

Effects of L-carnitine Supplement on Nitrogen Balance, Serum BUN, Some Hematological Measures, Duration of Hospitalization and Surgical Outcome in Patients with Esophageal Cancer

Faizi I¹, Smaeilpour S², Nemati A*³, Isazadeh Kh⁴, Faizi F⁵, Montazeri V⁶

1. Department of Surgery, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

2. General Practitioner, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

3. Department of Biochemistry and Nutrition, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4. Department of Epidemiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

5. Department of Midwifery, Imam Hospital, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

6. Department of Surgery, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +984533510052, Fax: +984533513424, E-mail: ali.nemati@arums.ac.ir

received: Sep 21, 2017

accepted: Apr 19, 2017

ABSTRACT

Background & objectives: The use of supplements such as L-carnitine, optimum nutritional support and early feeding after surgery in cancer patients can be important in the prevention of cancer complications. The aim of this study was to determine the effects of early L-carnitine-rich feeding on complications of esophageal cancer surgery and duration of hospitalization.

Methods: In a clinical trial, 50 patients with esophageal cancer under surgery in two equal groups were randomly selected. Nutritional information was obtained using food record questionnaire. Basic blood samples and 24-hour urine samples were taken in order to measure the hematological parameters (like blood cell count, hemoglobin, hematocrit and blood urea) and nitrogen balance, respectively from two groups at the beginning and end of the study. Then, the intervention group received 3 g L-carnitine daily in 3 doses on the first day after the complementary operation, with a routine hospital diet at each meal, and the control group received a routine hospital diet for ten days. Data were analyzed using independent t-test, paired t-test and chi-square test.

Results: The results showed that changes in the mean BUN and nitrogen balance were significantly different after intervention between the study groups ($p < 0.05$). Patients with early L-carnitine-rich feeding had less hospitalization time in hospital wards and were discharged earlier ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that early L-carnitine-rich feeding after surgery has probably a positive effect on the duration of hospital stay in patients with esophageal cancer.

Keywords: Esophageal Cancer; L-Carnitine; Early Feeding; Nitrogen Balance; Surgery Complications.

تأثیر مکمل L-کارنیتین بر تراز ازته، BUN سرم، برخی سنج‌های هماتولوژیک، مدت بستری و نتیجه عمل جراحی در بیماران سرطان مری

ایرج فیضی^۱، سعید اسمعیل‌پور^۲، علی نعمتی^{۳*}، خاطره عیسی زاده^۴، فریده فیضی^۵، وحید منتظری^۶

۱. گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۲. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۳. گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۴. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۵. بخش مامائی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۶. گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۱۰۰۵۲ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۱۳۷۷۶ پست الکترونیک: ali.nemati@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از مکمل‌ها از جمله L-کارنیتین، حمایت‌های تغذیه‌ای ایده‌آل و تغذیه زودهنگام بعد از عمل جراحی در سرطان، می‌تواند در پیشگیری از عوارض بیماران مهم باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر تغذیه زودهنگام غنی از L-کارنیتین بر عوارض عمل جراحی سرطان مری و طول مدت بستری در بخش‌های بیمارستان انجام گردید.

روش کار: در یک کارآزمایی بالینی، ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به سرطان مری تحت عمل جراحی در دو گروه مساوی به صورت تصادفی برای بررسی انتخاب شدند. با استفاده از پرسشنامه یادداشت غذائی اطلاعات تغذیه‌ای استخراج گردید. از هر دو گروه قبل از شروع و انتهای مطالعه نمونه خونی پایه و نمونه ادرار ۲۴ ساعته به ترتیب برای اندازه‌گیری فاکتورهای خونی (مثل شمارش سلول‌های خون، هموگلوبین، هماتوکریت و اوره خون) و تراز ازته گرفته شد. سپس به گروه مداخله در اولین روز بعد از عمل جراحی مکمل L-کارنیتین به میزان روزانه ۳ گرم در ۳ دوز منقسم به همراه رژیم غذائی روتین بیمارستان در هر وعده غذایی و به گروه شاهد رژیم غذائی روتین بیمارستان به مدت ده روز داده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی مستقل، تی زوجی و کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تغییرات میانگین BUN و تراز ازته در دو گروه بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری داشت ($p < 0.05$). بیماران که تغذیه زودهنگام غنی از L-کارنیتین را شروع کرده بودند، مدت زمان کمتری در بخش‌های بیمارستان سپری کرده و زودتر ترخیص شدند، بطوری‌که این اختلاف با گروه کنترل معنی‌دار بود ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تغذیه زودهنگام غنی از L-کارنیتین احتمالاً بتواند بر طول مدت بستری بیماران مبتلا به سرطان مری بعد از عمل جراحی در بخش‌های بیمارستان تأثیر مثبت بگذارد.

واژه‌های کلیدی: سرطان مری، L-کارنیتین، تغذیه زودهنگام، تراز ازته، عوارض جراحی

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۳۰

دریافت: ۱۳۹۶/۱/۳۰

مقدمه

بالاترین میزان مرگ و میر در اثر سرطان مری در بخش مدیترانه شرقی سازمان بهداشت جهانی است. نتایج حاصل از مطالعات گذشته‌نگر افزایش بیماری سرطان مری در عرض‌های بالاتر از ۳۲ درجه جغرافیایی بویژه در استان‌های شمالی ایران به خصوص اردبیل را نشان می‌دهد [۳]. سرطان مری

سرطان مری دهمین سرطان شایع در کل جهان است [۱]. سواحل دریای خزر در ایران از مناطق شایع سرطان مری بوده بطوری‌که میزان بروز سرطان مری در این مناطق به طور متوسط ۱۰۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر می‌باشد [۲]. ایران دومین کشور دارای

دومین سرطان شایع در اردبیل می‌باشد [۴]. سرطان مری یکی از سرطان‌های مهاجم است که علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در تشخیص زودرس و درمان آن دارای پیش آگهی مطلوبی نیست. به طوری که میزان بقای ۵ ساله آن در حدود ۱۰ درصد می‌باشد و میانگین بقای عمر آن‌ها ۲۲ ماه گزارش شده است [۵]. تغذیه نامناسب بعد از عمل جراحی سرطان مری خطر عوارض را افزایش می‌دهد [۶]. از سه دهه پیش مطالعات و آزمایشات بالینی زیادی در جهان انجام گرفته است تا حمایت‌های تغذیه‌ای ایده‌آل و بهترین شیوه دریافت آن در بیماران شناسایی گردد. مطالعه روی مدل حیوانی نشان می‌دهد که تغذیه زودهنگام بعد از عمل جراحی باعث بهبود سریع آناستوموز^۱ دستگاه گوارش می‌شود [۷]. در مطالعه انسانی نشان داده شده که تغذیه زودهنگام بعد از عمل جراحی ممکن است به بهبود زخم بعد از جراحی کمک کند [۸]. قبلاً گزارش شده که شروع زودتر تغذیه دهانی می‌تواند در ترخیص زودتر بیمار از بیمارستان موثر باشد [۹، ۱۰]. برخی بررسی نشان داد که مصرف غذا ممکن است پرستالتیسم^۲ روده و برگشت زودتر عملکرد آن را تحریک کند [۱۱]. مدارکی مبنی بر جذب مواد مغذی قابل‌توجهی از طریق روده کوچک تقریباً بلافاصله بعد از عمل جراحی سرطان مری حتی در غیاب حرکات روده‌ای وجود دارد [۱۲]. تغذیه زود هنگام بعد از عمل جراحی، موکوس دستگاه گوارش را بخوبی حفظ می‌کند و نیز عملکرد ایمنولوژیک بدن را تنظیم می‌کند [۱۳، ۱۴]. برخی از بررسی‌ها فواید رژیم غنی از گلوتامین و آرژنین، اسیدهای چرب امگا ۳ و L-کارنیتین را نشان می‌دهد [۱۵]. احتمال کمبود کارنیتین در بیماران سرطانی گزارش شده است [۱۶] و این احتمال وجود دارد که مکمل L-کارنیتین تأثیر خوبی بر فاکتورهای ترمیم زخم و عوامل التهابی تشدیدکننده سرطان مری داشته باشد و از عوارض

عفونی و عود مجدد سرطان جلوگیری کند [۱۷-۱۹]. برخی از بررسی‌ها اثر مثبت مصرف ۴ گرم L-کارنیتین به مدت یک هفته بر رفع خستگی و بهبود سطح خونی L-کارنیتین را نشان داده‌اند [۲۰]. مطالعه دیگر تأثیر مصرف مکمل ۲۵۰ میلی گرم تا ۳ گرم در روز L-کارنیتین بر بهبود وضعیت روانی و کیفیت خواب بیماران را گزارش داده‌اند [۱۶]. L-کارنیتین در بدن توسط اسید آمینه لیزین و متیونین ساخته می‌شود که وظیفه اصلی آن در بدن کمک به سوخت و ساز و تبدیل غذا به انرژی می‌باشد که این عمل را از طریق انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیره و متوسط زنجیره به داخل میتوکندری‌ها جهت بتا اکسیداسیون انجام می‌دهد [۲۱]. با توجه به شیوع سرطان مری در اردبیل [۲۲] و مدت بقاء کم این بیماران [۲۳] از طرف دیگر نقش مفید L-کارنیتین بر عملکرد سیستم‌های همودینامیک بدن انسان و نیز به این دلیل که تاکنون مطالعه‌ای در زمینه تأثیر L-کارنیتین همزمان با تغذیه زودهنگام بر روی بیماران سرطان مری در بررسی‌های ما یافت نشد، تحقیق در این زمینه ضروری به نظر می‌رسید، از این‌رو مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر مصرف مکمل L-کارنیتین همزمان با تغذیه زودهنگام بر عوارض عمل جراحی سرطان مری و طول مدت بستری در بخش‌های بیمارستان‌های اردبیل انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی است که پس از تأیید توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با شماره مجوز Arums.Rec.93.55 در مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) با کد IRCT20151251022840n1 به ثبت رسید. جامعه آماری در این مطالعه ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به سرطان مری تحت عمل جراحی بودند که پس از کسب رضایت نامه کتبی به صورت تصادفی در

¹ Anastomosis

² Peristaltism

دو گروه مداخله و شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. جهت کسب رضایت نامه کتبی به افراد مورد مطالعه، اطمینان داده شد که کلیه اطلاعات مربوط به پرونده شخصی بیماران به صورت محرمانه نزد پزشک و مجری طرح باقی خواهد ماند. در نهایت ۵۰ نفر از بیماران در دو گروه ۲۵ تایی (مداخله و شاهد)، بر اساس معیارهای ورودی و خروجی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه افراد مبتلا به سرطان مری که جهت عمل جراحی معرفی شده بودند، بود. افرادی که باردار بوده و سابقه تشنج، دیابت، اختلال انعقادی خون، بیماری کبدی، بیماری کلیوی و فشار خون کنترل نشده داشتند، از مطالعه خارج شدند. از هر دو گروه در ابتدا و انتهای ده روز مطالعه، نمونه خونی پایه (هر کدام به میزان ۲ سی سی) و نمونه ادرار ۲۴ ساعته به ترتیب برای اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی خون شمارش سلول‌های خون (مانند تعداد لوکوسیت، تعداد پلاکت‌ها)، نیتروژن اوره خون، هموگلوبین خون و تراز

ازته گرفته شد. به گروه مداخله روزانه مکمل L-کارنیتین به میزان ۳ گرم در سه دوز منقسم به همراه رژیم غذایی روتین بیمارستان در هر وعده غذایی داده شد و به گروه شاهد رژیم غذایی بدون کارنیتین در دومین روز بعد از عمل جراحی سرطان مری همراه وعده‌های غذایی در رژیم غذایی بیمارستان از راه ژرُنوستومی^۱ و سپس دهانی (در صورت تحمل) داده شد. L-کارنیتین استفاده شده، قرص‌های ۱ گرمی شرکت دارویی شهردارو بودند. تجویز مکمل تا روز دهم بعد از عمل جراحی برای بیماران بستری ادامه پیدا کرد. با استفاده از پرسشنامه یادداشت غذایی روایی و پایایی شده اطلاعات غذایی استخراج گردید [۲۴]. تغذیه اولیه بیماران تا زمان تحمل تغذیه دهانی، بر اساس پروتکل عمومی تغذیه بیماران ازوفازکتومی و از طریق روده‌ای انجام شد (جدول ۱) [۲۴].

جدول ۱. پروتکل عمومی تغذیه بیماران ازوفازکتومی از طریق روده‌ای

روزهای بستری	روز اول	روز دوم	روز سوم	روز چهارم	روز پنجم	روز ششم	روز هفتم
کالری دریافتی	NPO	(۲۰ ml/h)	(۴۰ ml/h)	(۶۰ ml/h)	(۸۰ ml/h)	(۱۰۰ ml/h)	(>۱۰۰ ml/h)
انرژی کل دریافتی روز (کیلوکالری)	۰	۳۲۰	۶۴۰	۹۶۰	۱۲۸۰	۱۶۰۰	۱۹۰۰

در مطالعات انجام شده تغذیه زود هنگام در ساعت ۶ و ۸ بعد از عمل جراحی غیر دستگاه گوارش شروع می‌شد [۱۰، ۲۵]. در این بررسی تغذیه زود هنگام از روز دوم شروع شد زیرا بعد از عمل جراحی دستگاه گوارش فوقانی، بازگشت بیمار به مصرف خوراکی در روز اول عمل جراحی، و یا روز بعد گزارش شده است [۲۶] و تغذیه براساس پروتکل جدول ۱ انجام گرفت. عوارض بعد از عمل جراحی مثل نشت از فیستول بعد از عمل، عفونت زخم و تنگی محل اناستوموز توسط پزشک متخصص روزانه ثبت شد. طول مدت بستری نیز ثبت گردید. مقادیر پلاکت

کمتر از ۱۵۰۰۰ در هر میکرولیتر خون بعنوان ترومبوسیتوپنی و مقادیر WBC^۲ کمتر از ۴۰۰۰ در هر میکرولیتر خون به عنوان لکوپنی در نظر گرفته شد. میزان طبیعی هموگلوبین در مردان بین ۱۴ تا ۱۷ گرم در دسی‌لیتر و در زنان بین ۱۲ تا ۱۶ گرم در دسی‌لیتر، میزان طبیعی پلاکت ۱۵۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر و مقادیر طبیعی WBC، ۴۵۰۰ تا ۱۰۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر خون

^۱ Jejunostomy^۲ White Blood Cell

در نظر گرفته شد [۲۷]. تعادل نیتروژن از طریق

فرمول زیر محاسبه شد [۲۸]:

$$\text{Protein Intake (in grams)} - 6.25[\text{Urinary Urea Nitrogen (in grams)} + 4]$$

6.25

فاکتورهای هماتولوژیک توسط سل کانتر اندازه گیری شدند. محتوای مواد مغذی (درشت مغذی ها) و انرژی دریافتی بیمار با استفاده از نرم افزار غذایی NUTRITIONIST IV محاسبه و آنالیز شدند. داده ها وارد نرم افزار SPSS-19 گردیده و تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف^۱ برای نرمال بودن جامعه آماری استفاده شد. برای تحلیل داده ها از آزمون های آزمون های تی مستقل^۲، تی زوجی^۳، تست فیشر^۴ و کای دو استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه $59/8 \pm 8$ سال بوده و بالاترین سن مربوط به خانم ها با سن ۷۵ سال و کمترین سن مربوط به آقایان با سن ۴۳ سال بود. هیچ اختلاف معنی داری در میانگین سنی مابین دو گروه مشاهده نشد. به لحاظ ترکیب جنسی، ۲۷ نفر از ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان مری، مرد (۵۴٪) و ۲۳ نفر زن (۴۶٪) بودند (جدول ۲).

در بررسی BUN^۵ و تراز ازته در ابتدای ورود افراد برای مطالعه در دو گروه که بصورت تصادفی گروه بندی شده بودند، اختلاف معنی داری نشان ندادند، ولی در بررسی تغییرات آنها در دو گروه بعد از مداخله اختلاف معنی داری مشاهده شد (۰/۰۵) ($p <$ (جدول ۳).

مقایسه مواد مغذی دریافتی بین دو گروه در طول مطالعه نشان داد که دو گروه تقریباً به طور مساوی مواد مغذی و انرژی دریافت می کردند (جدول ۴). هیچ اختلاف معنی داری در میزان گلبول های سفید و پلاکت های خونی در ابتدای مطالعه مابین دو گروه مورد بررسی وجود نداشتند. بعد از مداخله و تجویز مکمل L-کارنیتین همراه با تغذیه زودهنگام تغییر تعداد یاخته های خونی مشاهده نشد. دو گروه در ابتدای مطالعه به لحاظ سطح هموگلوبین خون چک شدند و از این جهت دو گروه مشابه بودند (جدول ۳). طول مدت بستری در بخش ICU^۶ در سطح معنی داری ۰/۰۰۱ و در بخش جراحی بیمارستان در سطح معنی داری ۰/۰۲ در بیمارانی که تغذیه زودهنگام غنی از L-کارنیتین را شروع کرده بودند، کمتر از گروه شاهد بود و این بیماران در مقایسه با گروه شاهد زودتر از بیمارستان مرخص شدند. هیچ تغییر معنی داری در عوارض عمل جراحی در دو گروه مورد مطالعه بعد از مداخله مشاهده نگردید (جدول ۵).

¹ Kolmogorov-Smirnov

² Independent T-Test

³ Paired Sample T-Test

⁴ Fisher's Exact Test

⁵ Blood Urea Nitrogen

⁶ Intensive Care Unit

جدول ۲. توزیع فراوانی و میانگین سنی بیماران به تفکیک جنس و همبودی بیماری‌های خونی در دو گروه مطالعه

گروه‌ها	جنس	تعداد (درصد)	سن (سال) (میانگین±انحراف معیار)	* سطح معنی‌داری
مداخله	زن (سال)	۱۱ (۴۴)	۶۰/۹ ± ۹/۷	۰/۴۸۳
	مرد (سال)	۱۴ (۵۶)	۵۸/۴ ± ۷/۶	
شاهد	زن (سال)	۱۲ (۴۸)	۵۷/۷ ± ۷	۰/۱۴۷
	مرد (سال)	۱۳ (۵۲)	۶۲/۳ ± ۸	
کل	زن (سال)	۲۳ (۴۶)	۵۹/۲ ± ۸/۴	۰/۶۵۷
	مرد (سال)	۲۷ (۵۴)	۶۰/۲ ± ۷/۹	
بیماری خونی	تعداد	(درصد)	مرد	زن
آنمی	۹	۱۸	۳	۶
لوکوپنی	۳	۶	۱	۲
ترومبوسیتوپنی	۱	۲	۰	۱

* Chi-square test و Independent sample t-test

جدول ۳. مقایسه میانگین و انحراف معیار تراز ازته، BUN، هموگلوبین و یاخته‌های خونی در دو گروه مورد مطالعه

گروه ها	BUN(mg/dL)		سطح معنی داری	تبادل نیتروژنی (گرم)		سطح معنی داری
	قبل از مداخله	انتهای مداخله		قبل از مداخله	انتهای مداخله	
مداخله	۱۳/۶± ۴/۲۹	۱۳/۱۳± ۴/۰۱	۰/۰۶	۲/۰۸± ۰/۰۴	۱/۳± ۰/۵	**۰/۰۴۸
شاهد	۱۳/۷۲± ۳/۴۴	۱۴/۰۵± ۳/۶۱	۰/۲۷	۱/۶۴± ۰/۱۴	۱/۱۳± ۰/۱۸	۰/۰۶
سطح معنی داری	۰/۹۱	*۰/۰۴۲		۰/۸۴	*۰/۰۴	
گروه ها	هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)		سطح معنی داری	گلبول های سفید (عدد در میکرولیتر)		سطح معنی داری
	قبل از مداخله	انتهای مداخله		قبل از مداخله	انتهای مداخله	
مداخله	۱۳/۱± ۲/۱۸	۱۳/۱۳± ۲/۲۳	۰/۶۲	۷۱۸۴± ۱۶۵۳	۷۱۷۶± ۱۶۱۲	۰/۸۲
شاهد	۱۳/۳۱± ۱/۶۸	۱۳/۱۱± ۱/۷۵	۰/۰۵۵	۶۸۶۰± ۱۳۷۰	۶۸۱۶± ۱۲۸۱	۰/۲۱
سطح معنی داری	۰/۷۳	۰/۹۱		۰/۴۵	۰/۳۸	
گروه ها	پلاکت ها (عدد در میکرولیتر)		سطح معنی داری			
	قبل از مداخله	انتهای مداخله				
مداخله	۲۲۸۰۸۰± ۴۹۳۱۰	۲۲۷۹۲۰± ۴۶۹۹۰	۰/۸۸			
شاهد	۲۲۸۱۶۰± ۵۷۳۲۰	۲۲۹۶۰۰± ۵۴۶۶۰	۰/۴۴			
سطح معنی داری	۰/۹۹	۰/۹				

*. اختلاف معنی‌دار براساس آزمون Independent sample t-test

**. اختلاف معنی‌دار براساس آزمون Paired sample t-test

جدول ۴. مقایسه میانگین و انحراف معیار میزان دریافت مواد غذایی در دو گروه مداخله و شاهد

ماده غذایی	گروه مداخله n=۲۵	گروه شاهد n=۲۵	*P value
انرژی کل دریافتی (کالری)	۹۰۵ ± ۱۰۶	۹۳۲ ± ۹۱	۰/۳۴
پروتئین (گرم)	۳۴ ± ۴	۳۵ ± ۳/۵	۰/۶۸
چربی (گرم)	۳۲ ± ۴/۲۵	۳۳ ± ۳/۷۱	۰/۵۱
کربوهیدرات (گرم)	۱۲۱/۳ ± ۱۳/۶۳	۱۲۴/۱۵ ± ۱۲/۰۶	۰/۴۶
ویتامین A (میکروگرم)	۳۳۵/۰۲ ± ۸۲/۰۸	۳۳۷/۲۳ ± ۵۹/۶۷	۰/۵۲
ویتامین E (میلی گرم)	۵/۴ ± ۱/۵	۵/۶۶ ± ۱/۰۸	۰/۶۷
ویتامین B1 (میلی گرم)	۰/۶۷ ± ۰/۱۶	۰/۶۹ ± ۰/۳۱	۰/۷۱
ویتامین B2 (میلی گرم)	۰/۵۱ ± ۰/۱۴	۰/۵۹ ± ۰/۱۵	۰/۲۵
اسید فولیک (میکروگرم)	۶۳/۲ ± ۲۴/۳	۶۷/۵ ± ۲۴/۶	۰/۳۴
ویتامین B3 (میلی گرم)	۹/۵۶ ± ۵/۱	۱۲/۸ ± ۳/۸	۰/۳۵
ویتامین B5 (میلی گرم)	۱/۸۵ ± ۰/۵۹	۱/۹ ± ۰/۶۷	۰/۸۹
ویتامین B6 (میلی گرم)	۰/۷۸ ± ۰/۵۳	۰/۸۵ ± ۰/۳۷	۰/۷۸
ویتامین B12 (میکروگرم)	۱/۶ ± ۰/۹۵	۱/۷ ± ۰/۶۴	۰/۶۶
ویتامین C (میلی گرم)	۵۲/۳۴ ± ۸/۹۷	۳۲/۰۲ ± ۱۱/۵۲	۰/۶۹
آهن (میلی گرم)	۹/۶ ± ۴/۵۶	۸/۹ ± ۵/۳	۰/۸۲
سلنیوم (میکروگرم)	۱۶/۳۴ ± ۴/۶	۱۵/۱۹ ± ۶/۸	۰/۵۹
روی (میلی گرم)	۲ ± ۰/۶	۲ ± ۱	۰/۱۰
منیزیم (میلی گرم)	۵۸/۰۵ ± ۳۹/۳۴	۶۳/۲۶ ± ۱۸/۰۵	۰/۳۴

Independent sample t-test *

جدول ۵. توزیع فراوانی عوارض عمل جراحی و مقایسه میانگین طول مدت بستری در بخش‌های ICU و جراحی در دو گروه مورد مطالعه

عارضه	مداخله	شاهد	*سطح معنی داری
عفونت زخم	۱ (۴٪)	۰	۱
فیستول بعد از عمل	۱ (۴٪)	۱ (همراه با نشت) (۴٪)	۱
تنگی محل اناستوموز	۲ (۸٪)	۱ (۴٪)	۱
مدت بستری در ICU (به روز)			
	میانگین	انحراف معیار	سطح معنی داری
مداخله	۳/۱۶	۰/۸۵	کمتر از ۰/۰۰۱ **
شاهد	۴	۰/۶۴	
مدت بستری در بخش جراحی (به روز)			
مداخله	۳/۵۲	۰/۹۲	۰/۰۲ **
شاهد	۴/۱۶	۱	
مدت بستری کل (به روز)			
مداخله	۶/۶۸	۱/۶۳	۰/۰۰۱ **
شاهد	۸/۱۶	۱/۴۶	

Fishers Exact Test *

**. اختلاف معنی دار براساس آزمون Independent sample t-test

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغذیه زودهنگام غنی از مکمل L-کارنیتین می‌تواند BUN و تعادل نیتروژنی بیماران را بهبود بخشد. همسان با یافته‌های مطالعه اخیر بیولو^۱ و همکاران، با تجویز مکمل‌های L-کارنیتین به بیماران مزمن کلیوی [۲۹]، احمد^۲ و همکاران با تجویز مکمل‌های L-کارنیتین به بیماران همودیالیزی نشان دادند که مکمل‌های L-کارنیتین می‌تواند تراز ازته مثبت در این بیماران ایجاد کند [۳۰]. همچنین در بررسی هلر^۳ و همکاران نشان داده شد که مصرف مکمل‌های L-کارنیتین در بیماران بعد از عمل جراحی، موجب ایجاد تعادل نیتروژنی مثبت در بیماران که رزکسیون^۴ روده و معده شده بودند، می‌شود [۳۱]. در مطالعه حاضر، مصرف کنندگان مکمل L-کارنیتین وضعیت بهتری از نظر نیتروژن اوره خون و تراز ازته نسبت به گروه شاهد داشتند. از آنجائیکه میزان کالری و مواد مغذی دریافتی در دو گروه مداخله و شاهد در مطالعه حاضر در طول بستری اختلافی با هم نداشت، احتمالاً بتوان دلیل بهبود شاخص‌های نیتروژنی را مربوط به مصرف مکمل L-کارنیتین همراه رژیم غذایی زودهنگام دانست. مکانیسم‌های مختلفی در این عملکرد دخیل هستند. برخی افزایش میزان سنتز پروتئین، کاهش تخریب پروتئین، مهار آپوپتوز و التهاب را از اصلی‌ترین دلایل این تأثیر ذکر کرده‌اند [۳۲]. در مطالعه‌ای که توسط پی‌چارد^۵ و همکاران انجام گرفت، نشان داده شد که رژیم غذایی غنی از L-کارنیتین بعد از عمل جراحی ازوفاز^۶ کتومی^۶ تأثیری بر تراز ازته بیمار نداشته است [۳۳]. علت مغایرت احتمالی با مطالعه حاضر ممکن است مربوط به تعداد و نوع نمونه مورد مطالعه و روش تجویز مکمل باشد.

در مطالعه حاضر مداخله انجام شده باعث افزایش نسبی هموگلوبین در بیماران گروه مداخله نشد. بنظر می‌رسد سطح اولیه هموگلوبین ارتباطی با بروز سرطان مری نداشته باشد و میانگین هموگلوبین مبتلایان به سرطان مری که از اختلال دیگری رنج نمی‌بردند سطوح نرمالی داشت. فرض اخیر توسط مطالعه کپ‌سزیک^۷ نیز حمایت شده است [۳۴]. در مطالعه نیک بخش و همکاران نیز میانگین هموگلوبین بیماران مبتلا به سرطان مری که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، ۱۲/۵ در روش ترانس‌هیپاتال و ۱۲/۹ گرم در دسی‌لیتر در روش ترانس‌توارسیک بود که نشان دهنده نرمال بودن سطح هموگلوبین در این بیماران می‌باشد [۳۵]. بررسی مطالعات مختلف، نشان می‌دهد که احتمالاً مصرف L-کارنیتین با افزایش هموگلوبین و توده RBC^۸ خون همراه باشد. چنانچه در مطالعات آلبرتازی^۹ و همکاران [۳۶]، میت‌والی^{۱۰} و همکاران [۳۷] و ساویکا^{۱۱} و همکاران هر کدام به مدت ۶ ماه انجام شد، میانگین هموگلوبین و هماتوکریت دریافت‌کنندگان L-کارنیتین به صورت معنی‌داری افزایش یافته بود، در عوض در مطالعه نیلسون‌اهل^{۱۲} و همکاران که به مدت ۶ هفته [۳۹] و در مطالعه واکس^{۱۳} و همکاران [۴۰] که ۱۶ هفته به طول انجامید، هموگلوبین دریافت‌کنندگان L-کارنیتین تغییر معنی‌داری نداشت. با کنار هم گذاشتن آنچه که گفته شد می‌توان فرض کرد که مکمل L-کارنیتین در طولانی مدت می‌تواند باعث افزایش هموگلوبین شود و در کوتاه مدت اثر قابل توجهی ندارد. آنچه در مطالعه حاضر به دست آمد همسو با فرض اخیر است و نشان داده شد که

⁷ Kepczyk⁸ Red Blood Cell⁹ Albertazzi¹⁰ Mitwalli¹¹ Savica¹² Nilsson-Ehle¹³ Vaux¹ Biolo² Ahmad³ Heller⁴ Resection⁵ Pichard⁶ Esophagectomy

L-کارنیتین تأثیری در افزایش هموگلوبین خون در مدت زمان کوتاه مداخله بررسی انجام شده ندارد. در مطالعه‌ای که توسط روبین^۱ و همکاران انجام شد شواهد قابل استنادی در حمایت از تأثیر L-کارنیتین بر شاخص‌های خونی و متابولیسم بدست نیامد [۴۱]. در مطالعه حاضر میانگین WBCها در آغاز مطالعه و پایان مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. هرچند مطالعه‌ای مبنی بر تأثیر مکمل L-کارنیتین بر روی میزان پلاکت خون در بیماران مبتلا به سرطان مری یافت نشد، ولی بنا بر مطالعه‌ای که روبین و همکاران انجام دادند L-کارنیتین اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی فاکتورهای خونی و متابولیسم ندارد [۴۱]. در مطالعه حاضر نیز اختلاف معنی‌داری در میزان پلاکت خون در بین دو گروه قبل و بعد از مطالعه مشاهده نشد.

بررسی مطالعات مختلف نشان دهنده ناشایع بودن عوارض جراحی بعد از عمل می‌باشد. بعنوان مثال در مطالعه نیک‌بخش و همکاران در سال ۱۳۸۹، بروز کلی نشست از محل آناستوموز در ۸/۳ درصد بیماران و تنگی مجرا در ۶/۷ درصد از آنان مشاهده گردید [۳۵]. در مطالعه انجام شده توسط جنگجو و همکاران ۳/۲٪ از بیماران تحت عمل جراحی سرطان مری، دچار عفونت زخم و ۱/۶ درصد از آنان دچار فیستول محل آناستوموز شده بودند [۴۲]. در مطالعه نوری و همکاران نیز عوارض بعد از عمل جراحی شامل فیستول بعد از جراحی در ۳ درصد بیماران و تنگی شدید محل آناستوموز در ۸ درصد بیماران مشاهده گردید [۴۳]. در مطالعه حاضر نیز درصدهای مشابهی بدست آمد. در گروه مداخله ۱ نفر (۴٪) به عفونت زخم، ۱ نفر به فیستول بعد از عمل و ۲ نفر (۸٪) به تنگی محل آناستوموز دچار شده بودند. در گروه شاهد ۱ نفر (۴٪) به فیستول بعد از عمل (همراه با نشست از فیستول) و ۱ نفر (۴٪) به تنگی محل آناستوموز دچار شده بودند و هیچ موردی از عفونت

زخمی مشاهده نشد. بررسی عوارض ناشی از جراحی در دو گروه تحت مطالعه حاکی از عدم تفاوت چشمگیر در دو گروه در هر زمینه‌ای بود. مطالعه بر روی دو گروه بیماران نشان داد که بیمارانی که مکمل L-کارنیتین همراه رژیم غذایی بیمارستانی دریافت کرده بودند مدت زمان کمتری در بخش‌های ICU و جراحی بستری شدند. بدیهی است بستری کل بیماران در گروه مداخله از گروه شاهد کمتر بود. علت احتمالی این مسئله را می‌توان به تأثیر L-کارنیتین در مهار التهاب نسبت داد [۳۲].

در مطالعه نوری و همکاران که بر روی ۲۷۹ بیمار مبتلا به سرطان مری صورت گرفت میانگین سنی بیماران ۶۴ سال بدست آمد [۴۳]. همچنین در مطالعه‌ای مجزا که توسط یزدانی و همکاران انجام شد [۴۴]، میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان مری در هنگام تشخیص ۶۶/۶۹ سال یافت شد. در مطالعه الوبیدی^۲ نیز بیشترین افراد مبتلا به سرطان مری در بازه سنی ۵۰-۷۹ سال بودند [۴۵]. همسو با متون گذشته، در مطالعه حاضر میانگین سنی مردان ۶۰/۲±۷/۹ و زنان ۵۹/۲±۸/۴ و میانگین کل ۵۹/۸±۸ سال بدست آمد.

در مطالعه نوری و همکاران، مشخص شد که از میان ۷۵ بیمار مبتلا به سرطان مری ۴۲ نفر (۵۶٪) مرد و ۳۳ نفر (۴۴٪) زن بودند [۴۳]. در مطالعه الوبیدی و همکاران نشان داده شد که مردان ۷۲/۹ درصد و زنان ۲۷/۱ درصد از مبتلایان به سرطان مری را تشکیل می‌دادند [۴۵]. در مطالعه حاضر، بعد از نمونه‌گیری، مشخص شد که در کل ۲۷ نفر (۵۴٪) از ۵۰ بیمار انتخاب شده مرد و مابقی مبتلایان زن می‌باشند. نتیجه بدست آمده با نتیجه مطالعه نوری شباهت بیشتری داشت. علت احتمالی این مسئله مشابهت الگوهای تغذیه‌ای و فاکتورهای محیطی جوامع بررسی شده در ایران و تفاوت آن با جامعه مطالعات خارجی می‌باشد. از محدودیت مطالعه می‌توان به

² Eloubeidi¹ Rubin

کمبود منابع مالی برای انجام آزمایشات بیشتر مثل فاکتورهای التهابی اشاره کرد.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مصرف مکمل L-کارنیتین همراه با تغذیه زودهنگام در کوتاه مدت تأثیر قابل توجهی بر سلول‌های خونی و عوارض ناشی از عمل جراحی سرطان مری نداشت ولی توانست تأثیر مثبتی بر شاخص‌های نیتروژنی و کاهش BUN و نیز بهبود تراز ازته بگذارد. مصرف مکمل L-کارنیتین همراه با تغذیه زودهنگام احتمالاً باعث کاهش طول مدت بستری بیماران مبتلا به سرطان مری جراحی شده در

بخش‌های ICU و جراحی شده و ممکن است تأثیری در بهبودی زودهنگام بیماران بعد از جراحی داشته باشد. در نهایت پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر و مدت زمان بیشتر و با در نظر گرفتن ابعاد و پارامترهای بیشتر بدنبال مصرف مکمل L-کارنیتین صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل از بابت حمایت مالی جهت اجرای این طرح و کلیه بیماران شرکت کننده در این مطالعه که نهایت همکاری را داشتند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1- Ghavamzadeh A, Moussavi A, Jahani M, Rastegarpanah M, Irvani M. Esophageal cancer in Iran. *Semin Oncol*. 2001 Apr;28(2):153-7.
- 2- Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005 Jul-Sep;6(3):359-63.
- 3- Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nouraie M, Nasrollahzadeh D, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med*. 2007 Jan;10(1):32-7.
- 4- Azami A, Abbasgolizadeh N, Sadeghy Y. Esophagus Cancer Risk Factors in Relation with Different Anatomical Sites of Esophagus in Aras GI Clinical, Ardabil. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2006 Summer;6(2): 126-131. [Full text in Persian]
- 5- Jobe BA, Hunter GH, Watson DI. Esophagus and diaphragmatic hernia. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 77-80.
- 6- Davodi A, Anoosheh M, Memarian R. The effect of self-care education on quality of life in patients with esophageal cancer following esophagectomy. *ZUMS Journal*. 2007; 15 (58):57-65. [Full text in Persian]
- 7- Tadano S, Terashima H, Fukuzawa J, Matsuo R, Ikeda O, Ohkohchi N. Early postoperative oral intake accelerates upper gastrointestinal anastomotic healing in the rat model. *J Surg Res*. 2011 Aug;169(2):202-8.
- 8- Abela G. The potential benefits and harms of early feeding post-surgery: a literature review. *Int Wound J*. 2017 Oct;14(5):870-873.
- 9- Mangesi L, Hofmeyr GJ. Early compared with delayed oral fluids and food after caesarean section. *The Cochrane Library*. 2002;(3):CD003516.
- 10- Teoh W, Shah M, Mah C. A randomised controlled trial on beneficial effects of early feeding post-Caesarean delivery under regional anaesthesia. *Singapore Med J*. 2007 Feb;48(2):152-7.
- 11- MacMillan SL, Kammerer-Doak D, Rogers RG, Parker KM. Early feeding and the incidence of gastrointestinal symptoms after major gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2000 Oct;96(4):604-8.
- 12- Gabor S, Renner H, Matzi V, Ratzenhofer B, Lindenmann J, Sankin O, et al. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *Br J Nutr*. 2005 Apr;93(4):509-13.

- 13- Kraft M, Kraft K, Gärtner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)-a randomized multicentre trial. *Nutr J*. 2012 Jul 23;11:52.
- 14- Idrovo J-P, Yang W-L, Matsuda A, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. Post-treatment with the combination of AICAR and Carnitine improves renal function after ischemia/reperfusion injury. *Shock*. 2012 Jan;37(1):39-46.
- 15- Szeffel J, Kruszewski WJ, Ciesielski M, Szajewski M, Kawecki K, Aleksandrowicz-Wrona E, et al. L-carnitine and cancer cachexia. I. L-carnitine distribution and metabolic disorders in cancer cachexia. *Oncol Rep*. 2012 Jul;28(1):319-23.
- 16- Cruciani R, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, et al. L-Carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:168-76.
- 17- Scioli MG, Lo Giudice P, Bielli A, Tarallo V, De Rosa A, De Falco S, et al. propionyl-L carnitine enhances wound healing and counteracts microvascular endothelial cell dysfunction. *PLoS One*. 2015 Oct;10(10):e0140697.
- 18- Busquets S, Serpe R, Toledo M, Betancourt A, Marmonti E, Orpí M, et al. L-Carnitine: An adequate supplement for a multi-targeted anti-wasting therapy in cancer. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):889-95.
- 19- Dionne S, Elimrani I, Roy M-J, Qureshi IA, Sarma DR, Levy E, et al. Studies on the chemopreventive effect of carnitine on tumorigenesis in vivo, using two experimental murine models of colon cancer. *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1279-87.
- 20- Graziano F, Bisonni R, Catalano V, Silva R, Rovidati S, Mencarini E, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *Br J Cancer*. 2002 Jun 17;86(12):1854-7.
- 21- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Oct;1863(10):2422-35.
- 22- Esmaeilzadeh N, Salahi-Moghaddam A, Khoshdel AR. Geographic distribution of important cancers in Iran. *Hormozgan Med J*. 2015 Jun-Jul;19(2):66-76. [Full text in Persian]
- 23- Moghimi Dehkordi B, Rajaie fard A, Tabatabaie S H, Zeighami B, Safaie A, Tabeie S Z. Survival prognostic factors in patients with esophageal cancer registered in Fars cancer registry center. *Iran South Med J*. 2009; 11 (2):177-182. [Full text in Persian]
- 24- Lim JH, Ju DL, Hwang Y, Kang CH. Early postoperative 24-hour continuous jejunostomy feeding in esophagectomy patients. *Clin Nutr Res*. 2014 Jan;3(1):69-73..
- 25- Guo J, Long S, Li H, Luo J, Han D, He T. Early versus delayed oral feeding for patients after cesarean. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Feb;128(2):100-5.
- 26- Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, Finn KL, Schirmer BD, Byham-Gray LD. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):54-63.
- 27- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer*. 2001 Jun;91(12):2214-21.
- 28- Zilli Canedo Silva M, Fritzen NC, de Oliveira M, Paes da Silva M, Rasmussen Petterle R, Teive HA, et al. Protein intake, nitrogen balance and nutritional status in patients with Parkinson's disease; time for a change? *Nutr Hosp*. 2015 Jun;31(6):2764-70
- 29- Biolo G, Stulle M, Bianco F, Mengozzi G, Barazzoni R, Vasile A, et al. Insulin action on glucose and protein metabolism during L-carnitine supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):991-7.
- 30- Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int*. 1990 Nov;38(5):912-8.
- 31- Heller W, Musil HE, Gaebel G, Hempel V, Krug W, Köhn H. Effect of L-carnitine on post-stress metabolism in surgical patients. *Infusionsther Klin Ernähr*. 1986 Dec;13(6):268-76. [Full text in German]

- 32- Ringseis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effect of L-carnitine supplementation under pathologic conditions: evidence from experimental and clinical studies. *Eur J Nutr.* 2013 Aug;52(5):1421-42.
- 33- Pichard C, Roulet M, Schutz Y, Rössle C, Chiolo R, Temler E, et al. Clinical relevance of L-carnitine-supplemented total parenteral nutrition in postoperative trauma. Metabolic effects of continuous or acute carnitine administration with special reference to fat oxidation and nitrogen utilization. *Am J Clin Nutr.* 1989 Feb;49(2):283-9.
- 34- Kepczyk MT, Kadakia CSC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci.* 1995 Jun;40(6):1283-9.
- 35- Nikbakhsh N, Hashemi R, Moudi M. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy in the treatment of esophageal cancer patients: a study on 166 cases. *J Tehran Univ Med Sci;* 2010;68(4): 226-230. [Full text in Persian]
- 36- Albertazzi A, Capelli P, Di Paolo B, Pola P, Tondi P, Vaccario O. Endocrine-metabolic effects of l-carnitine in patients on regular dialysis treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983;19:302-7.
- 37- Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Alam A, Tarif N, Abu-Aisha H, Rashed M, et al. L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2005 Jan-Mar;16(1):17-22.
- 38- Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M, et al. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005 Apr;15(2):225-30.
- 39- Nilsson-Ehle P, Cederblad G, Fagher B, Monti M, Thysell H. Plasma lipoproteins, liver function and glucose metabolism in haemodialysis patients: Lack of effect of L-carnitine supplementation. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985 Apr;45(2):179-84.
- 40- Vaux E, Taylor D, Altmann P, Rajagopalan B, Graham K, Cooper R, et al. Effects of carnitine supplementation on muscle metabolism by the use of magnetic resonance spectroscopy and near-infrared spectroscopy in end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract.* 2004;97(2):c41-8.
- 41- Rubin MR, Volek JS, Gomez AL, Ratamess NA, French DN, Sharman MJ, et al. Safety measures of L-carnitine L-tartrate supplementation in healthy men. *J Strength Cond Res.* 2001 Nov;15(4):486-90.
- 42- Jangjoo A, Mehrabi bahar M and Mohajerzade, L. Necessity of bilateral chest tube insertion, after transhiatal esophagectomy in esophageal cancer. *J Mashhad Univ Med Sci.* 2007;50(98):399- 404 [Full text in Persian]
- 43- Nuri K, Dawood A, Silanian Tusi M, Nofrsty Gh, Siddiqui AA, Mohtashami S. Treatment of esophageal cancer by using a combination of chemotherapy and radiation before surgery. *J Mashhad Univ Med Sci.* 2009; 52(3):173- 9 [Full text in Persian]
- 44- Yazdani1 J, Sadeghi S, Janbabaei Q, Haghighi F. Applying Survival Analysis to Estimate Survival Time in Gastric Cancer Patients. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2011; 21(85): 28-36 [Full text in Persian]
- 45- Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the US. *Cancer.* 2002 Oct;95(7):1434-43.