

NASKAH PUBLIKASI

**FAKTOR RISIKO KEKAMBUHAN KANKER PAYUDARA PASCA-
OPERASI : LITERATURE REVIEW**

***RISK FACTORS OF POST-OPERATIVE BREAST CANCER
REPRESENTATION : LITERATURE REVIEW***

HERDIANA¹, RIZKI NUR AZMI², DEASY NUR CHAIRIN HANIFAH³



DISUSUN OLEH:

HERDIANA

1811102415046

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH KALIMANTAN TIMUR

2023

Naskah Publikasi

**Faktor Risiko Kekambuhan Kanker Payudara Pasca-Operasi :
Literature Review**

***Risk Factors of Post-Operative Breast Cancer Representation :
Literature Review***

Herdiana¹, Rizki Nur Azmi², Deasy Nur Chairin Hanifah³



Disusun Oleh:

Herdiana

1811102415046

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH KALIMANTAN TIMUR
2023**

LEMBAR PERSETUJUAN

**FAKTOR RISIKO KEKAMBUHAN KANKER PAYUDARA PASCA-OPERASI :
*LITERATURE REVIEW***

NASKAH PUBLIKASI

DISUSUN OLEH :

Herdiana

1811102415046

**Disetujui untuk diujikan
Pada Tanggal 19 Januari 2023**

Pembimbing



Apt. Rizki Nur Azmi, M. Farm.

NIDN. 1102069201

**Mengetahui,
Koordinator Mata Ajar Skripsi**



Apt. Rizki Nur Azmi, M. Farm.

NIDN. 1102069201

LEMBAR PENGESAHAN

FAKTOR RESIKO KEKAMBUHAN KANKER PAYUDARA PASCA-OPERASI :
LITERATURE REVIEW

NASKAH PUBLIKASI

DISUSUN OLEH :

HERDIANA

1811102415003

Diseminarkan dan Diujikan
Pada tanggal, 19 Januari 2023

Penguji 1

Penguji 2

(apt. Deasy Nur Chairin Hanifa, M.Clin.Pharm.)

NIDN. 1123019201

(apt. Rizki Nur Azmi, M.Farm)

NIDN. 1102069201

Mengetahui,

Ketua

Program Studi S1 Farmasi



apt. Ika Ayu Mentari, M. Farm

NIDN. 1121019201

Faktor Risiko Kekambuhan Kanker Payudara Pasca-Operasi : Literature Review

Risk Factors of Post-Operative Breast Cancer Representation : Literature Review

Herdiana¹, Rizki Nur Azmi², Deasy Nur Chairin Hanifah³

Program Sarjana Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur Jl. Ir. H. Juanda No.15, Sidodadi, Kec. Samarinda Ulu, Kota Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia 75124.

E-mail: dinah2879@gmail.com

Diterima: tgl bulan tahun; Direvisi: tgl bulan tahun; Disetujui: tanggal bulan tahun

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker payudara adalah salah satu penyakit pada wanita dengan prevalensi tertinggi di Negara maju dan berkembang. Menurut data yang diperoleh dari Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama dari seluruh rumah sakit di Indonesia, yaitu sebesar 16,85%. Rata-rata usia penderita kanker payudara pada wanita Asia (termasuk Indonesia) lebih muda dibandingkan wanita di negara Barat. Wanita yang terdiagnosis kanker payudara di Indonesia berusia di bawah 35 tahun, hal ini menunjukkan bahwa di Indonesia usia merupakan salah satu pertimbangan penting bagi wanita yang terdiagnosis risiko kanker payudara. Kekambuhan kanker payudara umumnya karena kegagalan untuk memberantas dan merupakan kegagalan pengobatan yang sebenarnya, kekambuhan lebih dari 10 tahun setelah terapi akan lebih memungkinkan untuk terjadi di luar area yang dirawat. Kekambuhan kanker payudara jarang terjadi pada 2 tahun pertama setelah pengobatan. Selama periode itu, perubahan fisik pada pasien lebih cenderung menunjukkan proses jinak.

Tujuan penelitian: Dari kajian *literature review* ini untuk mengetahui faktor apa saja yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara. Sehingga dapat dipelajari untuk menanggulangi terjadinya kekambuhan kanker payudara.

Metode penelitian: Pengumpulan data diperoleh dengan menuliskan kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel yang akan di review. Jenis data dalam penelitian ini adalah data sekunder dengan mengumpulkan dan mengolah data dari jurnal yang berkaitan dengan jurnal penelitian. Peneliti mencari jurnal dari *Google scholar*, *PubMed* dan *BMC cancer* dengan *keyword* faktor risiko, kanker payudara, kekambuhan, *risk factor*, *breast cancer*, dan *recurrence*.

Hasil penelitian: Didapatkan hasil faktor risiko yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara, beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara yaitu ER negatif, BMI (≥ 30 kg) dan ukuran tumor (> 2 cm). Pada faktor usia didapatkan risiko kekambuhan pada pasien dengan usia muda lebih tinggi dibandingkan dengan usia tua. Hal ini disebabkan pasien dengan usia muda (≤ 40 tahun) mempengaruhi perkembangan sel menjadi lebih agresif sehingga berisiko lebih tinggi terjadinya kekambuhan.

Kesimpulan: Terdapat 2 Faktor risiko yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara yaitu tingginya nilai ER negatif, BMI pasien (≥ 30 kg/m²) dan ukuran tumor (> 2 cm) dan usia pasien dimana pasien berusia (≤ 40 tahun) lebih berisiko lebih terjadinya kekambuhan.

Kata Kunci: Kanker Payudara, Faktor Risiko, Kekambuhan, Pasca Operasi.

Risk Factors of Post-Operative Breast Cancer Representation : Literature Review

Herdiana¹, Rizki Nur Azmi², Deasy Nur Chairin Hanifa³
S1 Pharmacy Study Program, Faculty of Pharmacy
Muhammadiyah University of East Kalimantan
E-mail: dinah2879@gmail.com

Abstract

Background: Breast cancer is one of the diseases in women with the highest prevalence in developed and developing countries. According to data obtained from the Hospital Information System (SIRS) in 2007, breast cancer ranks first among all hospitals in Indonesia, namely 16.85%. The average age of breast cancer sufferers in Asian women (including Indonesia) is younger than women in Western countries. Women who are diagnosed with breast cancer in Indonesia are aged under 35 years, this shows that in Indonesia age is an important consideration for women who are diagnosed with breast cancer risk. Recurrence of breast cancer is generally due to failure to eradicate and is a true failure of treatment; recurrence more than 10 years after therapy is more likely to occur outside the treated area. Breast cancer recurrence is rare in the first 2 years after treatment. During that period, physical changes in the patient are more likely to indicate a benign process.

Research objective: From this literature review to find out what factors can cause breast cancer recurrence. So it can be studied to overcome the occurrence of breast cancer recurrence.

Research method: Data collection was obtained by writing down the keywords used to search for articles to be reviewed. The type of data in this research is secondary data by collecting and processing data from journals related to research journals. Researchers searched for journals from Google Scholar, PubMed and BMC cancer with the keywords risk factors, breast cancer, recurrence, risk factors, breast cancer, and recurrence.

Research results: Obtained results of risk factors that can cause breast cancer recurrence, several risk factors that can cause breast cancer recurrence, namely negative ER, BMI (≥ 30 kg) and tumor size (> 2 cm). Regarding the age factor, it was found that the risk of recurrence in young patients was higher than in older patients. This is because young patients (≤ 40 years) influence cell development to become more aggressive, resulting in a higher risk of recurrence.

Conclusion: There are 2 risk factors that can cause breast cancer recurrence, namely a high negative ER value, the patient's BMI (≥ 30 kg/m²) and tumor size (> 2 cm) and the patient's age where patients aged (≤ 40 years) are more at risk more recurrence.

Keywords: Breast Cancer, Risk Factors, Recurrence, Post-Operation.

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit yang paling sering menyerang wanita baik di negara maju maupun berkembang adalah kanker payudara. Hingga 16% wanita di seluruh dunia yang menderita kanker payudara. Kasus kanker payudara berjumlah sekitar 1,38 juta, atau 23 persen, dari seluruh kasus kanker baru yang dilaporkan oleh perempuan pada tahun 2008. Pada saat yang sama, angka kematian global akibat kanker payudara diperkirakan mencapai 14%, atau sekitar 458.400 kematian secara keseluruhan, di kalangan perempuan (Aryawan, 2018)

Menurut data *International Agency for Research on Cancer* (IARC), kejadian kanker payudara di Indonesia adalah 36,2 per 100.000, dan angka kematian akibat kanker payudara adalah 18,6 per 100.000. Menurut data yang diperoleh dari Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS)

tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama dari seluruh rumah sakit di Indonesia, yaitu sebesar 16,85%. Rata-rata usia penderita kanker payudara pada wanita Asia (termasuk Indonesia) lebih muda dibandingkan wanita di negara Barat. Wanita yang terdiagnosis kanker payudara di Indonesia berusia di bawah 35 tahun, hal ini menunjukkan bahwa di Indonesia usia merupakan salah satu pertimbangan penting bagi wanita yang terdiagnosis risiko kanker payudara (Aryawan, 2018).

Hasil Dinas Kesehatan Kalimantan Timur menunjukkan jumlah penderita kanker payudara pada tahun 2014 sebanyak 179 orang. Pada tahun 2015, jumlah penderita kanker payudara meningkat menjadi 424 orang. Jadi dikatakan ada peningkatan yang signifikan kasus kanker payudara mencapai 56,28% pada tahun 2014, dan angka kematian mencapai 36,85% (Mardiana & Kurniasari, 2021).

Menurut penelitian sebelumnya, 30% orang mengalami kekambuhan setelah operasi. Selain itu, kekambuhan kanker payudara diperkirakan mencapai puncaknya pada tahun pertama setelah operasi dan lebih sering terjadi pada lima tahun pertama. (Eveline *et al.*, 2017)

Kekambuhan kanker payudara umumnya karena kegagalan untuk memberantas dan merupakan kegagalan pengobatan yang sebenarnya, kekambuhan lebih dari 10 tahun setelah terapi akan lebih memungkinkan untuk terjadi di luar area yang dirawat. Kekambuhan kanker payudara jarang terjadi dalam dua tahun pertama setelah terapi. selama periode itu, perubahan fisik pada pasien lebih cenderung menunjukkan proses jinak (Chansakul *et al.*, 2012).

Hal ini menunjukkan pentingnya strategi pengobatan yang efisien untuk menurunkan angka kekambuhan penyakit ini. Radiasi, kemoterapi, pengobatan hormonal, dan pembedahan adalah beberapa pilihan untuk mengobati kanker payudara. Meski demikian, meski sudah dinyatakan sembuh, ternyata banyak kasus kanker payudara yang kambuh atau memburuk setelah menjalani terapi (Agustina *et al.*, 2017)

Tujuan dari kajian literature review ini untuk mengetahui faktor apa saja yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara. Sehingga dapat dipelajari untuk menanggulangi terjadinya kekambuhan kanker payudara.

TINJAUAN PUSTAKA

Penyakit kanker payudara adalah salah satu penyakit yang tidak menular serta cenderung terus bertambah tiap tahun. Kanker payudara merupakan sekelompok sel tidak wajar pada buah dada yang terus berkembang membelah diri jadi banyak, serta sel-sel ini bergabung jadi satu membentuk tonjolan di payudara. Penyakit ini sering terjadi pada pada perempuan, namun bisa pula terjadi pada laki- laki. Hingga saat ini faktor utama penyebab terjadinya kanker payudara belum diketahui secara pasti, diduga penyebab kanker payudara adalah multifaktorial (Arsittasari *et al.*, 2017).

Mekanisme perkembangan kanker belum seluruhnya dimengerti. Studi awal melaporkan kalau ada sebagian tahapan pertumbuhan kanker ialah tahap inisiasi, promosi serta progresi. Pada tahun 1976, Nowell

mengemukakan hipotesis evolusi klonal buat menerangkan tentang pertumbuhan kanker. Hipotesis ini mengatakan kalau pertumbuhan kanker terjalin oleh sebab terdapatnya perluasan klonal serta pilih klonal yang terjalin kesekian kali di dalam badan manusia. Berikutnya ada hipotesis cancer stem cell (CSC) yang mengatakan kalau pembuatan tumor terjalin lewat metode yang sama dengan stem cell yang wajar, tetapi CSC sanggup untuk membetulkan diri serta berdiferensiasi jadi beragam jenis sel pada tumor, menetap dalam tumor serta menyebabkan kekambuhan dan dapat hadapi metastasis. CSC inilah yang dikenal mempunyai peranan berarti pada pertumbuhan kanker payudara (Cahyawati, 2018).

Pada umumnya tanda dan gejala kanker payudara adalah adanya benjolan atau penebalan pada payudara. Kulit cekung, puting tertarik atau menyimpang, nyeri, luka tekan, atau terutama keluarnya darah dari puting merupakan gejala dan indikator kanker payudara stadium lanjut. Gejala lanjutan dari penyakit ini termasuk ulserasi pada payudara dan kulit tebal dengan pori-pori besar menyerupai kulit jeruk (Arafah, A & Natobroto H. 2018).

Kekambuhan merupakan salah satu permasalahan utama pada kanker payudara yang berarti mungkin perkembangan kembali sel kanker di pembedahan ataupun area terkait. Kekambuhan pasca pembedahan dapat mempengaruhi kehidupan penderita kanker payudara setiap saat. Oleh sebab itu, prediksi kekambuhan ialah aspek utama keberhasilan penyembuhan penyakit kanker payudara (Vazifehdan et al., 2019). Beberapa faktor yang mempengaruhi kekambuhan kanker payudara, khususnya keganasan tingkat tinggi, infiltrasi positif pada aksila, ukuran tumor lebih besar dari 5 cm (T3), usia muda saat diagnosis, ekspresi ER dan PR negatif, invasi pembuluh limfatik, ekspresi gen HER2 yang signifikan, mutasi p53, dan ekspresi positif cathepsin-D. (Asharianti, 2019). Adapun hubungan karakteristik pasien yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara yaitu:

a. Usia

Penelitian sebelumnya menunjukkan tidak ada korelasi antara usia dan kekambuhan; namun didapatkan, pasien yang lebih muda (≤ 40 tahun) memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang lebih tua (> 40 tahun). (Eveline et al., 2017)

b. Stadium

Pada penelitian sebelumnya didapatkan adanya hubungan kekambuhan dengan stadium, yaitu Tingkat kekambuhan meningkat seiring dengan stadium pasien pada saat operasi. (Eveline et al., 2017)

c. Indeks massa tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh pasien dewasa dapat dikaitkan dengan status gizi mereka, yang berperan dalam permulaan dan perkembangan kanker payudara. Perubahan metabolisme pada individu penderita kanker payudara yang memiliki indeks massa tubuh (BMI) tinggi berhubungan dengan resistensi insulin, khususnya dengan perubahan terkait produksi sitokin oleh jaringan adiposa. Hal ini memainkan peran penting dalam perkembangan agresif kanker payudara dengan mempengaruhi angiogenesis dan meningkatkan potensi invasif sel

kanker. Dibandingkan dengan pasien dengan BMI normal, orang yang mengalami obesitas memiliki peningkatan risiko kembuhnya kanker payudara sebesar 1,5 kali lipat. (Safarudin et al., 2016)

d. Ukuran tumor

Korelasi antara ukuran tumor dan kekambuhan ditemukan dalam penelitian sebelumnya; khususnya, tumor berukuran lebih dari atau sama dengan 5 cm dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan kekambuhan sebesar 1,62 kali lipat (Eveline et al., 2017).

e. Terapi adjuvant

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan korelasi antara pemberian terapi tambahan, seperti terapi hormon, kemoterapi, atau radioterapi, dan kekambuhan. (Eveline et al., 2017).

METODE

Pada kajian *literature review* ini pengumpulan data diperoleh dengan menuliskan kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel yang akan di review. Jenis data dalam penelitian ini adalah data sekunder dengan mengumpulkan dan mengolah data dari jurnal yang berkaitan dengan jurnal penelitian. Peneliti mencari jurnal dari *google scholar*, *PubMed* dan *BMC cancer* dengan *keyword* atau kata kunci sesuai dengan masalah pada penelitian yang dilakukan. *Keyword* pencarian artikel atau jurnal yang digunakan yaitu faktor resiko, kanker payudara, kekambuhan, *risk factor*, *breast cancer*, dan *recurrence*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dan menggunakan jurnal yang telah diteliti sebelumnya oleh peneliti lain yang terdiri dari 1 jurnal nasional dan 9 jurnal internasional. Berdasarkan pencarian hasil yang didapatkan terdapat 1 jurnal nasional yang didapatkan dari pencarian melalui *google scholar*, 8 jurnal internasional yang didapatkan dari pencarian melalui *pubmed*, dan 1 jurnal internasional yang didapatkan dari pencarian *BMC cancer*. Hasil penelitian yang didapatkan dapat dilihat pada table 3.

Tabel 3. Hasil Penelitian

No	Penulis	Tahun	Nama, Jurnal, Volume, Angka	Judul Artikel	Metode Penelitian	Hasil dan Kesimpulan
1.	Eveline <i>et al</i>	2017	<i>Indonesian Journal of Cancer Vol. 11, No. 2</i>	Faktor Klinis dan Histopatologi serta Hubungannya dengan Kekambuhan Pascaoperasi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. Soetomo, Januari–Juni 2015	Pada penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan melihat data rekam medis	Menurut penelitian ini, tahun pertama merupakan tahun dengan jumlah kekambuhan tertinggi, dengan mayoritas terjadi pada lima tahun pertama dan tingkat kekambuhan kanker payudara mencapai 30%. Kekambuhan kanker payudara secara signifikan berkorelasi dengan faktor-faktor yang dapat diamati berikut: ukuran tumor [p=0,01, PR (95%CI) =1,621 (1,086-2,421)].masing-masing, PR(95%CI) = 1,281(1,030-2,593) ; dan p=0.011, PR (95%CI) = 1.289(1.038-1.601)] untuk status nodal 1-3 dan ≥ 4.situs tumor [PR(95%CI) =

2.422(1.576-3.721)] dengan p=0.00 rumah sakit [p=0.03, PR, (95%CI)=1.207(1.026-1.421)] dimana dilakukan prosedur pengobatan tambahan [PR(95%CI)=4.371(2.231-8.566)], p = 0.00. Namun tidak ditemukan hubungan antara usia, stadium klinis, atau jenis operasi dengan kekambuhan kanker payudara. Kesimpulannya, terdapat korelasi yang kuat antara ukuran tumor, status kelenjar getah bening, lokasi tumor, rumah sakit tempat operasi dilakukan, dan terapi tambahan dengan kekambuhan kanker payudara.

2. Tsai et al 2020 *Journal Homepage, Effect Of* Penelitian ini Menurut penelitian ini tidak
vol. 53, 2020, 68-76 Multidisciplinary menggunakan ada hubungan kekambuhan
Team Care On uji log-rank kanker payudara dengan usia,

The Risk Of untuk gaji bulanan, skor CCI, faktor
Recurrence In menganalisis lingkungan, status kesehatan
Breast Cancer karakteristik pasien ($p > 0,05$). Hasil yang
Patients: A pasien, didapatkan bahwa tingkat
National Matched karakteristik kekambuhan kelompok
Cohort Study rumah sakit, perawatan MDT
stadium kanker, (*multidisciplinary team*) secara
dan metode signifikan lebih rendah dari
pengobatan pada kelompok yang tidak
untuk mendapatkan perawatan MDT
membandingkan (HR, 0,84; $p < 0,05$) setelah
tingkat pencocokan. Risiko kematian
kekambuhan pasien kanker payudara
pada pasien dengan kekambuhan adalah
perawatan MDT 8,48 kali (95% CI: 7.53e9.54)
dan non-MDT. dibandingkan pasien tanpa
kekambuhan. Risiko relatif
kekambuhan dan kematian
secara signifikan lebih rendah
untuk pasien kanker payudara
yang menerima perawatan
MDT dibandingkan mereka

						yang tidak. Kami menyarankan agar perawatan MDT ditanamkan dalam pengaturan Kebijakan Kesehatan Nasional pasien kanker payudara.
3.	Ditsatham et al	2016	<i>Breast Cancer: Targets and Therapy</i>	<i>Factors Affecting Local Recurrence And Distant Metastases Of Invasive Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery In Chiang Mai University Hospital</i>	Penelitian ini merupakan tinjauan retrospektif di institusi tunggal pasien kanker payudara invasif yang baru didiagnosis yang dirawat dengan BCS antara 9 April 2001 dan 25 Desember 2011.	Rata-rata usia yang mengalami kekambuhan adalah 41,11 tahun dan usia rata-rata yang tidak mengalami kekambuh adalah 47,48 tahun, dengan tingkat kekambuhan 10,27%. Premenopause signifikan dalam kekambuhan (P=0,047), serta pasien non-ekspresi estrogen (P=0,001) dan pasien yang tidak menerima pengobatan antihormonal (P=0,011). Sehingga faktor-faktor yang mempengaruhi kekambuhan setelah BCS yaitu usia muda, status premenopause,

					nonekspresi ER dan PR, dan pasien yang tidak menerima pengobatan antihormonal. Tingkat kekambuhan juga lebih tinggi dalam 90 bulan pertama setelah operasi.
4.	Colleoni et al 2016	<i>Journal Of Clinical Oncology, Vol. 34, No. 9</i>	<i>Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V</i>	Pada penelitian ini Distribusi waktu peristiwa diperkirakan menggunakan metode Kaplan-Meier. rasio bahaya berubah dari waktu ke waktu, istilah interaksi waktu kelangsungan hidup dengan status ER diuji dalam model Cox, di mana interaksi istilah diperlakukan sebagai variabel waktu bervariasi. Tingkat bahaya tahunan untuk peristiwa yang menarik dihitung	Bahaya kekambuhan tahunan tertinggi terjadi selama 5 tahun pertama (10,4%), dengan puncaknya antara tahun 1 dan 2 setelah operasi (15,2%). Selama 5 tahun pertama, pasien dengan estrogen reseptor (ER) – penyakit positif memiliki bahaya tahunan yang lebih rendah dibandingkan dengan penyakit ER negatif (9,9% v 11,5%; P = 0,01). Namun, setelah 5 tahun, pasien dengan ER-positif penyakit memiliki bahaya yang lebih

menggunakan Perkiraan kemungkinan maksimum dari model eksponensial sepotong- bijaksana	tinggi (5 sampai 10 tahun: 5,4% v 3,3%; 10 sampai 15 tahun: 2,9% v 1,3%; 15 sampai 20 tahun: 2,8% vs 1,2%; dan 20 hingga 25 tahun: 1,3% vs 1,4%; P , .001). Di antara pasien dengan penyakit ER-positif, bahaya kekambuhan tahunan tetap tinggi dan cukup stabil setelah 10 tahun, bahkan untuk mereka yang tidak memiliki keterlibatan aksila (2,0%, 2,1%, dan 1,1% untuk tahun 10 hingga 15, 15 hingga 20, dan 20 hingga 25, masing- masing) dan untuk mereka yang memiliki satu hingga tiga simpul positif (masing-masing 3,0%, 3,5%, dan 1,5%). Kesimpulannya, risiko kekambuhan kanker payudara
---	---

					terus berlanjut melalui 24 tahun setelah perawatan primer, Pasien dengan kanker payudara ER-positif mempertahankan tingkat kekambuhan yang signifikan selama masa tindak lanjut ke atas. Strategi untuk tindak lanjut dan perawatan untuk mencegah kekambuhan mungkin paling efisien diterapkan dan dipelajari pada pasien dengan penyakit ER-positif yang diikuti untuk jangka waktu yang lama.	
5.	He & Zou	2017	<i>Scientific Reports, 7:11058, DOI:10.1038/s41598-017-10729-9</i>	<i>The Association Of Young Age With Local Recurrence In Women With Early-Stage Breast Cancer</i>	Penelitian ini dilakukan sesuai dengan pedoman PRISMA.	Delapan penelitian mengamati tingkat kekambuhan lokal setelah sepuluh tahun, sementara 14 dari 19 penelitian mengamati tingkat kekambuhan dalam lima tahun dengan menggunakan model

*After Breast-
Conserving
Therapy: A
MetaAnalysis*

efek acak. Berdasarkan kedua temuan tersebut, pasien yang lebih muda (5 tahun) mempunyai risiko lebih besar mengalami kekambuhan lokal dibandingkan pasien yang lebih tua. 10 tahun: RR=2,37, CI 95% (1,57-3,58); RR=2,64, CI 95% (1,94-3,60). Pada tingkat kekambuhan lokal dalam jangka waktu 5 dan 10 tahun, uji Harbord yang dimodifikasi menunjukkan bias publikasi (masing-masing P=0,019 dan P=0,01). Hasil analisis Trim and Fill menunjukkan bahwa bias publikasi mempunyai dampak yang besar terhadap besaran efek tingkat kekambuhan lokal 10 tahun (RR=1.47, 95% CI (0.96, 2.27) namun tidak

						memiliki pengaruh keseluruhan pada 5- tingkat kekambuhan lokal tahun (RR=2.21, 95% CI (1.62, 3.02).
6.	Ono et al	2019	<i>Radiation Oncology</i> , (2019) 14:121 https://doi.org/10.1186/s13014-019-1327-8	<i>The Impact Of Age On The Risk Of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After BreastConserving Therapy In Breast Cancer Patients With A > 5 Mm Margin Treated Without Boost Irradiation</i>	Dari Januari 1993 hingga Desember 2010, 419 pasien dengan kanker payudara stadium awal dan margin negatif (> 5 mm) setelah operasi konservasi payudara menerima WBI tanpa iradiasi boost. Tes Gray digunakan untuk membandingkan	Median waktu tindak lanjut adalah 9,3 tahun. Dalam analisis multivariat, hanya usia yang diprediksi IBTR (p = 0,047). Tingkat IBTR 10 tahun adalah 15,7% pada pasien berusia 40, 3,8% pada mereka yang berusia 41-50, dan 2,0% pada pasien berusia 51 tahun. Perbedaan antara pasien berusia 40 dan 41-50 tahun secara statistik signifikan (p = 0,045), sedangkan perbedaan antara pasien berusia 41-50 dan 51 tahun tidak signifikan (p = 0,21). Kesimpulannya, ketika iradiasi boost dilakukan

			insiden kumulatif IBTR di antara pasien berusia 40, 41-50, dan 51 tahun. Rasio bahaya diperkirakan menggunakan model Fine dan Gray.	hanya untuk pasien dengan margin 5 mm, tingkat IBTR setelah WBI tanpa iradiasi boost secara signifikan lebih tinggi pada pasien berusia 40 tahun, menunjukkan bahwa iradiasi boost harus digunakan untuk pasien dalam kelompok usia ini.	
7.	Biganzoli et al 2017	<i>European Journal of Cancer</i> , 87, 10–20. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.007	<i>Recurrence Dynamics Of Breast Cancer According To Baseline Body Mass Index</i>	Pada penelitian ini mengambil BMI dari 734 dari 777 pasien dengan kanker payudara node-positif dari uji klinis acak fase III, yang membandingkan rejimen	Pada pasien dengan kanker payudara ER-negatif, analisis tergantung waktu mengungkapkan bahwa bahaya kekambuhan yang terlambat terutama dapat dikaitkan dengan pasien yang kelebihan berat badan dan obesitas. Dalam subkelompok pasien premenopause dengan tumor ER-positif, obesitas

kemoterapi yang dikaitkan dengan puncak berbeda dan sempit awal yang tinggi dari memiliki median kekambuhan jauh diikuti oleh tindak lanjut puncak utama lainnya setelah 15,4 tahun. 5 tahun masa tindak lanjut. Estimasi insiden Risiko untuk pasien kelebihan kumulatif serta berat badan adalah menengah model antara pasien obesitas dan eksponensial berat badan normal. Dalam piecewise subkelompok dilakukan untuk pascamenopause pasien memperkirakan dengan tumor ER-positif, dinamika tingkat kekambuhan jauh lebih kekambuhan tinggi secara signifikan pada jauh, pada pasien kelebihan berat badan semua pasien, dibandingkan dengan kategori serta dalam BMI lainnya, dan puncak subkelompok kedua akhir kekambuhan juga berdasarkan diamati untuk pasien obesitas. status ER, Hal ini menunjukkan bahwa dengan BMI pasien saat diagnosis kelompok ER- dikaitkan dengan dinamika

					positif yang kekambuhan kanker. dibagi lebih lanjut sesuai dengan status menopause.
8.	Ecker et al	2019	<i>Breast Cancer Research</i> , 21(1), 1–16. https://doi.org/10.1186/s13058-018-1087-7	<i>Impact Of Obesity On Breast Cancer Recurrence And Minimal Residual Disease</i>	Pada penelitian ini menggunakan model tikus yang direkayasa secara genetik untuk mempelajari hubungan obesitas yang diinduksi diet dengan kekambuhan kanker payudara. Pada penelitian ini didapatkan Kekambuhan tumor dipercepat pada tikus HFD-Obese dibandingkan dengan HFD- Tikus kontrol ramping dan LFD (median kelangsungan hidup bebas kambuh 53.0 hari vs 87.0 hari vs 80.0 hari, log-rank p <0.001). Hal ini menunjukkan bahwa obesitas berhubungan terhadap kekambuhan kanker payudara, dan menyarankan bahwa obesitas dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup dan persistensi sel tumor residual.

9.	Wangchinda & ithimakin	2016	<i>World Journal of Surgical Oncology</i> , 14(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s12957-016-0988-0	<i>Factors That Predict Recurrence Later Than 5 Years After Initial Treatment In Operable Breast Cancer.</i>	Pada penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan menganalisis data dari pasien kanker payudara yang berulang yang dirawat di Rumah Sakit Siriraj. Pasien dibagi menjadi mereka yang waktu kekambuhannya lebih lama atau lebih pendek dari 5 tahun.	Menurut penelitian ini, ada peningkatan kemungkinan kekambuhan dini pada tumor yang berukuran lebih dari 2 cm dan berstatus kelenjar getah bening positif. Pasien dengan ER+ /PR+ dan HER2- memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi setelah 5 tahun, terutama pada pasien dengan titer ER tinggi dan kadar nuklir rendah.
10.	Lee <i>et al</i>	2016	<i>BMC Cancer</i> , 16(1),	<i>Factors</i>	penelitian ini	Dalam analisis univariat,

1-7. *Associated With* meninjau data ukuran tumor yang besar (>2
<https://doi.org/10.1186/s12885-016-2423-x> *Late Recurrence* 3920 pasien cm), metastasis kelenjar getah
After Completion dengan reseptor bening aksila positif, dan
Of 5-Year estrogen (ER)- derajat histologis yang tinggi
Adjuvant positif kanker secara signifikan berhubungan
Tamoxifen In payudara invasif dengan kekambuhan lanjut (p
Estrogen primer yang = 0,002, p<0,001 dan p=0,018,
Receptor Positive menjalani masing-masing).
Breast Cancer. operasi kuratif di
Rumah Sakit
Universitas
Nasional Seoul
dan pusat
kanker Nasional
dari Januari
1996 hingga
September
2006.

Hasil analisis terhadap 10 jurnal tersebut didapatkan kekambuhan kanker payudara itu dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu usia, estrogen reseptor (ER), indeks massa tubuh (IMT), dan ukuran tumor.

1. Faktor risiko usia terhadap kekambuhan kanker payudara

Wanita yang memiliki usia lebih muda dan yang telah terdiagnosa kanker payudara sebelum usia 35 tahun memiliki risiko kekambuhan yang lebih besar. Karena usia muda memengaruhi perkembangan sel menjadi lebih agresif. Dan wanita yang didiagnosa sebelum menopause sehingga berisiko lebih tinggi terjadinya kekambuhan (BCT, 2023).

Hasil analisis jurnal mengenai faktor risiko usia terhadap kekambuhan kanker payudara itu didapatkan dua hasil yang berbeda yaitu pada penelitian yang dilakukan (Ditsatham et al., 2016) dan (He & Zou, 2017) hasil yang didapatkan usia merupakan salah satu faktor risiko kekambuhan kanker payudara, sedangkan pada penelitian (Eveline et al., 2017), (Tsai et al., 2020), dan (Ono et al., 2019) hasil yang didapatkan usia tidak termasuk faktor risiko kekambuhan kanker payudara.

Hasil penelitian (Ditsatham et al., 2016) menunjukkan bahwa usia yang lebih muda (41,11 tahun) merupakan faktor risiko kekambuhan kanker payudara dengan tingkat kekambuhan 10,27%. Berdasarkan hasil penelitian (He & Zou, 2017) kelompok usia 35, 40, dan 45 tahun menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam risiko kekambuhan lokal dalam 5 tahun, sedangkan kelompok usia 35 dan 40 tahun menunjukkan peningkatan signifikan dalam risiko kekambuhan lokal dalam 10 tahun. Pada wanita yang mengidap kanker payudara stadium awal setelah menjalani pengobatan konservasi payudara, usia muda merupakan faktor risiko utama kambuhnya kanker payudara.

Hasil penelitian (Eveline et al., 2017) didapatkan tidak ada korelasi yang diamati antara usia dan kekambuhan, individu yang lebih muda memiliki peluang lebih tinggi untuk kambuh dibandingkan pasien yang lebih tua. Hasil penelitian (Tsai et al., 2020) didapatkan bahwa faktor usia tidak signifikan ($> 0,05$) terhadap kekambuhan kanker payudara. Hasil penelitian (Ono et al., 2019) didapatkan bahwa pasien usia 41-50 tahun dan ≥ 51 tahun ($p = 0,21$; IK95%: 5,3-31,3) tidak signifikan terhadap kekambuhan kanker payudara.

Usia merupakan faktor risiko terpenting yang sangat berkorelasi dengan faktor-faktor risiko lain yang dapat meningkatkan kasus kekambuhan dan kejadian metastase. Pemeriksaan terhadap beberapa jurnal mengungkapkan bahwa usia yang lebih muda memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan usia yang lebih tua. Hal ini disebabkan pasien dengan usia muda mempengaruhi perkembangan sel menjadi lebih agresif sehingga berisiko lebih tinggi terjadinya kekambuhan (BCT, 2023).

2. Faktor risiko ER terhadap kekambuhan kanker payudara

Penanda molekuler paling signifikan untuk kanker payudara adalah reseptor estrogen (ER). Pasien dengan kanker payudara mungkin memberikan respons yang berbeda terhadap pengobatan hormon

tergantung pada konfigurasi ER mereka. Ekspresi protein ER meningkatkan prognosis kanker payudara. Tumor ER-negatif tumbuh dan berkembang biak lebih agresif, dan tingkat kekambuhannya lebih tinggi. (Penelitian, 2018).

Pola kekambuhan kanker payudara ER-negatif dikaitkan dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi selama 5 tahun pertama setelah diagnosis, dibandingkan dengan kanker payudara ER-positif. Setelah itu, risiko kekambuhan meningkat secara kronis pada kanker payudara ER-positif selama 10 tahun ke depan, dan pada 15 tahun setelah diagnosis, risikonya tampak sama untuk kedua sub tipe (Ahmad, 2013).

Hasil analisis beberapa jurnal yang berkaitan dengan faktor risiko estrogen reseptor (ER) terhadap kekambuhan kanker payudara didapatkan hasil pada penelitian (Ditsatham et al., 2016) ER signifikan dalam kekambuhan kanker payudara ($p=0,001$). Pasien dengan ER-positif menunjukkan kekambuhan yang lebih rendah di bandingkan dengan pasien ER-negatif. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan (Colleoni et al., 2016) hasil yang didapatkan pasien dengan ER-positif memiliki bahaya kekambuhan tahunan lebih rendah dibandingkan pasien dengan ERnegatif. Namun, setelah 5 tahun pasien dengan ER-positif memiliki bahaya kekambuhan yang lebih tinggi. Pada penelitian (Wangchinda & Ithimakin, 2016) hasil yang didapatkan Pasien dengan ER+ memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi setelah 5 tahun, terutama pada pasien dengan titer ER tinggi dan kadar nuklir rendah.

Hasil analisis beberapa jurnal yang didapatkan bahwa estrogen reseptor merupakan salah satu faktor risiko penyebab kekambuhan kanker payudara. Pasien ER-negatif memiliki resiko kekambuhan lebih tinggi selama 5 tahun pertama dibandingkan dengan ER-positif, namun setelah 5 tahu ER-positif memiliki risiko kekakbuhan lebih tinggi dibandingkan ER-negatif.

3. Faktor resiko IMT terhadap kekambuhan kanker payudara

Sebuah studi menjelaskan bahwa obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/}$) dapat meningkatkan kemungkinan terkena kanker payudara. Makanan berlemak dapat meningkatkan konsentrasi estrogen darah pada wanita obesitas yang melakukan diet frekuensi tinggi, sehingga meningkatkan risiko kanker payudara karena estrogen mendorong pertumbuhan epitel duktus payudara. (Penelitian, 2018). Obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan kekambuhan dan kematian kanker payudara terlepas dari status menopause. Obesitas atau kelebihan berat badan dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko kekambuhan dan kematian kanker payudara dalam waktu 5 tahun setelah diagnosis kanker payudara (Sun et al., 2018).

Hasil analisis beberapa jurnal terkait faktor risiko indeks massa tubuh (IMT) terhadap kekambuhan kanker payudara hasil yang didapatkan pada penelitian yang dilakukan (Biganzoli et al., 2017) yaitu pasien pascamenopause dengan tumor ER-positif, tingkat kekambuhan jauh lebih tinggi secara signifikan pada pasien kelebihan berat badan dibandingkan dengan kategori IMT lainnya, dan puncak

kedua akhir kekambuhan juga diamati untuk pasien obesitas. Hal ini menunjukkan bahwa IMT pasien saat diagnosis dikaitkan dengan dinamika kekambuhan kanker payudara. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Ecker et al., 2019) dengan menggunakan model tikus yang direkayasa secara genetik untuk mempelajari hubungan obesitas yang diinduksi diet dengan kekambuhan kanker payudara. Hasil yang didapatkan kekambuhan kanker payudara dipercepat pada tikus HFD-Obese dibandingkan dengan HFD-Tikus kontrol ramping dan LFD (median kelangsungan hidup bebas kambuh 53.0 hari vs 87.0 hari vs 80.0 hari, log-rank $p < 0.001$). Hal ini menunjukkan bahwa IMT tinggi (obesitas) juga merupakan salah satu faktor risiko terhadap kekambuhan kanker payudara.

4. Faktor resiko ukuran tumor terhadap kekambuhan kanker payudara

Ukuran tumor lebih besar dari 2 cm, keterlibatan nodus aksila, estrogen negative, reseptor progesterone negatif telah terbukti dapat meningkatkan risiko kekambuhan kanker payudara (Lafourcade et al., 2018).

Hasil analisis beberapa jurnal terkait ukuran tumor terhadap kekambuhan kanker payudara yaitu pada penelitian yang dilakukan (Wangchinda & Ithimakin, 2016) hasil yang didapatkan ukuran tumor yang lebih besar 2 cm dan node-positif memiliki risiko kekambuhan dini yang lebih tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan (Lee et al., 2016) hasil yang didapatkan dalam analisis univariat, ukuran tumor yang besar (>2 cm), metastasis kelenjar getah bening aksila positif, dan derajat histologis yang tinggi secara signifikan berhubungan dengan kekambuhan lanjut ($p = 0,002$, $p < 0,001$ dan $p = 0,018$). Pada penelitian yang dilakukan (Eveline et al., 2017) hasil yang didapatkan menunjukkan adanya kemungkinan kembuhnya tumor yang lebih besar dari atau sama dengan 5 cm [$p = 0.01$, PR (95%CI) = 1.621 (1.086-2.421)] Peningkatannya sebesar 1.62 kali lipat. Hal ini menunjukkan bahwa ukuran tumor > 2 cm dapat menyebabkan risiko kekambuhan kanker payudara. Semakin besar ukuran tumor, maka semakin besar juga risiko kekambuhan kanker payudara.

KESIMPULAN

Pada kajian penelitian literature review ini didapatkan hasil faktor risiko yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara.

1. Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan kekambuhan kanker payudara yaitu ER negatif, BMI (≥ 30 kg/) dan ukuran tumor (> 2 cm).
2. Dari segi usia, ditemukan bahwa orang yang lebih muda memiliki peluang lebih besar untuk kambuh dibandingkan pasien yang lebih tua. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa pasien yang lebih muda (di bawah 40 tahun) mendorong pembentukan sel yang lebih agresif, sehingga meningkatkan kemungkinan kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

Agustina, Ratna, Indri Windarti, Ricki. .. Ramadhian, Soraya Rahmanisa, and Kurniawaty Evi. 2017. "Hubungan Derajat Diferensiasi

Histopatologik Dengan Rekurensi Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung.” *Fkui* 6(kanker payudara).

Ahmad, Aamir. 2013. “Pathways to Breast Cancer Recurrence.” *ISRN Oncology* 2013:1–16. doi: 10.1155/2013/290568.

Aryawan, I. Trisna Komang. 2018. “Karakteristik Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia Dan Sosiodemografi Pada Penderita Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat (Rsup) Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013.” *2018* 7(8).

Biganzoli, Elia, Christine Desmedt, Marco Fornili, Evandro de Azambuja, Nathalie Cornez, Fernand Ries, Marie Thérèse Closon-Dejardin, Joseph Kerger, Christian Focan, Angelo Di Leo, Jean Marie Nogaret, Christos Sotiriou, Martine Piccart, and Romano Demicheli. 2017. “Recurrence Dynamics of Breast Cancer According to Baseline Body Mass Index.” *European Journal of Cancer* 87:10–20. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.007.

Chansakul, Thanissara, Kenny C. Lai, and Priscilla J. Slanetz. 2012. “The Postconservation Breast: Part 2, Imaging Findings of Tumor Recurrence and Other Long-Term Sequelae.” *American Journal of Roentgenology* 198(2):331–43. doi: 10.2214/AJR.11.6881.

Ditsatham, Chagkrit, Areewan Somwangprasert, Kirati Watcharachan, Phanchaporn Wongmaneerung, and Jiraporn Khorana. 2016. “Factors Affecting Local Recurrence and Distant Metastases of Invasive Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery in Chiang Mai University Hospital.” *Breast Cancer: Targets and Therapy* 8:47–52. doi: 10.2147/BCTT.S99184.

Ecker, Brett L., Jun Y. Lee, Christopher J. Sterner, Aaron C. Solomon, Dhruv K. Pant, Fei Shen, Javier Peraza, Lauren Vaught, Samyukta Mahendra, George K. Belka, Tien Chi Pan, Kathryn H. Schmitz, and Lewis A. Chodosh. 2019. “Impact of Obesity on Breast Cancer Recurrence and Minimal Residual Disease.” *Breast Cancer Research* 21(1):1–16. doi: 10.1186/s13058-018-1087-7.

Eveline, Kezia, Heru Purwanto, and Pudji Lestari. 2017. “Faktor Klinis Dan Histopatologi Serta Hubungannya Dengan Kekambuhan Pascaoperasi Pada Pasien Kanker Payudara Di RSUD Dr. Soetomo, Januari–Juni 2015.” *Indonesian Journal of Cancer* 11(2).

He, Xiang Ming, and De Hong Zou. 2017. “The Association of Young Age with Local Recurrence in Women with Early-Stage Breast Cancer after Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis.” *Scientific Reports* 7(1):1–13. doi: 10.1038/s41598-017-10729-9.

Lafourcade, Alexandre, Mathilde His, Laura Baglietto, Marie Christine Boutron-Ruault, Laure Dossus, and Virginie Rondeau. 2018. “Factors Associated with Breast Cancer Recurrences or Mortality and Dynamic Prediction of Death Using History of Cancer Recurrences: The French

E3N Cohort.” *BMC Cancer* 18(1):1–9. doi: 10.1186/s12885-018-4076-4.

Lee, Eun Shin, Wonshik Han, Min Kyoon Kim, Jongjin Kim, Tae kyung Yoo, Moo Hyun Lee, Kyung Hun Lee, Tae Yong Kim, Hyeong Gon Moon, Seock Ah Im, Dong Young Noh, and Eun Sook Lee. 2016. “Factors Associated with Late Recurrence after Completion of 5-Year Adjuvant Tamoxifen in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer.” *BMC Cancer* 16(1):1–7. doi: 10.1186/s12885-016-2423-x.

Mardiana, Ayu, and Lia Kurniasari. 2021. “Hubungan Pengetahuan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Kalimantan Timur.” *Borneo Student Research* 2(2).

Ono, Yuka, Michio Yoshimura, Kimiko Hirata, Chikako Yamauchi, Masakazu Toi, Eiji Suzuki, Masahiro Takada, Masahiro Hiraoka, and Takashi Mizowaki. 2019. “The Impact of Age on the Risk of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-Conserving Therapy in Breast Cancer Patients with a > 5 Mm Margin Treated without Boost Irradiation.” *Radiation Oncology* 14(1):1–8. doi: 10.1186/s13014-019-1327-8.

Penelitian, Artikel. 2018. “PENGARUH.” 7(4).

Sun, Li, Yulan Zhu, Qi Qian, and Liming Tang. 2018. “Body Mass Index and Prognosis of Breast Cancer.” *Medicine (United States)* 97(26). doi: 10.1097/MD.00000000000011220.

Tsai, Chang Hung, Huan Fa Hsieh, Ting Wei Lai, Pei Tseng Kung, Wei Yin Kuo, and Wen Chen Tsai. 2020. “Effect of Multidisciplinary Team Care on the Risk of Recurrence in Breast Cancer Patients: A National Matched Cohort Study.” *Breast* 53:68–76. doi: 10.1016/j.breast.2020.07.001.

Wangchinda, Pattaraporn, and Suthinee Ithimakin. 2016. “Factors That Predict Recurrence Later than 5 Years after Initial Treatment in Operable Breast Cancer.” *World Journal of Surgical Oncology* 14(1):1–8. doi: 10.1186/s12957-016-0988-0.

NP 1 : Herdiana

by Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur

Submission date: 27-Jun-2024 02:56PM (UTC+0800)

Submission ID: 2190877890

File name: HERDIANA_1811102415046_NASPUB_Perpus.docx (38.55K)

Word count: 4811

Character count: 29900

NP 1 : Herdiana

ORIGINALITY REPORT

25%

SIMILARITY INDEX

23%

INTERNET SOURCES

14%

PUBLICATIONS

13%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	media.neliti.com Internet Source	2%
2	jurnal.harianregional.com Internet Source	1%
3	ejournal.warmadewa.ac.id Internet Source	1%
4	stikespanakkukang.ac.id Internet Source	1%
5	jurnal.untan.ac.id Internet Source	1%
6	dspace.umkt.ac.id Internet Source	1%
