

Martina Kežman

Aloj u suvremenoj farmaceutskoj praksi

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad prijavljuje Martina Kežman, studentica studija farmacije na kolegiju farmakognozija 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Diplomski rad je izrađen na Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na stručnom vodstvu i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj potpori tijekom studija, kao i braći, bliskim prijateljima i kolegama koji su mi, svaki na svoj način, uljepšali dane studiranja i boravka u Zagrebu.

Posebnu zahvalu upućujem neimenovanim predavačima i asistentima na fakultetu čiji su me entuzijizam i ljubav prema struci ohrabрили da ne prestanem ustrajati.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. MORFOLOŠKA OBILJEŽJA I RASPROSTRANJENOST FARMACEUTSKI ZNAČAJNIH VRSTA RODA <i>ALOE</i> | 2 |
| 1.2. ANATOMSKA OBILJEŽJA LISTA VRSTA RODA <i>ALOE</i> | 4 |
| 1.3. KEMIJSKI SASTAV LISTA | 5 |
| 1.4. FITOKEMIJSKI SASTAV LATEKSA..... | 6 |
| 1.5. FITOKEMIJSKI SASTAV GELA | 7 |
| 1.6. DEFINICIJA I DOBIVANJE OFICIJELNIH DROGA..... | 7 |
| 1.7. TRADICIONALNA UPORABA ALOJA KROZ POVIJEST | 10 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME..... | 13 |
| 3. MATERIJALI I METODE..... | 15 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 17 |
| 4.1. SUVREMENA PRIMJENA ALOJA | 18 |
| 4.2. PROVEDENA ISTRAŽIVANJA GELA, LATEKSA I EKSTRAKATA VRSTA <i>ALOE BARBADENSIS</i> I <i>ALOE FEROX</i> | 18 |
| 4.2.1. KONSTIPACIJA..... | 19 |
| 4.2.2. DERMATITIS UZROKOVAN ZRAČENJEM | 20 |
| 4.2.3. OPEKLINE | 21 |
| 4.2.4. CIJELJENJE RANA..... | 23 |
| 4.2.5. PSORIJAZA | 24 |
| 4.2.6. DIJABETES I HIPERGLIKEMIJA | 26 |
| 4.2.7. GASTROINTESTINALNI POREMEĆAJI I UPALNA BOLEST CRIJEVA | 28 |
| 4.2.8. ORALNA SUBMUKOZNA FIBROZA I GINGIVITIS | 29 |
| 4.2.9. ANTITUMORSKO DJELOVANJE..... | 30 |
| 4.2.10. PROTUUPALNO DJELOVANJE..... | 31 |
| 4.3. TOKSIKOLOGIJA I KONTRAINDIKACIJE | 31 |
| 4.4. DOZIRANJE..... | 32 |
| 4.5. NUSPOJAVE | 32 |
| 4.6. INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA | 33 |
| 5. ZAKLJUČCI..... | 34 |
| 6. LITERATURA | 36 |
| 7. SAŽETAK/SUMMARY..... | 45 |
| 8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD..... | 47 |

1. UVOD

1.1. MORFOLOŠKA OBILJEŽJA I RASPROSTRANJENOST FARMACEUTSKI ZNAČAJNIH VRSTA RODA *ALOE*

Rodu *Aloe* (Aloaceae) pripadaju biljke tropskih i subtropskih područja. One su tipični kserofiti koji su se svojim debelim mesnatim listovima s jakom kutikulom prilagodili suhoj klimi. Oficijelna biljna droga pod nazivom „aloj“ dobiva se uglavnom od vrsta *Aloe ferox* Miller i *Aloe barbadensis* Miller. U Europskoj farmakopeji postoje tri monografije vezane uz aloj: *Aloe barbadensis*, *Aloe capensis* te *Aloes extractum siccum normatum* (EDQM, 2011).

Aloe ferox Mill. je višegodišnja biljka sa stabljikom visokom 2-3 (5-6) m. Sukulentni listovi skupljeni su u rozetu, dugi su 50-60 cm, imaju bodljikav rub i površinu te ušiljen vrh. Stabljika završava produženim cvatom dugim i do 40 cm. Čine ga crvenkastožuti cvjetovi razvijeni u obliku cijevi ili zvonca, a mogu biti i zeleno isprugani (slika 1). Biljka cvjeta u svibnju ili lipnju. Rasprostranjena je na južnim dijelovima afričkog kontinenta, pa se stoga i naziva južnoafričkim alojem, a vrlo često se koristi i naziv kapski aloj (*Kap-aloe*) (Kuštrak, 2005).

Aloe barbadensis Mill. (*Aloe vera* L.) je biljka s velikim sukulentnim listovima bodljikava ruba koji su 40-50 cm dugi i na bazi 6-7 cm široki. Na mlađim listovima prisutne su svijetle mrlje. Do 25 uspravnih listova skupljeno je u rozeti. Cvat je dug 60-90 cm, a čine ga žuti i cjevasti cvjetovi (slika 2). Biljka je također podrijetlom iz Afrike, ali je u 17. stoljeću prenesena na otočje Barbados. Godine 1817. varijetet *Aloe barbadensis* var. *chinensis* prenesen je na nizozemske Antile, odnosno na otok Curacao. Posljedica toga je brojnost sinonima i trgovačkih naziva za istu biljku. Tako vrstu *Aloe barbadensis* možemo naći pod imenima *Curacao-aloe* ili *Barbados-aloe* te zapadnoindijski aloj (Surjushe i sur., 2008; Park i Lee, 2006; Kuštrak, 2005; Gruenwald i sur., 2000).



SLIKA 1. *Aloe ferox* Mill. (Wikipedia,2015)



SLIKA 2. *Aloe barbadensis* Mill. (*Aloe vera* L.) (The Aloe Page, 2015)

1.2. ANATOMSKA OBILJEŽJA LISTA VRSTA RODA *ALOE*

U svrhu lakšeg upoznavanja s oficijelnim drogama, potrebno je detaljnije proučiti anatomiju lista iz kojega se droge dobivaju. List je obavijen debelom zelenom „korom“ koju čine epiderma s kutikulom i sloj mezofila koji sadrži klorofil. Neposredno ispod tog sloja smješteni se provodni elementi (slika 3). Ksilem provodi vodu s mineralnim tvarima od korijena prema listovima, za razliku od floema koji služi za transport škroba i ostalih produkata sinteze do korijena. Uz provodne elemente ksilema i floema, nalazi se sloj pericikla s cjevastim stanicama (tzv. aloe stanice). One sadrže sok (lateks) koji zarezivanjem listova polagano curi i od kojega se dobiva oficijelna droga (Boudreau i Beland, 2006; Surjushe i sur., 2008). Sok je gorkastoga okusa i žute boje, što je u skladu s nazivom *aloe* (arap. *alloeh-gorka* supstancija). Ispod navedenog sloja nalaze se stanice bogate sluznim polisaharidima. Središnji dio koji zauzima i najveći dio volumena lista čine stanice parenhima koje sadrže gel (Barcroft i Myskja, 2003; Femenia i sur., 2003).



SLIKA 3. List vrste *Aloe barbadensis* u prerezu (Aloe Vera Page, 2012)

1.3. KEMIJSKI SASTAV LISTA

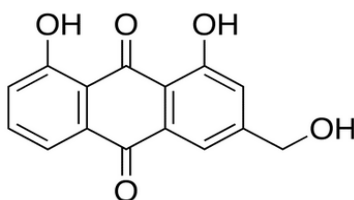
Vrsta *Aloe barbadensis* se smatra biološki najaktivnijom vrstom roda *Aloe*. U biljci je identificirano više od 75 bioaktivnih sastavnica, uključujući antrakinone, ugljikohidrate, kromonglukozile, enzime, vitamine, minerale, organske kiseline, sterole, lipide te aminokiseline koji su navedeni u tablici 1 (Foster i sur., 2011, Kuštrak, 2005).

TABLICA 1. Klasifikacija i odabrani primjeri fitokemijskih sastavnica u vrstama *Aloe barbadensis* i *Aloe ferox*

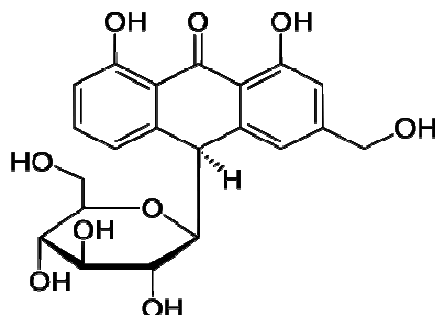
| SKUPINA | SASTAVNICA |
|---|--|
| ANTRAKINONI | aloin A (barbaloin), aloin B (izobarbaloin), aloinozid A i B (11-O-alfa-L-ramnozid aloina, 5-hidroksialoin A i B, aloj-emodin |
| UGLJIKOHIDRATI | manan, acetilirani manan, acetilirani glukomanan, glukogalaktomanan, arabinogalaktan, galaktan, galaktogalakturan, ksilan, celuloza |
| KROMONI i KROMON-GLIKOZIDI | aloeresin A, aloesin (aloeresin B), aloenin (gorki glikozid), isoaloeresin D, neoaloesin A |
| ENZIMI | alkalna fosfataza, amilaza, karboksipeptidaza, katalaza, ciklooksidaza, ciklooksigenaza, lipaza, oksidaza, fosfoenolpiruvat karboksilaza, superoksid dismutaza |
| MINERALI | kalcij, klor, krom, bakar, željezo, magnezij, mangan, kalij, fosfor, natrij, cink |
| VITAMINI | B1, B2, B6, B9, C, E |
| AMINOKISELINE | alanin, arginin, asparaginska kiselina, glutaminska kiselina, glicin, histidin, hidroksprolin, izoleucin, leucin, lizin, metionin, fenilalanin, prolin, treonin, tirozin, valin |
| PROTEINI | lektini i spojevi slični lektinima |
| MONOSAHARIDI | manoza, glukoza, L-ramnoza, aldopentoza |
| OSTALI ORGANSKI SPOJEVI I LIPIDI | arahidonska kiselina, γ -linolenska kiselina, steroidi (kampesterol, kolesterol, β -sitosterol), trigliceridi, triterpenoidi, giberelini, lignini, kalij sorbat, salicilna kiselina, mokraćna kiselina, β -karoten, kolin |

1.4. FITOKEMIJSKI SASTAV LATEKSA

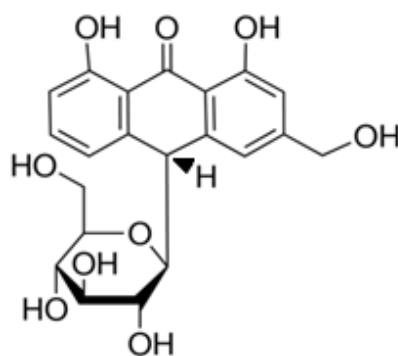
Sok iz aloe-stanica sadrži antrakinone od kojih je najzastupljeniji aloin A (barbaloin) i aloin B (izobarbaloin). Navedeni C-glikozidi su derivati antrakinona aloe-emodina (slika 4) i odnose se kao dijastereomeri (slike 5 i 6). Aloin A je (10S)-10-glukopiranozil-1,8-dihidroksi-3-(hidroksimetil)-9-(10H)-antracenon, dok je aloin B (10R)-10-glukopiranozil-1,8-dihidroksi-3-(hidroksimetil)-9-(10H)-antracenon (Celestino i sur., 2013). Kuštrak (2005) navodi da osim aloina A i B, lateks sadrži aloinozide A i B (11-O-alfa-L-ramnozid aloina), 5-hidroksialoin A i B, male količine aloe-emodina i krizofanola, kromonglukozile (kromon-C-glukozide ili „aloe-smole“) te gorke glikozide (aloenin A i B).



SLIKA 4. Aloe-emodin



SLIKA 5. Aloin A



SLIKA 6. Aloin B

1.5. FITOKEMIJSKI SASTAV GELA

Za razliku od antrakinonske frakcije iz aloe-stanica, u gelu prevladavaju polisaharidi. Ta je ugljikohidratna frakcija iz parenhimskih stanica bogata glukomananom, acetiliranim glukomananom, acetiliranim mananom, čistim mananom, galaktanom i drugim spojevima (tablica 1). Osim polisaharida, gel u nešto manjim količinama sadrži: proteine, lipide, amino kiseline, vitamine, enzime, anorganske komponente poput minerala te manje organske komponente, uz prisutne monosaharide (Radha i sur., 2014; Gruenwald i sur., 2000).

1.6. DEFINICIJA I DOBIVANJE OFICIJELNIH DROGA

U Europskoj farmakopeji droga *Aloe barbadensis* (barbadoški aloj) definirana je kao ukoncentriran i osušen sok listova vrste *Aloe barbadensis* Miller koji sadrži najmanje 28,0% hidroksiantracenskih derivata, izraženo kao barbaloin ($C_{21}H_{22}O_9$; Mr 418,4) i izračunano u odnosu na suhu drogu. Drogu *Aloe capensis* (kapski aloj) čini ukoncentriran i osušen sok listova različitih vrsta roda *Aloe*, uglavnom *Aloe ferox* Miller i njezinih hibrida. Sadrži najmanje 18,0% hidroksiantracenskih derivata, izraženo kao barbaloin ($C_{21}H_{22}O_9$, Mr 418,4) i izračunano u odnosu na suhu drogu (EDQM, 2011). Postoje kvalitativne i kvantitativne razlike u fitokemijskom sastavu oficijelnih droga aloja (tablica 2) (Kuštrak, 2005).

TABLICA 2. Kemijski sastav oficijelnih droga aloja

| Aloe capensis (kapski aloj) | Aloe barbadensis (barbadoški aloj) |
|--|---|
| 13-27% aloin A (barbaloin) i aloin B (izobarbaloin) | 25-40% aloinA i aloin B |
| aloinozidi A i B (11-o- α -L-ramnozid aloin) | 7-hidroksialoin A i B (karakteristični za <i>A. barbadensis</i>) |
| 5-hidroksialoin A (karakterističan za <i>A. capensis</i>) | male količine aloj-emodina, krizofanola i njihovih glikozida |
| male količine aloj-emodina i krizofanola | kromonglukozili (posebice aloeresin B ili aloesin) |
| kromonglukozili (aloeresin A i B) | |
| goraki glikozidi (aloenin A i B) | |

Dobivanje droge *Aloe capensis*

Za dobivanje ovog aloja uglavnom se koristi biljna vrsta *Aloe ferox*. Režu se donji, stariji listovi, dok se gornji, mlađi listovi ostavljaju. Najbogatiji su sokom za vrijeme kišnog razdoblja (u ožujku i travnju) ili neposredno poslije kiše. Oni se kružno slažu oko iskopane jame obložene goveđim, konjskim ili kozjim kožama. Odrezani krajevi listova se okrenu prema jami u koju curi sok. Listovi su pritom cijeli i ne usitnjavaju se. Pošto su im rubovi bodljikavi, može ih se u krug naslagati i do metar visoko. Pet do šest sati iz tzv. aloe-stanica curi sok žutosmeđe boje. Sok se zatim prelije u odgovarajuće posude u kojima se zgušnjava na otvorenoj vatri sve dok ne postigne određenu konzistenciju. Gusta konzistencija je potrebna kako bi se sok nakon hlađenja mogao skrutnuti. Takav produkt se na tržištu naziva *Aloe lucida*, a čine ga crnosmeđi ili smeđezeleni, homogeni, staklasto prozirni komadi koji se lako drobe u prašak (slika 7). Ima intenzivan, karakteristični miris i gorak okus (Kuštrak, 2005).



SLIKA 7. Stojnica s drogom *Aloe capensis* iz Farmakognoške zbirke Zavoda za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu

Dobivanje droge *Aloe barbadensis*

Listovi biljne vrste *Aloe barbadensis* samo su na rubu bodljikavi pa ih nije moguće povezivati u uspravne hrpe kao kod vrste *Aloe ferox*. Oni se režu strojevima, a potom umeću u korita oblika slova V. Sok istječe u posude postavljene ispod korita. Prije se sok zgušnjavao zagrijavanjem na suncu. Takav način pogodovao je izlučivanju kristala aloina, pa masa nije bila sjajna. Ovaj produkt zove se Aloe hepatica (slika 8). Poslije se počeo primjenjivati postupak zgušnjavanja u vakuumu, a danas se primjenjuje sušenje raspršivanjem tijekom kojeg nastaje fini prašak. Prašak je vrlo osjetljiv na kisik iz zraka te se stoga mora čuvati u dobro zatvorenim posudama, zaštićen od vlage i svjetla (Kuštrak, 2005).



SLIKA 8. Stojnica s drogom *Aloe barbadensis* iz Farmakognoške zbirke Zavoda za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu

Aloj se različito pakirao, a način pakiranja je ovisio o njegovu porijeklu. U južnoj Africi se pakirao u vreće, a na Antilima u drvene sanduke ili u calabase (tikve). Na Zanzibaru se tradicionalno pakirao u majmunske kože, što se danas može naći u ponekim farmakognoškim zbirkama (Kuštrak, 2005). Upravo se Zavod za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta ponosi jednim takvim primjerkom (slika 9).



SLIKA 9. Aloj u majmunskoj koži i stojnicama (PLIVAmед.net, 2013)

1.7. TRADICIONALNA UPORABA ALOJA KROZ POVIJEST

Egipćani, Asirci, kao i mediteranske civilizacije još za biblijskih vremena koristili su aloj u različite svrhe (Grindlay i Reynolds, 1986). Crteži biljaka iz roda *Aloe* su se mogli naći na zidovima egipatskih hramova koji datiraju iz četvrtog tisućljeća pr. Kr. Nazivali su je „biljkom besmrtnosti“ te su se njome tradicionalno darivali faraoni prilikom pogreba. Osim toga, tijela su se balzamirala gelom iz listova kako bi se odgodilo raspadanje i postigao vječni život. Vjeruje se da su egipatske vladarice Kleopatra i Nefertiti koristile gel biljke u tretmanima ljepote i svakodnevnim ritualima (Miracle plant aloe vera, 2015). Prvi autentični zapis o biljci iz roda *Aloe* kojoj su se pripisivala ljekovita svojstva, vezuje se uz Mezopotamiju i datira oko 2200. pr. Kr. Riječ je o glinenim pločicama iz Nippura na kojima postoje zapisi o ljekovitom djelovanju na gastrointestinalni trakt. No, detaljni opis ljekovitih svojstava biljke pronađen je na *Papyrus Ebersu*, egipatskom dokumentu iz davne 1550. pr. Kr., gdje se spominju mnogi pripravci koji u svom sastavu imaju ovu biljnu vrstu. Zapis govori o njejoj uporabi za „vanjske i unutarnje boli“ (Aloe vera Australia, 2009).

Vrstu *Aloe barbadensis* (*Aloe vera*) spominje također i Dioskorid u djelu „De Materia Medica“ (oko 70. pr. Kr.) koji naglašava topikalnu primjenu u tretiranju rana, suhe kože, gubitka kose, genitalnih ulceracija i hemoroida (Davis, 1997). Navodi se i interna primjena

kod poteškoća usnivanja te želučanih tegoba i tonzilitisa. Dioskorid je zapazio da je nositelj ljekovitih svojstava lateks biljke te je uočio povećanje ljekovitosti s gorčinom soka (AloElf, 2015).

U tradicionalnoj kineskoj medicini aloj se često preporuča za tretiranje raznih gljivičnih infekcija, ali se smatra i biljkom univerzalnih ljekovitih svojstava (Heber, 2007).

Klinička uporaba biljnih pripravaka vrste *Aloe barbadensis*, uz praćenje njihovih učinaka, počela je 1930-tih za liječenje dermatitisa uzrokovanog zračenjem (Grindlay i Reynolds, 1986).

Odavno su poznata laksativna svojstva aloja koja se pripisuju antrakinonskoj frakciji. U današnje vrijeme se prestao preporučavati u tu svrhu upravo zbog snažnog purgativnog djelovanja te postojanja sigurnijih laksativa na tržištu (NCCIH, 2012).

Sažeti kronološki prikaz povijesti roda *Aloe* s naglaskom na *Aloe barbadensis* Mill.

(IASC,2012):

4000. g. pr. Kr. - Zapisi iz drevnog Egipta o „biljci besmrtnosti“ kojom su se darivali faraoni prilikom pogreba.

2200. g. pr. Kr. - Prvi autentični zapisi upotrebe vrsta roda *Aloe* u medicinske svrhe pronađeni na sumerskim glinenim pločicama u Nippuru.

1550. g. pr. Kr. - *Papyrus Ebers*, jedan od najranijih radova iz područja medicine, opisuje ljekovitost biljke kod „vanjskih i unutarnjih boli“.

oko 51. g. pr. Kr. - Izvještaji o „Kleopatrinom biljci“ korištenoj u ritualima ljepote.

27. g. pr. Kr.-14.g - Aloj se uvodi u grčku i rimsku medicinu za vrijeme vladavine cara Augusta. Aloj i mira se spominju u Bibliji kao pomasti za tijelo Isusa Krista.

41.-68. g. - Dioskorid u djelu *De Materia Medica* daje prve detaljnije podatke o farmakološkom djelovanju aloja.

23-129. g. - Plinije izvještava o topikalnoj upotrebi vrste roda *Aloe* kod rana uzrokovanih leprom.

618.-907. g. - *Aloe barbadensis* Mill. se koristi topikalno u kineskoj medicini za dermatitis, ali i peroralno.

960.-1279. g. - Za vrijeme dinastije Song opisana je uporaba cijeloga lista u liječenju sinusitisa, vrućice, patoloških stanja kože, kao i napadaja u djece.

1400.-1600. g. - U Europi se aloj koristi kao laksativ, ali i topikalno za različita patološka stanja kože.

1492. g. - C. Columbo, po isplavljanju prema Novom Svijetu, u dnevnik je zapisao „Sve je u redu, aloj je na brodu“. To je označilo dolazak roda *Aloe* na američke kontinente.

1650.-1742. g. –Vrsta *Aloe barbadensis* je pod imenom „Barbados aloe“ uključena u Londonsku farmakopeju (1650.) i Dispensatorij (1742.).

1650. g.-danas - Lateks iz lista uključen je u veliku većinu farmakopeja širom svijeta.

1753. g. - C. Linnaeus daje biljci botaničko ime *Aloe perfoliata* var. *vera*.

1768. g. - Nicolaas Laurens Burman klasificira *Aloe vera* kao zasebnu vrstu. Deset dana kasnije Philip Miller neovisno o njemu daje naziv *Aloe barbadensis*. U čast Burmanu i Linnaeusu, vrsta također nosi naziv *Aloe vera* (L.) Burm. f.

1851. g. - Edinburghški kemičari Smith i Smith uočili su spoj koji nosi purgativno djelovanje i nazvali ga aloin.

1867. g. - Aloj uvršten u Britansku farmakopeju.

1935. g. - Collins i Collins izvještavaju o uporabi vrste *Aloe barbadensis* u tretmanu oštećenja kože uzrokovanih zračenjem i time daju poticaj prvim modernim istraživanjima njenog djelovanja na različita patološka stanja kože.

1959. g. - FDA odobrila primjenu pripravaka vrste *Aloe barbadensis* u obliku dodataka prehrani.

2009. g. - Aloj (lateks lista *A. barbadensis*) uključen je u Europsku farmakopeju.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Primjena aloja u narodnoj medicini odavno je poznata, ponajviše zbog njegovog laksativnog djelovanja. No, u novije vrijeme aloj privlači sve veću pozornost te se nalazi u dodacima prehrani i topikalnim pripravcima koji služe za mnogobrojne druge indikacije, posebice gel iz lista vrste *Aloe barbadensis* Mill. (u daljnjem tekstu i Aloe vera gel). Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio pronaći relevantne dokaze o kliničkim i nekliničkim studijama koji bi potvrdili opravdanost primjene u indikacijama poput opekline, cijeljenja kožnih ozljeda, dermatitisa, psorijaze, dijabetesa, gastrointestinalnih poremećaja te u stomatologiji. Nadalje, cilj je bio proučiti znanstvene radove te procijeniti potencijal protuupalnog i antitumorskog djelovanja određenih frakcija aloja.

3. MATERIJALI I METODE

U radu su korišteni znanstveni članci objavljeni i dostupni online kako bi se pronašli podaci o uporabi produkata dobivenih iz lista biljaka *Aloe barbadensis* Mill. i *Aloe ferox* Mill. Pretražene su baze podataka Lexicomp Online, Drugs.com, PubMed, ScienceDirect, Scopus i Cochrane Library kako bi se pronašli dostupni podaci te proučile pretkliničke i u većoj mjeri kliničke studije. Pritom su u tražilicu upisivane ključne riječi: *Aloe ferox*, *Aloe barbadensis*, *Aloe vera*, aloe and wound healing, aloe and psoriasis, aloe and diabetes i sl., ovisno o indikaciji od interesa. Od značaja su se pokazale internetske stranice poput one Nacionalnog instituta za zdravlje (National Institutes of Health) i EMEA (European Medicines Agency).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. SUVREMENA PRIMJENA ALOJA

U novije vrijeme se sve više proučava ljekoviti potencijal ugljikohidratne frakcije, odnosno gela poznatog pod nazivom Aloe vera gel čija je upotreba sve raširenija u kozmetičkoj, prehrambenoj i farmaceutskoj industriji u topikalnim i oralnim pripravcima. U kozmetičkoj industriji upotrebljava se u izradi sapuna, šampona, losiona za sunčanje, dekorativne kozmetike itd. Aloe vera gel koristi se u svrhu liječenja i održavanja zdravlja. Nalazimo ga u pripravcima za oralnu i topikalnu primjenu te u funkcionalnoj hrani (Foster i sur., 2011). U ljekarnama se mogu naći brojni preparati gela koji su registrirani kao dodaci prehrani, ali i ekstrakti cijelog lista koji, osim gela, uključuju i određenu koncentraciju antrakinona iz lateksa (najčešće pulverizirani cijeli list).

Sastav ekstrakata razlikuje se ovisno o biljnoj vrsti, klimi i godišnjem dobu te starosti biljke. No, metoda izolacije ima najveći utjecaj na broj i količinu aktivnih sastojaka u produktu. Smatra se da su njegovi biološki učinci posljedica sinergističkog djelovanja antrakinonske i ugljikohidratne frakcije prisutne u listovima (Eshun i He, 2004; Wang i Strong, 1995).

4.2. PROVEDENA ISTRAŽIVANJA GELA, LATEKSA I EKSTRAKATA VRSTA *ALOE BARBADENSIS* I *ALOE FEROX*

Prilikom pretraživanja dostupnih baza podataka, uočena je brojnost kliničkih studija vezanih upravo za Aloe vera gel koji nije oficijelan u Europskoj farmakopeji, dok su studije vezane uz oficijelnu drogu aloja (osušeni sok koji curi iz tzv. aloe-stanica listova biljaka *A. barbadensis* i *A. ferox*) malobrojne. Naime, do danas je dobro proučeno laksativno djelovanje aloja, a znanstvenici smatraju kako gel (ugljikohidratna frakcija lista biljke *A. barbadensis*) posjeduje mnogo veći biomedicinski potencijal. Stoga je u diplomski rad, uz oficijelne droge, uključen i Aloe vera gel.

Indikacije za koje su provedena veća klinička ispitivanja zasad uključuju različite kožne bolesti i stanja, cijeljenje rana i opekline, konstipaciju, šećernu bolest tipa 2 i gastrointestinalne tegobe. U njima se većinom proučavalo djelovanje gela ili ekstrakta koji sadrži ugljikohidratnu i antrakinonsku frakciju u manjoj mjeri. Studije na animalnim modelima provedene su kako bi se istražilo protuupalno, antibakterijsko, antivirusno i

antitumorsko djelovanje gela, lateksa ili ekstrakta. Bitno je još jednom naglasiti da kada se u radovima spominje „aloe vera gel ekstrakt“ ili „aloe vera ekstrakt“, većinom se misli na pulverizirani oblik cijeloga lista *Aloe barbadensis* Mill. (Drugs.com, 2015).

Prije prikaza rezultata kliničkih ispitivanja, valja se osvrnuti na laksativno djelovanje aloja, a zatim proučiti ostale indikacije.

4.2.1. KONSTIPACIJA

Glikozid aloin se pokazao kao glavni spoj odgovoran za laksativno (purgativno) djelovanje lateksa, odnosno farmakopejskog aloja, u ljudi i životinja. Aloin ili kako se prije nazivao barbaloin, u debelom crijevu hidrolizira u svoje metabolite: aloe-emodin-9-antron i aloe-emodin. Ovi spojevi induciraju laksativni učinak preko nekoliko mehanizama. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja na štakorima pokazala su kako aloj-emodin-9-antron smanjuje apsorpciju vode i elektrolita iz lumena crijeva inhibicijom Na-K-ATPaze te istodobno stimulira sekreciju vode u lumen crijeva povećanjem paracelularne permeabilnosti kroz crijevnu mukozu (Ishii i sur., 1990). Krajnji rezultat procesa jest smanjenje apsorpcije vode s elektrolitima iz crijeva i omekšavanje crijevnog sadržaja (Boudreau i Beland, 2006). U bazi podataka Lexicomp Online (2015) aloin se navodi kao snažan iritrans sluznice debeloga crijeva, što također inducira purgativni efekt. Do defekacije dolazi 6-12 h od primjene kao posljedica tranzita do kolona i metabolizacije u aktivni metabolit (EMA, 2006).

Godine 2010. provedeno je istraživanje laksativnog djelovanja vodenog ekstrakta vrste *Aloe ferox* Mill. kod loperamidom uzrokovane konstipacije u Wistar štakora. Usitnjeni i osušeni listovi su samljeveni u prah i zatim ekstrahirani i filtrirani. Konstipacija je uzrokovana oralnom administracijom loperamida (3 mg/kg tjelesne težine). Jedna kontrolna skupina dobivala je samo destiliranu vodu, a druga kontrolna skupina Senokot[®], komercijalni laksativ koji sadrži senozide. Tri ispitivane skupine konstipiranih štakora zatim su peroralno dobivale ekstrakt aloja kroz 7 dana u količini od 50, 100 i 200 mg/kg dnevno. Bilježila se tjelesna težina, svojstva fecesa i peristaltika. Rezultati su pokazali da ekstrakt djeluje ovisno o dozi, a najbolji učinak imao je ekstrakt u dozi od 200 mg/kg/dne. Iz ovih rezultata se moglo zaključiti da je ekstrakt potentan laksativ, usporediv sa široko korištenim laksansom koji u svom sastavu ima senozide (Wintola i sur.,2010).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom istraživanju u kojem je sudjelovalo 28 zdravih pojedinaca, aloin se pokazao snažnijim laksativom u usporedbi s placebo (Chapman i Pitelli, 1974).

Studija iz 1991. godine također je pokazala laksativno djelovanje aloe ekstrakta. U dvostruko slijepom istraživanju koje je trajalo 28 dana, 35 muškaraca i žena s kroničnom konstipacijom bilo je raspoređeno u dvije skupine. Jedna skupina primala je placebo, dok je druga skupina dobivala pripravak koji je sadržavao ekstrakte aloja, zeleni biljke *Chelidonium majus* i sjemenki indijskog trputca (*Plantago ovata*), koje se tradicionalno koriste kod problema s konstipacijom. Skupina koja je uzimala biljni pripravak pokazala je značajne pomake u frekvenciji defekacije i konzistenciji fecesa. U placebo skupini nisu zabilježene značajnije promjene. Ustanovljeno je da biljni pripravak posjeduje izraženo laksativno djelovanje, no nije se sa sigurnošću moglo zaključiti kolika je uloga pojedine biljne droge u djelovanju. Također je bitno naglasiti da primjenom ovog biljnog pripravka nije smanjena abdominalna bol (Odes i Madar, 1991).

4.2.2. DERMATITIS UZROKOVAN ZRAČENJEM

Na mišjem modelu ustanovljeno je da ekstrakt vrste *Aloe barbadensis* prevenira odgođenu i kontaktnu hipersenzitivnost induciranu ultraljubičastim zračenjem putem smanjenja proizvodnje interleukina-10 (Strickland i sur., 1994, Byeon i sur., 1998). No, mala klinička studija s 10 dobrovoljaca nije potvrdila rezultate prethodnog pokusa na animalnom modelu (Golomb i sur., 1997).

Rezultati daljnjih istraživanja također nisu potvrdili učinak vrste *Aloe barbadensis* u terapiji rana uzrokovanih zračenjem (slika 10). Iako se poboljšalo stanje takvih oštećenja, nije uočena prednost u odnosu na ostalu terapiju u životinja i ljudi (Lexicomp Online, 2015). Tako najnoviji znanstveni članak iz 2015. godine potvrđuje da se ekstrakt aloja ne može smatrati učinkovitom profilaksom i terapijom zračenjem uzrokovanih kožnih oštećenja. Klinička studija uključivala je 248 pacijenata oboljelih od karcinoma dojke, a koji su bili podvrgnuti terapiji zračenjem. Pacijenti su bili randomizirani u tri skupine. Prva skupina koristila je kremu s ekstraktom aloja, druga skupina koristila je prašak koji se uobičajeno topikalno primjenjuje za ovu svrhu, dok je treća skupina koristila placebo kremu. Akutna kožna

oštećenja mjerila su se jednom tjedno pomoću posebno dizajniranih skala i dnevnika. Rezultati istraživanja pokazali su da se akutna oštećenja nisu smanjila u slučaju kreme s ekstraktom aloja te placebo kreme, za razliku od konvencionalne profilaktičke terapije (Hoopfer i sur., 2015).

U jednoj studiji u kojoj se koristio Aloe vera gel, na koži pacijenata značajno se povećala deskvamacija u odnosu na hidrofилnu kremu, kao što se pogoršala i bol usljed kožnih ozljeda uzrokovanih zračenjem tkiva (Heggie i sur, 2002).

Iz dosad provedenih kliničkih istraživanja može se zaključiti kako uporaba pripravaka vrste *Aloe barbadensis* u bilo kojem obliku (gel, ekstrakt) nije opravdana i preporučljiva u profilaksi kožnih ozljeda uzrokovanih radioterapijom.



SLIKA 10. Dermatitis uzrokovan zračenjem (DermNet NZ, 2015)

4.2.3. OPEKLINE

Jedna od indikacija za koje se preporučuju pripravci vrste *Aloe barbadensis* jesu opekline. Klinička studija provedena 2008. godine usporedila je učinak gela iz lista ove biljke s 1% kremom srebrova sulfadiazina u terapiji opeklina drugog stupnja. Pedeset pacijenata bilo je podijeljeno u dvije skupine. Jedna skupina koristila je gel, a druga navedenu kremu srebrovog sulfadiazina. Uspoređena su tri parametra: epitelizacija rane, olakšanje boli i cijena liječenja. U pacijenata koji su koristili gel, cijeljenje opeklina pokazalo se mnogo brže nego u pacijenata koji su koristili kremu srebrovog sulfadiazina. Svi su pacijenti također potvrdili da im je gel brže olakšao bol. Treći parametar podrazumijevao je *cost-effectiveness* analizu koja je jednako tako išla u prilog Aloe vera gelu vrste *Aloe barbadensis* (Shahzad i Ahmed, 2013).

Starija klinička i histološka studija iz 1995. godine usporedila je djelovanje gela i vazelinske gaze u liječenju opeklina drugog stupnja. Rezultati su također išli u prilog korištenju Aloe vera gela. Naime, za epitelizaciju i zacjeljenje rana bilo je potrebno koristiti gel u prosjeku 12 dana, a vazelinsku gazu 18 dana. Obje studije pokazale su sigurnost primjene gela budući da nisu zabilježene ozbiljnije nuspojave. Nedostatak provedenih studija ogleda se u nepostojanju standardizacije aktivnih komponenti u biljnom pripravku (Visuthikosol i sur., 1995).

Kada je riječ o opeklinama, tradicionalna medicina preporuča gel vrste *Aloe barbadensis* u zacjeljivanju opeklina nastalih pretjeranom izlaganju sunčevim zrakama. Nameće se pitanje djeluje li protektivno na kožu nakon izlaganja suncu smanjujući kanceroznu aktivnost UV-zraka. Mehanizam na kojem bi se mogla temeljiti ova tvrdnja vezan je uz imunološki odgovor epitelnih stanica. Naime, UV-B zračenje potiskuje imunološki odgovor Langerhansovih kožnih stanica koje inače štite kožu od štetnih promjena, što je jedan od pretpostavljenih mehanizama nastanka karcinoma kože. Ustanovljeno je da gel, topikalno nanesen unutar 48 sati od izlaganja, prevenira imunološku supresiju navedenih stanica, što ukazuje na protektivni učinak na kožu prethodno izloženu suncu (Amadeepsingh i sur., 2013). Provedena je samo jedna klinička studija u kojoj je korištena krema na bazi Aloe vera gela. Ona nije pokazala razliku u odnosu na placebo u profilaksi opeklina nastalih UV-B zračenjem u 20 dobrovoljaca. Stoga je u većim studijama potrebno istražiti potencijal profilaktične primjene pripravaka na bazi ovog gela jer dosadašnja istraživanja ne podupiru pozitivne rezultate za ovu indikaciju (Puvabanditsin i Vongtongsri, 2005).

Iz provedenih studija može se zaključiti kako Aloe vera gel posjeduje veliki potencijal u liječenju opeklina prvoga i drugoga stupnja. U budućnosti je potrebno provesti dodatna ispitivanja u kojima bi se utvrdilo koji aktivni sastojci gela najviše doprinose cijeljenju opeklina te standardizirati pripravke na upravo te aktivne spojeve. Sierra-Garcia i sur. (2014) su proučavanjem različitih baza podataka došli do pretpostavke kako bi acetilirani glukomanan (kojega nazivaju acemanan) mogao biti polisaharid koji pomaže cijeljenju rana, a tako i opeklina jer posjeduje osteogeničnu, protuupalnu i antibakterijsku aktivnost (Sierra-Garcia i sur., 2014).

Važno je napomenuti da do danas nisu provedene kliničke studije u kojima bi se ispitalo djelovanje lateksa na opeklina, pa nije moguće pretpostaviti kakav bi utjecaj na opeklina mogli imati pripravci oficijelnih droga aloja sa sadržajem antracenskih derivata.

4.2.4. CIJELJENJE RANA

Jedna od tvrdnji, čiji zapisi postoje još iz vremena Dioskorida, jest da pripravci dobiveni od biljnih vrsta roda *Aloe* pomažu u liječenju različitih rana. Dokazi su pronađeni u ispitivanjima na animalnim modelima, pa je to upravo i bila hipoteza nekoliko novijih kliničkih studija. Kako su pokazale provedene *in vitro* studije, Aloe vera gel ima direktan utjecaj na zacjeljivanje rana koji se manifestira kao pojačana kontrakcija ozljeđenog tkiva i sinteza kolagena, a to se svojstvo pripisuje ugljikohidratnoj frakciji. Nositelji djelovanja su monosaharid manoza-6-fosfat te mukopolisaharid glukomanan (acemanan). Polisaharidi promoviraju proliferaciju fibroblasta te sintezu hijaluronske kiseline i hidroksiprolina, čime utječu na remodeliranje ekstracelularnog matriksa tijekom cijeljenja rane (Radha i sur., 2014). Dodatno, mukopolisaharid glukomanan povećava ekspresiju vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) i kolagena tipa 1, kao i čimbenika rasta keratinocita (Banlunara i sur., 2009).

Klinička studija iz 2014. godine proučavala je utjecaj kreme na bazi ekstrakta aloja u liječenju kroničnih analnih fisura tj. ozljeda anoderma zbog kojih se javlja krvarenje i bol. Krema je sadržavala 0,5% praha lateksa iz aloe-stanica lista vrste *A. barbadensis*. Ispitivanje se provodilo 6 tjedana, a krema se nanosila 3 puta dnevno. Rezultati su se bilježili posebno dizajniranom skalom prije tretiranja rane i na kraju svakog tjedna. Uočena je statistički značajna razlika između početka liječenja i kraja svakog tjedna uzimajući u obzir bol, cijeljenje te krvarenje prilikom defekacije. Razlika je bila očigledna i u odnosu na kontrolnu skupinu ($p < 0,0001$). Studija je pokazala obećavajuće rezultate te potrebu za dodatnim istraživanjima terapijskog potencijala ekstrakta aloja indiciranog kod kroničnih analnih fisura (Rahmani i sur., 2014).

Druga studija ispitala je djelovanje gela na proces cijeljenja rana prouzrokovanih carskim rezom. Studija je provedena kao randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje, a zarastanje rane promatralo se unutar 24 sata i 8 dana nakon operacije. Jedna skupina pacijentica liječena je konvencionalnim načinom, dok je druga koristila Aloe vera gel. Uočena je statistički značajna razlika u cijeljenju rane između dvije skupine u prva 24 sata, međutim, nakon 8 dana nije bilo razlike. Iz toga je proizašao zaključak da gel zasigurno barem pomaže ubrzati početno zacjeljivanje operacijske rane (Molazem i sur., 2014).

U 2010. godini provedeno je kliničko istraživanje kreme na bazi Aloe vera gela u liječenju rana nakon hemoroidektomije te u smanjenju postoperativne boli. Istraživanje je bilo randomizirano, slijepo i placebo kontrolirano. Skupina koja je topikalno koristila gel brojila je 49 ispitanika, dok je u placebo skupini bilo 25 ispitanika. Pacijenti iz obje skupine nanosili su kreme 3 puta dnevno kroz 4 tjedna, a posebno dizajniranom skalom mjerila se bol (12, 24, i 48 sati nakon operacije te u 2. i 4. tjednu) i zarastanje rana (u 2. i 4. tjednu). Krema na bazi Aloe vera gela smanjila je postoperativnu bol kao i bol prilikom defekacije ($p < 0,001$). Stoga je pacijentima bila potrebna manja doza analgetika. Razlika u cijeljenju rana također je bila statistički značajna u korist gela ($p < 0.001$). Zaključeno je kako krema na bazi Aloe vera gela reducira postoperativnu bol, bol prilikom mirovanja i defekacije, skraćuje vrijeme zacjeljivanja te pokazuje analgetski potencijal koji bi valjalo dalje istraživati (Eshghi i sur., 2010). Kao nedostatak provedenih studija opet se nameće to što biljni pripravci nisu bili standardizirani na udio aktivnih sastavnica.

No, sve provedene studije koje su proučavale ovo terapijsko djelovanje gela nisu rezultirale pozitivnim ishodom. Jedna studija iz 1991. povezana je s odgađanjem cijeljenja operacijskih rana carskog reza i laparotomije u odnosu na standardni protokol. Vremenski interval potreban za zacjeljivanje kod standardnog protokola iznosio je 53 ± 24 dana, a u slučaju primjene gela 83 ± 28 dana (Schmidt i Greenspoon, 1991).

S obzirom na oprečne rezultate proizlašle iz navedenih studija, u budućnosti je potrebno provesti dodatna istraživanja kojima bi se utvrdila opravdanost uporabe gela za cijeljenje rana, kao i lateksa kojem je također ustanovljen značajan potencijal.

4.2.5. PSORIJAZA

Kako je odavno poznata uporaba pripravaka biljke *Aloe barbadensis* u liječenju različitih patoloških stanja kože, znanstvenici su se odlučili ispitati njihov potencijal u terapiji psorijaze (slika 10), kronične bolesti kože i imunološkog sustava za koju još ne postoji adekvatan lijek, a postojeća terapija provodi se u svrhu kontrole bolesti. Stoga svako novo otkriće u području liječenja ove bolesti ima važnu ulogu u pronalasku najefikasnije terapije.

Uvidom u dostupne baze podataka nisu uočene studije na animalnim modelima, ali postoji nekoliko kliničkih studija. Godine 1996. provedena je dvostruko slijepa, placebo

kontrolirana studija s ekstraktom vrste *Aloe barbadensis* uklopljenim u hidrofилnu kremu. Studija je uključivala 60 ispitanika čija je bolest dugotrajna (prosječno 8,5 godina od dijagnoze), a klinička slika umjereno teška. Krema s ekstraktom se koristila tri puta dnevno kroz 5 dana u tjednu, a napredak se procjenjivao krajem svakog tjedna. Promatralo se progresivno smanjenje veličine lezija, deskvamacije, eritema, infiltracije i vrijednosti PASI (*psoriasis area sensitivity indeks*). Od 30 pacijenata u ispitivanoj skupini, 25 je pokazalo napredak u svim parametrima, dok je u placebo skupini s također 30 ispitanika napredak uočen u dva slučaja. Uz pozitivan ishod liječenja, nije uočena toksičnost ili pojavnost nuspojava, pa se režim primjene može smatrati sigurnim za primjenu u liječenju psorijaze (Syed i sur., 1996).

Druga studija ispitivala je primjenu gela kod 41 ispitanika. Gel se topikalno aplicirao dva puta dnevno tijekom 4 tjedna, ali nije pokazao bolji učinak od obične placebo kreme. Eritemi, infiltracija i deskvamacija smanjili su se za 72,5% u ispitanika koji su koristili gel, ali i za 82,5% u ispitanika koji su koristili placebo (Smith i sur., 2009).

Treća studija se odnosila na topikalnu primjenu gela u usporedbi s 0,1% triamcinolon acetomidom za blagu i umjerenu psorijazu u randomiziranom, komparativnom, dvostruko slijepom istraživanju u trajanju od 8 tjedana. Promatrale su se vrijednosti PASI (*psoriasis area sensitivity indeks*) i DLQI (*dermatology life quality indeks*). Topikalna primjena gela se pokazala nešto uspješnijom u smanjenju PASI-ja, a podjednako uspješnom u poboljšanju kvalitete života (Choonhakarn i sur., 2010).

Iako su dvije od tri kliničke studije pokazale izniman napredak u odnosu na standardnu terapiju ili placebo, još uvijek se ne može sa sigurnošću reći da je ekstrakt ili gel vrste *Aloe barbadensis* prihvatljiva alternativa konvencionalnoj terapiji. Potrebno je provesti veće kliničke studije koje bi koristile standardizirane ekstrakte i gel te ispitati koji aktivni sastojci najviše doprinose djelovanju kako bi se poboljšao način liječenja ove rijetke i kronične bolesti. Smjernice za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa Američke akademije dermatologije (2009) također izvještavaju o oprečnim rezultatima u liječenju blage i umjerene psorijaze, pa se terapija pripravcima vrste *Aloe barbadensis* ne može preporučiti (Smith i sur., 2009).



SLIKA 11. Klinička manifestacija psorijaze (WebMD, 2014)

4.2.6. DIJABETES I HIPERGLIKEMIJA

Posljednjih godina provedene su brojne *in vitro* i *in vivo* studije čiji je cilj bio ispitati potencijal ekstrakta vrste *Aloe barbadensis* u terapiji dijabetesa. Zapažena animalna studija provedena je 2013. godine na Sveučilištu u Kairu koja je istraživala utjecaj ekstrakta lista vrste *Aloe barbadensis*. Važno je napomenuti da se koristio ekstrakt cijelog lista koji je uključivao obje frakcije: lateks iz aloe stanica i gel iz parenhima. Ispitivanje se provodilo na Wistar štakorima te u *in vitro* uvjetima na izoliranim stanicama gušterače štakora. Životinje su bile podijeljene u 4 skupine po 6 štakora. Prva skupina je bila zdrava kontrola, druga je bila kontrola kojoj je induciran dijabetes, treću skupinu činili su štakori s induciranim dijabetesom kojima se peroralno davao glimepirid, a četvrta skupina s induciranim dijabetesom peroralno je dobivala biljni ekstrakt. Rezultati su ukazali na antidijabetički potencijal ekstrakta. Smanjenjena je koncentracija glukoze u serumu štakora tretiranih ekstraktom u usporedbi s kontrolom kojoj je bio induciran dijabetes. Provedena *in vitro* testiranja poduprla su navedene rezultate, a ekstrakt je dodatno povisio sekreciju inzulina iz stanica gušterače. Autori su predložili moguće mehanizme djelovanja ekstrakta. Učinak se dijelom temelji na njegovim antioksidativnim svojstvima. Naime, poznato je da vrsta *Aloe barbadensis* posjeduje sastavnice koje stimuliraju enzim glutation-S-transferazu i superoksid dismutazu kao važne antioksidanse, a jedan od mehanizama oštećenja beta stanica gušterače i patogeneze dijabetesa je oksidacijski stres. Drugo objašnjenje se tiče protuupalnog djelovanja ekstrakta. Poznato je da u podlozi bolesti leži upalni mehanizam te da TNF- α smanjuje perifernu

osjetljivost na inzulin. Bioaktivne sastavnice poput emodina i manoza-6-fosfata posjeduju protuupalna svojstva usporediva s hidrokortizonom. Treći predloženi mehanizam se odnosi na hipoglikemični učinak koji se ostvaruje putem inhibicije aktivnosti pankreasne α -amilaze, čime se smanjuje glukoneogeneza i postiže dobra kontrola posprandijalne glukoze u serumu (Abo-Youssef i Messiha, 2013). Jedna *in vitro* studija pokazala je također da aloin inhibira aktivnost α -glukozidaze (Ghamari i sur., 2013). Navedeni rezultati postavili su temelj za predstojeće kliničke studije ekstrakta aloja i njegovih aktivnih sastavnica u terapiji dijabetesa.

Pretragom baze PubMed, pronađene su 3 kliničke studije vezane za antidijabetični učinak vrste *Aloe barbadensis*. Godine 2013. objavljena je klinička studija metaboličkog utjecaja gel kompleksa na pretila pacijente u stanju predijabetesa i pacijente u ranom stadiju dijabetesa koji ne koriste antidijabetike. Gel kompleks se sastojao od gela vrste *Aloe barbadensis*, kroma i spoja aloesina koji se inače nalazi u antrakinonskoj frakciji lateksa. U ispitivanu i kontrolnu skupinu podijeljeno je 136 ispitanika. Kontrolirano je nekoliko parametara, a ispitivanje se provodilo 8 tjedana. Oboljeli pacijenti u ispitivanoj skupini pokazali su statistički značajnu razliku u sniženju svih testiranih parametara, uključujući BMI i GUK natašte, razine serumskog inzulina te inzulinske rezistencije u odnosu na kontrolu (Choi i sur., 2013).

Druga studija objavljena iste godine također je proučavala antidijabetična svojstva gela. To je bilo pilot istraživanje provedeno kao dvostruko slijepo i placebom kontrolirano na 45 ispitanika u stanju predijabetesa. Korištene su dvije vrste suplementacije gelom u prahu. Jedan je bio standardiziran na 2% aloesina, a drugi nije bio standardiziran. Pratili su se sljedeći parametri: glikemija (GUK natašte, inzulin, HbA1c glikirani hemoglobin, fruktozamin, OGTT), oksidacijski stres (F2-izoprostani u urinu), lipidni profil te C-reaktivni protein. Parametri prije suplementacije uspoređeni su s onima nakon suplementacije te zatim s placebom. Standardizirani gel pokazao je značajno smanjenje glikiranog hemoglobina, fruktozamina, GUK natašte i inzulina. Također je pokazao redukciju izoprostana, što ukazuje na smanjenje oksidacijskog stresa. No, za razliku od nestandardiziranog pripravka, u slučaju standardiziranog pripravka nije uočeno smanjenje LDL kolesterola (Devaraj i sur., 2013).

Treća studija iz 2012. godine pokazala je zanimljive rezultate. Naime, u obzir su došli ispitanici koji su bili rezistentni na djelovanje antidijabetika gliburida i metformina. Isti ispitanici pokazali su značajno smanjenje GUK, HbA1c, ukupnog kolesterola i LDL-a u odnosu na placebo grupu (Huseini i sur., 2012).

Zaključak koji proizlazi jest da list vrste *Aloe barbadensis* doista posjeduje antidijabetička svojstva te može pridonijeti učinkovitijem liječenju bolesti i postizanju boljih rezultata terapije. Izazov predstavlja uočiti koje su aktivne sastavnice ekstrakta i gela za to odgovorne te standardizirati pripravke na određenu koncentraciju tih spojeva. Uočeno je da se dobri rezultati mogu postići kombinacijom antrakinonske i ugljikohidratne trakcije, odnosno uporabom ekstrakta cijeloga lista, iz čega proizlazi da sastavnice lateksa, kao što je aloesin, te manoza-6-fosfat i mukopolisaharidi iz gela sinergistički djeluju na usporavanje progresije bolesti.

4.2.7. GASTROINTESTINALNI POREMEĆAJI I UPALNA BOLEST CRIJEVA

Pripravci vrste *Aloe barbadensis* široko se primjenjuju za ublažavanje gastrointestinalnih poremećaja, uključujući ulkus i upalnu bolest crijeva, ali dokazi o njihovoj učinkovitosti nisu konzistentni. Provedene studije na animalnim modelima ukazuju kako gel ima antioksidativnu aktivnost te sposobnost inhibicije sinteze prostaglandina E2 za 30%, što podupiru i provedene *in vitro* studije, a time i hipotezu da pripravci lista vrste *Aloe barbadensis* mogu pridonijeti liječenju upalne bolesti crijeva (Langmead i sur., 2004a).

Dosad je provedeno nekoliko kliničkih studija. Godine 2006. u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju ispitivao se terapijski potencijal Aloe vera gela u sindromu iritabilnog kolona (IBS). Od 58 sudionika, 49 je sudjelovalo do kraja prvog mjeseca ispitivanja te su bili podijeljeni u ispitivanu i placebo kontrolnu skupinu. U skupini koja je oralno dobivala gel 35% ispitanika dalo je pozitivan odgovor na tretman, dok je u placebo skupini poboljšanje uočeno u 22% ispitanika, što nije dalo dovoljnu snagu dokaza (Davis i sur., 2006).

Druga studija uključivala je 44 hospitalizirana pacijenta s blagim do umjereno aktivnim ulceroznim kolitisom, a dizajnirana je kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana. Pacijentima je nasumično peroralno davan gel ili placebo 2 puta dnevno kroz 4 tjedna. Promatrani parametri uključivali su indeks kliničke, sigmoidoskopske i histološke remisije te vrijednosti SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*). Uočeno je statistički značajno smanjenje SCCAI kao i postignuće histološke remisije u slučaju gela u odnosu na placebo, dok u ostalim varijablama nije bilo statistički značajne razlike. Iako se klinička

remisija i odgovor češće događao u slučaju gela nego placeba, razlike nisu dostigle statističku značajnost (Langmead i sur., 2004b).

U jednoj studiji postignuto je poboljšanje aspirinom uzrokovane ozljede u štakora korištenjem ekstrakta lista vrste *Aloe barbadensis*, a aktivnost ekstrakta bila je usporediva s lijekom omeprazolom (Borra i sur., 2011). Davno provedena klinička studija, pokazala je poboljšanje simptoma i izlječenje u 17 od 18 pacijenata s peptičkim ulkusom. No, veliki problem ove studije predstavlja nedostatak kontrolne skupine, pa se ona ne može smatrati relevantnom (Blitz i sur., 1963).

Kao i u prethodnim slučajevima, hipotezu ne bi trebalo odbaciti, ali se niti osloniti na rezultate istraživanja koja ne daju dovoljnu snagu dokaza. Terapijski potencijal gela je vidljiv, međutim, potrebno je ustanoviti koje aktivne sastavnice pokazuju najbolji učinak te s odabranim standardiziranim preparatima u adekvatnim dozama provesti opširnija klinička ispitivanja.

4.2.8. ORALNA SUBMUKOZNA FIBROZA I GINGIVITIS

Submukozna fibroza je kronična fibrozna bolest usne šupljine i orofarinksa koja sporo napreduje te je obilježena promjenama u vezivu i upalom sluznice, što dovodi do progresivne nemogućnosti otvaranja usta, gutanja ili govora. Provedeno je jedno kliničko istraživanje kojemu je bio cilj procijeniti potencijal Aloe vera gela u adjuvantnoj terapiji ovog kroničnog i vrlo bolnog stanja. Istraživanje se provodilo kao dvostruko slijepo i placebo kontrolirano ispitivanje u razdoblju od 6 mjeseci. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine: 30 pacijenata podvrgnutih kirurškom tretmanu te 30 pacijenata koji su primali submukozne injekcije hijaluronidaze i deksametazona. Obje skupine bile su nasumično podijeljene na način da je 15 ispitanika koristilo gel, dok drugih 15 ispitanika nije tretirano gelom. Pacijenti koji su koristiti gel u adjuvantnoj terapiji pokazali su značajan napredak prema poboljšanju kliničke slike, usljed smanjenja većine simptoma oralne submukozne fibroze (Alam i sur., 2013).

Aloe vera gel pokazao je učinkovitost i u slučajevima kroničnog gingivitisa (upala i krvarenje desni). Naime, određene biljke korištene u narodnoj medicini pokazale su se potentne u terapiji problema usne šupljine, osobito u slučaju gingivitisa. Pradeep i suradnici (2012) odlučili su klinički ispitati gel kao sastavnicu zubne paste u terapiji ove bolesti te procijeniti

njegovu antimikrobnu aktivnost. Ispitivanje je bilo prospektivno, randomizirano i placebo kontrolirano u kojem je 90 pacijenata nasumično podijeljeno u 3 skupine. Prva skupina koristila je placebo zubnu pastu, druga zubnu pastu s gelom, a treća pastu s triklosanom. Zubna pasta koja je sadržavala gel pokazala se značajno korisnijom u odnosu na placebo, a učinak je bio usporediv s pastom koja je sadržavala triklosan, supstanciju snažnog antimikrobnog djelovanja. Navedene studije upućuju na činjenicu da bi se Aloe vera gel mogao u budućnosti primjenjivati kao adjuvantna terapija određenih patoloških stanja usne šupljine. Iako je potrebno provesti dodatne studije, dosadašnji rezultati su vrlo obećavajući. Važno je napomenuti kako u oba slučaja gel nije bio kvantificiran na udio aktivnih sastavnica.

4.2.9. ANTITUMORSKO DJELOVANJE

Aloe-emodin je bioaktivni antrakinon koji u posljednje vrijeme pokazuje sve više različitih farmakoloških aktivnosti. Privlači pozornost znanstvenika zbog antitumorskog djelovanja. Mehanizmi uključuju poremećaje u staničnom ciklusu, indukciju apoptoze, antiangiogeno djelovanje i jačanje imunološkog sustava. Rezultati *in vitro* studija pokazali su da je aloe-emodin potencijalni antineoplastik te bi bilo od velike važnosti provesti daljnje korake u istraživanju (Chen i sur., 2014). Pokazao je *in vitro* aktivnost u sprječavanju nastajanja metastaza na hepatocelularnom karcinomu (Manu i sur., 2013), stanicama melanoma (Tabolacci i sur., 2010), neuroektodermalnog karcinoma (Pecere i sur., 2000), kronične mijeloične leukemije (Chun-Guang i sur., 2010) i karcinoma Merkelovih stanica (Fenig i sur., 2004).

Aloin, glikozid aloe-emodin-9-antrona, također je pokazao *in vitro* antitumorsko djelovanje na stanice kolorektalnog karcinoma (Pan i sur., 2013), ali nije pokazao antitumorski učinak na nekim staničnim linijama, primjerice karcinoma Merkelovih stanica (Fenig i sur., 2004).

Pretraga dostupnih izvora znanstvenih podataka upućuje na veliki antitumorski potencijal spojeva iz antrakinonske frakcije lista biljaka roda *Aloe*, konkretno hidroksiantracenskih derivata. Nažalost, ne postoji dovoljno pojedinačnih istraživanja s gelom i lateksom da bi se moglo preciznije prosuditi antitumorsko djelovanje pojedinih frakcija. Ono što se može sa sigurnošću reći jest da su ispitani hidroksiantracenski derivati pokazali zapanjujući učinak u *in vitro* uvjetima te bi bio veliki izazov provesti detaljnija istraživanja sa standardiziranim lateksom i gelom.

4.2.10. PROTUUPALNO DJELOVANJE

U literaturi postoje dokazi o protuupalnom djelovanju ekstrakta vrste *Aloe barbadensis*, ali zasada samo na animalnim modelima. Inhibicija upale se pokazala posljedicom djelovanja antrakinona i cimetne kiseline. Ekstrakti su pokazali i *in vitro* bradikininaznu aktivnost (Bautista-Perez i sur., 2004). Protuupalno djelovanje ekstrakata u podlozi ima i smanjeno stvaranje TNF- α , IL-1, IL-6 te porast aktivnosti superoksid dismutaze (Rishi i sur., 2008). Njihova topikalna primjena smanjila je induciranu oteklinu u pokusnih životinja. Istraživanja su pokazala da bioaktivne sastavnice ekstrakta inhibiraju sustav komplementa te tako smanjuju upalni odgovor (Hart i sur., 1990; Hart i sur., 1989). Alprogen, prisutan u ekstraktu aloja, pokazao je antialergijsko djelovanje inhibirajući porast histamina i leukotriena u *in vitro* uvjetima (Ro i sur., 2000).

4.3. TOKSIKOLOGIJA I KONTRAINDIKACIJE

Antrakinon aloe-emodin se nije pokazao rizičan za razvoj melanoze kolona, kolorektalnih adenoma ili karcinoma (Nusko i sur., 2000), no kao i ostali antrakinoni može uzrokovati ozbiljne grčeve u želucu (Schiller, 2001). Preparati na bazi gela ili lateksa povezuju se s kongenitalnim malformacijama i pobačajima pri peroralnoj primjeni. Potencijalna toksičnost gela vjerojatno je posljedica kontaminacije antrakinonima. Iz tog razloga njihova je uporaba kontraindicirana u trudnica i dojilja. Djeca mlađa od 12 godina također ih ne smiju koristiti. Kontraindicirani su i kod pacijenata s Chronovom bolesti i ulceroznim kolitisom te kod starijih pacijenata s intestinalnom opstrukcijom (Lexicomp Online, 2015; Hadley i Petry, 1999).

FDA je 2002. godine povukla sve proizvode koji u svom sastavu imaju dijelove biljke *Aloe barbadensis*, a koji su registrirani kao laksativi, zbog nedovoljne količine informacija od strane proizvođača o sigurnosti njihove primjene (NCCIH, 2012). Godine 2011. objavljena je studija koju su proveli FDA i NCTR (Nacionalni centar za toksikološka istraživanja, SAD). Izvješća pokazuju da ekstrakt cijeloga lista posjeduje karcinogena svojstva na animalnom modelu. Ekstrakt je izazivao karcinome crijeva u štakora. Ti podaci ukazuju na rizik peroralne primjene, ali koji se nikako ne bi trebao isključiti. Još uvijek nije poznato koje sastavnice

ekstrakta djeluju karcinogeno, koje su količine tih sastavnica u proizvodima na tržištu i kolika izloženost može uzrokovati karcinogenu aktivnost (NIEHS, 2011).

4.4. DOZIRANJE

Gel se može primjenjivati eksterno, ali njegova peroralna primjena za određene indikacije službeno nije odobrena jer je potrebno provesti dodatna istraživanja (Drugs.com, 2015).

FDA je službeno odobrila lateks iz lista kao laksativ, ali se danas ne preporuča primjenjivati ga zbog jakog purgativnog djelovanja, posebice u dozama većim od 250 mg (Lexicomp Online, 2015). Također, postoji opravdana bojazan od razvoja tolerancije, čime bi svakom sljedećom upotrebom bilo potrebno povisiti dozu kako bi se postigao očekivani učinak.

Zbog potencijalnog toksičnog učinka na bubrege ne preporučuje se peroralno uzimati više od 50 mg čistog lateksa (WebMD, 2015).

4.5. NUSPOJAVE

List biljaka roda *Aloe* se široko se primjenjivao u narodnoj medicini pa su nuspojave dobro dokumentirane. Topikalna primjena se ne povezuje s ozbiljnim nuspojavama. Većinom su blage i reverzibilne te se povezuju s kontaminacijom gela antrakinonskom frakcijom (Ernst, 2000). Postoje izvještaji o osjećaju pečenja nakon topikalne primjene na dermoabrazije (Hunter i Frumkin, 1991). Također postoje zapisi o eritemima, edemima, urtikariji i pojavi ekcema nakon topikalne primjene gela (Gale, 1996; Dominguez-Soto, 1992). Stoga se kozmetički pripravci koji sadrže gel ipak trebaju koristiti s oprezom jer uvijek postoji mogućnost kontaminacije gela sastojcima lateksa (Pribitkin i Boger, 2001). Kontinuirana, dugotrajna peroralna primjena pripravaka od cijeloga lista ili lateksa rezultirala je nuspojavama poput krvave stolice, hipokalemije, albuminurije, hematurije, slabosti mišića, gubitka težine i srčanih problema. Dugotrajna primjena visokih doza, većih od 1 g dnevno, prouzrokovala je hemoragični gastritis, nefritis i akutno zatajenje bubrega u nekih pacijenata (Lexicomp Online, 2015; NCCIH, 2012). Zabilježen je također i slučaj akutnog hepatitisa induciranog ingestijom tableta s 500 mg ekstrakta vrste *Aloe barbadensis* (Rabe i sur., 2005).

4.6. INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA

Digoksin, furosemid, hidroklorotiazid i ostali tiazidni diuretici

Aloj može uzrokovati hipokalemiju koja može pojačati toksične učinke digoksina uzrokujući aritmije (Drugs.com, 2015). Furosemid i tiazidni diuretici uzrokuju gubitak kalija te s alojem djeluju aditivno povećavajući hipokalemiju.

Stimulirajući laksansi

Primjena aloja istovremeno sa stimulirajućim laksansima može uzrokovati pojačan gubitak tekućine i elektrolita (Drugs.com, 2015).

Antidijetici

Uz istovremenu primjenu s glimepiridom, gliburidom, inzulinom, pioglitazonom, rosiglitazonom, aloj može potencirati hipoglikemiju (Lexicomp Online, 2015; Drugs.com, 2009).

Sevofluran

Zabilježen je slučaj pojačanoga krvarenja kod tridesetpetogodišnjakinje prilikom kirurškog zahvata koji se povezuje s dugotrajnom primjenom tableta koje sadrže pripravak vrste *Aloe barbadensis*.

Autori vjeruju da su abnormalnosti u hemostazi bile posljedica primjene anestetika (inhibicija sinteze tromboksana A₂) i ekstrakta vrste *Aloe barbadensis* (moguća inhibicija sekundarne agregacije trombocita inhibicijom sinteze prostaglandina) (Lee i Chui, 2004). Iako je riječ o potencijalnoj interakciji, ne bi ju trebalo zanemariti, pa bi trebalo prekinuti uzimanje pripravaka ove biljke prije operativnih zahvata.

5. ZAKLJUČCI

- Rezultati studija s gelom i ekstraktom vrsta *Aloe ferox* i *Aloe barbadensis* pokazali su pozitivne učinke i potencijal u topikalnoj terapiji opekline 1. i 2. stupnja, oralne submukozne fibroze i gingivitisa, ali i oprečne rezultate u cijeljenju rana i terapiji psorijaze. Provedena istraživanja nisu potvrdila učinkovitost primjene kod dermatitisa uzrokovanog zračenjem, niti u zaštiti od kancerogene aktivnosti UV-zraka za vrijeme i nakon izlaganja suncu.
- Znanstvenim istraživanjima ustanovljeni su potencijalni pozitivni učinci gela i ekstrakta u terapiji dijabetesa i hiperglikemije koje je potrebno dodatno istražiti. Dobiveni rezultati na području istraživanja gastrointestinalnih poremećaja su nedosljedni, pa je potreban veliki oprez kod interne primjene u tim indikacijama.
- Pojedine sastavnice gela, ekstrakta i lateksa pokazuju protuupalno i antitumorsko djelovanje koje je potrebno detaljnije ispitati.
- Gel i ekstrakt ne pokazuju štetne učinke ako se kratkoročno peroralno koriste, međutim, njihova primjena nije službeno odobrena. Oprez je potreban kod dugotrajne peroralne primjene, kao i u trudnica, dojilja, djece mlađe od 12 godina, a kontraindiciran je kod Chronove bolesti, ulceroznog kolitisa, opstrukcije crijeva, bubrežnih bolesnika i osoba s hemoroidima.
- Lateks peroralno može prouzročiti disbalans elektrolita i uzrokovati toleranciju.
- Topikalna primjena gela uglavnom se pokazala sigurnom, osim u slučajevima reakcija preosjetljivosti (pečenje, ekcemi, urtikarija, oticanje itd.).
- Peroralno primijenjeni gel, ekstrakt i lateks stupaju u interakcije s lijekovima. Gel i ekstrakt djeluju antidijabetično pa povećavaju rizik od hipoglikemije kada se koriste uz antidijabetike. U kombinaciji sa stimulirajućim laksativima pripravci mogu djelovati aditivno i uzrokovati gubitak tekućine i elektrolita. Zbog rizika od hipokalemije, ne preporučuju se koristiti istovremeno s digoksinom, furosemidom i tiazidnim diureticima. Prije operativnih zahvata bilo bi dobro prekinuti peroralnu primjenu gela ili ekstrakta zbog pojačanog rizika od krvarenja.
- Kako bi se dokazala opravdanost primjene fitopreparata na bazi lista vrsta *Aloe barbadensis* ili *Aloe ferox*, potrebno je provesti veće kliničke studije s pripravcima standardiziranim na udio aktivnih komponenata.

6. LITERATURA

Abo-Youssef AMH, Messiha BAS. Beneficial effects of Aloe vera in treatment of diabetes: Comparative *in vivo* and *in vitro* studies. *Bull Fac Pharm Cairo Univ*, 2013, 51(1), 7-11.

Alam S, Ali I, Giri KY, Gokkulakrishnan S, Natu SS, Faisal M, Agarwal A, Sharma H. Efficacy of aloe vera gel as an adjuvant treatment of oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 116(6), 717-724.

Aloe vera Australia, 2009., www.aloeveraaustralia.com.au/aloe-vera-history-and-amazing-facts.html, pristupljeno 28. 07.2015.

Aloe Vera Page, 2012., <http://aloeverapage.blogspot.com/2012/08/what-does-aloe-vera-gel-look-like-in.html>, pristupljeno 26. 08. 2015.

AloElf, 2015., www.aloelf.com/aloe-vera/medicinal-history-of-aloe-vera/, pristupljeno 28.7.2015.

Amadeepsingh B, Tasneem A, Abdul SD, Jyotsana M, Sanjay S. Preparation and evaluation of novel aloe vera gel beads. *J Glob Biosci*, 2013, 2(6), 206-216.

Banlunara W, Jettanacheawchankit S, Sasithanasate S, Sangvanich P, Thunyakitpibal P. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109(4), 525-31.

Barcroft A, Myskja A. Aloe Vera: Nature's Silent Healer. London, BAAM, 2003, str. 32.

Bautista-Pérez R, Segura-Cobos D, Vázquez-Cruz B. *In vitro* antibradykinin activity of Aloe barbadensis gel. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(1), 89-92.

Blitz JJ, Smith JW, Gerard JR. Aloe vera gel in peptic ulcer therapy: preliminary report. *J Am Osteopath Assoc*, 1963, 62, 731-5.

Borra SK, Lagisetty RK, Mallela GR. Anti-ulcer effect of Aloe vera in non-steroidal anti-inflammatory drug induced peptic ulcers in rats. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2011, 5(16), 1867-1871.

Byeon SW, Pelley RP, Ullrich SE, Waller TA, Bucana CD, Strickland FM. Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol*, 1998, 110(5), 811-7.

Celestino V, Maranhão HML, Vasconcelos CFB, Lima CR, Medeiros GCR, Araújo AV, Wanderley AG. Acute toxicity and laxative activity of *Aloe ferox* resin. *Braz J Pharmacogn*, 2013, 23(2), 279-283.

Chapman DD, Pittelli JJ. Double-blind comparison of alophen with its components for cathartic effects. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1974, 16, 817–20.

Chen R, Zhang J, Hu Y, Wang S, Chen M, Wang Y. Potential antineoplastic effects of Aloe-emodin: a comprehensive review. *Am J Chin Med*, 2014, 42(2), 275-88.

Choi HC, Kim SJ, Son KY, Oh BJ, Cho BL. Metabolic effects of aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: randomized controlled trial. *Nutrition*, 2013, 29(9), 1110-4.

Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(2), 168-72.

Chun-Guang W, Jun-Qing Y, Bei-Zhong L, Dan-Ting J, Chong W, Liang Z, Dan Z, Yan W. Anti-tumor activity of emodin against human chronic myelocytic leukemia K562 cell lines *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 2010, 10;627(1-3), 33-41.

Davis K, Philpott S, Kumar D, Mendall M. Randomised double-blind placebo-controlled trial of aloe vera for irritable bowel syndrome. *J Clin Pract*, 2006, 60(9), 1080-1086.

Davis RH. Aloe vera: A Scientific Approach. New York, Vantage Press, 1997, str. 290-306.

DermNet NZ, 2015., <http://www.dermnetnz.org/reactions/radiation-dermatitis.html>, pristupljeno 26. 08. 2015.

Devaraj S, Yimam M, Brownell LA, Jialal I, Singh S, Jia Q. Effects of Aloe vera supplementation in subjects with prediabetes/metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(1), 35-40.

Domínguez-Soto L. Photodermatitis to aloe vera. *Int J Dermatol*, 1992, 31(5), 372.

Drugs.com, 2015., <http://www.drugs.com/npp/aloe.html>, pristupljeno 1.06.2015.

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines). European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg, Council of Europe, 2011.

EMA, 2006., www.ema.europa.eu/WC500017826.pdf, pristupljeno 28.7.2015.

Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol*, 2000, 143(5), 923-9.

Eshghi F, Hosseinimehr SJ, Rahmani N, Khademloo M, Norozi MS, Hojati O. Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. *J Altern Complement Med*, 2010,16(6), 647-50.

Eshun K, He Q. Aloe vera: A valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries—A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2004, 44, 91–6.

Femenia A, Garcia-Pascual P, Simal S, Rosello C. Effects of heat treatment and dehydration on bioactive polysaccharide acemannan and cell wall polymers from *Aloe barbadensis* Miller. *Carbohydr Polym*, 2003, 51, 397–405.

Fenig E, Nordenberg J, Beery E, Sulkes J, Wasserman L. Combined effect of aloe-emodin and chemotherapeutic agents on the proliferation of an adherent variant cell line of Merkel cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2004, 11(1), 213-7.

Foster M, Gunter D, Samman S. Evaluation of the Nutritional and Metabolic Effects of Aloe vera. U: Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, urednici, Boca Raton, CRC Press, 2011.

Gale AE. Hypoallergenic products. *Med J*, 1996, 165(1), 62.

Ghamari F, Ghaffari SM, Salami M, Moosavi-Movahedi F, Farivar F, Johari A, Saboury AA, Chobert JM, Haertlé T, Moosavi-Movahedi AA. Synergic study of α -glucosidase inhibitory action of aloin and its antioxidant activity with and without camel β -casein and its peptides. *Protein Pept Lett*, 2013, 20(5), 607-12.

Golomb C, Bartholett S, Green A, Romagosa R, Taylor JR. Effects of aloe barbadensis gel on ultraviolet-induced immunosuppression of contact hypersensitivity in humans. *J Invest Dermatol*, 1997, 108, 4-633.

Grindlay D, Reynolds T. The Aloe vera phenomenon: A review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J Ethnopharmacol*, 1986,16, 117–51.

Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. Montvale, Medical Economics Company Inc, 2000, str. 16.

Hadley SK, Petry JJ. Medicinal herbs: a primer for primary care. *Hosp Pract*, 1999, 34(6), 105-6, 109-12, 115-6.

Hart LA, Nibbering PH, van den Barselaar MT, van Dijk H, van den Berg AJ, Labadie RP. Effects of low molecular constituents from Aloe vera gel on oxidative metabolism and cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils. *Int J Immunopharmacol*, 1990, 12(4), 427-34.

Hart LA, van den Berg AJ, Kuis L, van Dijk H, Labadie RP. An anti-complementary polysaccharide with immunological adjuvant activity from the leaf parenchyma gel of Aloe vera. *Planta Med*, 1989, 55(6), 509-12.

Heber D. Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines. New York, Thomson, 2007.

Heggie S, Bryant P, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, Health JA. Phase III study on the efficacy of topical Aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs*, 2002, 25, 442-51.

Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, Lees A, Mehta N, Tankel K, Strickland F, Hanson J, King C, Ghosh S, Severin D. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cance*, 2015, 15(3), 181-190.

Hunter D, Frumkin A. Adverse reactions to vitamin E and aloe vera preparations after dermabrasion and chemical peel. *Cutis*, 1991, 47(3), 193-6.

Huseini HF, Kianbakht S, Hajiaghaee R, Dabaghian FH. Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Med*, 2012, 78(4), 311-6.

IASC,2012.,www.iasc.org/Aloe_Timeline.pdf, pristupljeno 28.07.2015.

Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. III. Mechanism of cathartic effect. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38, 197-200.

Kuštrak D. Farmakognozija-Fitofarmacija. Zagreb, Golden Marketing-Tehnička knjiga, 2005, str. 451-454.

Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, Jewell DP, Rampton DS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004b, 19(7), 739-47.

Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa *in vitro*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004a, 19(5), 521-7.

Lee A, Chui PT, Aun CS, Gin T, Lau AS. Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(10), 1651-4.

LexicompOnline,2015., http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750008, pristupljeno 26.05. 2015.

Manu KA, Shanmugam MK, Ong TH, Subramaniam A, Siveen KS, Perumal E, Samy RP, Bist P, Lim LH, Kumar AP, Hui KM, Sethi G. Emodin suppresses migration and invasion through the modulation of CXCR4 expression in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013, 8(3), e57015.

Miracle plant aloe vera, 2015., www.miracle-plant-aloe-vera.com/aloe-vera-properties.html, pristupljeno 28.07.2015.

Molazem Z, Mohseni F, Younesi M, Keshavarzi S. Aloe vera gel and cesarean wound healing; a randomized controlled clinical trial. *Glob J Health Sci*, 2014, 7(1), 203-9.

NCCIH, 2012., <https://nccih.nih.gov/health/aloevera>, pristupljeno 11.06.2015.

NIEHS, 2011., http://www.niehs.nih.gov/news/assets/docs_f_o/ntp_draft_technical_report_577_a_nondecolorized_whole_leaf_extract_of_aloe_barbadensis_miller_aloe_vera_508.pdf, pristupljeno 12.6.2015.

Nusko G, Schneider B, Schneider I, Wittekind C, Hahn EG. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut*, 2000, 46(5), 651-5.

Odes HS, Madar Z. A double-blind trial of celandine, aloe vera and psyllium laxative preparation in adult patients with constipation. *Digestion*, 1991, 49, 65-71.

Pan Q, Pan H, Lou H, Xu Y, Tian L. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Cell Int*, 2004, 13(1), 69.

Park YI, Lee SK. *New Perspectives on Aloe*. New York, Springer, 2006, str. 10.

Pecere T, Gazzola MV, Mucignat C, Parolin C, Vecchia FD, Cavaggioni A, Basso G, Diaspro A, Salvato B, Carli M, Palù G. Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Res*, 2000, 60(11), 2800-4.

PLIVAMED.net, 2013.,
<http://www.plivamed.net/?plivamed%5Bsection%5D=documentmanager&plivamed%5Baction%5D=download&plivamed%5Bid%5D=5591&>, pristupljeno 27. 08. 2015.

Pradeep AR, Agarwal E, Naik SB. Clinical and microbiologic effects of commercially available dentifrice containing aloe vera: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, 2012, 83(6), 797-804.

Pribitkin ED, Boger G. Herbal therapy: what every facial plastic surgeon must know. *Arch Facial Plast Surg*, 2001, 3(2), 127-32.

Puvabanditsin P, Vongtongsri R. Efficacy of aloe vera cream in prevention and treatment of sunburn and suntan. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(4), S173-6.

Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: a case report. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(2), 303-4.

Radha MH, Laxmipriya NP. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *J Tradit Complement Med*, 2014, 5(1), 21-26.

Rahmani N, Khademloo M, Vosoughi K, Assadpour S. Effects of Aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(7), 1078-84.

Rishi P, Rampuria A, Tewari R, Koul A. Phytomodulatory potentials of Aloe vera against Salmonella OmpR-mediated inflammation. *Phytother Res*, 2008, 22(8), 1075-82.

Ro JY, Lee BC, Kim JY, Chung YJ, Chung MH, Lee SK, Jo TH, Kim KH, Park YI. Inhibitory mechanism of aloe single component (alprogen) on mediator release in guinea pig lung mast cells activated with specific antigen-antibody reactions. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 292(1), 114-21.

Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(6), 749-63.

Schmidt JM, Greenspoon JS. Aloe vera dermal wound gel is associated with a delay in wound healing. *Obstet Gynecol*, 1991, 78(1), 115-7.

Shahzad MN, Ahmed N. Effectiveness of Aloe Vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(2), 225-30.

Sierra-García GD, Castro-Ríos R, González-Horta A, Lara-Arias J, Chávez-Montes A. Acemannan, an extracted polysaccharide from Aloe vera: A literature review. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(8), 1217-21.

Smith N, Weymann A, Tausk FA, Gelfand FM. Complementary and alternative medicine for psoriasis: A qualitative review of the clinical trial literature. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61(5), 841-856.

Strickland FM, Pelley RP, Kripke ML. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by Aloe barbadensis gel extract. *J Invest Dermatol*, 1994, 102(2), 197-204.

Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: A short review. *Indian J Dermatol*, 2008, 53(4), 163-166.

Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health*, 1996, 1(4), 505-9.

Tabolacci C, Lentini A, Mattioli P, Provenzano B, Oliverio S, Carlomosti F, Beninati S. Antitumor properties of aloe-emodin and induction of transglutaminase 2 activity in B16-F10 melanoma cells. *Life Sci*, 2010, 87(9-10), 316-24.

The Aloe Page, 2015., http://succulent-plant.com/families/aloaceae/aloe/aloe_vera.jpg, pristupljeno 26. 08. 2015.

Visuthikosol V, Chowchuen B, Sukwanarat Y, Sriurairatana S, Boonpucknavig V. Effect of aloe vera gel to healing of burn wound: a clinical and histological study. *J Med Assoc Thai*, 1995, 78 (8), 403-409.

Wang Y, Strong K. A two-year study monitoring several physical and chemical properties of field-grown *Aloe barbadensis* Miller leaves. *Subtropical Plant Sci*, 1995, 47, 34–8.

WebMD,2014.,

<http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/psoriasis/ss/slideshow-psor-overview>, pristupljeno 26. 08. 2015.

WebMD,2015.,www.m.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-607/aloe/source-3, pristupljeno 29.07.2015.

Wikipedia, 2015., https://en.wikipedia.org/wiki/Aloe_ferox#/media/File:Aloe_ferox_1.jpg, pristupljeno 26. 08. 2015.

Wintola OA, Sunmonu TO, Afolayan AJ. The effect of *Aloe ferox* Mill. in the treatment of loperamide-induced constipation in Wistar rats. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10:95.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Sažetak

Vrste roda *Aloe* već se stoljećima široko upotrebljavaju u narodnoj medicini. Tradicionalno se koriste interno kao laksativ i topikalno za rane i kožna stanja, a danas se istražuju njihove nove indikacije. Od lista vrsta *Aloe barbadensis* Mill. i *Aloe ferox* Mill. dobivaju se oficijelne droge (lateks) čije monografije postoje u Europskoj farmakopeji (*Aloe barbadensis*, *Aloe capensis* i *Aloes extractum siccum normatum*), zatim *Aloe vera* gel i ekstrakt cijelog lista. Pretkliničkim i kliničkim studijama utvrđena je učinkovitost lateksa kod konstipacije te potencijal ekstrakta i gela u terapiji opekline, dijabetesa te nekih patoloških stanja usne šupljine. U indikaciji psorijaze, cijeljenju rana, terapiji gastrointestinalnih poremećaja još uvijek nije ustanovljena zadovoljavajuća razina kliničkih dokaza.

Summary

Aloe species have been widely used for centuries in folk medicine. Traditionally, they are used internally as laxatives and topically for wounds and skin conditions. Their new indications are being investigated today. Official drugs (latex) is produced from the leaves of *Aloe barbadensis* Mill. i *Aloe ferox* Mill. and their monographs exists in European Pharmacopoeia (*Aloe barbadensis*, *Aloe capensis* and *Aloes extractum siccum normatum*) as well as *Aloe vera* gel and whole-leaf extract. Efficacy of the latex in constipation and potential efficacy of the gel and the extract in wound, diabetes and pathological oral conditions treatment have been proved in preclinical and clinical trials. There are still not enough clinical evidence for its indication in psoriasis, wound healing and gastrointestinal disorders.

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakognoziiju
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

ALOJ U SUVREMENOJ FARMACEUTSKOJ PRAKSI

Martina Kežman

SAŽETAK

Vrste roda Aloe već se stoljećima široko upotrebljavaju u narodnoj medicini. Tradicionalno se koriste interno kao laksativ i topikalno za rane i kožna stanja, a danas se istražuju njihove nove indikacije. Od lista vrsta Aloe barbadensis Mill. i Aloe ferox Mill. dobivaju se oficijelne droge (lateks) čije monografije postoje u Europskoj farmakopeji (Aloe barbadensis, Aloe capensis i Aloes extractum siccum normatum), zatim Aloe vera gel i ekstrakt cijelog lista. Pretkliničkim i kliničkim studijama utvrđena je učinkovitost lateksa kod konstipacije te potencijal ekstrakta i gela u terapiji opekline, dijabetesa te nekih patoloških stanja usne šupljine. U indikaciji psorijaze, cijeljenju rana, terapiji gastrointestinalnih poremećaja još uvijek nije ustanovljena zadovoljavajuća razina kliničkih dokaza.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 47 stranica, 11 slika, 2 tablice i 87 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Aloe barbadensis*, *Aloe vera*, *Aloe ferox*, tradicionalna primjena, pretklinička ispitivanja, klinička ispitivanja, indikacije, nuspojave

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Biljana Blažeković, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Jadranka Vuković Rodríguez, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacognosy
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ALOE IN MODERN PHARMACEUTICAL PRACTICE

Martina Kežman

SUMMARY

Aloe species have been widely used for centuries in folk medicine. Traditionally, they are used internally as laxatives and topically for wounds and skin conditions. Their new indications are being investigated today. Official drugs (latex) is produced from the leaves of *Aloe barbadensis* Mill. i *Aloe ferox* Mill. and their monographs exists in European Pharmacopoeia (*Aloe barbadensis*, *Aloe capensis* and *Aloes extractum siccum normatum*) as well as *Aloe vera* gel and whole-leaf extract. Efficacy of the latex in constipation and potential efficacy of the gel and the extract in wound, diabetes and pathological oral conditions treatment have been proved in preclinical and clinical trials. There are still not enough clinical evidence for its indication in psoriasis, wound healing and gastrointestinal disorders.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 47 pages, 11 figures, 2 tables and 87 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Aloe barbadensis*, *Aloe vera*, *Aloe ferox*, traditional use, preclinical trials, cinical trials, indications, side effects

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Biljana Blažeković, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jadranka Vuković Rodríguez, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2015