الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

" التقييم الصدوي لوظيفة البطين الأيسر الإجمالية عند الأطفال الطبيعيين والأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي والأطفال المعالجين بالأنتراسكلينات"

" Echocardiographic assessment of global left ventricular function in normal children , children with dilated cardiomyopathy and children were treated with anthracyclines"

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في طب الأمراض القلبية عند الأطفال

بإشراف
الأستاذة الدكتورة
هيام محمود

برئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد طالب الدراسات العليا
د. عباس عبد القادر الراعي

م 2016

كلمة شكر

في بداية هذه الصفحات أود أن أخص بجزيل الشكر والامتنان
الأستاذة الدكتورة **هيام محمود**
التي تكرمت لطفاً بالإشراف على هذا البحث فأفادتني علماً وخلقاً وكانت خير سندٍ و معينٍ لإنجاز هذا العمل بهذه الصورة.

كما أتوجه بفائق الشكر إلى الأستاذ الدكتور **سمير سرور** الذي كان له كبير الفضل فيما أنا عليه الآن و للاهتمام الذي أبداه تجاه هذه الرسالة من جهة و تجاهي من جهة أخرى خلال سنوات دراستي .

وكذلك أتوجه بجزيل الشكر والامتنان للدكتور المحب **أسد ابراهيم** للوقت والاهتمام الذي منحني إياه لإغناء هذا البحث

أخيرا"، أود أن أشكر **مستشفى الأطفال** على التجربة التعليمية البارزة التي قدمتها لي خلال سنوات اختصاصي

ولا أنسى بالشكر صديقي وأخي الغالي الدكتور **عصام البارودي** الذي كان له كبير الفضل بالدراسة الإحصائية لهذا البحث

ولا يسعني أيضاً إلا أن أتوجه بكبير الشكر لأختي الغالية المهندسة **رشا الراعي** وأختي الغالية المهندسة **بشرى عنقة** على عظيم مساهمتهما في القسم الكتابي والفني لهذا البحث

إهداء

جلُّ ما ينتابُني وأنا أخطُّ هذه الكلماتِ المتواضعةِ هو خالصُ التقديرِ و التبجيلِ لوالدينِ كريمينِ بذلا نفسيهما في سبيلِ سعادتِنا ، فكانا أساسَ نجاحِنا و جذوتَه و إليهِما يُنسب .

أضعُ بين يديهما هذا العملَ الذي لا يرقى إلى فيضِ عطائِهما ، عساه يخففَ عناءَ رحلةِ عمرٍ أفنياهُ لأجلِنا ويدخلَ البهجةَ إلى قلبيهما، حفظَهما الله و أدامَهما تاجاً فوقَ رؤوسِنا.

والدي و والدتي العزيزين

إلى الإنسانةِ الرقيقةِ الغاليةِ على قلبي التي منحتني أسمى معاني الحبِ و الإخلاصِ ، فكانت خيرَ زوجةٍ و أمّ ، أهديها نجاحي عنواناً لخالصِ حبّي و تقديري ، سائلاً اللهَ أن يحفظَها ويحميها و يكتبَ لنا السعادةَ والخيرَ في قادمِ الأيّام .

حبيبتي بتول

إلى الروحِ النّقيةِ والنّعمةِ المباركةِ والأمانةِ الغاليةِ التي منَّ اللهُ بها علينا من جودِه وكرمِه ، أهديه رسالتي عساها تكونَ حافزاً وملهماً له إلى دربِ التفوّقِ والنجاح .

ولدي الغالي

إلى أخواتي الغالياتِ الحبيباتِ اللاتي منحنَني كلَّ المحبةِ و الحنان ، لا يسعني إلّا أن أتقدّمَ إليهنّ بهذا النجاحِ عساهُ يردَّ جزءاً ضئيلاً من كبيرِ ما قدّمنَه لي من طيِّبِ الجميلِ و المعروف .

رامية رندة رشا

مخطط البحث :

القسم النظري :

1_التشريح الفيزيولوجي للبطين الأيسر .

2_الدورة القلبية : 2_1 الانقباض البطيني . 2_2 الانبساط البطيني .

3_ تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر:

3_1 قصور القلب الانقباضي والتغيرات البطينية والتبدلات الهيموديناميكية .

3_2 طرق تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بواسطة الإيكو .

3_2_1 الطرق المعتمدة على تغيرات أبعاد البطين أثناء الانقباض بواسطة M-mode و2D .

3_2_2 الطرق المعتمدة على دراسة الجريان الدموي بالدوبلر .

4_ تقييم الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر:

4_1 قصور القلب الانبساطي والتغيرات البطينية والتبدلات الهيموديناميكية .

4_2 طرق تقييم الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر بواسطة الإيكو .

4_2_1 دراسة الجريان عبر التاجي .

4_2_2 دراسة الجريان عبر الأوردة الرئوية .

4_2_3 قياس أبعاد وحجم الأذينة اليسرى .

5_ تقييم الوظيفة البطينية اليسرى عند مرضى الاعتلال التوسعي ودور MPI .

6_ لمحة عن اعتلال العضلة القلبية المحرض بالمعالجة الكيماوية بالأنتراسيكلينات :

7_ تقييم الوظيفة البطينية اليسرى عند المرضى المعالجين بالأنتراسيكلينات ودور MPI .

القسم العملي :

المرحلة الأولى : مقارنة قياسات الوظيفة الإجمالية (MPI) و الانقباضية (FS ، EF) في تقييم الوظيفة البطينية عند مرضى الاعتلال التوسعي وعلاقة هذه القياسات بالحالة السريرية .

المرحلة الثانية : مقارنة قياسات الوظيفة الإجمالية (MPI) و الانقباضية (FS ، EF) في تقييم الوظيفة البطينية عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين وعلاقة هذه القياسات بجرعة الدوكسوروبيسين .

مقدمة :

يعتبر تقييم وظيفة البطين الأيسر جزءاً أساسياً لا غنى عنه من أجل تشخيص الآفات القلبية عند الأطفال الولادية منها والمكتسبة . ويعتبر الإيكو القلبي والقياسات الخاصة به الطريقة الأفضل من الناحية العملية لتقييم الوظيفة البطينية نظراً لما يتمتع به من سهولة في الاستخدام والمصداقية فضلاً عن كونه إجراء غير غازٍ . في الممارسة السريرية عادةً ما يتم الاعتماد على قياس نسبة تقاصر الليف العضلي FS وقياس الجزء المقذوف EF لتقييم الوظيفة البطينية اليسرى ، إلا أن هذه الطرق تحمل في طياتها العديد من السلبيات التي تقود في عديد من الحالات إلى قياسات خاطئة وذلك نظراً لتأثرها بعدة عوامل كالشكل الهندسي للبطين الأيسر والعمر ومعدل ضربات القلب وحالة الحمل القلبي و اضطرابات النقل الأذيني البطيني. من هنا كانت أهمية مشعر أداء العضلة القلبية (Myocardial Performance Index MPI) والذي يدعى أيضاً Tei index نسبةً للعالم الذي أوجده.

يعتبر مشعر Tei index (MPI) الذي تم إيجاده من قبل Tei Chuma عام 1995 ، يعتبر طريقة جديرة بالثقة لتقييم أداء البطين الأيسر الإجمالي (الانقباضي والانبساطي) تفوق الطرق التقليدية لتقييم وظيفة البطين الأيسر ، كما أنه يتمتع بأهمية في تحديد الإنذار في العديد من الأمراض القلبية عند الأطفال. انطلاقاً من ذلك سيتم في هذا البحث دراسة دور MPI في تقييم الوظيفة البطينية اليسرى عند كل من مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي ، ومرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد المعالجين بالدوكسوروبيسين ، ومقارنته بالطرق التقليدية.

لكن في البداية لا بد من التعرف على بعض النقاط الأساسية في تشريح البطين الأيسر ، وأهم الأسس الفيزيولوجية لكل من الانقباض والانبساط، ومن ثم التعرف على طرق قياس الوظيفة البطينية اليسرى الانقباضية منها والانبساطية باستخدام الإيكو والطريقة المعيارية الدقيقة لقياس كل منها ، لجعل مقدار الخطأ في القياس من شخص لآخر في الحد الأدنى ، وكذلك ستتم مناقشة الإيجابيات والسلبيات ومصادر الخطأ المتعلقة بكل طريقة للقياس.

1_ البنية الهندسية والتشريحية للبطين الأيسر :

يشغل البطين الأيسر القسم الأيسر الخلفي من القلب ، ويتكون من قسمين : الجدار الحر للبطين الأيسر ، والحجاب بين البطينين .

1_1 جوف البطين الأيسر:

بالمقطع العرضي يأخذ جوف البطين الأيسر شكلاً دائرياً ، بينما بالمقطع الطولي يأخذ شكلاً إسفينياً . أما من الناحية الفراغية (ثلاثية الأبعاد) فللبطين الأيسر شكل بيضوي مبتور من الأعلى ، هذا الشكل الفراغي الطبيعي يجعل من استهلاك الطاقة الإجمالي أثناء الانقباض والانبساط بالحد الأدنى ، في حين أن الشكل المخروطي (كما في الاعتلال الضخامي) يجعل استهلاك الطاقة بالحد الأدنى أثناء الانقباض فقط ويزيد الطاقة المستهلكة أثناء الانبساط ، بينما الشكل الكروي لجوف البطين الأيسر (كما في الاعتلال التوسعي) يجعل استهلاك الطاقة بالحد الأدني أثناء الانبساط فقط ويزيد الطاقة المستهلكة أثناء الانقباض.

1_2 جدار البطين الأيسر :

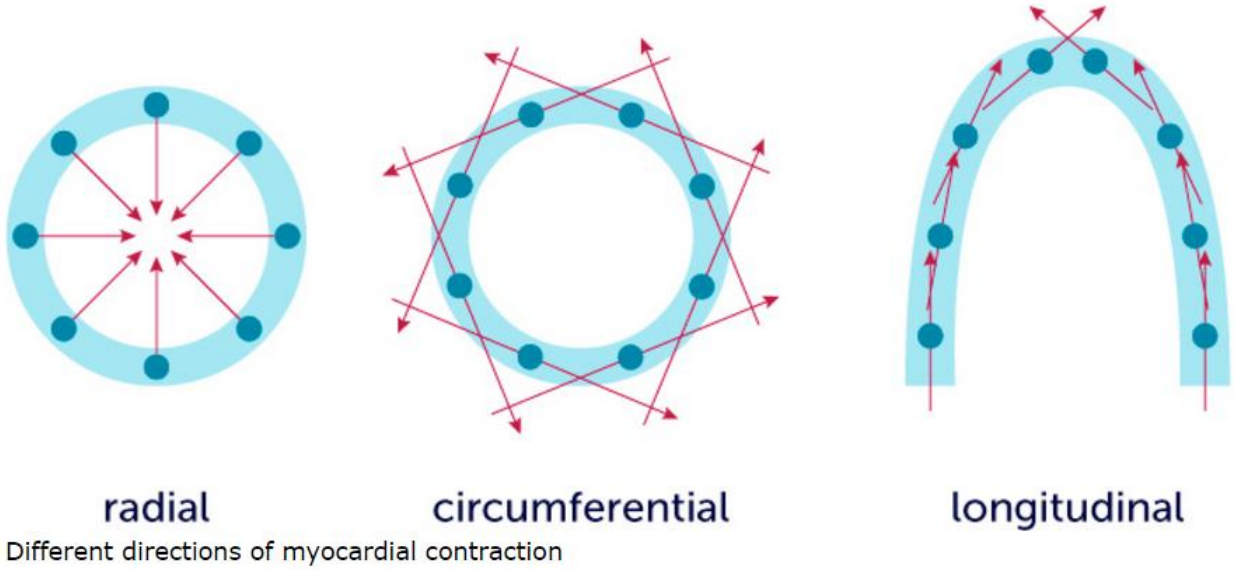
يتكون جدار البطين الأيسر من حزم عضلية تأخذ مساراً حلزونياً تمتد من القمة إلى القاعدة وتشكل عدة طبقات تتداخل مع بعضها لتشكل شبكة معقدة ثلاثية الأبعاد من الألياف في اتجاهات ومستويات مختلفة ، فالألياف تحت التامور تكون طولية مع انحراف يساري ، تتحول بشكل تدريجي إلى دائرية في منتصف الجدار ، لتصبح طولية مع انحراف يميني في الطبقة تحت الشغاف .

هذه البنية المميزة لجدار البطين تجعل من الانقباض حركة التوائية تعمل على عصر الدم داخل البطين لتقذفه عبر الأبهر ، كما تجعل من الانبساط حركة دوامية تسحب الدم من الأذينة إلى داخل البطين . بالإضافة لذلك هناك خاصية مهمة للعضلة القلبية تدعى cross – fiber shortening حيث أن تداخل الألياف وضغطها على بعضها البعض أثناء الانقباض يؤدي إلى تضخيم تقاصر الليف العضلي ، فالليف العضلي يتقاصر أثناء الانقباض بنسبة 15 % فقط يؤدي إلى تسمك في الجدار البطيني بمقدار 35–40 % ، يؤدي بدوره إلى قذف 55–60 %من حجم الدم في البطين في كل انقباض .

الانقباض البطيني عبارة عن حركة من ثلاث مكونات :

حركة قطرية radial ، حركة دورانية circumferential ، حركة طولانية longitudinal .

البطين أثناء الانقباض لا يتحرك بشكل عرضي فقط (قطري) وإنما بشكل طولاني ودوراني أيضا ، واجتماع هذه الحركات مع بعضها هو المسؤول عن وظيفة انقباضية وانبساطية طبيعية . (1)(2)



Different directions of myocardial contraction

2_ الدورة القلبية :

بالتعريف هي مجموعة الأحداث التي تتم في القلب خلال ضربة قلبية واحدة . اصطلاحاً : تبدأ الدورة القلبية مع بدء الانقباض البطيني . ترتبط الأحداث الميكانيكية التي تتم في القلب بالفعالية الكهربائية القلبية بشكل وثيق بما يعرف بالتوافق الكهربائي الميكانيكي .

مايهمنا في الدورة القلبية في بحثنا هو الانقباض البطيني والاسترخاء البطيني وسيتم مناقشتها بالتفصيل (4)(3).

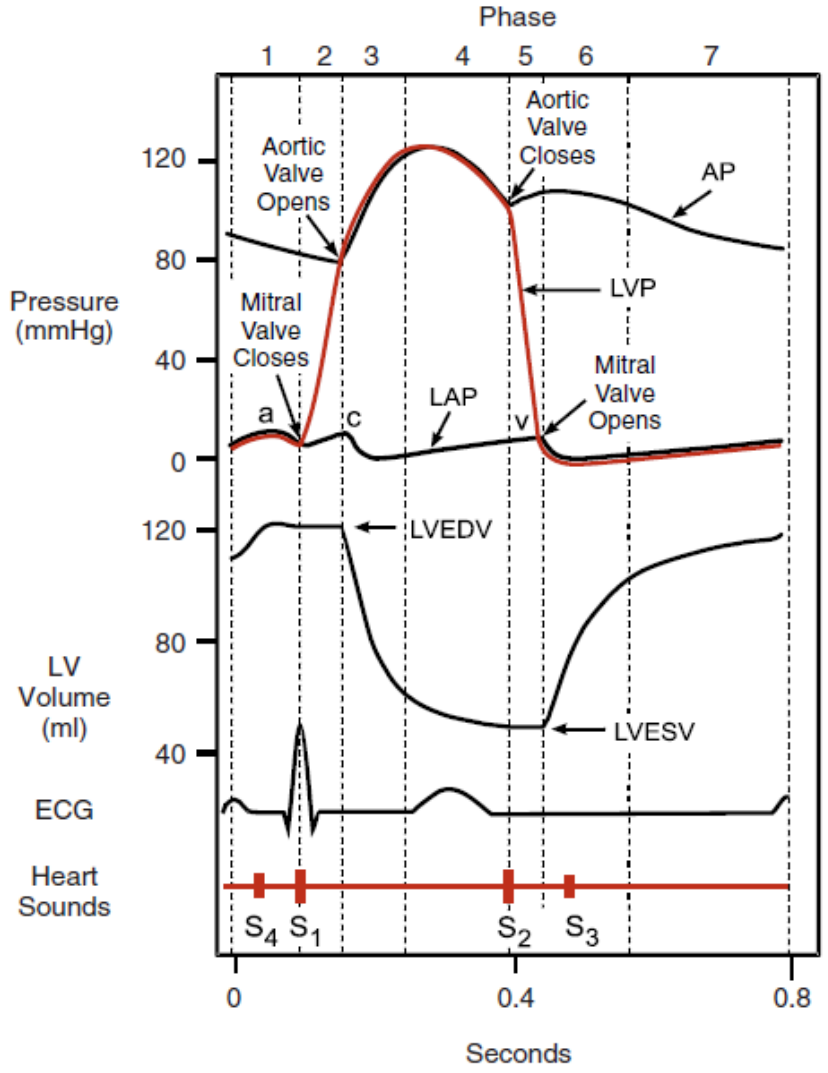


FIGURE 4-2 Cardiac cycle. The seven phases of the cardiac cycle are (*1*) atrial systole; (*2*) isovolumetric contraction; (*3*) rapid ejection; (*4*) reduced ejection; (*5*), isovolumetric relaxation; (*6*) rapid filling; and (*7*) reduced filling. *LV* , left ventricle; *ECG*, electrocardiogram; *a*, a-wave; *c*, c-wave; *v*, v-wave; *AP*, aortic pressure; *LVP*, left ventricular pressure; *LAP*, left atrial pressure; *LVEDV*, left ventricular end-diastolic volume; *LVESV*, left ventricular end-systolic volume, S_1-S_4, four heart sounds.

2_1 الانقباض البطيني :

يبدأ الانقباض البطيني مع ذروة الموجة R على مخطط القلب الكهربائي .

يقسم الانقباض البطيني إلى ثلاثة أطوار :

1_ طور الانقباض سوي الحجوم IVCT :

في هذا الطور يرتفع الضغط البطيني فجأة لحظة بدء الانقباض البطيني مؤديا إلى انغلاق الدسام التاجي ، ويصبح البطين حجرة مغلقة لأن الصمام الأبهري يكون لا يزال مغلقاً .

لا يحدث في هذا الطور تقاصر للألياف العضلية القلبية وإنما يزداد توترها فقط ، وهكذا يبقى الحجم البطيني ثابتاً ولا يحدث ضخ للدم .

2_ طور الانقذاف السريع :

تتقاصر الألياف العضلية البطينية مما يؤدي إلى تناقص حجم الجوف البطيني و ارتفاع الضغط فيه ، و ينفتح الدسام الأبهري ويتدفق معظم الدم من البطين إلى الأبهر بسبب ممال الضغط العالي .

3_ طور الانقذاف البطيء :

يستمر تدفق الدم عبر الدسام الأبهري ولكن بسرعة أقل من السابق ، ويبقى الضغط البطيني أعلى من الأبهر ، لينتهي التقلص بشكل مفاجئ وينتهي هذا الطور مع انغلاق الدسام الأبهري بسبب ارتفاع الضغط بالأبهر أكثر من البطين .(3)(4)

المبادئ الفيزيوجية للانقباض البطيني *:*

في البداية يجب التمييز بين القلوصية contractility وهي قابلية العضلة القلبية للانقباض ، وبين الانقباض contraction .إذ أن معظم قياسات الوظيفة الانقباضية التقليدية تعبر عن انقباض البطين (والذي يتأثر بالعديد من المتغيرات ولا يمثل بالتالي الوظيفة البطينية الحقيقية) بينما لا تعبر عن القلوصية التي تمثل الوظيفة الحقيقية للبطين.

مثال للتوضيح :

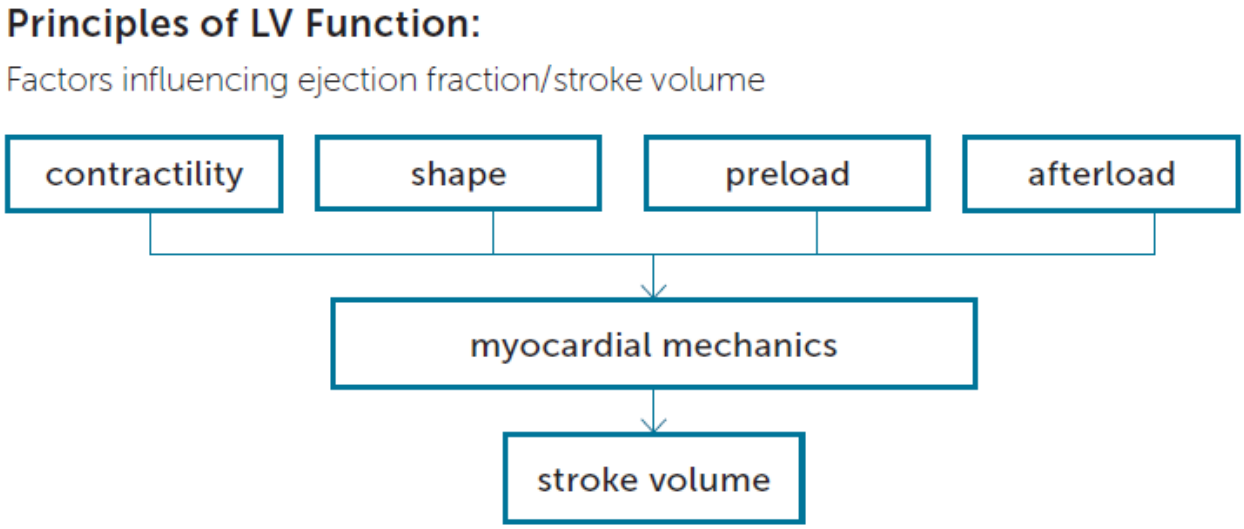
في الحالات التي تترافق مع نقص الحمل القبلي بسبب نقص الحجم الدموي عند شخص قلبه طبيعي يكون الجزء المقذوف أثناء الانقباض ناقصاً (الانقباض منخفض) على الرغم من أن القلوصية طبيعية (القلب سوي تشريحيا ووظيفيا).

بينما في حالة اعتلال العضلة القلبية التوسعي (العضلة القلبية مريضة) ، قد يكون الجزء المقذوف المقاس مرتفع نسبياً(الانقباض مرتفع)، على الرغم من أن القلوصية متدهورة .

يتأثر الانقباض بالعديد من العوامل : القلوصية نفسها contractility، الحمل القبلي ، الحمل البعدي ، معدل ضربات القلب ،الشكل الهندسي للبطين الأيسر.

كل هذه العوامل التي تؤثر على الانقباض البطيني contraction تؤثر بدورها على حجم الضربة والحصيل القلبي وبالتالي على قياس وتقييم الوظيفة البطينية. (3)(4)

محددات حجم الضربة :



الحمل القبلي Preload :

هو حمل الدم الموجود في نهاية الانبساط قبل بدء الانقباض مباشرة . يتم التعبير عن الحمل القبلي بواسطة الحجم أو الضغط بنهاية الانبساط البطيني .

قاعدة فرانك ستارلينغ التي تحكم الحمل القبلي تقول : إن هناك حداً أعظمياً للحمل القبلي كلما ازداد الحمل القبلي دون هذا الحد كلما ازدادت القوة الانقباضية للبطين ، فزيادة الحمل القبلي تزيد أداء البطين وحجم الضربة ، ونقصه يؤدي إلى نقص حجم الضربة و EF ، هذا الأمر يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند تقييم وظيفة البطين بالاعتماد على تغيرات الحجوم مثل EF و FS .

أمثلة على زيادة الحمل القبلي : قصور التاجي ، قصور الأبهري ، VSD ، PDA . (5)(6)

الحمل البعدي After load :

يعبر عنه على الليف العضلي المعزول بأنه مقاومة الليف العضلي للتقاصر بعيد بدء الانقباض ، بينما في القلب الحي النابض هو المقاومة التي يضخ البطين الأيسر الدم ضدها لحظة بداية الانقباض أو هو التوتر الجداري wall stress .(7)

يحكم الحمل البعدي قانون لابلاس الذي يقول بأن التوتر الجداري (الحمل البعدي) يتعلق بثلاث متغيرات : هي الضغط داخل جوف البطين ، أبعاد جوف البطين ، سماكة الجدار

$$wallstress = \frac{pressure \times radius}{2 \times wall\ thichness}$$

زيادة الحمل البعدي تؤدي إلى نقص تقاصر ألياف العضلة القلبية أثناء الانقباض وبالتالي نقص حجم الضربة لأن القدرة المولدة للضغط تصل إلى حدها الأقصى . وهذا يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند تفسير معظم قياسات الوظيفة الانقباضية المعتمدة على تغيرات الحجوم .

أمثلة على زيادة الحمل البعدي (تضيق الأبهر – تضيق برزخ الأبهر ارتفاع التوتر الشرياني). (5)(6)

: Heart Rate

هو عنصر هام محدد لأداء العضلة القلبية .

إن زيادة معدل ضربات القلب يؤدي إلى حد معين إلى زيادة قوة تقلص العضلة القلبية وبالتالي زيادة حجم الضربة ، وتدعى هذه الظاهرة force–frequency relation وتفسر بزيادة تركيز شوارد الكالسيوم في العضلة القلبية المتسرعة .(8)

لكن عندما يتسرع القلب بشكل كبير فوق حد معين تعود قوة التقلص للتناقص بسبب زيادة استهلاك الأوكسجين وعدم وجود فترة انبساط كافية لتروية الشرايين الإكليلية بالإضافة إلى نقص زمن الامتلاء البطيني. (5)(6)

: Intrinsic contractity

وهي قابلية العضلة القلبية للتقلص والتقاصر وإحداث قوة لدفع الدم بغض النظر عن العوامل السابقة . في الليف العضلي المعزول : زيادة القلوصية تعني تقاصر أسرع لليف العضلي القلبي مع مقدار تقاصر إجمالي

أكبر. العوامل التي تؤثر على القلوصية contractility هي البنية النسيجية للبطين الأيسر من حيث المحتوى من الألياف العضلية وبنية الليف العضلي ، فكل الحالات التي تترافق مع أذية على مستوى العضلة القلبية (الاحتشاء ، الالتهاب ، السموم ، و remodling المترافق مع االاعتلال التوسعي) كلها تؤثر على القلوصية .

كما تتأثر القلوصية بتركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلوي ، فعالية الجهاز الودي، الهرمونات ، والعوامل الدوائية . (5)(6)

في الحقيقة كل طرق قياس الوظيفة الانقباضية يفترض أن تقيم القلوصية ولكن كل هذه الطرق تتأثر بشكل أو بآخر بحالة الحمل القلبي ولا تعطي قياساً دقيقاً تماماً .

لذلك فإن قياس القلوصية الحقيقية مستحيل على أرض الواقع . والمعيار الذهبي لقياس القلوصية يكون بواسطة القثطرة القلبية وبتسجيل pressure – volume looping ، إلا أن ذلك يعتبر غير مجدي من الناحية العملية .(9)

2_2 الاسترخاء البطيني :

يبدأ الاسترخاء البطيني قبل انتهاء الموجة T على مخطط القلب الكهربائي ، ويقسم الاسترخاء إلى أربعة أطوار :

1_ طور الاسترخاء سوي الحجم IVRT :

يبدأ فجأة بعد نهاية الانقباض محدثاً انخفاضاً سريعاً في الضغط البطيني الذي يصبح أقل من الضغط الأبهري مما يؤدي إلى انغلاق الدسام الأبهري .

على الرغم من انخفاض الضغط البطيني في هذه المرحلة فإنه يبقى أعلى من ضغط الأذينة فيبقى الدسام التاجي مغلقاً .

لا يحدث ارتخاء في الألياف العضلية في هذا الطور وإنما ينقص توترها لذلك يبقى حجم جوف البطين ثابتاً.

2_ طور الامتلاء البطيني السريع :

يبدأ مع انفتاح الدسام التاجي بسبب هبوط ضغط البطين إلى قيمة أقل من ضغط الأذينة .

يزداد الحجم البطيني بسبب استرخاء الألياف العضلية البطينية ويمتلئ البطين بالدم بشكل سريع .

3_ طور السواء الانبساطي (diastasis) أو طور الامتلاء البطيني البطيء:

يستمر تدفق الدم من الأذينة إلى البطين ولكن يكون الجريان بالحدود الدنيا بسبب ارتفاع ضغط البطين الناتج عن امتلائه بالدم .

4_ طور الانقباض الأذيني :

تنقبض الأذينة لتدفع مزيدا من الدم إلى البطين لينتهي الانبساط البطيني مع انغلاق الدسام التاجي ويوافق ذروة الموجة R . (3)(4)

المبادئ الفيزيولوجية للانبساط البطيني :

يقسم الانبساط من الناحية الفيزيولوجية إلى مرحلتين :

1_ارتخاء البطين الأيسر :هي عملية فعالة (مستهلكة للطاقة) تبدأ مبكراً منذ وسط الانقباض وتمتد إلى ما بعد انفتاح الدسام التاجي وتنتهي عادة في بدء الانبساط وفي بعض الحالات المرضية تمتد حتى نهاية الانبساط .

تلعب دوراً فيزيولوجياً مهماً في آلية انغلاق الصمام الأبهري أثناء الانبساط وتسهل الإملاء الشرياني الإكليلي حيث يلعب هبوط ضغط البطين الأيسر وتوسعه الناتج عن الارتخاء دوراً أساسياً في الإملاء السريع الأولي في بدء الانبساط .

كلما كانت عملية الارتخاء سريعة وكاملة يكون الإملاء البطيني الحجمي الانبساطي سريعاً وسهلاً وبضغط منخفض في جوف البطين الأيسر .

عندما يكون الارتخاء جزئياً وبطيئاً فإنه يؤثر على كامل الانبساط بازدياد الضغط في جوف البطين الأيسر مما يسبب إعاقة لإتمام الإملاء البطيني .

2_ مطاوعة البطين الأيسر :

بالتعريف هي تمدد البطين الأيسر أثناء إملائه الانبساطي بشكل منفعل غير معتمد على الطاقة ، يرتفع الضغط ضمن جوف البطين الأيسر أثناء الانبساط بفعل الحجم الدموي ، هذا الارتفاع يبدأ ببطء ثم يصبح سريعاً وحاداً مع استمرار الامتلاء بالحجم الدموي مما يستدعي زيادة مطاوعة الألياف العضلية عن طريق تمددها لاستيعاب هذه الحجوم دون ارتفاع الضغط بنهاية الانبساط في جوف البطين الأيسر .

يمكن دراسة اضطرابات الاسترخاء والمطاوعة عن طريق دراسة مخطط الجريان التاجي ومخطط الجريان عبر الأوردة الرئوية بالإيكو دوبلر .(3)(4)

3_ تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بواسطة الإيكو :

3_1 قصور القلب الانقباضي :

لقصور القلب الانقباضي تعريفان :

تعريف فيزيولوجي مرضي : هو حالة مرضية يكون فيها هنالك خلل بوظيفة القلب مسؤولة عن فشله في ضخ الدم إلى المستوى الذي يلائم متطلبات استقلاب النسج .

تعريف سريري: هو متلازمة سريرية تنتج عن نقص الجزء المقذوف ejection fractionEF للبطين الأيسر. إلا أن التعريف السريري يعتبر قاصراً ، إذ أن الEF لاتعبر بشكل مطلق عن الوظيفة الانقباضية ، فعند نقصان الحمل القبلي أو زيادة الحمل البعدي تنقص قيمة EF بالرغم من أن وظيفة القلب سوية normal contractility (6).

التغيرات البطينية في قصور القلب الانقباضي remodling:

Systolic heart failure remodeling

- Usually eccentric hypertrophy
- Disproportionate increase in ventricular cavity size
- Increased ventricular mass
- Cavity/mass ratio increased
- Wall thickness—decreased or unchanged
- Increased wall stress
- Reduced ejection fraction
- Altered ventricular shape and geometry
- Frequent mechanical dyssynchrony with or without electrical dyssynchrony

في قصور القلب الانقباضي يتوسع البطين الأيسر ويصبح كروياً ، هذا التبدل مسؤول عن حدوث قصور ثانوي بالدسام التاجي ، كما يزداد القطر العرضي وبشكل أكبر من زيادة القطر الطولي مما يؤدي إلى تباعد العضلتين الحليميتين المتصلتين بوريقات الدسام التاجي مما يزيد شدة القصور مع بقاء بنية الدسام طبيعية . سماكة البطين الأيسر تبقى كما هي أو تنقص مقارنة بالأشخاص الطبيعيين ، ورغم ذلك تزداد كتلة البطين الأيسر .(10)(11)

يزداد قطر جوف البطين الأيسر بشكل هام وبالتالي يزداد التوتر الجداري للبطين الأيسر (الذي يعبر عن الحمل البعدي) وبالتالي يؤدي إلى نقص EF ، فالعلاقة بين التوتر الجداري و EF عكسية .

يزداد كل من حجم نهاية الانبساط وحجم نهاية الانقباض ، وتكون الزيادة أكبر بالنسبة لحجم نهاية الانقباض ، والذي يترافق مع نقص EF .

تتطور في قصور القلب الانقباضي ضخامة لامركزية في البطين الأيسر ، كما تزداد كتلته المقاسة ، لكن تكون نسبة الكتلة \الحجم ناقصة.

يضطرب التزامن في انقباض جدران البطين الأيسر ، وكذلك التزامن في الانبساط ، وقد يغيب في قسم من المرضى وخاصة الذين لديهم مركب QRS عريض كما في حصار الغصن الأيسر .(12)(13)

التغيرات الهيموديناميكية في قصور القلب الانقباضي :

إن الأساس الفيزيولوجي لسوء الوظيفة القلبية هنا هو نقص قلوصية البطين الأيسر(contractility).

ينقص حجم الضربة ، ويزداد حجم نهاية الانقباض وحجم نهاية الانبساط .

بدايةً يكون حجم الضربة مصاناً بآلية قانون فرانك ستارلينغ بسبب زيادة الحمل القبلي الممثل بحجم نهاية الانبساط (كلما ازداد الحمل القبلي كلما ازداد الانقباض).

توسع البطين الأيسر يترافق مع زيادة التوتر الجداري (حسب قانون لابلاس) والذي يعبر عن الحمل البعدي ، مما يؤدي إلى تفاقم تدهور وظيفة البطين الأيسر الانقباضية .

وبالتالي تكون النتائج الهيموديناميكية لقصور المضخة القلبية كالتالي : نقص حجم الضربة والحصيل القلبي وزيادة ضغط البطين الأيسر الانبساطي الذي ينعكس على الأذينة اليسرى و بالتالي زيادة الضغط فيها وبالأوردة الرئوية ، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة الضغط الشرياني الرئوي الذي يكون من النمط بعد الشعيري والذي يتحول مع إزمان قصور القلب إلى ارتفاع في المقاومة الوعائية الرئوية .

هذا النمط المختلط من فرط التوتر الرئوي يزيد الحمل البعدي على البطين الأيمن ويحرض تطور قصور قلب أيمن ، وبالتالي زيادة الضغط الوريدي الجهازي مع نتائجه الهيموديناميكية كضخامة الكبد والوذمات .(6)

3_2 طرق تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الايسر بالصدى القلبي :

الطريقة المثالية لتقييم وظيفة البطين الأيسر الانقباضية هي الطريقة التي تعبر عن القلوصية ، والأقل تأثراً بالمتغيرات التالية : الحمل القبلي و الحمل البعدي ، معدل ضربات القلب ، النظم القلبي ، الشكل الهندسي للبطين الأيسر.

تصنف إلى مجموعتين :

1_ الطرق التي تعتمد على قياس تغيرات أبعاد البطين الأيسر خلال الانقباض .

وهي : نسبة التقوصر العضلي FS ، نسبة الجزء المقذوف EF ، سرعة التقاصر الدائري لليف VCF ، نسبة التقاصر العضلي لمنتصف الجدار Mid-wall FS ، الانزياح القمي لحلقة التاجي أثناء الانقباض MAPSE .

2_ الطرق التي تعتمد على دراسة الجريان الدموي بواسطة الدوبلر القلبي :

وهي : مشعر الكفاءة الانقباضية للبطين الأيسر maximum dp/dt ، مشعر الكفاءة الإجمالية للبطين الأيسر MPI (Tei index) . (5)

ملاحظة 1 : سرعة التقاصر الدائري لليف VCF تعتمد على كلا الطريقتين السابقتين (تغيرات الأبعاد والدوبلر)

ملاحظة 2 : MPI هو المشعر الوحيد لقياس الوظيفة الإجمالية وستتم دراسته مع المشعرات الانقباضية .

3_2_1 الطرق التي تعتمد على تغيرات أبعاد البطين الأيسر خلال الانقباض :

تتميز هذه الطرق بشكل عام بأنها سهلة القياس بيد خبيرة بالإيكو ومجموعها يعطي فكرة دقيقة عن الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر .

ولكن لها العديد من السلبيات :

1_ حساسة ومتغيرة بتغير كل من الحمل القلبي القبلي (preload) والبعدي (afterload) .

على سبيل المثال : يؤدي زيادة العبء الانقباضي على البطين الأيسر (مثل تضيق الأبهر) إلى حساب خاطئ ومنخفض لكل من FS,EF بالرغم من عدم تأثر الوظيفة الانقباضية ، كما يؤدي زيادة العبء الحجمي (قصور أبهري أو تاجي أو شنت أيسر أيمن) إلى زيادة كاذبة في كل من FS,EF على الرغم من وجود نقص حقيقي بالقلوصية .

2_ تعتمد على وجود شكل هندسي محدد للبطين الأيسر (جوف بيضوي الشكل طبيعي ، مع سماكة جدران طبيعية متجانسة) . إذ تنقص مصداقيتها في حال كان شكل الجوف كروي كما في اعتلال العضلة القلبية التوسعي ، وكذلك عند وجود ثخانة بجدران البطين كما في الاعتلال الضخامي .

3_ تتطلب وجود حركة متجانسة ومتناغمة لجدران البطين الأيسر، إذ تقود إلى حساب خاطئ أكبر أو أقل من الحقيقة كما في احتشاء العضلة القلبية إذ تتأثر حركة جزء من الجدار فقط أو في حال وجود أم دم بجدار البطين ، وكذلك عندما تكون حركة الحجاب البطيني غير متناغمة مع حركة الجدار الجانبي كما في حالات زيادة الحمل الحجمي على البطين الأيمن (مثل ASD) وحصار الغصن الأيمن والأيسر . (5)

وسنتطرق بالتفصيل لإيجابيات وسلبيات كل طريقة من هذه الطرق .

1_ نسبة التقاصر العضلية :FS fraction shortening

وهي النسبة المئوية للتقاصر الليفي العضلي منسوبة إلى طول الليف بنهاية الانبساط .

$$FS = \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD} \times 100$$

طريقة القياس :

يعرف FS بأنه نسبة التغير في القطر القصير للبطين الأيسر من نهاية الانبساط إلى نهاية الانقباض محسوبة من M–Mode بمستوى العضلات الحليمية على المقطع جانب القص القصير أو الطويل .

قطر نهاية الانبساط LVEDD هو المسافة بين الجدار الجانبي للبطين الأيسر والحجاب البطيني بمستوى العضلات الحليمية لحظة حدوث مركب QRS .

قطر نهاية الانقباض LVESD وهي نفس المسافة السابقة لكن في ذروة الانقباض في اللحظة التي يكون فيها المسافة بين الجدار الجانبي والحجاب بين البطين أقل ما يمكن .

القيمة الطبيعية ل FS هي 28 – 38 % حيث أن القيم الأقل من 28 % تشير إلى نقص الوظيفة الانقباضية والقيم الأكبر من 38 % تشير إلى فرط حركة بطينية .

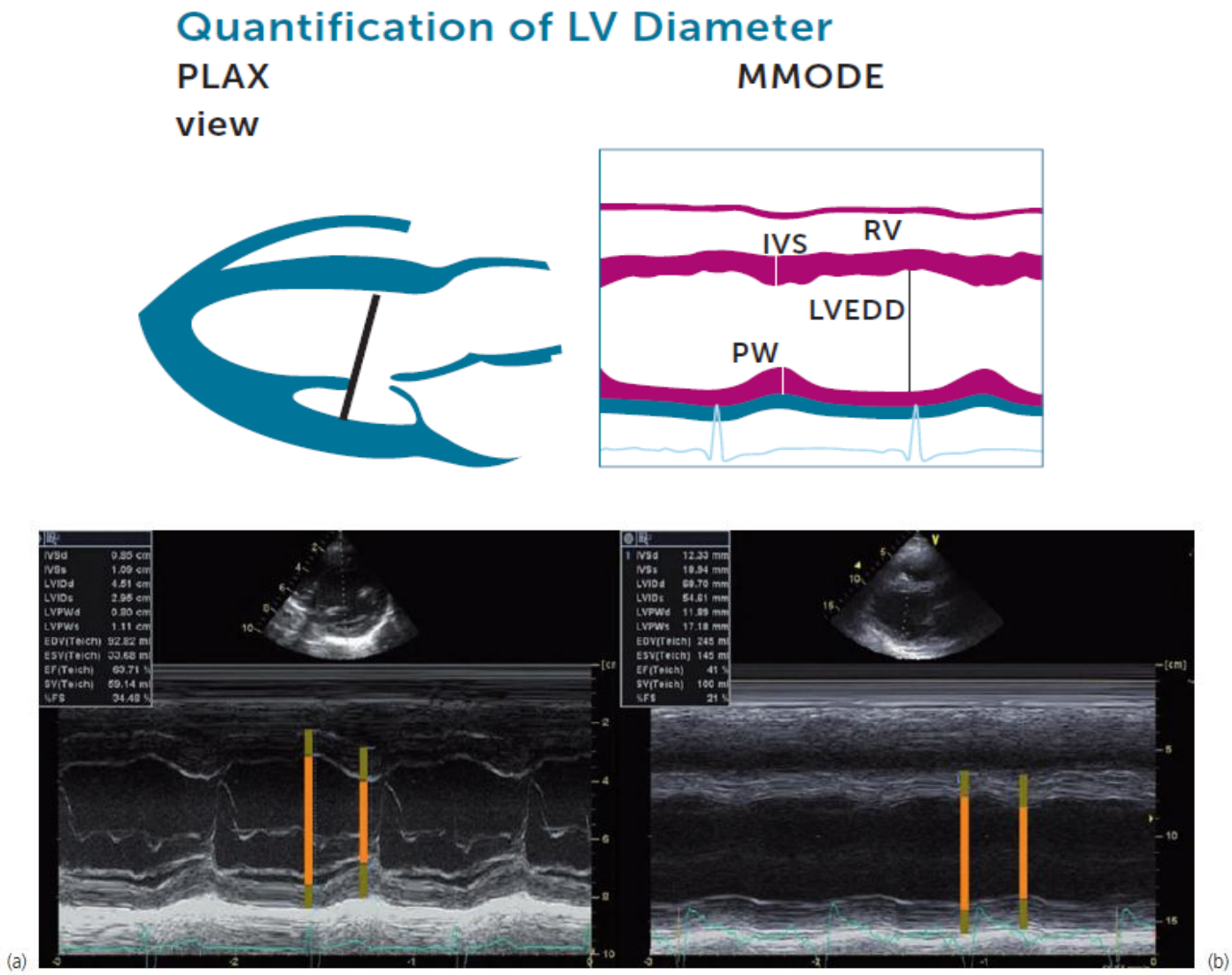


Figure 7.2 Left ventricular fractional shortening is calculated by measuring end-diastolic and end-systolic dimensions using M-mode echocardiography from parasternal short-axis or long-axis views. **(a)** Normal subject. **(b)** Patient with dilated cardiomyopathy and reduced fractional shortening.

يعتبر ال FS الطريقة الأكثر استخداما وشيوعا لتقييم وظيفة البطين الأيسر وخاصة عند الأطفال ولكن لها العديد من السلبيات سنذكرها بالتفصيل :

1_حساب ال FS يعتمد على حركة جزء من الحجاب البطيني والجدار الجانبي للبطين ولا تأخذ بالحسبان حركية بقية الأجزاء سواء كانت زائدة أو ناقصة . فحساب FS يفترض أنه لا يوجد اختلافات في حركية الأجزاء المختلفة من البطين . وبالتالي يكون FS غير ذو مصداقية في الحالات التي يكون فيها نقص أو سوء حركية للحجاب البطيني كما في حال وجود فرط حجمي على البطين الايمن كما في ASD حيث تكون حركة الحجاب تناقضية حيث يبتعد عن الجدار الجانبي أثناء الانقباض بدلا من اقترابه منه . وكذلك في المرحلة بعد العمل الجراحي وفي

حالات وجود حصار غصن أيمن أو أيسر حيث يتحرك الجدار الجانبي والحجاب البطيني حركة غير متناغمة أثناء الانقباض . كل الحالات السابقة تجعل من الوظيفة البطينية أقل من الحقيقة . وعلى العكس عندما تكون حركية المنطقة المقاسة جيدة بينما بقية المناطق ناقصة فتكون FS المقاسة أفضل من الحقيقة .

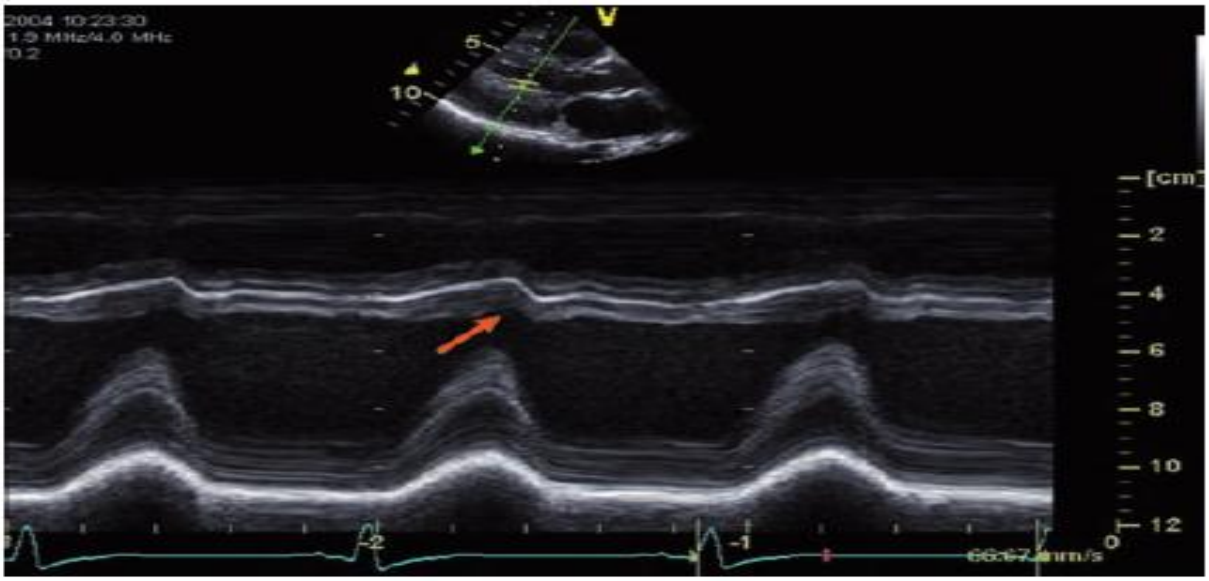


Figure 7.3 Ultrasonogram showing that the measurement of percent fractional shortening is not applicable when paradoxical septal motion is present, as in patients with atrial septal defects, because the interventricular septum (IVS) moves away from the inferolateral wall in systole. The red arrow indicates the paradoxical motion of the IVS.

2_ بما أن البطين الأيسر ينقبض بثلاث مستويات (كما تم التوضيح سابقا) فإن FS تقيس الحركة القطرية فقط للبطين radial ولا تقيس الحركة الدائرية أو الطولانية .

3_ قيمة FS تعتمد على الحمل القلبي القبلي والبعدي وهي لا تعكس القلوصية الذاتية فعندما يزداد الحمل القبلي (قصور التاجي والأبهري PDA ، VSD) يزداد ال LVEDD فيعطي قيمة ل FS أكبر من الطبيعي (في حالات زيادة الحمل القبلي يجب أن تكون FS أعلى من الطبيعي حتى نعتبر وظيفة البطين طبيعية). وكذلك عندما يزداد الحمل البعدي يحدث انغلاق باكر للدسام الأبهري وبالتالي يكون ال LVESD أقل وبالتالي تكون قيمة ال FS أقل من الطبيعي على الرغم من أن وظيفة البطين طبيعية .

4_ يعتمد قياس ال FS على افتراض شكل محدد للبطين الأيسر (جوف بيضوي مع مقطع عرضي دائري وسماكة جدار طبيعية) ، فعندما يكون شكل البطين كروي كما في حالات زيادة الحمل الحجمي والاعتلال

التوسعي تتغير قيمة كل من LVESD LVEDD ، وكذلك عندما يكون الجدار سميكا كما في حالة الاعتلال الضخامي تبدو FS أعلى من الحقيقة . (5)

5_ نسبة الجزء المقذوف : ejection fraction EF

وهو النسبة المئوية للحجم المقذوف من الحجم بنهاية الانبساط

$$EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100$$

طريقة القياس :

كما ذكرنا سابقا FS هي النسبة المئوية لتغير أقطار البطين الأيسر، بينما EF هي النسبة المئوية لتغير حجم البطين الأيسر من نهاية الانبساط إلى نهاية الانقباض .

هناك عدة طرق لقياس EF من الناحية العملية :

1_ الطريقة الأبسط والأكثر استخداما تعتمد على تكعيب أقطار البطين من معادلة نسبة تقاصر الليف العضلي FS فيكون : $EF = \frac{LVEDD^3 - LVESD^3}{LVEDD^3} \times 100$

لهذه الطريقة نفس السلبيات المتعلقة بقياس FS .

2_ الطريقة الأدق والأكثر مصداقية والمعتمدة من قبل الجمعية الأمريكية لإيكو القلب هي طريقة (Simpson) المعدلة: (14)(15)

تعتمد هذه الطريقة على الإيكو ثنائي البعد حيث يتم تصوير البطين الأيسر بالمقطعين القميين ثنائي الحجرات ورباعي الحجرات A2ch , A4ch في نهاية الانقباض وفي نهاية الانبساط .

في كل من المقطعين يتم تقسيم البطين إلى عدد n من الأقراص المتساوية بالارتفاع ، فيكون ارتفاع كل قرص عبارة عن طول البطين الأيسر L مقسوما على عدد الأقراص n (L/n).

ويحسب حجم كل قرص على أنه أسطوانة أبعادها ai , bi فيكون حجم البطين :

$$V = \frac{\pi}{4} \sum(ai \times bi) \times \frac{L}{n}$$

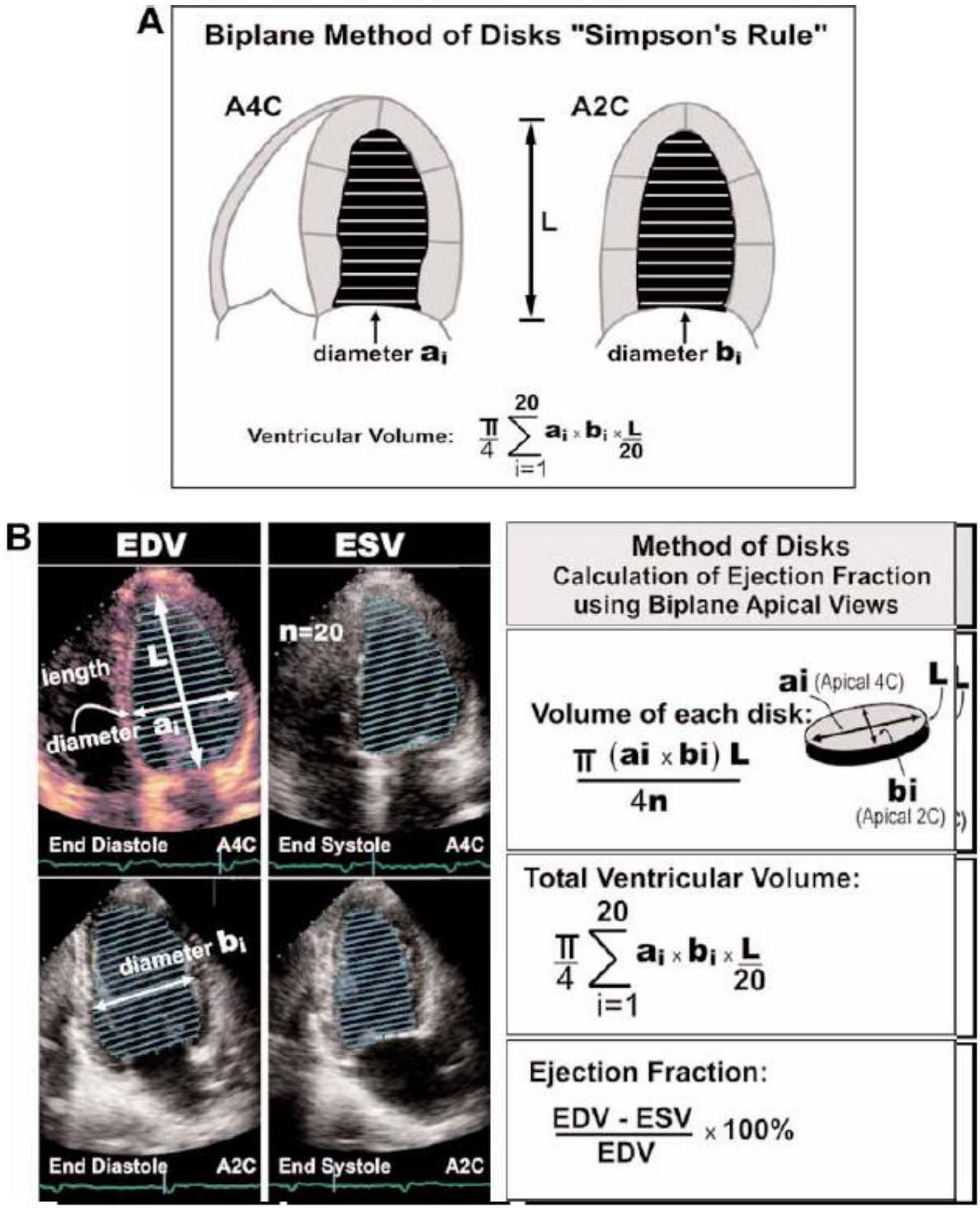


Fig. 14. (**A,B**) Modified Simpson's method. The American Society of Echocardiography recommends the modified Simpson's method (biplane method of discs) for calculating left ventricular volumes and ejection fraction. Manual tracing of ventricular endocardium at end-systole and end-diastole from two orthogonal planes, and summation of the volumes of discs derived, serve as the basis of this calculation.

سلبيات طريقة simpson :

1_ تفترض وجود شكل هندسي محدد للبطين الأيسر لذلك يفضل عدم تطبيقها إلا في حال وجود شكل طبيعي للبطين الأيسر .

2_ تأخذ وقت أطول من FS ، و EF بتكعيب الأقطار .

3_ تتأثر بحالة الحمل القلبي القبلي والبعدي .

لكن ما يميزها عن FS و EF بتكعيب الأقطار أنها تقيس وظيفة البطين الأيسر الانقباضية بشكل إجمالي وليس في مقطع وحيد . (5)

6_*الانزياح القمي لحلقة الدسام التاجي Displacement of mitral Valve annulus* :

بالتعريف : الانزياح القمي لحلقة الدسام التاجي أثناء الانقباض MAPSE هي حركة حلقة الدسام التاجي باتجاه القمة أثناء الانقباض باعتبار قمة القلب ثابتة نسبيا ، وهي تعبر عن الوظيفة الطولانية للبطين الأيسر كما ذكرنا سابقاً العضلة القلبية أثناء الانقباض تتحرك بثلاث مستويات، FS تعبر عن الحركة القطرية بينما لا تعبر عن الحركة الطولانية للبطين أثناء الانقباض ، من هنا تكتسب هذه الطريقة أهميتها .(16)

طريقة القياس :

يتم قياسه من المقطع القمي رباعي الحجرات، ثم يتم أخذ مقطع طولي في البطين من القمة إلى حلقة الدسام التاجي (الحجابية أو الجانبية) بواسطة M-mode ويحسب كما في الشكل :

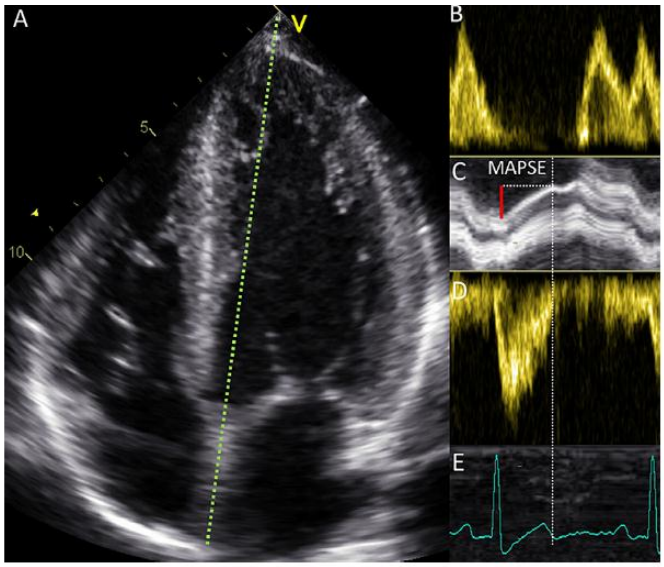


Figure 2 MAPSE measurement. **(A)** MAPSE is measured by M-mode echocardiography in the apical four-chamber view. **(B)** Pulsed Doppler recording of mitral inflow. **(C)** MAPSE. **(D)** Pulsed Doppler recording of aortic outflow. **(E)** Electrocardiogram. MAPSE should be measured from the lowest point to the highest point during systole.

تتأثر الوظيفة الطولانية في العديد من الحالات المرضية:

فالأمراض التي تزداد فيها نسبة كتلة البطين إلى حجمه (مثل فرط التوتر الشرياني والاعتلال الضخامي) يكون التقاصر العرضي (FS) طبيعياً أو أعلى من الطبيعي بينما التقاصر الطولي هو الأكثر تأثراً وتكون قيمته ناقصة .

بينما في الأمراض التي تنقص فيها نسبة كتلةاحجم (اعتلال توسعي) تكون الوظيفة الطولانية مزدادة للمعاوضة على عكس الوظيفة العرضية (FS) التي تكون ناقصة.

سلبيات هذه الطريقة :

1_ تتأثر قيمة هذا المشعر (مثل FS) بكل من الحمل القبلي والبعدي وخاصة إذا ترافقت مع قصور دسام أذيني بطيني.

2_ يعتبر ذا أهمية أكبر في قياس وظيفة البطين الأيمن الانقباضية نظراً لتوضع غالبية الألياف العضلية للبطين الأيمن بشكل طولاني.(TAPSE) (5)

كل المشعرات السابقة لقياس الوظيفة البطينية الانقباضية تتأثر بالحمل القبلي ولتجاوز هذه الإشكالية تم إيجاد مشعر جديد هو سرعة التقاصر الدائري للألياف VCF.

7_ سرعة التقاصر الدائري للألياف VCF (velocity of circumferential fiber shortening)

VCF : بالتعريف هي النسبة بين التقاصر التفاضلي (FS) على زمن القذف البطيني (ET)

$$VcF = \frac{Fs}{ET}$$

طريقة القياس :

تجمع هذه الطريقة بين الإيكو ثنائي البعد 2D وبين الدوبلر ، وهي تعبر عن مدى كفاءة البطين الأيسر الانقباضية ، فكلما كانت سرعة التقاصر أكبر خلال زمن أقصر كلما كانت القلوصية أفضل .

نحسب FS كما ذكر سابقا ، ثم نحسب ET باستخدام الدوبلر النبضي من المقطع القمي خماسي الحجرات بوضع المؤشر تحت حلقة الدسام الأبهري مباشرة لنحصل على موجة الجريان عبر الأبهر.

VcFc :(VCF المصححة بالنسبة لمعدل ضربات القلب) نحصل عليها بتقسيم VcF على الجذر التربيعي للفاصلة (R–R) السابقة لها $VcFc = \frac{VcF}{\sqrt{R-R}}$

أهم ما يميز هذا المشعر هو عدم تأثره بالحمل القبلي على عكس بقية المشعرات السابقة . في حين تبقى لديه نفس السلبيات الأخرى من حيث اعتماده على وجود شكل هندسي محدد للبطين (جوف بيضوي مع مقطع قصير دائري) كما أنه (مثل FS) يقيس وظيفة مقطع واحد من القلب ويتجاهل بقية الأجزاء .(17) كل المشعرات السابقة بما فيها VcFc تفترض وجود سماكة متجانسة عبر العضلة القلبية ولكن هذا غير صحيح ، فعندما تتضخم العضلة القلبية يتسمك الجزء تحت الشغاف بشكل أكبر من تسمك الجزء تحت التامور ويزداد الخطأ في القياس كلما كانت سماكة الجدار أكبر، لذلك تم إيجاد مشعر يأخذ هذه النقطة بعين الاعتبار هو التقاصر التفاضلي لمنتصف الجدار: Mid-wall Fraction shortening

8_ التقاصر التفاضلي لمنتصف الجدار (Mid-wall Fraction shortenin) : (18)(19)

في هذه الطريقة للقياس يتم تقسيم الجدار البطيني إلى طبقتين طبقة داخلية (تحت الشغاف) وطبقة خارجية تحت التامور كما في الشكل .

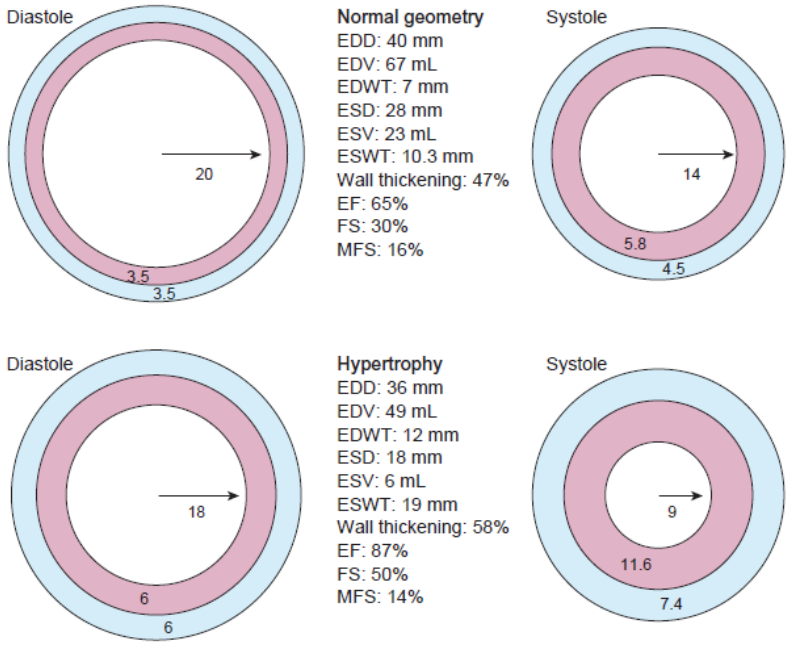


Figure 7.7 In systole, wall thickening is accompanied by greater inward motion of the subendocardial myocardium than of the subepicardial myocardium. If hypertrophy is present, this difference is even greater, leading to overestimation of transmural myocardial function if endocardial indices of function are used. EDD, end-diastolic dimension; EDV, end-diastolic volume; EDWT, end-diastolic wall thickness; EF, ejection fraction; ESD, end-systolic dimension; ESV, end-systolic volume; ESWT, end-systolic wall thickness; FS, fractional shortening; MFS, mid-wall fractional shortening.

طريقة القياس :

تعتمد على قياس كل من ممايلي من المقطع القصير أو الطويل جانب القص :

قطر نهاية الانبساط LVIDd ، قطر نهاية الانقباض LVIDs ، سماكة الجدار الجانبي للبطين بنهاية الانبساط PWTd ، وسماكة الحجاب بين البطينين بنهاية الانبساط SWTd .

$$\text{Inner shell} = ([\text{LVIDd} + \text{SWTd}/2 + \text{PWTd}/2]\ 3 - \text{LVIDd}\ 3 + \text{LVIDs}\ 3)1/3 - \text{LVIDs}$$

$$\text{MWFS} = ([\text{LVIDd} \pm \text{SWTd}/2 \pm \text{PWTd}/2] - [\text{LVIDs} \pm \text{inner shell}]) \times (\text{LVIDd} + \text{SWTd}/2 + \text{PWTd}/2) \times 100$$

تجرى هذه العملية الحسابية بشكل آلي بواسطة جهاز الإيكو .

تعتبر هذه الطريقة ذات أهمية خاصة في حال وجود ضخامة بطينية فهو يكشف سوء الوظيفة البطينية في الحالات التي تترافق مع زيادة سماكة الجدار البطيني (تضيق الأبهر وبرزخ الأبهر وفرط التوتر الشرياني) في الوقت الذي تكون فيه القياسات التقليدية FS،EF طبيعية أو أعلى من الطبيعي.(20)(21) ويبقى لها نفس سلبيات FS،EF من حيث تأثرها بحالة الحمل القبلي والبعدي. (5)

2_2_3 مشعرات الوظيفة الانقباضية المعتمدة على الجريان الدموي :

كل الطرق التي تحدثنا عنها سابقاً تعتمد على تغيرات في أبعاد البطين الأيسر أثناء الانقباض ، كما تعتمد على افتراض وجود شكل هندسي محدد للبطين الأيسر (جوف بيضوي الشكل مع مقطع عرضي دائري). لكن هذه الشروط غير محققة في الكثير من آفات القلب الولادية منها والمكتسبة .

المشعرات المعتمدة على الجريان الدموي تتميز بأنها لا تتأثر بالشكل الهندسي للبطين الأيسر هذه المشعرات هي maximum dp/dt ، myocardial performance index (MPI) .

1_ maximum dp/dt

بالتعريف : هو قيمة الضغط المتولد في البطين الأيسر خلال فترة الانقباض سوي الحجوم IVCT ، وتعبر عن الكفاءة الانقباضية للبطين الأيسر ، يتم حسابها من موجة قصور الدسام التاجي (في حال وجودها) باستخدام الدوبلر المستمر .

هذه القيمة المحسوبة بالاعتماد على الدوبلر هي في الواقع تقريبية ، و الحساب الدقيق لقيمة هذا الضغط المتولد تتم باستخدام قثطرة البطين الأيسر .

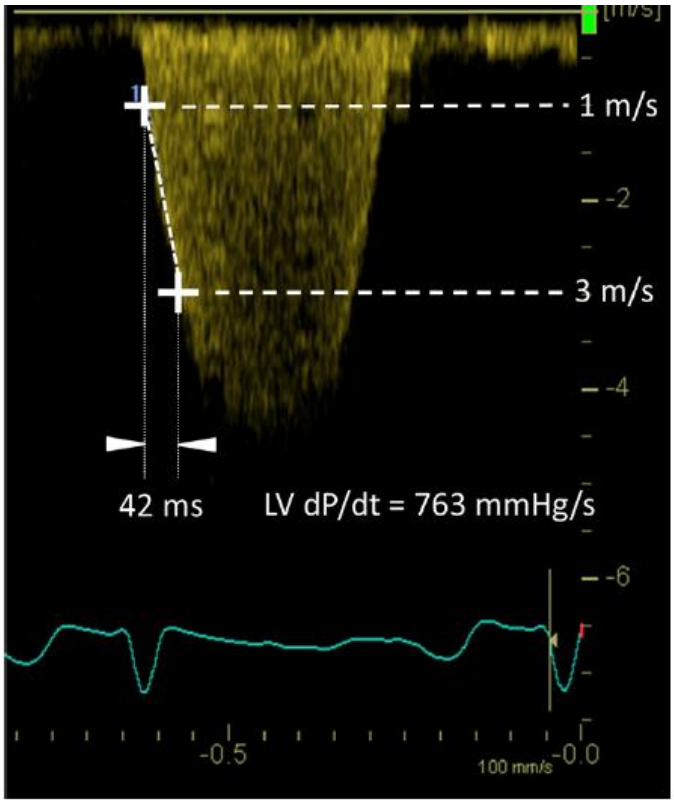


Figure 5 Measurement of the rate of pressure rise (dP/dt) in the left ventricle. Continuous-wave Doppler recordings of the mitral regurgitation (MR) velocity curve is obtained from an apical view. LV dP/dt is calculated by measuring the time required for the MR jet to increase in velocity from 1 to 3 m/sec, which reflects a 32 mm Hg change during this time period between the left ventricle and the left atrium, derived from the modified Bernoulli equation.

طريقة القياس :

من المقطع القمي رباعي الحجرات نحصل على موجة قصور التاجي باستخدام الدوبلر المستمر ، من هذه الموجة يتم قياس المسافة الزمنية بين نقطتين : الأولى حين تكون سرعة الجريان 1م\ثا ، والثانية حين تكون سرعة الجريان 3 م\ثا ، يتم حساب الضغط المتولد داخل البطين بين هاتين النقطتين الزمنيتين باستخدام معادلة بيرنولي :

تغير قيمة الضغط بين زمنين = 4 (مربع السرعة عن النقطة الثانية) – 4 (مربع السرعة عند النقطة الأولى)

في حالتنا : = 32 مم زئبقي

هذا يعني أنه في القلب الطبيعي يستطيع القلب توليد ضغط بقيمة 32 مم زئبقي بين النقطة التي يكون فيها السرعة المأخوذة من موجة قصور التاجي 1م\ثا والنقطة عند السرعة 3م\ثا .

فتكون قيمة $\frac{dp}{\mathrm{dt}} = \frac{32}{\mathrm{dt}}$

حيث dt هي الزمن المقاس من موجة الدوبلر للقصور التاجي بين النقطتين عند السرعتين(1م\ثا ، 3 م\ثا)
القيمة الطبيعية ل dp/dt يجب أن تكون ≤ 1200

وظيفة البطين الانقباضية	dp/dt	dt
طبيعية	1200<	27>
قصور قلب متوسط	1200 - 800	40 -27
قصور قلب شديد	800>	40<

إيجابيات dp/dt :

1_تتميز بأنها لا تتأثر بالشكل الهندسي للبطين الأيسر.

2_لا تتأثر بالحمل القلبي البعدي لأن قياسها يتم قبل انفتاح الدسام الأبهري .

3_تعتبر مؤشر جيد وحساس للقلوصية باستثناء تأثرها بالحمل القلبي القبلي .

سلبيات dp/dt :

1_وجود قصور تاجي يعتبر شرط أساسي لقياسها .

2_الفترة الزمنية dt لاتعبر بشكل حقيقي عن زمن الانقباض سوي الحجم ، لأن هنالك حجم دموي صغير يعود إلى الأذينة اليسرى من قصور التاجي .

3_هنالك تغير في ضغط الأذينة اليسرى خلال الفترة dt بسبب حجم الدم العائد إليها من البطين الأيسر .

4_تتأثر بالحمل القلبي القبلي وخاصة في حال وجود قصور تاجي شديد . (5)

تتميز dp/dt بأنها أقل تأثرا بالحمل القلبي من غيرها من مشعرات الوظيفة الانقباضية ، كما أنها أقل تأثراً بشذوذات حركية الجدار البطيني ، ولا تتأثر بتبدلات الشكل الهندسي للبطين الأيسر والتي كثيراً ما نصادفها في أمراض القلب الخلقية . (22)

يعتبر dp/dt مقياساً لقلوصية البطين الأيسر أكثر من كونه مقياساً للانقباض. حيث أثبتت الدراسات أنه ذو مصداقية جيدة في دراسة تبدلات القلوصية القلبية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني (23).

والأهمية الكبرى لهذا المشعر أنه يوفر طريقة غير غازية لتقييم dp/dt للبطين الأيسر ، مما يجعله طريقة مثالية لإجراء قياسات متتالية لمرضى قصور القلب الاحتقاني المترافق مع قصور بالدسام التاجي. (24)

إحدى الدراسات على مرضى قصور القلب الاحتقاني المزمن بينت أن قيمة dp/dt < 600 تترافق مع معدل بقيا أقل بدون اختلاطات مقارنةً بالمرضى الذين لديهم dp/dt > 600 . (25)

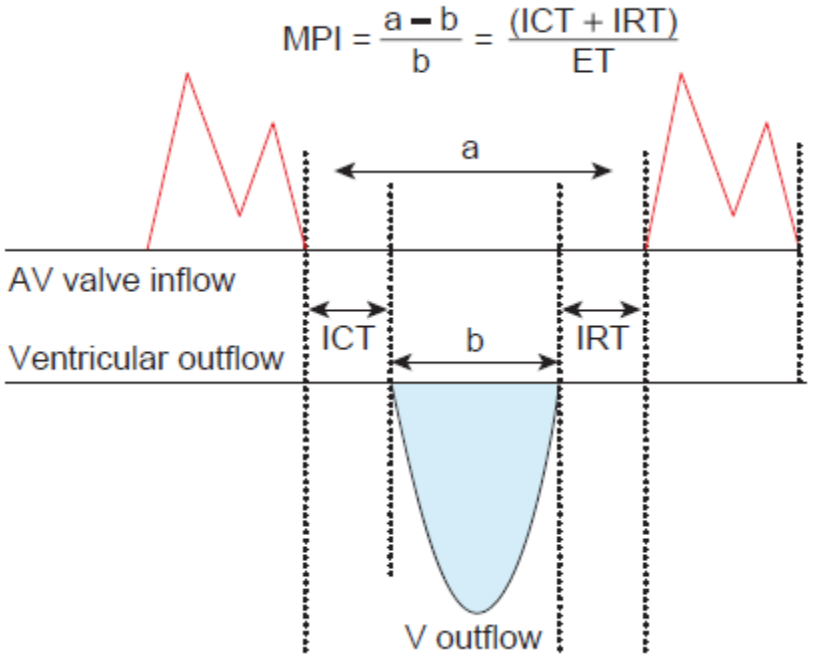
2_ مشعر أداء العضلة القلبية (MPI) أو (Tei index) :

بالتعريف هو مشعر لقياس كلا الوظيفتين البطينية الانقباضية والانبساطية (الوظيفة الإجمالية) ، وهذا ما يميزه عن كل الطرق السابقة التي تم الحديث عنها لتقييم الوظيفة الانقباضية فقط ، والتي سيتم الحديث عنها لاحقا لتقييم الوظيفة الانبساطية فقط .(26)(27)

طريقة حساب Tei index :

Tei index : هو رقم بدون واحدة يعبر عن نسبة فواصل زمنية معينة إلى بعضها مشتقة من الدوبلر النبضي ، ويحسب من العلاقة التالية :

$$Tei\ index = \frac{a - b}{b}$$



من المقطع القمي رباعي الحجرات نحصل على موجة الدوبلر النبضي للجريان عبر التاجي ونقيس المسافة a وهي الفترة الزمنية الممتدة من لحظة انغلاق الدسام التاجي وحتى انفتاحه .

من المقطع القمي خماسي الحجرات نحصل على موجة الدوبلر النبضي للجريان عبر الأبهري ونقيس المسافة b وهي زمن القذف البطيني من لحظة انفتاح الدسام الأبهري وحتى انغلاقه .

الفاصلة الزمنية a هي عبارة عن مجموع ثلاثة فواصل زمنية : زمن الانقباض سوي الحجم IVCT ، زمن الانبساط سوي الحجم IVRT ، زمن القذف البطيني ET .

وبالتالي يمكن التعبير عن قيمة المشعر بالعلاقة التالية :

$$Tei\ index\ =\ \frac{IVRT\ +\ IVCT}{ET}$$

إن قيمة IVCT تتناسب بشكل عكسي مع قيمة معدل الارتفاع الأعظمي لضغط البطين الأيسر خلال فترة الانقباض سوي الحجم positive max dp/dt وبالتالي هي تعبر عن الوظيفة الانقباضية ، فكلما كانت IVCT أكبر كلما كانت الوظيفة الانقباضية أسوأ.(28)

قيمة ET تتناسب بشكل طردي مع حجم الضربة SV ، والتي ممكن أن تكون ناقصة في سوء كل من الوظيفتين الانقباضية والانبساطية.(29)

IVRT تتناسب بشكل عكسي مع قيمة معدل الهبوط الأعظمي لضغط البطين الأيسر خلال فترة الانبساط سوي الحجم negative max dp/dt ، وبالتالي تعبر عن الوظيفة الانبساطية ، وكلما كانت IVRT أكبر كلما كانت الوظيفة الانبساطية أسوأ.(28)

تتأثر كل من هذه الفواصل الزمنية بمعدل ضربات القلب heart rate (HR) ، ولكن نسبتها إلى بعضها تحذف تأثير HR وبالتالي يعتبر Tei index مشعراً لا يتأثر ب HR .

القيمة الطبيعية ل Tei index عند الأطفال الأصغر من 3 سنوات (0.4 ± 0.09).

وعند الأطفال الأكبر من 3 سنوات وأصغر من 18 سنة (0.33 ± 0.02).

هذه الفوارق بين الأعمار تعزى لدرجة نضج العضلة القلبية ، حيث أن نسبة الكولاجين الكلي في العضلة القلبية لاتصل إلى القيمة الطبيعية حتى عمر 5 شهور ، كما أن نسبة الكولاجين نمط1 (الذي يمنح البطين صلابته) إلى الكولاجين نمط3 (الذي يمنح البطين مرونته) لاتصل إلى قيمها الطبيعية إلا بعمر 3 سنوات .

إيجابيات MPI :

1_يعتبر مشعر لوظيفة القلب الإجمالية غير معتمد على الشكل الهندسي للبطين الأيسر .(30)(31)

2_كما أنه غير معتمد على HR ، أو على حالة الحمل القلبي القبلي أو البعدي .(30)

سلبيات MPI :

1_ يعبر ارتفاعه عن وجود خلل ما في الوظيفة القلبية (الانقباضية والانبساطية) ، لكنه لا يميز في أي منهما يكمن الخلل .

2_تتأثر قيمته بشكل كبير في حالات اضطراب النقل الأذيني البطيني ، والنقل داخل البطين ، كما يتعذر قياسه في حالات الرجفان الأذيني وخوارج الانقباض المتكررة .(32)(33)

3_عندما يترافق تدهور الوظيفة القلبية بارتفاع ضغط الأذينة اليسرى ، تتقاصر قيمة الفاصلة IVRT بشكل تناقضي ، مما قد يعطي قيمة طبيعية كاذبة لل MPI .

بينت الدراسات أن قيمة MPI تتوافق مع العديد من مشعرات كل من الوظيفة الانقباضية والانبساطية بالإضافة إلى دوره الأساسي في تقييم وظيفة البطين الأيسر الإجمالية (34)(35).

كما بينت على مدى العقدين الماضيين أن MPI يعتبر موثوقاً في تقييم الوظيفة الإجمالية في العديد من الحالات السريرية مثل : قصور القلب الاحتقاني ، آفات القلب الولادية ، آفات القلب الصمامية ، مراقبة الوظيفة القلبية بعد الإجراءات التداخلية ، وبعد المعالجة الكيماوية بالأنتراسيكلينات ، وبعد عمليات زراعة القلب .(36)(37)(38)

وأكثر من ذلك فقد تبين أن ل MPI قيمة إنذارية قوية في كل من اعتلال العضلة القلبية التوسعي ، والأميلوئيد القلبي ، واحتشاء العضلة القلبية .(39)(40)(41)

4_ تقييم الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر بواسطة الإيكو :

4_1 قصور القلب الانبساطي:

التعريف الفيزيولوجي المرضي : هو حالة مرضية تنتج عن زيادة مقاومة أحد أو كلا البطينين للامتلاء بالدم مما يؤدي إلى ظهور أعراض احتقانية .(42)

التعريف السريري : هو متلازمة سريرية تتميز بوجود أعراض وعلامات قصور قلب مع بقاء EF طبيعياً ، مع خلل بالوظيفة الانبساطية ، أو هو قصور قلب مع EF طبيعي أو قريب من الطبيعي .(43)

التغيرات البطينية في قصور القلب الانبساطي (remodling) :

Diastolic heart failure—remodeling

- Ventricular hypertrophy, usually concentric
- Increased ventricular mass
- Increased ventricular wall thickness
- Little or no increase in the cavity size
- Increased mass/cavity ratio
- Decreased wall stress
- Maintained ejection fraction
- Little or no change in ventricular shape
- Mechanical dyssynchrony with or without electrical dyssynchrony—present in approximately 1/3rd of patients

تبقى أبعاد جوف البطين الأيسر ضمن الطبيعي ، لكن تزداد سماكة جدرانه ، وتكون هذه السماكة (الضخامة) من النمط المركزي ، وتكون نسبة كتلة البطين الأيسر احجمه مزدادة .

يكون حجم نهاية الانبساط وحجم نهاية الانقباض طبيعية أو ناقصة .

تبعا لزيادة سماكة الجدار دون تغير في قطر جوف البطين ، يكون التوتر الجداري للبطين الأيسر ناقصا ، فتكون EF طبيعية أو مزدادة .(44)(45)

سوء التزامن يكون موجود عند 30%من مرضى قصور القلب الانبساطي ، ويكون سوء التزامن الميكانيكي هذا موجود مع أو بدون عدم تزامن كهربائي .(46)

التغيرات الهيموديناميكية في قصور القلب الانبساطي :

إن أساس سوء الوظيفة القلبية هنا هو زيادة صلابة البطين الأيسر ونقص مطاوعته.

يكون هنالك زيادة كبيرة في ضغط البطين الأيسر الانبساطي على الرغم من أن الحجم بنهاية الانبساط يكون طبيعياً أو ناقصاً .

ارتفاع ضغط البطين الأيسر يؤدي إلى ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى وبالتالي الأوردة الرئوية ، ويؤدي لاحقا إلى قصور قلب أيمن كما الحالة في قصور القلب الانقباضي .(6)

4_2 طرق تقييم وظيفة البطين الأيسر الانبساطية:

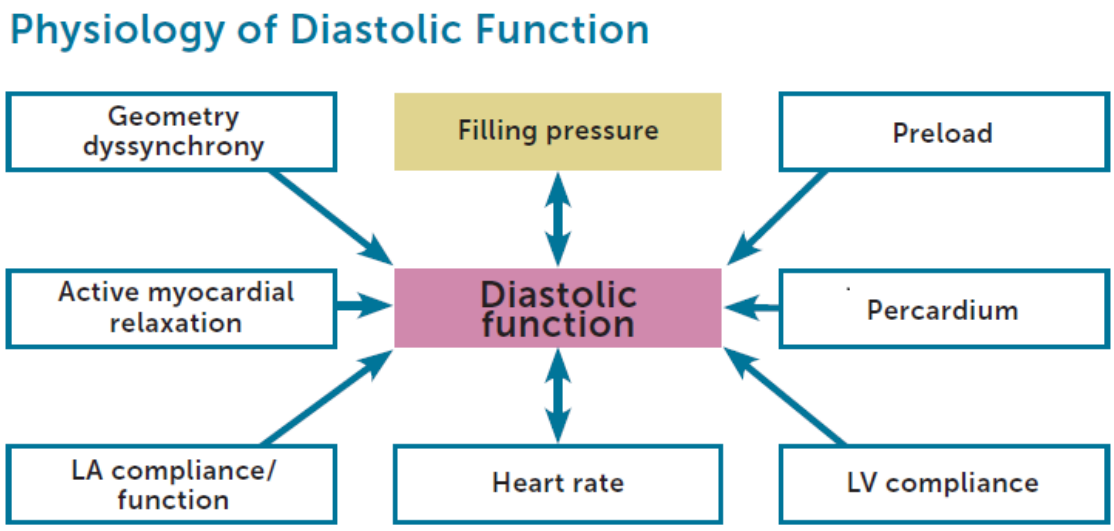
ينصب الاهتمام عند دراسة وظيفة البطين الأيسر عند الأطفال على الوظيفة الانقباضية بينما الوظيفة الانبساطية وبالرغم من اضطرابها في العديد من أمراض القلب عند الأطفال إلا أنها أقل استخداماً وفهماً وذلك لعدة أسباب:

1_ يعتبر اضطراب الوظيفة الانبساطية المعزول نادراً نسبياً عند الأطفال.

2_ لا يوجد قياس مفرد يمكنه لوحده أن يقيم الوظيفة الانبساطية وإنما عدة قياسات سنذكرها لاحقاً.

3_ تقنيات الإيكو المستخدمة في تقييم الوظيفة الانبساطية (الجريان عبر التاجي– الجريان عبر الأوردة الرئوية) لا تقاس بشكل روتيني عند الأطفال .

4_ أنماط الجريان سابقة الذكر تتأثر بشكل واضح بعمر الطفل ومعدل ضربات القلب حتى في غياب وجود اضطراب انبساطي.(5)



وبالرغم من هذه التحديات. هناك العديد من الأبحاث حول تقييم الوظيفة الانبساطية عند الأطفال و عن مدى أهميتها السريرية.

طرق دراسة الوظيفة الانبساطية هي: (47)(48)

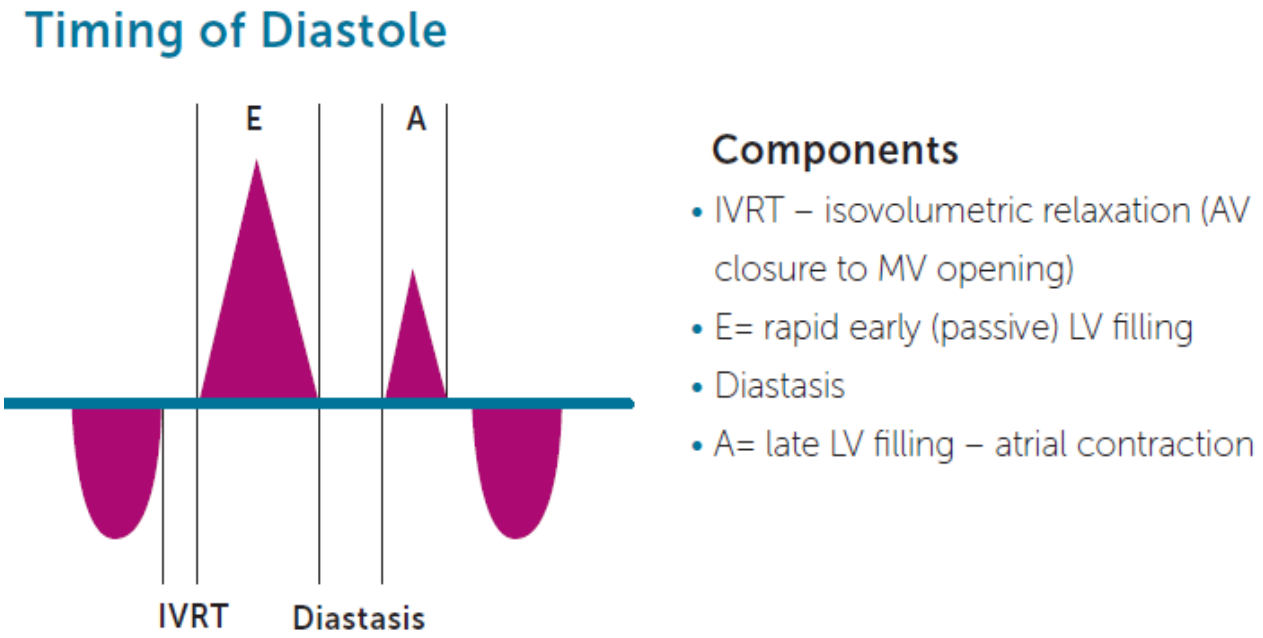
1_ دراسة الامتلاء البطيني بواسطة مخطط الجريان الدموي عبر التاجي باستخدام الدوبلر النبضي .

2_ دراسة الامتلاء الأذيني بواسطة مخطط الجريان الدموي عبر الأوردة الرئوية باستخدام الدوبلر النبضي .

3_ حساب قطر وحجم الأذينة اليسرى .

4_2_1 دراسة الامتلاء البطيني بواسطة دراسة الجريان الدموي عبر التاجي باستخدام الدوبلر النبضي :

كما ذكرنا سابقا يتم تقسيم الانبساط إلى أربع فترات زمنية:



1_ فترة الانبساط سوي الحجمIVRT : وتمتد من لحظة انغلاق الدسام الأبهري وحتى انفتاح الدسام التاجي .

2_ فترة الامتلاء البطيني السريع الباكر : وتظهر على مخطط الجريان على شكل الموجة E حيث يبدأ الجريان مع انفتاح التاجي وتزداد سرعته لتبلغ الذروة ليتباطأ من جديد حتى ينقطع تقريبا مع نهاية الموجة E. المسافة الزمنية من ذروة الموجة T وحتى نهايتها تدعى زمن التباطؤ DT .

3 _Diastasis (فترة السواء الانبساطي): وتحدث في منتصف الانبساط عندما يتساوى ضغط الأذينة

والبطين ويكون جريان الدم عبر التاجي أصغرياً . وهي المسافة بين الموجة E والموجة A على مخطط الجريان .

4_الانقباض الأذيني (الامتلاء البطيني المتأخر): خلال هذه الفترة يرتفع الضغط بشكل مفاجئ ضمن الأذينة بسبب انقباضها مما يؤدي إلى تدفق الدم عبر التاجي مشكلاً على الدوبلر النبضي موجة تدعى (موجة A).في الحالة الطبيعية عندما تكون الوظيفة الانبساطية سوية تكون الموجة A < E و DT ضمن الحدود الطبيعية بالنسبة للعمر .(5)

الطريقة العملية لدراسة الجريان عبر التاجي بواسطة الدوبلر:

تعتبر دراسة الجريان عبر التاجي بواسطة الدوبلر النبضي سهلة من الناحية التقنية ، المقطع الأفضل هو المقطع القمي رباعي الحجرات حيث موجة الدوبلر تكون موازية لجريان الدم عبر التاجي ، مكان وضع المؤشر مهم أيضاً حيث يوضع تحت حلقة الدسام عند ذروة وريقات الدسام حيث تكون سرعة الجريان أعظمية ، كما يمكن الاستعانة بالدوبلر الملون لتحديد المكان الأفضل لوضع المؤشر.(49)(50)

هناك العديد من المشعرات والقياسات التي يمكن قياسها من موجة الجريان هذه أهمها (51) :

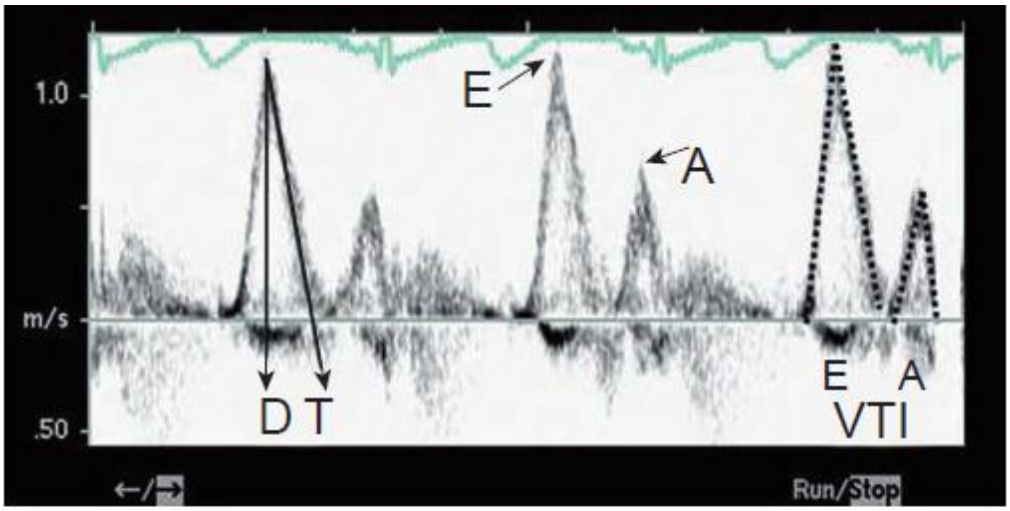


Figure 8.2 Typical mitral inflow Doppler during childhood. Note the dominant peak E and smaller peak A velocities. The velocity time integrals of the E wave (E VTI) and A wave (A VTI) are outlined. Deceleration time (DT) is measured from the peak E velocity to cessation of early diastolic flow (arrows).

1_ السرعة العظمى للموجة E، والسرعة العظمى للموجة A والنسبة بينهما $\frac{peak\ E\ velocity}{peak\ A\ velocity}$.

2_ مساحة مخطط الجريان أو VTI لكل من الموجتين E و A والنسبة بين VTI لكل منهما.

3_ يعتبر IVRT زمن الاسترخاء سوي الحجم من أهم المشعرات المدروسة ، ويمتد من لحظة انغلاق الدسام الأبهري وحتى بدء جريان الدم عبر التاجي ، ويمكن قياسه بطريقتين: الطريقة الأولى تعتمد بالإضافة إلى مخطط جريان التاجي على الفونوكارديوغرام ، حيث يمتد IVRT من لحظة حدوث المكونة الأبهرية للصوت الثاني للقلب (بواسطة فونوكارديوغرام) وحتى بدء الجريان الانبساطي (من مخطط الدوبلر لجريان التاجي). الطريقة الثانية وهي الأكثر اعتماداً بواسطة الدوبلر المستمر من المقطع القمي خماسي الحجرات حيث يتم وضع المؤشر في القمة ويوضع مسار حزمة الدوبلر بزاوية تسمح بتسجيل كل من الجريان الوارد للبطين (الجريان التاجي) والصادر (الجريان عبر الأبهري) فتكون IVRT هي الفترة من لحظة توقف الجريان عبر الأبهر (انغلاقه) وحتى بدء الجريان عبر التاجي (تعتبر IVRT متغيرة حسب HR) . عندما يكون هناك سوء بالوظيفة الانبساطية يتطاول IVRT بمعنى أن انفتاح الدسام التاجي يتأخر بعد لحظة بداية الانبساط ، ولكن عندما يترافق نقص مطاوعة البطين الأيسر مع زيادة ضغط الأذينة اليسرى تصبح IVRT أقصر (بمعنى انفتاح باكر للدسام التاجي بسبب ضغط الأذينة المرتفع) .

4_ DT أو زمن التباطؤ (خلال الانبساط الباكر): وهو الفترة من قمة الموجة E وحتى نهايتها، تطاول هذه الفاصلة الزمنية يتماشى مع تأخر في استرخاء البطين ، بينما تتقاصر في حال وجود اضراب في الوظيفة الانبساطية مع ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى . لكن هذه الفاصلة الزمنية تتأثر بعدد ضربات القلب حتى في حال وجود وظيفة انبساطية سوية، لذلك تعتبر غير ذات أهمية عند الرضع حيث يكون HR عالي نسبياً (52).

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على امتلاء البطين أثناء الانبساط منها الوظيفة الانقباضية بحد ذاتها، وظيفة الدسام التاجي، معدل الاسترخاء البطيني خلال واحدة الزمن، مدى مطاوعة وتصلب الأذينات والبطينات، حالة الحمل الدموي على أجواف القلب، تغيرات الضغط داخل الصدر خلال التنفس، النظم القلبي، ومعدل ضربات القلب.

ويجب أخذ كل هذه الأمور بعين الاعتبار عند تقييم موجة الدوبلر عبر الدسام التاجي. (5)

4_2_2 دراسة الامتلاء الأذيني بواسطة مخطط الجريان الدموي عبر الأوردة الرئوية باستخدام الدوبلر النبضي:

يمر الامتلاء الأذيني بثلاثة أطوار رئيسية : تظهر على مخطط جريان الأوردة الرئوية بالدوبلر النبضي على شكل موجتين إيجابيتين تعبران عن امتلاء الأذينة خلال الانقباض البطيني S والاسترخاء البطيني D وموجة سلبية تعبر عن انعكاس جريان الدم إلى الأوردة الرئوية خلال الانقباض الأذينيAR كما في الشكل:

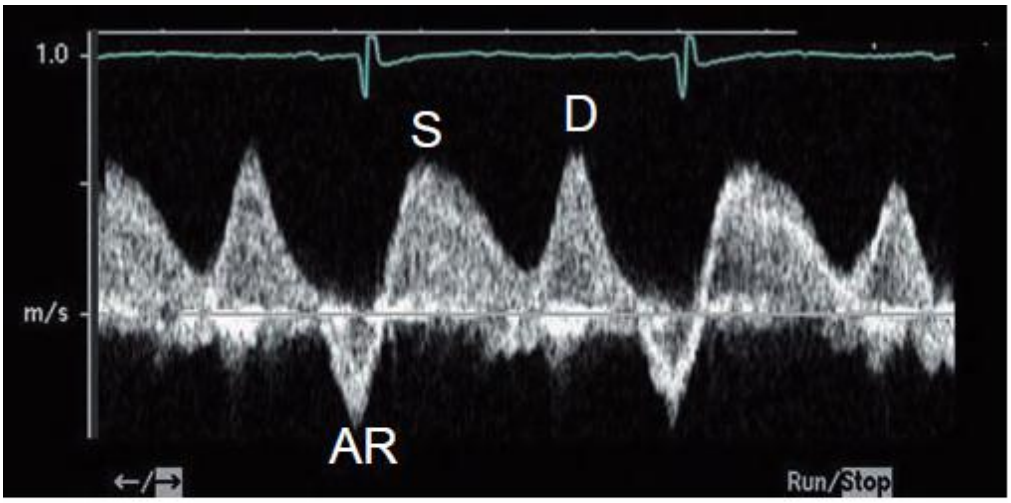


Figure 8.3 Pulmonary venous inflow Doppler. Phasic flow is characteristically seen with peaks in diastole (D) and systole (S) and deceleration of flow at end-systole and end-diastole. Atrial reversal of flow (AR) can be seen in late diastole with atrial contraction and may reflect elevated left ventricular end-diastolic filling pressure.

1_الطور الانقباضي (المقصود انقباضي بطيني):

يبدأ هذا الطور لحظة بدء الاسترخاء الأذيني (هي نفس فترة الانقباض البطيني) حيث يبدأ ضغط الأذينة اليسرى بالانخفاض حيث تسترخي الأذينات بعد انقباضها فتبدأ بالامتلاء، يساعدها في ذلك الحركة القمية لحلقة الدسام التاجي أثناء الانقباض البطيني التي تؤدي إلى فعل ماص ضمن الأذينة يساعدها أيضاً على الامتلاء جالبة الدم من الأوردة الرئوية. مع استمرار الامتلاء الأذيني يرتفع ضغط الأذينة ويتباطأ الجريان الوريدي الرئوي إليها. كل هذا يتم أثناء الانقباض البطيني بينما الدسام التاجي مغلق.(جريان الدم خلال هذه الفترة يظهر بشكل موجة إيجابية S على مخطط الجريان).

2_ طور الانبساط البطيني الباكر: يبدأ مع انفتاح الدسام التاجي وخلال هذه الفترة تعمل الأذينة فقط كقناة وصل بين الأوردة الرئوية والبطين الأيسر. يتباطأ جريان الدم هذا تدريجياً مع امتلاء البطين بالدم في طور الانبساط البطيني المتأخر. (جريان الدم يظهر بشكل موجة إيجابية Dعلى مخطط الجريان).

3_ طور الانقباض الأذيني: يرتفع ضغط الأذينة بشكل مفاجئ فيتوقف تدفق الدم إليها من الأوردة الرئوية لينعكس بعد ذلك الجريان ويصبح من الأذينة إلى الأوردة الرئوية، انعكاس جريان الدم يدعى (طور الانعكاس الأذيني) ويرتسم بشكل موجة سلبية AR على مخطط الجريان .

إذاً هناك ثلاث موجات رئيسية (الموجة S (أثناء الانقباض البطيني) والموجة D (أثناء الانبساط البطيني) والموجة AR(الانقباض الأذيني)) .

في الحالة الطبيعية (الوظيفة الانبساطية سوية) تكون ذروة الموجة D أكبر قليلا من ذروة الموجة S (النسبة بينهما متعلقة بالعمر)، وتكون المدة الزمنية للموجة AR أقل من المدة الزمنية للموجة A على مخطط جريان التاجي . (5)

<u>الطريقة العملية لدراسة الجريان عبر الأوردة الرئوية بواسطة الدوبلر النبضي:</u>

يتم وضع المؤشر الخاص بالدوبلر النبضي في الوريد الرئوي العلوي الأيمن أو الأيسر باستخدام المقطع القمي رباعي الحجرات (حيث موجة الدوبلر موازية للجريان الوريدي الرئوي). ويجب وضع المؤشر أكثر ما يمكن داخل الوريد الرئوي ويفضل 1–2 سم بعيداً عن مصبه على الأذينة اليسرى .

في حال كان المقطع القمي رباعي الحجرات غير واضح يمكن الاستعاضة بالمقطع جانب القص. أو تحت القص، أو فوق القص، أو الإيكو عبر المري.

هناك العديد من القياسات التي يتم اشتقاقها من موجة الجريان عبر الأوردة الدموية:

1_ السرعة الانقباضية العظمى : ذروة الموجة S.

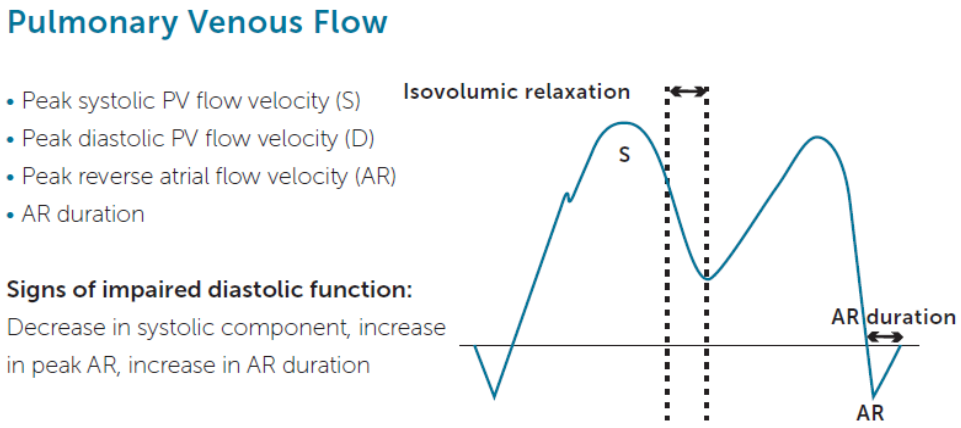
2_ السرعة الانبساطية العظمى: ذروة الموجة D.

3_ نسبة السرعتين السابقتين.

4_ السرعة العظمى للانعكاس الأذيني ذروة الموجة AR.

5_ المدة الزمنية للموجة AR .

6_ VTI أثناء الانقباض وأثناء الانبساط.



سيتم الحديث عن استخداماتها العملية في فقرة أنماط اضطراب الوظيفة الانبساطية. نفس العوامل التي تؤثر على الجريان عبر التاجي التي ذكرت سابقاً تؤثر على جريان الدم عبر الأوردة الرئوية يضاف إليها مدى مطاوعة الأوعية الرئوية. (5)

ملاحظات هامة:

1_عند الأطفال والرضع يكون الجريان الوريدي الرئوي الانقباضي (الموجة S) ثنائي الطور، الطور الأول يعبر عن الاسترخاء الأذيني والطور الثاني يعبر عن الانزياح القمي لحلقة التاجي أثناء الانقباض البطيني، وعادة نقيس السرعة الأعلى بينهما.

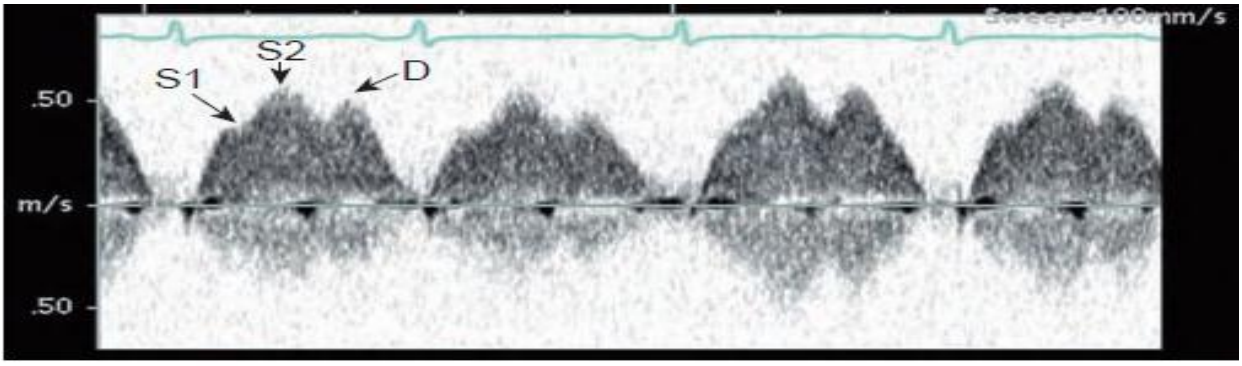


Figure 8.4 Pulmonary venous inflow Doppler in an infant with triphasic peaks during left atrial filling. There are two peaks in systole and one peak in diastole (D). The initial systolic peak (S1) likely represents atrial relaxation in early systole, whereas the second systolic peak (S2) is associated with augmented atrial filling secondary to mitral annular displacement toward the apex during ventricular contraction; this pattern is a normal variant and not characteristic of diastolic disease.

2_سرعة ومدة الموجة AR (الانعكاس الأذيني) مهمة للتمييز بين أنماط اضطراب الوظيفة الانبساطية (تذكر لاحقاً).

3_ الولدان يكون لديهم الجريان الوريدي الرئوي مستمراً باتجاه واحد ولا يوجد لديهم طور انعكاس أذيني، وذلك بسبب نقص مطاوعة الأوردة الرئوية بمرحلة الوليد ومقاومتها لعودة الدم إليها أثناء الانقباض الأذيني ، ويعتبر وجود موجة AR لديهم علامة مرضية، ودليلاً على ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى، بينما الأطفال الأكبر يعتبر وجود الانعكاس الأذيني AR لديهم طبيعياً ويعتبر ازدياد مدتها الزمنية خاصة ذا أهمية وحساساً لسوء الوظيفة الانبساطية وخاصة عندما يتجاوز عرضها عرض الموجة A على مخطط الجريان التاجي (53).

الحالات المرضية التي تؤثر على أنماط الجريان:

تضيق الدسام التاجي. قصور الدسام التاجي. انسداد الأوردة الرئوية. اللانظيمات.

في هذه الحالات تكون دراسة كل من الجريان التاجي والجريان الوريدي الرئوي غير ممكنة من الناحية العملية ، وتعطي نتائج خاطئة . (5)(6)

أنماط اضطراب الوظيفة الانبساطية:

يتم تصنيف اضطراب الوظيفة الانبساطية بالاعتماد على مخطط جريان التاجي ومخطط الجريان عبر الأوردة الرئوية بناء على قيمة ضغط الأذينة اليسرى، معدل الاسترخاء البطيني، و مطاوعة البطين.

1_ خلل الاسترخاء مع ضغط أذينة طبيعي:

تعتبر هذه الحالة الشكل الأبسط لسوء الوظيفة الانبساطية وتحدث عندما تتأخر عملية الاسترخاء المعتمدة على الطاقة ، مع بقاء المطاوعة طبيعية، وبالتالي ضغط الأذينة اليسرى طبيعي.

التأثيرت على مخطط الجريان التاجي :كما في الشكل:

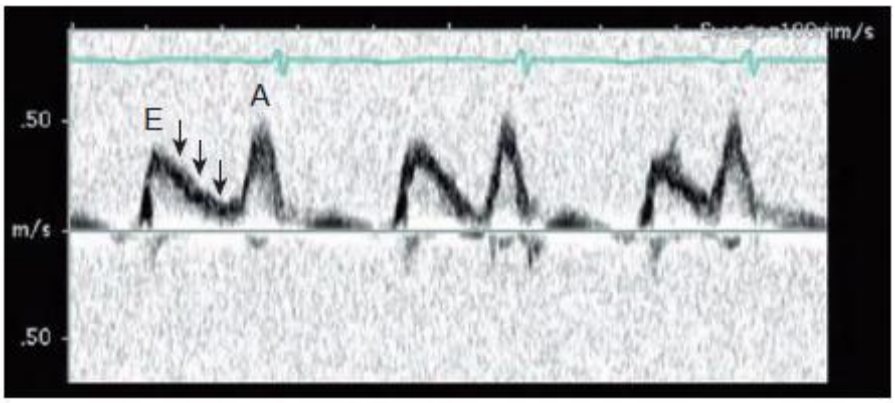


Figure 8.14 Mitral inflow Doppler in a child with abnormal relaxation. Note the decreased early diastolic (E) velocities and increased velocities with atrial contraction (A). Deceleration time of the E-wave velocity is also prolonged (arrows) and reflects the delay in relaxation into mid-diastole.

تكون سرعة الامتلاء البطيني الباكر الممثل بالموجة E على مخطط الجريان منخفضة وبالتالي موجة E تكون أقل ارتفاعا ، كما تتطاول مدة الامتلاء البطيني الباكر وبالتالي تكون موجة E أكثر عرضا مع هبوط بطيء في سرعتها مع تطاول زمن التباطؤ DT . كل هذا يؤدي إلى امتلاء بطيني قليل نسبياً خلال الانبساط الباكر يستدعي معاوضة الأذينة من خلال زيادة انقباضها وبالتالي ارتفاع سرعة الموجة A ، وبالتالي نقص النسبة E/A < 1 .

يتطاول زمن الاسترخاء سوي الحجم IVRT ويعود ذلك لتأخر انفتاح الدسام التاجي أثناء الانبساط الباكر بسبب التأخير في هبوط ضغط البطين الأيسر الذي يعزى لخلل الاسترخاء .

إضافة إلى ذلك قد تتشكل موجة إيجابية بين E و A وخاصة عند المرضى الذين لديهم تباطؤ قلب تعبر عن امتلاء البطين خلال فترة السواء الانبساطي Diastasis كآلية معاوضة عن خلل الاسترخاء .

التأثيرات على مخطط جريان الأوردة الرئوية :موضحة في الشكل :

يكون الامتلاء البطيني خلال الانبساط البطيني الباكر بطيئاً وبالتالي الامتلاء الأذيني ، فينقص الجريان الانبساطي عبر الأوردة الرئوية (موجة D أصغر) بينما يزداد الجريان الوريدي الرئوي الانقباضي (موجة S أكبر) أي تصبح D < S عكس النموذج الطبيعي للجريان ، بينما تبقى كل من سرعة الموجة AR و مدتها الزمنية طبيعية .(54)(55)

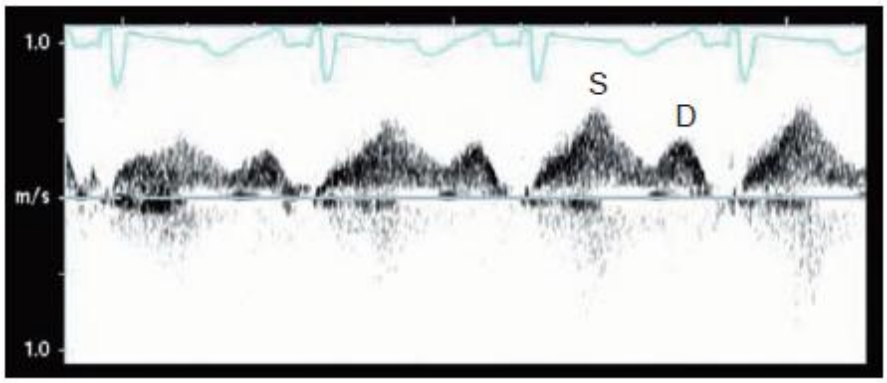


Figure 8.15 Pulmonary venous inflow Doppler in a child with abnormal relaxation. Note the decreased diastolic (D) velocities compared with the systolic (S) velocities. No reversal of flow with atrial contraction is seen, suggesting that end-diastolic left ventricular pressure is not increased.

2_ خلل الاسترخاء مع ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى:

التأثير على مخطط الجريان عبر التاجي :

مع استمرار تدهور الوظيفة الانبساطية يعود نمط الجريان التاجي إلى الطبيعي بشكل كاذب. فعندما تبدأ مطاوعة البطين الأيسر بالتأثر يرتفع ضغط الأذينة اليسرى بشكل معتدل، مما يجعل ممال الضغط بين الأذينة والبطين طبيعياً (على الرغم من ارتفاع الضغط في كل من الأذينة والبطين) وبالتالي يكون الجريان خلال الانبساط الباكر طبيعياً (سرعة موجة E مرتفعة طبيعية) وكذلك تعود النسبة بين E/A إلى الطبيعي. مخطط الجريان عبر الأوردة الرئوية يميز بين الشكل الطبيعي والطبيعي الكاذب لمخطط جريان التاجي

التأثير على مخطط الجريان عبر الأوردة الرئوية :

تكون سرعة كل من الموجتين S ، D والنسبة بينهما ضمن المجال الطبيعي (S < D) ، وكذلك تكون سرعة الموجة AR طبيعية . لكن العلامة المرضية الهامة والمميزة هي تطاول المدة الزمنية للموجة AR والتي تعتبر علامة حساسة ونوعية لارتفاع ضغوط الامتلاء البطيني وسوء الوظيفة الانبساطية (57)(56)(10).

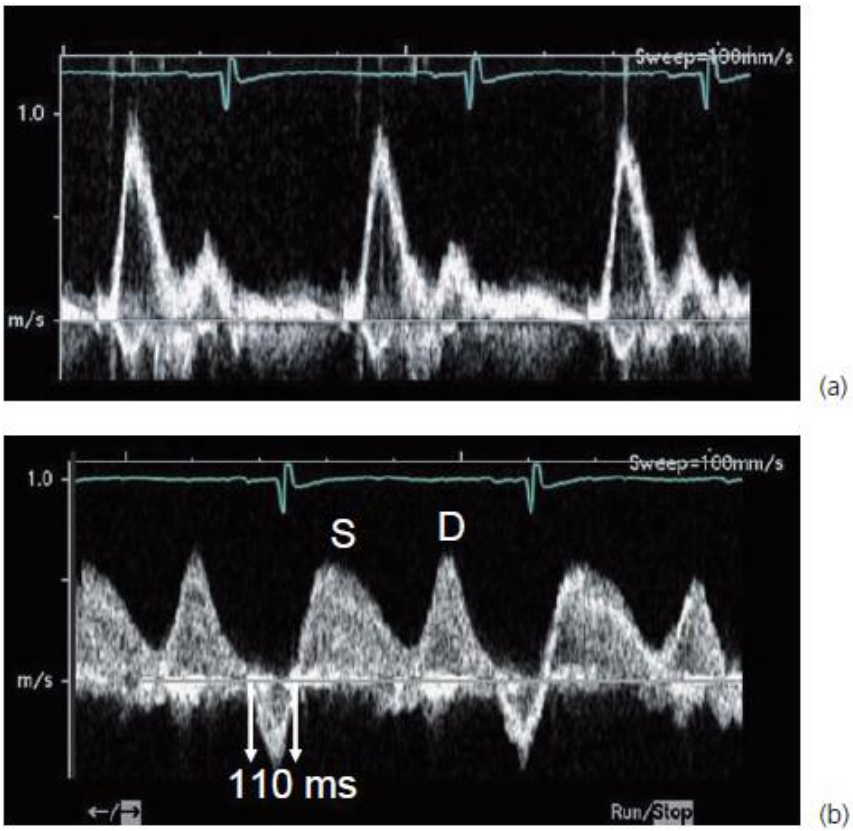


Figure 8.17 Mitral inflow Doppler **(a)** and pulmonary venous inflow Doppler **(b)** tracings from a child with diastolic disease characterized by pseudo-normal left ventricular filling. The mitral inflow tracing appears normal because the early diastolic filling (E) velocity has been "pseudo-normalized" by elevated left atrial pressures with poor left ventricular (LV) compliance. The pulmonary venous inflow tracing shows prolonged atrial reversal (AR) with atrial contraction, and the AR duration (120 ms) exceeds the A duration (80 ms) from the mitral tracing. This finding correlates with elevated end-diastolic ventricular pressure and helps to discriminate that the mitral pattern is "pseudo-normal." D, diastolic velocities; S, systolic velocities.

3_ خلل المطاوعة:

وهي أشد أشكال سوء الوظيفة الانبساطية، في هذه الحالة يكون البطين الأيسر متصلباً وذا مطاوعة سيئة ويكون ضغط الأذينة اليسرى مرتفعاً بشكل هام.

التأثيرات على مخطط الجريان التاجي :موضحة بالشكل:

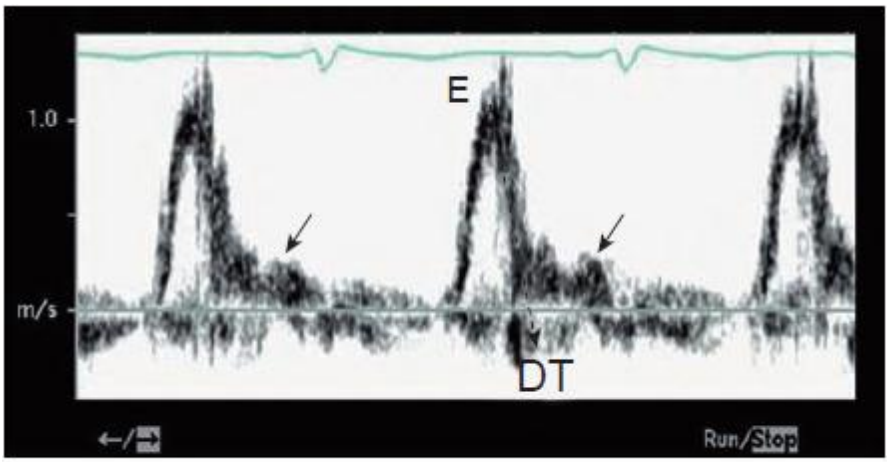


Figure 8.19 Mitral inflow Doppler in a child with abnormal ventricular compliance. Note the increased early diastolic (E) velocities and rapid deceleration time (DT) of the E-wave velocity secondary to the poor compliance as ventricular pressure rises rapidly during early filling, abolishing the early transvalvar gradient across the mitral valve. In late diastole, ventricular pressures have risen to the point where very little additional filling occurs with atrial contraction (arrows).

ارتفاع ضغط الأذينة يكون أكبر من ارتفاع ضغط البطين الانبساطي مما يولد ممال ضغط أعلى من الطبيعي وبالتالي جريان أكبر خلال الانبساط الباكر وبالتالي سرعة موجة E عالية .

ونظراً لتصلب البطين فإن كمية جريان قليلة من الأذينة إلى البطين أثناء الانبساط الباكر كافية لرفع ضغطه بسرعة ، ليتوقف الجريان بشكل باكر عبر التاجي ، وبالتالي هبوط حاد للموجة E فيكونDT أقصر.

في مرحلة الانبساط المتأخر تكون قيمة ضغط البطين وصلت لأرقام عالية تعيق مرور الدم أثناء الانقباض الأذيني وبالتالي موجة A مسطحة ضئيلة .

وكذلك يصبح IVRT أقصر من الطبيعي بسبب الانفتاح الباكر للدسام التاجي تحت تأثير ضغط الأذينة العالي.

التأثيرات على مخطط الجريان عبر الأوردة الرئوية :موضحة بالشكل

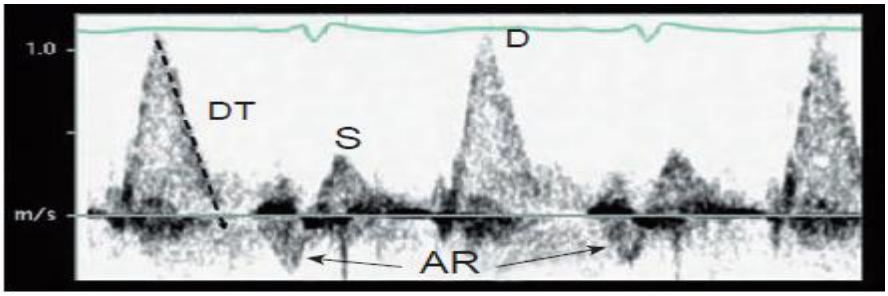


Figure 8.20 Pulmonary venous inflow Doppler in a child with abnormal ventricular compliance. Note the increased diastolic (D) velocities compared with the systolic (S) velocities, with rapid deceleration of the diastolic wave in mid-diastole (DT), reflecting the rapid increase in left ventricular pressure during early filling with a resultant increase in diastolic left atrial pressure and abrupt cessation of pulmonary venous emptying. Atrial reversal of flow with atrial contraction is seen (AR), reflecting the marked increase in end-diastolic left ventricular pressure as an additional sign of poor compliance. Systolic venous inflow is blunted because of the chronic left atrial hypertension and distension.

يلاحظ امتلاء سريع أذيني خلال الانبساط الباكر وبالتالي موجة D كبيرة. مع انعكاس هام للدم من الأذينة إلى الأوردة الرئوية خلال الانقباض الأذيني بسبب ارتفاع ضغط الأذينة الكبير وبالتالي موجة AR سلبية بسرعة عالية ومدة زمنية متطاولة . بينما في طور الانقباض البطيني يكون جريان الأوردة الرئوية قليلاً وبالتالي موجة S صغيرة.(46)

الجدول والشكل يلخصان التغيرات السابقة :

Table 8.1 Classification of left ventricular diastolic function

	Mitral Inflow	Pulmonary venous flow	DTI septal
Normal	E/A 2.3 ± 0.6 109 ms ≤ DT ≤ 216 ms	S < D $MVA_{dur} > PVA_{dur}$	E/E_a <10
Abnormal relaxation	E/A ≤1.0 DT age/HR dependent	S > D $MVA_{dur} > PVA_{dur}$	E/E_a <10
Pseudo-normal	E/A similar to normal DT similar to normal	S < D $MVA_{dur} < PVA_{dur}$	E/E_a >10
Restrictive physiology	E/A >1.5 DT <150 ms	S < D $MVA_{dur} < PVA_{dur}$	E/E_a >10

E, mitral inflow E-wave velocity; A, mitral velocity at atrial contraction; DT, mitral deceleration time; S, pulmonary venous systolic velocity; D, pulmonary venous diastolic velocity; E_a, mitral early diastolic septal annular velocity; MVA_{dur}, duration of mitral A-wave velocity; PVA_{dur}, duration of pulmonary venous atrial reversal velocity.

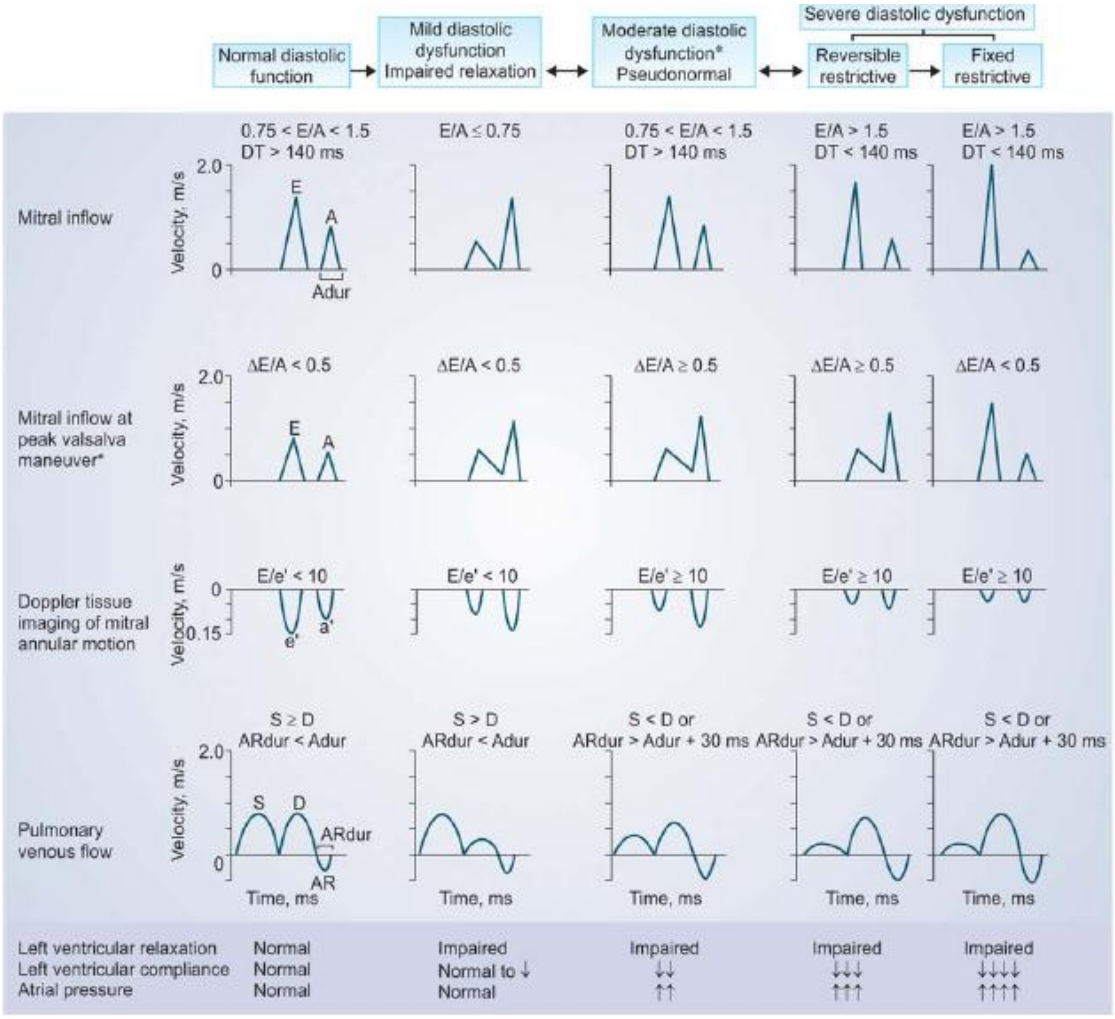


FIGURE 24: Types of transmitral flow (upper row) and corresponding types of tissue Doppler interrogation of the mitral annular motion (lower row). Sample volume is placed on the interventricular septal part of the mitral annulus from the apical 4-chamber view. Tissue Doppler recording allows discrimination of normal and pseudonormal flow. (Abbreviations: A: Transmitral flow during atrial systole; Am: Mitral annular motion during atrial systole; E: Early diastolic transmitral flow; Em: Early diastolic motion of the mitral annulus[56])

تغيرات الوظيفة الانبساطية عند الأطفال الطبيعيين حسب العمر بغياب وجود آفة قلبية:

تعود هذه التغيرات العمرية إلى عدم نضج العضلة القلبية بشكل رئيسي خلال فترة الوليد والرضاعة الأولى، حيث يكون البطين الأيسر أقل مطاوعة لتتحسن هذه المطاوعة تدريجياً بعد عمر الشهر ليصبح نموذج الجريان عبر التاجي والأوردة الرئوية بعد عمر السنة مشابهاً لنمط الجريان عند البالغين الشباب.

أهم انعكاسات عدم النضج على مخطط جريان التاجي هي :

أن الامتلاء البطيني يعتمد هنا بشكل أساسي على الانقباض الأذيني (عكس الأطفال الأكبر) وذلك على حساب الامتلاء المنفعل أثناء الانبساط الباكر. وبالتالي تكون سرعة الموجة E صغيرة نسبياً والموجة A كبيرة

والنسبة E/A أقل من الأطفال الأكبر. (لكن تبقى A > E)

أما انعكاسات عدم النضج على الجريان الوريدي الرئوي فتتمثل بما يلي:

ارتفاع ذرى الجريان الانقباضي عبر الأوردة الرئوية (موجة S أكبر) وتناقص سرعات الجريان الانبساطي (موجة D أصغر)(تبقى الموجة D > S). مع تقدم العمر يتحول الامتلاء البطيني الأعظمي من امتلاء متأخر (معتمد على الانقباض الأذيني) إلى امتلاء باكر (معتمد على الامتلاء المنفعل). ويتحول الامتلاء الأذيني الأعظمي من انقباضي إلى انبساطي.(59)(60)(61)

الجدول التالي يوضح القيم الطبيعية للعديد من المتغيرات حسب العمر :

Table 8.2 Normal inflow Doppler values in infants and children

Demographics	<1 year	1–5 y	6–9 y	10–13 y	14–18 y	Total
N	63	68	55	58	81	325
Male	29	39	27	38	44	177
Age (y)	0.40 ± 0.30	3.05 ± 1.51†	7.91 ± 1.12†	11.99 ± 1.11†	16.0 ± 1.40†	78 ± 6.0
Weight (kg)	6.6 ± 2.7	15.1 ± 5.4†	33.8 ± 14.9†	47.2 ± 16.3†	66.1 ± 15.5†	33.3 ± 25.2
BSA (m^2)	0.34 ± 0.08	0.62 ± 0.14†	1.07 ± 0.27†	1.37 ± 0.29†	1.73 ± 0.25†	1.0 ± 0.6
HR (bpm)	124 ± 16	105 ± 17†	80 ± 11†	75 ± 12	69 ± 16	90 ± 26
Echocardiographic						
LV EDD (cm)	2.3 ± 0.3	3.1 ± 0.4†	3.9 ± 0.4†	4.3 ± 0.4†	4.7 ± 0.4†	3.6 ± 1.0
LV ESD (cm)	1.4 ± 0.2	1.9 ± 0.3†	2.4 ± 0.3†	2.7 ± 0.3†	3.0 ± 0.4†	2.3 ± 0.6
LV PWT (cm)	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1†	0.7 ± 0.1*	0.8 ± 0.1*	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2
LV SWT (cm)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1†	0.8 ± 0.1†	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.2†	0.7 ± 0.2
LV mass (g/m^2)	18.9 ± 6.5	43.6 ± 16.4†	82.3 ± 28.3†	110.1 ± 32.9†	158.4 ± 48.5†	81.8 ± 58.9
Mitral E velocity	79.7 ± 18.8	95.2 ± 19.5†	94.4 ± 14.8	94.5 ± 16.0	90.3 ± 17.8	90.8 ± 18.5
Mitral A velocity	65.3 ± 13.3	61.3 ± 12.1	49.4 ± 12.5†	49.5 ± 13.8	45.5 ± 13.2	54.4 ± 15.0
Mitral E/A ratio	1.24 ± 0.30	1.60 ± 0.46†	1.99 ± 0.51†	2.02 ± 0.58	2.13 ± 0.65	1.79 ± 0.61
PV S-wave velocity	44.6 ± 10.3	48.0 ± 8.9	50.7 ± 11.3	49.0 ± 11.1	47.7 ± 7.3	48.7 ± 9.2
PV D-wave velocity	46.0 ± 9.5	54.5 ± 11.0†	53.3 ± 11.4	58.4 ± 12.1	57.9 ± 15.0	54.6 ± 12.9
PV A-reversal velocity	16.4 ± 6.3	20.6 ± 4.3†	20.2 ± 3.8	21.2 ± 4.9	20.0 ± 5.2	20.5 ± 5.1
Tricuspid E velocity	53.3 ± 12.3	61.6 ± 12.5*	60.5 ± 13.9	59.6 ± 11.4	60.4 ± 10.9	59.2 ± 12.4
Tricuspid A velocity	53.2 ± 13.0	48.3 ± 12.3*	42.4 ± 10.8*	39.2 ± 11.3	34.5 ± 11.2*	43.3 ± 13.5
Tricuspid E/A ratio	1.01 ± 0.38	1.27 ± 0.31†	1.49 ± 0.40†	1.61 ± 0.47*	1.88 ± 0.56†	1.47 ± 0.53
SF (%)	38.9 ± 4.1	38.0 ± 3.6	37.4 ± 3.8	37.4 ± 4.2	36.4 ± 4.3	37.6 ± 4.1
LV MPI	0.33 ± 0.08	0.34 ± 0.07	0.32 ± 0.06	0.34 ± 0.06	0.34 ± 0.08	0.33 ± 0.08
RV MPI	0.29 ± 0.09	0.28 ± 0.07	0.29 ± 0.08	0.28 ± 0.08	0.29 ± 0.08	0.28 ± 0.08

A, atrial; BSA, body surface area; D, diastolic; E, early diastolic velocity; EDD, end-diastolic dimension; ESD, end-systolic dimension; HR, heart rate; LV, left ventricular; MPI, myocardial performance index; PV, pulmonary venous; PWT, posterior wall thickness; S, systolic; SF, shortening fraction; SWT, systolic wall thickness.

*P < 0.05, †P < 0.01 compared with preceding column.

Data expressed as mean ± SD.

Doppler velocities expressed as cm/s.

Reprinted from Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogt* 2004;**17**:212-21, with permission from Elsevier

4_2_3 حجم الأذينة اليسرى لتقييم الوظيفة الانبساطية:

يعتبر حجم الأذينة اليسرى مشعراً مهماً لتقييم كل من خطورة وإزمان سوء الوظيفة الانبساطية ويكتسب أهميته مقارنة بالمشعرات السابقة أنه يقيم ضغط الامتلاء البطيني على المدى الطويل وليس في لحظة معينة .

هناك دراسة عند المسنين تبين أن 9% فقط من المسنين ذوي الوظيفة الانبساطية الطبيعية لديهم توسع في الأذينة اليسرى (≤ 30 سم^3/م^2 عند النساء، ≤ 33 سم^3/ م^2 عند الرجال) بينما 100% من المسنين ذوي الوظيفة الانبساطية المضطربة لديهم توسع هام بالأذينة اليسرى .

كما تبين أن الأشخاص الذين لديهم توسع في الأذينة اليسرى ≤ 32 سم^3/م^2 لديهم خطورة زائدة لتطور (رجفان أذيني، سكتة دماغية، قصور قلب)، بالاضافة إلى معدل بقيا أقل .

أما بالنسبة للأطفال فقد تم تحديد قيم حجم الأذينة اليسرى حسب سطح الجسم بالرغم من عدم قياسها بشكل روتيني لديهم وهي كالآتي: (62)

مساحة سطح الجسم م^2	0.75-0.5	1-0.75	1.25-1	1.5-1.25	1.5≤
حجم الأذينة مل/م^2	19.6	21.7	22	24.5	27.5

حجم الأذينة اليسرى يتغير أثناء الدورة القلبية والحجم المقصود سابقاً هو الحجم الأعظمي لحظة انفتاح الدسام التاجي في نهاية الانقباض.

يتم تقييم وظيفة الأذينة اليسرى بما يدعى Phasic functions of the chamber during diastole كما يلي :

1_ حجم الإفراغ الأذيني الإجمالي: (reservoir volume): هو الفرق بين حجم الأذينة الأعظمي وحجم الأذينة الأصغري.

2_ حجم الإفراغ المنفعل: هو الفرق بين حجم الأذينة الأعظمي وحجمها قبل لحظة الانقباض الأذيني.

3_ حجم الإفراغ الأذيني الفاعل (contractive): وهو الفرق بين حجم الأذينة قبل الانقباض الأذيني وحجمها الأصغري.

4_ حجم الأذينة كقناة (conduit): وهو الفرق بين حجم الضربة للبطين الأيسر وحجم الإفراغ الأذيني الإجمالي.

نسب هذه الأحجام تتأثر بحالة الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر. فعند البالغ الطبيعي تكون النسب الطبيعية لكل من (contractive– conduit– reservoir) بالنسبة لحجم الأذينة الكلي كالتالي: (25%, 35%, 40%) على الترتيب.

في حال وجود خلل بالوظيفة الانبساطية تنقص قيمة conduit بسبب خلل الانبساط على حساب ارتفاع قيم contractive, reservoir. ومع استمرار ارتفاع قيم ضغط البطين الانبساطية مع تدهور الوظيفة الانبساطية تعمل عندها الأذينة كقناة فقط.(63)

طرق قياس أبعاد وحجم الأذينة اليسرى:

هناك عدة طرق :

أبسطها بواسطة قياس قطر الأذينة بواسطة M–mode من المقطع الطويل جانب القص.

لكن الطريقة التي تنصح بها الجمعية الأمريكية لإيكو القلب تعتمد على 2D–echo بمقطعين مختلفين 4ch– 2ch وتتم إما بطريقة الأقراص (Simpson) أو بطريقة Area–length method كما هو موضح بالشكل. (64)

وهاتان الطريقتان أدق من M–mode لكن كلاهما أقل دقة من CT أو MRI.

هناك عدد من الملاحظات التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار ليكون قياس حجم الأذينة بالإيكو دقيقاً:

1) إن وضع البروب بشكل غير مناسب قد يجعل الأذينة تبدو أقصر، لذلك يجب ألا يتجاوز الفرق بطول الأذينة المأخوذ بالمقطع 2ch و4ch أكثر من 5 ملم.
2) يجب قياس حجم الأذينة الأعظمي قبل انفتاح الدسام التاجي مباشرة.
3) حدود الأذينة يجب رسمها بشكل واضح ودقيق. فمثلاً الحدود السفلية ليست ذروة الدسام التاجي وإنما منتصف حلقة التاجي ويجب أن يتم استبعاد اللسينة ومصبات الأوردة الرئوية.

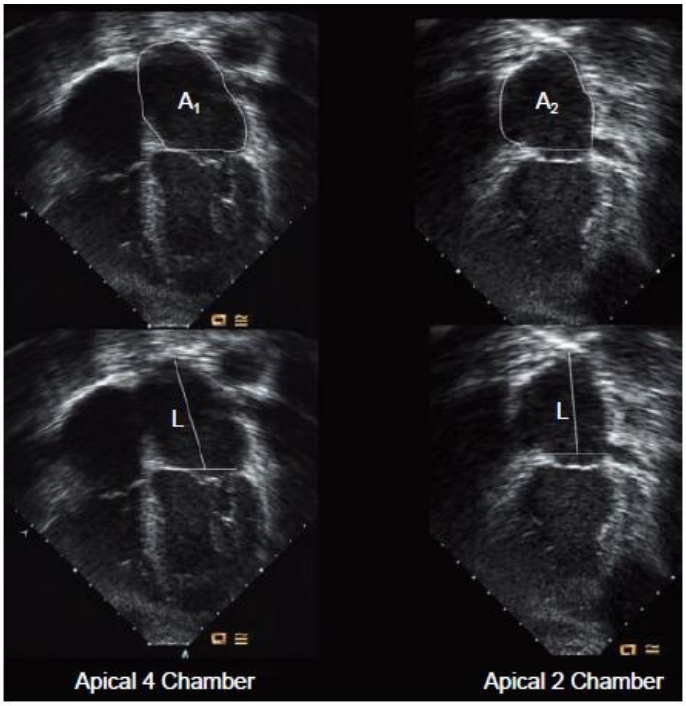


Figure 8.13 Calculation of left atrial volume using the biplane area–length method from orthogonal apical 4-chamber and 2-chamber images with the left atrium traced at its maximum volume at end-systole immediately before mitral valve opening. The formula for LA volume is $8/3\pi[(A_1)(A_2)/(L)]$ where L is the shortest of either the apical 4- or 2-chamber length. Note that the length is measured from the back wall to the hinge point of the mitral annulus, not the mitral leaflets.

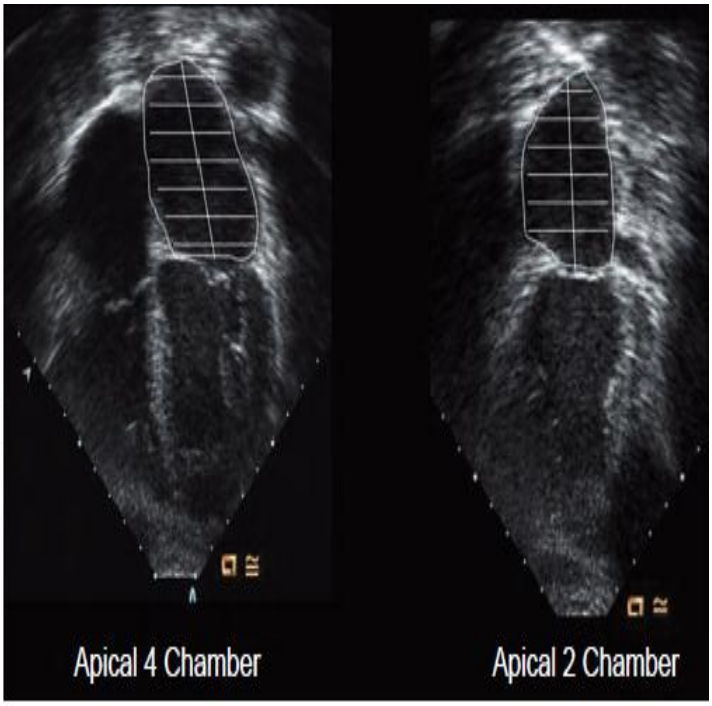


Figure 8.12 Calculation of left atrial volume using the biplane method of disks (modified Simpson's rule) from orthogonal apical 4-chamber and 2-chamber images with the left atrium traced at its maximum volume at end-systole immediately before mitral valve opening.

5_ تقييم الوظيفة البطينية عند مرضى الاعتلال التوسعي :

يعتبر نقص قلوصية البطين الأيسر الاضطراب الرئيسي في اعتلال العضلة القلبية التوسعي ، والذي يترافق عادةً مع توسع واضح في جوف البطين الأيسر .

يكون لدى المرضى نقص في الاحتياطي الانقباضي والذي يتظاهر بنقص كل من FS ، EF وزيادة كل من أقطار نهاية الانقباض ونهاية الانبساط .

يتم الاعتماد حتى اليوم على مشعرات الوظيفة الانقباضية التقليدية EF،FS في تقييم وظيفة البطين الأيسر عند مرضى الاعتلال التوسعي على الرغم من الخطأ المرافق لقياسهما وتأثرهما بكل من قصور التاجي والأبهري والذي يشيع وجوده عند هؤلاء المرضى .

وعلى الرغم من اعتبار الاعتلال التوسعي على أنه خلل على مستوى الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر ، إلا أن هذا الخلل يطال كلا الوظيفتين الانقباضية والانبساطية عند الغالبية العظمى من المرضى خلال سير المرض (65) ، وبعض الباحثين يعتبرون خلل الوظيفة الانبساطية على أنه الاضطراب الأولي الذي يصيب العضلة القلبية في مرضى الاعتلال التوسعي (66) .

يتراوح خلل الوظيفة الانبساطية من خلل الاسترخاء إلى نقص المطاوعة ، وتتوافق درجة الخلل في الوظيفة الانبساطية مع شدة الأعراض السريرية ، حيث بينت الدراسات أن كل من النسبة E/A ، زمن تباطؤ الموجة E ، زمن تباطؤ الموجة A ، وIVRT تتوافق بشكل لصيق مع سوء الحالة السريرية (67)(68)(69) .

إلا أن السلبية المتعلقة بدراسة الوظيفة الانبساطية عند مرضى الاعتلال التوسعي ، هو تأثرها بتسرع القلب ، و بوجود قصور الدسام التاجي الذين غالباً ما يترافقان مع الاعتلال التوسعي .(70)

بسبب كل هذه التحديات في دراسة الوظيفة الانقباضية والانبساطية كانت أهمية مشعر MPI والذي يعبر عن كلا الوظيفتين الانقباضية والانبساطية ولا يتأثر بمعدل ضربات القلب أو بوجود قصور الدسام التاجي .

تبين إحدى الدراسات على الأطفال الطبيعيين ، والأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي ارتفاع قيم MPI عند المرضى (0,78 ± 0,28) مقارنة بالطبيعيين (0,33 ±0,02). (71)

و بالرغم من أن بعض الدراسات بينت أن MPI لا يعتبر ذا قيمة تنبؤية بالنسبة للحاجة للاستشفاء وزراعة القلب والوفيات (72) ، إلا أن الدراسات عند البالغين تشير إلى أن MPI ذو قيمة تنبؤية هامة لديهم (73).

6_ لمحة عن اعتلال العضلة القلبية المحرض بالمعالجة الكيماوية بالأنتراسيكلينات :

تحسنت معدلات البقيا لمرضى السرطان خلال العقدين الأخيرين نظراً للتقدم الذي أحدثته المعالجة الكيماوية ، ولكن بقيت التأثيرات السمية القلبية المشكلة الرئيسية لاستخدام هذه المعالجة ، فمع ازدياد معدلات البقيا ، ازداد أيضا معدل حدوث السمية القلبية المرافقة لها .

تعتبر الأنتراسيكلينات doxorubicin (Adriamycin)، daunorubicin (Cerubidine)،epirubicine (Ellence)، idarubicin (Idamycin) أكثر أدوية الأورام سمية على العضلة القلبية وتستخدم بشكل واسع عند مرضى الابيضاض واللمفوما وبعض الأورام الصلبة كالنفروبلاستوما .

يبلغ معدل انتشار الإصابة القلبية عند مرضى الأورام الخاضعين للعلاج الكيماوي 1% ، بينما يبلغ هذا الانتشار 50% عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين وذلك خلال 10- 20 سنة من إيقاف العلاج ، وحوالي 5% من هؤلاء يتطور لديهم قصور قلب . (74)

تصنيف السمية القلبية المحدثة بالمعالجة الكيماوية :

تصنف إلى قسمين :

1_ سمية حادة وتحت حادة : وهي التي تحدث خلال فترة العلاج الكيماوي و حتى أسبوعين من إيقاف العلاج .

2_ سمية مزمنة : وهي التي تحدث بعد أشهر أو سنوات من إيقاف العلاج ، وتقسم بدورها إلى قسمين :

أ _ باكرة : وتحدث خلال عام من إيقاف العلاج .

ب_ متأخرة : وتحدث بعد العام الأول من إيقاف العلاج .

تظاهرات السمية الحادة وتحت الحادة تقتصر على مايلي :

فرط توتر شرياني ، تبدلات تخطيطية (تطاول QT ، خلل بعود الاستقطاب ST_T ، نقص فولتاج QRS ،لانظميات بطينية وفوق بطينية)، متلازمة الألم الصدري ، التهاب تامور ، ونادراً5قصور قلب حاد . معظم هذه التبدلات عكوسة . (75)

1_6 عوامل الخطورة لتطور السمية القلبية :

The risk factors for anthracycline cardiotoxicity

Risk factors:

- High total dose
- High peak serum level
- Combination therapy with other cardiotoxic antitumor drugs
- Mediastinal radiation therapy
- Age—very young and very old
- History of cardiac diseases—hypertension, reduced LVEF
- Liver diseases
- Whole-body hyperthermia

1. مقدار الجرعة التراكمية الإجمالية : تعتبر عامل الخطورة الأساسي لتطور السمية القلبية ، فبالنسبة للدوكسوروبيسين : نسبة حدوث السمية القلبية 3_5% عند تطبيق جرعة إجمالية بمقدار 400 مغ\م^2، وترتفع إلى 7_26% مع جرعة إجمالية 550 مغ\م^2 ، و18_48% مع جرعة إجمالية 700 مغ\م^2 . لذلك ينصح بألا تتجاوز الجرعة التراكمية للدوكسوروبيسين 450مغ\م^2 .
2. نظام الجرعات ومعدل التسريب: حيث تبين أن التسريب الوريدي المستمر أفضل من الدفش الوريدي ويترافق مع سمية أقل(76)، كما أن التسريب على مدى 6 ساعات أو أكثر أفضل من تسريب الدواء خلال فترة أقصر (77) ، كذلك الأمر بالنسبة لنظام إعطاء الجرعات إذ تبين أن إعطاء جرعة وحيدة كل 3 أسابيع يترافق مع سمية قلبية 2,9 %، وتنقص هذه النسبة إلى 2,4% مع نظام 3 جرعات يومية تكرر كل 3 أسابيع ، وإلى 0,8% بنظام الجرعات الأسبوعية .(78)
3. المشاركات الدوائية : تزداد السمية القلبية للأنتراسيكلينات عند مشاركتها مع الأدوية الأخرى ، حيث كانت نسبة قصور القلب 16% عند المرضى المعالجين بالسيكلوفوسفاميد ، تراستوزوماب ، مع الدوكسوروبيسين . بينما كانت 3 % فقط عند مشاركة الدوكسوروبيسين مع السيكلوفوسفاميد فقط (79).

4. تشعيع الصدر التالي أو السابق للمعالجة الكيماوية :حيث تبين أنه يزيد السمية القلبية الباكرة والمتأخرة .(80)
5. الجنس : حيث تزداد الخطورة القلبية عند الإناث وخاصة الأطفال منهن (75)، بينما بينت بعض الدراسات زيادة الخطورة عند الذكور البالغين المعالجين من المفوما .(81)
6. العمر : خاصةً الأطفال الصغار جداً ، والبالغين أكبر من 65 سنة .(75)
7. وجود مرض قلبي سابق : مثل اعتلال عضلة قلبية ، آفة صمامية ، فرط توتر شرياني واحتشاء عضلة قلبية عند البالغين ، أو عامل خطورة قلبي كالسكري وفرط الشحوم والبدانة حيث تزداد خطورة الإصابة القلبية لديهم 3 أضعاف .(82)
8. مشعر كتلة الجسم BMI : حيث أن نسبة الإصابة القلبية 0,9% عندما يكون BMI > 27 ، بينما كانت 1,8% مع BMI < 27 .(83)
9. نوع الأنتراسيكلين المستخدم : تبين أن ايبيروبايسين و ايداروبيسين أقل سمية من الدوكسوروبيسين (75).

2_6 تأثيرات الأنتراسيكلينات على العضلة القلبية : (تظاهرات السمية المزمنة)

Chronic doxorubicin cardiotoxicity

Cardiac manifestations:

- Dilatation of all cardiac chambers
- Mural thrombi
- Diastolic dysfunction
- Systolic dysfunction
- Increased wall stress
- Overt systolic heart failure

تتظاهر سمية الدوكسوروبيسين بشكل رئيسي بنقص وظيفة البطين الانقباضية و وتدهور أداء المضخة

القلبية ، كما تتوسع أجواف القلب الأربعة ولكن ليس كما في الاعتلال التوسعي ، و تضطرب الوظيفة الانبساطية مع اضطراب امتلاء البطين الأيسر أثناء الانبساط ، وكذلك تنقص سماكة الجار البطيني مع ارتفاع التوتر الجداري للبطين الأيسر، كما يمكن أن تتشكل خثرات جدارية في الحالات المتقدمة. (84)

7_ تقييم الوظيفة البطينية اليسرى عند المرضى المعالجين بالأنتراسيكلينات ودور MPI :

يعتبر الإيكو القلبي أهم الطرق التشخيصية وأكثرها استخداماً .

أكثر الطرق المستخدمة في الدراسة العملية بالايكو هي حساب FS ، EF لتقييم وظيفة البطين الأيسر الانقباضية ولكنها وبرغم سهولة إجرائها وقدرتها على كشف قصور القلب الانقباضي ، إلا أنها ذات حساسية قليلة في الكشف الباكر للإصابة القلبية ، حيث بينت الدراسات أن الوظيفة الانبساطية تتأثر بشكل باكر خلال المعالجة على الرغم من بقاء الوظيفة الانقباضية ضمن الحدود الطبيعية .

لذلك يعتبر قياس الوظيفة الانبساطية أساسياً ، بالإضافة إلى مشعرات أخرى مثل MPI تبين أنها ذات أهمية في كشف الإصابة القلبية الباكرة ، لكن هذه الطريقة لم تلق حتى الآن موافقة واسعة ولم تدخل ضمن Guidelines لمراقبة هؤلاء المرضى .

6_3_1 تأثيرات الأنتراسيكلينات على الوظيفة الانقباضية :

إن اعتماد LVEF لاتخاذ القرار باستمرار المعالجة الكيماوية أو إيقافها يعتبر غير موثوق ، نظراً لأن تبدلات LVEF تحدث بشكل متأخر ، وقد تكون في هذه المرحلة غير عكوسة .

إن تعريف السمية القلبية المعتمد في الممارسة العملية حالياً هو تناقص قيم EF بمقدار $\geq$ 10% إلى قيمة أقل من 55% عند المرضى اللاعرضيين ، أو تناقص قيم EF بمقدار $\geq$5% عند المرضى العرضيين (85)(86)(87).

بكل الأحوال يعتبر LVEF غير حساس وغير نوعي كفايةً للكشف الباكر عن التأثيرات السمية المتأخرة التالية للمعالجة بالنتراسيكلينات .(88)(89).

وبالرغم من ذلك ، حتى عند الأطفال يتم الاعتماد على قيم LVEF لتقييم السمية القلبية ، و Guidlines المعتمدة تنصح بإجراء قياس LVEF قبل البدء بالتطبيق ، وبعد إعطاء نصف الجرعة الإجمالية الكلية ، وقبل إعطاء كل جرعة تالية لذلك .(90)

كما ينصح بإجراء قياسات إضافية دورية حتى بعد انقطاع العلاج الكيماوي (91).

6_3_2 تأثيرات الأنتراسيكلينات على الوظيفة الانبساطية :

تحدث التبدلات في الوظيفة الانبساطية بشكل باكر وبشكل متكرر وقبل حدوث التبدلات على الوظيفة الانقباضية وظهور أعراض قصور القلب (29)(93).

وبينت الدراسات أن خلل الاسترخاء يعتبر أبكر و أشيع نمط لاضطراب الوظيفة الانبساطية (94)، بالرغم من إمكانية مصادفة كل أنماط اضطراب الوظيفة الانبساطية اعتماداً على قياسات IVRT، سرعة الموجة E ، A ، و DT .

بينت إحدى الدراسات وجود تطاول في كل من IVRT ، DT عند قسم من المرضى ، وذلك بعد مرور ثلاثة أشهر من بدء العلاج ، مما يتماشى مع خلل استرخاء في البطين الأيسر ، وكان لهذه القيم المتطاولة قيمةً تنبؤيةً لإمكانية تطور سوء بالوظيفة الانقباضية LVEF وذلك بعد 6 شهور من المراقبة ، كما بينت أن IVRT لديه حساسية 78% ونوعية 88% للتنبؤ بإمكانية تدهور الوظيفة الانقباضية (95) ، على الرغم من أن دراسة أخرى لم تتمكن من إثبات هذه القيمة التنبؤية. (96)

في دراسات أخرى لوحظ تناقص في سرعة الموجة E ، وتناقص النسبة E/A عند مجموعة الدراسة ، وكانت متناسبة مع تدهور الوظيفة الانقباضية LVEF خلال 3–5 سنوات من المراقبة (97).

دراسة أخرى لاحظت اضطراب بالوظيفة الانبساطية مع تناقص قيم كل من FS،EF (مع بقائهم ضمن المجال الطبيعي) وذلك بعد ساعات من حقن الجرعة الأولى من الأنتراسيكلين (98).

بينما دراسات أخرى لاحظت بقاء LVEF طبيعياً لمدة سنوات بعد إيقاف المعالجة الكيماوية ، على الرغم من اضطراب الوظيفة الانبساطية بشكل باكر .(99)

نتائج هذه الدراسات المتناقضة أحياناً ، تفسر لماذا لم يتم اعتماد اضطراب الوظيفة الانبساطية كمشعر للتنبؤ بإمكانية تدهور الوظيفة الانقباضية .

6_3_3 تأثيرات الأنتراسيكلين على الوظيفة الإجمالية MPI :

بينت الدراسات وجود ارتفاع في قيم Tei index ، عند المرضى المعالجين بالأنتراسيكلينات مقارنةً بالأشخاص الطبيعيين ، كما بين بعضها وجود تناسب بين قيمة Tei مع جرعة الانتراسيكلين المعطاة .

ولوحظ أن تطاول قيم Tei يعود لتطاول كل من IVRT، IVCT وتقاصر زمن ET .

في إحدى الدراسات لدى مقارنة مجموعتين من المرضى موضوعين على معالجة بالأنتراسيكلين بجرعات

متفاوتة ، لوحظ عند المجموعة الأولى (جرعة بين 200 و400 مغام^2) أن 83% من المرضى كان لديهم MPI مرضياً بالرغم من بقاء FS طبيعياً . بينما المجموعة الثانية (جرعة أكبر من 400مغام^2) كل المرضى كان لديهم قيمة MPI مرضية، بينما FS مرضي عند 41% فقط منهم .

يتبين من ذلك أن Tei index مشعر حساس وقيم وسهل القياس لكشف التأثيرات السمية القلبية بشكل باكر عند المرضى المعالجين بالأنتراسيكلينات .

الدراسة العملية :

أهداف الدراسة :

دراسة دور كل من (MPI ، dp/dt) عند مرضى الاعتلال التوسعي الأطفال، وعلاقتهما بدرجة قصور القلب حسب تصنيف ال NYHA و مقارنتهما مع طرق قياس وظيفة البطين الأيسر التقليدية (FS ،EF). كما سيتم دراسة دور ال MPI في الكشف الباكر عن السمية القلبية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد المعالجين بالأنتراسيكلين (الدوكسوروبيسين) ، ، ودراسة العلاقة بين قيمة MPI وجرعة الدوكسوروبيسين المستخدمة (> أو < 200 مغام^2) ومقارنة النتائج مع طرق تقييم وظيفة البطين الأيسر التقليدية FS ، EF.

نوع الدراسة ومجموعات الدراسة :

دراسة رصدية مقطعية cross-sectional لثلاث مجموعات من الأطفال الأكبر من 3 سنوات ، مجموعة الأطفال الطبيعيين ظاهرياً من الناحية القلبية ، مجموعة الأطفال المصابين باعتلال عضلية قلبية توسعي بشكل مثبت بنقص EF < 50% ، مجموعة الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد المعالجين بالدوكسوروبيسين في أي مرحلة من مراحل العلاج ، والمراجعين لكل من العيادة الداخلية ، والعيادة القلبية ، وعيادة أمراض الدم على الترتيب .

مكان وزمان الدراسة :

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، خلال النصف الثاني من عام 2015 ، والشهر الأول من عام 2016.

معايير الاستبعاد :

مجموعة الأطفال الطبيعيين ظاهريا : تم استبعاد كل الأطفال الذين ثبت إصابتهم بآفة قلبية خلقية أو مكتسبة بالإيكو ، أو لديهم عدم انتظام بضربات القلب باستثناء اللانظمية الجيبية .

مجموعة أطفال الاعتلال التوسعي : تم استبعاد حالات الاعتلال التوسعي الثانوي لوجود أي آفة قلبية مرافقة كسبب للاعتلال التوسعي ، وكذلك المرضى الذين لديهم عدم انتظام بضربات القلب .

مجموعة مرضى الابيضاض : تم استبعاد أطفال متلازمة داون ، والأطفال الذين ثبت لديهم وجود آفة قلبية خلقية أو مكتسبة مثبتة بالإيكو ، أو عدم انتظام بضربات القلب .

الطرائق:

أجري البحث في مستشفى الاطفال الجامعي بدمشق وذلك في الفترة الممتدة بين شهر تموز من عام 2015 إلى شهر كانون الثاني من عام 2016.

صممت دراستنا لتكون رصدية مقطعية Cross– sectional ، و اشتملت على ثلاث مجموعات من الأطفال تم اختيارها بشكل عشوائي و بناء على المعايير التي ذكرت سابقا .

المجموعة الأولى : مجموعة الأطفال الطبيعيين ظاهريا ، عدد العينة النهائي 60 طفل ، تراوحت أعمارهم بين 5 و12 سنة ، كانت نسبة الذكور للإناث (45:55%)

المجموعة الثانية : مجموعة الأطفال المصابين باعتلال توسعي بدئي مثبت بالإيكو ، عدد العينة النهائي بعد الاستبعاد 20 مريض تراوحت أعمارهم بين 4.5 سنة و10 سنوات، كانت نسبة الذكور للإناث(58: 42%).

المجموعة الثالثة : مجموعة أطفال الابيضاض اللمفاوي الحاد المعالجين بالدوكسوروبيسين ، عدد العينة بعد الاستبعاد 60 مريض ، تراوحت أعمارهم بين 5.5 سنة و9 سنوات ، نسبة الذكور للإناث (62: 38%).

كان المجال العمري لأطفال الدراسة بين 4.5– 12 سنة .

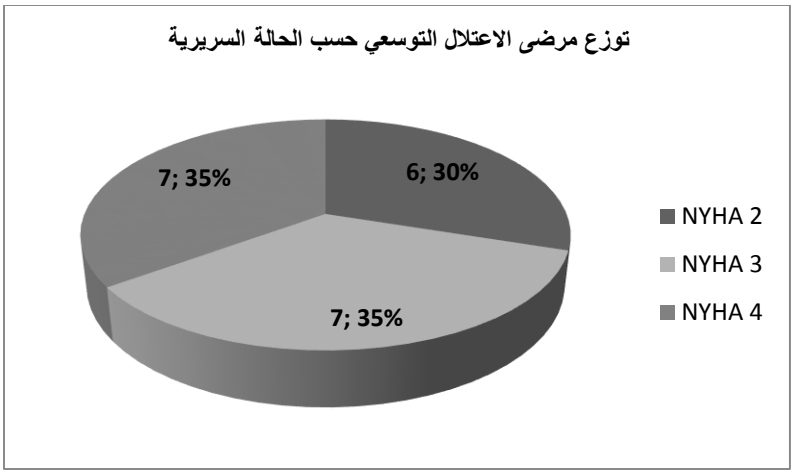
تمت مقابلة عائلات أطفال الدراسة وبشكل مباشر وتقديم شروحات كافية لهم عن طبيعة الدراسة وحصلنا على الموافقة المستنيرة لجميع الأطفال المشاركين في الدراسة.

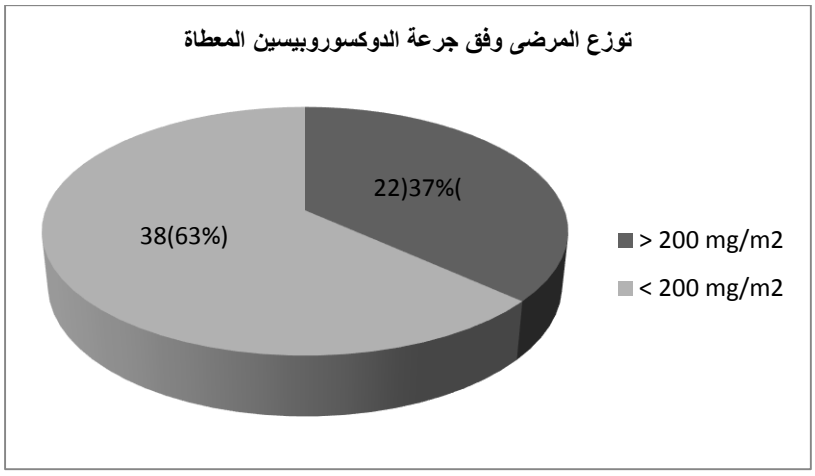
قمنا بإجراء إيكو قلبي لجميع أطفال الدراسة وتسجيل قيم مشعرات الوظيفة الانقباضية FS ، EF والوظيفة الإجمالية MPI .

كل مرضى الاعتلال التوسعي في دراستنا كان لديهم قصور بالدسام التاجي ، وتم حساب قيمة dp/dt لديهم.

تم تقسيم مرضى الاعتلال التوسعي حسب التصنيف السريري ل NYHA لدرجة قصور القلب ، و كان كل الأطفال عرضيين ، وكان توزعهم كما يلي : 6 أطفال لديهم قصور قلب درجة ثانية حسب NYHA (تحدد بسيط بالنشاط الفيزيائي)، 7 أطفال لديهم قصور قلب درجة ثالثة (تحدد هام بالنشاط الفيزيائي) ، 7 أطفال لديهم قصور قلب درجة رابعة (أعراض على الراحة) .

تم تقسيم مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد المعالجين بالدوكسوروبيسين إلى مجموعتين بحسب الجرعة الإجمالية التي تلقاها كل منهم حتى لحظة إجراء الدراسة ، كان عدد الأطفال الذين تلقوا جرعة أقل من 200مغ/م^2 38 مريض(63%) ، وعدد الأطفال الذين تلقوا جرعة أكبر أو يساوي 200مغ/م^2 22 مريض (37%).





الدّراسة الإحصائيّة: Statistical Study

تمّ تحليل البيانات إحصائياً باستخدام برنامجي Microsoft Office Excel 2007 و GraphPad Prism (الإصدار السادس). أجريت مقارنة بين المجموعات باستخدام اختبار T-test واختبار One way anova وتمّ حساب كل من الحساسية والنوعية لـ MPI اعتماداً على منحنيات خاصية المشغل المتلقيreceiver operating characteristic (ROC) curves، تم اعتبار فاصل الموثوقية Confidence Interval مساوياً لـ 95% وقيمة مستوى الدلالة مكافئاً لـ 0.05 .(P= 0.05).

النتائج:

قياسات الوظيفة البطينية عند الأطفال الطبيعيين :

تراوحت قيم FS بين 29% و 38 % ، و قيمة المتوسط ±انحراف معياري (3.37±32.78)، بينما قيم EF كانت بين 58% و74% و قيمة المتوسط ±انحراف معياري (5.14±64.5) ، هذه القيم موافقة للقيم المرجعية المعتمدة .

كانت قيم MPI بين 0.33 و0.4 وقيمة المتوسط ±انحراف معياري (0.02±0.37) ، وكانت قيمته متوافقة مع الدراسات العالمية . الجدول (1) يوضح القيم الطبيعية لMPI في بعض الدراسات :

Study	No of patients	LV MPI
Kim (100)	26	0.38±0.04
Eidem (101)	152	0.35±0.03
Dujardin (102)	75	0.37±0.05
Williams (103)	30	0.32±0.1
Bruch (104)	38	0.39±0.31

الجدول رقم (1)

قياسات الوظيفة البطينية عند أطفال الاعتلال التوسعي :

تراوحت قيم FS بين (12% و 20%) ، و قيم EF بين (24% و 40%) مع فارق إحصائي كبير مقارنة مع الأطفال الطبيعيين ($p<0.0001$) .

تفاوتت قيم MPI بين (0.65 و 0.94) ، وكانت أعلى من قيم الأطفال الطبيعيين بفارق إحصائي هام ($p<0.0001$).

تراوحت قيم dp/dt بين (400 و 880) ، وكانت جميع هذه القيم أقل من القيمة الطبيعية المعتمدة 1200.

النتائج السابقة ملخصة في الجدول رقم (2) .

جدول رقم (2): يوضح مقارنة بين نتائج قياسات الوظيفة الانقباضية والاجمالية لدى مجموعة الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي مع أقرانهم الطبيعيين.

	أطفال الاعتلال التوسعي المتوسط± الانحراف المعياري	**الاطفال الطبيعيون** المتوسط± الانحراف المعياري	**قيمة P**
FS	2.62±15.85	3.37±32.78	<0.0001
EF	5.10±31.7	6.69±65.56	<0.0001
MPI	0.08±0.79	0.02±0.37	<0.0001
Dp/dt	138.82±673.5	1200<	

توزع قيم FS ، MPI،EF ، dp/dt عند مرضى الاعتلال التوسعي حسب التصنيف السريري ل NYHA :

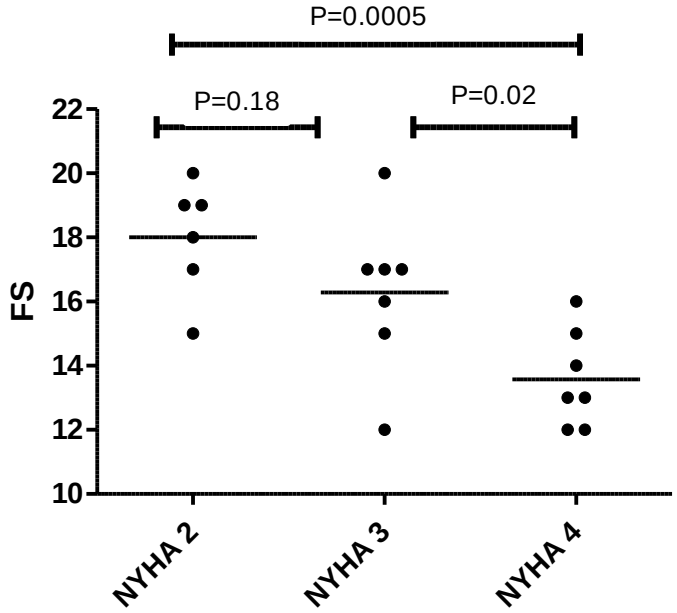
متوسطات هذه القيم مع الانحرافات المعيارية موضحة بالجدول (3)

جدول (3): يوضح نتائج قياسات الوظيفة الانقباضية والإجمالية عند مرضى الاعتلال التوسعي تبعاً لدرجة قصور القلب لديهم NYHA

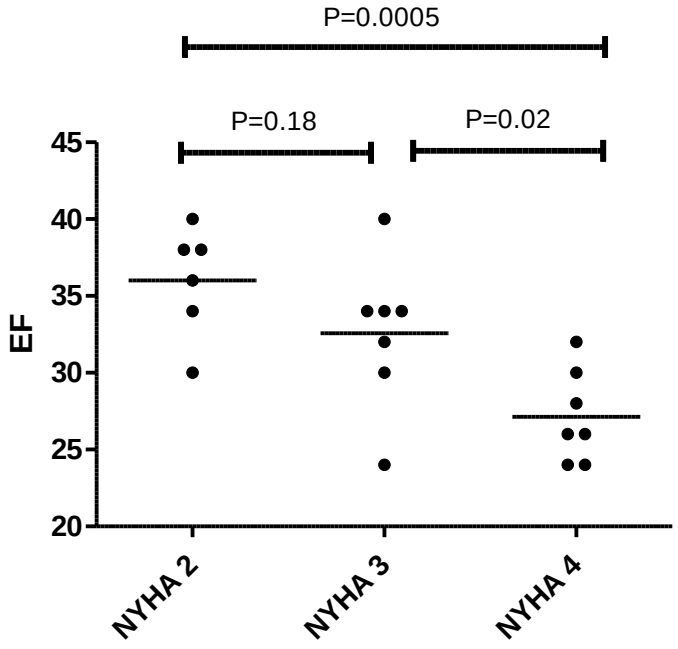
درجة NYHA	**FS المتوسط±الانحراف المعياري**	**EF المتوسط±الانحراف المعياري**	**MPI المتوسط±الانحراف المعياري**	**Dp/dt المتوسط±الانحراف المعياري**
2	**1.78±18**	**3.57±36**	**0.04±0.70**	**43.09±818.3**
3	**2.43±16.29**	**4.86±32.57**	**0.03±0.80**	**46.70±708.6**
4	**1.51±13.57**	**3.02±27.14**	**0.05±0.87**	**78.71±514.3**

بالنسبة لقيم FS ، EF كانت متناسبة مع الحالة السريرية حسب تصنيف NYHA مع فارق إحصائي جيد بين الدرجتين الأولى والثالثة ، وبين الدرجتين الثانية والثالثة ، ولكن ليس بين الدرجتين الأولى والثانية كما يظهر بالشكلين (1)(2) .

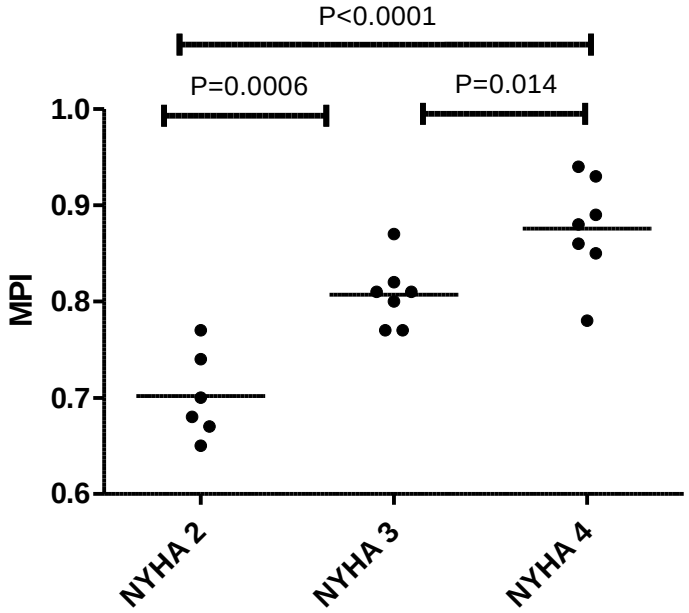
أما بالنسبة ل MPI ، و dp/dt فقد كانت قيمها متناسبة بشكل واضح وثابت مع الحالة السريرية بين مختلف درجات NYHA ، كما يظهر في الشكلين (3)(4)



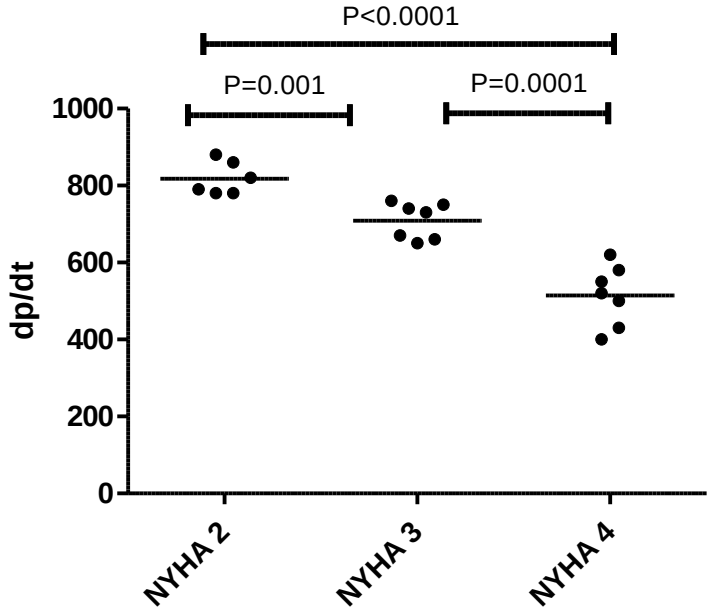
شكل (1): يوضح توزع قيم FS عند مرضى الاعتلال التوسعي تبعاً لدرجة قصور القلب السريرية NYHA



شكل (2) : يوضح توزع قيم EF عند مرضى الاعتلال التوسعي تبعاً لدرجة قصور القلب السريرية NYHA



شكل (3) : يوضح توزع قيم MPI عند مرضى الاعتلال التوسعي تبعاً لدرجة قصور القلب السريرية NYHA



شكل (4) : يوضح توزع قيم dp/dt عند مرضى الاعتلال التوسعي تبعاً لدرجة قصور القلب السريرية NYHA

قياسات الوظيفة البطينية عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين :

تراوحت قيم FS بين (26% و 38%) ، ولم يكن هنالك أي فارق إحصائي مقارنة مع الأطفال الطبيعيين (p= 0.49) .

و كانت قيم EF بين (52% و 74%) ، وكذلك بدون أي فارق إحصائي مقارنة مع الأطفال الطبيعيين (p=0.34) .

بينما كانت قيم MPI بين(0,32 و 0,5) ، وكانت أعلى من قيم الأطفال الطبيعيين بفارق إحصائي هام (p<0.0001).

قيم FS ، EF ، MPI عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين في دراستنا موضحة في الجدول رقم (4) .

الشكل رقم (5) يوضح توزع قيم MPI عند المرضى والطبيعيين .

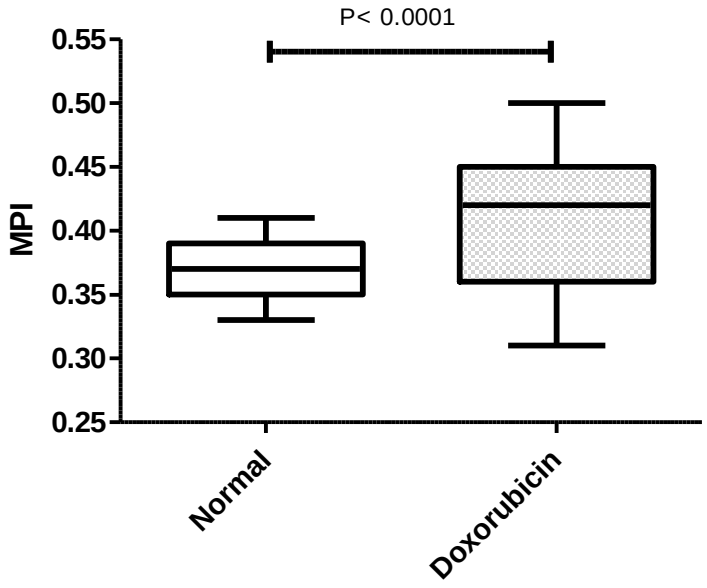
الجدول رقم (5) يوضح قيمة MPI التي تعطي أفضل حساسية ونوعية لتشخيص السمية القلبية بالدوكسوروبيسين ، القيمة الأفضل هي المظللة .

جدول (4): يوضح مقارنة بين نتائج قياسات الوظيفة الانقباضية والاجمالية لدى مجموعة أطفال الابيضاض اللمفاوي الحاد مع أقرانهم الطبيعيين.

	أطفال الابيضاض اللمفاوي الحاد المتوسط± الانحراف المعياري	**الأطفال الطبيعيون** المتوسط± الانحراف المعياري	**قيمة P**
FS	3.34±32.36	3.37±32.78	0.49
EF	5.87±63.46	5.14±64.5	0.34
MPI	0.05±0.40	0.02±0.37	<0.0001

جدول (5): يوضح قيمة MPI التي تعطي أفضل حساسية ونوعية في تشخيص وجود سمية قلبية لدى المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين

قيمة MPI	**النوعية %**	**الحساسية %**
> 0.3750	60.00	68.33
> 0.3850	**65.00**	**61.67**
> 0.3950	80.00	61.67
> 0.4050	96.67	58.33
> 0.4150	100.0	51.67



شكل (5): يوضح توزع قيم MPI لمجموعة الأطفال المعالجين بالدوكسوروبيسين مقارنة مع الأطفال الطبيعيين

قيم MPI حسب جرعة الدوكسوروبيسين :

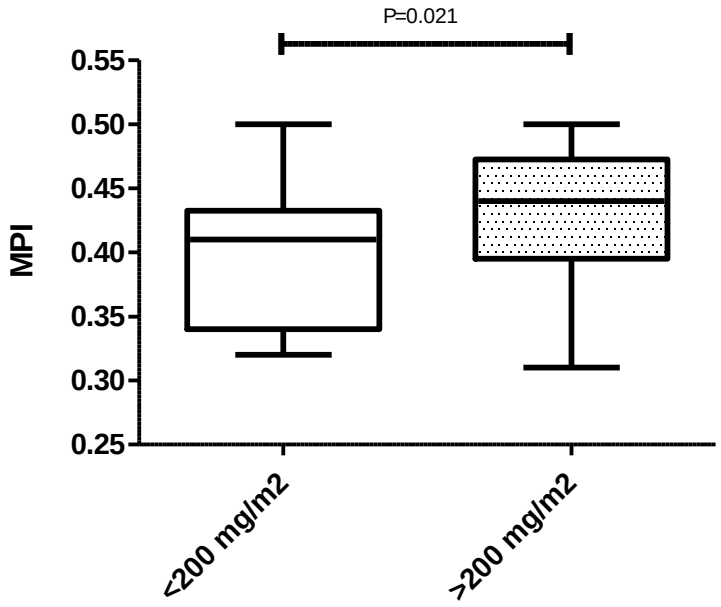
قيم MPI كانت أقل عند مرضى الجرعة المنخفضة ، بالمقارنة مع مرضى الجرعة العالية ، مع فارق إحصائي هام بينهما (p=0.021).الجدول رقم (6)

كانت MPI مرضية(> 0.4) عند(61% من إجمالي المرضى) 37 مريض من أصل 60 مريض ، بينما كانت هذه النسبة(77.2%) عند مرضى الجرعة العالية(17 مريض من أصل 22 مريض) و(52.6%) عند مرضى الجرعة المنخفضة (20 مريض من أصل 38 مريض).

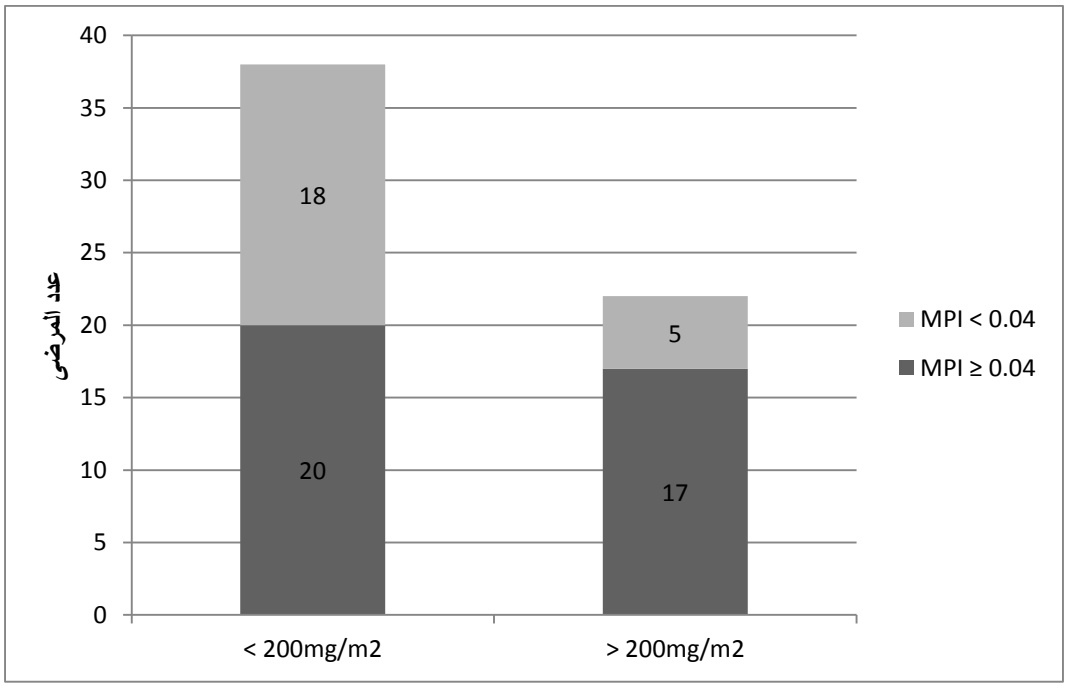
توزع قيم MPIعند المرضى بحسب جرعة الدوكسوروبيسين موضحة في الشكلين(6)(7) .

جدول (6): يوضح قيم ال MPI وفق الجرعة المعطاة من الدوكسوريوبيسين لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد

	جرعة >200 mg/m2 N=38	جرعة <200 mg/m2 N=22	قيمة P
MPI	0.008±0.39	0.01±0.42	0.021



شكل (6): يوضح توزع قيم ال MPI لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد تبعاً لجرعة الدوكسوريوبيسين



شكل (7): يوضح توزع المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين وفقاً للجرعة المعطاة عند قيمة MPI حدية 0.04

مناقشة النتائج :

عند مرضى الاعتلال التوسعي :

نلاحظ من خلال دراستنا لقيم MPI عند مرضى الاعتلال التوسعي أن هذه القيم كانت أعلى وبشكل واضح وثابت لديهم مقارنةً مع القيم الطبيعية ، كما كانت قيمتها متقاربة مع العديد من الدراسات العالمية الموضحة في الجدول رقم (7)

جدول رقم (7): يوضح قيمة MPI عند مرضى الاعتلال التوسعي في عدد من الدراسات العالمية :

الدراسة	عدد المرضى	متوسط MPI±انحراف معياري
دراسة يابانية Tei (105)	5	0.28±0.78
دراسة صينية 2003 (106)	31	0.14±0.63
دراسة إيرانية 2009 (107)	30	0.2±0.66
دراسة عراقية 2015 (108)	54	0.48±0.88

كما نلاحظ أن قيم MPI عند المرضى كانت متوافقة بشكل كبير مع الحالة السريرية بحسب تصنيف NYHA وهذا يدعم دراسة ألمانية عام 2002 (109) حصلت على نتائج مماثلة (جدول رقم (8)). وكذلك كانت قيم dp/dt أيضاً متوافقة بنفس القدر من الأهمية مع الحالة السريرية .

أما بالنسبة لل FS وEF فقد أبدت بعض التوافق مع الحالة السريرية ولكن بشكل أقل من MPI و dp/dt، كما يظهر في الجدول رقم(9) . هذا التوافق يتماشى مع بعض الدراسات عند البالغين ، لكنه يتناقض مع الدراسة الألمانية سابقة الذكر والتي تشير لعدم وجود توافق بين قيم EF والحالة السريرية (جدول رقم (8)).

قد يعزى عدم التوافق الكبير لقيم EF عند الأطفال مع الحالة السريرية مقارنةً بالبالغين إلى اعتماد طريقة Teichholz في قياس EF لديهم والتي تعتبر أقل دقةً ومصداقيةً من طريقة Simpson المعتمدة في القياس عند البالغين .

جدول (8) مقارنة بين قيم p value لكل من EF ، MPI بين مختلف درجات قصور القلب حسب NYHA بين دراستنا والدراسة الألمانية

	P value EF			P value MPI		
	NYHA 2-3	NYHA 3-4	NYHA 2-4	NYHA 2-3	NYHA 3-4	NYHA 2-4
دراستنا	0.18	0.02	0.0005	0.0006	0.014	0.0001>
الدراسة الألمانية (109)	0.8	0.22	0.07	0.019	0.027	0.009

جدول (9) : يوضح قيمة P لكل من مشعرات الوظيفة الانقباضية والإجمالية عند مرضى الاعتلال التوسعي في التمييز بين درجات قصور القلب السريرية حسب NYHA :

المعلم	قيمة P بين درجات قصور القلب NYHA
FS	0.002
EF	0.002
MPI	<0.0001
dp/dt	<0.0001

عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين :

من خلال دراسة نتائج القياسات عند هؤلاء المرضى نلاحظ أن قيم MPI كانت أعلى عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين مقارنةً بالأطفال الطبيعيين مع فارق إحصائي هام وهذا يتماشى مع أكثرية الدراسات العالمية (مذكورة في الجدول رقم(10)) . يشير ذلك إلى مدى حساسية MPI في كشف السمية القلبية باكراً وحتى قبل تراجع قيم FS ، EF .

على العكس من ذلك فإن قيم FS وEF لم تبد في دراستنا أي فارق إحصائي بين المرضى والطبيعيين مما يتوافق مع الدراسة الإيرانية (110) ، و يشير ذلك إلى أن FS و EF تفتقر للحساسية والمصداقية في كشف السمية القلبية الباكرة . لكن من جهة أخرى تعارضت هذه النتيجة مع نتائج الدراستين التركيتين (111)(112) (موضحة في الجدول رقم (11))

جدول رقم (10): مقارنة قيم MPI بين دراستنا والدراسات العالمية عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين :

	ControlMPI	Patient MPI	P value	جرعة <200	جرعة>200	P value
دراستنا	0.02±0.37	0.05±0.4	<0.0001	0.08±0.39	0.01±0.42	0.021
الدراسة الإيرانية 2005 (110)	0.04±0.34	0.06±0.44	0.015	0.04±0.42	0.08±0.44	0.088
الدراسة التركية 1 2013 (111)	0.05±0.37	جرعة<120 0.05±0.41 جرعة>120 0.08±0.42	0.01 0.01	-	-	-
الدراسة التركية 2 2013 (112)	0.04±0.34	0.08±0.41	<0.01	-	-	-

جدول رقم (11): مقارنة قيم FS ، EF بين دراستنا والدراسات العالمية عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين :

	Control FS	Patient FS	P value	Control EF	Patient EF	P value
دراستنا	373.±32.78	3.34±32.36	0.49	5.14±64.5	5.87±63.46	0.34
الدراسة الإيرانية 2005 (110)	4±36	8±32	0.082	6±64	12±58	0.074
الدراسة التركية 1 2013 (111)	-	-	-	3.7±70.3	جرعة <120 4.4±67.7 جرعة >120 6.2±64.9	Not signeficante 0.001>
الدراسة التركية 2 2013 (112)	3.21±39.65	3.17±36.09	0.03	-	-	-

نلاحظ أيضاً أن قيم MPI كانت أعلى عند المرضى الذين تلقوا جرعة عالية من الدوكسوروبيسين مقارنةً بالجرعة المنخفضة مع فارق إحصائي هام ، وكذلك كانت نسبة المرضى الذين لديهم MPI مرضي (>0.4) أكبر عند مرضى الجرعة العالية . كل ذلك يشير إلى وجود ارتباط بين قيم MPI و جرعة الدوكسوروبيسين المعطاة، لكن بقاء قيم MPI ضمن المجال الطبيعي عند بعض مرضى الجرعة العالية و اضطرابها من جهة أخرى عند بعض مرضى الجرعة المنخفضة يشير إلى تدخل عوامل أخرى غير الجرعة التراكمية للدواء في إحداث السمية القلبية بالإضافة إلى وجود استعداد شخصي للإصابة عند بعض المرضى أكثر من غيرهم.

التوصيات :

تبقى قياسات الوظيفة الانقباضية التقليدية FS ، EF محتفظة بأهميتها السريرية في تشخيص ومراقبة مرضى الاعتلال التوسعي ، لك يبدو أن كلاً من MPI و dp/dt أكثر دقةً وتوافقاً مع درجة قصور القلب سريرياً حسب تصنيف ال NYHA ، لذلك ينصح بقياس كل من MPI ، dp/dt بشكل روتيني لدى تشخيص ومراقبة كل مرضى الأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي لإعطائنا فكرة أشمل عن حالة المريض ، بالرغم من أن القيمة الإنذارية لهذه المشعرات على المدى الطويل لم تضح بعد و تحتاج إلى المزيد من الدراسة والمتابعة .

تفتقر قياسات الوظيفة الانقباضية التقليدية FS ، EF إلى المصداقية في التشخيص الباكر للسمية القلبية عند المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين ، حيث كانت قيمة MPI مرضية عند نسبة هامة من المرضى على الرغم من بقاء كل من FS ، EF ضمن الحدود الطبيعية ، لذلك ينصح بعدم الاقتصار على قياس FS ، EF (التي تتأثر في المراحل المتأخرة من الأذية القلبية) في مراقبة المرضى المعالجين بالدوكسوروبيسين ، وإنما إضافةً إليها يجب إجراء قياسات متتالية لل MPI نظراً لاضطرابه بشكل باكر ، ويجب زيادة تواتر قياسات الإيكو في حال كان MPI مرضي .

تعتبر الجرعة التراكمية للدوكسوروبيسين من عوامل الخطورة الرئيسية لتطور السمية القلبية ، لذلك ينصح باعتماد بروتوكولات علاجية لا تتجاوز فيها الجرعة التراكمية 200 مغ/م^2 لتفادي حدوث الأذية القلبية التي غالباً ما تكون غير عكوسة .

References :

1. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1988–2001.
2. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiog* 2007; 20:539–51.
3. Textbook of medical physiology:Guyton and Hall; Saunders 2011, twelfth edition
4. Human physiology:Fox S. 10th edition ; McGraw-Hill 2008.
5. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease-from fetus to adult –Wiley-Blackwell 2009.
6. Cardiology An Illustrated Textbook (Jaypee) First edition 2013 .
7. Mirsky I. Elastic properties of the myocardium: a quantitative approach with physiological and clinical applications. In: Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR (Eds). Handbook of Physiology (Section 2—The Cardiovascular System). Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979. pp. 497-531.
8. Piot C, Lemaire S, Albat B et al. High frequency-induced upregulation of human cardiac calcium currents. *Circulation* 1996;93: 120–8.
9. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure–volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973;32:314–22.
10. Konstam MA. Systolic and diastolic dysfunction in heart failure? Time for a new paradigm. J Cardiac Fail. 2003;9:1-3.
11. Aurigema GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure with emphasis on regional systolic function. Circulation. 2006;113:296-304.
12. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione N, et al. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. J Am Coll Cardiol. 2007;49:88-96.
13. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. J Cardiac Fail. 2007;13:569-76.
14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiog* 1989; 2:358–67.
15. Lang R, Bierig M, Devereux R et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
16. Stoylen A, Skjaerpe T. Systolic long axis function of the left ventricle. Global and regional information. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:253–8.
17. Colan SD, Borow KM, Neumann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984;4: 715–24.
18. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y et al. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1676–84.

19. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259–65.
20. de Simone G, Devereux RB. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. *Eur J Echocardiog* 2002;3: 192–8.
21. Gentles TL, Sanders SP, Colan SD. Misrepresentation of left ventricular contractile function by endocardial indexes: clinical implications after coarctation repair. *Am Heart J* 2000;140: 585–95
22. Sasao H, Noda R, Hasegawa T, Endo A, Oimatsu H, Takada T. Prognostic value of the Tei index combining systolic and diastolic myocardial performance in patients with acute myocardial infarction treated by successful primary angioplasty. Heart Vessels 2004;19:68-74.
23. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A, de Servi S, Valdes- Cruz LM, et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. Circulation 1989;80:1287-92.
24. Chen C, Rodriguez L, Guerrero JL, Marshall S, Levine RA, Weyman AE, et al. Noninvasive estimation of the instantaneous first derivative of left ventricular pressure using continuous-wave Doppler echocardiography. Circulation 1991;83:2101-10.
25. Kolias TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;36:1594-9.
26. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658–64.
27. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiog* 1997;10:169–78.
28. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ: Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:169–178.
29. Le Feuvre C, Baubion N, Berdah J, et al: Doppler parameters of systolic function and heart rate. Arch Mal Coeur Vaiss 1992;85:199–202.
30. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86: 654–8.
31. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:849–56.
32. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M et al. Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol* 2002;23:502–7.
33. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97:1377–82.

34. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:169-78.
35. LaCorte JC, Cabreriza SE, Rabkin DG, Printz BF, Coku L, Weinberg A, et al. Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:442-7
36. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, et al. Teiindex in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. Eur Heart J 2000;21:1888-95.
37. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. Am J Cardiol 2000;86:654-8.
38. Haque A, Otsuji Y, Yoshifuku S, Kumanohoso T, Zhang H, Kisanuki A, et al. Effects of valve dysfunction on Doppler Tei index. JAm Soc Echocardiogr 2002;15:877-83.
39. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998;82:1071-6.
40. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 1996;28:658-64.
41. Sasao H, Noda R, Hasegawa T, Endo A, Oimatsu H, Takada T. Prognostic value of the Tei index combining systolic and diastolic myocardial performance
42. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol. 1993;22:318- 25.
43. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. Circulation. 2002;105:1387-93.
44. Quinones MA, Zile MR, Massie BM, et al. Chronic heart failure: a report from the artmouth Diastolic Discourses. Congest Heart Fail. 2006;12:162-5.
45. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation. 2006;113:1966-73.
46. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. J Card Fail. 2007;13:569-76.
47. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*. Missouri: Mosby, 1997;133–234.
48. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK et al. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo ClinProc* 1989;64:181–204.
49. Gardin JM, Dabestani A, Takenaka K et al. Effect of imaging view and sample volume location on evaluation of mitral flow velocity by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1986;57:1335–9.
50. Ding ZP, Oh JK, Klein AL et al. Effect of sample volume location on Doppler-derived transmitral inflow velocity values. *J Am Soc Echo* 1991;4:451–6.
51. Snider A, Serwer G, Ritter S. *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*, 2nd edn. St Louis, Missouri: Mosby Year Book, 1997.

52. O'Leary PW, Durongpisitkul K, Cordes T et al. Diastolic ventricular function in children: A Doppler echocardiographic study establishing normal values and predictors of increased ventricular end-diastolic pressure. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 616–28.
53. Agata Y, Hiraishi S, Oguchi K et al. Changes in pulmonary venous flow pattern during early neonatal life. *Br Heart J* 1994;71:182–6.
54. Iuchi A, Takashi O, Satoru O et al. Evaluation of pulmonary venous flow pattern in hypertrophied and dilated hearts: study with transesophageal pulsed Doppler echocardiography. *J Cardiogr* 1991;21:75–88.
55. Keren G, Meisner JS, Sherez J et al. Interrelationship of middiastolic mitral valve motion, pulmonary venous flow, and transmitral flow. *Circulation* 1986;74:36–44.
56. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426–40.
57. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: Assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1990;9:453–62.
58. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24–9.
59. Riggs TW, Rodriguez R, Snider AR et al. Doppler echocardiographic evaluation of right and left ventricular filling in normal neonates. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:700–5.
60. Harada K. Role of age on transmitral flow velocity patterns in assessing left ventricular diastolic function in normal infants and children. *Am J Cardiol* 1995;76:530–6.
61. Harada K, Suzuki T, Tamura M et al. Effect of aging from infancy to childhood on flow velocity patterns of pulmonary vein by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1996;77: 221–4.
62. Pearlman JD, Triulzi MO, King ME et al. Left atrial dimensions in growth and development: normal limits for two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1168–74.
63. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic eterminants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–63.
64. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440–63.
65. Bruch C, Schmermund A, Marin D et al. Tei index in patients with mild to moderate congestive heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 1888-95.
66. Dahm JB, Kuon E, Vogelgesang D, et al. Doppler echocardiography in dilated cardiomyopathy: Dias tol ic and combined systolic/ diastolic parameters offer more detailed information on left ventricular global dysfunction than systolic parameters. J Clin Basic Cardiol 2002; 5: 189-192.
67. Thomas JD,Weyman AE. Echo Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. Circulation 1991; 84: 977-90.
68. Tennenbaum A, Motro M, Hod K, et al. Shortened Doppler-derived mitral Awave deceleration time: An important predictor of elevated left ventricular filling pressure. JAm Coll Cardiol 1996; 26: 700-705.

69. Tennenbaum A, Motro M, Hod K, Kaplinsky E, Vered Z. Shortened Dopplerderived mitral A wave deceleration time. An important predictor of elevated left ventricular filling pressure. J Am Coll Cardiol 1996; 26: 700–5.
70. Fruhwald FM, Watzinger N, Schumacher M, Zweiker R, Pokan R, Klein W. Extent of diastolic dysfunction correlated with subjective impairment of physical capacity in dilated cardiomyopathy. Dtsch med Wschr 1997; 122: 845–8.
71. Assessment of Global Left Ventricular Function in Normal Children and in Children with Dilated Cardiomyopathy Genjyu Eto, MD, Masahiro Ishii, MD, Chuwa Tei, MD, FACC, Takahiro Tsutsumi, MD,Teiji Akagi, MD, and Hirohisa Kato, MD, FACC, *Kurume and Kagosima, Japan*
72. McMahon CJ, Nagueh SF, Eapen RS, Dreyer WJ, et al. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. Heart 2004;90 (8):908-915
73. Evaluation of a Doppler Echocardiographic Index Of Global Ventricular Fundtion In Dilated Cardiomyopathy Sohaib Ahmad,MD; M.U. Rabbani, MD,DM; Nadia Shirazi,MD
74. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342:1077-84.
75. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. J Am Coll Cardiol. 2009;53:2231-47.
76. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Ann Intern Med. 1982;96:133-9.
77. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4:CD005008.
78. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicininduced congestive heart failure. Ann Intern Med. 1979;91:710-7.
79. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Eng J Med. 2001;344:783-92.
80. Goethals I, De Winter O, De Bondt P, et al. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline- associated cardiac damage. Ann Oncol. 2002;13:1331-9.
81. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. J Clin Oncol. 2004;22:1864-71.
82. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1058-67.
83. Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. Ann Oncol. 2006;17:85-92.
84. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, et al. Doxorubicin cardiomyopathy. Cardiology. 2010;115:155-62.
85. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated

United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Br J Cancer 2009;100:684-92.
86. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-21.
87. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 2007;25:3859-65.
88. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf 2000;22:263-302.
89. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, Gonin R, Elias A, Wheeler C, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. J Clin Oncol 1992;10:995-1000.
90. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. Pediatrics 1992;89:942-9.
91. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. Cancer Treat Rev 1999;25:237-47.
92. Maiello M, Sharma RK, Ciccone MM, Reddy HR, Palmiero P. Early diagnosis of cardiac toxicity related to antineoplastic treatment. J Cancer Ther 2011;2:161-6.
93. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. Int J Cardiol 2010;144:3-15.
94. 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;22:107-33.
95. StoddardMF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1992;20:62-9
96. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. Am Heart J 1989;118:92-8.
97. 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;7:141-6.
98. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Bijnens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:1351-8.
99. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, KennedyMJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the longterm follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. Heart 2010;96:701-7..
100. Kim WH, Otsuji Y, Seward JB, Tei C. Estimation of left ventricular function in right ventricular volume and pressure overload, Detection of early left ventricular dysfunction by Tei-index. *Jpn Heart J* 1999; **40**: 145-54

101. Eidem BW, Tei C, Leary PW, et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; **11**: 849-856
102. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, et al. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; **8**: 1071-6.
103. Williams RV, Ritter S, Tani LY, et al. Quantitative assessment of ventricular function in children with single ventricles using the doppler myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2000; **36**: 1106-10
104. Bruch C, Schmermund A, Martin D, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; **21**: 1888-95
105. Assessment of Global Left Ventricular Function in Normal Children and in Children with Dilated Cardiomyopathy Genjyu Eto, MD, Masahiro Ishii, MD, Chuwa Tei, MD, FACC, Takahiro Tsutsumi, MD, Teiji Akagi, MD, and Hirohisa Kato, MD, FACC, *Kurume and Kagosima, Japan*
106. Usefulness of the myocardial performance index for assessing left ventricular function in patient with dilated cardiomyopathy DING Jiandong LU Fengxiang XU Di CHEN Li YONG Yonghong WU Wenxia ZHOU Lei (Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029)
107. Serum Uric Acid Correlation with EchocardiographicIndices in Children with Dilated Cardiomyopathy Noor Mohammad Noori, MD1, Shahrokh Rajaei, MD2
108. Serum Uric Acid in Children with Dilated Cardiomyopathy in Basra:An Echocardiography Study Dr. Sawsan Issa Habeeb Pediatric Department, Basra Medical College, Iraq
109. Doppler Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy: Diastolic and Combined Systolic/Diastolic Parameters Offer More Detailed Information on Left Ventricular Global Dysfunction than Systolic Parameters Dahm JB, Hummel A, Kuon E, Voelzke H, Vogelgesang D
110. Value of the New Doppler – Derived Myocardial Performance Index in Predicting Subclinical Cardiotoxicity in Children Treated with Anthracyclines M. Y. Aarabi MD, A. Shahmohammadi MD, P. N. Davari MD, M. Meraji MD, A. Tabib MD and H. Mortezaeian MD
111. Assessment of Early-Onset Chronic Progressive Anthracycline Cardiotoxicity in Children: Different Response Patterns of Right and Left Ventricles Abdullah Kocabas¸ • Fırat Kardelen • Halil Ertug˘ • Bilge Aldemir-Kocabas¸ • O¨ zgu¨r Tosun • Akif Yes¸ilipek • Volkan Hazar • Gayaz Akc¸urin
112. Evaluation of myocardial functions in children receiving anthracyclines. Authors Yozgat, Y.; Okutan, V.; Kürekçi, A. E.; Atay, A. A.; Karaarslan, U.; Lenk, M. K.; Özcan, O. Journal İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi 2013 Vol. 3 No. 3 pp. 191-197