

Gambaran Kadar Alkaline Phosphatase (ALP) Sebelum dan Sesudah Kemoterapi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr.Zainoel Abidin, Banda Aceh

M Riswan, Desy Permatasari

*Divisi Hemato Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala /
RSUD dr. Zainal Abidin Banda Aceh*

Alamat Korespondensi:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel payudara yang bersifat abnormal dan pertumbuhannya yang sangat cepat. Sebanyak 1,7 juta wanita di dunia didiagnosa kanker payudara pada tahun 2012. ALP berfungsi sebagai enzim pembentukan tulang serta berperan dalam proses mineralisasi tulang. Pasien yang menjalani kemoterapi bisa mendapatkan efek samping dari obat-obat kemoterapi yang mengganggu lempeng pertumbuhan tulang sehingga dapat merubah kadar ALP. Tujuan dari penelitian ini adalah melihat gambaran kadar ALP sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan rancangan penelitian comparative study dan dilakukan pada bulan September hingga November 2015 di RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh. Analisis yang digunakan pada penelitian ini adalah independent sampels test.

Hasil: Selama penelitian dilakukan, dikumpulkan sebanyak 12 responden penelitian. Hasil independent sampels test didapatkan p-value 0,677 ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Penelitian ini adalah terdapat perbedaan tidak bermakna antara kadar alkaline phosphatase sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh.

Kata Kunci:

Kanker payudara, Kemoterapi, Alkaline Phosphatase, Parameter biokimia.

Corresponding Author:

Jalan Tgk. Daud Beureueh
No.108, Kota Banda Aceh,
Aceh 24415

ABSTRACT

Background: Breast cancer is a malignant tumor originating from breast cells that are abnormal and grow very fast. As many as 1.7 million women worldwide are diagnosed with breast cancer in 2012. ALP serves as the enzyme plays a role in bone formation and bone mineralization process. Patients who chemotherapy can get the side effects of chemotherapy drugs that interfere with bone growth plate so as to alter the levels of ALP. The aim of this study is to see the picture of ALP levels before and after chemotherapy in breast cancer patients in dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Method: This research is a descriptive study using comparative study research design and was conducted in September to November 2015 in dr.Zainoel Abidin General Hospital in Banda Aceh. The analysis used in this study was independent sampels test.

Result: During the research conducted, collected as many as 12 respondents. The independent sampels test results obtained p-value of 0.677 ($p > 0.05$).

Conclusion: It is concluded that there are no significant differences between the levels of alkaline phosphatase before and after chemotherapy in breast cancer patients in dr.Zainoel Abidin General Hospital in Banda Aceh.

Keywords: Breast Cancer, Chemotherapy, Alkaline Phosphatase, Biochemical Parameters

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel-sel payudara yang bersifat abnormal dan pertumbuhannya yang sangat cepat.⁽¹⁾ Sebanyak 1,7 juta wanita di dunia didiagnosa kanker payudara pada tahun 2012 dan 6,3 juta wanita hidup dengan kanker payudara selama 5 tahun. Semenjak tahun 2008 diperkirakan jumlah pengidap kanker payudara akan meningkat lebih dari 20% dengan angka kematian meningkat 14%. Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada perempuan, yaitu sebanyak 522.000 kematian di tahun 2012.⁽²⁾

Hasil diagnosa kanker payudara merupakan kanker yang paling sering diderita perempuan di Asia maupun di dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian pada perempuan. Pada 2008 di Asia khususnya terhitung sebanyak 22% kasus kanker payudara dan 15% dari jumlah tersebut mengakibatkan kematian. Pada kasus tersebut Negara Indonesia tercatat sebagai negara paling tinggi angka kematiannya.⁽³⁾

Berdasarkan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2010 menunjukkan bahwa kanker payudara merupakan jenis kanker tertinggi pada pasien rawat

jalan maupun rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia. Jumlah pasien kanker payudara sebanyak 12.014 orang (28,7%) dan kanker leher rahim 5.349 orang (12,8%) kemudian pasien leukimia sebanyak 4.342 orang (10,4%), lymphoma 3.486 orang (8,3%) dan kanker paru 3.244 orang (7,8%).⁽⁴⁾

Menurut Pusat Informasi dan Data Kementerian Kesehatan tahun 2013 didapatkan 1.869 pasien kanker payudara di Aceh.⁽⁵⁾ Terdapat 106 pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi pada tahun 2014 di RSUD dr.Zainoel Abidin Banda Aceh.

Parameter biokimia ditemukan secara bersamaan dengan proses neoplastik telah mengalami perubahan patologik. Parameter biokimia mengalami peningkatan yang berhubungan dengan tumor dan proses penyakit lainnya. Parameter biokimia ini dapat dijadikan penanda stadium dari suatu kanker. Kenaikan atau penurunan parameter biokimia berhubungan dengan bertambah atau berkurangnya massa tumor.^(6,7) Parameter ini dapat dijadikan indikator penegakan diagnosis, evaluasi terapi, serta memperkirakan prognosis penyakit.⁽⁶⁾ Pemeriksaan parameter biokimia ini dianggap lebih murah dan lebih mudah untuk dilakukan di laboratorium kecil dan laboratorium dengan teknologi canggih untuk menilai tanda kanker.⁽⁶⁾ Parameter biokimia pada pasien

kanker berupa *Lactate dehydrogenase (LDH)*, *alkaline phosphatase (ALP)*, *gamma glutamyl transpeptidase (GGT)*, *ferritin*, dan *reduced glutathione (GSH)*.⁽⁸⁾

Pada penelitian ini, penulis akan membahas mengenai *ALP (Alkaline phosphatase)* yang merupakan bagian dari parameter biokimia. Banyak jaringan tubuh manusia mengandung ALP, diantaranya ginjal, hati, tulang, usus, jaringan retikuloendotelial, dan plasenta. Aktivitas ALP pada dewasa normal didominasi berasal dari hati, osseous, dan retikuloendothelial.⁽⁹⁾ ALP berfungsi sebagai enzim pembentukan tulang serta berperan dalam proses mineralisasi tulang.⁽¹⁰⁾

Kemoterapi adalah proses pengobatan dengan menggunakan obat-obatan anti-kanker yang bertujuan menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel-sel kanker. Efek samping kemoterapi timbul karena obat-obat kemoterapi tidak hanya menghancurkan sel-sel kanker tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel-sel yang membelah dengan cepat.⁽¹⁰⁾

Kemoterapi akan menurunkan kepadatan mineral tulang. Kehilangan kepadatan tulang meningkatkan resiko patah tulang dan menurunkan tingkat keberlangsungan hidup.⁽¹¹⁾ Pasien dengan kanker mempunyai resiko lebih tinggi untuk mengalami osteoporosis sebagai komplikasi dari terapi anti-kanker yang dijalani.⁽¹⁰⁾

Pasien yang menjalani kemoterapi bisa mendapatkan efek samping dari obat-obat kemoterapi yang mengganggu lempeng pertumbuhan tulang sehingga dapat merubah kadar ALP. Penggunaan kemoterapi multi-agen akan menghentikan pertumbuhan, merendahkan massa tulang, fraktur, dan osteonekrosis.⁽¹²⁾

Penelitian yang pernah dilakukan terdapat penurunan kadar ALP pada pasien kanker payudara dengan metastasis tulang yang sudah menjalani operasi mastektomi, penurunannya yang signifikan. Pemeriksaan yang dilakukan setelah operasi pada hari ke 21 pasca operasi tanpa dilakukannya kemoterapi setelah operasi.⁽¹¹⁾ ALP dapat dijadikan indikator terjadinya kerusakan tulang, bila ALP meningkat menandakan terjadinya kerusakan tulang sedangkan ALP yang normal menunjukkan tulang yang sehat. Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melihat gambaran kadar

ALP sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan rancangan penelitian *comparative study*. Data yang diperoleh berupa variable numeric yaitu variable yang hasil pengukurannya berupa angka asli tanpa dikelompokkan berdasarkan klasifikasi tertentu dan variable dikatakan berpasangan karena diambil dari individu yang sama.⁽¹⁹⁾ Data primer pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dilihat secara prospektif untuk melihat kadar ALP sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kemoterapi kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengumpulan data telah dilakukan terhadap 12 sampel yang diperoleh dari rekam medis, yang dilakukan pada tanggal 28 september hingga 30 november 2015 di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur pada penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi siklus 1 di RSUDZA Banda Aceh disajikan dalam table 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik responden menurut umur sampel

Kelompok Umur	Frekuensi	Presentase (%)
30-34	1	8,3
40-44	1	8,3
45-49	1	8,3
50-54	4	33,3
55-59	5	41,7
Total	12	100,00

Karakteristik responden menurut umur pada penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi siklus I di RSUDZA Banda Aceh bulan September hingga November 2015. Jumlah sampel secara keseluruhan adalah 12 orang. Karakteristik responden berdasarkan

kategori alkaline phosphatase sebelum dan sesudah pasien menjalani kemoterapi siklus 1 di RSUDZA Banda Aceh disajikan dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2 Kategori Kadar Alkaline Phosphatase Sebelum dan Sesudah Kemoterapi

No responden	ALP sebelum kemoterapi	ALP sesudah kemoterapi
1	127	132
2	134	139
3	219	230
4	95	100
5	154	159
6	195	201
7	125	132
8	136	140
9	156	160
10	100	112
11	144	151
12	119	123
\bar{x}	142	148.25

Berdasarkan table 4.2 dari jumlah sampel 12 orang penderita kanker payudara dalam kurun waktu 3 bulan dapat disimpulkan bahwa rata-rata penderita kanker payudara siklus I yang menjalani kemoterapi di RSUDZA Banda Aceh rata-rata kadar Alkaline Phosphatase sebelum menjalani kemoterapi 142 sedangkan rata-rata kadar alkaline phosphatase sesudah menjalani kemoterapi 148,25.

Uji normalitas data pada penelitian ini menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk. Uji normalitas data bertujuan untuk mengupayakan agar distribusi data numeric menjadi normal dan terpenuhi sebagai syarat analisa data berikutnya. Pada uji normalitas data, data dianggap berhubungan apabila menunjukkan p-value >0,05. Adapun hasil uji normalitas data pada subjek penelitian ini dapat dilihat pada table 4.3

Pada tabel 4.3 hasil uji normalitas data subjek penelitian diatas menunjukkan hasil uji Shapiro Wilk dan Kolmogorov-Smirnov. Nilai p value (Sig) Kolmogorov-Smirnov 0,164 pada 2 kelompok di mana > 0,05 maka berdasarkan uji lilliefors, data tiap kelompok berdistribusi normal. P value uji Shapiro wilk pada kelompok 1 sebesar 0,204 > 0,05 dan pada kelompok 2

sebesar 0,204 > 0,05. Karena semua > 0,05 maka kedua kelompok sama-sama berdistribusi normal berdasarkan uji Shapiro wilk.

Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas Data Subjek Penelitian (Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk)

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
		P	P
ALP	Sebelum kemoterapi	0.2	0.3
	Sesudah kemoterapi	0.164	0.204

Uji homogenitas data adalah uji yang dilakukan terhadap data yang berdistribusi normal, sehingga dapat diketahui variasi data yang diperoleh selama penelitian. Kesamaan variasi data tidak menjadi syarat mutlak dalam analisa data selanjutnya. Uji homogenitas data pada penelitian ini menggunakan Levene's Statistic dengan data dianggap memiliki variasi yang sama apabila p > 0,05. Adapun hasil uji homogenitas pada hasil penelitian ini dapat dilihat pada table 4.4.

Tabel 4.4 Hasil Uji Homogenitas Data subjek penelitian

		Levene Statistic	P
ALP	Based on Mean	0.001	0.976

Pada tabel 4.4 hasil uji homogenitas data subjek penelitian di atas menunjukkan hasil uji homogenitas dengan metode Levene's Test. Nilai Levene ditunjukkan pada baris Nilai based on Mean, yaitu 0,001 dengan p value (sig) sebesar 0,976 di mana > 0,05 yang berarti terdapat kesamaan variasi antar kelompok atau yang berarti homogen.

Independent sampel test dilakukan apabila telah mengetahui data kadar *alkaline phosphatase* sebelum dan sesudah kemoterapi memiliki distribusi yang normal dan memiliki variasi data yang sama, sehingga dapat dilanjutkan uji parametrik yang sesuai. Adapun hasil *independent sampel test* dapat dilihat pada table 4.5

Nilai hasil uji levene test untuk homogenitas sama dengan bahasan di atas, yaitu homogen. Oleh karena itu digunakan gunakan baris pertama yaitu *equal variances* dengan nilai $p > 0,05$. Dengan melihat nilai sig atau p-value maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna secara statistik antara hasil kadar *alkaline phosphatase* pasien sebelum kemoterapi dibandingkan dengan kadar *alkaline phosphatase* pasien sesudah kemoterapi. Besarnya perbedaan rerata atau mean kedua kelompok ditunjukkan pada kolom *mean difference*, yaitu -6.250. Karena bernilai negatif, maka berarti kelompok pertama memiliki Mean lebih rendah dari pada kelompok kedua.

Tabel 4.5 Hasil *Independent sampels test*

		t-test for Equality of Means	
		P value	Mean Difference
ALP	Equal variances assumed	0.677	-6.250
	Equal variances not assumed	0.677	-6.250

PEMBAHASAN

Karakteristik responden berdasarkan usia pada gambar 4.1 menunjukkan bahwa usia terbanyak berada pada usia 55-59 tahun sebanyak 5 penderita (41,7%), usia 50-54 tahun sebanyak 4 penderita (33,3%), usia 45-49 sebanyak 1 penderita (8,3%), usia 40-44 tahun sebanyak 1 penderita (8,3%), dan usia 30-34 tahun sebanyak 1 penderita (8,3%).

Risiko kanker payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Sebagian besar penderita kanker payudara terjadi pada wanita yang usianya diatas 50 tahun. Kanker payudara jarang terjadi pada wanita dibawah usia 30 tahun. Jika ditemukan pasien kanker payudara berusia dibawah 30 tahun maka kemungkinan adanya banyak faktor-faktor lain yang berpengaruh kuat selain faktor usia, seperti ditemukannya mutasi genetic yaitu gen pemicu kanker, BRCA1 dan BRCA2 atau adanya riwayat keluarga yang menderita kanker payudara akan meningkatkan risiko kanker payudara di usia muda.

Sementara faktor-faktor lain seperti faktor

endokrin, misalnya pemakaian terapi penggaanti estrogen untuk gejala pascamenopause atau riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama, riwayat menyusui atau tidak dan gaya hidup yang tidak sehat seperti kebiasaan meminum alcohol dan menderita obesitas dapat memperbesar risiko terjadinya kanker payudara pada wanita setelah ia melewati masa menopausenya.

Berdasarkan hasil *independent sampels test* pada gambar 4.5 menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna pada kadar alkaline phosphatase sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit dr.Zainoel Abidin Banda Aceh. Hal yang sama didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pasi P. Hirvikoski, *et al* pada 194 pasien di Finland pada tahun 1997⁽²²⁾ dan Luz-Milva, *et al* pada tahun 2005 yang menunjukkan adanya peningkatan kadar ALP sesudah kemoterapi yang dilakukan pada 168 pasien di Spanyol⁽²³⁾.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sandhya Mishra, *et al*⁽⁸⁾ terjadi penurunan kadar Alkaline phosphatase didapatkan pada pasien kanker payudara setelah menjalani mastektomi tanpa kemoterapi. Berdasarkan penelitian yang di lakukan oleh Luv Milva, *et al*. penurunan kadar alkaline phosphatase setelah kemoterapi juga di alami oleh pasien yang mengonsumsi tamoxifen poste kemoterapi selama 12 bulan⁽²³⁾

Pasien dengan kanker payudara pada umumnya mempunyai kadar alkaline phosphatase yang lebih tinggi dibandingkan wanita pada normalnya. Peningkatan kadar alkaline phosphatase juga didapatkan pada pasien kanker kolon dan rektal, kanker ovarium, kanker mulut⁽²⁴⁻²⁷⁾

Alkaline phosphatase yang spesifik untuk tulang disintesis dalam osteoblas dan mencerminkan aktivitas osteoblas selama pembentukan tulang.⁽¹⁶⁾ Kenaikan jumlah ALP dapat terjadi pada penyakit neoplastik yang sudah mengalami metastasis ke hati, tulang atau bisa disebabkan oleh sel neoplastik itu sendiri.⁽⁹⁾

Alkaline Phosphatase yang memegang peranan penting dalam mengendapkan kalsium dan fosfat ke dalam matriks tulang. Berdasarkan hal tersebut, maka sebagian dari *Alkaline Phosphatase* di dalam darah dapat menjadi indikator yang baik tentang tingkat

pembentukan tulang setelah mengalami kerusakan tulang. ⁽¹⁰⁾ Kenaikan ALP berhubungan dengan adanya kerusakan pada tulang. Sel neoplasma pada tulang dapat meningkatkan kadar ALP dengan lesi yang menginduksi reaksi osteoblastik, seperti metastasis tulang. ⁽¹⁸⁾

Kemoterapi sebagai antikanker akan memberikan efek pada kepadatan tulang. Penelitian oleh Fan, *et al* menjelaskan bahwa agen kemoterapi akan merusak aktivitas lempeng pertumbuhan dan metafisis secara langsung melalui berbagai mekanisme dan akan mengubah proses *modeling* atau *remodeling* melalui aksinya pada formasi sel tulang (osteoblas), resorpsi sel tulang (osteoklas) dan sel “perawatan” tulang (osteosit). Penggunaan kemoterapi multi-agen akan menghentikan pertumbuhan, menurunkan massa tulang, meningkatkan resiko fraktur, dan/atau osteonekrosis pada pasien anak-anak ⁽¹²⁾

Obat-obatan kemoterapi yang memberikan efek pada pertumbuhan tulang contohnya: doxorubicin, cisplatin, cyclophosphamide, etoposide, dexamethasone, prednisolone, 5-fluorouracil, dan methotrexate ⁽¹²⁾. Pada penelitian ini responden yang menjalani kemoterapi menggunakan kombinasi TAC (Taxol, Adriamycin, Cytosan) yang merupakan perpaduan docetaxel, doxorubicin dan cyclophosphamide.

Agen kemoterapi memberikan efek ke lempeng pertumbuhan melalui mekanisme yang berbeda, salah satunya dengan cara menghilangkan kepadatan tulang ⁽¹²⁾. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Saarto, *et al* menjelaskan bahwa kemoterapi dapat menurunkan kepadatan tulang punggung dan pada bagian leher femur sebesar sebesar -5,9% dan -2.0% ⁽²⁸⁾. Pada penelitian lain yang dilakukan Vehmanen, *et al* menunjukkan penurunan massa tulang yang signifikan terjadi setelah 5 tahun pada tulang punggung sebesar -0.3% dan -5.8% pada leher femur ⁽²²⁾.

Penggunaan tamoxifen sebagai terapi hormone tambahan pada pasien kanker payudara memberikan efek pada massa tulang. ⁽²³⁾ Pada pasien *postmenopausal* tamoxifen dapat menghentikan kehilangan kepadatan tulang dan meningkatkan kepadatan tulang. Pada pasien *premenopausal* penggunaan tamoxifen dapat menurunkan kepadatan tulang ⁽²⁴⁾.

Dalam melaksanakan penelitian ini penulis masih

menemukan beberapa keterbatasan sehingga penelitian ini masih jauh dari sempurna. Adapun keterbatasan penelitian menurut penulis ialah:

1. Tidak adanya fasilitas *Bone Scan* untuk membedakan antara pasien yang mengalami kenaikan alkaline phosphatase akibat efek kemoterapi atau osteoporosis.
2. Ada beberapa sampel yang drop out karena pada saat pertama dilakukan informed consent, pasien tersebut bersedia menjadi responden tetapi tidak kemabli sesuai waktu yang telah dijanjikan untuk dilakukan pengambilan data post kemoterapi karena pasien meninggal atau tidak diperiksanya alkaline phosphatase post kemoterapi siklus I
3. Tidak semua pasien memiliki hasil pemeriksaan penunjang yang lengkap dan tidak semua data yang dibutuhkan peneliti dicatat lengkap dalam rekam medis pasien seperti hasil pemeriksaan alkaline phosphatase sehingga menyulitkan peneliti untuk melakukan pengambilan data penelitian.
4. Terbatasnya waktu dalam penelitian, sehingga jumlah responden yang didapat tidak maksimal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka diperoleh kesimpulan terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara kadar alkaline phosphatase sebelum dan sesudah kemoterapi siklus I pada pasien kanker payudara di RSUD dr.Zainoel Abidin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 1893-907. 2010
2. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: 20134Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-64.
3. Virji, Mohamed A. Mercer, Donald W. Herberman, Ronald B. *Tumor Markers in Cancer Diagnosis and Prognosis*. CA: a cancer journal for clinicians. 1988. ; 38:104-126

4. Sharma, D.C., Mishra, S. and Sharrna, P. Blood Glutathione level in breast cancer patients before and aftersurgery. *J. Obst. Gyn. India.* 2001; 6:150-51.
5. Sharma, D.C., Mishra, S. and Sharrna, P. Studies Of Biochemical Parameters In Breast Cancer With And Wtihout Metastasis. *Indian Journal or clinical biochemistry.* 2004; 19:71-75
6. Vroon, David H. Israili, Zafar. Alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase
7. Yudaniayanti, Ira Sari. Aktifitas Alkaline Phosphatase pada Proses Kesembuhan Patah Tulang Femur dengan Terapi CaCO3 Dosis Tinggi pada Tikus Jantan (Sprague Dawley). *Media Kedokteran Hewan.* 2005; 21
8. Guise, Theresa A. Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *The Oncologist.*2006;11:1121-1131 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/10/1121.full>
9. C, Fan. BK, Foster. WH, Wallace. CJ, Xian. Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. *Current Molecular Medicine.* 2011; 11:140-51
10. Thomas SDC. Bone turnover markers. *Aust Prescr* 2012; 35: 156-158.
11. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008; 121: 705-713.
12. Berenson, James. Rajdev, Lakshmi. Broder, Michael. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biology and Therapy.* 2006; 5:1078-1081
13. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat [rev] Rev Cancer* 2002; 2:584-93
14. Dahlan, M.S. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta : salemba medika. 2010; 5-9
15. Sastroasmoro, s. Pemilihan Subyek Penelitian. In : *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.* 4th ed. Jakarta: sagung seto. 2011; 99
16. Hirvikoski, Pasi P. Kumpulianen, Eero J. Johansson, Risto To. Hepatic toxicity caused by adjuvant CMF/CNF in breast cancer patients and reversal by tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment* 1997; 44:269-274
17. Rodriguez-Rodriguez, Luz Milva. Rodriguez-Rodriguez , Eva-Maria. Juana-Maria. Changes on bone mineral density after adjuvant treatment in women with non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 93:75-83
18. Singh, A.K. Pandey, A. Tewari, M. Kumar, R. Sharma, A. Advanced stage of breast cancer hoist alkaline phosphatase activity- risk factor for females in India. *Biotech* 2013; 516-520
19. Saif, Wasif M. Alexander, Dominik. Wicox, Charles M. Serum Alkaline Phosphatase Level as a Prognostic Tool in Colorectal Cancer: A Study of 105 patients. *J Appl Res.* 2005; 5(1): 88-95
20. Arie, Alon-Ben. Hagay, Zion. Ben-Hur, Herzel. Open, Magda. Dgani, Ram. Elevated serum alkaline phosphatase may enable early diagnosis of ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reporoductive Biology* 86 (1999): 69-71
21. B. Xiao, J. Guo, Y. Lou, D. Meng, W. Zhao, L. Zhang, C. Yan, D. Wang: Inhibition of growth and increase of alkaline phosphatase activity in cultured human oral cancer cells by all-trans retinoic acid. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35: 643-648.
22. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I: Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 75: 1997; 602-605
23. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Makela P, Valimaki M, Blomqvist C (2001) Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 37:2373-2378
24. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S: Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 14: 1996; 78-84