مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۶۴ ـ ۵۶ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۴۰۲)

مقاله‌ی مروری

کاربردهای بالینی دهنده‌های اکسید نیتریک در التیام زخم دیابتی

دکتر زهرا بهادران [۱]، دکتر پروین میرمیران [۲]، دکتر فرهاد حسین پناه [۳]، دکتر اصغر قاسمی [۴]

۱) مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) گروه تغذیه بالینی- رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۳) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، بیمارستان آیت‌الله طالقانی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ٤) مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران،

نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: تهران ، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ٢٤، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، کد پستی: ۱۹۸۵۷۱۷٤۱۳، دکتر اصغر قاسمی؛ e-mail: ghasemi@sbmu.ac.ir

چکیده

مقدمه: زخم دیابتی از عوارض دراز مدت دیابت است که با افزایش خطر مرگ و میر و ناتوانی ناشی از قطع عضو و کاهش کیفیت زندگی مبتلایان همراه است. به دلیل عدم رعایت و به کارگیری درست درمان‌های استاندارد در ترمیم زخم، روش‌های تکمیلی از جمله درمان‌های مبتنی بر افزایش فراهم زیستی اکسید نیتریک در زخم (دهنده‌ها، پیش‌سازها و القاء کننده‌های اکسید نیتریک) در محیط آزمایشگاهی و کشت سلول، مدل‌های حیوانی و کارآزمایی بالینی مورد توجه واقع شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی کاربردهای بالینی احتمالی اکسید نیتریک در التیام زخم مبتلایان به دیابت؛ با بررسی شواهد بالینی موجود است. اکسید نیتریک اگزوژن اشکال متفاوت، از جمله جریان گاز، پماد حاوی نیتریت در محیط اسیدی، افشانه و هم‌چنین هیدروژل‌های حاوی دهنده‌های اکسید نیتریک، در درمان زخم مورد بررسی قرار گرفته است. اگرچه مطالعات بالینی محدودی در خصوص اثربخشی درمان با اکسید نیتریک در زخم دیابتی انجام شده است، برتری این درمان در مقایسه با درمان‌های استاندارد ۵۶ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است. عملکردهای شناخته شده اکسید نیتریک در فرآیند ترمیم زخم شامل افزایش جریان خون موضعی، تحریک رگ‌زایی، سنتز کلاژن، سنتز مجدد اپیتلیوم، جمع شدن و بسته شدن دهانه زخم، اثرات ضد التهابی با تقویت پاسخ‌های ایمنی و اثرات قوی و وسیع الطیف ضد باکتریایی می‌باشد. با توجه به شواهد اندک موجود، تایید برتری درمان با اکسید نیتریک در مقایسه با درمان‌های استاندارد نیاز به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی در مبتلایان به دیابت با تعریف دقیق اندازه اثر، از جمله کاهش مساحت زخم، سرعت التیام زخم، و کاهش تعداد روزهای بستری دارد.

واژگان کلیدی: اکسید نیتریک، نیتریت، زخم دیابتی

دریافت مقاله: ۱٤۰۲/۱/۲۰ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰۲/٤/۱۸ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰۲/۵/۱

مقدمه

زخم پای دیابتی[i] و سایر زخم‌هایی که در موعد مورد انتظار بهبود پیدا نمی‌کنند[ii] از عوارض دراز مدت دیابت است که با افزایش خطر مرگ و میر و ناتوانی ناشی از قطع عضو و کاهش کیفیت زندگی مبتلایان همراه است. شیوع جهانی زخم پای دیابتی در مبتلایان به دیابت ٦/۳ درصد تخمین زده شده است.[۱] خطر بروز زخم پای دیابتی در مبتلایان به دیابت حدود ۱۵ تا ۲۵ درصد است که در ٤۰ تا ۸۰ درصد موارد به عفونت شدید و استئومیلیت (عفونت استخوان)، و در ۲۰ تا ۳۹ درصد موارد به قطع عضو می‌انجامد.[۲،۳] حدود ۲۰ درصد موارد بستری سالانه در مبتلایان به دیابت، مربوط به زخم‌های دیابتی است[٤،۵] و بروز سالانه زخم پای دیابتی بین ۱۰-۳ درصد در کشورهای مختلف تخمین زده می‌شود.[٦]

i-Diabetic Foot Ulcer; DFU
ii-Non-healing Wounds

هزینه درمان هر زخم (بسته به وضعیت عفونت) بین ۱۰ تا ۱۷ هزار یورو برآورد می‌شود.[۷]

ایسکمی، نوروپاتی و عفونت سه عامل بیماری‌زای کلیدی در ایجاد زخم دیابتی محسوب می‌شوند. افزایش مدت ابتلا به دیابت، بیماری‌های عروق محیطی، کنترل ضعیف قند خون، و نفروپاتی نیز با افزایش خطر بروز زخم‌های دیابتی همراه است.[۵] حدود ۱۵ درصد از زخم‌ها صرفاً نوع ایسکمیک، ۳۵ درصد از نوع نوروپاتیک و ۵۰ درصد از نوع نوروایسکمیک می‌باشند و بیش از ۳۰ درصد زخم‌ها عمیق می‌شوند.[۸] نقص در فرآیند ترمیم زخم در دیابت علل متعددی دارد که از جمله می‌توان به نقص در تولید و ترشح عوامل رشد (که به کاهش و یا عدم رَگ‌زایی منجر می‌شود)، کاهش اکسیژن‌رسانی به محل زخم، و کاهش تولید اکسید نیتریک اشاره کرد.[۹]

با توجه عدم رعایت و بکارگیری درست درمان‌های استاندارد در ترمیم زخم (کمتر از ۵۰ درصد)،[۹] تحقیقات در زمینه روش‌های نوین اثربخش به عنوان درمان‌های تکمیلی در التیام زخم‌های دیابتی مورد توجه واقع شده است. از جمله ترکیبات مورد مطالعه در درمان انواع زخم‌های دیابتی، دهنده‌ها و پیش‌سازهای اکسید نیتریک در محیط آزمایشگاهی و کشت سلول، مدل‌های حیوانی و کارآزمایی بالینی است.[۱۰] اثرات اکسید نیتریک بر التیام زخم دیابتی در مدل‌های حیوانی پیش از این توسط گروه نویسندگان مرور شده است.[۱۱] مطالعات اندکی به بررسی اثرات بالینی اکسید نیتریک بر التیام زخم به ویژه در مبتلایان به دیابت انجام شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی کاربردهای بالینی احتمالی اکسید نیتریک/دهنده‌های اکسید نیتریک در التیام زخم مبتلایان به دیابت؛ با بررسی شواهد بالینی موجود است.

۱. مروری بر درمان‌های استاندارد و تکمیلی زخم پای دیابتی

روش‌های متعددی برای طبقه‌بندی زخم ابداع شده است که مهم‌ترین آن‌ها روش طبقه‌بندی واگنر[i] (بر اساس عمق زخم و مساحت/گستردگی بافت نکروزه)،[۱۲] تگزاس[ii] (بر اساس عمق زخم، وجود عفونت و ایسکمی)،[۶،۱۳] و روش سینباد[iii] (بر اساس محل زخم، ایسکمی، نوروپاتی، عمق زخم، زخم، وجود عفونت) می‌باشد.[۱۴] بسته به نوع زخم، اصول اولیه و استاندارد در درمان زخم‌های دیابتی شامل برداشت بافت‌های مرده[iv]، کنترل عفونت، برقراری جریان خون مناسب و کاهش فشار وزن بدن[v] برپای دیابتی، پانسمان و حفظ رطوبت زخم، و هم‌چنین اصلاح وضعیت تغذیه و کنترل قند خون می‌باشد.[۶] برش، برداشت یا حذف بخشی از بافت مرده، عفونی شده یا صدمه دیده به منظور تسریع روند جایگزینی یا ترمیم، با روش‌های متعدد آنزیمی (با استفاده از کلاژناز[vi]، فیبرینولیزین[vii] و داکسی ریبونوکلئاز[viii])، مکانیکی (با استفاده از گاز مرطوب و برای زخم‌های با اگزودای حجیم و حاوی بافت نکروزه) و یا اتولیتیک[ix] (با استفاده از پانسمان بسته، هیدروژل و هیدروکلوئید، یا نیمه بسته) انجام می‌شود.[۱۵] کنترل عفونت در زخم‌های حاوی چرک واضح، قرمزی، گرمی و تورم ناشی از عفونت انجام می‌شود. زخم معمولاً حاوی ارگانیسم‌های گرم مثبت هوازی (از گونه استافیلوکوک آرئوس و بتا-هموفیلیک استرپتوکوک) و باسیل‌های گرم منفی هوازی و بی‌هوازی هستند.[۱۶] معمولاً برای کنترل عفونت از درمان‌های ترکیبی وسیع‌الطیف استفاده می‌شود.[۱۸-۱۶]

مدت زمان ترمیم زخم در مبتلایان به دیابت با توجه به مساحت زخم بین ۷۰ تا ۹۷ روز برآورد شده است (میانگین ۷۰ روز، بین ٦٤ تا ۷۷ روز برای زخم‌های با مساحت کمتر از ۱۰۰ میلی‌متر مربع؛ میانگین ۷۹ روز، بین ۷۵ تا ۸۲ روز برای زخم‌های با مساحت ۱۵۰-۱۰۰ میلی‌متر مربع؛ میانگین ۸۵ روز، بین ۸۰ تا ۸۹ روز برای زخم‌های با مساحت ۲۰۰-۱۵۰ میلی‌متر مربع؛ میانگین ۹۷ روز، بین ۹۱ تا ۱۰۳ روز برای زخم‌های با مساحت بیش از ۲۰۰ میلی‌متر مربع).[۱۹] میزان ترمیم هفتگی بر حسب مساحت اولیه زخم ۰/۵۷-۰/٤۷ میلی‌متر مربع تخمین زده شده است.[۱۹] موفقیت در درمان زخم‌های دیابتی یکی از نگرانی‌های عمده در مراقبت از این بیماران می‌باشد و علی‌رغم پیشرفت‌های درمانی در این حوزه و نیز درمان‌های استاندارد متعدد، موفقیت در ترمیم زخم کمتر از ۵۰ درصد است.[۹] از این‌رو تحقیقات در زمینه روش‌های نوین اثربخش به عنوان درمان کمکی زخم‌های دیابتی همچنان یک چالش جدی و یک اولویت پژوهشی محسوب می‌شود. اثربخشی عوامل رشد (به دنبال استفاده

i-Wagner Ulcer Classification System
ii-Texas Wound Classification System
iii-SINBAD Classification System

iv-Debridement
v-Offloading
vi-Collagenase
vii-Fibrinolysin
viii-Deoxyribonuclease
ix-Autolytic

موضعی، تزریقی یا خوراکی)، داروهای صناعی از جمله پاراواستاتین[i] و آزلندیپین[ii]، آتورواستاتین[iii]، اریتروپویتین[iv]، دفروکسامین[v]، آدیپونکتین[vi] و نوروتنسین[vii]، استفاده از ترکیبات طبیعی (زنجبیل، عسل، شاه‌انگبین[viii]، زردچوبه، اکلیل اکلیل کوهی و جینسینگ[ix]) و نیز استفاده از انواع سلول‌های بنیادی در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است.[۹]

۲. عملکرد فیزیولوژیک اکسید نیتریک در پوست و فرآیند التیام زخم

مسیرهای آنزیمی و غیر آنزیمی تولید اکسید نیتریک در پوست پیش از این توسط گروه نویسندگان مرور شده است.[۱۱] به طور خلاصه، اکسید نیتریک در سلول‌های کراتینوسیت (سلول‌های تشکیل‌دهنده بخش اعظم اپیدرم) توسط آنزیم نورونی سنتزکننده اکسید نیتریک[x] (nNOS) و در سلول‌های فیبروبلاست در بخش درمیس و سایر سلول‌ها توسط آنزیم اندوتلیالی سنتزکننده اکسید نیتریک[xi] (eNOS) تولید می‌شود؛ مقادیر تولید شده از eNOS و nNOS در پوست در محدوده پیکومولار[xii] تا نانومولار[xiii] قراردارند.[۱۰] در شرایط خاص (التهاب، دفاع در برابر عوامل بیماریزا و سلول‌های سرطانی) همه انواع سلول‌های پوست قادر به تولید اکسید نیتریک توسط آنزیم القایی سنتزکننده اکسید نیتریک[xiv] (iNOS) هستند،[۲۰] که مسئول تولید غلظت‌های بالا (میکرومولار[xv] تا میلی‌مولار[xvi]) و سیتوتوکسیک اکسید نیتریک در پوست شناخته می‌شود.[۱۰]

اکسید نیتریک عملکردهای متعدد و کلیدی از جمله تنظیم عملکرد میکروواسکولار، تنظیم جریان خون، تقویت سد محافظتی و کنترل عفونت در پوست ایفا می‌کند.[۲۰] عملکردهای شناخته شده اکسید نیتریک در فرآیند ترمیم زخم شامل افزایش جریان خون موضعی، تحریک رَگ‌زایی، سنتز کلاژن، سنتز مجدد اپیتلیوم[xvii]، جمع شدن و بسته شدن دهانه زخم، اثرات ضد التهابی با تقویت پاسخ‌های ایمنی، اثرات ضدباکتریایی قوی و وسیع الطیف می‌باشد.[۲۱-۲۳] در مرحله اول ترمیم زخم (ساعات اولیه پس از جراحت) اثرات اکسید نیتریک عمدتاً معطوف به تنظیم هموستاز و انعقاد (اتساع عروق، ممانعت از تجمع پلاکت‌ها و ایجاد مقاومت در برابر عوامل بیماری‌زا) است؛ در مرحله دوم ترمیم زخم (روزهای ۱ تا ۵)، غلظت اکسید نیتریک به بالاترین اندازه می‌رسد و موجب کاهش التهاب (به واسطه تعدیل سایتوکین‌ها) می‌شود. در مراحل سوم و چهارم که به ترتیب ظرف مدت چند هفته تا چند ماه پس از جراحت صورت می‌گیرد، اثرات اکسید نیتریک متمرکز بر افزایش پرولیفراسیون، تولید عوامل رشد اندوتلیالی و ارتقاء رَگ‌زایی و در نهایت تولید فیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن است.[۱۰،۲۴] اکسید نیتریک در غلظت‌های پایین فعالیت سلول‌های ایمنی را تحریک می‌کند[۲۵] و در غلظت‌های بالا خواص ضدباکتریایی دارد.[۲۱-۲۳] سازوکارهای اثر اکسید نیتریک در التیام زخم دیابتی توسط گروه نویسندگان مرور شده است.[۲۶]

غلظت اکسید نیتریک موجود در زخم به عنوان شاخص تشخیصی برای موفقیت درمان زخم دیابتی پیشنهاد شده است. [۲۴] کاهش غلظت اکسید نیتریک در زخم‌های دیابتی در مطالعات متعددی گزارش شده است.[۲۷،۲۸] کاهش فعالیت eNOS در شرایط هایپرگلیسمی، فرآیند رَگ‌زایی و واسکولوژنز را در مبتلایان به دیابت دچار نقص می‌کند.[۹] در زخم دیابتی هم‌چنین فرآیند افزایش بیان و فعالیت آنزیم iNOS در بافت زخم (در ماکروفاژها، کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها) که به طور معمول در زخم سالم رخ می‌دهد، مختل است؛[۲۹] در غیاب فرآیند بکارگیری ماکروفاژها توسط اکسید نیتریک، تجمع ماکروفاژها در زخم کاهش یافته و مقابله با عوامل بیماری‌زا مختل می‌گردد. کاهش تولید اکسید نیتریک هم‌چنین موجب کاهش تعداد کراتینوسیت‌ها در فرآیند اپیتلیزاسیون مجدد، و مانع از تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها

---

i-Pravastatin
ii-Azelnidipine
iii-Atorvastatin
iv-Erythropoietin
v-Deferoxamine
vi-Adiponectin
vii-Neurotensin
viii-Royal Jelly
ix-Ginseng
x-Neural Nitric Oxide Synthase; nNOS
xi-Endothelial Nitric Oxide Synthase; eNOS
xii-Picomolar
xiii-Nanomolar
xiv-Inducible Nitric Oxide Synthase; iNOS
xv-Micromolar
xvi-Millimolar
xvii-Re-epithelialization

می‌شود.[۳۰] اگرچه افزایش بیان و فعالیت iNOS نیز در زخم دیابتی گزارش شده است که با تولید پِراُکسی‌نیتریت و آسیب سلولی موجب تأخیر در فرآیند ترمیم زخم می‌شود.[۳۱]

در مطالعات مختلف اکسید نیتریک اگزوژن در درمان زخم به اشکال متفاوت به کار رفته است.[۱۰] جدول ۱ مروری بر اشکال مورد استفاده اکسید نیتریک در التیام زخم، مزایا و معایب این روش‌های تجویز دارد.

۳. مروری بر اشکال دارویی اکسید نیتریک در التیام زخم

جدول ۱- مزایا و معایب روش‌های تجویز اکسید نیتریک در التیام زخم

روش	مزایا	معایب
جریان گازی -Air-plasma generator [۳۹]	- رهاسازی بی‌واسطه اکسید نیتریک در محیط زخم	- احتمال تولید محصولات ناخواسته جانبی اکسید نیتریک (مانند نیتروژن دی‌اکسید)
-Single patient use plastic boot [۴۰] -High-frequency plasma NO generator [۴۱]	- بدون عارضه و بدون نیاز به بهینه‌سازی حامل اکسید نیتریک از نظر کنترل رهاسازی	- نیازمند مخازن فشرده‌سازی گاز و ژنراتور تولیدکننده پلاسما - پرهزینه، سخت کاربرد، نیازمند به فضای بیمارستان
افشانه حاوی دهنده اکسید نیتریک [۳۲]	- ارزان و آسان کاربرد - پوشش وسیع روی زخم	- عدم پایداری‌دهنده اکسید نیتریک در محیط افشانه
پماد حاوی نیتریت در محیط اسیدی[۳۸،۳۹]	- ارزان و آسان کاربرد - سریع‌الاثر - پوشش وسیع آنتی باکتریال	- رهاسازی غیرقابل کنترل اکسید نیتریک - کوتاه اثر - احتمال تولید محصولات ناخواسته جانبی اکسید نیتریک
هیدروژل‌های حاوی دهنده‌های اکسید نیتریک	- رهاسازی پایدار و کنترل شده اکسید نیتریک با غلظت‌های فیزیولوژیک - طولانی اثر - قابلیت استفاده در درمان زخم‌های پیچیده	- ذکر نشده است
چسب پروبیوتیکی تولیدکننده اکسید نیتریک Lactobacillus fermentum patch (NCIMB 7230) [۴۲]	- سریع‌الاثر - پوشش وسیع ضدباکتریایی	- رهاسازی غیرقابل کنترل اکسید نیتریک

استفاده از گاز حاوی اکسید نیتریک اولین روش کاربرد اکسید نیتریک اگزوژن در درمان زخم بوده است.[۱۰] فرم گازی شکل به صورت جریان گاز حاوی اکسید نیتریک در دمای گرم یا سرد با استفاده از کپسول حاوی گاز فشرده اکسید نیتریک (محفظه پلاستیکی احاطه‌کننده زخم) با قابلیت رهاسازی سریع اکسید نیتریک مورد استفاده قرار گرفته است.[۱۰] در حال حاضر دستگاه‌های تولیدکننده اکسید نیتریک تنها تجهیزات تجاری هستند که از اکسید نیتریک اگزوژن در درمان زخم استفاده می‌کنند.[۱۰] مزایای جریان گاز در مقایسه با سایر دهنده‌های اکسید نیتریک، شامل رهاسازی بی‌واسطه اکسید نیتریک در محیط زخم، نبود عارضه و بی‌نیازی از بهینه‌سازی حامل اکسید نیتریک برای کنترل رهاسازی است.[۱۰]

افشانه حاوی دهنده‌های اکسید نیتریک شکل دیگر به کارگیری در التیام زخم است. افشانه حاوی ۵۰ میکروگرم هم‌تافت دی‌نیتروزیل-آهن[i] در روز، در التیام زخم در مدل‌های حیوانی مؤثر بوده است.[۳۲] افشانه کردن به عنوان یک روش ارزان، در دسترس باکاربری آسان، که موجب پوششی وسیع از دهنده اکسید نیتریک بر روی زخم می‌شود، مورد توجه قرار گرفته است.[۳۲] تنظیم مقدار مناسب دهنده اکسید نیتریک در این روش اهمیت دارد. تجویز مقداری معادل ۱۰ میکروگرم اگرچه تکثیر سلولی و بازسازی بافت را تسریع کرده است اما قدرت مقابله با التهاب و تسریع سنتز کلاژن را نداشته است. مقدار ۱۰۰ میکروگرم از دهنده اکسید نیتریک نیز در مقایسه با ۵۰ میکروگرم برتری نداشته، در حالی‌که مقدار ۵۰ میکروگرم در کاهش التهاب، تسریع تکثیر سلولی و بازسازی بافت بسیار مؤثر عمل کرده است.[۳۲]

هیدروژل‌ها که پایه نسل جدید پانسمان‌ها به شمار می‌روند، از جمله ترکیباتی هستند که به عنوان حامل اکسید

i-Dinitrosyl Iron Complex

نیتریک در درمان موضعی زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیدروژل‌ها ساختارهای شبکه‌ای سه بعدی از بسپارهای آب دوست هستند که توسط پیوندهای عرضی نگه داشته می‌شوند و قابلیت بالای جذب آب (تا ۹۰ درصد وزن خشک) را دارا هستند.[۳۳] کلاژن، آلجینات[i]، اسید هیالورونیک، ژلاتین، سلولز و کیتوسان[ii] از جمله مهم‌ترین بسپارهای طبیعی هستند که در تهیه هیدروژل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.[۳۳] ترکیب‌های متفاوتی از انواع هیدروژل و دهنده‌های اکسید نیتریک به عنوان درمان‌های موضعی زخم مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از جمله آن‌ها ترکیب ژلاتین و نیتریت سدیم، ژلاتین متاکریلات[iii] و *S*-نیتروزو-*N*-استیل‌آمین[iv] (SNAP)، ژلاتین-آلجینات و SNAP، آلجینات-پکتین و *S*-نیتروزگلوتاتیون[v] (GSNO)، کیتوسان و ایزوسوربایدمونونیترات[vi]، کیتوسان و GSNO، کیتوسان و روتنیوم نیتروزیل[vii] هستند.[۳۴] پیشرفت‌های اخیر در زمینه ساخت هیدروژل‌های آزادکننده اکسید نیتریک در درمان زخم توسط تاوارس[viii] و همکاران در سال ۲۰۲۲ به صورت جامع مرور شده است.[۳۴] پیشرفت‌های اخیر در زمینه ساخت دهنده‌های اکسید نیتریک و مجموعه‌های حامل آن در ترمیم زخم با تمرکز بر خواص ضدباکتریایی، توسط پوه[ix] و همکاران در سال ۲۰۲۲ به صورت جامع مرور شده است.[۳۵] یدروژل‌های حاوی دهنده‌های اکسید نیتریک نظیر GSNO و *S*-نیتروزو-*N*-استیل سیستئین[x] (SNAC) از جمله ترکیباتی هستند که به صورت پایدار اکسید نیتریک با غلظت‌های فیزیولوژیک در پوست آزاد می‌کنند و به عنوان جایگزین‌های مناسب برای دهنده‌های موضعی اکسید نیتریک پیشنهاد شده‌اند. هیدروژل سینپرونیک اف127[xi]؛ حاوی GSNO و SNAC (به ترتیب۰/۳ و ۰/۶ مول در گرم هیدروژل)، طی ۱۸۰ دقیقه ۵۰ درصد اکسید نیتریک در پوست آزاد می‌کند که با افزایش مؤثر جریان خون همراه است.[۳۶] نیروزوتیول‌ها (GSNO و SNAC) علاوه بر آزاد کردن اکسید نیتریک، قابلیت نفوذ در پوست، اثر گشادکنندگی عروق و القاء اثرات مشابه با اکسید نیتریک را دارند.[۳۶]

پمادهای حاوی نیتریت در محیط اسیدی (نیتریت اسیدی شده[xii]) نیز به دلیل ارزان بودن، استفاده آسان و رهاسازی اکسید نیتریک در غلظت‌های بالا و مدت زمان کوتاه، مورد توجه قرار گرفته‌اند.[۱۰] اسید سیتریک و اسید آسکوربیک به عنوان اسیدی‌کننده محیط در ترکیب پمادها مورد استفاده قرار گرفته‌اند.[۱۰] هر دو نوع مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی پمادهای حاوی نیتریت را در درمان طیف وسیعی از عوامل بیماری‌زای جلدی گزارش کرده‌اند.[۱۰،۳۷] در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲، استفاده از پمادهای حاوی نیتریت در محیط اسیدی موجب بهبود فرآیند و سرعت التیام زخم با تسریع بازسازی پوست، نئوواسکولاریزاسیون[xiii] و رسوب کلاژن،[۳۸] بازتوانی پاسخ التهابی تأخیر یافته و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی[۳۹] شده است. میزان اکسید نیتریک آزاد شده با تغییر غلظت سدیم نیتریت و اسید قابل تنظیم است.[۱۰]

کینتیک رهاسازی اکسید نیتریک از نیتریت اسیدی شده متفاوت از نیروزوتیول‌ها است؛ رهاسازی سریع غلظت‌های بالای اکسید نیتریک توسط نیتریت اسیدی شده با مهار همانندسازی DNA و نیتروزه کردن پروتئین‌ها در باکتری‌های پاتوژن اثرات ضدباکتریایی دارد، در حالی‌که رهاسازی اکسید نیتریک از نیروزوتیول‌ها، تدریجی و با دوام در زمان طولانی‌تر است. بدین‌جهت این ترکیبات در القاء اثرات هموستاتیک و فیزیولوژیک کاراتر از القاء خواص ضدباکتریایی عمل می‌کنند و می‌توانند در التیام زخم مؤثرتر باشند.[۱۰،۳۶] سایر روش‌های جدید لایه پروبیوتیک[xiv] تولیدکننده اکسید نیتریک و انواع بسپارهای آزادکننده اکسید نیتریک نیز ابداع و مورد آزمون قرار گرفته‌اند.[۱۰]

۴. اثرات بالینی اکسید نیتریک اگزوژن در التیام زخم

مطالعات بالینی در زمینه بررسی اثربخشی اکسید نیتریک در التیام زخم، به ویژه در مبتلایان به دیابت محدود هستند. در این بخش، مطالعات بالینی بررسی اثرات اکسید نیتریک در التیام انواع زخم (زخم‌های وریدی، زخم‌های ناشی از عفونت، زخم‌های ناشی از سوختگی، زخم بستر، و زخم‌های دیابتی) و نیز نتایج مطالعات انسانی در خصوص اثرات اکسید

i-Alginate
ii-Chitosan
iii-Methacrylate
iv-S-nitroso-N-acetylpenicillamine, SNAP
v-S-nitrosoglutathione, GSNO
vi-Isosorbide Mononitrate
vii-Ruthenium Nitrosyl
viii-Tavares
ix-Poh
x-S-nitroso-N-acetylcysteine, SNAC
xi-Synperonic F 127

xii-Acidified Nitrite
xiii-Neovascularization
xiv -Probiotic Pad

نیتریک بر پوست (اثرات ضدباکتریایی، افزایش جریان خون) بحث خواهد شد. خلاصه مطالعات بالینی انجام شده در خصوص اثربخشی اکسید نیتریک در درمان زخم در جدول ۲ نمایش داده شده است.

جدول ۲- خلاصه مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در خصوص اثربخشی اکسید نیتریک در درمان زخم

محقق، سال انتشار مطالعه	نوع زخم	مدت زمان مطالعه	مداخله	گروه کنترل	نتایج
فیلیپس و همکاران، سال ۲۰۰٤ [۴۳]	زخم بورولی	۱۲ هفته	پماد حاوی ٦ درصد نیتریت سدیم و ۹ درصد اسید سیتریک	درمان استاندارد	کاهش مساحت زخم به میزان ٥٦ درصد در مقایسه با درمان استاندارد
فیلیپس و همکاران، سال ۲۰۰٤ [۴۳]	عفونت مایکوباکتریوم اولسرانس	۹ هفته	پماد آزادکننده اکسید نیتریک	-	التیام کامل زخم در مدت ۷ تا ۹ هفته
لوپز و همکاران، سال ۲۰۱۰ [۴۴]	سالک	۳ ماه	چسب نانوفیبر رهاکننده اکسید نیتریک	درمان استاندارد	درمان کامل زخم در گروه اکسیدنیتریک ۳۷/۱ درصد در مقایسه با ۹٤/۸ درصد در گروه درمان استاندارد
ادموند و همکاران، سال ۲۰۱۸ [۴۵]	زخم دیابتی	۱۲ هفته	پد حاوی دهنده اکسید نیتریک (EDX۱۱۰) در مقایسه	درمان استاندارد	درصد بالاتر درمان کامل زخم در گروه اکسید نیتریک در مقایسه با گروه درمان استاندارد (٤۰ درصد در مقایسه با ۲٦ درصد)

در یک مطالعه موردی، اثر مواجهه مستقیم اکسید نیتریک گازی شکل برای مدت ١٤ روز (میانگین ۸ ساعت در روز) بر التیام زخم مزمن وریدی در یک بیمار ٥٥ ساله مورد بررسی قرار گرفت. در روز چهاردهم کاهش معنی‌دار مساحت زخم (۷٥ درصد) مشاهده شد. پس از شش هفته پایان درمان ۹۰ درصد بهبودی و پس از ۲٦ هفته التیام کامل زخم مشاهده شد.[٤٦]

یک مطالعه بالینی نشان داد که یک نوبت استفاده از پماد حاوی نیتریت (در غلظت‌های ٥۰ میلی مولار و بالاتر) پس از ۲٤ ساعت، باکتری‌های استافیلوکوک آرئوس و اشریشیاکلی را در موضع؛ به صورت کامل از بین می‌برد.[۳۷] هم‌چنین غلظت ۳۳۰ میلی مولار نیتریت و اسید اسکوربیک با رهاسازی آنی اکسید نیتریک (طی ٤ دقیقه و با سرعت ۳۰ قسمت در میلیون/در دقیقه) و افزایش آنی جریان خون میکرووسکولار (حدود ۲ برابر در دقیقه ۷) همراه بوده است.[۳۷] به جهت کاهش احتمال التهاب و آزردگی ناشی از تماس مستقیم پماد به دلیل تولید ناخواسته سایر مشتقات اکسید نیتروژن، از یک غشاء نیمه‌تراوا (نفوذپذیر به اکسید نیتریک و نفوذناپذیر به سایر ترکیبات حامل) به عنوان حائل بین ترکیب‌دهنده اکسید نیتریک و پوست مورد استفاده شده است. لازم به ذکر است که استفاده از حائل موجب کاهش ٥۰ درصدی رهاسازی اکسید نیتریک، افزایش زمان اوج رهاسازی از ٤ به ۱۱ دقیقه و کاهش ٥٦ درصدی اثر بر اتساع عروق شده است.[۳۷]

اثربخشی پماد حاوی ٦ درصد نیتریت سدیم و ۹ درصد اسید سیتریک در کاهش مساحت زخم بورولی[i] (زخم مزمن ناشی از مایکوباکتریوم اولسرانس[ii]) در یک کارآزمایی بالینی با مدت زمان ۱۲ هفته، در مقایسه با درمان استاندارد، ٥٦ درصد و بدون عارضه جانبی گزارش شد.[٤۳] در این مطالعه کاهش مساحت زخم از ۲٦/٥±٥/٦ سانتی‌متر مربع به ۱۲/٦±۳/۲ سانتی‌متر مربع در هفته ششم مشاهده شد.[٤۳] درصد کاهش مساحت زخم در پایان هفته ششم در گروه اکسید نیتریک در مقایسه با گروه شاهد، ٦۸ درصد در مقابل ۳٥ درصد بود.[٤۳] مطالعه بر روی ۱۲ نفر با زخم ناشی از مایکوباکتریوم اولسرانس (با مساحت کمتر از ۱٥ سانتی‌متر مربع) نشان داد که درمان موضعی با پماد آزادکننده اکسید نیتریک طی ۷ تا ۹ هفته منجر به بهبودی کامل زخم‌ها می‌شود.[٤۳] در مطالعه دیگری که بر روی ۱۷۸بیمار مبتلا به زخم سالک انجام شد، تأثیر چسب نانوفیبر رهاکننده اکسیدنیتریک (۳/٥ میکرومول اکسید نیتریک/سانتی‌متر مربع/در روز، برای مدت ۲۰ روز) در مقایسه با درمان استاندارد در پایان ماه سوم مطالعه، ۳۷/۱ درصد در مقایسه با ۹٤/۸ درصد بود.[٤٤]

i-Buruli ulcer
ii-Mycobacterium Ulcerans

اثرات مفید پماد حاوی نیتریت در تسریع التیام زخم بستر نیز گزارش شده است.[۴۷]

در سال ۲۰۰۷ برنامه اجرایی یک مطالعه کارآزمایی بالینی (با کد ثبت NCT00428727 در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی آمریکا) بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ با زخم پای دیابتی (با مساحت کمتر از ۱۵ سانتی‌متر مربع و امتیاز تگزاس کمتر از ۲)، با هدف بررسی اثر چسب زخم رهاکننده اکسید نیتریک (PATHON) در مقایسه با درمان استاندارد به چاپ رسیده است اما نتایج این مطالعه در بررسی متون یافت نشد.[۴۸] یکی از مطالعات کارآزمایی بالینی در مبتلایان به دیابت، مطالعه ادموند[i] و همکاران (سال ۲۰۱۸) است که با مدت زمان ۱۲ هفته، در ۱۰ درمانگاه زخم پای دیابتی و بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ (۱۳۵ بیمار و در مجموع ۱۴۸ زخم با مساحت ۲۵۰۰-۲۵ میلی‌متر مربع) انجام شد و اثرات دهنده اکسید نیتریک (۱۱۰EDX) را به عنوان مکمل درمان و در مقایسه با درمان استاندارد مورد بررسی قرار داد.[۴۵] در پایان هفته دوازدهم، میانه درصد کاهش مساحت زخم (پیامد اصلی مطالعه) در گروه دریافت‌کننده موضعی اکسید نیتریک در مقایسه با گروه دریافت‌کننده درمان استاندارد، در زخم-های با مساحت بیش از ۱ سانتی‌متر مربع، به طور معنی‌دار بیشتر بود (۸۲ درصد در مقایسه با ۲۹ درصد). در زخم‌های با مساحت بیش از ۱ سانتی‌متر مربع تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. درصد زخم بهبود یافته کامل در پایان هفته دوازدهم نیز در گروه اکسید نیتریک به طور معنی‌دار بیشتر بود (۴۰ در مقایسه با ۲۶ درصد).[۴۵] در زخم‌های عفونی درصد التیام کامل در گروه درمان با ۱۱۰EDX در مقایسه با درمان استاندارد ۲ برابر بیشتر بود.[۴۵] هم‌چنین میانه درصد کاهش مساحت زخم‌های با عمر کمتر از ۶ ماه در گروه درمان با ۱۱۰EDX در مقایسه با گروه شاهد در به صورت معنی‌داری بیشتر بود (۹۷ در مقایسه با ۵۵ درصد)، در حالی که در زخم‌های با عمر بیش از ۶ ماه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه، از نظر میانه درصد کاهش مساحت زخم وجود نداشت (۴۶ در مقایسه با ۴۷ درصد).[۴۵]

علاوه بر تجویز اکسید نیتریک به صورت اگزوژن، افزایش غلظت اکسید نیتریک در محل زخم با روش‌هایی نظیر ایجاد لرزش، در تسریع التیام زخم پای دیابتی موثر بوده است. در مطالعه‌ای بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی نوروپاتیک (درجه ۳ زخم طبق امتیاز واگنر[ii])، لرزانش زخم با استفاده از یک دستگاه لرزاننده (۱۵ دقیقه، بسامد ۵۰ هرتز، ۳ تا ۴ بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته) با افزایش معنی‌دار غلظت اکسید نیتریک در محل زخم همراه بود. در بیماران تحت درمان با این روش، در مقایسه با گروه درمان استاندارد (گروه شاهد)، افزایش سرعت التیام زخم، به میزان ۱/۷ برابر (۲۵ روز در مقایسه با ۳۳ روز)، مشاهده شد. کاهش نسبی سطح زخم (درصد کاهش مساحت زخم/روز) و روند بسته شدن زخم در گروه مداخله بهتر از گروه شاهد بود.[۴۹]

در مجموع با توجه به تعداد اندک مطالعات بالینی در خصوص اثربخشی درمان با اکسید نیتریک در زخم دیابتی، تأیید برتری درمان با اکسید نیتریک در مقایسه با درمان‌های استاندارد نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی در مبتلایان به دیابت، همراه با تعریف دقیق اندازه اثر؛ از جمله کاهش مساحت زخم، سرعت التیام زخم، و کاهش تعداد روزهای بستری دارد. با توجه به مزایا و معایبی که برای استفاده از اشکال مختلف تجویز اکسید نیتریک در درمان زخم اعلام شده است، به نظر می‌رسد انتخاب شکل تجویز اکسیدنیتریک باید با توجه به نوع زخم، وجود عفونت، نوروپاتی و ایسکمی صورت پذیرد.

سپاس‌گزاری: پژوهش حاضر با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و بعنوان بخشی از پروژه فلوشیپ آموزش پژوهش و فناوری دکتر زهرا بهادران (گرنت کد ۴۳۰۰۳۲۸۵) انجام گردید.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

i-Edmonds
ii-Wagner Score

References

1. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). Ann Med 2017; 49: 106-16.
2. Geraghty T, LaPorta G. Current health and economic burden of chronic diabetic osteomyelitis. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2019; 19: 279-86.
3. Sen P, Demirdal T. Evaluation of mortality risk factors in diabetic foot infections. International Wound Journal 2020; 17: 880-9.
4. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. International Wound Journal 2016; 13: 5-15.
5. Fard AS, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. International Journal of Clinical Practice 2007; 61: 1931-8.
6. Clayton Jr W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. Clinical Diabetes 2009; 27: 52-8.
7. Markakis K, Bowling F, Boulton A. The diabetic foot in 2015: an overview. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2016; 32: 169-78.
8. McDermott K, Fang M, Boulton AJ, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care 2023; 46: 209-21.
9. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. Biomed Pharmacother 2019; 112: 108615.
10. Pinto RV, Carvalho S, Antunes F, Pires J, Pinto ML. Emerging Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Releasing Carriers for Skin Wound Healing Therapy. ChemMedChem 2022; 17: e202100429.
11. Afzali H, Norouzirad R, Khaksari M, Ghasemi, asghar. The Role of Nitric Oxide Donors in Wound Healing in Diabetes Mellitus. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2019; 21: 46-57. [Farsi]
12. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle 1981; 2: 64-122.
13. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. J Foot Ankle Surg 1996; 35: 528-31.
14. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. Diabetes Care 2008; 31: 964-7.
15. Azam K, Bagher L, Mohammad Reza Mohajeri T. Novel treatments of diabetic foot ulcers DARU Journal of Pharmaceutical Sciences; 2012 [cited 16]. 1-6.
16. Bader MS. Diabetic foot infection. Am Fam Physician 2008; 78: 71-9.
17. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 6: Cd011038.
18. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, et al. Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. Antibiotics 2019; 8: 193.
19. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The Effects of Ulcer Size on the Wound Radius Reductions and Healing Times in Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112: 191-4.
20. Cals-Grierson M-M, Ormerod A. Nitric oxide function in the skin. Nitric oxide 2004; 10: 179-93.
21. Ziche M, Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis. Journal of Neuro-oncology 2000; 50: 139-48.
22. Tucker A, Pearson R, Cooke E, Benjamin N. Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin of patients with severe Raynaud's syndrome: a randomised trial. Lancet 1999; 354: 1670-5.
23. Rizk M, Witte MB, Barbul A. Nitric Oxide and Wound Healing. World Journal of Surgery 2004; 28: 301-6.
24. Boykin JV, Jr. Wound nitric oxide bioactivity: a promising diagnostic indicator for diabetic foot ulcer management. J Wound Ostomy Continence Nurs 2010; 37: 25-32; quiz 3-4.
25. Wink DA, Hines HB, Cheng RY, Switzer CH, Flores-Santana W, Vitek MP, et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. Journal of Leukocyte Biology 2011; 89: 873-9.
26. Afzali, H., Ranjbar, T., Kashfi, K., Ghasemi, A. Role of Nitric Oxide in Diabetic Wound Healing, in The Role of Nitric Oxide in Type 2 Diabetes, Ghasemi, A., Kashfi, K. and Bahadoran, Z. eds. Bentham Science Publishers 2022; 128-160.
27. Bulgrin J, Shabani M, Chakravarthy D, Smith D. Nitric oxide synthesis is suppressed in steroid-impaired and diabetic wounds. Wounds 1995; 7: 48.
28. Schäffer MR, Tantry U, Efron PA, Ahrendt GM, Thornton FJ, Barbul A. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation. Surgery 1997; 121: 513-9.
29. Afzali H, Khaksari M, Norouzirad R, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Acidified nitrite improves wound healing in type 2 diabetic rats: Role of oxidative stress and inflamemation. Nitric oxide: biology and chemistry 2020; 103: 20-8.
30. Malone-Povolny MJ, Maloney SE, Schoenfisch MH. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing 2019; 8: e1801210.
31. Saidian M, Lakey JRT, Ponticorvo A, Rowland R, Baldado M, Williams J, et al. Characterisation of impaired wound healing in a preclinical model of induced diabetes using wide-field imaging and conventional immunohistochemistry assays. Int Wound J 2019; 16: 144-52.
32. Igrunkova A, Fayzullin A, Churbanov S, Shevchenko P, Serejnikova N, Chepelova N, et al. Spray with Nitric Oxide Donor Accelerates Wound Healing: Potential Off-the-Shelf Solution for Therapy? Drug Design, Development and Therapy 2022: 349-62.
33. Champeau M, Seabra AB, de Oliveira MG. Hydrogels for topical nitric oxide delivery. Nitric Oxide Donors: Elsevier; 2017. p. 313-30.
34. Tavares G, Alves P, Simões P. Recent Advances in Hydrogel-Mediated Nitric Oxide Delivery Systems Targeted for Wound Healing Applications. Pharmaceutics 2022; 14: 1377.
35. Poh WH, Rice SA. Recent Developments in Nitric Oxide Donors and Delivery for Antimicrobial and Anti-Biofilm Applications. Molecules 2022; 27: 674.
36. Seabra A, Fitzpatrick A, Paul J, De Oliveira M, Weller R. Topically applied S-nitrosothiol-containing hydrogels as experimental and pharmacological nitric oxide donors in human skin. British journal of dermatology 2004; 151: 977-83.
37. Hardwick JB, Tucker AT, Wilks M, Johnston A, Benjamin N. A novel method for the delivery of nitric oxide

therapy to the skin of human subjects using a semi-permeable membrane. Clinical Science (London, England : 1979) 2001; 100: 395-400.

38. Afzali H, Khaksari M, Jeddi S, Kashfi K, Abdollahifar MA, Ghasemi A. Acidified Nitrite Accelerates Wound Healing in Type 2 Diabetic Male Rats: A Histological and Stereological Evaluation. Molecules 2021; 26: 1872.
39. Shekhter A, Kabisov R, Pekshev A, Kozlov N, Perov YL. Experimental and clinical validation of plasma-dynamic therapy of wounds with nitric oxide. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 1998; 126: 829-34.
40. A. Stenzler, C.C. Miller, 2006, patent n. WO/2006/07-1957. Available from: URL: https://patents.google.com/patent/EP2822564B1/en.
41. Kühn S, Bibinov N, Gesche R, Awakowicz P. Non-thermal atmospheric pressure HF plasma source: generation of nitric oxide and ozone for bio-medical applications. Plasma Sources Science and Technology 2009; 19: 015013.
42. Jones ML, Ganopolsky JG, Labbé A, Prakash S. A novel nitric oxide producing probiotic patch and its antimicrobial efficacy: preparation and in vitro analysis. Applied Microbiology and Biotechnology 2010; 87: 509-16.
43. Phillips R, Adjei O, Lucas S, Benjamin N, Wansbrough-Jones M. Pilot randomized double-blind trial of treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer) with topical nitrogen oxides. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2866.
44. López-Jaramillo P, Rincón MY, García RG, Silva SY, Smith E, Kampeerapappun P, et al. A controlled, randomized-blinded clinical trial to assess the efficacy of a nitric oxide releasing patch in the treatment of cutaneous leishmaniasis by Leishmania (V.) panamensis. Am J Trop Med Hyg 2010; 83: 97-101.
45. Edmonds ME, Bodansky HJ, Boulton AJM, Chadwick PJ, Dang CN, D'Costa R, et al. Multicenter, randomized controlled, observer-blinded study of a nitric oxide generating treatment in foot ulcers of patients with diabetes-ProNOx1 study. Wound Repair Regen 2018; 26: 228-37.
46. Miller CC, Miller MK, Ghaffari A, Kunimoto B. Treatment of chronic nonhealing leg ulceration with gaseous nitric oxide: a case study. J Cutan Med Surg 2004; 8: 233-8.
47. Saidkhani V, Asadizaker M, Khodayar MJ, Latifi SM. The effect of nitric oxide releasing cream on healing pressure ulcers. Iran J Nurs Midwifery Res 2016; 21: 322-30.
48. Silva SY, Rueda LC, Márquez GA, López M, Smith DJ, Calderón CA, et al. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial for the treatment of diabetic foot ulcers, using a nitric oxide releasing patch: PATHON. Trials 2007; 8: 26.
49. Syabariyah S, Nurachmah E, Widjojo BD, Prasetyo S, Sanada H, Irianto. The Effect of Vibration on the Acceleration of Wound Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcer: A Prospective Experimental Study on Human Patients. Healthcare (Basel) 2023; 11: 191.

Review Article

Clinical Applications of Nitric Oxide in Diabetic Wound Healing

Bahadoran Z[1], Mirmiran P[2], Hosseinpanah F[3], Ghasemi A[4]

[1]Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, [2]Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, [3]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, [4]Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ghasemi@sbmu.ac.ir

Received: 09/04/2023 **Accepted:** 23/07/2023

Abstract

A diabetic wound is a long-term diabetes complication increasing the risk of mortality and amputation-related disability and decreasing the quality of life. Due to incorrect and incomplete use of standard therapies, complementary therapeutic strategies, including elevation of wound nitric oxide (NO) level by using NO donors, precursors, and inducers, have received attention in *in vitro* studies, animal experiments, and clinical trials. Here, we aimed to review the potential clinical applications of NO in accelerating wound healing in diabetes. Exogenous NO in the gaseous form or as acidified nitrite-containing ointments, NO-containing sprays, and NO-containing hydrogels has been applied in wound healing. Although limited clinical trials have been conducted to assess the efficiency of NO in accelerating diabetic wound healing, 56-100% effectiveness was reported for NO-based treatments compared to standard care. The known physiological functions of NO in wound healing include increasing the local blood flow, inducing angiogenesis, collagen synthesis, re-epithelization, wound closure, and anti-inflammatory effects via enforcing immune responses, and promoting potent broad-spectrum antibacterial effects. Considering the limited existing evidence, clinical trials with predefined effect sizes, i.e., wound area reduction, wound healing rate, and length of hospital stay, are required to confirm the efficiency of NO-based therapies compared to standard treatment.

Keywords: Nitric oxide, Nitrite, Diabetic Wound