

بررسی تغییرات اکوکاردیوگرافی بعد از درمان با آنتراسیکلین‌ها در کودکان

دکتر حمید آموزگار^۱، دکتر محمدرضا قزلقارشی^۱، دکتر سهیلا زارعی^۲

چکیده

مقدمه: محققین در این مطالعه به بررسی تغییرات سیستولی و دیاستولی ایجاد شده در طول زمان بعد از درمان با آنتراسیکلین‌ها در کودکان پرداختند. **روش‌ها:** در این مطالعه تعداد ۲۵ بیمار که محدوده‌ی سنی آن‌ها یک تا ۱۷/۵ سال بود، مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در هنگام اولین دوز تجویز آنتراسیکلین، ۶ ماه و یک سال بعد اکوکاردیوگرافی شدند. تعداد ۲۵ کودک سالم نیز در همان گروه سنی بررسی شدند. **یافته‌ها:** مقدار متوسط آنتراسیکلین‌ها قبل از اکوکاردیوگرافی سوم، ۳۷۱ میلی‌گرم بر مترمربع (بین ۱۰۰ تا ۶۹۰ میلی‌گرم بر مترمربع) بود. در اکوکاردیوگرافی دو بعدی در زمان‌های مورد مطالعه، اختلاف آماری بین بیماران و گروه شاهد مشاهده نشد ($P > 0.05$). در اکوکاردیوگرافی داپلر ۶ ماه و یک سال بعد در موج‌های سیستولی دیواره‌ی بین دو بطن، دهلیزی دیواره‌ی جلویی، ابتدای دیاستولی دیواره‌ی جانبی دریچه‌ی سه لتی، ابتدای دیاستولی دیواره‌ی جانبی دریچه‌ی دو لتی، دهلیزی دریچه‌ی دو لتی و ابتدا و انتهای دیاستولی دیواره‌ی خلفی تغییرات معنی‌داری دیده شد ($P < 0.05$). تغییرات موج ابتدای دیاستولی در دیواره‌ی جانبی دریچه‌ی سه لتی، دو لتی و دیواره‌ی بین بطنی با دوز دریافتی آنتراسیکلین رابطه داشت. **نتیجه‌گیری:** طبق مطالعه‌ی ما داپلر بافتی نشان‌دهنده‌ی تغییرات زودرس ناشی از آنتراسیکلین‌ها بود که در اکوکاردیوگرافی دو بعدی قابل مشاهده نبود و بعضی از تغییرات ایجاد شده با مقدار دارو ارتباط داشت.

واژگان کلیدی: آنتراسیکلین، داپلر بافتی، مسمومیت قلبی

مقدمه

رابدومیوسارکوما مورد استفاده قرار می‌گیرند. این گروه از داروها عوارض جانبی بسیار مهم مانند عوارض هماتولوژیک، گوارشی، پوستی، کبدی و قلبی عروقی دارند. عوارض قلبی عروقی عارضه‌ی اصلی آنتراسیکلین‌ها در مصرف طولانی مدت است که محدود کننده‌ی دوز نیز می‌باشند. آسیب قلبی ناشی از درمان با آنتراسیکلین‌ها شامل کاردیومیوپاتی، نارسایی قلبی، آریتمی، پریکاردیال افیوژن، اختلالات هدایتی قلب و مرگ ناگهانی است که گاهی می‌توانند سال‌ها بعد از درمان رخ دهند. در مواردی این آسیب‌ها

سرطان‌ها اگر چه جزء بیماری‌های ناشایع در کودکان می‌باشند، ولی دومین عامل مرگ در کودکان محسوب می‌شوند (۱). استفاده از درمان‌های مناسب مانند شیمی درمانی چند دارویی، سبب افزایش بقای ۵ ساله‌ی کودکان مبتلا، به بیش از ۸۱ درصد شده است (۱). به همین دلیل عوارض داروها و نیز کیفیت زندگی مرتبط با سلامت بسیار اهمیت دارد. آنتراسیکلین‌ها به طور گسترده‌ای در رژیم‌های مختلف شیمی درمانی بسیاری از سرطان‌های کودکان نظیر لوکمی، لنفوم و

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی به شماره‌ی ۴۸۰۷-۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز است.

^۱ دانشیار، گروه کودکان، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۲ دستیار تخصصی، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۳ استادیار، گروه کودکان، مرکز تحقیقات هماتولوژی و آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید آموزگار

کانستریکتیو و نیز مونیتورینگ و انتخاب درمان در بیماران با نارسایی قلب پیشرفته می‌باشد. مطالعات اولیه نشان داده است که داپلر بافتی یک روش ارزشمند برای تعیین انقباض غیر طبیعی منطقه‌ای میوکارد است (۶-۷).

در این مطالعه محققین بر آن شدند که به بررسی تغییرات سیستولی و دیاستولی ایجاد شده در طول زمان در کودکان بعد از درمان با آنتراسکلین‌ها بپردازند.

روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه‌ی آینده‌نگر بود که در آن، تعداد ۲۵ بیمار جدید کمتر از ۱۸ سال، با تشخیص انواع بدخیمی، در بیمارستان امیر شیراز (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز)، بستری شدند و در مدت یک سال (از فروردین ۱۳۸۸ تا فروردین ۱۳۹۰)، تحت درمان با آنتراسکلین‌ها قرار گرفتند. این بیماران پس از گرفتن شرح حال و معاینه‌ی کامل توسط متخصص کودکان، در صورت نداشتن بیماری ثابت شده‌ی قلبی و مصرف داروی خاص دیگری بلافاصله به کاردیولوژیست کودکان ارجاع داده شدند و اولین نوبت اکوکاردیوگرافی برای آن‌ها انجام و نتایج آن ثبت گردید. ۶ ماه و یک سال بعد نیز اکوکاردیوگرافی مجدد برای بیماران انجام شد.

محدوده‌ی سنی بیماران یک تا ۱۷/۵ سال (متوسط ۹ سال) بود. بیماران بر اساس پروتکل‌های استاندارد درمان، داروهای مختلف را بر اساس صلاح دید فوق تخصص انکولوژی اطفال دریافت نموده بودند که بر این اساس بعضی از بیماران فقط آدریامایسین، تعدادی از آن‌ها هم آدریامایسین و هم دانامایسین و بعضی

تظاهرات بالینی آشکاری ندارند و به صورت تحت بالینی بروز می‌کنند (۵-۲). بنابراین مسمومیت قلبی ناشی از این داروها یک مشکل عمده‌ی بالینی است که می‌تواند باعث قطع مصرف این داروها شود. به علاوه نارسایی ایجاد شده در اثر این داروها در اکثر موارد برگشت ناپذیر است و پیش‌آگهی نامطلوبی دارد (۴).

برای تشخیص عوارض قلبی عروقی ناشی از مصرف آنتراسکلین‌ها، از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود که از بین آن‌ها، اکوکاردیوگرافی یک روش قابل اعتماد و غیر تهاجمی است. اکوکاردیوگرافی دوره‌ای به دلیل عدم استفاده از اشعه‌ی یونیزاسیون و همچنین هزینه‌ی مناسب، به خصوص در کودکان مفید است. تکنیک‌های متنوعی در اکوکاردیوگرافی برای بررسی عملکرد قلب از جمله روش دو بعدی و M-mode به کار گرفته می‌شود که هر کدام دارای مزایا و معایبی است. داپلر بافتی یک روش نوین و پیشرفته برای بررسی سیستم قلبی عروقی است که قابلیت‌های زیادی نسبت به روش‌های قدیمی‌تر اکوکاردیوگرافی دارد. این روش مستقل از اطلاعات اکوکاردیوگرافی دو بعدی اطلاعات مهمی از حرکت میوکارد را ارائه می‌کند. همچنین با استفاده از این روش می‌توان اختلاف درون و بین مشاهده‌گر (Intraobserver و Interobserver) را در تفسیر حرکت دیواره‌ی منطقه‌ای کاهش داد و احتمال دارد که دقت استرس اکوکاردیوگرافی و ارزیابی میوکارد را افزایش دهد. همچنین ارزیابی عملکرد دیاستولیک رژیونال مستقل از وضعیت‌های پیش بار (Preload) را مقدور می‌سازد. به طور کلی داپلر بافتی، یک روش عملی بالینی برای افتراق هایپرتروفی میوکارد پاتولوژیک از نوع فیزیولوژیک، کاردیومیوپاتی رسترتکتیو از

نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. داده‌های به دست آمده از گروه بیماران و گروه شاهد به کمک آزمون Student-t مقایسه گردید. اطلاعات در سه دوره‌ی زمانی توسط آزمون Friedman آنالیز شد. ارتباط دوز دارو و تغییرات اکوکاردیوگرافی توسط آزمون همبستگی Pearson بررسی گردید و $P < 0/05$ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۲۵ بیمار بررسی شده، ۱۵ بیمار (۶۰ درصد) مرد و ۱۰ بیمار (۴۰ درصد) زن بودند. متوسط وزن بیماران ۳۰ کیلوگرم (۸ تا ۵۶ کیلوگرم) بود. از این بیماران تعداد ۷ بیمار (۲۸ درصد) مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد (Acute lymphoblastic leukemia یا ALL)، ۴ نفر (۱۶ درصد) لنفوم غیر هوچکین (NHL یا Non hodgkin lymphoma)، ۳ نفر (۱۲ درصد) بیماری هوچکین (Hodgkin disease یا HD)، ۳ نفر (۱۲ درصد) استئوسارکوما، یک نفر (۴ درصد) پینت (PNET)، یک نفر (۴ درصد) پلوروپولمونری بلاستوما، دو نفر (۸ درصد) تومور ویلمز، یک نفر (۴ درصد) لوکمی میلوپلاستیک حاد (AML یا Acute myelooblastic leukemia) و سه نفر (۱۲ درصد) سارکوم یووینگ بودند. آنتراسکلین‌های مورد استفاده شامل آدریامایسین و دانامایسین بود. ۶۰ درصد از بیماران فقط آدریامایسین، ۲۴ درصد آدریامایسین و دانامایسین و ۱۶ درصد بیماران فقط دانامایسین استفاده کردند. دوز جمعی متوسط دارو ۲۸۱ میلی‌گرم بر مترمربع (محدوده‌ی ۱۰۰ تا ۵۸۰ میلی‌گرم بر مترمربع) قبل از اکوکاردیوگرافی دوم و دوز جمعی متوسط

دیگر فقط دانامایسین مصرف کردند. دوز مورد استفاده‌ی آنتراسکلین‌ها در هر نوبت به طور متوسط ۳۱/۶ میلی‌گرم بر مترمربع (۲۰ تا ۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع) محاسبه شد.

تعداد ۲۵ کودک سالم نیز در طی همین مدت و در همین گروه سنی توسط همان فوق تخصص قلب کودکان، با اکوکاردیوگرافی بررسی شدند که نتایج آن ثبت گردید.

اکوکاردیوگرافی توسط دستگاه Vivid 3 با پروب ۳ مگاهرتز انجام شد. در نمای (M-mode) قطر دیواره‌ی بین دو بطن (Intraventricular septum یا IVS) و دیواره‌ی خلفی (Left ventricular posterior wall یا LVPW) در سیستول و دیاستول اندازه‌گیری شد. قطر پایان سیستولی (Left ventricular systolic dimension یا LVSD) و قطر پایان دیاستولی (Left ventricular diastolic dimension یا LVDD) و همچنین حجم ضربه‌ای (Ejection fraction یا EF) و میزان کوتاهی بطنی (Shortening fraction یا SF) در نمای کنار جناقی طولی اندازه‌گیری گردید. داپلر دریچه‌ی سه لتی و دو لتی در نمای چهار حفره ضبط شد که شامل سرعت جریان ابتدای دیاستول (E) و انتهای دیاستول (A) بود و زمان اوج‌گیری دریچه‌ی ریوی (PAT) در نمای کوتاه کنار جناقی ثبت گردید. داپلر بافتی نیز در نمای چهار حفره‌ی قلب در دیواره‌ی جانبی دریچه‌ی دو لتی (M)، سه لتی (T) و دیواره‌ی بین دو بطن ضبط، همچنین در نمای کوتاه کنار دنده‌ای دیواره‌ی قدامی و خلفی مورد بررسی قرار گرفت. در هر یک از مناطق سرعت موج سیستول (S) و ابتدای دیاستول (Ea) و انتهای دیاستول (Aa) ثبت شد.

تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS

۳۷۱ میلی‌گرم بر مترمربع (محدوده‌ی ۱۰۰ تا ۶۹۰ میلی‌گرم بر مترمربع) قبل از اکوکاردیوگرافی سوم بود. همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود، در زمان‌های مختلف پی‌گیری بیماران و همچنین بین بیماران و گروه شاهد، اختلاف آماری مشاهده نشد. در اکوکاردیوگرافی داپلر اول، ۶ ماه و یک سال بعد، افزایش موج E و A در پیچه‌ی سه لتی و موج A در پیچه‌ی میترال مشاهده شد. همچنین نسبت موج E به A در پیچه‌ها کاهش آماری قابل ملاحظه‌ای نشان داد (جدول ۲).

تغییرات شاخص‌های مورد بررسی در اکوکاردیوگرافی داپلر بافتی در زمان‌های پی‌گیری در جدول ۳ نشان داده شده است. گروه شاهد کودکان سالم بدون بیماری قلبی بودند که از نظر سنی مشابه بیماران بودند. همان‌طور که در جدول ۳ دیده می‌شود، تغییرات موج‌های سیستولی دیواره‌ی بین دو بطن (SS2)، دهلیزی دیواره‌ی جلویی (AaA)، ابتدای دیاستولی دیواره‌ی جانبی در پیچه‌ی سه لتی (EaT)، ابتدای دیاستولی دیواره‌ی جانبی در پیچه‌ی دو لتی (EaM)،

جدول ۱. مقایسه‌ی نتایج اکوکاردیوگرافی M-mode در شروع درمان، ۶ ماه و ۱ سال بعد از درمان بین بیماران و گروه شاهد

گروه شاهد	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت سوم	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت دوم	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت اول	
۰/۶۳ ± ۰/۳۲	۰/۵۴	۰/۶۷ ± ۰/۰۷	۰/۷۵	۰/۶۵ ± ۰/۰۵	۰/۷۶	۰/۶۵ ± ۰/۰۷	EF
۰/۳۳ ± ۰/۰۵	۰/۰۶	۰/۳۶ ± ۰/۰۶	۰/۱۲	۰/۳۵ ± ۰/۰۴	۰/۸۹	۰/۴۴ ± ۰/۰۴	FS
۰/۷۵ ± ۰/۲۱	۰/۲۹	۰/۸۱ ± ۰/۱۹	۰/۷۴	۲/۷۷ ± ۰/۲۳	۰/۴۷	۰/۷۹ ± ۰/۱۸	IVSd
۳/۷۸ ± ۰/۴۲	۰/۵۶	۳/۸۷ ± ۰/۶۵	۰/۰۸	۴/۰۲ ± ۰/۵۳	۰/۸۶	۳/۸۵ ± ۱/۹۶	LVDD
۰/۸۱ ± ۰/۱۸	۰/۷۳	۰/۸۳ ± ۰/۲۳	۱	۰/۸۱ ± ۰/۱۷	۰/۶۹	۰/۷۹ ± ۰/۱۸	LVPW _s
۰/۶۹ ± ۰/۲۱	۰/۸۷	۰/۷۰ ± ۰/۲۲	۰/۶۵	۰/۷۳ ± ۰/۳۹	۰/۸۵	۰/۷۰ ± ۰/۱۷	LVPW _d
۰/۸۳ ± ۰/۲۷	۰/۲۰	۰/۹۱ ± ۰/۱۵	۰/۴۵	۰/۸۸ ± ۰/۱۹	۰/۲۱	۰/۹۱ ± ۰/۱۷	IVS _s
۲/۵ ± ۰/۳۷	۰/۸	۲/۴۷ ± ۰/۴۶	۰/۳۷	۲/۶۰ ± ۰/۴۲	۱	۲/۵۰ ± ۰/۳۴	LVSD

LVPW: دیواره خلفی در سیستول (S) و دیاستول (d)

IVS: قطر دیواره‌ی بین دو بطن در سیستول (S) و دیاستول (d)

LVDD: قطر پایان دیاستول

LVSD: قطر پایان سیستول

SF: میزان کوتاهی بطنی

EF: حجم ضربه‌ای

جدول ۲. مقایسه‌ی نتایج اکوکاردیوگرافی داپلر در شروع درمان و ۶ ماه و ۱ سال بعد از درمان بین بیماران و گروه شاهد

گروه شاهد	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت سوم	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت دوم	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت اول	
۰/۹۲ ± ۰/۱۴	۰/۸۴	۰/۹۳ ± ۰/۲۲	۱	۰/۹۲ ± ۰/۲۶	۰/۰۶	۱/۰۲ ± ۰/۲۲	EM
۰/۴۲ ± ۰/۱۱	< ۰/۰۴	۰/۵۳ ± ۰/۲۴	< ۰/۰۰۱	۰/۵۷ ± ۰/۱۹	< ۰/۰۰۱	۰/۵۹ ± ۰/۱۲	AM
۰/۵۳ ± ۰/۱۲	۰/۱۱	۰/۶۲ ± ۰/۲۵	< ۰/۰۱	۰/۶۲ ± ۰/۱۲	< ۰/۰۱	۰/۶۳ ± ۰/۱۶	ET
۰/۵۳ ± ۰/۱۳	۰/۴۱	۰/۵۰ ± ۰/۱۳	< ۰/۰۳	۰/۴۵ ± ۰/۱۳	۰/۴۵	۰/۵۰ ± ۰/۱۵	AT
۱۳۴/۳۰ ± ۲۱/۸۸	< ۰/۰۳	۱۵۴/۹۶ ± ۴۳/۰۹	۰/۵۷	۱۳۸/۸۴ ± ۳۴/۳۲	۰/۱۱	۱۲۴/۳۰ ± ۲۱/۸۸	PAT
۲/۴ ± ۰/۷۳	< ۰/۰۰۳	۱/۷ ± ۰/۸۸	< ۰/۰۰۱	۱/۶۸ ± ۰/۷۲	< ۰/۰۰۱	۱/۷ ± ۰/۲۸	EM/AM
۱/۶۵ ± ۰/۵۳	< ۰/۰۱۴	۱/۲۷ ± ۰/۵۶	۰/۰۶۳	۱/۴۲ ± ۰/۳۴	< ۰/۰۰۳	۱/۳ ± ۰/۲۸	ET/AT

ET: سرعت جریان ابتدای دیاستول در پیچه‌ی سه لتی

EM: سرعت جریان ابتدای دیاستول در پیچه‌ی دو لتی

PAT: زمان اوج گیری در پیچه‌ی ربوی

AT: انتهای دیاستول در پیچه‌ی سه لتی

AM: انتهای دیاستول در پیچه‌ی دو لتی

جدول ۳. مقایسه‌ی نتایج اکوکاردیوگرافی داپلر بافتی در شروع درمان و ۶ ماه و ۱ سال بعد از درمان بین بیماران و گروه شاهد

گروه شاهد	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت سوم	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت دوم	مقدار P	اکوکاردیوگرافی نوبت اول	
۱۱ ± ۲/۵۵	< ۰/۰۲۴	۹/۰۵ ± ۳/۱۹	< ۰/۰۰۱	۸/۸۶ ± ۲/۰۵	< ۰/۰۰۷	۸/۹۳ ± ۲/۸۲	Ss
۹/۶ ± ۳/۱۹	< ۰/۰۰۰۱	۱۷/۷۱ ± ۳/۳۵	< ۰/۰۰۰۱	۱۶/۸۳ ± ۴/۸۹	< ۰/۰۰۰۱	۱۷/۳ ± ۴/۶۰	EaM
۷/۴۸ ± ۱/۸۲	< ۰/۰۴۷	۸/۷۵ ± ۲/۵۳	۰/۴۳۱	۸/۲ ± ۲/۴۰	۰/۲۵۴	۸/۴۲ ± ۳/۵۸	AaM
۱/۵۱ ± ۰/۶۲	۰/۲۷۰	۱/۷۵ ± ۰/۸۸	۰/۳۷۵	۱/۶۸ ± ۰/۷۲	۰/۱۰۴	۱/۷۸ ± ۰/۵۳	EaM/AaM
۱۱/۶۵ ± ۲/۵۵	< ۰/۰۰۰۱	۱۵/۶۵ ± ۲/۹۹	< ۰/۰۰۰۱	۱۴/۹۶ ± ۲/۴۲	< ۰/۰۰۱	۱۵/۴۶ ± ۴/۸۲	EaT
۱۰/۳۰ ± ۳/۰۸	< ۰/۰۰۵	۱۳/۱۴ ± ۳/۳۶	< ۰/۰۰۳	۱۲/۹۳ ± ۲/۷۴	< ۰/۰۰۱	۱۳/۶۷ ± ۳/۰۱	Eap
۴/۴۹ ± ۲/۸۴	۰/۰۵۳	۶/۸۶ ± ۲/۳۰	۰/۱۶۶	۸/۴۶ ± ۸/۸۸	< ۰/۰۰۲	۶/۵۶ ± ۱/۷۴	AaP
۵/۳۲ ± ۱/۶۴	< ۰/۰۳۴	۶/۵۴ ± ۲/۰۲	< ۰/۰۳۰	۶/۸۵ ± ۲/۸۱	< ۰/۰۰۴	۷/۳۰ ± ۲/۶۷	AaA

AaA: موج دهلیزی دیواره‌ی جلویی

SS2: موج سیستولی دیواره‌ی بین دو بطن

EaM: موج ابتدای دیاستولی دیواره‌ی جانبی دریاچه‌ی دو لتی

EaT: موج ابتدای دیاستولی دیواره‌ی جانبی دریاچه سه لتی

AaP: موج انتهای دیاستولی دیواره‌ی خلفی

EaP: موج ابتدا دیاستولی دیواره‌ی خلفی

AaM: موج دهلیزی دریاچه‌ی دو لتی

بحث

با وجود عدم تغییر در اکوکاردیوگرافی دو بعدی، تغییرات آماری معنی‌داری در داپلر و داپلر بافتی ایجاد گردید که تا یک سال بعد نیز به مقادیر طبیعی باز نگشت. کاهش نسبت موج ابتدای دیاستولی به انتهای دیاستولی در این مطالعه نشان دهنده‌ی اختلال در عملکرد دیاستولی بطن‌ها بود.

در مطالعه‌ی Tassan-Mangina و همکاران بر

روی ۱۶ بیمار بزرگسال در طی سه ماه اول بعد از دریافت آنتراسیکلین‌ها نشان داده شد که قبل از درگیری قلبی در اکوکاردیوگرافی دو بعدی کاهش موج ابتدای دیاستولی در داپلر بافتی به وجود می‌آید (۸) که نتیجه‌ی این مطالعه مشابه نتیجه‌ی مطالعه‌ی ما در کودکان بود.

نتایج مطالعه‌ی Kapusta و همکاران بر روی کودکانی که حدود ۷ سال از شیمی‌درمانی آن‌ها گذشته بود و مقایسه‌ی آن‌ها با کودکان سالم نشان داد که اکوکاردیوگرافی دو بعدی این بیماران نسبت به کودکان سالم از نظر آماری تفاوتی ندارد، ولی در داپلر بافتی موج انتهای دیاستولی کمتر از افراد سالم بود (۹)

دهلیزی دریاچه‌ی دو لتی (AaM)، ابتدا (EaP) و انتهای دیاستولی دیواره‌ی خلفی (AaP) در زمان‌های پی‌گیری ۶ ماه و یک سال بعد معنی‌دار بود.

جدول ۴ رابطه‌ی بین شاخص‌های اکوکاردیوگرافی را با دوز تجمعی آنتراسیکلین بعد از یک سال نشان می‌دهد.

جدول ۴. رابطه‌ی دوز تجمعی آنتراسیکلین بعد از یک سال و

پارامترهای اکوکاردیوگرافی داپلر بیماران

شاخص اکوکاردیوگرافی	مقدار r	مقدار P
ET	۰/۵۲	< ۰/۰۳۲
EM	۰/۵۲	< ۰/۰۳۲
EaS	۰/۸۳	< ۰/۰۰۰۱
ST	۰/۴۸	< ۰/۰۰۴
EaP	۰/۶۳	< ۰/۰۰۷
Sa	۰/۵۶	< ۰/۰۱۸
IVSS2	۰/۶۶	< ۰/۰۰۳
SS2	۰/۴۷	< ۰/۰۰۴
Sa2	۰/۵۱	< ۰/۰۰۴
Sa3	۰/۴۸	< ۰/۰۰۷

تغییرات موج ابتدای دیاستولی در دیواره‌ی جانبی دریاچه‌ی سه لتی، دو لتی و دیواره‌ای با دوز دریافتی آنتراسیکلین رابطه داشت (جدول ۴).

و مانند مطالعه‌ی ما نسبت موج ابتدا با انتهای دیاستولی کاهش یافته بود.

Nagy و همکاران، در مطالعه‌ای در کودکان یک سال بعد از دریافت آنتراسکلین‌ها، نشان دادند که داپلر بافتی نشان دهنده‌ی اختلال عملکرد دیاستولی در این بیماران بود (۱۰). نتایج این مطالعه نیز مانند مطالعه‌ی ما نشان داد که داپلر بافتی در نشان دادن اختلالات جزئی دقت بیشتری نسبت به اکوکاردیوگرافی معمولی دارد.

بر اساس مطالعات گذشته، داپلر بافتی یک روش غیر تهاجمی مفید برای تشخیص آسیب بافتی تحت بالینی در کودکان به ظاهر سالمی که از دوزهای متوسط آنتراسکلین برای درمان بدخیمی آن‌ها استفاده شده است، می‌باشد (۵). داپلر بافتی در مقایسه با روش‌های قدیمی‌تر مثل نسبت موج ابتدا و موج دهلیزی دریچه‌ای (E/A) برای اثبات نقص عملکردی ایزوله دیاستولیک حساس‌تر می‌باشد (۱۰). اگر چه اهمیت این تغییرات تحت بالینی تشخیص داده شده بعد از دریافت آنتراسکلین‌ها به خوبی در انسان بررسی نگردیده است، ولی تحقیقات بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که تشخیص زود هنگام میوپاتی قلبی در این بیماران کمک کننده می‌باشد (۱۱).

بیماران سرطانی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند، شانس بیشتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی دارند و اگر پیش از آن سابقه‌ی بیماری قلبی داشته باشند، این خطر بیشتر می‌شود (۲). آنتراسکلین‌ها از طریق Oxidative stress و آپوپتوزیس سبب بروز عوارض قلبی در بیمار می‌شوند (۲-۵).

سه مرحله در عوارض قلبی آنتراسکلین‌ها شناسایی شده است که شامل حاد (Acute)، زودرس (Early) و

دیررس (late) می‌باشد (۲-۳). شروع عوارض نادر حاد قلبی آنتراسکلین‌ها بلافاصله پس از شیمی درمانی تا ۲ هفته پس از اتمام درمان می‌باشد، که ممکن است باعث تغییرات الکتروکاردیوگرافی یا آریتمی و کارکرد غیر طبیعی بطنی شود. عوارض مزمن قلبی عروقی آنتراسکلین‌ها اغلب در سال اول پس از اتمام درمان یا حتی پس از سال اول بروز می‌کنند. در این موارد بیمار با نارسایی قلبی مراجعه می‌کند که با کارکرد غیر طبیعی بدون علامت دیاستولیک یا سیستولیک شروع می‌شود. همچنین کاردیومیوپاتی عارضه‌ی مزمن آنتراسکلین‌ها می‌باشد که یک عارضه‌ی محدود کننده دوز محسوب می‌شود (۲-۳).

عوارض زودرس در طی سال اول پس از کامل شدن درمان ایجاد می‌شود که بزرگترین عامل خطر برای عوارض دیررس هستند و پس از یک سال از اتمام درمان ایجاد می‌شوند (۳). در کودکان ممکن است اختلال در انقباض بطن چپ و افزایش پس بار (After load) به دلیل نازک شدن دیواره‌ی بطن چپ ایجاد شود (۳). عوامل خطری که به طور اختصاصی برای عوارض زودرس در کودکان عمل می‌کنند شامل نژاد سیاه، تریزومی ۲۱ و استفاده از داروی Amsacrine پس از مصرف آنتراسکلین می‌باشد (۳).

عوارض دیررس ممکن است سال‌ها پس از درمان با آنتراسکلین‌ها ایجاد شود که اغلب نارسایی قلب به صورت یک کاردیومیوپاتی دیلاته بروز می‌کند (۲).

تعدادی از عوامل خطر در ایجاد عوارض قلبی عروقی آنتراسکلین‌ها عبارت از دوز آنتراسکلین، سن، رادیوتراپی مدیاستینال و مدت زمان گذشته از درمان می‌باشد (۲-۳). همچنین جنس دختر نیز یک عامل خطر محسوب می‌شود (۱۲-۱۳، ۲-۳).

همچنین در این مطالعه نشان داده شد که بین دوز آنتراسیکلین و تغییرات ایجاد شده در داپلر بافتی رابطه‌ی معنی‌داری وجود دارد و با افزایش دوز تجمععی، احتمال بروز عوارض قلبی نیز بیشتر می‌شود. مطالعات نشان دادند که در کودکان همانند بزرگسالان مهم‌ترین عامل خطر، دوز تجمععی آنتراسیکلین‌ها می‌باشد (۱۵-۱۳، ۳-۲). در دوزهای بالاتر از ۵۵۰ میلی‌گرم بر مترمربع احتمال بروز عوارض قلبی بیشتر است (۱۴). همچنین احتمال بروز نارسایی قلبی، اغلب در ۳ ماه نخست پس از درمان با آنتراسیکلین‌ها بیشتر می‌باشد. مشاهده شده است که کودکان به این عوارض مستعدتر هستند (۱۴).

بروز عوارض قلبی مزمن اغلب وابسته به دوز تجمععی است (۱۴، ۳-۲). رابطه‌ی بین بروز عوارض حاد، مزمن و تأخیری مشخص نیست (۱۴). به هر حال آدریامایسین یک داروی بسیار مؤثر است که به طور گسترده در درمان بسیاری از تومورها استفاده می‌شود و عوارض قلبی وابسته به دوز آن، استفاده از این دارو را محدود می‌کند (۱۵).

در صورت تجویز دوز بالای آنتراسیکلین‌ها، باید مانیتور کامل قلبی به صورت غیر تهاجمی و در صورت نیاز به طور تهاجمی انجام شود. برای مانیتورینگ غیر تهاجمی، اکوکاردیوگرافی در کودکان به دلیل عدم وجود اشعه نسبت به رادیونوکلوئید آنژیوگرافی ارجح است (۲). در مطالعه‌ای نشان داده شد که بررسی سریال EF به وسیله‌ی اکوکاردیوگرافی، مقرون به صرفه است و هزینه‌ی کلی این کار، که باعث کشف زودرس کادریوتوکسیتی می‌شود، از هزینه‌ی درمان نارسایی قلب بعدی کمتر می‌گردد (۷، ۴). انجام اکوکاردیوگرافی پس از اتمام دوره‌ی

درمان با آنتراسیکلین‌ها، اهمیت پیش‌گویی کننده برای ایجاد یا عدم ایجاد نارسایی قلبی دیررس خواهد داشت (۲).

نارسایی قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها به عوامل متعددی وابسته است و میزان شیوع آن در مطالعات مختلف، متغیر می‌باشد. فراوانی عوارض تحت بالینی قلبی بین صفر تا ۵۷ درصد گزارش شده است. یکی از علل این اختلاف وسیع، دوز تجمععی مورد استفاده در مطالعات مختلف است. نشان داده شده است که عوارض دیررس قلبی پس از درمان با آنتراسیکلین‌ها برای کودکان سرطانی شایع و اغلب پیشرونده است و به طور مثال مشکلات قلبی پس از دریافت دکسوروبیسیسین پایدار و پیشرونده می‌باشد (۱۶). دوز معینی برای شروع عوارض قلبی تعیین نشده است (۱۶) و گزارش فراوانی عوارض قلبی تحت بالینی، با اختلاف وسیع و متفاوتی نشان داده شده است (۱۷).

عوارض قلبی به نوع دارو (آدریامایسین یا دانامایسین) وابسته است (۳-۲).

کاهش میوسیت‌ها طی درمان با دوکسوروبیسیسین در کودکان ممکن است باعث کم شدن توده‌ی بطن چپ شود و در سال‌های بعد نیز باعث بروز بیماری قلبی گردد (۱۸). عوارض مزمن قلبی آنتراسیکلین‌ها، به عنوان یک مشکل بزرگ برای کودکان سرطانی که زنده می‌مانند، محسوب می‌شود و می‌تواند منجر به عوارض قلبی اغلب پیشرونده و در بعضی بیماران ناتوان کننده شوند (۱۳).

نتیجه‌گیری

داپلر بافتی ضربانی در بیشتر سیستم‌های

عوارض قلبی زودرس آنتراسیکلین‌ها نسبت به اکوکاردیوگرافی دو بعدی و M-mode ارجح است و بعضی از تغییرات ایجاد شده با مقدار دارو وابسته است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از خانم مریم غلامی در مرکز توسعه‌ی تحقیقات نمازی که در ویراستاری مقاله نهایت تلاش خود را نمودند تشکر می‌نمایند.

اکوکاردیوگرافی در دسترس است. بیشترین استفاده از آن در ارزیابی عملکرد سیستولی و دیاستولی بطن چپ می‌باشد. توانایی داپلر بافتی برای بررسی عملکرد منطقه‌ای بطن چپ به خوبی مشخص شده است. داپلر بافتی به سرعت موجب گسترش روش‌های غیر تهاجمی برای بررسی فیزیولوژی بطن چپ شده است. بررسی‌های بیشتر و آنالیزهای کمی، استفاده از این تکنیک امید بخش را گسترده‌تر خواهد کرد. طبق مطالعه‌ی ما داپلر بافتی برای تشخیص

References

1. Kadan-lottick NS. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 2011; 32(3): 342-53.
3. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998; 25(4 Suppl 10): 72-85.
4. Steinhers LJ. Cardiac toxicity. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
5. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144(1): 3-15.
6. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications. *Indian Heart J* 2002; 54(4): 368-78.
7. Speyer JI, Freiberg RS. Cardiac complication. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editors. *Clinical Oncology*. 3rd ed. 2000.
8. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(2): 141-6.
9. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26(7): 1099-108.
10. Nagy AC, Cserep Z, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res* 2008; 14(1): 69-77.
11. Hong-wen F, Xin-fang W, Ming-xing X, Ya-le H. Tissue Doppler echocardiography detecting early myocardial relaxation abnormality in Adriamycin-induced cardiomyopathy rabbits. *Journal of China Clinic Medical Imaging* 2006; 1: 28-31.
12. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1926-34.
13. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(26): 1738-43.
14. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62(2): 200-8.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97(11): 2869-79.
16. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 545-50.

17. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 819-29.

18. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324(12): 808-15.

Echocardiographic Changes after Treatment with Anthracyclines in Children

Hamid Amoozgar MD¹, Mohammad Reza Ghezelgharshi MD², Soheila Zareifar MD³

Abstract

Background: In this study, we evaluated systolic and diastolic changes over time after treatment with anthracyclines in children.

Methods: In this study, 25 patients aged 1-17.5 years were assessed. Echocardiography was performed just after starting chemotherapy, 6 months and one year after starting of anthracyclines. Echocardiography results of 25 healthy aged matched children were recorded as the control group.

Findings: The average anthracycline dose was 371 mg/m² (range: 100-690 mg/m²) before the third echocardiography. M-mode echocardiography did not show statistically significant differences. However, Doppler and pulse tissue Doppler showed statistically significant changes between the first echocardiography, and those performed six and one year later ($P < 0.05$).

In tissue Doppler echocardiogram statistically significant changes were observed in systolic wave of septum, atrial wave of anterior wall, early and late diastolic wave of lateral tricuspid and mitral valve. There was a statistically significant correlation between wave changes and the anthracycline dose received.

Conclusion: According to our study, tissue Doppler echocardiography can detect early cardiac abnormalities which cannot be detected by two-dimensional echocardiography. Such changes are dose-dependent.

Keywords: Anthracycline, Tissue doppler, Cardiotoxicity

* This paper is derived from a specialty thesis No. 88-4807 in Shiraz University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Pediatrics, Cardiac Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

² Resident, Department of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Hamid Amoozgar MD, Email: amozgah@sums.ac.ir