

Left Ventricle Diastolic Function in Patients Underwent Chemotherapy with Doxorubicin

Januar Wibawa Martha*, Sunarya Surianata**, Amiliana Santoso**

Background. Doxorubicin is one of the first-line chemotherapy against many form of neoplasm but the use is hampered by its cardiotoxic potential with the end result of congestive heart failure. It is imperative that specific monitoring scheme is applied to detect as early as possible the cardiac damage due to doxorubicin. There is large body of evidence that left ventricular diastolic dysfunction precede systolic dysfunction. Therefore, diastolic function may serve as an early monitoring parameter in patients receiving doxorubicin. This study is aimed to delineate the prevalence of diastolic dysfunction among patients receiving doxorubicin, to define the lowest cumulative dosage of doxorubicin that already cause diastolic dysfunction, and to describe the association between cumulative dosage of doxorubicin with grade of diastolic dysfunction.

Methods. This study utilizes cross sectional design, conducted in Department of Cardiology and Vascular Medicine to 38 cancer patients receiving doxorubicin in Subdivision of Hematology-Oncology Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Padjadjaran University. The study commenced from September 2006 until January 2007.

Results. The prevalence of diastolic dysfunction among patients who received doxorubicin is 86,8%. The actual lowest cumulative dose of doxorubicin that already had diastolic dysfunction is 112 mg/m² but the crossing point between correlation line and the occurrence of E/A ratio and Em/Am ratio of less than 1 is between 110-130 mg/m². There is negative correlation between cumulative dose of doxorubicin and E/A ratio ($r = -0,62$) and Em/Am ratio ($r = -0,69$). Cumulative dose of doxorubicin among normal diastolic function, grade 1 diastolic dysfunction and grade 2 diastolic dysfunction are $101,4 \pm 3,9$ mg/m², $168,3 \pm 7,6$ mg/m² and $237,1 \pm 11$ mg/m², respectively ($p < 0,01$). There is positive correlation between cumulative dose of doxorubicin with grade of diastolic dysfunction ($r = 0,7$)

Conclusions. The prevalence of diastolic dysfunction among patients who received doxorubicin is 86,8%. The lowest cumulative dose of doxorubicin that already had diastolic dysfunction is between 110-130 mg/m². There is a strong positive correlation between cumulative dose of doxorubicin with grade of diastolic dysfunction.

*Department of Cardiology and Vascular Medicine, Medical Faculty, University of Padjadjaran Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung, West Java

** Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine - University of Indonesia National Cardiac Center, Harapan Kita, Jakarta

(J Kardiol Ind 2007;28:320-326)

Keywords: Left ventricular diastolic function – doxorubicin

Gambaran Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri Pada Penderita Keganasan Yang Mendapat Kemoterapi Doxorubicin

Januar Wibawa Martha*, Sunarya Surianata**, Amiliana Santoso**

Latar belakang. Doxorubicin merupakan obat terpilih untuk berbagai kasus keganasan, namun penggunaannya dapat mengakibatkan kardiomiopati dengan gejala gagal jantung kongestif sehingga sangat penting memantau fungsi jantung untuk mendeteksi secara dini kerusakan akibat doxorubicin. Disfungsi diastolik ventrikel kiri merupakan petanda awal gangguan jantung yang terjadi mendahului timbulnya disfungsi sistolik ventrikel kiri, sehingga disfungsi diastolik dapat merupakan petanda dini dan parameter monitoring kerusakan jantung akibat doxorubicin. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan angka prevalensi gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri pada penderita yang mendapat doxorubicin, menentukan angka dosis kumulatif doxorubicin terendah yang telah mengakibatkan gangguan fungsi diastolik dan menggambarkan hubungan antara dosis kumulatif doxorubicin dengan derajat disfungsi diastolik ventrikel kiri.

Metode. Penelitian berupa uji potong silang dilakukan di Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran pada 38 orang penderita keganasan yang mendapat kemoterapi doxorubicin di Sub-bagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Padjadjaran, RS Dr Hasan Sadikin Bandung. Penelitian dilakukan mulai September 2006 hingga Januari 2007.

Hasil. Pada penelitian ini prevalensi disfungsi diastolik pada penderita keganasan yang mendapat doxorubicin sangat tinggi yaitu sebesar 86,8%. Dosis kumulatif terendah yang tercatat telah menimbulkan gangguan fungsi diastolik adalah 112 mg/m². Namun melihat garis korelasi dosis kumulatif doxorubicin dan rasio E/A dan Em/Am, dosis kumulatif doxorubicin terendah yang telah menimbulkan disfungsi diastolik adalah berkisar antara 110-130 mg/m². Terdapat hubungan negatif antara dosis kumulatif doxorubicin dengan rasio E/A ($r = -0,62$) dan rasio Em/Am ($r = -0,69$). Dosis kumulatif doxorubicin pada kelompok fungsi sistolik normal sebesar $101,4 \pm 3,9$ mg/m², derajat 1 sebesar $168,3 \pm 7,6$ mg/m², dan derajat 2 sebesar $237,1 \pm 11$ mg/m² ($p < 0,01$). Terdapat hubungan positif antara dosis kumulatif doxorubicin dengan derajat disfungsi diastolik ($r = 0,7$).

Kesimpulan. Penelitian ini menyimpulkan prevalensi gangguan fungsi diastolik pada penderita keganasan yang mendapat kemoterapi doxorubicin adalah 86,8%. Sementara itu dosis kumulatif doxorubicin terendah yang dapat mengakibatkan disfungsi diastolik adalah berkisar antara 110 hingga 130 mg/m². Terdapat hubungan positif yang kuat antara dosis kumulatif doxorubicin dengan derajat gangguan fungsi diastolik.

Kata kunci: Fungsi diastolik ventrikel kiri - doxorubicin

Alamat korespondensi:

dr. Januar Wibawa Martha, SpJP
Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Hingga saat ini obat kemoterapi golongan antrasiklin (doxorubicin) masih merupakan obat terpilih untuk kasus-kasus keganasan kelenjar getah bening atau tumor padat lain. Telah terbukti bahwa, dosis doxorubicin yang melebihi 500 mg/m² berhubungan dengan kardiomiopati toksik dengan gejala gagal jantung kongestif.¹ Pada kerusakan jantung akibat

doxorubicin, gangguan fungsi diastolik timbul pada tahap awal jauh sebelum gejala gagal jantung.²⁻⁴ Selama ini belum ada panduan tentang pemantauan fungsi diastolik sebagai pemantau fungsi jantung pada penderita yang mendapat kemoterapi doxorubicin.⁵⁻⁷

Dari analisis situasi di Subbagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, pemakaian doxorubicin selalu meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2003 ada 96 kasus, tahun 2004 terdapat 118 kasus, dan tahun 2005 sebanyak 127 kasus. Sementara itu, pemantauan ekokardiografi tidak dilakukan secara rutin. Atas dasar tersebut, maka perlu dilakukan penelitian sejauh mana prevalensi disfungsi diastolik pada populasi yang mendapat kemoterapi doxorubicin, sekaligus melihat secara langsung hubungan antara dosis kumulatif doxorubicin dengan disfungsi diastolik ventrikel kiri.

Efek kardi toksik yang terjadi akibat doxorubicin tergantung dari dosis pemakaian obat.^{1,8-9} Efek kardi toksik dibagi menjadi 2, yaitu : 1) efek kardi toksik cepat, yang timbul selama pemberian obat kemoterapi atau dalam tahun pertama setelah pemberian obat, 2) efek kardi toksik lambat, yang timbul setelah 1 tahun terapi selesai.⁹⁻¹¹ Upaya pemantauan efek toksik doxorubicin terhadap jantung adalah dengan cara penilaian fungsi jantung sebelum diberi terapi, dilanjutkan dengan pemantauan selama dan sesudah pemberian obat.¹²⁻¹⁵

Pemantauan efek kardi toksik dapat dilakukan dengan berbagai cara mulai dari pemeriksaan klinis, secara elektro-kardiografi, ekokardiografi, pencitraan kardio-logi nuklir hingga biopsi endomiokardial.¹⁶⁻¹⁸ Fungsi sistolik ventrikel kiri telah lama dipakai sebagai panduan untuk mamantau efek kardi toksik doxorubicin.¹⁹⁻²¹ Gangguan fungsi diastolik pada penderita keganasan yang mendapat doxorubicin pertama kali diteliti oleh Hausdorf. Ia mendapatkan penurunan pengisian ventrikel kiri setelah pemberian doxorubicin > 360 mg/m².²³ Cottin menemukan terjadinya gangguan fungsi diastolik dengan pencitraan nuklir pada penderita-penderita yang mendapat doxorubicin jangka pendek (kurang dari 3 siklus).²⁴ Schmitt menunjukkan dengan dosis doxorubicin sebesar 138 ± 26 mg/m² telah dapat ditemukan gangguan fungsi diastolik, sementara fungsi sistolik masih normal.²⁵

Gangguan fungsi diastolik secara eko-kardiografi ditunjukkan dengan penurunan rasio E/A dan atau rasio Em/Am secara *Tissue Doppler Imaging*. Dalam praktek sehari-hari, lebih sering dipakai gradasi

disfungsi diastolik sebagai berikut: derajat 1 - relaksasi abnormal, derajat 2 - gangguan compliance, derajat 3 - pola restriktif tapi masih reversibel, dan derajat 4 pola restriktif ireversibel.²⁶⁻²⁷

Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik (observasional) dengan menggunakan desain potong silang, dilakukan pada 38 orang pasien keganasan yang mendapat doxorubicin. Pemeriksaan dilakukan di Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung mulai September 2006 hingga Januari 2007.

Semua subyek penelitian berusia antara 20-45 tahun, telah menjalani ekokardiografi sebelum kemoterapi dengan hasil fungsi diastolik dan sistolik normal, memiliki irama sinus normal. Kriteria eksklusi diantaranya tidak menderita hipertensi, diabetes, gagal jantung atau pengobatan ketiga kondisi diatas, adanya kelainan katup atau kelainan jantung kongenital, dan mendapat radio-terapi yang mengenai thoraks, atau kombinasi dengan kemoterapi 5-fluorouracil.

Fungsi diastolik diukur dengan alat ekokardiografi Vivid 3. Variabel - variabel yang dinilai adalah dosis kumulatif doxorubicin, rasio E/A, rasio Em/Am, dan derajat disfungsi diastolik. Prevalensi disfungsi diastolik, dosis kumulatif doxorubicin terendah yang telah meng-akibatkan disfungsi diastolik akan dihitung. Untuk menilai perbedaan rerata dipakai tes t atau analisis varians. Data disfungsi diastolik ini akan dihubungkan dengan variabel dosis kumulatif dengan analisis korelasi Pearson atau korelasi Spearman. Analisis data memakai perangkat lunak SPSS for Windows versi 10 dan Statistica versi 6.

Hasil

Pemilihan sampel penelitian dilakukan secara berurutan berdasarkan register pasien kemoterapi. Dari 45 orang pasien yang mendapat doxorubicin sejumlah 7 orang dikeluarkan dari penelitian karena masuk dalam kriteria eksklusi, sehingga jumlah akhir subyek penelitian (N) adalah 38 orang. Karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada **tabel 1**.

Prevalensi disfungsi diastolik didapat dari pengukuran E/A kurang dari 1. Terdapat 5 orang

(13,2%) dengan fungsi diastolik normal, 19 orang (50%) dengan disfungsi diastolik derajat 1 (relaksasi abnormal) dan 12 orang (36,8%) dengan disfungsi diastolik derajat 2 (gangguan *compliance*). Sehingga prevalensi disfungsi diastolik pada populasi penelitian ini sangat tinggi yaitu sebesar 86,8%.

Untuk mencari prevalensi disfungsi diastolik, terlebih dahulu akan digambarkan hasil pemeriksaan beberapa parameter ekokardiografi yang diukur pada subyek penelitian.

Terlihat bahwa meskipun secara rata-rata telah terjadi disfungsi diastolik namun ejeksi fraksi sebagai parameter fungsi sistolik masih normal. Hal ini menunjukkan bahwa pada penderita keganasan yang

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek

Karakteristik	N (%)	Rerata (SB)
Jenis kelamin		
• Laki laki	18 (47,4)	
• Perempuan	20 (52,6)	
Diagnosis		
- Limfoma Maligna	29 (76,3)	
- Non Hodgkin	6 (15,8)	
- Karsinoma mammae	3 (7,9)	
- Keganasan lain		
Regimen kemoterapi		
- CHOP	29 (76,3)	
- CA dengan atau tanpa tambahan	9 (23,7)	
Usia saat kemoterapi (tahun)		38,37 (3,18)
Dosis kumulatif doxorubicin (mg/m ²)		37,97 (3,12)
Jumlah siklus		184,84(57,08)
		3,34 (1,36)

Tabel 2. Beberapa Parameter pemeriksa-an ekokardiografi

Parameter	Rerata (SB)
V max E mitral (cm/s)	70,45 (16,27)
V max A mitral (cm/s)	93,08 (10,45)
Rasio E/A	0,78 (0,29)
V max Em TDI (cm/s)	6,324 (1,79)
V max Am TDI (cm/s)	7,676 (0,54)
Rasio Em/Am	0,81 (0,16)
Dimensi akhir diastol ventrikel kiri (mm)	48,37 (3,21)
Dimensi akhir sistol ventrikel kiri (mm)	31,39 (3,04)
Ejeksi Fraksi (%)	52,95 (5,59)

Keterangan: V max: Kecepatan maksimum

mendapat kemoterapi doxorubicin, gangguan fungsi diastolik timbul lebih dini dibandingkan gangguan fungsi sistolik.

Penentuan derajat disfungsi diastolik dilakukan dengan melihat pola gelombang E dan A pada saat non Valsalva dan pada saat Valsalva, serta melihat gambaran gelombang Em dan Am pada *Tissue Doppler Imaging*. Dari pengamatan tersebut didapat 5 orang (13,2%) dengan fungsi diastolik normal, 19 orang (50%) dengan disfungsi diastolik derajat 1 (relaksasi abnormal) dan 12 orang (36,8%) dengan disfungsi diastolik derajat 2 (gangguan *compliance*). Sehingga prevalensi disfungsi diastolik pada populasi penelitian ini sangat tinggi yaitu sebesar 86,8%.

Terdapat 1 orang subyek yang mendapat dosis kumulatif doxorubicin 112 mg/m² telah mengalami penurunan fungsi diastolik. Garis korelasi pada **gambar 1** menunjukkan secara jelas dosis kumulatif terendah yang telah menimbulkan penurunan rasio E/A kurang dari 1.

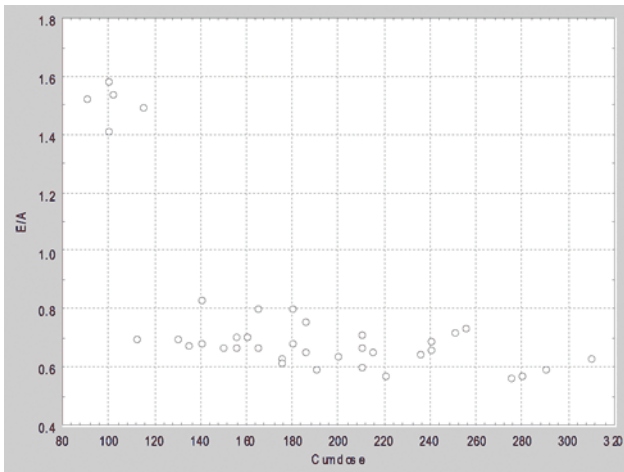
Terlihat pada garis korelasi diatas rasio E/A yang lebih rendah dari 1 memotong dosis kumulatif doxorubicin pada kira-kira 130 mg/m². Rasio Em/Am yang didapat dengan metode *Tissue Doppler Imaging* menunjukkan garis korelasi memotong rasio Em/Am pada dosis kumulatif doxorubicin sebesar 110 mg/m², seperti terlihat pada **gambar 2**.

Pada penelitian ini tidak didapatkan subyek penelitian dengan disfungsi diastolik derajat 3 atau derajat 4. Rerata dan simpang baku dosis kumulatif doxorubicin pada kelompok fungsi sistolik normal adalah sebesar 101,4 ± 3,9 mg/m², pada kelompok disfungsi diastolik derajat 1 sebesar 168,3 ± 7,6 mg/m², dan pada kelompok disfungsi diastolik derajat 2 sebesar 237,1 ± 11 mg/m². Hal ini membuktikan sifat kardiotoxik doxorubicin yang tergantung dosis kumulatif (*dose dependent cardiotoxicity*) seperti terlihat pada **gambar 3**.

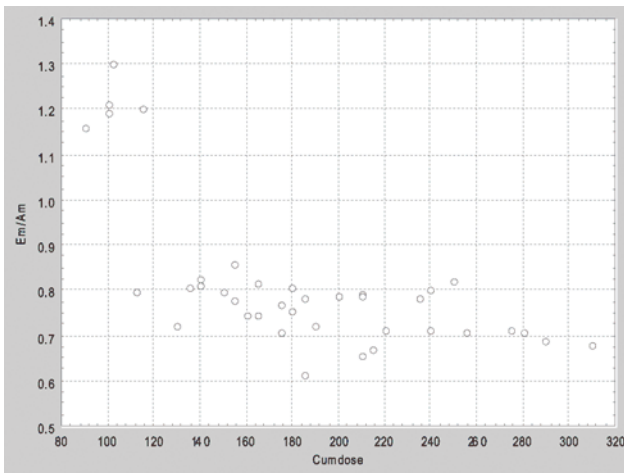
Dengan Analisis Varians, perbedaan dosis kumulatif doxorubicin antara ketiga kelompok tersebut sangat bermakna (p < 0,01).

Pembahasan

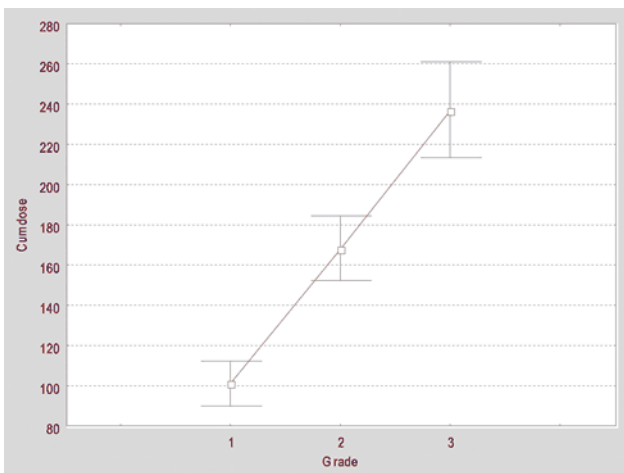
Penelitian ini membuktikan bahwa disfungsi diastolik merupakan petanda tahap awal gangguan fungsi ventrikel kiri akibat doxorubicin. Hal tersebut terbukti bahwa pada dosis kumulatif doxorubicin hingga sebesar 310 mg/m² tidak didapatkan subyek penelitian



Gambar 1. Korelasi dosis kumulatif dengan rasio E/A ($r = -0,62$)



Gambar 2. Korelasi dosis kumulatif dengan rasio Em/Am ($r = -0,69$)



Gambar 3. Korelasi dosis kumulatif dengan gradasi disfungsi diastolik ($r = 0,7$)

dengan ejeksi fraksi $< 45\%$, sementara pada dosis yang sama telah terjadi disfungsi diastolik derajat 2.

Prevalensi disfungsi diastolik pada penderita keganasan yang diobati dengan doxorubicin belum banyak diteliti, berbeda dengan prevalensi disfungsi sistolik atau prevalensi kasus gagal jantung kongestif. Pada penelitian ini prevalensi disfungsi diastolik pada penderita keganasan yang mendapat doxorubicin sangat tinggi yaitu sebesar $86,8\%$. Tingginya prevalensi disfungsi diastolik ini menunjukkan kuatnya efek kardiotosisitas yang diakibatkan pemberian doxorubicin. Namun demikian terdapat banyak keterbatasan penelitian ini (lihat Keterbatasan Penelitian) yang dapat menimbulkan perkiraan yang berlebihan pada perhitungan prevalensi disfungsi diastolik.

Dosis kumulatif doxorubicin terendah yang mengakibatkan gangguan fungsi diastolik yang pernah dilaporkan adalah sebesar $138 \pm 26 \text{ mg/m}^2$. Dengan dosis kumulatif tersebut fungsi sistolik masih dalam nilai normal. Pada penelitian ini dosis kumulatif terendah yang tercatat telah menimbulkan gangguan fungsi diastolik adalah 112 mg/m^2 . Namun bila memperhatikan titik potong garis korelasi dosis kumulatif doxorubicin dan rasio E/A dan Em/Am yang lebih rendah dari 1, maka dosis kumulatif doxorubicin terendah yang telah menimbulkan disfungsi diastolik adalah berkisar antara $110\text{-}130 \text{ mg/m}^2$. Hal ini tidak terlalu jauh berbeda dibandingkan hasil penelitian sebelumnya. Perlu digaris bawahi bahwa pengukuran fungsi diastolik dengan cara *Tissue Doppler Imaging* menghasilkan dosis kumulatif doxorubicin yang lebih rendah yang telah mengakibatkan disfungsi diastolik.

Hubungan dosis kumulatif doxorubicin dengan derajat gangguan fungsi diastolik juga dapat diperlihatkan pada penelitian ini. Gambar menunjukkan dengan jelas hubungan negatif antara dosis kumulatif doxorubicin dengan rasio E/A ($r = -0,62$) dan rasio Em/Am ($r = -0,69$). Sekali lagi hubungan yang lebih kuat ditunjukkan oleh pengukuran fungsi diastolik melalui metode *Tissue Doppler Imaging*. Penelitian ini mendukung penelitian-penelitian terdahulu bahwa semakin besar dosis kumulatif doxorubicin yang diberikan, semakin berat gangguan fungsi diastolik yang diakibatkannya. Hal ini secara jelas terlihat pada rerata dan simpang baku dosis kumulatif doxorubicin pada kelompok fungsi sistolik normal adalah sebesar $101,4 \pm 3,9 \text{ mg/m}^2$, pada kelompok disfungsi diastolik derajat 1 sebesar $168,3 \pm 7,6 \text{ mg/m}^2$, dan pada kelompok disfungsi diastolik derajat 2 sebesar $237,1 \pm 11 \text{ mg/m}^2$. Terlihat jelas pada gambar bahwa semakin

tinggi dosis kumulatif doxorubicin semakin tinggi derajat disfungsi diastolic. Angka korelasi antara dosis kumulatif doxorubicin dan derajat disfungsi diastolik adalah 0,7.

Telah banyak bukti yang menunjukkan bahwa dosis kumulatif doxorubicin yang melebihi 500 mg/m² berhubungan dengan gejala gagal jantung kongestif. Penelitian ini tidak mendapatkan subyek penelitian dengan gejala gagal jantung kongestif, meskipun tidak tertutup kemungkinan timbulnya gejala gagal jantung kongestif pada dosis kumulatif doxorubicin yang lebih besar (misalnya 400-500 mg/m²). Namun demikian tidak boleh dilupakan bahwa gejala gagal jantung kongestif dapat timbul pada penderita disfungsi diastolik saja tanpa disfungsi sistolik.

Keterbatasan penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskrip-tif potong silang yang memiliki banyak keterbatasan terutama mengenai apakah populasi sampel penelitian dapat mewakili keseluruhan penderita keganasan yang memperoleh doxorubicin. Keterbatasan *internal validity* tampaknya juga perlu dipikirkan meskipun pemilihan sampel penelitian sangat jelas dari segi diagnostik dan terapi (penderita keganasan yang mendapat doxorubicin). Pemilihan subyek penelitian menggunakan skema berurutan, tidak secara acak. Keterbatasan ini terutama disebabkan waktu pelaksanaan penelitian yang terbatas yang tidak memungkinkan pengumpulan subyek penelitian dalam suatu periode waktu tertentu sehingga dapat menyebabkan bias seleksi. Selain itu faktor-faktor lain yang dapat menjadi pengganggu (*confounders*) tidak secara acak tersebar diantara subyek penelitian.

Pemeriksaan ekokardiografi sebelum kemoterapi tidak dilakukan dalam ruang lingkup penelitian ini. Keterbatasan ini juga akan menyebabkan bias seleksi dimana hanya penderita yang mampu membayar atau yang ditanggung oleh asuransi kesehatan saja yang menjalani pemeriksaan ekokardiografi sebelum penelitian ini dimulai.

Kesimpulan

Prevalensi gangguan fungsi diastolik pada penderita keganasan yang mendapat kemoterapi doxorubicin adalah 86,8%. Dosis kumulatif doxorubicin terendah

yang dapat mengakibatkan disfungsi diastolik adalah berkisar antara 110 hingga 130 mg/m². Terdapat hubungan positif yang kuat antara dosis kumulatif doxorubicin dengan derajat gangguan fungsi diastolik.

Daftar Pustaka

1. Shan K, Lincoff MI and Young JB. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125(1): 47-58
2. Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
3. Stoddard MF, 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.
4. Antman E, Smith SC, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson J, Hiratzka LH, Faxon DP et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography. *Circulation*. 2003;108:000-000.
5. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TJ, Messer JV, Berman DS et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *Circulation* 2003;108:0000–0000.
6. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, and Winer EP. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20(12); 2895-2903
7. Powis G. Toxicity of free radical forming anticancer agent. The toxicity of anticancer drugs. Pergmon press. 1991 : 106-19
8. Yeh ETH, Tong T, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complication of cancer therapy, diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004 ; 109 : 122-31
9. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, van Dalen EM and Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology* 13: 819–829, 2002
10. Mancini DM, Beniaminovitz A. Myocarditis and specific cardiomyopathies. Dalam : Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. *Hurst's the heart*. 10 th ed. McGraw-Hill, 2001 : 2021-2
11. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, binded, long-term

- observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699-709
12. Singl PK, Illiskovic N. Doxorubicin induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 900 – 5
 13. Acker SABE, Kramer K, Voest EE et al. Doxorubicin induced cardiotoxicity monitored by ECG. *Eur J Pediatrics* 1998 ; 157 : 464-7
 14. Thigpen JT. Innovations in anthracycline therapy: An overview. *Comm Oncol* 2005 ; 2 : 3-7
 15. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer : the role of diastolic function. *Heart* 2004 ; 90 : 1214-6
 16. Zhu W, Zou Y, Aikw R ,et al. MAPK superfamily play an important role in daunomycin-induced apoptosis of cardiac myocytes. *Circulation* 1999 ; 100 : 2100-07
 17. Lipshultz SE, Rifi N, Dlton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 145-53
 18. Hellmann K. Preventing the cardiotoxicity of anthracycline by dexrazoxane. *BMJ* 1999 ; 319 : 1085-6
 19. Hashimoto I, Ichida F, Miura M, et al. Automatic border detection identifies subclinical anthracycline cardiotoxicity in children with malignancy. *Circulation* 1999 ; 99 : 2367-70
 20. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, and Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993 ; 11:1906-1910.
 21. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 545-50
 22. Stoddard MF, 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.
 23. Hausdorf G, Morf G, Beron G, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G, Keck EW. Long term doxorubicin cardiotoxicity in childhood: non-invasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *Br Heart J.* 1988 ; 60(4) : 309-15.
 24. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker A, Massing JL, Toubreau M, et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J* 1995 ; 73 : 61-64
 25. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G, Hofstadler G. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: Diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatrics* 1995 ; 154(3) : 201 - 204
 26. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease : doppler echocardiography is the clinician's rosseta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:8-18.
 27. Garcia MJ, Thomas JD, Klein A. New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-875.