup>3</sup>,  
Mehdi Davoodi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup>Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup>General Practitioner, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup>Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 11, 2015 ; Accepted August 8, 2015)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Diabetic foot ulcers are one of the major causes of morbidity and mortality in diabetic patients. For centuries *Aleo vera* has been used in treatment of diabetic foot ulcers. In this study, a mixture of honey and *Aleo vera* was used for diabetic foot ulcer healing.

**Materials and methods:** In a double-blind clinical trial, patients with nonischemic, noninfected diabetic foot ulcers (attending Imam Khomeini Hospital Diabetes Center, Sari, Iran) were divided into two groups, a treatment group (n= 24) and a placebo group (n=15). To compare the effect of the mixture t-test and qui square were applied.

**Results:** A total of 39 patients (19 males and 20 females) with diabetic foot ulcers were enrolled. Mean age of the patients, mean body mass index, and mean duration of diabetes were  $56.3 \pm 10.2$ ,  $31.2 \pm 4.2$ ,  $16.2 \pm 6.6$ , respectively which were not significantly different between the two groups. Wound size was determined using a ruler that showed no significant difference between the two groups (P=0.36). Debridement, offloading and washing were done for all participants. Combined gel of *Aleo vera* and honey was used for treatment group. Wound healing was seen in 21 (95.5%) patients in treatment group and in 11 (78.6%) patients in placebo group.

**Conclusion:** In small, non-infected, non-ischemic ulcers the effect of honey and *Aleo vera* gel was the same as that of the placebo. Offloading, debridement and washing with normal saline have similar effect to the mixture in healing diabetic foot ulcers.

**Keywords:** Diabetic foot, *Aleo vera*, honey

## بررسی اثر ژل مخلوط آلوئه ورا و عسل در بهبود زخم پای دیابتی

عادلہ بہار<sup>۱</sup>  
مجید سعیدی<sup>۲</sup>  
زہرا کاشی<sup>۱</sup>  
عذرا اخی<sup>۱</sup>  
خدیدجہ ربیعی<sup>۳</sup>  
مہدی داوودی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از مهم ترین علت های ناتوانی و مرگ و میر در بیماران دیابتی زخم های پای دیابتی است. قرنهاست که از آلوئه ورا (صبر زرد) به دلیل اثرات درمانی شامل بهبود زخم، ضد التهاب استفاده می شود. در این مطالعه از مخلوط گیاه صبر زرد و عسل جهت ارزیابی بهبود زخم پای دیابتی استفاده شده است.

**مواد و روش ها:** در مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور حاضر افراد مورد مطالعه از بیماران دیابتی مبتلا به زخم پای غیرایسکمیک و غیر عفونی مراجعه کننده به مرکز دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) ساری در سال ۱۳۸۸ انتخاب شدند و در دو گروه درمان (۲۴ نفر) و دارونما (۱۵ نفر) قرار داده شدند. برای مقایسه تاثیر از تی تست و تست کای دو استفاده گردید.

**یافته ها:** در ۳۹ بیمار (۱۹ زن و ۲۰ مرد) مورد مطالعه میانگین سن، نمایه توده بدنی و مدت زمان ابتلا به دیابت به ترتیب  $56/3 \pm 10/2$ ،  $31/2 \pm 6/6$ ،  $16/2 \pm 6/6$  بود که در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. اندازه زخم با استفاده از خط کش تعیین گردید که تفاوت معنی داری در دو گروه وجود نداشت ( $p=0/36$ ). دبریدمان، شستشو و کاهش فشار برای همه بیماران انجام شد. زخم در ۲۱ (۹۵/۵ درصد) مورد از بیماران گروه دارو و ۱۱ (۷۸/۶ درصد) بیمار در گروه دارونما بهبودی داشت ( $p=0/11$ ).

**استنتاج:** در زخم های کوچک، غیر عفونی و غیر ایسکمیک اثر ترکیب ژل مخلوط آلوئه ورا و عسل مشابه دارونما است. دبریدمان، شستشو با نرمال سالین و کاهش فشار در بهبود زخم مشابه دارو موثر است.

**واژه های کلیدی:** زخم پای دیابتی، عسل، آلوئه ورا

### مقدمه

آن استفاده می شود (۳). بسیاری از اثرات دارویی به پلی ساکارید موجود در بافت پارانشیم درون برگ نسبت داده می شود (۴). چندین ویژگی آلوئه ورا شامل بهبود زخم، ترمیم آسیب حرارتی، ضد التهاب، ضد قند خون می شود (۵). این گیاه خاصیت آنتی باکتریال و ضد قارچ

یکی از مهم ترین علت های ناتوانی و مرگ و میر در بیماران دیابتی زخم های پای دیابتی است (۱). افزایش قند خون باعث تاخیر در بهبود زخم ها شده و با پیشرفت بیماری منجر به قطع عضو می گردد (۲). قرنهاست که از ژل داخلی آلوئه ورا (صبر زرد) به دلیل اثرات درمانی

E-mail: mprabie@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** خدیجه ربیعی - ساری: بلوار فرح آباد، دانشکده دندانپزشکی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل

۱. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۲/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۵/۱۷

نیز دارد (۶). با توجه به مطالعات متعدد انجام شده در زمینه اثر بخشی هر کدام از دو ترکیب عسل و آلوئه ورا به تنهایی در بهبود زخم پای دیابتی و با توجه به در دسترس و نسبتاً کم هزینه بودن آن‌ها و پرهزینه بودن پانسمان‌های موجود در درمان این زخم‌ها و عدم وجود توصیه به استفاده از پانسمان استاندارد خاص به عنوان یک پروتکل ثابت که بیمار از دریافت آن محروم شده باشد، در این مطالعه از مخلوط گیاه صبر زرد و عسل جهت ارزیابی بهبود زخم پای دیابتی استفاده شده است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد (با کد اخلاق ۱۴۵-۸۸ دانشگاه علوم پزشکی مازندران). با محاسبه  $power=80\%$  و ضریب اطمینان ۹۵٪، ۲۴ و ۱۵ بیمار به ترتیب در دو گروه دارو و پلاسبو (دارونما) وارد مطالعه شدند. افراد مورد مطالعه از بیماران با زخم پای دیابتی مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) ساری انتخاب گردیدند. معیار ورود شامل بیماران دیابتی بزرگ‌تر از ۱۹ سال بودند که حداقل یک زخم غیر عفونی و غیر ایسکمیک داشتند. معیارهای خروج شامل کراتینین بیش تر از ۲، ایسکمی، عفونت (وجود هم‌زمان تب، لوکوسیتوز، سدیمان بالا)، مصرف کورتیکو استروئید یا داروی سرکوب کننده ایمنی، عدم رضایت، زخم به علت دیگری غیر از دیابت بودند. عدم عفونت بر اساس درجه بندی انجمن عفونی آمریکا (۷) و عدم ایسکمی بر اساس معاینه نبض پاها و تست ABI (Ankle brachial index) تعریف شد (۸). زخم به دو قسمت ۰/۵ تا ۲ و بیش تر از ۲ سانتی‌متر مربع (حداکثر ۴ سانتی‌متر مربع) در هر گروه درمان و پلاسبو تقسیم شد. اندازه زخم با استفاده از خط کش تعیین گردید. دارو و دارونما که از نظر شکل ظاهری کاملاً شبیه به هم تهیه شده بود توسط فرد تهیه کننده دارو که دخالتی در تعیین بیماران نداشت، کدگذاری

شد و به ترتیب بر اساس ورود بیماران به طرح که در فاصله‌های چند روز اتفاق می‌افتاد، به صورت یک در میان توسط پرستار آموزش دیده مرکز دیابت در اختیار بیماران قرار داده شد. دبریدمان، شستشو و کاهش فشار برای همه بیماران انجام شد. کاهش سایز ۰/۵ سانتی‌متر در اندازه زخم پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. گیاه آلوئه‌ورا با نظارت دکترای رشته سیستماتیک گیاهی و عسل با کمک جهاد کشاورزی از عسل بهاره استان مازندران تهیه شد. جهت تهیه شکل دارویی از فرآورده ژل استفاده گردید. جهت تهیه فرآورده، برگ گیاه آلوئه‌ورا ابتدا با الکل ۷۰ درجه به خوبی تمیز شد و سپس انتهای برگ بریده شد و به مدت ۲۰ دقیقه به صورت عمودی ثابت گردید تا شیرابه زردرنگ از آن خارج شود. پس از آن ژل داخلی برگ خارج گردید و پس از هموژنیزه کردن از صافی عبور داده شد. جهت تهیه فرآورده مناسب حاوی ۵۰ درصد ژل آلوئه ورا و ۲۵ درصد عسل از حامل‌های مختلف مانند گلیسرین، PG، PEG200، PEG300، PEG400 استفاده شد. از پلیمرهای کربوپل و انواع HPMC استفاده شد و پایدارترین فرآورده جهت آزمون بالینی انتخاب شد. فرآورده مورد پس از تهیه از دیدگاه آلودگی میکروبی براساس فارماکوپه ایالات متحده کنترل گردید. دارونمای مورد استفاده فاقد ژل آلوئه ورا و عسل بود و سایر اجزای فرمولاسیون در آن وجود داشت (۹). پس از ثبت رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه پرسشنامه ای شامل سن، جنس، قد و وزن پر شد. دارو توسط پرستار مرکز دیابت تحویل داده می‌شد و پانسمان روزانه تعویض می‌گردید. زخم از هفته ۱ تا ۶ به صورت هفتگی و پس از آن به صورت یک هفته در میان مشاهده شد. آزمایشات FBS، ESR (erythrocyte sedimentation rate)، (fasting blood sugar)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) و کراتینین (Cr) در ابتدای مطالعه و آزمایشات FBS و HbA1C در انتهای مطالعه انجام شد. مدت مصرف دارو دو ماه، روزی دو بار بود. کاهش  $\leq 0/5$

سانتی متر پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. برای مقایسه تاثیر از تی تست و کای دو استفاده شد و  $p < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها و بحث

تعداد ۳۹ بیمار (۱۹ زن و ۲۰ مرد، به ترتیب ۲۴ و ۱۵ بیمار در گروه دارو و گروه پلاسبو) وارد مطالعه شدند. ۳ بیمار به دلیل عدم بهبودی، درمان را رها کردند. میانگین سن، نمایه توده بدنی و مدت زمان ابتلا به دیابت به ترتیب  $10/2 \pm 56/3$ ،  $4/2 \pm 31/2$  و  $6/6 \pm 16/2$  بود. میزان قندخون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در گروه دارو پایین تر بود (جدول شماره ۱).

در ۸۷/۲ درصد از بیماران سایز زخم بین ۰/۵ تا ۲ و در ۱۲/۸ درصد زخم بزرگ تر از ۲ سانتی متر مربع بود. در گروه درمان، در ۲۰ مورد سایز زخم بین ۰/۵ تا ۲ و در ۴ مورد بزرگ تر از ۲ سانتی متر مربع و در گروه دارونما، در ۱۴ مورد سایز زخم بین ۰/۵ تا ۲ و در ۱ مورد زخم بزرگ تر از ۲ سانتی متر مربع بود ( $p=0/36$ ). زخم در (۹۵/۵ درصد) ۲۱ مورد از بیماران گروه دارو و (۷۸/۶ درصد) ۱۱ بیمار در گروه دارونما بهبودی داشت ( $p=0/11$ ).

در مطالعه حاضر، هم سو با مطالعات Surahio و همکاران و Mohamed و همکاران بیماران در گروه

دارو ۹۵/۵ درصد بهبودی داشتند (۱۱،۱۰). در حالی که بهبودی زخم در ۷۸/۶ درصد گروه دارونما مشاهده شد (۱۲). به عبارتی استفاده از ترکیب حاضر، علی رغم مطالعات قبلی مبنی بر موثر بودن هر کدام به تنهایی، اثر چشم گیر متفاوتی نسبت به دارونما ندارد و دبریدمان، شستشو و کاهش فشار در زخم های غیر عفونی و غیر ایسکمییک به اندازه دارو موثر است. شاید مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر جهت ارزیابی اثر ترکیب عسل و آلوئه ورا در بهبود زخم پای دیابتی کمک کننده تر باشد.

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف معیار و سطح معنی داری متغیرهای سن، نمایه توده بدنی، مدت دیابت، قند ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله اولیه

متغیر	گروه	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
سن	پلاسبو	۱۵	$52/0 \pm 12/0$	۰/۱
	دارو	۲۴	$58/3 \pm 8/4$	
نمایه توده بدنی	پلاسبو	۱۳	$32/7 \pm 32/7$	۰/۰۸
	دارو	۲۰	$30/1 \pm 30/1$	
مدت دیابت	پلاسبو	۱۵	$19/4 \pm 7/2$	۰/۰۱
	دارو	۲۴	$14/1 \pm 5/5$	
قند ناشتا اولیه	پلاسبو	۱۴	$129/9 \pm 51/9$	۰/۰۰۰
	دارو	۲۲	$129/1 \pm 38/6$	
هموگلوبین گلیکوزیله اولیه	پلاسبو	۱۴	$10/1 \pm 2/6$	۰/۱
	دارو	۱۷	$8/8 \pm 1/9$	

## References

1. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med 1994; 331(13): 854-860.
2. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. Diabetes Care 1990; 13(5): 513-521
3. Habeeb F, Shakir E, Bradbury F, Cameron P, Taravati MR, Drummond AJ, et al. Screening methods used to determine the anti-microbial properties of Aloe vera inner gel. Gray AI, Ferro VA. Methods 2007; 42(4): 315-320.
4. Ni Y, Turner D, Yates KM, Tizard I. Isolation and characterization of structural components of Aloe vera L. leaf pulp. Int Immunopharmacol 2004; 4(14): 1745-1755.
5. Daburkar M, Lohar V, Rathore AS, Bhutada P, Tangadpaliwar S. An in vivo and in vitro

- investigation of the effect of Aloe vera gel ethanolic extract using animal model with diabetic foot ulcer. *J Pharm Bioallied Sci* 2014; 6(3): 205-212.
6. Sumbul SS, Waseemuddin A, Iqbal A. Antifungal activity of *Allium*, *Aloe*, and *Solanum* species. *Pharmaceutical Biology* 2004; 42(7): 491-498.
  7. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): e132-173.
  8. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2006; 113(11): e463-654.
  9. Hajheydari Z, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Soltani A. Effect of Aloe vera topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, prospective trial. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(2): 123-129.
  10. Surahio AR, Khan AA, Farooq M, Fatima I. Role of honey in wound dressing in diabetic foot ulcer. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014; 26(3): 304-306.
  11. Mohamed H, El Lenjawi B, Abu Salma M, Abdi S. Honey based therapy for the management of a recalcitrant diabetic foot ulcer. *J Tissue Viability* 2014; 23(1): 29-33.
  12. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianos SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, et al. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2014; 11(3): 259-263.