

PERBEDAAN AKTIVITAS SGPT SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN PENDERITA CA MAMMAE STADIUM LANJUT LOKAL SUBTIPE LUMINAL

Murti Fatiya Filayati¹, FX Hendriyono², Sasongko Hadi Priyono³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Divisi Onkologi Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: fatiyamurti@gmail.com

Abstract: *Neoadjuvant chemotherapy is given 3-4 cycles before surgery for locally advanced breast cancer. Aimed at reducing tumour size, killing micrometastases. The purpose was to determine differences in SGPT activity before the first cycle and third cycle of neoadjuvant chemotherapy in patients locally advanced breast cancer luminal subtypes. The research was analytic observational, retrospective cohort method. Sampling with a total sampling technique, data analysis using a paired t-test. Results obtained 18 samples inclusion criteria with median SGPT activity before first cycle of neoadjuvant chemotherapy 13.5U/L with lowest value of 6 U/L highest value of 51 U/L, median SGPT activity before third cycle of neoadjuvant chemotherapy 17.5 U/L lowest value of 9 U/L highest value of 50 U/L. There was a significant difference ($p=0.044$) SGPT activity before the first cycle and third cycle of neoadjuvant chemotherapy in patients locally advanced breast cancer luminal subtypes in Ulin Hospital Banjarmasin in January-June 2019 period.*

Keywords: *locally advanced breast cancer, luminal subtype, neoadjuvant chemotherapy, SGPT activity.*

Abstrak: **Kemoterapi neoadjuvan dilakukan sebelum operasi sebanyak 3-4 siklus untuk ca mammae lanjut lokal.** Bertujuan memperkecil ukuran tumor dan membunuh mikrometastasis. Tujuan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* stadium lanjut lokal sub tipe luminal. Penelitian bersifat observasional analitik dengan metode Kohort Retrospektif. Penganblian sampel dengan teknik *total sampling* dan analisis data menggunakan uji t berpasangan. Hasil penelitian didapatkan 18 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dengan median aktivitas SGPT sebelum siklus pertama kemoterapi neoadjuvan 13,5U/L dengan nilai terendah 6 U/L nilai tertinggi 51 U/L, median aktivitas SGPT sebelum siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan 17,5 U/L dengan nilai terendah 9 U/L nilai tertinggi 50 U/L. Terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,044$) aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* stadium lanjut lokal sub tipe luminal di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari - Juni 2019.

Kata-kata kunci: *ca mammae* lanjut lokal sub tipe luminal, kemoterapi neoadjuvan, aktivitas SGPT

PENDAHULUAN

Menurut *International Agency of Research on Cancer (IARC)*, Globocan 2012 menyatakan bahwa kasus baru pada *ca mammae* termasuk penyakit dengan persentase paling tinggi yaitu 43,3%, dengan persentase kematian sebesar 12,9%.¹ Perempuan di Indonesia yang terkena *ca mammae* sebesar 134/100.000 jiwa dan merupakan insiden kanker tertinggi pada perempuan Indonesia dengan angka kejadian sekitar 40/100.000 penduduk, sekitar 16,6/100.000 jiwa di Indonesia meninggal akibat *ca mammae* menurut estimasi Globocan.²

Berdasarkan data dari RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2014 dan 2015 ada sekitar 167 dan 204 pasien baru dengan *ca mammae*.³ Di Indonesia kasus *ca mammae* stadium lanjut ditemukan lebih dari 80%. *Ca mammae* dengan stadium lanjut lokal yang baru ditemukan mewakili 40% - 60% dari neoplasma ganas pada payudara.⁴

Ca mammae lanjut lokal (*locally advanced*) merupakan *ca mammae* invasif yang dapat dibagi menjadi *operabel* (IIIA) atau *inoperable* (IIIB). Berdasarkan petanda biologik *ca mammae* invasif subtype luminal b dan a termasuk dengan reseptor estrogen dan reseptor progesteron positif yang tergolong low grade.⁴

Terapi *ca mammae* didasarkan diagnosa lengkap serta akurat untuk menentukan jenis terapi, sifat terapi, strategi pemberian terapi dan modalitas terapi, seperti kemoterapi dan radioterapi.⁴ Pemberian kemoterapi dengan kombinasi obat kemoterapi atau obat tunggal dilakukan dengan bertahap. Beberapa golongan obat kemoterapi yaitu alkilator, antimetabolit, inhibitor topoisomerase, antimikrotubul, platinum, terapi target dan lain – lain.⁵

Berdasarkan modalitas terapi *ca mammae* dapat dibagi menjadi terapi lokal dan terapi sistemik. Terapi lokal terdiri dari pembedahan (operasi) dan radioterapi sedangkan terapi sistemik meliputi terapi hormon, kemoterapi, terapi target, terapi imun dan terapi komplementer.⁶

Kemoterapi biasanya dilakukan sebanyak 6–8 siklus agar mendapatkan efek yang diinginkan dengan minimal efek samping atau yang masih bisa diterima oleh pasien.⁴ Kemoterapi neoadjuvan adalah kemoterapi yang dilakukan sebelum operasi, diberikan 3-4 siklus, digunakan untuk *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal yang bertujuan untuk memperkecil ukuran tumor dan membunuh mikro metastasis, sehingga dapat mengubah *ca mammae* lanjut lokal *inoperable* menjadi *operable*.^{7,8}

Kemoterapi yang diberikan kepada penderita *ca mammae* dapat menyebabkan gangguan integritas hepatosit sampai hepatotoksik. Hepatotoksisitas dapat ditemukan seperti steatosis, steatohepatitis dan sindrom obstruksi sinusoid yang dapat mempengaruhi fungsi integritas hepatosit itu sendiri. Fungsi hati diukur dengan melihat aktivitas enzim transaminase. Salah satu enzim transaminase yaitu SGPT atau ALT yang diproduksi di hati, jika terjadi peningkatan SGPT menandakan adanya perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding hepatosit.^{9-11,21}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtype luminal di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari - Juni 2019.

METODE PENELITIAN

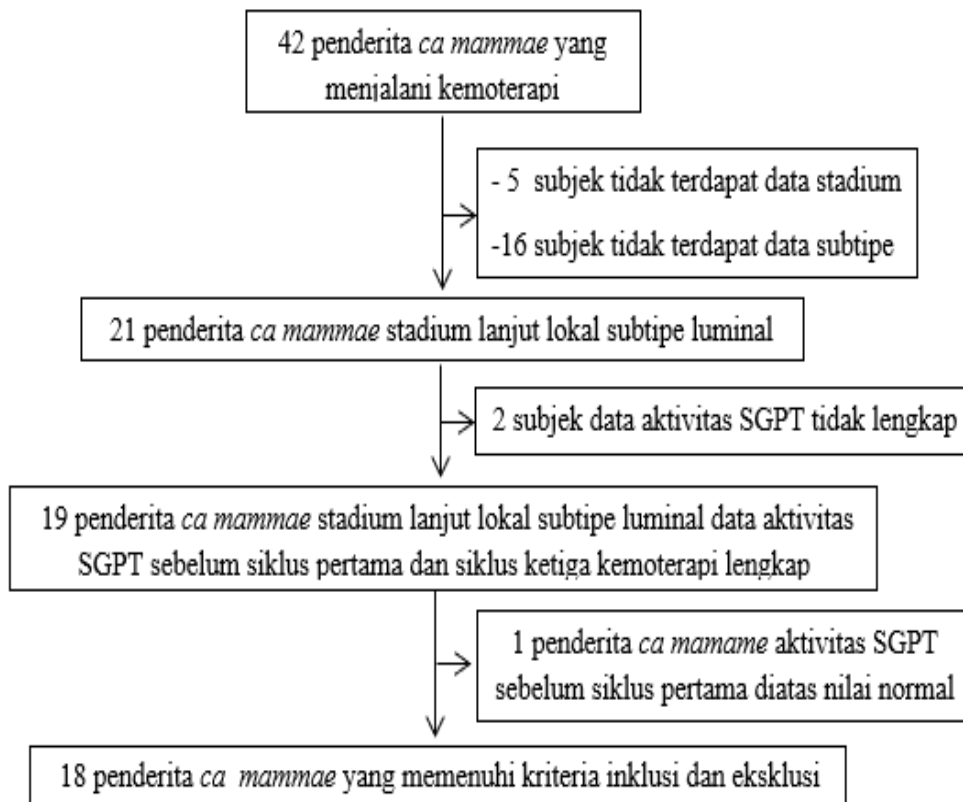
Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan metode Kohort Retrospektif Subjek penelitian yaitu penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtype luminal yang mendapat kemoterapi neoadjuvan sebelum siklus pertama dan siklus ketiga di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari - Juni 2019 serta teknik pengambilan yang digunakan *non probability sampling* yaitu *total sampling*. Analisis data menggunakan uji t berpasangan. Kriteria inklusinya yaitu pasien yang terdiagnosis *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtype luminal oleh dokter bedah onkologi RSUD

Ulin Banjarmasin yang mendapat kemoterapi neoadjuvan di RSUD Ulin Banjarmasin pada Januari - Juni 2019. Kriteria eksklusi sampel yaitu data penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal dengan penyakit lain yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan aktivitas SGPT seperti menderita hepatitis, sirosis hati dan kanker hati, aktivitas SGPT penderita *ca mammae* stadium lanjut lokal subtipe luminal sebelum siklus pertama kemoterapi neoadjuvan diatas nilai normal, data

aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga tidak lengkap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari pengambilan sampel penelitian didapatkan 42 penderita *ca mammae* menjalani kemoterapi di Ruang Edelweis RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari - Juni 2019. Dari 42 pasien *ca mammae* didapatkan sebanyak 18 penderita *ca mammae* yang sesuai kriteria eksklusi dan inklusi sebagai subjek penelitian. Seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Penderita *ca mammae* yang melakukan kemoterapi neoadjuvan di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Juni 2019

Tabel 1. Karakteristik data aktivitas SGPT

Karakteristik	Jumlah (n)	Proporsi (%)	Rerata \pm SB
Jenis kelamin(n = 18)			
Laki – laki	-	-	
Perempuan	18	100	
Usia (n = 18)			
\leq 50 tahun	9	50	50,78 \pm 8,31
>50 tahun	9	50	
Stadium lanjut lokal (n = 18)			
3a	-		
3b	18	100	
3c	-		
Subtipe luminal (n= 18)			
Luminal A	8	44,44	
Luminal B	10	55,55	
Regimen kemoterapi			
<i>Curacil</i> (5-fluorourasil), <i>Epirubicin</i> , <i>Endoxan</i> (Siklofosfamid)	9	50	
<i>Brexel</i> (Dosectaksel), <i>Epirubicin</i> , <i>Endoxan</i> (Siklofosfamid)	9	50	

Keterangan : SB = simpang baku

Berdasarkan tabel 1 rerata usia penderita *ca mammae* adalah 50,78 tahun sesuai dengan penelitian I Wayan Sudarsa dan Ni Made Dian Hartaningsih penderita *ca mammae* banyak berada di rentang usia 40-50 tahun (45,2%). Penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal di RSUD Ulin Banjarmasin paling muda dengan usia 36 tahun dan usia paling tua yaitu 66 tahun.³²

Penderita *ca mammae* di RSUD Ulin Banjarmasin dengan stadium 3b sebanyak 100% sesuai penelitian yang dilakukan I Wayan Sudarsa dan Ni Made Dian Hartaningsih yaitu penderita *ca mammae* banyak terdapat di stadium 3b (36,7%). Banyaknya pasien terdiagnosis pada stadium lanjut kemungkinan karena keterlambatan diagnosis serta kurangnya skrining.³² Karakteristik *ca mammae* subtipe luminal berdasarkan tabel 5.1 di atas adalah subtipe luminal B dengan jumlah 10 kasus (55,5%) lebih banyak dibandingkan dengan subtipe luminal A dengan jumlah 8 kasus (44,4%). Sesuai dengan penelitian Primariadewi Rustamadji dan Stephani Marisca yaitu subtipe luminal B dengan jumlah 1156 kasus (43,9%) lebih banyak dibandingkan subtipe luminal A 369 kasus(14,0%). Subtipe luminal B memiliki prognosis

yang lebih buruk serta kecenderungan lebih tinggi untuk metastasis, sehingga perlu *follow up* yang lebih ketat.³³

Regimen kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal di RSUD Ulin Banjarmasin 9 pasien menggunakan *Curacil* (5-fluorourasil), *Epirubicin*, *Endoxan* (Siklofosfamid), 9 pasien menggunakan *Brexel* (Dosectaksel), *Epirubicin*, *Endoxan* (Siklofosfamid). Kemoterapi neoadjuvan yang diberikan sebelum operasi, sebanyak 3-4 siklus sebagai terapi untuk *ca mammae* lanjut lokal. Pemberian kombinasi regimen pada kemoterapi neoadjuvan bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi sehingga dapat memperkecil tumor, memperbaiki pasokan darah, membunuh mikro metastasis, sehingga dapat mengubah *ca mammae* lanjut lokal *inoperable* menjadi *operable*.^{7,8,34}

Data hasil aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Juni 2019 seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Data hasil penelitian aktivitas SGPT

No	Aktivitas SGPT U/L	
	Sebelum siklus pertama	Sebelum siklus ketiga
1.	6	17
2.	25	13
3.	11	10
4.	19	18
5.	9	10
6.	27	48
7.	18	16
8.	11	21
9.	15	16
10.	51	43
11.	14	24
12.	9	9
13.	20	46
14.	12	50
15.	13	18
16.	10	11
17.	24	20
18.	11	15

Hasil uji t-berpasangan dengan nilai $p=0,044 (<0,05)$ pada tabel 3 menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna terhadap aktivitas SGPT sebelum siklus pertama

dan sebelum siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal.

Tabel 3. Hasil analisis data aktivitas SGPT

	Median	Nilai terendah	Nilai tertinggi	Nilai p
Aktivitas SGPT sebelum siklus pertama kemoterapi neoadjuvan	13,5 U/L	6 U/L	51 U/L	0,044*
Aktivitas SGPT sebelum siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan	17,5 U/L	9 U/L	50 U/L	

Keterangan : SB = simpang baku

*nilai p didapatkan dari hasil data setelah dilakukan transformasi data dengan cara log

Perbedaan bermakna sesuai dengan *Yadav R et al* dengan rerata aktivitas SGPT pada pasien *ca mammae* yang bukan stadium lanjut lokal subtipe luminal sebelum menjalani kemoterapi selain neoadjuvan yaitu $27,9 \pm 10,24$ U/L dan selama menjalani lima kali perawatan mengalami peningkatan dengan nilai rata-rata (7-56U/L), meskipun masih dalam rentang normal.¹¹ Pada penelitian *Zainab NH Anber* juga terdapat perbedaan aktivitas SGPT yang bermakna serta masih dalam batas normal pada pasien *ca mammae* sebelum dilakukan dan setelah dilakukan kemoterapi kombinasi *doxorubicin* dan *cyclophosphamid*.³⁴

Pada penelitian yang di RSUD Ulin Banjarmasin ini kemoterapi neoadjuvan yang diberikan pada penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal tidak menyebabkan gangguan integritas hepatosit karena hasil perbedaan aktivitas SGPT masih dalam batas normal secara klinis, meskipun secara statistik perbedaan aktivitas SGPT bermakna. Peningkatan aktivitas SGPT dalam batas normal tidak selalu menggambarkan adanya gangguan integritas hepatosit, tetapi peningkatan aktivitas SGPT dalam rentang normal bisa terjadi karena adanya imunitas adaptif. Peradangan/ inflamasi, infeksi atau stres oksidatif dapat menstimulasi imunitas

adaptif.³⁵ Stress oksidatif akibat adanya radikal bebas oksigen kemungkinan bisa dipicu oleh pemberian obat kemoterapi secara intravena dapat menyebabkan penurunan kadar antioksidan radikal bebas oksigen sehingga meningkatkan peroksidasi asam lemak tak jenuh membran fosfolipid yang dapat mengganggu polaritas sel membran hepatosit dan gangguan saluran ion.^{5,28,36} Peningkatan aktivitas sering terjadi selama atau setelah kemoterapi sitotoksik. Sensibilitas hepatosit terhadap kemoterapi sitotoksik tergantung pada agen kemoterapi yang diberikan.³⁷ Pemberian 5-fluorourasil pada pasien *ca mammae* dapat memicu inflamasi atau peradangan karena adanya *Nuclear Factor kappa B* (NFkB), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL-1 β). Faktor – faktor tersebut merangsang *signal transducer and activator of transcription-3* (STAT-3) untuk menghasilkan salah satu faktor yaitu *hypoxia-inducible factor* (HiF- α) yang dapat mengganggu membran hepatosit sehingga kemungkinan dapat menyebabkan peningkatan aktivitas SGPT yang masih dalam batas normal karena adanya imunitas adaptif yang terjadi akibat inflamasi atau peradangan.^{38,39} Penelitian *Kamal AA et al* regimen 5-fluorourasil yang diberikan secara oral maupun intravena tidak menyebabkan terjadinya hepatotoksik yang signifikan, serta meningkatnya aktivitas SGPT tidak selalu terjadi.^{40,41} *Epirubicin* merupakan analog *doxorubicin* yang tidak menyebabkan hepatotoksik, tetapi masih ada kemungkinan 40% pasien mengalami peningkatan aktivitas SGPT, peningkatannya biasanya bersifat asimtomatik dan ringan.^{37,42} Siklofosamid jarang menyebabkan hepatotoksik. Pada 43% pasien kanker yang diobati dengan siklofosamid terjadi peningkatan aktivitas SGPT yang bersifat ringan dan sementara. Peningkatan aktivitas SGPT umumnya asimptomatik dan terkadang tidak memerlukan perubahan dosis. Peningkatan aktivitas SGPT lebih sering terjadi bila dosis yang

diberikan lebih tinggi dengan cara intravena.⁴³ Dosetaksel adalah antineoplastik yang memiliki mekanisme menghambat mitosis seluler. Peningkatan aktivitas SGPT lima kali lebih dari nilai normalnya hanya terjadi pada 2% kasus. Peningkatan aktivitas SGPT biasanya asimptomatik, ringan dan terbatas, jarang membutuhkan modifikasi dosis atau penghentian pemberian. Dosetaksel sering diberikan dengan agen antineoplastik lainnya, gangguan integritas hepatosit yang terjadi selama kemoterapi belum tentu disebabkan hanya karena dosetaksel dibandingkan antineoplastik lain. Kombinasi dosetaksel dengan agen antineoplastik lainnya dapat dikaitkan dengan reaktivasi hepatitis B, peningkatan risiko infeksi virus oportunistik, sindrom obstruksi sinusoidal dan sepsis, yang semuanya dapat menyebabkan gangguan integritas hepatosit yang tampak secara klinis.⁴⁴

PENUTUP

Jumlah penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtype luminal yang memperoleh kemoterapi neoadjuvan di Poli Bedah Onkologi RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Juni 2019 sebanyak 21 pasien, dengan 18 penderita *ca mammae* sesuai kriteria inklusi. Median aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* stadium lanjut lokal subtype luminal di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari - Juni 2019 secara berurutan yaitu 13,5 U/L dan 17,5 U/L. Adanya perbedaan bermakna secara statistik antara aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan sebelum siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan penderita *ca mammae* lanjut lokal subtype luminal di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari - Juni 2019, tetapi secara klinis masih dalam rentang normal.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuva pada penderita *ca*

mammae dengan stadium lanjut lokal subtype luminal di RSUD Ulin Banjarmasin dengan periode waktu yang lebih lama dan siklus kemoterapi yang lebih banyak sampai enam siklus. Pada penelitian selanjutnya diharapkan melanjutkan dengan jumlah sampel yang lebih besar. Peneliti lain juga dapat melanjutkan mengenai perbedaan aktivitas SGPT sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada penderita *ca mammae* dengan stadium lanjut lokal subtype luminal di RSUD Ulin Banjarmasin dengan menambahkan variabel-variabel lain atau dengan mengganti dengan beberapa variabel baru seperti dengan menambahkan variabel berdasarkan golongan obat kemoterapinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Situasi penyakit kanker. Jakarta: Pusat Data dan Informasi; 2015.
2. Kementerian Kesehatan RI. Bulan peduli kanker payudara. Jakarta: Pusat Data dan Informasi; 2016.
3. Dohamid FG, Prenggono MD, Marisa D. The amount of lymphocytes before and after chemotherapy in breast cancer at Ulin general hospital Banjarmasin.[skripsi].Banjarmasin: Universitas Lambung Mangkurat; 2017.
4. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Payudara. Jakarta: Kementrian kesehatan RI; 2017.
5. Abdulmuthalib. Prinsip Dasar Terapi Sistemik Pada Kanker. In : Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Syam AF, Simadibrata M, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 6. Jakarta: InternaPublishing; 2014. 1446-1453.
6. Hidayat YM. Prinsip dasar kemoterapi. In : Anwar AD, Harsono AB, Sasotya RMS, Amarullah MN, Hidayat D, editors. Bandung Controversies And Consensus In Obstetrics & Gynecology. Bandung: Sagung Seto; 2013. 253-273.
7. Ramli M. Update breast cancer management diagnostic and treatment. Majalah Kedokteran Andalas. 2015; 38:28-53.
8. Sharma A, Housyar R, Bhosale P, Choi JI, Gulati R, Lall C. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. Clinical and Molecular Hepatology. 2014; 20:317-326.
9. Reza A, Rachmawati B. Perbedaan kadar sgot dan sgpt antara subyek dengan dan tanpa diabetes melitus. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2017; 06:158-166.
10. Rosida A. Pemeriksaan laboratorium penyakit hati. Jurnal Berkala Kedokteran. 2016; 01:123-131.
11. Chauhan P, Yadav R, Kaushal V, Beniwal P. Evaluation of serum biochemical profile of breast cancer patients. International Journal of Medical Research & Health Science. 2016; 07:1-7.
12. Balitbangkes. Riskesdas. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca Cancer J Clin. 2018; 00:1-31.
14. Noviyani R, Budiana ING, Indrayathi PA, Niruri R, Tunas IK. Perbedaan fungsi ginjal, hati dan darah pada pasien kanker serviks dengan kemoterapi bleomisin, oncovin®, mitomisin dan karboplatin (studi kasus di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015). Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 2016; 05:269-277.
15. Rasjidi I. Epidemiologi kanker pada wanita. Jakarta: Sagung Seto; 2010.
16. Yang AJ. Evaluasi kanker payudara lokal lanjut pasca mastektomi : rekurensi dan faktor klinikohistopatologis yang

- mempengaruhinya.[tesis].Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
17. Sinn, HP, Kreipe H. A brief overview of the who classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *breast care*. 2013; 08:149-154.
 18. Sapari T, Abdurahman M, Tjandrawati A. Kadar interleukin-6 pada karsinoma payudara lanjut lokal dan yang bermetastasis. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2014; 46:15-21.
 19. Garg PK, Prakash G. Current definition of locally advanced breast cancer. *Current Oncology*. 2015; 22:409-410.
 20. Tanoيسان AP, Mewo YM, Kaligis SHM. Gambaran kadar SGPT pada perokok aktif usia > 40 tahun.[skripsi].Manado: Universitas Sam Ratulangi; 2016.
 21. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and concept: a review. *International Journal Of Medical Sciences*. 2014; 11:925-935.
 22. Tsai HJ, Hsieh MY, Tsai YC, Liu ZY, Hsieh HY, Lee CM. Liver function tests may be useful tools for advanced cancer patient care: a preliminary single-center result. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2014; 30:146-152.
 23. Breastcancer.org. Molecular subtypes of breast cancer. 2016 Oktober 9. [diambil 2018 Desember 23]. Available from: <https://www.breastcancer.org/symptoms/types/molecular-subtypes>.
 24. Gopal A, Anjit U. A study of the effect of neoadjuvant chemotherapy with fac regimen in locally advanced breast carcinoma. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2014; 02:1663-1666.
 25. Fernando J, Jone R. The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*. 2015; 131-2.
 26. Greenhalgh T, Symonds RP. Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstetrics, gynecology, and reproductive medicine*. 2014; 24:259-265.
 27. White MA, Fong Y, Singh G. Chemotherapy associated hepatotoxicities. *Surg Clin N Am*. 2015; 1-11.
 28. Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer MS. Buku ajar ilmu penyakit hati. Edisi pertama revisi. Bandung: Sagung Seto; 2012.
 29. Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, Ren J, Martin DK, Moole H, Koppe S, Yong S, Dhillon S. Liver function test in identifying patients with liver disease. *Clinical and experimental Gastroenterology*. 2018; 11:302-307.
 30. Santacroce L, El-Deiry WS. Paraneoplastic syndrome. 2018 Desember 06. [diambil 2019 Mei 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/280744-overview>.
 31. Thapa B, Ramphul K. Paraneoplastic syndrome. 2019 Mei 05. [diambil 2019 Mei 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507890/>.
 32. Hartaningsih IMD, Sudarsa IW. Kanker payudara pada wanita usia muda di bagian bedah onkologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2002 – 2012. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2014; 03:1-14
 33. Rustamadji P, Marisca S. Karakteristik histopatologik dan imunofenotipik kanker payudara di RSCM Jakarta, Indonesia. *Medicinus*. 2017; 06:66-72.
 34. Anber ZNH. Effect of doxorubicin and cyclophosphamide regimen versus taxane on liver enzymes in Iraqi women with breast cancer. *Biomedical Research*. 2018; 29:3869-3873.
 35. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2013; 17:507–518.

36. Amin KA, Mohamed BM, El-wakil MAM, Ibrahim SO. Impact of breast cancer and combination chemotherapy on oxidative stress, hepatic and cardiac markers. *J Breast Cancer*. 2012; 15:306-312.
37. Joshi M, Sodhi KS, Pandey R, Singh J, Goyal S, Prasad S, Kaur H, Bhaskar N, Mahajan S. Cancer chemotherapy and hepatotoxicity: an update. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2014; 04:2976-2984.
38. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019; 70:1222-1261.
39. Vyas D, Laput G, Vyas AK. Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. *Dove Press Journal: Onco Targets and Therapy*. 2014; 07:1015-1023.
40. Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity secondary to chemotherapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2014; 02:95-102.
41. Field MK, Dow C, Michael M. Part 1: liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncology*. 2008; 09:1092-1101.
42. LiverTox. Doxorubicin, epirubicin, idarubicin, valrubicin. Clinical and Reserch Information on Drug-Induced Liver Injury. 2019 Juli 01. [diambil 2019 Oktober 01]. Available from: <https://livertox.nih.gov/DoxorubicinEpirubicinIdarubicin.htm>.
43. LiverTox. Cyclophosphamide. Clinical and Reserch Information on Drug-Induced Liver Injury. 2019 Juli 01. [diambil 2019 Oktober 01]. Available from: <https://livertox.nih.gov/Cyclophosphamide.htm>.
44. LiverTox. Docetaxel. Clinical and Reserch Information on Drug-Induced Liver Injury. 2019 Juli 01. [diambil 2019 Oktober 01]. Available from: <https://livertox.nih.gov/Docetaxel.htm>

