

5. HUBUNGAN REAKSI LIMFOSIT DENGAN DERAJAT

by Istiana Istiana

Submission date: 15-Oct-2020 12:23PM (UTC+0700)

Submission ID: 1415757454

File name: 5._HUBUNGAN_REAKSI_LIMFOSIT_DENGAN_DERAJAT.pdf (296.9K)

Word count: 2982

Character count: 18360

1
**HUBUNGAN REAKSI LIMFOSIT DENGAN DERAJAT
KEGANASAN KANKER SERVIKS DI RSUD ULIN
BANJARMASIN PERIODE JANUARI-DESEMBER 2013**

Ahmad Marzuki Rifki Hanafi¹, Ika Kustiyah Oktavianti², Istiana³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran
Universitas Lambung Mangkurat.

²Bagian Ilmu Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin/Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.

³Bagian Ilmu Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat
Banjarmasin.

Email Korespondensi : rifki.hanafi@gmail.com

Abstract: Cervix cancer is a malignancy in women at most 3rd in the world, which occurs in the cervix uteri. Etiologic factor of cervix cancer is infection with human papilloma virus (HPV). Lymphocyte very important role in eradicating cancer cells. However, cervix cancer mortality rates remain high, especially in poor differentiated grade. This may be related to the level of mixed lymphocyte reaction and depending on the status of the tumor grade. This study aimed to determine the correlation between lymphocyte reaction with tumor grade in patients with cervix cancer in RSUD Ulin Banjarmasin period from January to December 2013. The study design was observational analytic study with cross-sectional approach. The data were taken in the form of primary data in the form of checks degrees lymphocytes with a microscope. The population is all women who underwent histopathological examination in RSUD Ulin period from January to December 2013. The sample was taken by purposive sampling as many as 56 people who had met the inclusion criteria. The results showed that the incidence of cervix cancer well-differentiated at most that 25 cases (44%) and lymphocyte reaction that many are mild lymphocyte reaction as much as 33 cases (59%). Somers'd test analysis in the study obtained value (aprox sig. = 0.761). These results indicate that there is no significant correlation between lymphocyte reaction with tumor grade cervix cancer in RSUD Ulin period from January to December 2013.

Keywords: cervix cancer, tumor grade, lymphocyte reaction

ABSTRAK: Kanker serviks merupakan keganasanyang terjadi di serviks uteri pada wanita paling banyak ke-3 di dunia.Faktor etiologi dari kanker serviks adalah infeksi *human papilloma virus* (HPV). Peran limfosit sangat penting dalam membasmi sel kanker. Namun, angka kematian kanker serviks tetap tinggi, terutama pada derajat keganasan buruk. Hal ini mungkin terkait tingkat reaksi limfosit yang beragam dan tergantung pada status derajat keganasan kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antarareaksi limfosit denganderajat keganasan pada penderita kanker serviks di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Desember 2013. Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Data yang diambil berupa data primer yaitu berupa pemeriksaan derajat limfosit dengan mikroskop. Populasi adalah semua wanita yang menjalani pemeriksaan histopatologi di RSUD Ulin periode Januari-Desember 2013. Sampel diambil secara *purposive sampling* sebanyak 56 orang yang telah memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan

bahwa kejadian kanker serviks derajat keganasan baik paling banyak yaitu 25 kasus (44%) dan reaksi limfosit yang banyak adalah reaksi limfosit ringan sebanyak 33 kasus (59%). Analisis uji somers'd pada penelitian didapatkan nilai (*approx sig.* = 0,761). Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat keganasan dengan reaksi limfosit.

Kata-kata kunci: kanker serviks, derajat keganasan, reaksi limfosit

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan keganasan leher rahim (serviks) yang sangat banyak terjadi. Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2008, kanker serviks menempati urutan ke-3 keganasan yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia. Kejadian kanker serviks menyebabkan 275.000 kematian, dimana sekitar 88% terjadi di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk Indonesia¹. Menurut Yayasan Kanker Indonesia (YKI) tahun 2008, diperkirakan 52 juta perempuan Indonesia berisiko terkena kanker serviks, dan 36% wanita dari seluruh penderita kanker adalah pasien kanker serviks. Mortalitas kanker serviks masih tinggi sekitar 90% terdiagnosis pada stadium invasif, lanjut bahkan terminal. Di wilayah Kalimantan Selatan, tercatat cukup tinggi yaitu 63 penderita kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Ulin Banjarmasin selama tahun 2008²⁻⁵.

Sejauh ini, infeksi HPV di saluran kelamin wanita merupakan penyebab utama kanker serviks. HPV 16 dan HPV 18 paling sering menjadi penyebab dan penentu keganasan kanker serviks. Virus HPV risiko tinggi tersebut akan mengekspresikan 2 protein yaitu E6 dan E7 yang terbukti bersifat onkogenik pada permukaan membran sel terinfeksi. Namun, kebanyakan kasus infeksi HPV sembuh dengan sendirinya pada orang yang sistem imunnya bagus dan hanya sekitar 2-3% dari pasien yang akan mengalami displasia⁶.

Penentuan derajat keganasan ini sangat berfungsi untuk

menentukan keagresifan atau sifat biologis dari sel kanker. Derajat keganasan juga berpengaruh terhadap prognosis kanker serviks. Derajat keganasan baik mempunyai angka bertahan hidup dalam 5 tahun sekitar 85%, sedangkan derajat keganasan sedang sampai buruk hanya sekitar 57%⁷.

Tubuh manusia memiliki fungsi protektif terhadap kanker, salah satunya adalah reaksi limfosit di sekitar sel kanker. Melalui protein E6 dan E7 yang dipresentasikan oleh sel imun alami, limfosit akan teraktivasi dan mudah mengenali sel yang terinfeksi HPV. Fungsi protektif dari limfosit diketahui mencegah progresivitas dan memperbaiki prognosis kanker serviks⁷. Fungsi ini dilakukan oleh limfosit T dan limfosit B yang aktif dalam jaringan^{8,9}. Sebaliknya, kegagalan reaksi limfosit lokal disebabkan oleh keadaan immunosupresif penderita akibat kanker, sehingga meningkatkan kecepatan pertumbuhan tumor dan resiko metastasis^{10,11}. Sehingga reaksi limfosit sangat penting dalam menangkal kanker serviks.

Peranan reaksi limfosit terhadap derajat keganasan kanker serviks belum begitu jelas. Secara teoritis, derajat keganasan berperan dalam sifat keagresifan sel kanker, sedangkan limfosit berperan mencegah progresivitas kanker. Namun, angka kematian derajat keganasan khususnya yang berderajat keganasan jelek lebih tinggi dibanding tipe yang lain. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut apakah reaksi limfosit lokal merupakan faktor yang dapat mempengaruhi derajat keganasan kanker serviks. Sehingga pemberian

terapi pada penderita dengan kondisi sistem imun tertentu bisa direncanakan lebih efektif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan penelitian *observasional analitik* dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua wanita yang menjalani pemeriksaan histopatologi di RSUD Ulin periode Januari-Desember 2013. Sampel penelitian adalah sebagian dari populasi, yang memenuhi kriteria inklusi dan teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu *purposive sampling*.

Instrumen yang digunakan untuk pengumpulan data dalam penelitian ini adalah sediaan hasil biopsi kanker serviks dan mikroskop. Variabel bebas pada penelitian ini adalah reaksi limfosit sedangkan variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat keganasan. Variabel pengganggu antara lain kondisi sediaan hasil biopsi yang buram, kotor dan standarisasi alat.

Tahap pelaksanaan berupa mengumpulkan data primer penelitian berupa reaksi limfosit. Kemudian mencatat derajat keganasan dari sediaan hasil biopsi yang telah tercatat di buku registrasi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Desember 2013.

Data yang diperoleh dimasukkan dalam tabel 3x3 untuk dianalisis, kemudian diamati adakah hubungan antara dua variabel. Analisis data dilakukan dengan analisis uji somers' D (tabel 3x3) dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai hubungan reaksi limfosit dengan derajat keganasan di RSUD Ulin Banjarmasin mengambil data dari lembar registrasi pasien periode Januari-Desember tahun 2014. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni-Oktober 2014. Sampel dipilih secara *purposive sampling* sesuai dengan definisi operasionalnya dan didapatkan sampel penelitian sebanyak 56 orang.

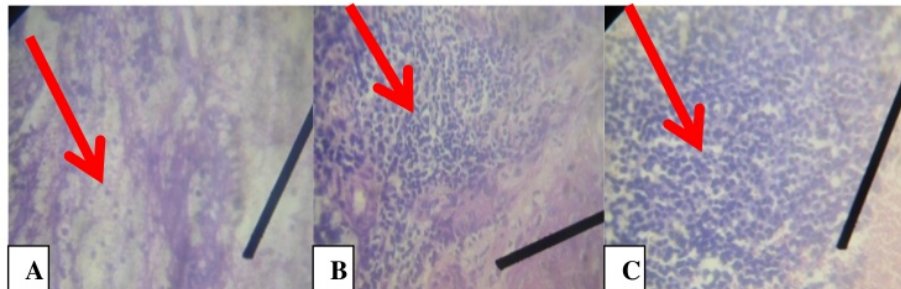
Seluruh data yang diperoleh dari hasil penelitian sampel penelitian tersebut terbagi dalam 3 kelompok: 25 (44%) derajat keganasan baik, 24 (42,8%) derajat keganasan sedang, 7 (12,5%) derajat keganasan buruk. Rata-rata derajat keganasan paling banyak ini sejalan dengan penelitian Clarissa bahwa derajat keganasan yang paling sering adalah derajat keganasan ringan dan sedang yaitu 43,5% dan 41,5%¹².

Hasil penelitian reaksi limfosit ringan paling banyak terdapat pada derajat keganasan sedang, yaitu sebanyak 17 kasus (30%). Reaksi limfosit sedang paling banyak terdapat pada derajat keganasan ringan sebanyak 9 kasus (16,1%). Reaksi limfosit berat tertinggi pada derajat keganasan ringan yaitu 3 kasus (5,3%). Hal ini mengindikasikan bahwa terdapat variasi reaksi limfosit pada masing-masing derajat keganasan. Sehingga derajat keganasan bukan satu-satunya faktor yang mempengaruhi jumlah limfosit yang tersebar pada jaringan tumor. Salah satu faktor yang bisa mempengaruhi sebaran limfosit pada sel kanker adalah lolosnya sel kanker dari proses *immunosurveilans* pada pasien imunosupresif¹³. Hasil uji analisis

somers D menunjukkan nilai p sebesar 0,761. Karena nilai $p > 0,05$, maka ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan reaksi limfosit dengan derajat keganasan di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Desember 2013.

Hasil penelitian juga menggambarkan bahwa derajat reaksi limfosit paling banyak terjadi adalah reaksi limfosit ringan yaitu sebanyak 59%. Salah satu faktor yang bisa mempengaruhi sebaran limfosit

pada sel kanker adalah lingkungan immunosupresif (14). Pada kondisi immunosupresif, sel kanker memperoleh kekebalan terhadap serangan sel imun, akibatnya limfosit dan sel imun adaptif lainnya tak mampu mengenali sel kanker. Hal ini akan menyebabkan proliferasi limfosit tidak terjadi. Sehingga pada kanker dijumpai reaksi limfosit ringan.



Gambar 1 Gambaran Hasil Penelitian: A. Reaksi Limfosit Ringan, B. Reaksi Limfosit Sedang, C. Reaksi Limfosit Berat

Hasil penelitian pada gambar 1 bisa terlihat reaksi limfosit pada jaringan kanker serviks ditemukan beragam. Keberagaman ini justru terjadi dalam satu jenis derajat keganasan. Pada penelitian ini didapatkan reaksi limfosit ringan paling banyak terjadi dibandingkan reaksi limfosit sedang atau berat. Reaksi limfosit sedang dan berat diduga terjadi akibat peningkatan rangsangan antigenik kuat dari sel kanker untuk limfosit dan menyebabkan peningkatan aktivitas proliferasi limfosit. Di sisi lain, ini menunjukkan bahwa limfosit dengan aktivitas proliferasi lebih rendah mungkin tidak menjalankan fungsi efektor yang cukup karena

lingkungan immunosupresif dalam jaringan kanker. Sehingga, variasi reaksi limfosit pada sel kanker sangat mungkin terjadi tergantung pada fungsi limfosit¹⁵.

Untuk mengetahui hubungan antara derajat keganasan dan reaksi limfosit pada penderita kanker serviks di RSUD Ulin tahun 2013, dilakukan perhitungan untuk menguji hipotesis dengan menggunakan analisis uji somer's d. Hasil penelitian didapatkan nilai $p=0,761$, karena nilai $p > 0,05$, maka didapatkan hasil bahwa hipotesis ditolak. Oleh karena itu, secara statistik dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat keganasan dengan reaksi limfosit pada penderita

kanker serviks di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2013.

Pada penelitian Rauser *et al.* juga didapatkan hasil yang sama, yaitu tidak terdapat hubungan antara reaksi limfosit dengan *grading* tumor pada karsinoma esofagus ($p=0,091$). Pada penelitian tersebut, terdapat penurunan kadar limfosit yang dihubungkan dengan peningkatan nodus limfatikus metastasis ($p=0,065$)¹⁶. Peningkatan nodus limfatikus inilah yang diduga sebagai salah satu faktor sel kanker melarikan diri dari sel imun¹⁶. Namun, pada penelitian tersebut tidak dijelaskan alasan mengapa tidak terdapat hubungan.

Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Nakano *et al.* (2001) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara derajat keganasan dengan reaksi limfosit pada karsinoma di ginjal. Dari 221 pasien karsinoma ginjal yang paling dominan terjadi adalah tipe derajat keganasan jelek. Pada penelitian tersebut didapatkan banyak sekali infiltrasi limfosit pada derajat keganasan jelek karsinoma ginjal dibandingkan dengan derajat keganasan yang lain. Hal ini menyatakan bahwa sel-sel imun meningkat seiring dengan meningkatnya derajat keganasan, diduga karena peningkatan dari antigen sel tumor atau dengan kata lain reaksi limfosit berhubungan positif dengan derajat keganasan pada karsinoma ginjal¹⁵. Sedangkan pada penelitian ini secara statistik menyatakan bahwa reaksi limfosit tidak berhubungan dengan derajat keganasan diduga karena penelitian ini menghitung jumlah limfosit secara keseluruhan tidak spesifik seperti CD4+ dan CD8+ yang dilakukan para peneliti sebelumnya¹⁷. Ini artinya bahwa

pada kanker serviks baik atau jelek derajat keganasan, reaksi limfosit tidak mengalami peningkatan atau penurunan. Hal ini mengindikasikan bahwa derajat keganasan bukan faktor yang menyebabkan tinggi atau rendahnya reaksi limfosit yang ditimbulkan pada penelitian ini tetapi ada faktor lain yang mempunyai pengaruh yang lebih dominan¹⁸.

Banyak faktor yang mempengaruhi tinggi atau rendahnya reaksi limfosit terhadap kanker. Salah satunya adalah fungsi dari sel imun alami seperti sel *natural killer* (NK). Normalnya, sel kanker akan dikenali oleh sel NK dan dipresentasikan ke limfosit melalui MHC-I. Apabila proses pengenalan ini berjalan baik, maka limfosit akan merespon berupa pengeluaran sitokin untuk melakukan proliferasi limfosit itu sendiri. Sehingga pada beberapa orang bisa dilihat memiliki respon imun yang berat¹⁸. Namun, fungsi NK ini tidak selalu berfungsi adekuat dalam mengenalkan sel kanker ke limfosit. Tidak aktifnya limfosit ini berpengaruh terhadap penurunan produksi limfosit spesifik terhadap tumor tersebut. Limfosit tidak bisa memperbanyak diri. Hal ini disebabkan oleh *down-regulation* HLA kelas I dan *down-regulation* MHC kelas I¹⁷⁻¹⁹. akibatnya terjadi peningkatan reaksi limfosit derajat ringan dibanding yang lain.

Selain fungsi sel imun alami yang terganggu, aktivitas dari sel kanker juga turut menyebabkan gangguan terhadap reaksi limfosit. Menurut hipotesis, sel kanker bisa merusak sel imun dengan cara melewati proses *immunoediting*. *Immunoediting* dibagi menjadi 3 fase: *elimination*, *equilibrium* dan *escape*²⁰. Pada fase *elimination* dan *equilibrium*, beberapa sel tumor

telah berhasil melakukan mutasi genetik lebih banyak dan mendapatkan beberapa fitur yang memungkinkan mereka untuk melarikan diri dari serangan kekebalan adaptif dengan cara mensekresikan zat immunosupresif seperti *transforming growth factor-β* (TGF-β), FoxP3+, IL-10, *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), ganglioside, ekspresi dari indoleamine 2,3-dioksigenase (IDO) dalam tumor, ekspresi dari tumor resisten pada jalur sitotoksik seperti mutasi dari gen yang mengkode FAS, mutasi gen yang mengkode TRAIL *receptor death receptor 5* (DR5), ekspresi yang berlebih dari antiapoptosis molekul FLIP dan BCL-XL^{14,20-22}. Selain itu, sel kanker juga bisa merekrut sel T *regulatory* yang berfungsi mengurangi jumlah limfosit yang beredar di daerah jaringan kanker. Menurut Ohani *et al.* meningkatnya stadium kanker berperan dalam turunya reaksi limfosit. Apabila semua itu terjadi, akhirnya tumor memasuki tahap terakhir fase melarikan diri (*escape*). Hal ini menjadi alasan kenapa pada penelitian ini didapatkan reaksi limfosit ringan lebih tinggi dibandingkan reaksi limfosit yang lain karena sel kanker telah berhasil menekan fungsi sistem imun terutama limfosit²³. Sedangkan reaksi limfosit derajat berat biasanya hanya terjadi pada stadium awal kanker serviks²⁴. sehingga pada penelitian ini disimpulkan tidak terdapat hubungan karena banyak faktor yang berhasil mengganggu reaksi limfosit dan hasilnya jadi tidak bermakna.

PENUTUP

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada hubungan reaksi limfosit dengan derajat keganasan di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Desember 2013 ($p=0,761$).

Saran dari peneliti agar dilakukan penelitian dengan metode imunohistokimia yang lebih spesifik dan penambahan sampel yang banyak agar didapatkan hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nancy S, Holger S, Julia G, Paul B, Hugo DV, Awad T. WHO guidelines use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Switzerland:WHO, 2011.
2. Rasjidi I. Panduan penatalaksanaan kanker ginekologi. Jakarta: EGC, 2007.
3. Yayasan Kanker Indonesia. 52 juta perempuan di indonesia berisiko kanker serviks 2008. (<http://cpddokter.com>, diakses 8 Desember 2013).
4. Sjamsuddin S. Pencegahan dan deteksi dini kanker serviks. *Cermin Dunia Kedokteran* 2001;133:8-13.
5. Surwiyoga, I Ketut. Tes human papillomavirus sebagai skrining alternatif kanker serviks. *Cermin Dunia Kedokteran* 2006;151:29-32.
6. Nicol AF, Fernandes ATG, Almeida M da GB. Immune respon incervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of

- human immunodeficiency virus-1 co-infection Review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100:1-12.
7. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. Functional attributes of mucosal immunity in cervical intraepithelial neoplasia and effects of hiv infection. Cancer Research 2004 Sep; 64:6766-74.
 8. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MIE, Kwappenberg KMC, van der Hulst JM, Drijfhout JW, et al. High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. Cancer Research 2007; 67:354-61.
 9. O'Brien PM, Tsirimonaki E, Coomber DW, Millan DW, Davis JA, Campo MS. Immunoglobulin genes expressed by B-lymphocytes infiltrating cervical carcinomas show evidence of antigen-driven selection. Cancer Immunol Immunother 2001; 50(10):523-32.
 10. Chiou SH, Sheu BC, Chang WC, Huang SC, Ho HN. Current concepts of tumor-infiltrating lymphocytes in human malignancies. Journal of Reproductive Immunology 2005;67(1):35-50.
 11. Sheu BC, Hsu SM, Ho HN, Lin RH, Torng PL, Huang SC. Reversed CD4/CD8 ratios of tumor infiltrating lymphocytes are correlated with the progression of human cervical carcinoma. Cancer 1999 Oct;86(8):1537-4340.
 12. Clarisa A. Respon limfosit lokal pada kejadian rekurensi kanker serviks di rumah sakit dr. kariadi semarang. Karya Tulis Ilmiah. Semarang: FK UNDIP, 2009.
 13. Fatmah. Respon imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut. Makara Kesehatan 2006;10(1):47-53.
 14. Jeremy B. Swann and Mark J. Smyth. Immune surveillance of tumors. J. Clin. Invest 2007;117:1137-1146.
 15. Nakano O, Sato M, Naito Y. Proliferative activity of intratumoral CD8+ T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. Cancer Res 2001;61:5132-5136.
 16. Rauser S, Langer R, Tschernitz S, Gais P, Jütting U, Feith M, et al. High number of CD45RO+ tumor infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in non-metastasized (stage I-IIA) esophageal adenocarcinoma. BMC Cancer 2010;10:608.
 17. Naito Y, Saito K, Shiiba K. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. Cancer Res 1998;58:3491-3494.

18. Ekaterina S. Jordanova, Arko Gorter, Ouissam Ayachi, et al. Human Leukocyte Antigen Class I, MHC Class I Chain-Related Molecule A, and CD8+/Regulatory T- Ratio: Which Variable Determines Survival of Cervical Cell Cancer Patients?. *Clin Cancer Res* 2008;14:2028-2035. infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. *Cancer Res* 2007;67(1):354-361.
19. Deschoolmeester V, Marc B, Van Marck, Weyler J, Vermeulen P, Filip Lardon, et al. Tumor infiltrating lymphocytes: an intriguing player in the survival of colorectal cancer patients. *BMC Immunology* 2010; 11:19.
20. Chen Z, Chen X, Zhou E, Ganlong C, Ke Qian, Xia Wu, et al. Intratumoral CD8+ cytotoxic lymphocyte is a favorable prognostic marker in node-negative breast cancer. *PloS ONE* 2014; 9: 1-12.
21. Veljkovic M, Katic V, Papovic J. Effects of oral contraception on carcinogenesis. *Medicine and Biology* 2004;11:11-15.
22. Munir D. Respon imun pada kanker. *Dexa Medica* 2006;3:148-152.
23. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumorinfiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immunity* 2007; 7: 1-9.
24. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MI, Kwappenberg KM, van derJM, Drijfhout JW, et al. High number of intraepithelial CD8+ tumor-

5. HUBUNGAN REAKSI LIMFOSIT DENGAN DERAJAT

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

[documents.mx](#)

Internet Source

2%

2

[febrasgo.com.br](#)

Internet Source

2%

3

[eprints.qut.edu.au](#)

Internet Source

2%

Exclude quotes On

Exclude matches < 2%

Exclude bibliography On