

## *Left Ventricular Diastolic Function after Anthracycline Chemotherapy*

Maryam Nabati<sup>1</sup>,  
Ghasem Janbabai<sup>2</sup>,  
Mohsen Faghihinia<sup>3</sup>,  
Samaneh Borhani<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Hematology-Oncology, Gastrointestinal Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Resident in Cardiology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Internal Medicine Resident, Gastrointestinal Cancer Research Center, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 4, 2015 Accepted February 24, 2016)

### *Abstract*

**Background and purpose:** Anthracycline is a topoisomerase-interacting agent that is used in treatment of many cancers. We investigated the effects of anthracycline in adults using conventional echocardiography and pulse tissue Doppler imaging.

**Materials and methods:** This observational before-after study was performed in 35 patients being recently diagnosed with cancer for whom ANT therapy was planned. Echocardiography studies were performed before chemotherapy and 6 months after initiation of the study. Additionally, troponin I and creatinine kinase-MB (CK-MB) were measured one month after the initiation of chemotherapy.

**Results:** Six months after anthracycline therapy, Changes were seen in the systolic and diastolic left ventricular (LV) function. LV ejection fraction significantly decreased ( $P < 0.001$ ). Additionally, LV end-diastolic volume, LV end-systolic volume and left atrial diameter significantly increased compared with the baseline measures. According to the tissue Doppler imaging, the mitral annuli early diastolic (e) velocity significantly reduced, and the E/e' ratio (the peak early diastolic velocity) significantly increased.

**Conclusion:** Altered LV systolic and diastolic function was observed after anthracycline chemotherapy.

**Keywords:** diastolic function, anthracycline, cardiotoxicity, echocardiography

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(134): 12-19 (Persian).

## تاثیر شیمی درمانی با آنتراسیکلین ها بر تغییر کارکرد دیاستولیک بطن چپ

مریم نباتی<sup>۱</sup>  
قاسم جان بابایی<sup>۲</sup>  
محسن فقیهی نیا<sup>۳</sup>  
سمانه برهانی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** آنتراسیکلین ها ترکیبات طبیعی هستند که تاثیر خود را از طریق تداخل در فعالیت آنزیم توپوایزومراز ایفا می کنند. در این مطالعه اثرات کموتراپی با آنتراسیکلین را در بزرگسالان با استفاده از اکو کاردیوگرافی مرسوم و تصاویر داپلر بافتی بررسی می گردد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه مداخله ای قبل و بعد، بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به کانسر تازه تشخیص داده شده که کاندید درمان با آنتراسیکلین ها بودند، انجام شد. اکو کاردیوگرافی قبل از شروع کموتراپی و ۶ ماه پس از شروع مطالعه انجام شد. به علاوه تروپونین I و کراتینین کیناز MB یک ماه پس از شروع کموتراپی اندازه گیری شدند.

**یافته ها:** ۶ ماه پس از شروع درمان با آنتراسیکلین، تغییراتی در کارکرد سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ مشاهده گردید. کسر تخلیه بطن چپ به طور قابل توجهی کاهش یافت ( $p < 0.001$ ). به علاوه، حجم انتهای دیاستول بطن چپ، حجم انتهای سیستول بطن چپ و دیامتر دهلیز چپ به طور قابل توجهی نسبت به مقادیر اولیه افزایش یافت. در پالس داپلر بافتی، سرعت ابتدای دیاستول آنولوس میترال ( $e'$ ) به طور قابل توجهی کاهش یافت و نسبت سرعت پیک ابتدای دیاستولیک (موج E) به  $e'$  به طور قابل توجهی افزایش یافت.

**استنتاج:** تغییر کارکرد سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ به دنبال دوزهای درمانی کموتراپی با آنتراسیکلین ها دیده شد.

**واژه های کلیدی:** کارکرد دیاستولیک، آنتراسیکلین، مسمومیت قلبی، اکو کاردیوگرافی

### مقدمه

باشد. آنتراسیکلین ها ترکیبات طبیعی هستند که تاثیر خود را از طریق تداخل در فعالیت آنزیم توپوایزومراز ایفا می کنند (۱). در واقع، این داروها موثرترین درمان شناخته شده آنتی کانسر در دنیا می باشند و در مطالعاتی که به بررسی رژیم با یا بدون آنتراسیکلین در بیماران مبتلا به

اختلال کارکرد دیاستولیک وضعیتی می باشد که کارکرد مکانیکی قلب در زمان دیاستول مختل می شود. تغییر کارکرد دیاستولیک می تواند قبل از ایجاد تغییر در کارکرد سیستولیک بطن چپ ایجاد شود بنابراین می تواند در تعیین زودرس بیماران دارای ریسک بالا، سودمند

E-mail: Dr.mr.nabati@gmail.com

**مؤلف مسئول:** مریم نباتی - ساری: بلوار ارتش، مرکز آموزشی درمانی حضرت فاطمه زهرا (س)، مرکز قلب مازندران

۱. استادیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۲. دانشیار، گروه هماتولوژی-آنکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۳. دستیار قلب، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۴. دستیار داخلی، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۸/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۲/۵

سیستولیک بطن چپ، به ویژه تغییر در کسر تخلیه بطن چپ پرداختند. بنابراین بر آن شدیم تا این متغیر را مورد ارزیابی قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مداخله‌ای قبل و بعد بوده که بیماران مبتلا به بدخیمی تازه تشخیص داده شده که کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها بودند و بین سال‌های ۹۴-۹۲ به مجتمع طبوبی مراجعه کردند، را شامل می‌شد. این مطالعه بر اساس توافقنامه هلسینکی انجام شد و از تمام بیماران اجازه کتبی گرفته شد. بیماران مناسب بین سنین ۶۹-۲۱ سال بوده، دارای ریتم سینوسی و کارکرد بطن چپ نرمال بودند. هم‌چنین از نظر خونی، کبدی و کلیوی موردی نداشتند. کرایتریای خروج شامل شیمی درمانی قلبی یا رادیوتراپی، وجود علائم نارسایی قلبی یا کاردیومیوپاتی ثابت شده دیلاته، هیپرتروفیک و رستریکتیو، کسر تخلیه بطن چپ کم‌تر از ۵۰ درصد، انفارکتوس قلبی میوکارد یا بیماری ثابت شده کرونری، حضور نارسایی متوسط یا بیش‌تر دریچه میوکارد در اکوکاردیوگرافی اولیه، فشارخون مداوم تحت درمان با مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یا بلوکرهای رسپتور آنژیوتانسین، فشارخون سیستولیک کم‌تر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، بارداری و عدم رضایت به شرکت در مطالعه بود. اهداف اولیه این مطالعه تعیین تغییر در کسر تخلیه بطن چپ شش ماه پس از شروع مطالعه نسبت به مقادیر اولیه بود. اهداف ثانویه شامل اندازه‌گیری سطوح تروپونین I و کراتینین کیناز (CK-MB) بود. وقوع مرگ، نارسایی قلبی، اختلال قابل توجه کارکرد بطن چپ، اختلال کارکرد دیاستولیک و حوادث تهدیدکننده حیات نیز ثبت شدند. در صورت بروز علائم نارسایی قلبی، ارزیابی کامل قلبی انجام می‌شد. اگر بیمار دچار اختلال قابل توجه کارکرد سیستولیک بطن چپ (کسر تخلیه بطن چپ کم‌تر از ۴۰ درصد) بود، به عنوان اکتساب نقطه نهایی مطالعه در نظر گرفته شده و

کانسر پستان صورت گرفت، رژیم CMF (بدون آنتراسیکلین‌ها) شامل سیکلوفسفامید، متوترکسات و فلورواوراسیل، به دلیل فقدان برتری و مدت طولانی‌تر درمان، مورد قبول جامعه انکولوژیست‌ها قرار نگرفت. هرچند، این رژیم درمانی هم‌چنان در افرادی که کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها نیستند، کاربرد مهمی دارد. فالوآپ پنج ساله افرادی که رژیم دارای آنتراسیکلین دریافت کردند، نسبت به رژیم CMF، با ریسک خطر کم‌تر همراه بود و لذا توصیه می‌گردد در افراد دارای درگیری غدد لنفاوی، حتماً از رژیم دارای آنتراسیکلین استفاده شود (۲). محدودیت اصلی استفاده از این داروها، مسمومیت قلبی وابسته به دوز می‌باشد. مسمومیت حاد که برگشت‌پذیر می‌باشد، در عرض چندین روز پس از انفوزیون دارو شروع می‌شود. نارسایی احتقانی قلبی به دلیل مسمومیت قلبی مزمن، شایع‌ترین نوع آسیب آنتراسیکلین‌ها می‌باشد که غیر قابل برگشت است و اوج بروز آن در عرض ۱ تا ۳ ماه بعد از مصرف دارو بوده ولی می‌تواند حتی تا سال‌ها پس از مصرف دارو نیز رخ دهد. آسیب میوکارد از طریق چندین مکانیسم رخ می‌دهد که مهم‌ترین آن‌ها شامل تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پراکسیداسیون لیپیدهای میوکارد می‌باشد که در ایجاد آسیب میوکارد مشارکت دارند (۱). این نوع مسمومیت قلبی در مقایسه با انواع شایع‌تر کاردیومیوپاتی، با پیش‌آگهی شومی همراه می‌باشد و مرگ و میر ۲ ساله آن ۶ درصد است که مقاوم به درمان می‌باشد (۳). تعیین زودرس بیمارانی که ممکن است به دنبال مصرف آنتراسیکلین‌ها دچار اختلال قابل توجه کارکرد بطن چپ بشوند، دارای اهمیت کلینیکی بالایی می‌باشد (۴). در واقع، تعیین کاردیوتوکسیسیته با مشاهده کاهش در کسر تخلیه بطن چپ ممکن است بسیار دیر بوده و با احتمال پایین پاسخ به درمان دارویی همراه باشد (۵). تاکنون مطالعه چندانی در مورد تأثیر آنتراسیکلین‌ها روی کارکرد دیاستولیک بطن چپ انجام نشد و مطالعات قبلی بیش‌تر به بررسی اثر این دارو بر روی کارکرد

برای تعیین قابل اعتماد بودن کسر تخلیه بطن چپ با استفاده از تکنیک Simpson، که ما مورد استفاده قرار دادیم، این ایندکس در ۵ بیمار که به طور تصادفی انتخاب شدند، مورد اندازه گیری قرار گرفت و اندازه گیری‌ها ۲۴ ساعت بعد تکرار شدند که ضریب مطابقت intra-observer حدود ۰/۹۳ به دست آمد. ثبت پالس داپلر سرعت عبور دیاستولیک خون از دریچه میترال با قرار دادن نشانگر در نوک لتهای میترال از نمای apical four chamber به دست آمد. حداکثر سرعت ابتدای دیاستول (E wave)، حداکثر سرعت انتهای دیاستول (A wave)، و نسبت E/A محاسبه شدند. تصاویر داپلر بافتی آنولوس میترال از نمای apical four-chamber به دست آمد. یک نشانگر ۵ میلی متری در قسمت سپتال و طرفی آنولوس میترال قرار داده شد. سرعت حداکثر ابتدای دیاستولیک (e') اندازه گیری شد و متوسط آن در دو محل آنولار تعیین شد و نسبت E/e' محاسبه شد. منحنی سرعت خون در وریدهای ریوی از نمای apical four chamber به دست آمد. نشانگر پالس داپلر ۱ سانتی متر در داخل ورید ریوی قرار داده شد و سرعت حداکثر سیستولیک (S wave)، سرعت حداکثر دیاستولیک (D wave) و سرعت حداکثر برگشت دهلیزی (AR) تعیین شدند. قطر دهلیز چپ (LA) با استفاده از تصویر دو بعدی نمای parasternal long-axis در انتهای سیستول تعیین شد.

#### آنالیز آماری

متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شدند. Paired sample t-test برای مقایسه میانگین متغیرهای قبل و بعد از کموتراپی استفاده شد. هم‌چنین independent t-test برای مقایسه سطح تروپونین در افرادی که به دنبال کموتراپی دچار دیسفانکشن سیستولیک یا دیاستولیک شدند، نسبت به سایر افراد، استفاده شد. درصد تغییر تمام متغیرهای اکوکاردیوگرافی به دنبال کموتراپی تعیین شد. تمام آنالیزهای آماری با

بر اساس استانداردهای نارسایی قلبی، تحت درمان قرار می‌گرفت. مطالعات قلبی نشان دادند که سطح افزایش یافته تروپونین I، یک ماه پس از شروع کموتراپی، نشان‌دهنده ریسک بالا می‌باشد (۶). بنابراین ما سطوح این آنزیم‌ها را یک ماه پس از شروع کموتراپی اندازه‌گیری کردیم. سطح پلاسمایی تروپونین I با استفاده از آنالیزور mini-vidas (BioMerieux, Yunycom) با استفاده از تکنیک ایمونواسی chemiluminescence در محدوده اندازه‌گیری ۰/۰۱-۳۰ میکروگرم در لیتر تعیین شد. سطح پلاسمایی CK-MB با استفاده از اتوآنالیزور (Erba Mannheim) بر اساس اندازه‌گیری مستقیم فعالیت آنزیمی با استفاده از کیت پارس آزمون انجام شد. فشارخون بالا به عنوان فشارخون سیستولیک بیش‌تر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه، فشارخون دیاستولیک بیش‌تر از ۹۰ میلی‌متر جیوه یا نیاز به داروهای ضد فشارخون تعریف شد (۷). دیابت قندی بر اساس کرایتریای American Diabetes Association یا نیاز به انسولین یا داروهای خوراکی پایین برنده قند خون تعریف شد (۸). هایپرکلسترولمی به عنوان غلظت کلسترول توتال سرمی بیش از ۵/۱۸ میلی‌مول در لیتر یا نیاز به داروهای پایین برنده کلسترول تعریف شد (۹). اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک در عرض ۲۴ ساعت قبل از شروع کموتراپی انجام و شش ماه بعد پس از تکمیل کموتراپی و قبل از شروع رادیوتراپی برای همه بیماران با استفاده از دستگاه Vivid S5 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) با استفاده از ترانس دیوسر ۳-۱ مگاهرتز انجام شد. همه اندازه‌گیری‌ها، نشانگر متوسط سه ضربان قلبی پشت سر هم بودند که در محدوده ضربان قلب نرمال بین ۶۰-۱۰۰ ضربان در دقیقه قرار داشت. تصاویر برای آنالیز دقیق‌تر روی سخت‌آزار ذخیره شده و توسط اکوکاردیوگرافی که اطلاعی از مشخصات بیمار نداشت، مورد بررسی قرار گرفت. کسر تخلیه بطن چپ (LVEF) از تفریق حجم انتهای دیاستول بطن چپ (LVEDV) از حجم انتهای سیستول (LVESV) تقسیم بر LVEDV محاسبه شد.

مرگ و میر یا بستری به دلیل نارسایی قلبی دیده نشد. مشخصات دموگرافیک و ریسک فاکتورهای قلبی عروقی جمعیت مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ آورده شده است. LVEF در انتهای درمان به طور قابل توجهی ( $p < 0.001$ ) نسبت به شروع درمان کاهش یافته بود. هم چنین LA diameter، LVESV، LVEDV و E/e' ratio به طور معنی داری نسبت به قبل از کموتراپی افزایش و E/A ratio و velocity e' به طور معناداری کاهش نشان دادند. هر چند تغییر در S/D ratio و A reversal velocity قبل و بعد از کموتراپی تغییر قابل توجهی نشان نداد (نمودار شماره ۲). TnI و CK-MB یک ماه پس از شروع کموتراپی اندازه گیری شدند. افزایش TnI به بیش از ۰/۰۱ نانوگرم در میلی لیتر در ۱۷ بیمار و افزایش TnI به بیش از سه برابر حد بالای نرمال (بیش از ۰/۱۲ نانوگرم در میلی لیتر)

نمودار شماره ۱: مشخصات جمعیتی و ریسک فاکتورهای قلبی عروقی جمعیت تحت مطالعه

انحراف معیار $\pm$ میانگین	
۱۲/۳۹ $\pm$ ۴۷/۰۶	سن
	جنس
(۱۱/۴) ۴	مرد (تعداد (درصد))
(۸/۶) ۳۱	زن (تعداد (درصد))
(۱۱/۴) ۴	هایپرتنسیون
(۱۴/۳) ۵	دیابتیک
(۸/۶) ۳	هایپرلیپیدمیک
۱۲/۳۹ $\pm$ ۴۷/۰۵	سن (سال)
۰/۱۳ $\pm$ ۱/۷۲	BSA (m <sup>2</sup> )
	نوع کانسر
(۸۵/۷) ۳۰	پستان
(۲/۹) ۱	تومور ویلمز
(۲/۹) ۱	تومور ریه
(۲/۹) ۱	سارکوم استخوان
(۵/۷) ۲	لنفوم هوچکین
۸/۴۷ $\pm$ ۱۰۳/۵۳	دوز دوکسوروبیسین هر ۲۸-۲۱ روز (mg)
۲۱/۷۶ $\pm$ ۳۶۶/۶۹	BSA (mg/m <sup>2</sup> ) دوز جمعی دوکسوروبیسین
۶۲/۶۱ $\pm$ ۹۷۳/۳۳	دوز سیکلوفسفامید هر ۲۸-۲۱ روز (mg)
۲۰۹/۷۸ $\pm$ ۳۴۵۱/۶۷	BSA دوز جمعی سیکلوفسفامید (mg/m <sup>2</sup> )

BSA: سطح بدن، mg: میلی گرم، m<sup>2</sup>: مترمربع

استفاده از SPSS/PASW (Predictive Analytics Software) Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد و p value کم تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. برآورد حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی انجام شد (۵).

## یافته ها

از ۵۱ بیمار کاندید درمان با آنتراسیکلین ها که بین سال های ۹۴-۹۲ به مجتمع طبوبی مراجعه کردند، ۳۵ بیمار دارای کرایتریای ورود بودند و ۱۶ بیمار از مطالعه خارج شدند. ۴ مرد و ۳۱ زن وارد مطالعه شدند. سن متوسط بیماران  $12/39 \pm 47/06$  سال بود. ۴ بیمار دچار هایپرتنشن، ۵ بیمار مبتلا به دیابت و ۳ بیمار دارای هایپرلیپیدمی بودند. از بین این بیماران، ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان بودند که doxorubicin و cyclophosphamide دریافت کردند، ۱ بیمار مبتلا به تومور ویلمز بود که doxorubicin، dactinomycin، vincristine و cyclophosphamide دریافت کرد، ۱ بیمار مبتلا به تومور ریه بود که doxorubicin و cyclophosphamide دریافت کرد. ۱ بیمار مبتلا به سارکوم استخوان بود که cisplatin و doxorubicin دریافت کرد و ۲ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین بودند و کموتراپی R-CHOP که شامل vincristine، cyclophosphamide، doxorubicin و rituximab و پردنیزولون بود را دریافت کردند. هیچ کدام از بیماران Trastazumab و رادیوتراپی را در خلال پیگیری شش ماهه دریافت نکردند. بیمارانی که مناسب Trastazumab و رادیوتراپی بودند، آن ها را تنها پس از تکمیل مطالعه دریافت کردند. در انتهای زمان پیگیری، هیچ مورد

نمودار شماره ۲: مشخصات اکوکاردیوگرافیک کارکرد سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ قبل و بعد از شیمی درمانی در جمعیت تحت مطالعه

LVEDV (cm <sup>3</sup> )	LVESV (cm <sup>3</sup> )	LA (cm)	EF%	E/A	S/D	AR (m/s)	e' average (cm/s)	E/e'
۸۷/۵۰ $\pm$ ۲۱/۳۹	۳۰/۴۶ $\pm$ ۹/۳۵	۳/۲۸ $\pm$ ۰/۳۸	۵۹/۶۱ $\pm$ ۵/۷۰	۱/۰۹ $\pm$ ۰/۳۳	۱/۴۱ $\pm$ ۰/۳۷	۰/۴۰ $\pm$ ۰/۰۸	۱۲/۸۸ $\pm$ ۳/۳۲	۶/۴۰ $\pm$ ۱/۲۱
۹۴/۱۵ $\pm$ ۲۰/۱۳	۴۸ $\pm$ ۱۵/۷۷	۳/۴۲ $\pm$ ۰/۳۵	۴۶/۳۱ $\pm$ ۷/۰۴	۰/۹۸ $\pm$ ۰/۳۰	۱/۴۲ $\pm$ ۰/۳۶	۰/۴۱ $\pm$ ۰/۰۸	۱۰/۶۵ $\pm$ ۳/۳۴	۷/۳۹ $\pm$ ۲/۰۰
۶/۶۵ $\pm$ ۱۵/۵۷ (۷/۶٪)	۱۷/۵۳ $\pm$ ۱۲/۰۹ (۱۵/۷٪)	۰/۱۴ $\pm$ ۰/۱۷ (۶/۴۶٪)	-۱۳/۳۰ $\pm$ ۳/۳۸ (۲۲٪)	-۰/۱ $\pm$ ۰/۲۴ (۹/۱٪)	۰/۰۱ $\pm$ ۰/۴۴ (۰/۷٪)	۰/۰۱ $\pm$ ۰/۰۹ (۱/۱۱٪)	-۲/۲۲ $\pm$ ۳/۱۶ (۱۷٪)	۰/۹۹ $\pm$ ۱/۴۴ (۱۵٪)
۰/۰۲۲	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۵	< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۷	۰/۸۴۹	۰/۳۹۸	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۲

نارسایی بطن چپ دارد، مناسب ترین زمان نمونه گیری خون، نامشخص می باشد (۳).

در سال ۲۰۱۵، Tan و همکاران، ۲۹ بیمار مبتلا به کانسر پستان بالای ۱۸ سال تازه تشخیص داده شده که تحت درمان با آنتراسیکلین و trastuzumab بودند را قبل، در انتها و ۲۴/۷ ماه پس از کموتراپی با اکوکاردیوگرافی تحت مانیتورینگ قرار دادند. حجم بطن چپ، کسر تخلیه بطن چپ و پیک گلوبال سیستولیک طولی strain rate و strain در نماهای آپیکال two chamber و four chamber اندازه گیری شدند. حجم های انتهای دیاستول و انتهای سیستول بطن چپ در انتهای درمان به طور معناداری نسبت به مقادیر ابتدایی افزایش یافته و در دوران پیگیری بهبود نیافتند. کسر تخلیه بطن چپ، strain rate و strain در انتهای درمان به طور معناداری نسبت به مقادیر ابتدایی کاهش یافته و در دوران پیگیری کاهش یافته باقی ماندند که نشانگر آسیب زمینه ای دیررس می باشد (۵). در سال ۲۰۱۲، Stoodley و همکاران ۵۲ زن مبتلا به سرطان پستان را یک هفته قبل و بعد از کموتراپی با اکوکاردیوگرافی تحت ارزیابی قرار دادند. اکوی داپلر، داپلر بافتی و Two-dimensional speckle tracking echocardiography برای اندازه گیری کارکرد دیاستولیک مورد استفاده قرار گرفتند. تغییر کارکرد دیاستولیک بلافاصله پس از دادن دوزهای درمانی آنتراسیکلین دیده شد. هم چنین، تغییر در کارکرد دیاستولیک با کاهش کارکرد سیستولیک همراهی داشته است (۴).

در سال ۲۰۰۵، Sophie Tassan-Mangina و همکاران اثرات کوتاه و دراز مدت کموتراپی با آنتراسیکلین ها را در ۲۰ بیمار که ۱۶ نفر آن ها تحت پیگیری کامل قرار گرفتند، مورد بررسی قرار دادند. این بیماران قبل، ۱-۳ ماه و ۳/۵ ± ۰/۶ سال پس از کموتراپی تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. آن ها داپلر بافتی را در آنولوس میترال، سگمان های بازال دیواره های خلفی و طرفی بطن چپ، سرعت پیک سیستولیک، ابتدا و انتهای

در ۳ بیمار دیده شد. هم چنین افزایش CK-MB به بیش از ۲۵ IU/ml در دو بیمار دیده شد. مجدداً افرادی که پس از کموتراپی کسر تخلیه بطن چپ کم تر از ۵۰ درصد داشتند، با آن هایی که کسر تخلیه بطن چپ بالاتر از ۵۰ درصد داشتند، از نظر سطح تروپونین مقایسه شدند. سطح تروپونین در گروه اول ۰/۲۳ نانوگرم در میلی لیتر و در گروه دوم ۰/۰۷ نانوگرم در میلی لیتر بود (p: ۰/۱۹۴). هم چنین افرادی که پس از کموتراپی e' velocity کم تر از ۸ سانتی متر در ثانیه داشتند، با آن هایی که e' velocity بالاتر از ۸ سانتی متر در ثانیه داشتند، از نظر سطح تروپونین مقایسه شدند. سطح تروپونین در گروه اول، ۰/۳۲ نانوگرم در میلی لیتر و در گروه دوم، ۰/۰۹ نانوگرم در میلی لیتر بود (p: ۰/۱۰۶) ولی این اختلافات از نظر آماری معنی دار نشد.

## بحث

ما در این مطالعه نشان دادیم استفاده از آنتراسیکلین ها در بیماران کانسری به طور قابل توجهی با اختلال در مارکرهای کارکرد سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ همراه می باشد. به نظر می رسد که مرگ میوسیت ها، مکانیسم احتمالی آسیب قلبی آنتراسیکلین ها باشد که سبب سطوح افزایش یافته تروپونین سرمی به دنبال مصرف آنتراسیکلین ها می گردد. مکانیسم های دیگر شامل سارکوپنی سلولی، سرکوب تظاهر چندین فاکتور نسخه برداری قلبی و تخریب میوفیلاننت titin می باشد. آسیب قلبی با کاهش کسر تخلیه بطن چپ تعیین می گردد که با اکوکاردیوگرافی یا سایر روش ها اندازه گیری می شود. توکسیستی قلبی شامل کاهش بیش از ۵ درصد کسر تخلیه بطن چپ به کم تر از ۵۵ درصد که با علائم نارسایی قلبی همراه باشد یا کاهش بیش از ۱۰ درصد کسر تخلیه بطن چپ به کم تر از ۵۵ درصد در بیماران بدون علامت می باشد. بیومارکرها غالباً برای تشخیص مراحل اولیه کاردیوتوکسیستی استفاده می شوند. اگرچه پیک و مدت افزایش تروپونین مطابقت بالایی با شدت

ما TnI و CK-MB را یک ماه پس از شروع کموتراپی اندازه‌گیری کردیم. مطالعات قبلی نشان دادند که سطوح افزایش یافته TnI یک ماه پس از هر دوز کموتراپی، نشانگر بیماران دارای ریسک بالا می‌باشد. در مطالعه ما، افرادی که پس از کموتراپی دچار اختلال سیستولیک (LVEF کم‌تر از ۵۰ درصد) یا اختلال دیاستولیک بطن چپ (e' velocity کم‌تر از ۸ سانتی متر در ثانیه) بودند، نسبت به سایرین سطوح بالاتری از TnI را یک ماه پس از کموتراپی نشان دادند. هرچند این اختلاف از نظر آماری معنا دار نبود. فقدان معناداری ممکن است به دلیل تعداد کم این بیماران باشد.

محدودیت اصلی این مطالعه، تعداد کم بیماران و مدت کوتاه پیگیری می‌باشد. هیچ کدام از بیماران در انتهای دوران پیگیری فوت نشدند یا به دلیل نارسایی قلبی بستری نگردیدند که ممکن است به دلیل تعداد کم بیماران باشد. هم‌چنین محدودیت دیگر این مطالعه، فقدان گروه کنترل می‌باشد. البته فقدان گروه کنترل با توجه به این که مطالعه مداخله‌ای قبل و بعد بود و هر بیمار در انتهای دوره درمان با خودش مقایسه شد، قابل توجیه می‌باشد. به نظر می‌رسد درمان با آنتراسیکلین‌ها، علاوه بر تاثیر روی کارکرد سیستولیک، سبب اختلال در کارکرد دیاستولیک بطن چپ نیز می‌گردد و بنابراین ممکن است بتوان از این متغیرها برای تعیین زودرس نارسایی قلبی در بیماران پر خطر استفاده کرد.

## سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دستیاری آقای دکتر محسن فقیهی‌نیا می‌باشد.

## References

- Rosenberg S, DePinho R, Weinberg R, Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Crozier JA, Swaika A, Moreno-Aspitia A, Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. World J Clin Oncol 2014; 5(3): 529-538.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al.

دیاستول و زمان رلاکسیشن ایزوولمیک اندازه‌گیری کردند. بلافاصله پس از کموتراپی، تغییراتی در کارکرد دیاستولیک با کاهش سرعت پیک موج E میترا و e' داپلر بافتی دیده شد. در انتهای دوره، تغییرات دیاستولیک افزایش یافت و با تغییر در کارکرد دیاستولیک همراه بود (۱۰). در این مطالعات، بررسی فلوی وریدهای ریوی، دیامتر دهلیز چپ و نسبت E/e' انجام نشد. در واقع ارتباط قابل توجهی بین remodeling دهلیز چپ و ایندکس‌های اکوکاردیوگرافیک کارکرد دیاستولیک بطن چپ وجود دارد. e' velocity که با پالس داپلر تعیین می‌گردد، پارامتر حساس‌تری برای تعیین رلاکسیشن غیرطبیعی میوکارڈ می‌باشد. نسبت E/e' نقش مهمی در تخمین فشار پرشدگی دارد. در واقع یک نسبت E/e' سیٹوم کم‌تر از ۸، معمولاً با فشارهای پرشدگی نرمال بطن چپ همراهی دارد، اگرچه یک نسبت بیش‌تر از ۱۵ همراه با فشارهای پرشدگی بالا می‌باشد (۱۱). کاهش زودرس در e' velocity آنولوس میترا که در خلال درمان و چندین سال بعد کاهش یافته باقی می‌ماند، در بیماران دریافت‌کننده آنتراسیکلین‌ها گزارش شده است. به نظر می‌رسد که تغییر در e' velocity هتروژن بوده باشد که نشانگر اختلاف در استرس رژیونال، آپوتوز یا فیروز می‌باشد (۱۲). در مطالعه ما، معیارهای کارکرد سیستولیک شامل کسر تخلیه بطن چپ، LVEDV و LVESV پس از کموتراپی به طور معناداری کاهش یافتند. هم‌چنین، بیماران ما اختلال قابل توجهی در مارکرهای کارکرد دیاستولیک شامل افزایش در دیامتر دهلیز چپ و افزایش در نسبت E/e' و کاهش قابل توجه در e' velocity را یک ماه پس از کموتراپی نشان دادند.

- Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(3): 213-220.
4. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(3): 228-234.
  5. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(5): 509-514.
  6. Pfeffer B, Tziros C, Katz RJ. Current concepts of anthracycline cardiotoxicity: Pathogenesis, diagnosis and prevention. *Br J Cardiol* 2009; 16(2): 85-89.
  7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2571.
  8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S62-S9.
  9. Arnett DK, Jacobs DR, Luepker RV, Blackburn H, Armstrong C, Claas SA. Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use The Minnesota Heart Survey, 1980–1982 to 2000–2002. *Circulation* 2005; 112(25): 3884-3891.
  10. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin 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): 141-146.
  11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-133.
  12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(9): 911-939.