

بررسی تأثیر بتا آلانین بر روی پیامدهای بالینی در مبتلایان به ایسکمی حاد اندام پس از جراحی

جواد پورداداش شهرک^۱، بهمن علی‌نژاد^۲، ناصر مسعودی^{۳*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۵/۲۷ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۷/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: ایسکمی حاد اندام همچنان یکی از شایع‌ترین علل جراحی‌های اورژانسی عروق است. با توجه به عوارض جدی ایسکمی حاد اندام و نیاز به یافتن روش‌های درمانی مؤثرتر، این مطالعه باهدف بررسی تأثیر بتا آلانین بر روی پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به ایسکمی حاد اندام تحتانی و فوقانی بعد از جراحی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور، ۴۰ بیمار دچار ایسکمی حاد اندام بدون گانگرن اندام، motlelling اندام و با اندیکاسیون قطعی آمپوتاسیون وارد مطالعه شدند. بیماران به‌صورت تصادفی در دو گروه (۲۰ نفر در گروه بتاآلانین و ۲۰ نفر در گروه پلاسبو) تقسیم شدند. بیماران در گروه مداخله ۴ گرم بتاآلانین خوراکی قبل از جراحی و ۴ ساعت بعد از آن دریافت کردند. بیماران در گروه پلاسبو نیز علاوه بر درمان روتین به همان حجم پلاسبو دریافت کردند. فراوانی از دست دادن اندام و وسعت آن به‌عنوان پیامد اولیه و مرگ و یافته‌های آزمایشگاهی به‌عنوان پیامدهای ثانویه بین دو گروه مقایسه شدند.

یافته‌ها: در مجموع، ۹ بیمار (۲۲/۵ درصد) اندامشان را از دست داده بودند؛ که از این تعداد تنها یک بیمار (۵ درصد) در گروه بتاآلانین و ۸ بیمار (۴۰ درصد) در گروه پلاسبو بودند و این اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($p=0/02$). در گروه بتاآلانین اندام از دست‌رفته مربوط به اندام تحتانی راست بود. در گروه پلاسبو، یک بیمار اندام فوقانی راست، ۲ بیمار اندام تحتانی راست، ۴ بیمار اندام فوقانی چپ و یک بیمار اندام تحتانی چپ را از دست داده بودند. فراوانی مرگ‌ومیر در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (۵ درصد در گروه بتاآلانین در مقابل ۱۵ درصد در گروه پلاسبو و $p=0/61$).

بحث و نتیجه‌گیری: فراوانی از دست دادن اندام در گروه تحت درمان با ۴ گرم بتاآلانین خوراکی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پلاسبو بود. بنابراین بتاآلانین می‌تواند به‌عنوان یک درمان کمکی مؤثر در کاهش خطر از دست دادن اندام در بیماران با ایسکمی حاد اندام مورد توجه قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: ایسکمی حاد اندام تحتانی و فوقانی، بتاآلانین، از دست دادن اندام، پیامد بالینی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره پنجم، ص ۳۹۴-۴۰۳، مرداد ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران، تلفن: ۰۴۴۳۱۹۸۸۲۹۳

Email: dr.nasmasoudi@gmail.com

مقدمه

رایج‌ترین روش به‌صورت برداشتن آمبولی با استفاده از کاتتر فوگارتی است و بیشترین تأثیر را در عرض ۴ تا ۶ ساعت پس از شروع علائم دارد و جراحی بای پس در مواردی که آمبولکتومی امکان‌پذیر یا مؤثر نباشد، بای پس عروقی ممکن است برای بازگرداندن جریان خون در اطراف انسداد انجام شود (۳). برای بیمارانی که برای جراحی مناسب نیستند یا در موارد کمتر شدید (کلاس ۱ و ۲ رادفورد)، گزینه‌های غیر جراحی انجام شود که شامل ترومبولیز: استفاده از عوامل ترومبولیتیک مانند فعال‌کننده پلازمینوژن بافتی (tPA) به‌طور مستقیم در ترومبوز می‌تواند به حل شدن لخته‌ها کمک کند.

ایسکمی حاد اندام که در نتیجه ترومبوز شریانی یا آمبولی شریانی ایجاد می‌شود همچنان یکی از شایع‌ترین علل جراحی‌های اورژانسی عروق است که نیازمند مداخلات فوری است. ALI^۴ با میزان بالای موربیدیتی و مورتالیتی همراه است. میزان مرگ‌ومیر و از دست دادن اندام بعد از جراحی در بیماران به ترتیب بین ۴۰-۲۰ درصد و ۵۰-۱۲ درصد گزارش شده است (۱، ۲).

درمان اولیه ایسکمی حاد اندام مداخله جراحی است که ممکن است شامل آمبولکتومی و جراحی بای پس باشد. آمبولکتومی

^۱ گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ استادیار و فوق تخصص جراحی عروق، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ دانشیار و فلوشیپ جراحی کلورکتال، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۴ acute limb ischemia

سطوح کارنوزین، که توسط مکمل بتا آلانین تسهیل می‌شود، ممکن است به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در طول دوره‌های ایسکمیک کمک کند. این امر به‌ویژه در ایسکمی حاد اندام، که در آن جریان خون محدود شده است، که منجر به آسیب بافتی و از دست دادن بالقوه عملکرد می‌شود، مرتبط است (۱۴، ۱۵).

تأثیر بتا آلانین اکثراً در محیط آزمایشگاهی بر روی ایسکمی مزانتریک حاد (AMI)^۳، ایسکمی میوکاردیال، سطح تائورین میتوکندری و محتوای ۵- تائورینومیتیلوریدین در رت‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲، ۱۶، ۱۷). نتایج مطالعه‌ای بر روی رت‌های با ایسکمی مزانتریک حاد نشان داد که استفاده از بتا آلانین و آپروتینین به‌صورت ترکیبی به‌طور متوسط فشار خون شریانی و سطح گلوکز خون را در دوره پرفیوژن مجدد تثبیت کرد. علاوه بر این، تجویز ترکیبی آن‌ها منجر به کاهش قابل‌توجه پارامترهای آسیب بافتی، غلظت سایتوکاین‌ها در پلاسما خون شد (۱۶). مطالعه دیگری در رت‌های با ایسکمی مزانتریک حاد نشان داد که بتا آلانین به‌عنوان یک عامل قوی برای بهبود آسیب روده کوچک است و ممکن است نقش اساسی در پیشگیری از AMI در مداخلات پرخطر جراحی قلب ایفا کند (۱۷). نتایج مطالعه دیگری نشان داد که مکمل یاری کارنوزین باعث افزایش رگ زایی مجدد در اندام عقبی پس از ایسکمی در رت‌ها می‌شود (۱۴).

بتا آلانین مکملی ارزان و در دسترس و بدون عوارض قابل توجه است و عارضه احتمالی آن ممکن است گزگز دور لب‌ها باشد. در حال حاضر اینکه آیا ترومبولیز برای مدیریت اولیه ایسکمی حاد اندام تحتانی بهتر از جراحی هست یا خیر هنوز به‌صورت قطعی مشخص نشده است. همچنین بر اساس جستجوهای انجام شده تاکنون مطالعه‌ای برای بررسی تأثیر بتا آلانین در بیماران مبتلا به ایسکمی حاد اندام تحتانی انجام نشده است بنابراین بر آن شدیم تا برای اولین بار تأثیر بتا آلانین را بر روی پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به ایسکمی حاد اندام تحتانی و فوقانی بعد از جراحی را ارزیابی کنیم.

مواد و روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور، تعداد ۴۰ بیمار (۲۰ نفر در گروه بتا آلانین و ۲۰ نفر در گروه پلاسبو) به‌صورت پایلوت وارد مطالعه شدند. در مطالعات پایلوت دستورالعمل‌های رایج استفاده از حداقل ۱۲-۳۰ نفر را در هر بازوی درمانی را پیشنهاد می‌کنند (۱۸، ۱۹) که در این مطالعه ۲۰ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل تمامی بیمارانی که دچار ایسکمی حاد اندام شده بودند و امکان مداخله جراحی و احتمال حفظ اندام

بالین‌حال، این روش ممکن است نیاز به نظارت دقیق داشته باشد و معمولاً برای موارد خاص به دلیل خطرات خونریزی در نظر گرفته می‌شود. درمان ضد انعقاد: شروع فوری ضد انعقاد درمانی با هپارین در مدیریت ALI و جلوگیری از تشکیل بیشتر لخته ضروری است (۵-۳). درمان استاندارد ALI شامل تجویز فوری آنتی کوآگولانت‌های سیستمیک و پس‌از آن باز کردن عروق با ترومبوآمبلیکتومی یا بای پس است. باین‌وجود، خطرات ناشی از عوارض جانبی قبل از عمل و مرگ پس از عمل مرتبط با revascularization در بیماران مبتلا ALI همچنان بالا است (۶). علی‌رغم خطرات ALI، هنوز گایدلاین مشخص و روشنی برای درمان آن وجود ندارد و در حال حاضر، ترومبولیز و جراحی باز برای بازکردن مجدد عروق برای درمان ALI بکار می‌روند (۲، ۷). قبلاً جراحی باز ترومبوآمبولیکتومی یا جراحی بای پس رویکرد استاندارد برای ترمیم پرفیوژن اندام بوده است، اما با پیشرفت در درمان‌های درون عروقی، ترومبولیز بر اساس کاتتر (CDT)^۱ و مدالیته‌های فارماکومکانیکی (PMT)^۲ در درمان ALI مورد استقبال قرار گرفتند (۸). اخیراً، توسعه تکنیک‌های پیشرفته ترومبولیز مانند PMT و استفاده از داروهای جدیدتر به کاهش کامل و سریعتر لخته کمک کرده و مدت‌زمان لیز را کوتاه می‌کند (۴، ۷). انتخاب مناسب‌ترین مداخله درمانی به درجه ایسکمی اندام بستگی دارد. بنابراین، اندام‌های شدیداً ایسکمیک ممکن است نیاز فوری به جراحی OSR داشته باشند، در حالیکه مداخلات درون عروقی از قبیل CDT، ممکن است در بیماران مبتلا به ایسکمی متوسط مورد نیاز باشد (۹، ۱۰). در حال حاضر هیچ مدرکی مبنی بر برتری ترومبولیز اولیه یا جراحی به‌عنوان گزینه ترجیحی برای نجات اندام، قطع عضو یا مرگ در مبتلایان به ALI وجود ندارد. شواهد کمی نشان می‌دهد که ترومبولیز ممکن است با خطر بیشتر عوارض خونریزی دهنده و ایسکمی مداوم اندام (آمبولیزاسیون دیستال) همراه باشد (۱۱).

بتا آلانین یک اسید آمینه غیر پروتئینوژنیک است که به‌عنوان محصول نهایی سنتز کارنوزین، بالنین، آنسرین و دی هیدرووراسیل در بدن انسان و حیوانات تولید می‌شود. بتا آلانین یک ترکیب شناخته شده در مکمل‌های ورزشی برای افزایش استقامت بی‌هوازی و عملکرد ورزشی است و یک پیش ساز محدود کننده میزان کارنوزین است. علاوه بر این، بتا آلانین نقش مهمی در بافر درون سلولی ایفا می‌کند و تجمع اسید لاکتیک را به تأخیر می‌اندازد (۱۲، ۱۳). مکانیسم‌های پیشنهادی که توسط آن بتا آلانین ممکن است بر شرایط ایسکمیک تأثیر بگذارد شامل نقش آن به‌عنوان یک انتقال دهنده عصبی و دخالت آن در سیستم‌های بافر سلولی است. افزایش

³ Acute mesenteric ischemia

¹ Catheter-directed thrombolysis

² pharmacomechanical thrombolysis

گزارش شده‌اند. برای مقایسه فراوانی و میانگین متغیرهای موردبررسی در بین دو گروه به ترتیب از آزمون کای-اسکوئر (در صورت لزوم فیشرتست) و Independent t-test (در صورت لزوم آزمون من-ویتنی) استفاده شده است. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS20 انجام و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۰ نفر در هر گروه وارد آنالیز شدند. که از این تعداد، ۱۹ بیمار (۴۷/۵ درصد) مرد و ۲۱ بیمار (۵۲/۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی در کل بیماران، $17/87 \pm 70/17$ سال بود. مقایسه مشخصات دموگرافیک بیماران در بین دو گروه نشان داد که هیچ‌کدام از متغیرهای دموگرافیک در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P > 0/05$) (جدول ۱).

در مجموع، ۹ بیمار (۲۲/۵ درصد، ۹/۴۰) اندامشان را از دست داده بودند. مقایسه فراوانی از دست دادن اندام در بین دو گروه نشان داد که در گروه بتا آلانین تنها یک بیمار (۵ درصد) و در گروه پلاسبو، ۸ بیمار (۴۰ درصد) اندامشان را از دست داده بودند و این اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($p = 0/02$) در گروه بتا آلانین در بیماری که اندام از دست داده بود مربوط به اندام تحتانی راست بود. در گروه پلاسبو، یک بیمار اندام فوقانی راست، ۲ بیمار اندام تحتانی راست، ۴ بیمار اندام فوقانی چپ و یک بیمار اندام تحتانی چپ را از دست داده بودند (جدول ۲).

مقایسه فراوانی مرگ‌ومیر در بین دو گروه نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (۵ درصد در گروه بتا آلانین در مقابل ۱۵ درصد در گروه پلاسبو) ($p = 0/61$) (جدول ۳). مقایسه میانگین LDH در قبل از عمل نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های بتا آلانین و پلاسبو وجود نداشت. بطوریکه میانگین LDH در قبل از مداخله در گروه‌های بتا آلانین و پلاسبو به ترتیب، $16/94 \pm 229$ (۹۵٪ CI: ۱۸۹-۲۶۳) و $26/52 \pm 227/65$ (۹۵٪ CI: ۱۳۴-۲۶۲) بود ($P = 0/84$). همچنین میانگین PH در قبل و بعد از مداخله نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشت اما تغییرات آن در هر گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0/01$). بطوریکه میانگین PH در قبل از مداخله در گروه‌های بتا آلانین و پلاسبو به ترتیب، $7/28 \pm 0/09$ (۹۵٪ CI: ۷/۷-۰۳/۳۶) و $7/26 \pm 0/12$ (۹۵٪ CI: ۷-۴۳) بود ($P = 0/67$). میانگین PH در بعد از مداخله در گروه‌های بتا آلانین و پلاسبو به ترتیب، $7/35 \pm 0/04$ (۹۵٪ CI: ۷/۷-۲۳/۴۳) و $7/36 \pm 0/03$ (۹۵٪ CI: ۷/۳۳-۷/۴۳) بود ($P = 0/27$) (جدول ۴).

برایشان وجود نداشت و معیارهای خروج شامل گانگرن اندام، motrelling اندام و اندیکاسیون قطعی آمپوتاسیون، نارسایی‌های کلیوی، و کاهش سطح هوشیاری بودند. سپس بیماران با استفاده از Stratified block randomization بر اساس شماره‌های داده‌شده توسط نرم‌افزار کامپیوتری Random Allocation در دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. بدین ترتیب که ابتدا بیماران بر اساس مدت‌زمان ترومبوکتومی و یا آمبولکتومی به صورت ۲-۱، ۴-۲ و ۶-۴ و بیشتر از شش ساعت گروه‌بندی شدند و سپس فرآیند تصادفی سازی در هر گروه‌بندی انجام شد. بیماران در گروه مداخله چهار گرم بتا آلانین خوراکی قبل از جراحی و چهار ساعت بعد از آن دریافت کردند. بیماران در گروه پلاسبو نیز علاوه بر درمان روتین به همان حجم پلاسبو دریافت کردند. پلاسبو از جنس نشاسته از دانشکده داروسازی تهیه شد. مطالعه به صورت یک سوکور انجام شد و فقط بیماران از قرارگیری خود در گروه مداخله یا پلاسبو بی‌اطلاع بودند. پروتکل‌های درمانی در بیماران شامل انجام آزمایش‌های CBC، بیوشیمی و انعقاد خون و انجام سونوگرافی و سی تی آنژیوگرافی انجام شد. درمان روتین برای بیماران شامل سرم تراپی و تجویز آنتی‌بیوتیک است. فراوانی پیامدهای اولیه مورد مطالعه شامل از دست دادن اندام و وسعت از دست دادن اندام در بیماران علاوه بر معاینه بالینی جهت ارزیابی دقیق‌تر از طریق سونوگرافی کالر داپلر و سی تی آنژیوگرافی در پیگیری شش ماه پس از مداخله ارزیابی شد. همچنین یافته‌های آزمایشگاهی نیز شامل LDH قبل از مداخله و PH در قبل و بعد از مداخله (سه ساعت تا سه روز پس از جراحی هر ۶ ساعت) اندازه‌گیری و بین دو گروه مقایسه شدند. در صورتی که در بیماران کراتین بالای دو بود بیمار از مطالعه خارج و اقدامات درمانی روتین انجام شد. مشخصات دموگرافیک شامل سن، جنس، نوع بیماری زمینه‌ای، مصرف سیگار، BMI و همچنین طول مدت ایسکمی در بیماران ثبت شد. همچنین فراوانی مرگ‌ومیر در حین بستری در چک‌لیست‌های طراحی‌شده ثبت و در بین دو گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از تمامی بیماران رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید و مطالعه پس از تأیید در کمیته اخلاق بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد اخلاق IR.UMSU.HIMAM.REC.1400.015 انجام شد. همچنین مطالعه با کد IRCT20210919052515N5 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است.

روش تحلیل داده‌ها:

متغیرهای کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) در قالب جداول و نمودارهای مناسب

جدول (۱): مقایسه مشخصات دموگرافیک در بین دو گروه مورد و کنترل

نام متغیر	گروه بتآلآنین (n=۲۰)	گروه پلاسبو (n=۲۰)	P-value
جنس، n(%)	مرد (۵۰) ۱۰	مرد (۴۵) ۹	۰/۷۵
	زن (۵۰) ۱۰	زن (۵۵) ۱۱	
نوع جراحی	ترومبوکتومی	۱۷ (۸۵)	۰/۱۹
	آمبولکتومی	۱ (۵)	
	هر دو	۲ (۱۰)	
بیماری زمینه‌ای	خیر	۳ (۱۷/۶)	۱ (۵)
	HTN	۳ (۱۷/۶)	۲۵ (۵)
	CVA	۲ (۱۱/۸)	۱ (۵)
	DM	۰	۱ (۵)
	IHD	۱ (۵/۹)	۱ (۵)
	DVT	۱ (۵/۹)	۱ (۵)
	همه موارد	۷ (۴۱/۲)	۱۰ (۵۰)
	خیر	۱۶ (۸۰)	۱۲ (۶۰)
مصرف سیگار	بله	۴ (۲۰)	۸ (۴۰)
سن (سال)، (mean±SD)	۶۵/۹۵ ± ۱۹/۱۴		۰/۷۶
BMI (kg/m ²)	۲۶/۵۴ ± ۴/۱۶		۰/۸۵
مدت‌زمان ایسکمی (ساعت)	۳/۴۵ ± ۰/۶۷		۰/۰۹

Chi-square test

Fisher's Exact test

Independent t-test

جدول (۲): مقایسه فراوانی از دست دادن اندام و وسعت آن در بین دو گروه

نام متغیر	گروه بتآلآنین (n=۲۰)	گروه پلاسبو (n=۲۰)	P-value
از دست دادن اندام، n(%)	خیر (۹۵) ۱۹	خیر (۶۰) ۱۲	۰/۰۲
	بله (۵) ۱	بله (۴۰) ۸	

Fisher's Exact test

جدول (۳): مقایسه فراوانی مرگ‌ومیر در بین گروه‌های بتآلآنین و پلاسبو

نام متغیر	گروه بتآلآنین (n=۲۰)	گروه پلاسبو (n=۲۰)	P-value
مرگ‌ومیر، n(%)	خیر (۹۵) ۱۹	خیر (۸۵) ۱۷	۰/۶۱
	بله (۵) ۱	بله (۱۵) ۳	

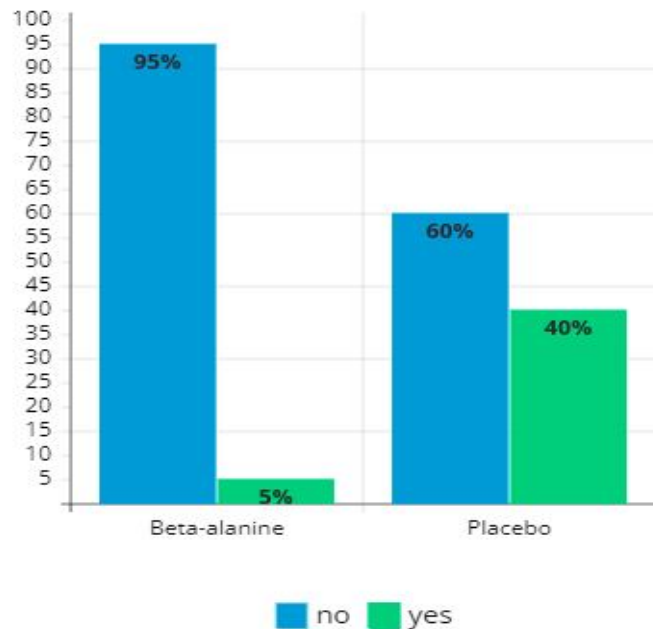
Fisher's Exact test

جدول (۴): مقایسه میانگین یافته‌های آزمایشگاهی در بین گروه‌های بتا آلانین و پلاسبو

نام متغیر	گروه بتا آلانین (n=۲۰)	گروه پلاسبو (n=۲۰)	p-value
LDH قبل از عمل	۲۲۹ ± ۱۶/۹۴	۲۲۷/۶۵ ± ۲۶/۵۲	۰/۸۴
PH قبل از عمل	۷/۲۸ ± ۰/۰۹	۷/۲۶ ± ۰/۱۲	۰/۶۷
PH بعد از عمل	۷/۳۶ ± ۰/۰۳	۷/۳۵ ± ۰/۰۴	۰/۲۷
P-value [§]	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	

¶ مقایسه میانگین با استفاده از آزمون Mann Whitney U test در بین دو گروه.

§ مقایسه درون گروهی با استفاده از Wilcoxon Rank test.



نمودار (۱): فراوانی از دست دادن اندام در بین بیماران دریافت‌کننده بتا آلانین و پلاسبو

بحث

ایسکمی حاد اندام یک وضعیت جدی است که برای جلوگیری از عوارض طولانی‌مدت و حفظ عملکرد اندام نیاز به مراقبت فوری پزشکی دارد. مداخله زودهنگام و استراتژی‌های مدیریت مناسب نقش حیاتی در بهبود نتایج بیمار در موارد ایسکمی حاد اندام ایفا می‌کند (۲۰، ۲۱). به دنبال ایسکمی، آسیب موضعی و سیستمیک به دلیل اثر رادیکال‌های اکسیژن و واسطه‌های التهابی همراه با خون‌رسانی مجدد شروع می‌شود. درحالی‌که بازپایی جریان خون اندام را نجات می‌دهد، ممکن است منجر به اختلال عملکرد ارگان‌های چند سیستمی و مرگومیر شود. اثرات موضعی در عضلات اسکلتی و اندوتلیوم عروقی مشاهده می‌شود، درحالی‌که اثرات سیستمیک به‌ویژه در بافت میوکارد، ریه‌ها و کلیه‌ها رخ می‌دهد (۲۲). مکانیسم‌های احتمالی که توسط آن بتا آلانین ممکن است بر

شرایط ایسکمیک تأثیر بگذارد شامل نقش آن به‌عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی و دخالت آن در سیستم‌های بافر سلولی است. افزایش سطوح کارنوزین، که توسط مکمل بتا آلانین تسهیل می‌شود، ممکن است به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در طول دوره‌های ایسکمیک کمک کند. این امر به‌ویژه در ایسکمی حاد اندام، که در آن جریان خون محدود شده است، که منجر به آسیب بافتی و از دست دادن بالقوه عملکرد می‌شود، مرتبط است (۱۴، ۱۵). بنابراین مطالعه حاضر برای اولین بار باهدف بررسی تأثیر بتا آلانین بر روی پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به ایسکمی حاد اندام تحتانی و فوقانی بعد از جراحی انجام شد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی از دست دادن اندام به‌عنوان پیامد اولیه موردبررسی در بیماران تحت درمان با بتا آلانین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پلاسبو بود (۵درصد در مقابل

۴۰ درصد). بر اساس جستجوهای انجام شده مطالعه‌ای انسانی که اثرات بتا آلانین را بر روی پیامدهای ایسکمی حاد اندام بررسی کرده باشد، یافت نشد؛ اما در چند مطالعه تأثیر بتا آلانین بر روی ایسکمی روده‌ای در مدل حیوانی انجام شده است (۱۶، ۱۷). در مطالعه‌ای توسط Brencher و همکاران نشان داد شد که β -آلانین یک عامل قوی برای بهبود آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد در روده کوچک است. به دلیل اثر کاهشی آن بر روی تجمع ماکروفاژها، بتا آلانین می‌تواند اثر مفید خود را از طریق گیرنده‌های گلیسین واسطه‌ای ایجاد کند (۱۷). در مطالعه دیگری نشان داده شد که استفاده ترکیبی از β -آلانین و آپروتینین می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای مهار شروع ایسکمی مزاتریک موردبررسی قرار گیرد (۱۶). در مطالعه دیگری توسط Horvath و همکاران نشان داده شد که بتا آلانین و تورین چندین نقش حیاتی در محافظت از عملکرد سلولی از جمله تثبیت غشای لیپیدی، تنظیم اسمزی و تنظیم عملکرد داخل سلولی $[Ca^{2+}]$ و میتوکندری ایفا می‌کنند. بنابراین مکمل‌های تورین و بتا آلانین ممکن است استراتژی‌های درمانی مناسبی برای کمک به افزایش مقاومت در برابر خستگی در نتیجه ظرفیت کاری عضله دیستروفیک باشند (۲۳).

علاوه بر این، در مطالعات اندکی تأثیر کارنوزین (CAR)^۱ بر روی پیامدهای ایسکمی اندام در رت‌ها انجام شده است (۱۴، ۲۳-۲۵). در مطالعه‌ای توسط Keskin و همکاران نشان داده شد که بر اساس ارزیابی هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی، CAR به‌طور مؤثر از آسیب ایسکمی -خون‌رسانی مجدد میوکارد در موش‌ها جلوگیری می‌کند (۲۴). در مطالعه‌ای نشان داده شد که CAR باعث تسریع بهبود جریان خون در اندام ایسکمیک و افزایش عروق پس از ایسکمی اندام در رت‌ها شده بود (۱۴). همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شد که جریان خون در موش‌های با ایسکمی بحرانی اندام تحت درمان با CAR به‌طور قابل توجهی در مقایسه با موش‌های بدون درمان افزایش یافته بود (۲۶). شواهد علمی نشان می‌دهد که CAR پتانسیل کاهش شرایط پاتولوژیک مرتبط با ایسکمی، آترواسکلروز و بهبود زخم را نیز دارد (۲۷). در مطالعه دیگری نشان داده شد که CAR ممکن است به‌عنوان یک درمان کمکی برای بیماری عروق محیطی در کنار ورزش معمولی و مداخلات جراحی نقش داشته باشد و ممکن است در افراد پرخطر برای کمک به پیشگیری از آتروژنز استفاده شود (۲۸).

CAR (β -آلانین-L-هیستیدین) یک دی پپتید فعال بیولوژیکی است که از β -آلانین و ال-هیستیدین توسط کارنوزین سنتز می‌شود. بتا آلانین برای افزایش سطح کارنوزین عضلانی

مهم است، که به نوبه خود به بافر اسید در ماهیچه‌ها در طول فعالیت بدنی شدید کمک می‌کند و منجر به بهبود عملکرد ورزشی و تأخیر در خستگی عضلانی می‌شود (۲۹). برخی از اثرات مفید CAR عبارت‌اند از: اثرات محافظتی عصبی: کارنوزین فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و anti-aggregate آن را به یک گزینه امیدوارکننده برای استراتژی‌های درمانی در بیماری‌های عصبی تبدیل می‌کند (۳۰). اثر محافظت عصبی CAR توسط آنزیم تجزیه‌کننده انسولین انجام می‌شود و مکانیسم بیومولکولی خاصی را برجسته می‌کند که در خواص محافظت عصبی آن نقش دارد (۳۱)؛ عملکرد میوکارد: CAR نقش بالقوه مفیدی در هر دو مدل میوکارد سالم و بیمار دارد که نشان‌دهنده اهمیت آن در حفظ سلامت میوکارد است (۳۲)؛ CAR یکی از اجزای مهم رژیم غذایی است که به تغذیه و سلامت انسان کمک می‌کند (۳۳).

نشان داده شده است که کارنوزین از طریق مکانیسم‌های مربوط به مسیرهای سیگنال دهی رگ زایی مانند HIF-1 α و VEGF باعث افزایش عروق مجدد پس از ایسکمیک می‌شود. این نشان می‌دهد که افزایش سطح کارنوزین از طریق مکمل بتا آلانین می‌تواند از نظر تئوری به بهبودی پس از حوادث ایسکمیک با بهبود جریان خون و بازسازی بافت کمک کند (۱۴، ۳۴).

در حال حاضر هیچ تحقیق گسترده‌ای در مورد اثرات طولانی‌مدت مکمل بتا آلانین وجود ندارد. بیشتر مطالعات بر روی اثرات کوتاه‌مدت تا میان‌مدت تمرکز کرده‌اند. شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده از مکمل بتا آلانین پارستزی است که با احساس سوزن شدن در پوست مشخص می‌شود. درحالی‌که این اثر به‌طور کلی مضر نیست و می‌توان با استفاده از دوزهای پایین‌تر یا فرمولاسیون‌های با رهش پایدار آن را کاهش داد. استفاده از مکمل بتا آلانین طولانی‌مدت ممکن است از نظر تئوری منجر به کاهش غلظت سایر اسیدهای آمینه مانند تورین و هیستیدین به دلیل رقابت برای مکانیسم‌های انتقال در بدن شود. این به‌طور بالقوه می‌تواند بر سنتز کارنوزین تأثیر بگذارد، زیرا هیستیدین پیش ساز تولید کارنوزین است. با این حال، شواهد حاکی از اثرات نامطلوب قابل توجهی از این عدم تعادل محدود است (۳۵-۳۷). به‌طور خلاصه می‌توان گفت درحالی‌که شواهد مستقیمی که بتا آلانین را با نتایج بهبودیافته در ایسکمی حاد اندام مرتبط می‌کند هنوز در حال ظهور است، مکانیسم‌های اساسی مربوط به اثرات محافظتی کارنوزین در برابر آسیب ایسکمیک، راه امیدوارکننده‌ای برای تحقیقات بیشتر فراهم می‌کند. بررسی‌های مداوم در مورد اینکه چگونه β -آلانین ممکن است به بهبود شرایط ایسکمیک کمک کند، می‌تواند بینش

^۱ Carnosine

تقدیر و تشکر:

از مشاوره‌های کارشناس پژوهشی واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تقدیر به عمل می‌آید.

حمایت مالی تحقیق:

این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است.

تضاد منافع:

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دستیاری دکتر جواد پورداداش است که با کد اخلاق IR.UMSU.HIMAM.REC.1400.015 توسط کمیته اخلاق بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به تصویب رسیده است.

ارزشمندی در مورد پتانسیل درمانی آن به دست آورد. البته باید در نظر داشت که این مطالعه برای اولین بار به‌صورت پایلوت انجام شده است و نتایج آن شواهدی را از تأثیر مثبت بتا آلانین در کاهش خطر از دست دادن اندام ارائه می‌دهد بنابراین لازم است مطالعات بیشتری با حجم نمونه زیاد در خصوص تأیید اثرات بتا آلانین بر روی ایسکمی حاد اندام و تعمیم‌پذیری اثرات آن انجام شود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی از دست دادن اندام به‌عنوان پیامد اولیه موردبررسی در گروه تحت درمان با ۴ گرم بتا آلانین خوراکی قبل و ۴ ساعت بعد از جراحی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پلاسبو بود. بنابراین مطالعه حاضر شواهدی را از تأثیر مثبت بتا آلانین در کاهش خطر از دست دادن اندام در مبتلایان به ایسکمی حاد اندام ارائه می‌دهد. بنابراین بررسی تأثیرات بتا آلانین در جمعیت‌های بزرگ‌تر و در ترکیب با دیگر داروها، یا استفاده از دوزهای متفاوت می‌تواند برای تحقیقات آینده مدنظر قرار گیرد.

References:

1. Bath J, Kim RJ, Dombrovskiy VY, Vogel TR. Contemporary trends and outcomes of thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. *Vascular* 2019;27(1):71-7. <https://doi.org/10.1177/1708538118797782>
2. Baril DT, Ghosh K, Rosen AB. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg* 2014;60(3):669-77. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.244>
3. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med* 2019; 8(8):5-10. <https://doi.org/10.3390/jcm8081215>
4. Davis FM, Albright J, Gallagher KA, Gurm HS, Koenig GC, Schreiber T, et al. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2018;51:106-12. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.12.025>
5. Gandhi SS, Ewing JA, Cooper E, Chaves JM, Gray BH. Comparison of low-dose catheter-directed thrombolysis with and without pharmacomechanical thrombectomy for acute lower extremity ischemia. *Ann Vasc Surg* 2018;46:178-86. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.07.008>
6. Inagaki E, Farber A, Kalish JA, Eslami MH, Siracuse JJ, Eberhardt RT, et al. Outcomes of peripheral vascular interventions in select patients with lower extremity acute limb ischemia. *J Am Heart Assoc* 2018;7(8):1-8. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004782>
7. Taha AG, Byrne RM, Avgerinos ED, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2015;61(1):147-54. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.109>
8. Lind B, Morcos O, Ferral H, Chen A, Aquisto T, Lee S, Lee CJ. Endovascular strategies in the management of acute limb ischemia. *Vasc Spect Int* 2019;35(1):4-12. <https://doi.org/10.5758/vsi.2019.35.1.4>
9. Theodoridis PG, Davos CH, Dodos I, Iatrou N, Potouridis A, Pappas GM, et al. Thrombolysis in acute lower limb ischemia: review of the current

- literature. *Ann Vasc Surg* 2018;52:255-62.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.02.030>
10. Plate G, Oredsson S, Lanke J. When is thrombolysis for acute lower limb ischemia worthwhile?. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(2):206-12.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.010>
 11. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;8:1-10.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002784.pub3>
 12. Hou X, Sun G, Guo L, Gong Z, Han Y, Bai X. Cardioprotective effect of taurine and β -alanine against cardiac disease in myocardial ischemia and reperfusion-induced rats. *Electron J Biotechnol* 2020;45:46-52.
<https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2020.04.003>
 13. Sheikholeslami-Vatani D, Bolurian MR, Rahimi R. Acute effects of different doses of beta-alanine supplement on neuromuscular fatigue and lactate accumulation after intense interval exercise. *Studies in Medical Sciences* 2016; 26(11):912-920.
 14. Boakye AA, Zhang D, Guo L, Zheng Y, Hoetker D, Zhao J, et al. Carnosine supplementation enhances post ischemic hind limb revascularization. *Front Physiol* 2019;10:751-60.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00751>
 15. Ostfeld I, Hoffman JR. The Effect of β -Alanine Supplementation on Performance, Cognitive Function and Resiliency in Soldiers. *Nutr* 2023; 15(4):8-15. <https://doi.org/10.3390/nu15041039>
 16. Dominowski L, Kirsch M. Synergistic Effect of β -alanine and Aprotinin on Mesenteric Ischemia. *J Surg Res* 2021;263:78-88.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.01.026>
 17. Brencher L, Verhaegh R, Kirsch M. Attenuation of intestinal ischemia-reperfusion-injury by β -alanine: a potentially glycine-receptor mediated effect. *J Surg Res* 2017;211:233-41.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.12.023>
 18. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res* 2016;25(3):1057-73.
<https://doi.org/10.1177/0962280215588241>
 19. In J. Introduction of a pilot study. *Korean J Anesthesiol* 2017;70(6):601-5.
<https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.6.601>
 20. Juneja A, Garuthara M, Talathi S, Rao A, Landis G, Etkin Y. Predictors of poor outcomes after lower extremity revascularization for acute limb ischemia. *Vasc J* 2023;4:1-6.
<https://doi.org/10.1177/17085381231154290>
 21. Doan Quoc H, Duong Ngoc T, Nguyen Hung M. Fasciotomy in the treatment of acute lower extremity ischemia due to trauma, vascular wounds at Viet Duc University Hospital. *Vasc J* 2023 19;41:45-53
<https://doi.org/10.47972/vjcts.v41i.866>
 22. Keskin A, Kanar BG, Kanar RG, Kepez A, Tunerir B. An investigation on the impact of carnosine on the myocardium in lower extremity ischemia-reperfusion injury in rats. *Int J Cardiovasc Academy* 2017; 3(4):109-13.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcac.2016.11.054>
 23. Horvath DM, Murphy RM, Mollica JP, Hayes A, Goodman CA. The effect of taurine and β -alanine supplementation on taurine transporter protein and fatigue resistance in skeletal muscle from mdx mice. *Amino Acids* 2016;48(11):2635-45.
<https://doi.org/10.1007/s00726-016-2292-2>
 24. Keskin A, Kanar BG, Kanar RG, Kepez A, Tunerir B. An investigation on the impact of carnosine on the myocardium in lower extremity ischemia-reperfusion injury in rats. *Int J Cardiovasc Academy* 2017;3(3):109-13.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcac.2016.11.054>
 25. Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, Kurata H, Tsuruoka N, Ono H, et al. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in

- rats. *Eur J Pharmacol* 2003;474(3):261-7.
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)02079-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)02079-X)
26. Boakye AA. Carnosine, a therapeutic potential for critical limb ischemic. *Eur J Pharmacol* 2016; 5:12-19.
27. Baba SP, Hoetker JD, Merchant M, Klein JB, Cai J, Barski OA, et al. Role of aldose reductase in the metabolism and detoxification of carnosine-acrolein conjugates. *J Biol Chem* 2013;288(39):28163-79.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.504753>
28. Feehan J, Hariharan R, Buckenham T, Handley C, Bhatnagar A, Baba SP, de Courten B. Carnosine as a potential therapeutic for the management of peripheral vascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32(10):2289-96.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.07.006>
29. Boakye AA, Zhang D, Zhao J, Wempe MF, Conklin DJ, Baba SP. Carnosine supplementation enhances post ischemic hind limb revascularization. *Front Physiol* 2019;10:8-16.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00751>
30. Fathalla Z, Mustafa WW, Abdelkader H, Moharram H, Sabry AM, Alany RG. Hybrid thermosensitive-mucoadhesive in situ forming gels for enhanced corneal wound healing effect of L-carnosine. *Drug Deliv* 2022;29(1):374-85.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2021.2023236>
31. Distefano A, Caruso G, Oliveri V, Bellia F, Sbardella D, Zingale GA, et al. Neuroprotective Effect of Carnosine Is Mediated by Insulin-Degrading Enzyme. *ACS Chem Neurosci* 2022;13(10):1588-93.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.2c00201>
32. Creighton JV, de Souza Gonçalves L, Artioli GG, Tan D, Elliott-Sale KJ, Turner MD, et al. Physiological Roles of Carnosine in Myocardial Function and Health. *Adv Nutr* 2022;13(5):1914-29.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmac059>
33. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids* 2020;52(3):329-60. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6>
34. Fernández-Lázaro D, Fiandor EM, García JF, Busto N, Santamaria-Peláez M, Gutiérrez-Abejón E, et al. β -Alanine Supplementation in Combat Sports: Evaluation of Sports Performance, Perception, and Anthropometric Parameters and Biochemical Markers-A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutr* 2023; 15(17):1-9.
<https://doi.org/10.3390/nu15173755>
35. Dolan E, Swinton PA, Painelli VS, Stephens Hemingway B, Mazzolani B, Infante Smaira F, et al. A Systematic Risk Assessment and Meta-Analysis on the Use of Oral β -Alanine Supplementation. *Adv Nutr* 2019;10(3):452-63.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy115>
36. Rahmatollahi M, Pourrahim Ghouroghchi A. Improving cardiac inflammatory markers via akt gene expression, cardiac pi3k, and serum il-1 β by combined exercise and taurine supplementation in diabetic male wistar rats. *Stud Med Sci* 2024;35(3):204-17.
<https://doi.org/10.61186/umj.35.3.204>
37. Amniattalab A, Tamaddonfard E, Cheraghian S, Dorostghol A, Babadoust-Sani E, Mehr M, Najafi Z. Effect of intra peritoneal injection of histidine on cold allodynia, formalin pain test and pathology of crushed sciatic nerve in rat. *Stud Med Sci* 2015;26(6):531-41.

INVESTIGATING THE EFFECT OF BETA-ALANINE ON CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE LIMB ISCHEMIA AFTER SURGERY

Javad Pourdadash Shahrak¹, Bahman Alinezhad², Naser Masoudi^{3*}

Received: 17 August, 2024; Accepted: 30 September 2024, 2024

Abstract

Background & Aim: Acute limb ischemia remains a significant cause of emergency vascular surgery. Given the severe complications associated with this condition and the need for more effective treatments, this study was conducted to evaluate the impact of beta-alanine on clinical outcomes in patients with acute upper or lower limb ischemia following surgery.

Materials & Methods: This single-blind clinical trial enrolled 40 patients with acute limb ischemia without gangrene or mottling and who required amputation. Patients were randomly assigned to a beta-alanine group (n=20) or a placebo group (n=20). The intervention group received 4 grams of oral beta-alanine before surgery and 4 hours postoperatively, while the placebo group received a matching placebo. Primary outcomes included limb loss frequency and extent, while secondary outcomes were mortality and laboratory findings.

Results: A total of 9 patients (22.5%) experienced limb loss. Of these, only 1 patient (5%) was in the beta-alanine group, compared to 8 patients (40%) in the placebo group ($p=0.02$). In the beta-alanine group, the affected limb was the right lower extremity. In the placebo group, one patient lost the right upper limb, two lost the right lower limb, four lost the left upper limb, and one lost the left lower limb. There was no significant difference in mortality between the groups (5% in the beta-alanine group versus 15% in the placebo group; $p=0.61$).

Conclusion: The frequency of limb loss was significantly lower in patients treated with 4 grams of oral beta-alanine compared to the placebo group. Therefore, beta-alanine may be considered an effective adjunctive therapy in reducing the risk of limb loss in patients with acute limb ischemia.

Keywords: Extremity Acute Ischemia, Beta-alanine, Limb Loss, Clinical Outcome

Address: Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984431988293

Email: dr.nasmasoudi@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 35(5): 403 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Assistant professor and specialist in vascular surgery, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Associate Professor and Colorectal Surgery Fellowship, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)